(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7592601号
(P7592601)

(45)発行日　令和6年12月2日(2024.12.2)

(24)登録日　令和6年11月22日(2024.11.22)

(51)国際特許分類		FI		
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	116
A61P 43/00 (2006.01)		C07D	471/04	CSP
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	43/00	111
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/00	
A61K 31/519 (2006.01)		A61P	35/02	

請求項の数　84　（全439頁）　最終頁に続く

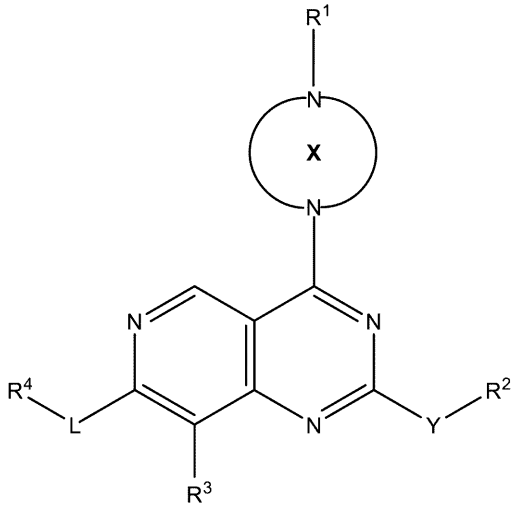
(21)出願番号　特願2021-540128(P2021-540128)
(86)(22)出願日　令和2年1月9日(2020.1.9)
(65)公表番号　特表2022-517222(P2022-517222A)
(43)公表日　令和4年3月7日(2022.3.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/012906
(87)国際公開番号　WO2020/146613
(87)国際公開日　令和2年7月16日(2020.7.16)
審査請求日　令和4年12月23日(2022.12.23)
(31)優先権主張番号　62/790,757
(32)優先日　平成31年1月10日(2019.1.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　518229401
ミラティ セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０８５４３、プリンストン、ルート・２０６・アンド・プロビンス・ライン・ロード
(73)特許権者　504344509
アレイ バイオファーマ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド、ボールダー、 ウォールナット ストリート ３２００
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｃ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物、
【化１】



式（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
Ｘが、４～１２員の飽和または部分飽和の単環式環、架橋環、スピロ環式環、または縮合二環式環であり、前記飽和または部分飽和単環式環が、１個以上のＲ^{8}で任意に置換されており、
Ｙが、結合、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{5}であり、
Ｒ^{1}が、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）
【化２】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$または－ＳＯ$_{2}$Ｃ（Ｒ^{A}）
【化３】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、
Ｒ^{2}が、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルキルアミニルアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、－Ｚ－ＮＲ^{5}ＳＯ$_{2}$Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、－Ｚ－ＮＲ^{5}Ｒ^{10}、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、前記Ｚ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルの各々が、１個以上のＲ^{9}で任意に置換され得、
各Ｚが、Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、
Ｒ^{3}が、独立して、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロゲン、ＣＮ、－Ｏ－ハロアルキル、または－ＯＲ^{5}であり、
Ｌが、結合であり、
Ｒ^{4}が、アリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールおよびヘテロアリールの各々が、１個以上のＲ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{9}から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され得、
各Ｒ^{5}が、独立して、水素またはＣ１－Ｃ３アルキルであり、
Ｒ^{6}が、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、前記シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールの各々が、１個以上のＲ^{7}で任意に置換され得、
各Ｒ^{7}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはＱ－ハロアルキルであり、式中、Ｑが、ＯまたはＳであり、
各Ｒ^{8}が、オキソ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、ヘテロアルキル、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはハロＣ１－Ｃ３アルキルであり、前記Ｃ１－Ｃ３アルキルが、シアノ、ハロゲン、－ＯＲ^{5}、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはヘテロアリールで任意に置換され得、
各Ｒ^{9}が、独立して、水素、オキソ、アシル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミニル、ジアルキルアミドアルキル、またはジアルキルアミニルアルキルであり、前記Ｃ１－Ｃ６アルキルが、シクロアルキルで任意に置換され得、
各Ｒ^{10}が、独立して、水素、アシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヘテロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり、
Ｒ^{A}が、不在、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはヒドロキシアルキルであり、
各Ｒ^{B}が、独立して、水素、重水素、シアノ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、－ＺＮＲ^{5}Ｒ^{11}、

ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、式中、Ｒ^{11}がハロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、前記ヘテロシクリル部分が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されており、前記ヘテロアリールまたは前記ヘテロアリールアルキルの前記ヘテロアリール部分が、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されており、

【化４】

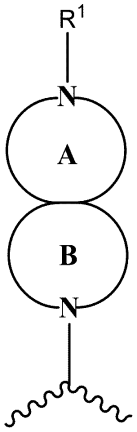
が三重結合である場合、Ｒ^{A}が、存在せず、Ｒ^{B}が、存在し、ｐが、１に等しいか、
または、

【化５】

が二重結合である場合、Ｒ^{A}が、存在し、Ｒ^{B}が、存在し、ｐが、２に等しいか、またはＲ^{A}、Ｒ^{B}、およびそれらが結合している炭素原子が、１個以上のＲ^{7}で任意に置換された５～８員の部分飽和シクロアルキルを形成し、
ｐが、１または２である、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】
Ｒ^{1}－Ｘが、

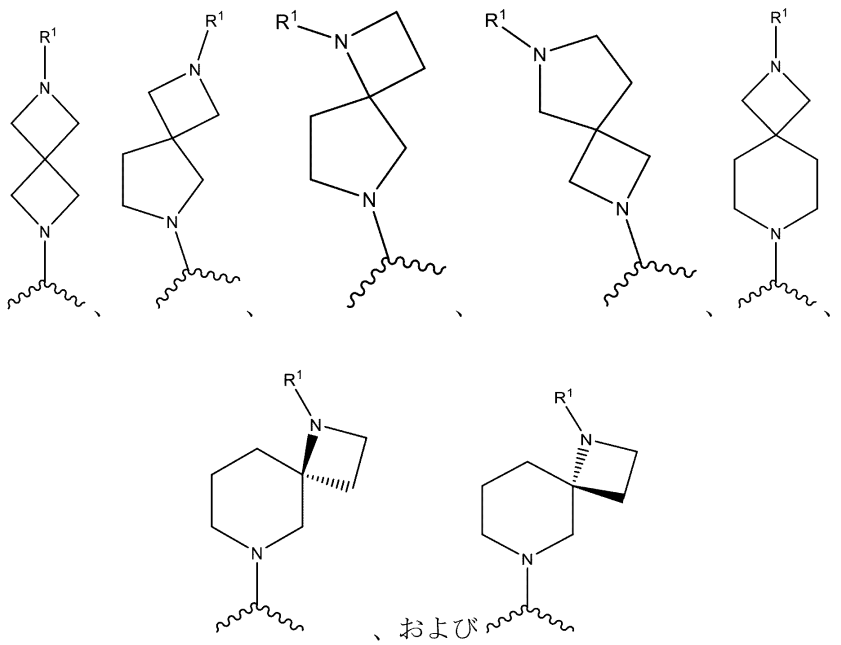
【化６】



であり、式中、前記スピロ環式環Ａまたは環Ｂが、１個以上のＲ^{8}で任意に置換されている、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
前記スピロ環（ｓｐｒｉｏｃｙｃｌｅ）が、

【化７】



からなる群から選択される、請求項２に記載の化合物。

【請求項４】

Ｘが、１個以上のＲ^{8}で任意に置換された飽和架橋環系である、請求項１に記載の化合物。

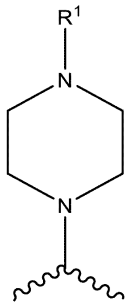
【請求項５】

前記飽和架橋環系が、ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル、ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル、またはジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イルである、請求項４に記載の化合物。

【請求項６】

Ｒ^{1}－Ｘが、

【化８】



であり、式中、前記ピペラジニル環が、１個以上のＲ^{8}で任意に置換されている、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

Ｒ^{1}が、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化９】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$である、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

【化１０】

が、二重結合であり、R^Aが、水素であり、ｐが、２であり、少なくとも１個のR^Bが、独立して、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、－ＺＮR^5R^{11}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、前記ヘテロシクリル部分が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、またはＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されている、請求項７に記載の化合物。

【請求項９】

前記少なくとも１個のR^Bが、ハロアルキルである、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

一方のR^Bが、ハロアルキルであり、他方のR^Bが、水素である、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

前記ハロアルキルが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである、請求項９または１０に記載の化合物。

【請求項１２】

前記二重結合が、Ｅ配置である、請求項７～１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

前記二重結合が、Ｚ配置である、請求項７～１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４】

【化１１】

が、二重結合であり、ｐが、２であり、各R^Bが、水素であり、R^Aが、重水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、またはヒドロキシアルキルである、請求項７に記載の化合物。

【請求項１５】

R^Aが、ハロゲンである、請求項１４に記載の化合物。

【請求項１６】

前記ハロゲンが、フッ素または塩素である、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１７】

前記ハロゲンが、フッ素である、請求項１６に記載の化合物。

【請求項１８】

Ｙが、結合であり、R^2が、水素である、請求項２～１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

Ｙが、Ｏである、請求項２～１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】

R^2が、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアミニルアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、シクロアルキル、－ＺＮR^5R^{10}、ヘテロシクリル、アラルキル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、前記Ｚ、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルアルキルの各々が、独立して、R^9で任意に置換されている、請求項１９に記載の化合物。

【請求項２１】

R^2が、１個以上のR^9で任意に置換されたヘテロシクリルアルキルである、請求項２０に記載の化合物。

【請求項２２】

前記ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリルが、独立して、アゼチジニル、メチルアゼチジニル、エチルアゼチジニル、イソプロピルアゼチジニル、ジフルオロアゼチジニル、ジメチルアミニルアゼチジニル、シクロアルキルアゼチジニル、ジメチルアゼチジニル、ジメチルメトキシアゼチジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、メチルピロリジニル、ジメチルピロリジニル、イソプロピルピロリジニル、シクロアルキルピロリジニル、シクロアルキルアルキルピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、フルオロピロリジニル、ジフルオロピロリジニル、（Ｎ－メチル）フルオロピロリジニル、（Ｎ－メチル）ジフルオロピロリジニル、メトキシエチルピロリジニル、（Ｎ－メチル）メトキシピロリジニル、フルオロエチルピロリジニル、ジフルオロエチルピロリジニル、ピペラジニル、ジメチルアミニルピロリジニル、モルホリニル、メチルモルホリニル、オキセタニル、メチルオキセタニル、１，４－オキサゼパニル、１，４－オキサジニル、ピペルジニル、メチルピペリジニルアシルピペルジニル、シアノピペルジニル、シクロアルキルピペルジニル、ハロピペルジニル、ジハロピペルジニル、フルオロピペルジニル、ジフルオロピペルジニル、アルコキシピペルジニル、ヘテロシクリルピペルジニル、ピロリドニル、ピペリジノニル、チオモルホリニル－１，１－ジオキシド、ヘキサヒドロフロ［３．２－ｂ］フラニル、（３Ｒ，３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－ヒドロキシヘキサヒドロフロ［３．２－ｂ］フラニル、テトラヒドロピラジニル、ヒドロキシエチルテトラヒドロピラジニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル、または２－メチル－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルである、請求項２１に記載の化合物。

【請求項２３】

前記ヘテロシクリルが、３，３－ジフルオロ－１－メチルピロリジニルである、請求項２２に記載の化合物。

【請求項２４】

前記ヘテロシクリルが、Ｎ－メチルピロリジニルである、請求項２２に記載の化合物。

【請求項２５】

前記ヘテロシクリルが、３－フルオロ－１－メチルピロリジニルである、請求項２２に記載の化合物。

【請求項２６】

前記ヘテロシクリルが、３－メトキシ－１－メチルピロリジニルである、請求項２２に記載の化合物。

【請求項２７】

前記ヘテロシクリルが、モルホリニルまたはオキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニルである、請求項２２に記載の化合物。

【請求項２８】

前記ヘテロシクリルが、テトラヒドロピラジニルまたはヒドロキシエチルテトラヒドロピラジニルである、請求項２２に記載の化合物。

【請求項２９】

前記ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分が、メチレン、エチレン、またはプロピレンである、請求項２２～２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】

R^2が、ジアルキルアミニルアルキルである、請求項２０に記載の化合物。

【請求項３１】

R^4が、１個以上のR^7で任意に置換されたアリールである、請求項２～３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３２】

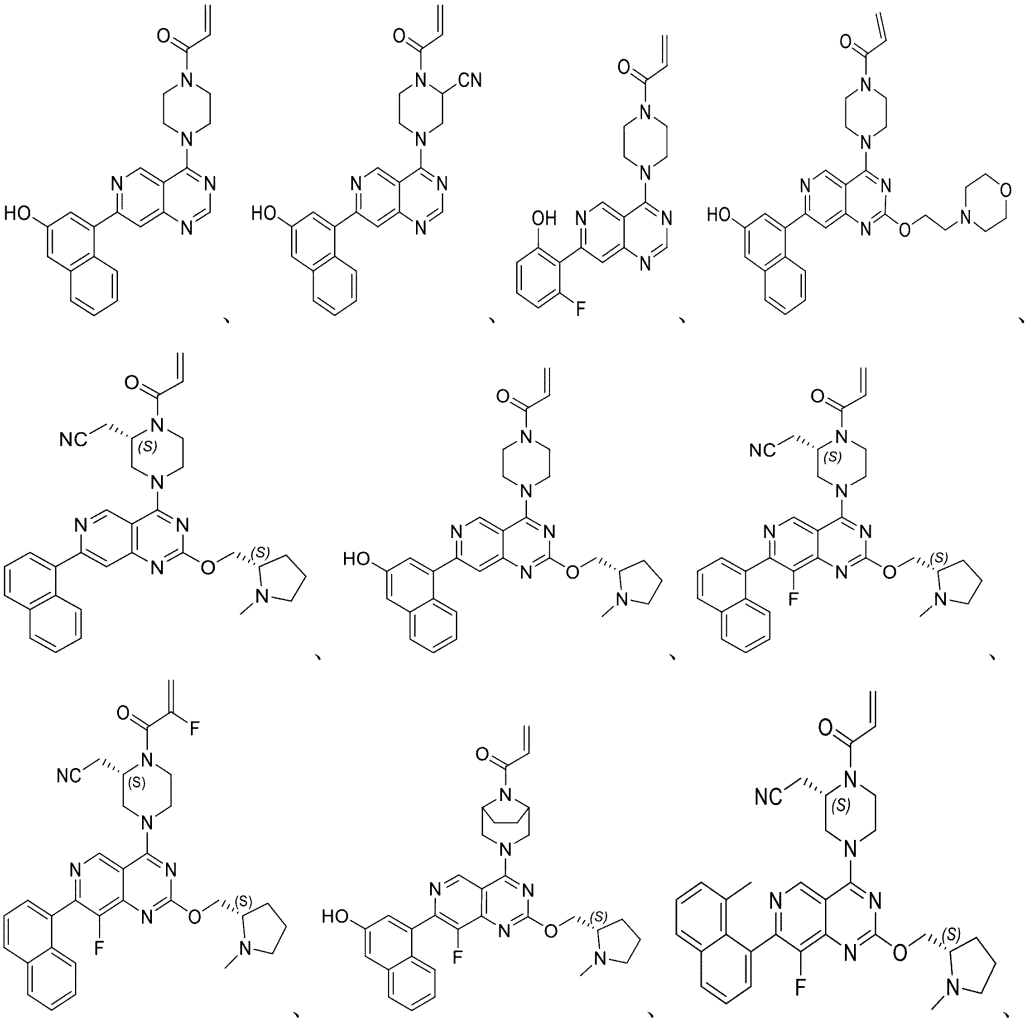
前記アリールが、１個以上のR^7で任意に置換されたフェニルおよびナフチルからなる群から選択される、請求項３１に記載の化合物。

【請求項３３】

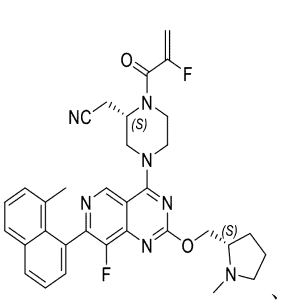
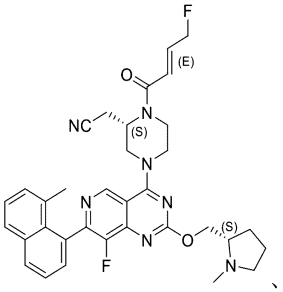
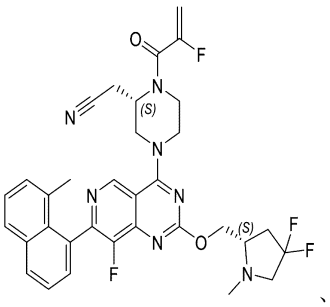
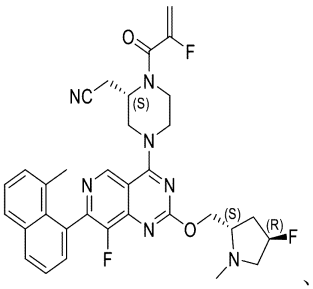
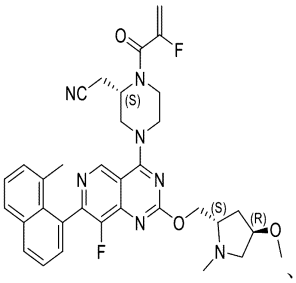
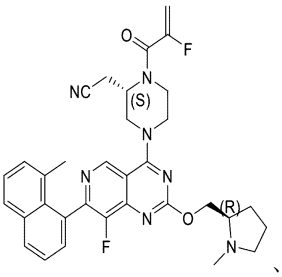
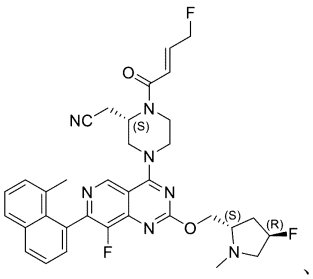
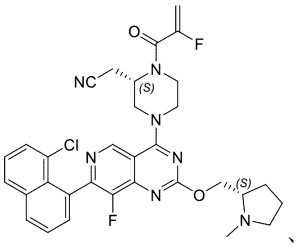
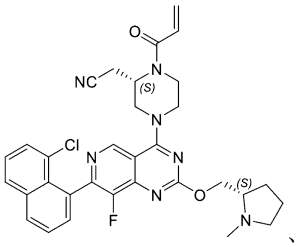
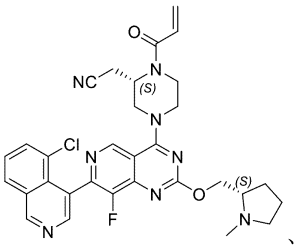
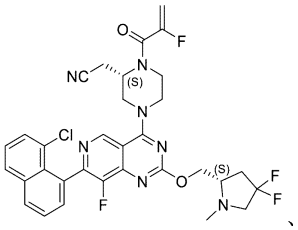
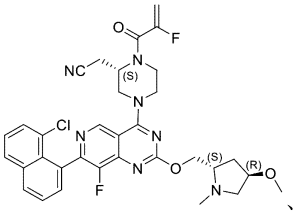
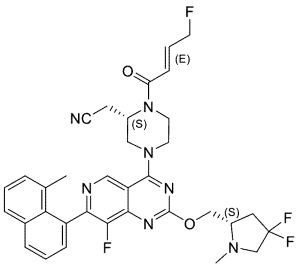
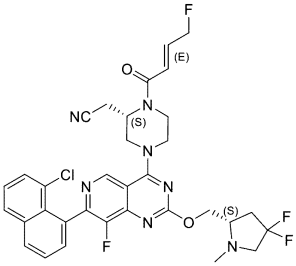
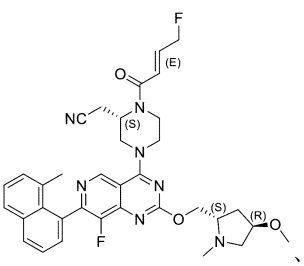
前記フェニルおよび前記ナフチルが、各々、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－

Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、およびアルコキシからなる群から選択される１個以上のＲ^{7}で任意に置換されている、請求項３２に記載の化合物。
【請求項３４】
Ｒ^{7}が、ハロゲンである、請求項３３に記載の化合物。
【請求項３５】
前記ハロゲンが、塩素またはフッ素である、請求項３４に記載の化合物。
【請求項３６】
Ｒ^{7}が、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、請求項３３に記載の化合物。
【請求項３７】
前記Ｃ１－Ｃ６アルキルが、メチルである、請求項３６に記載の化合物。
【請求項３８】
Ｒ^{4}が、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されたヘテロアリールである、請求項２～３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３９】
前記ヘテロアリールが、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されたインドイル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、またはベンゾ［ｄ］チアゾリルである、請求項３８に記載の化合物。
【請求項４０】
前記ヘテロアリールが、イソキノリニルであり、各々が、１個以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、アルコキシ、またはアミノで任意に置換されている、請求項３９に記載の化合物。
【請求項４１】
前記ヘテロアリールが、キノリニルまたはイソキノリニルであり、各々が、１個以上のアミノ、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、およびハロゲンで任意に置換されている、請求項３９に記載の化合物。
【請求項４２】
Ｒ^{3}が、水素、シアノ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、－Ｏ－ハロアルキル、－ＯＲ^{5}、またはハロゲンである、請求項２～４１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｒ^{3}が、Ｃ１－Ｃ３アルキルである、請求項４２に記載の化合物。
【請求項４４】
前記Ｃ１－Ｃ３アルキルが、メチルである、請求項４３に記載の化合物。
【請求項４５】
Ｒ^{3}が、ハロゲンである、請求項４２に記載の化合物。
【請求項４６】
前記ハロゲンが、フッ素または塩素である、請求項４５に記載の化合物。
【請求項４７】
Ｒ^{3}が、－Ｏ－ハロアルキルである、請求項４２に記載の化合物。
【請求項４８】
前記ハロアルキルが、フルオロエチルである、請求項４７に記載の化合物。
【請求項４９】
Ｒ^{3}が、－ＯＲ^{5}であり、式中、Ｒ^{5}が、水素である、請求項４２に記載の化合物。
【請求項５０】
Ｒ^{8}が、シアノ、ヘテロアルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、または－ＯＲ^{5}、シアノ、もしくはヘテロアリールで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルである、請求項２～４９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５１】
Ｒ^{8}が、シアノで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルである、請求項５０に記載の化合物。

【請求項５２】
Ｒ^{8}が、シアノメチルである、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５３】
Ｒ^{8}が、シアノである、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５４】
Ｘが、１個のＲ^{8}で置換されている、請求項５０～５３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５５】
Ｘが、非置換である、請求項２～４９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５６】
Ｘが、ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル、ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル、またはジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５７】
前記化合物が、
【化１２－１】



【化１２－２】

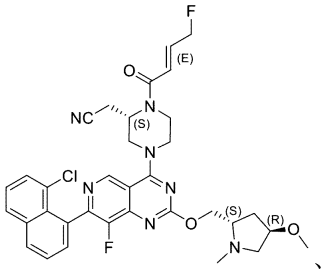
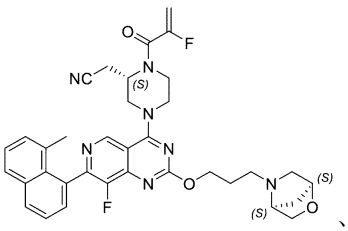
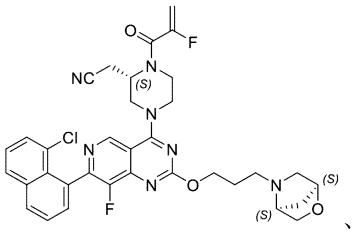
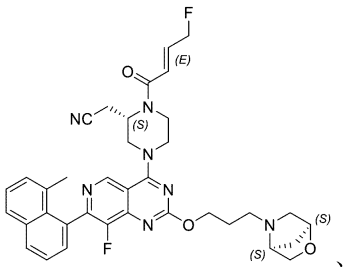
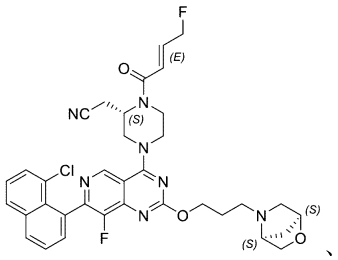
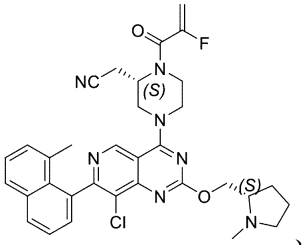
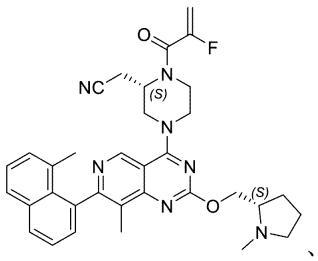
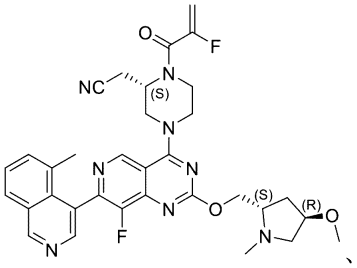
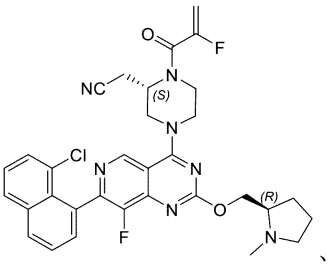
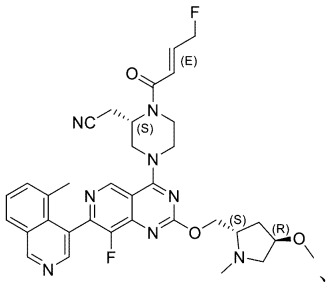
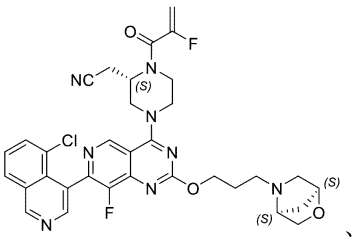
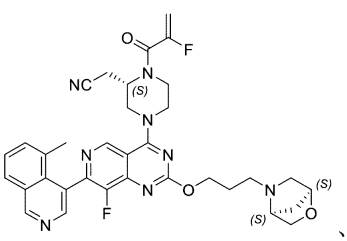
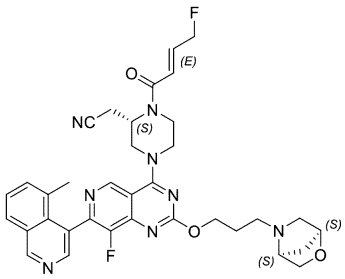
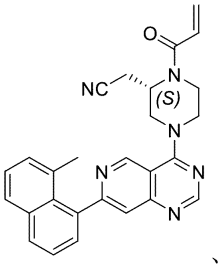
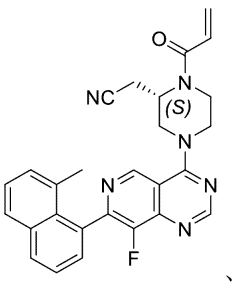

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１２－３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

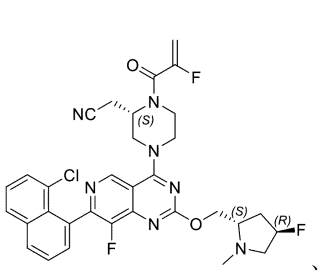
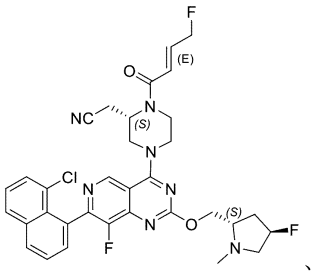
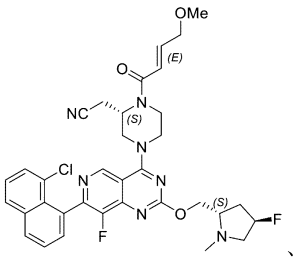
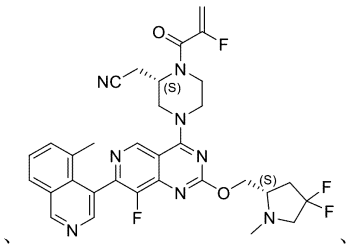
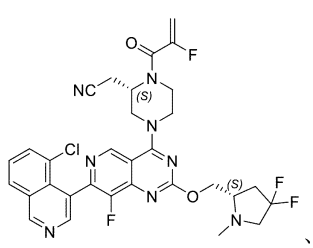
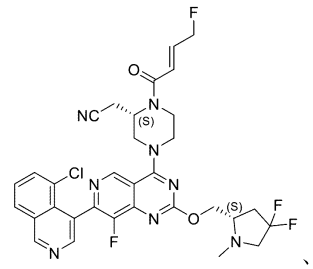
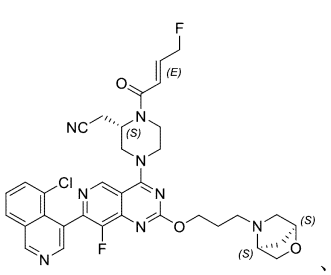
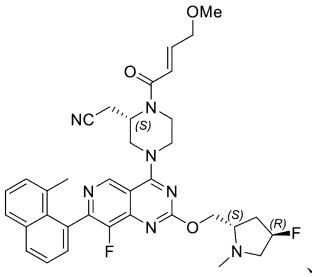
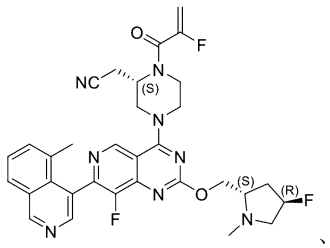
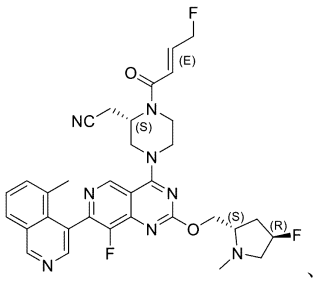
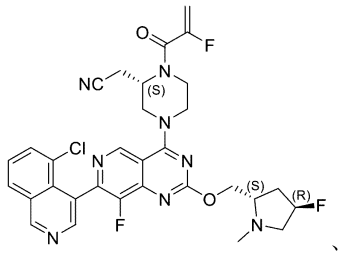
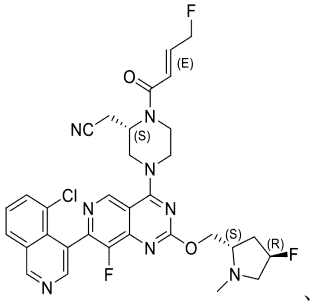
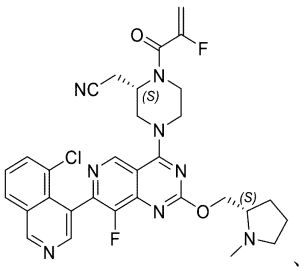
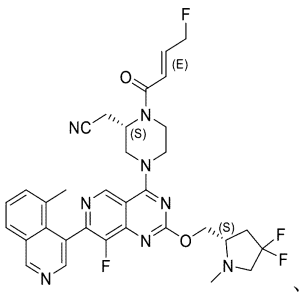
20

30

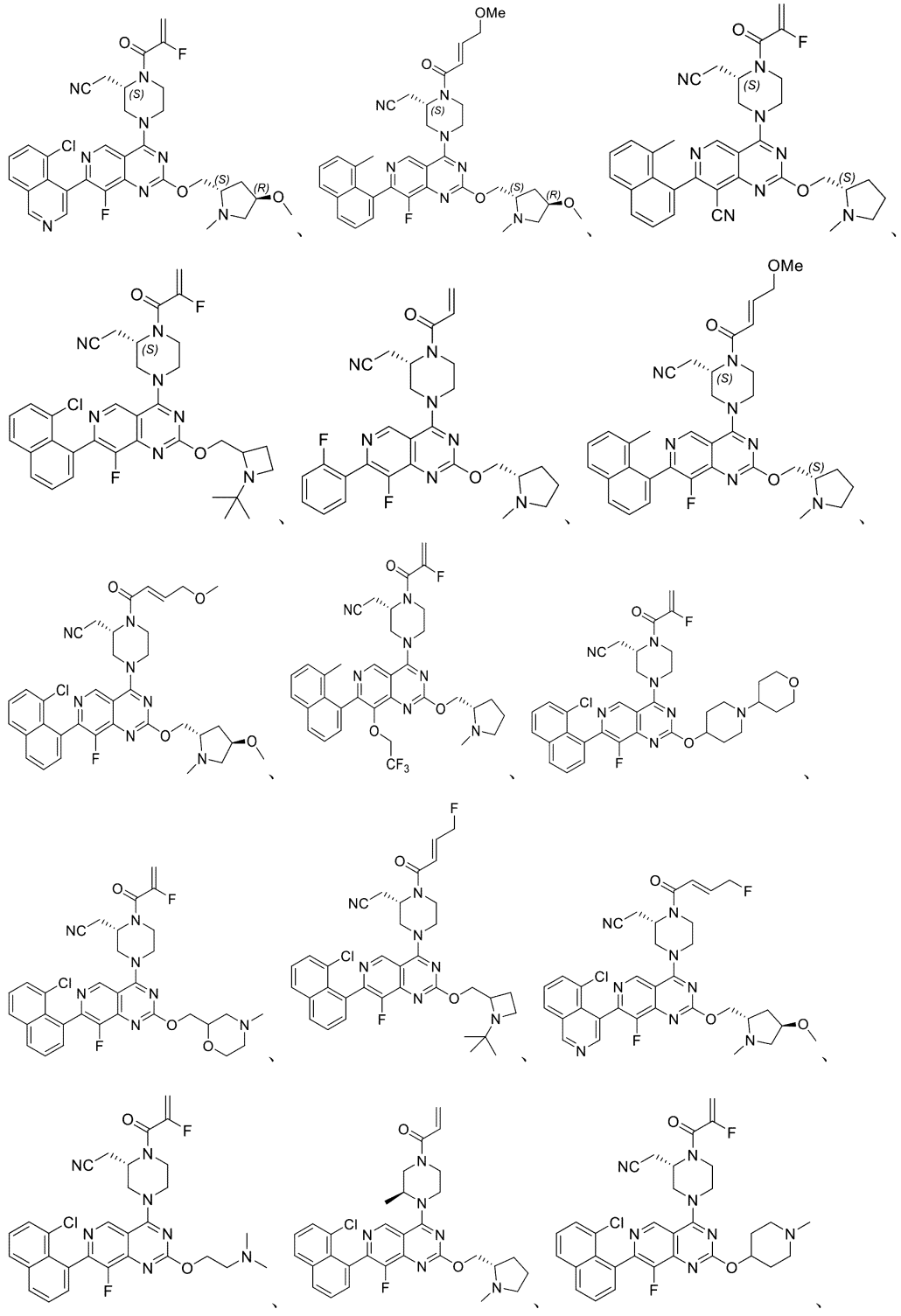
40

50

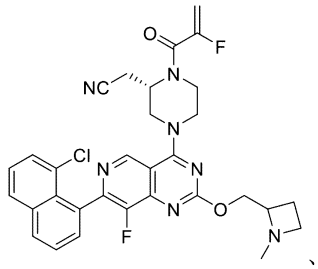
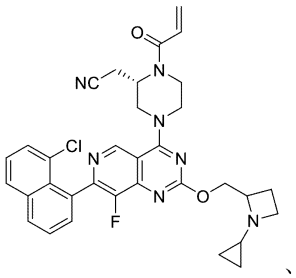
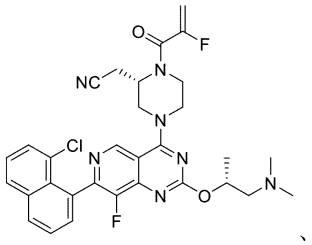
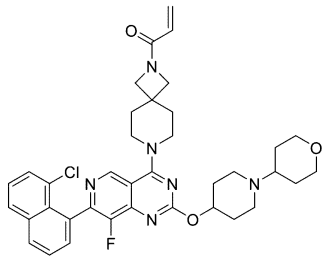
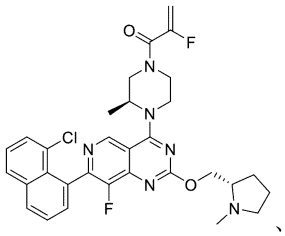
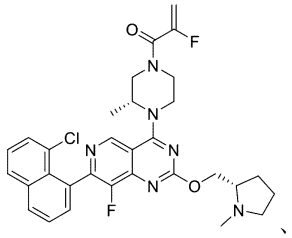
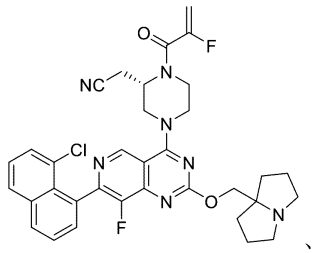
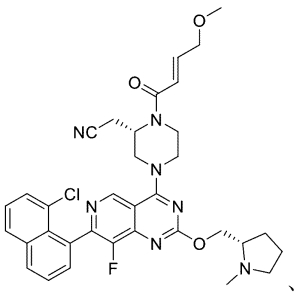
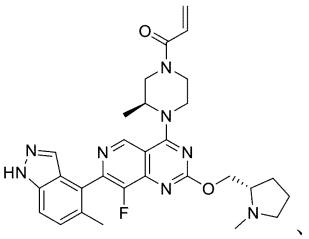
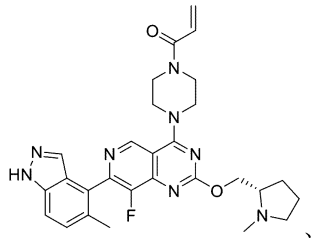
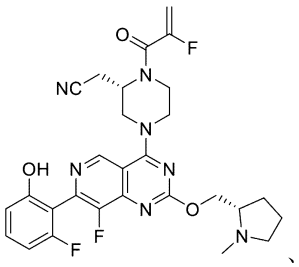
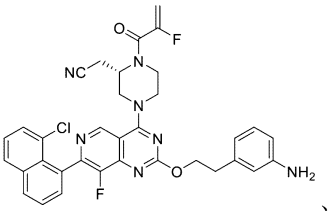
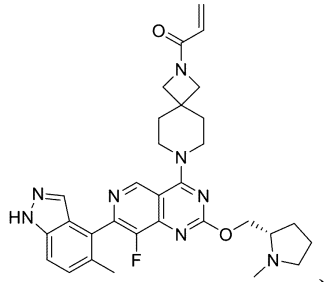
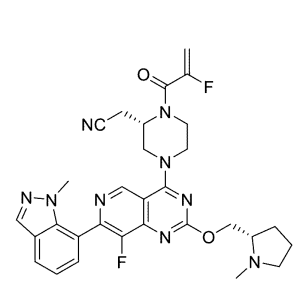
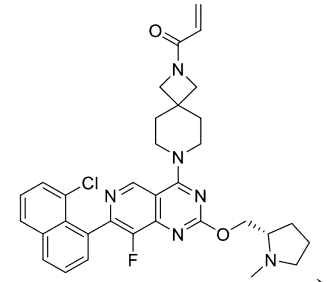
【化１２－４】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


【化１２－５】



【化１２－６】

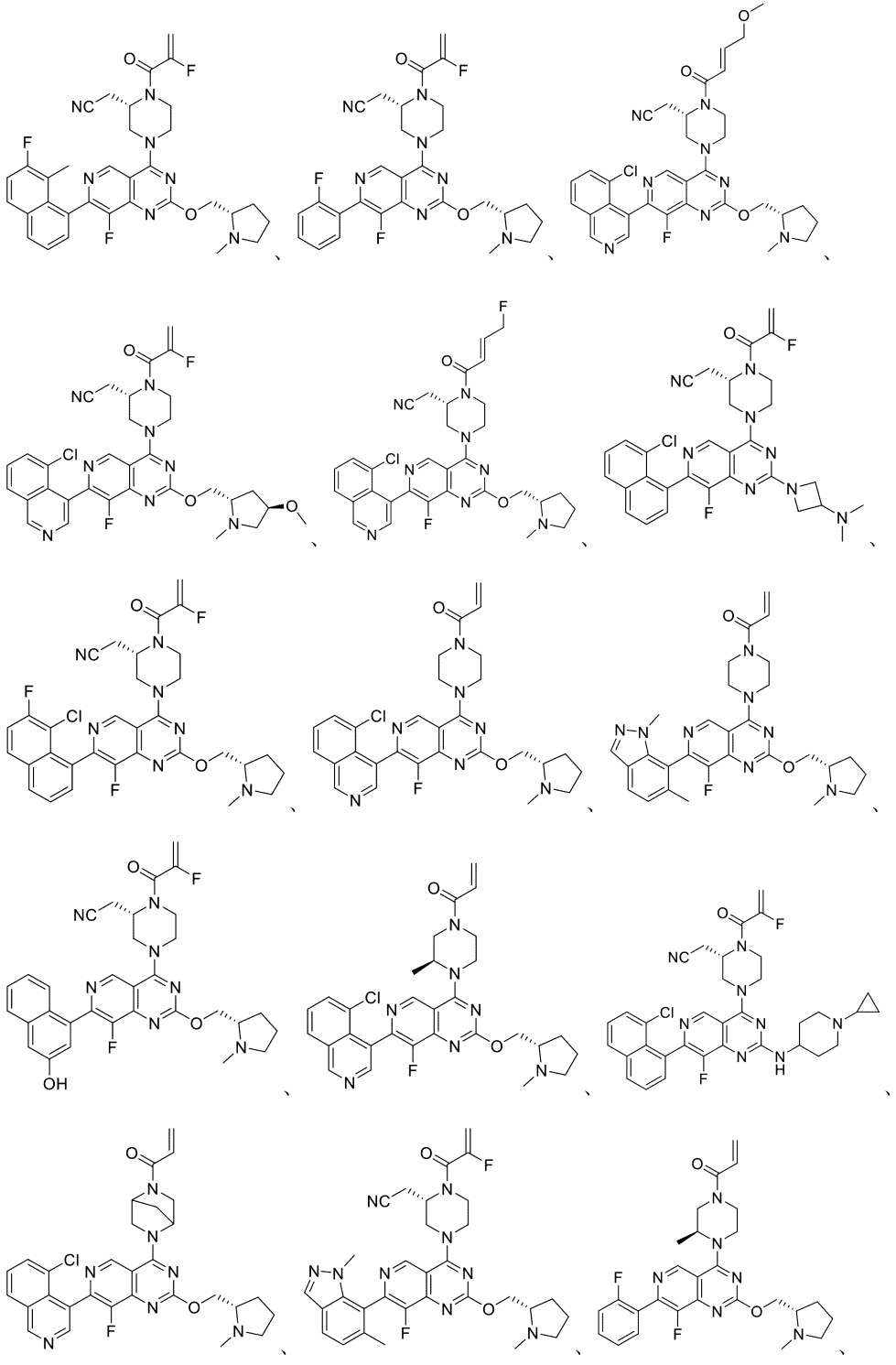

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

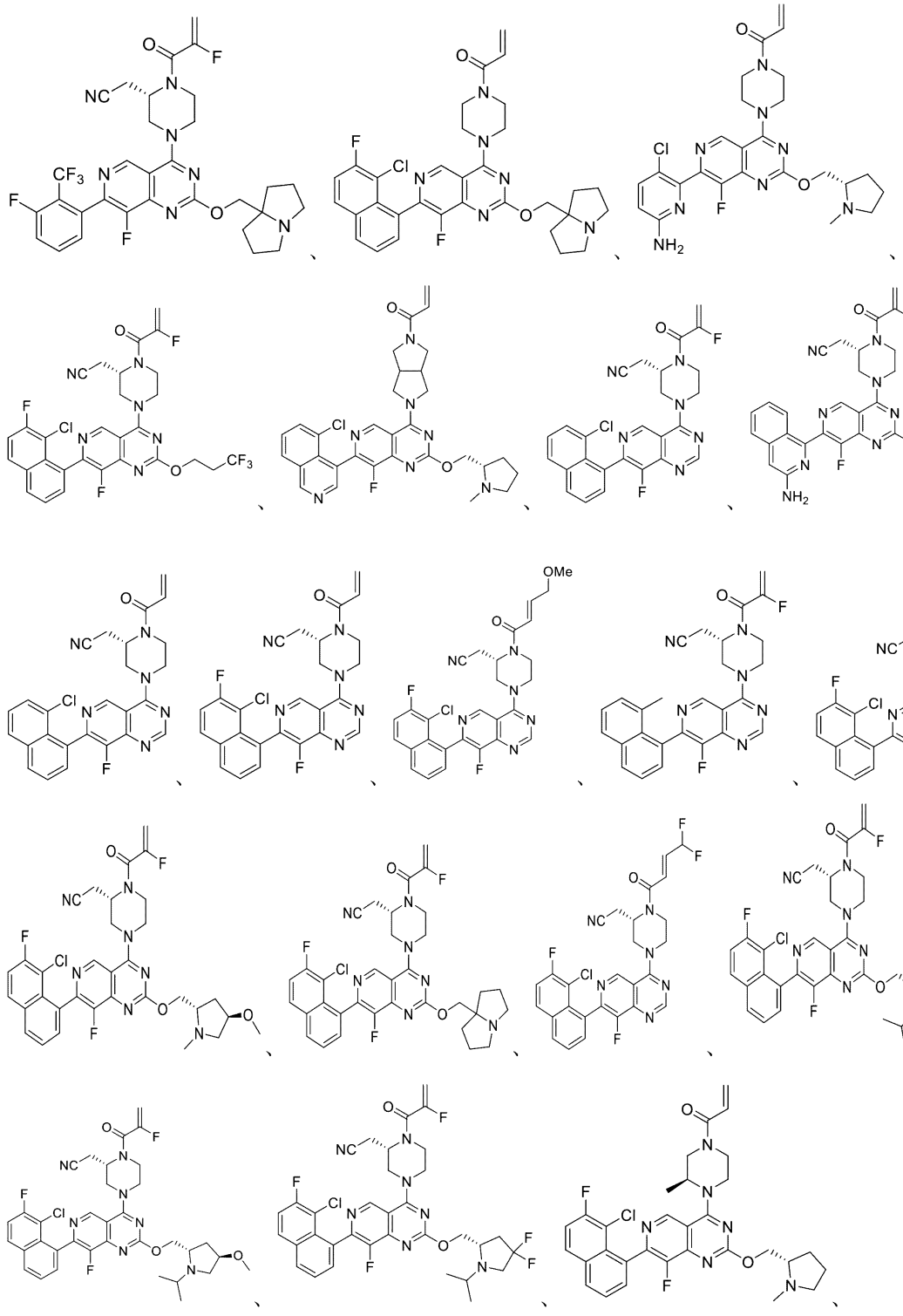
、

、

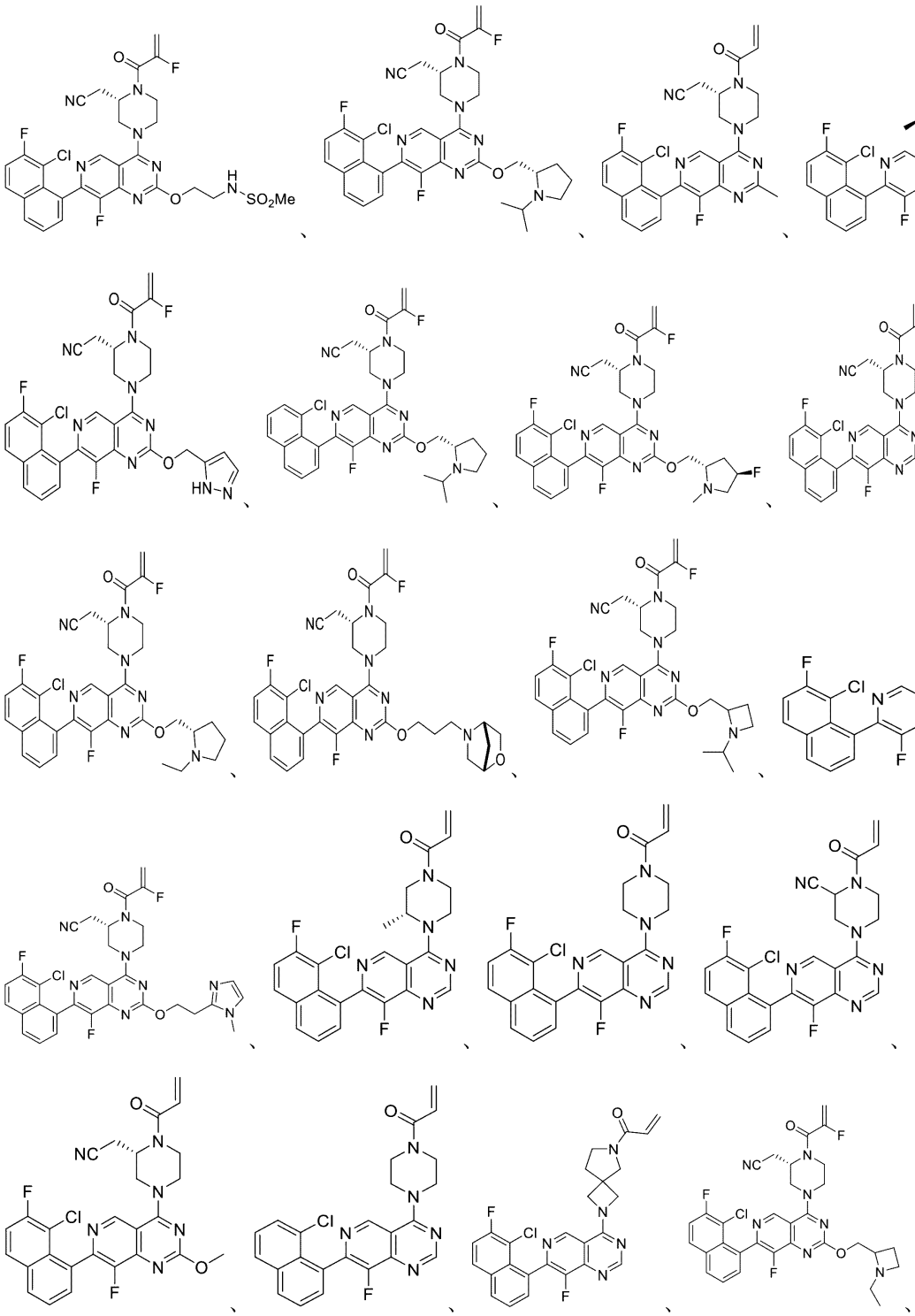
【化１２－７】



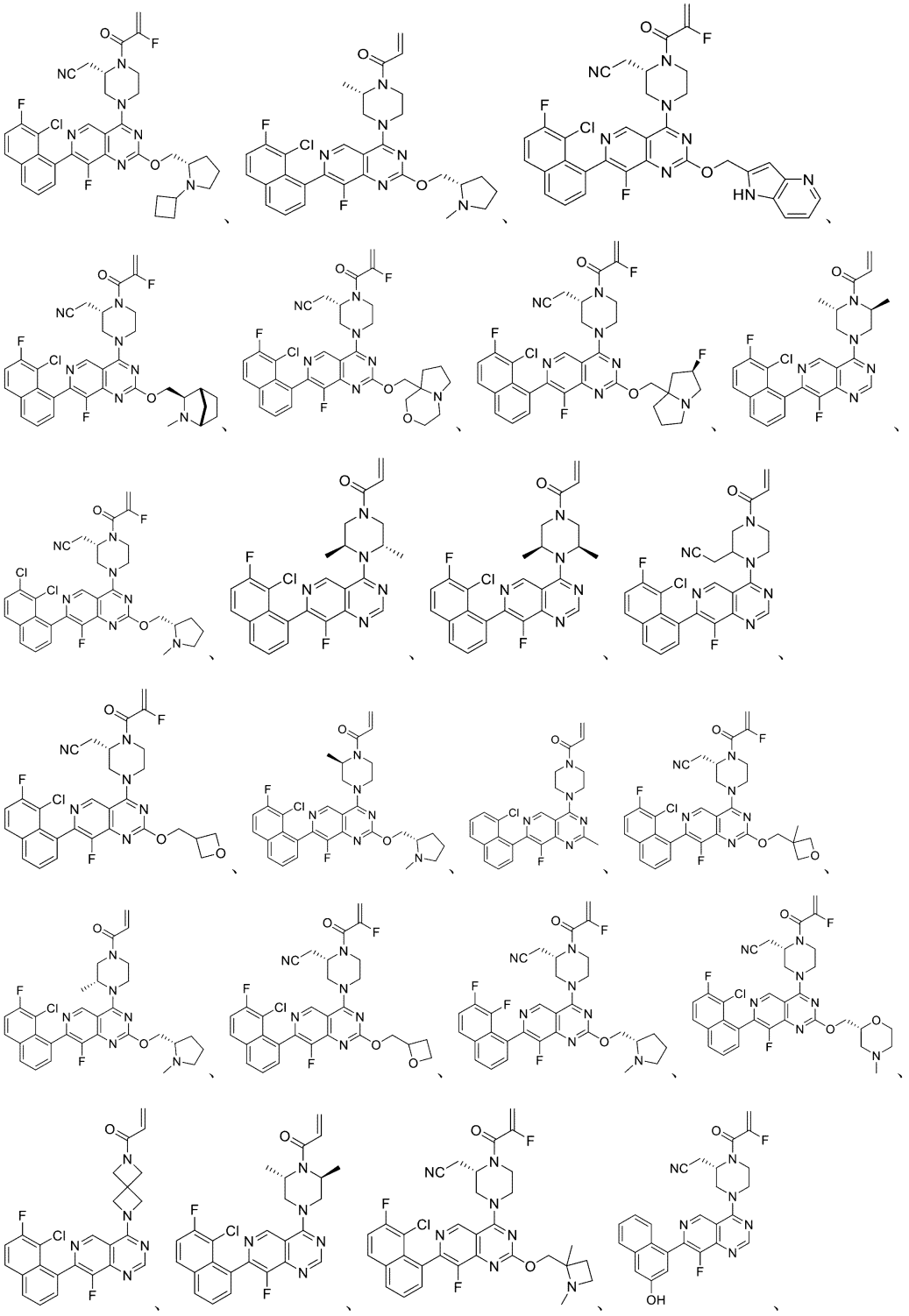
【化１２－８】



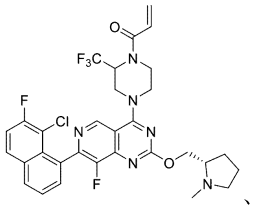
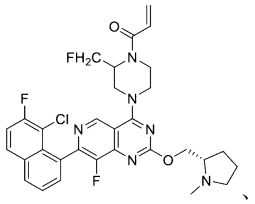
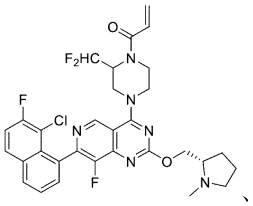
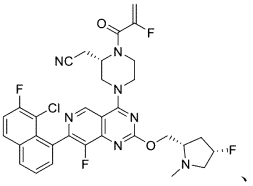
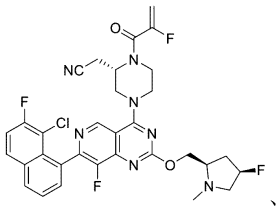
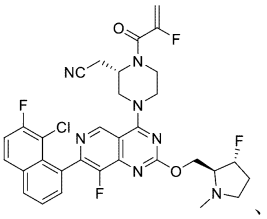
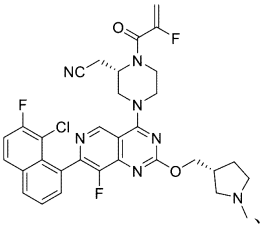
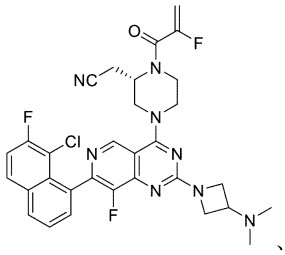
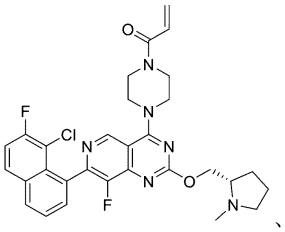
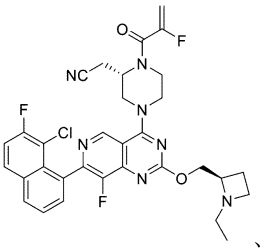
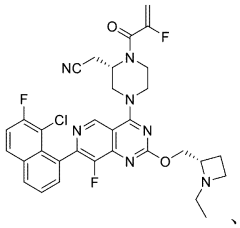
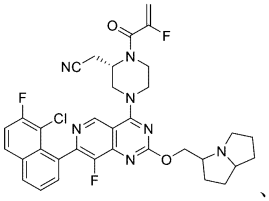
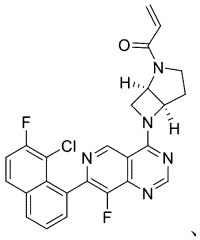
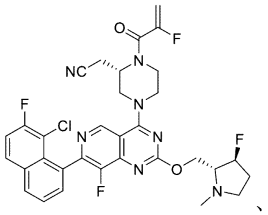
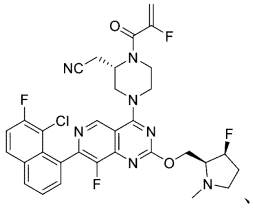
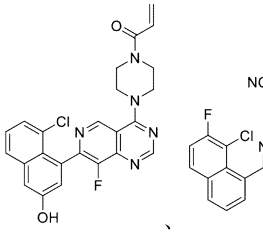
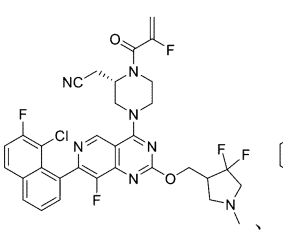
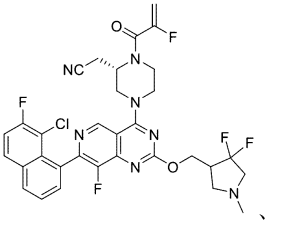
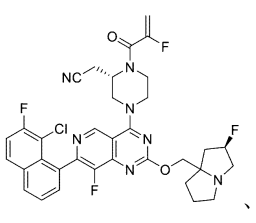
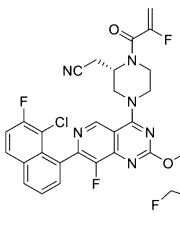
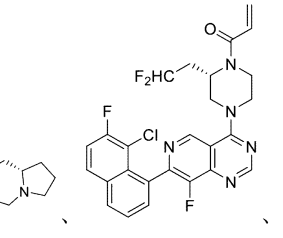
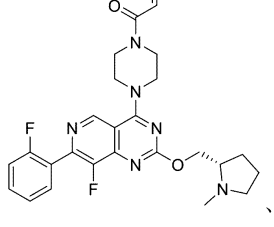
【化１２－９】



【化１２－１０】



【化１２－１１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

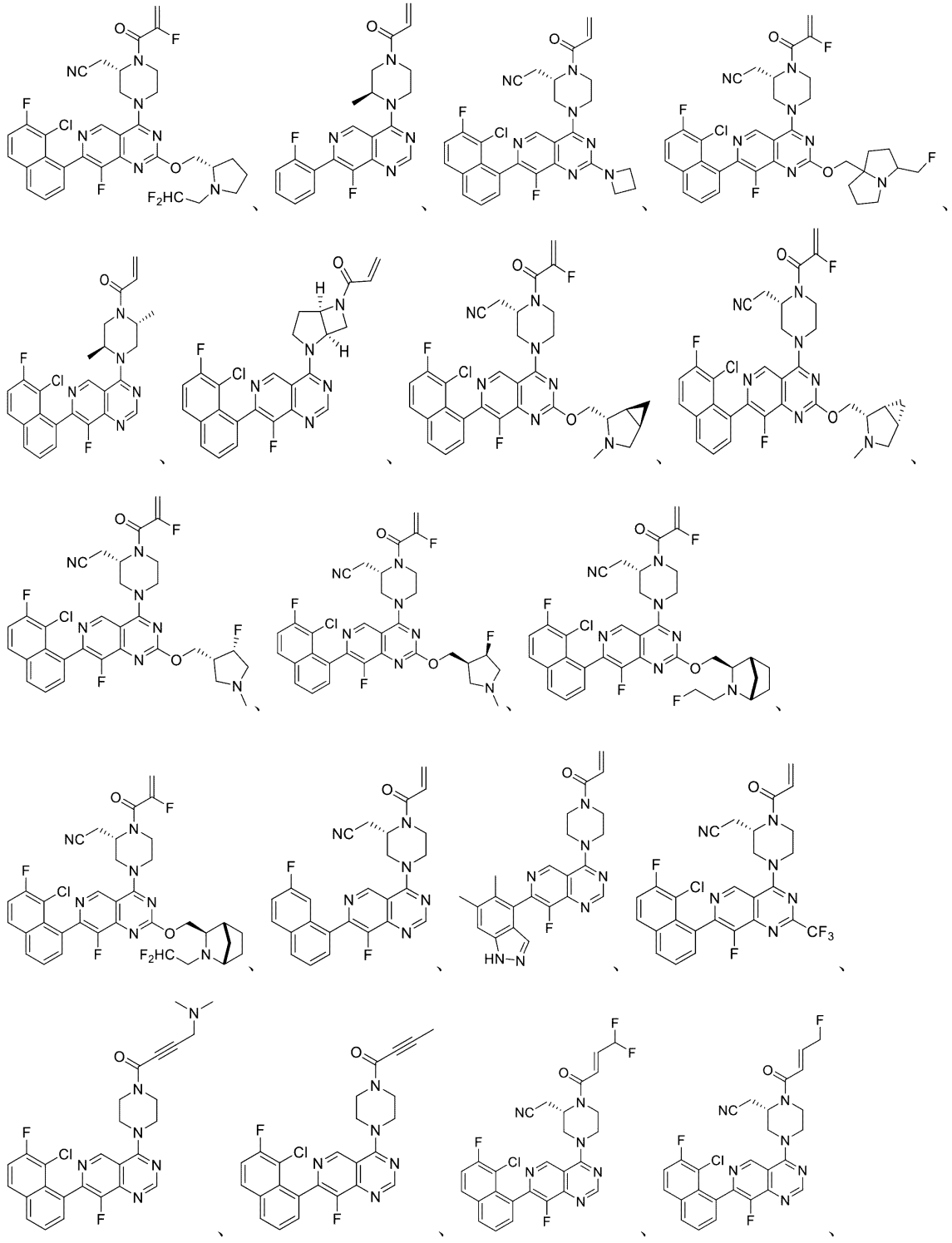
、

、

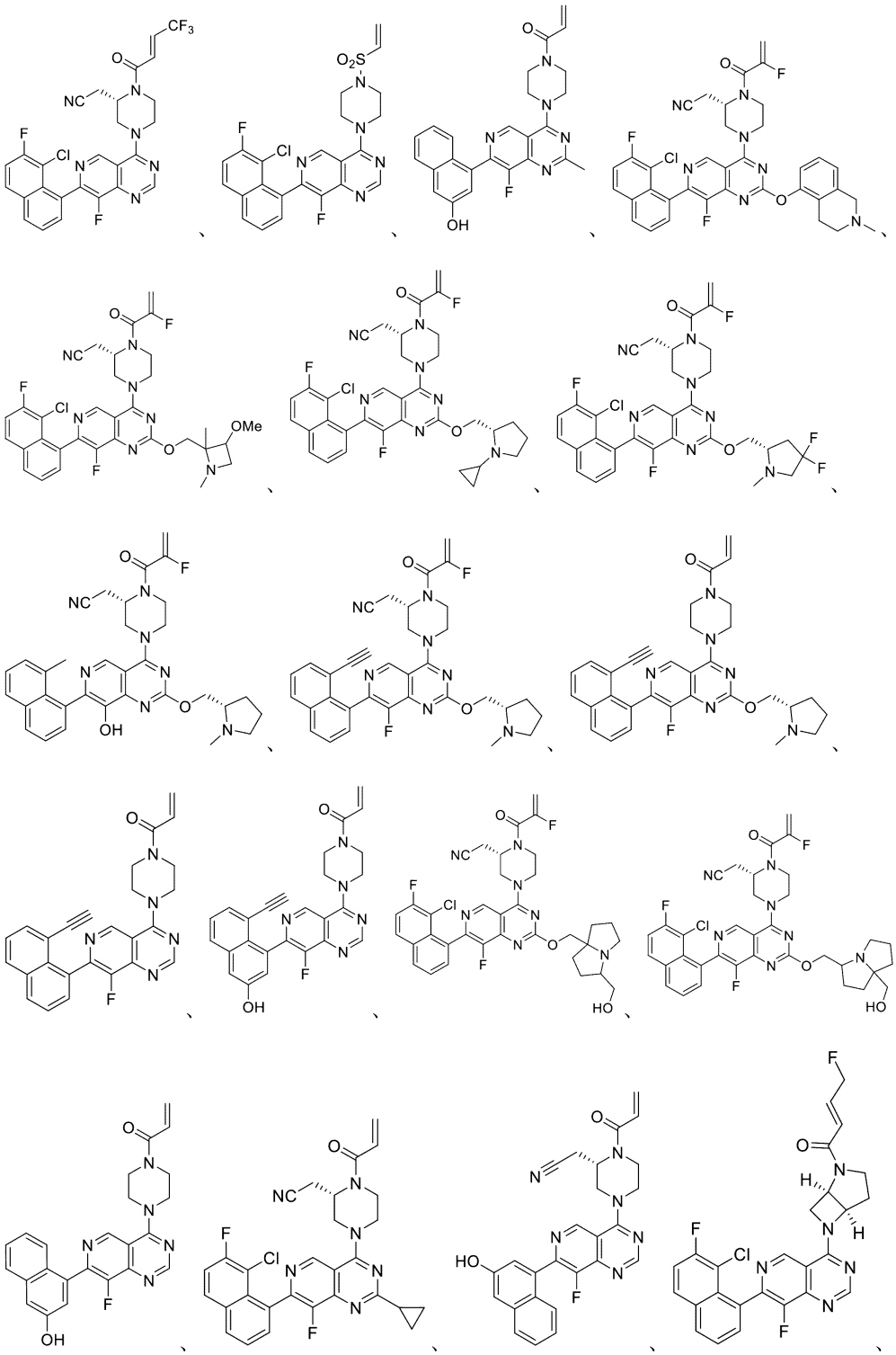
、

50

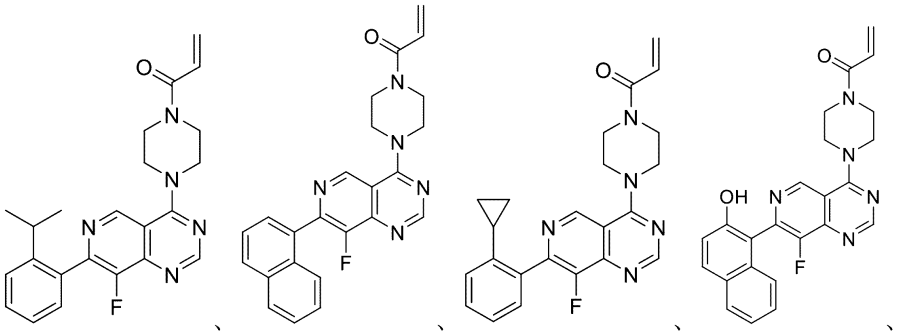
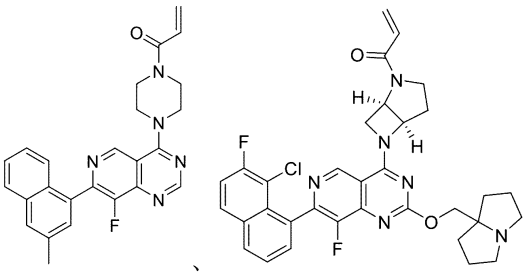
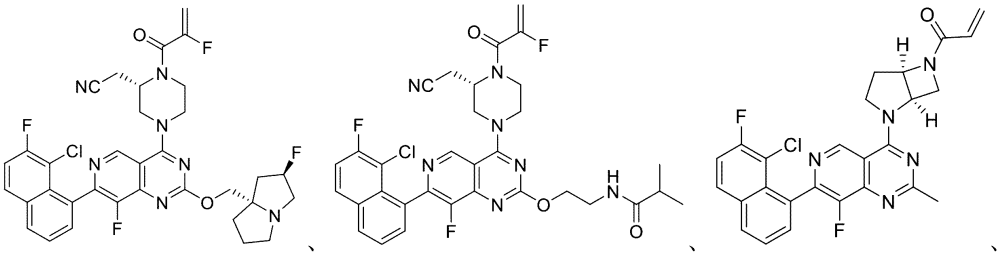
【化１２－１２】



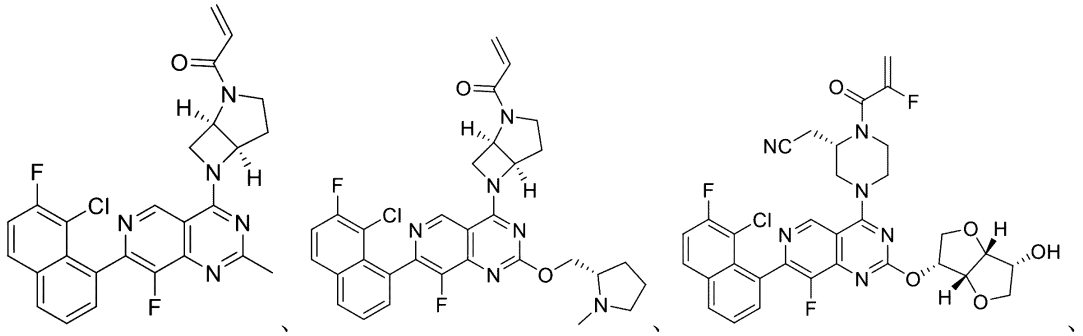
【化１２－１３】



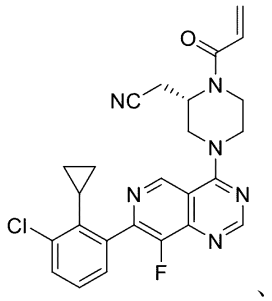
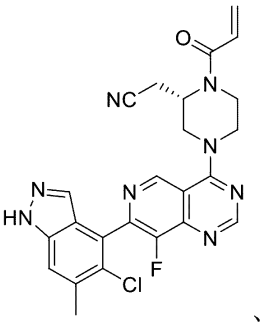
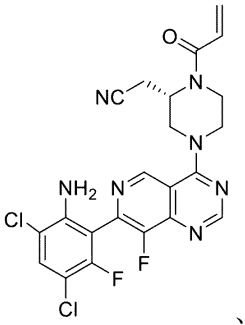
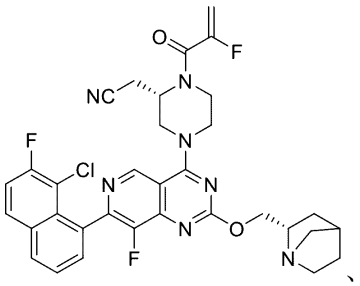
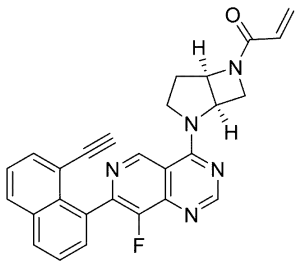
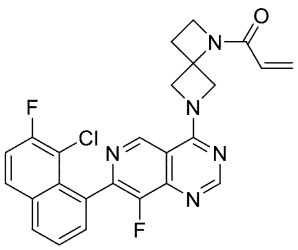
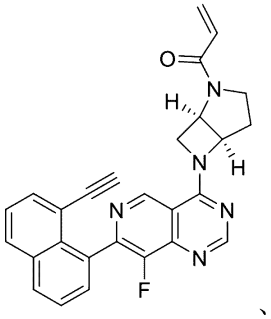
【化１２－１４】


、

、

、

【化１２－１５】


、

、

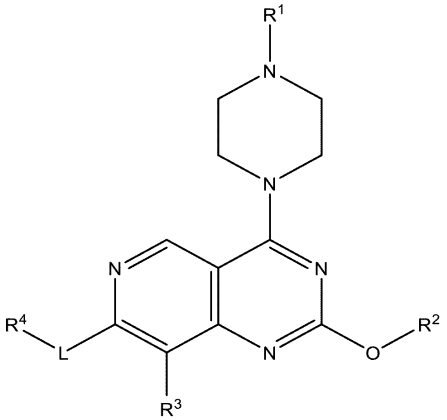
、

、

、

、

、

、

、

、

ならびにそれらの薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５８】

前記化合物が、式Ｉ－Ａの化合物であり、

【化１３】



式Ｉ－Ａ

式中、前記ピペラジニル環が、１個以上のＲ^{8}で任意に置換され、Ｒ^{2}が、１個以上のＲ^{9}で任意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{8}、およびＬが、請求項１に定義される通りである、請求項１に記載の化合物。

【請求項５９】

Ｒ^{1}が、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化１４】

C（R^B）$_p$であり、

【化１５】

が、二重結合であり、R^Aが、水素であり、pが、２であり、少なくとも１個のR^Bが、独立して、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、－ＺＮR^5R^{11}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、前記ヘテロシクリル部分が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されている、請求項５８に記載の化合物。

【請求項６０】

R^1が、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）

【化１６】

C（R^B）$_p$であり、

【化１７】

が、二重結合であり、各R^Bが、水素であり、R^Aが、重水素、シアノ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、またはヒドロキシアルキルである、請求項５９に記載の化合物。

【請求項６１】

前記ヘテロシクリルアルキルの前記ヘテロシクリル部分が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキセタニル、１，４－オキサゼパニル、テトラヒドロピラジニル、ピロロピリミジニル、チオモルホリニル－１，１－ジオキシド、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル、またはアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルであり、各々が、１個以上のR^9で任意に置換されている、請求項５８に記載の化合物。

【請求項６２】

各R^9が、独立して、アシル、アルコキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ（R^5）$_2$、またはジアルキルアミドアルキルである、請求項６１に記載の化合物。

【請求項６３】

各R^9が、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヘテロアルキル、またはハロゲンである、請求項６２に記載の化合物。

【請求項６４】

前記ヘテロシクリルが、１個以上のR^9で任意に置換されたピロリジニルである、請求項６１に記載の化合物。

【請求項６５】

１個以上のR^9で任意に置換されたピロリジニルが、Ｎ－メチルピロリジニル、Ｎ－エチルピロリジニル、Ｎ－イソプロピルピロリジニル、３－メトキシ－１－メチルピロリジニル、３－フルオロ－１－メチルピロリジニル、１－フルオロエチエルピロリジニル、１－ジフルオロエチルピロリジニル、１－シクロブチルピロリジニル、または３，３－ジフルオロ－１－メチルピロリジニルである、請求項６４に記載の化合物。

【請求項６６】
Ｒ^{8}が、ヘテロアルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、または－ＯＲ^{5}、シアノ、もしくはヘテロアリールで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルである、請求項５８に記載の化合物。
【請求項６７】
Ｒ^{8}が、シアノで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルである、請求項６６に記載の化合物。
【請求項６８】
Ｌが、結合であり、Ｒ^{4}が、アリールまたはヘテロアリールであり、各々が、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{9}から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されている、請求項５８～６７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６９】
前記アリールまたはヘテロアリールが、各々、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、シクロアルキル、およびアルコキシから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されている、請求項６８に記載の化合物。
【請求項７０】
Ｒ^{4}が、Ｒ^{6}およびＲ^{7}から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたアリールである、請求項６８に記載の化合物。
【請求項７１】
Ｒ^{4}が、フェニルまたはナフチルであり、各々が、Ｒ^{6}およびＲ^{7}から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されている、請求項７０に記載の化合物。
【請求項７２】
前記フェニルまたはナフチルが、ヒドロキシル、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、およびハロアルキルから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されている、請求項７１に記載の化合物。
【請求項７３】
前記ヘテロアリールが、イソキノリニルであり、各々が、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、アルコキシ、およびアミノから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されている、請求項６８に記載の化合物。
【請求項７４】
前記ヘテロアリールが、キノリニルまたはイソキノリニルであり、各々が、アミノ、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、およびハロゲンから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されている、請求項６８に記載の化合物。
【請求項７５】
治療上有効量の、請求項１～７４のいずれか一項に記載の式Ｉまたは式Ｉ－Ａの化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。
【請求項７６】
細胞におけるＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ活性を阻害するための方法において使用するための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物は、請求項１～７４のいずれか一項に記載の式Ｉもしくは式Ｉ－Ａの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含有し、前記方法は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ活性の阻害が所望される前記細胞を前記薬学的組成物と接触させることを含む、薬学的組成物。
【請求項７７】
癌を治療するための方法において使用するための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物は、治療上有効量の、請求項１～７４のいずれか一項に記載の式Ｉもしくは式Ｉ－Ａの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含有し、前記方法は、前記薬学的組成物を、単独で、または薬学的に許容される担体、賦形剤、もしくは希釈剤と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、薬学的組成物。

【請求項７８】
前記化合物の前記治療上有効量が、１日当たり約０．０１～１００ｍｇ／ｋｇである、請求項７７に記載の薬学的組成物。
【請求項７９】
前記化合物の前記治療上有効量が、１日当たり約０．１～５０ｍｇ／ｋｇである、請求項７８に記載の薬学的組成物。
【請求項８０】
前記癌が、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；消化管：食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝臓癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆管：胆嚢癌、乳頭部癌、胆管癌；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨大細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起細胞腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌腫）、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ－ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）；血液学的：血液（骨髄性白血病（急性および慢性）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎：神経芽腫からなる群から選択される、請求項７９に記載の薬学的組成物。
【請求項８１】
前記癌が、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌である、請求項７９に記載の薬学的組成物。
【請求項８２】
前記癌が、非小細胞肺癌である、請求項７７～８１のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
【請求項８３】
癌の治療を必要としている患者における癌を治療するための方法において使用するための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物は、治療上有効量の、請求項１～７４のいずれか一項に記載の式Ｉもしくは式Ｉ－Ａの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含有し、前記方法は、（ａ）前記癌が、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異に関連すると判定することと、（ｂ）前記患者に前記薬学的組成物を投与することと、を含む、薬学的組成物。
【請求項８４】
前記方法が、（ａ）前記癌が、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌であると判定することと、（ｂ）前記患者に前記薬学的組成物を投与することと、を含む、請求項８３に記載の薬学的組成物。
【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃを阻害する化合物に関する。特に、本発明は、ＫＲａｓＧ１２Ｃの活性を不可逆的に阻害する化合物、それらの化合物を含む薬学的組成物、およびそれらの使用方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
Ｋｉｒｓｔｅｎラット肉腫２ウイルス癌遺伝子ホモログ（「ＫＲａｓ」）は、低分子ＧＴＰａｓｅであり、癌遺伝子のＲａｓファミリーのメンバーである。ＫＲａｓは、複数のチロシンキナーゼから受信した上流の細胞シグナルを下流エフェクターに形質導入して、細胞増殖を含む多種多様なプロセスを調節するために、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に役立つ（例えば、Ａｌａｍｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１３）Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎ　Ｐｈａｒｍｃｏｌ．１３：３９４－４０１を参照のこと）。
【０００３】
悪性度における活性型ＫＲａｓの役割は、３０年以上前に観察された（例えば、Ｓａｎｔｏｓ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８４）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２３：６６１－６６４を参照のこと）。ＫＲａｓの異常な発現は、全ての癌の２０％までを占め、ＧＴＰ結合を安定化し、ＫＲａｓおよび下流シグナル伝達の恒常的活性化をもたらす発癌性ＫＲａｓ変異は、肺腺癌の２５～３０％で報告された。（例えば、Ｓａｍａｔａｒ　ａｎｄ　Ｐｏｕｌｉｋａｋｏｓ（２０１４）Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃ　１３（１２）：９２８－９４２　ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｒｄ４２８を参照のこと）。ＫＲａｓの一次アミノ酸配列のコドン１２および１３におけるミスセンス変異をもたらす単一ヌクレオチド置換は、肺腺癌におけるこれらのＫＲａｓドライバー変異の約４０％を構成し、Ｇ１２Ｃトランスバージョンは、最もよく見られる活性化変異である（例えば、２０１２年９月２６日にオンラインで公開されたＤｏｇａｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１２）Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１８（２２）：６１６９－６１７７、ｄｏｉ：１０．１１５８／１０７８－０４３２．ＣＣＲ－１１－３２６５を参照のこと）。
【０００４】
悪性度におけるＫＲＡｓのよく知られた役割および様々な腫瘍タイプにおけるＫＲａｓのこれらの頻繁な変異の発見により、ＫＲａｓは、製薬業界の癌療法での非常に魅力的な標的となった。
【０００５】
ＫＲａｓを標的とする多数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妨害し（例えば、Ｓｕｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１２）Ａｎｇｅｗ　Ｃｈｅｍ　Ｉｎｔ　Ｅｄ　Ｅｎｇｌ．５１（２５）：６１４０－６１４３　ｄｏｉ：１０．１００２／ａｎｉｅ２０１２０１３５８を参照のこと）、同様にＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃを標的とする（例えば、Ｏｓｔｒｅｍ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１３）Ｎａｔｕｒｅ　５０３：５４８－５５１を参照のこと）ものを含むＫＲａｓ活性を阻害する化合物が、依然として非常に望ましく、かつ調査されている。明らかに、ＫＲａｓの阻害剤、特に、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃを含む活性化ＫＲａｓ変異体の阻害剤を開発するという関心および試みが尚も継続している。
【０００６】
したがって、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃが介在する癌を治療するのに十分な有効性、安定性、および／または安全性を示す新規なＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤を開発する必要性が存在する。本発明の化合物および組成物は、有利には、以前の欠点のうちの１つ以上を選択的ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤を提供することによって克服する。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００７】

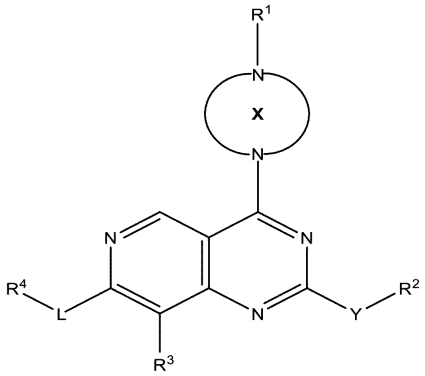
【文献】Ａｌａｍｇｅｅｒ ｅｔ ａｌ．，（２０１３）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎ Ｐｈａｒｍｃｏｌ．１３：３９４－４０１
【文献】Ｓａｎｔｏｓ ｅｔ ａｌ．，（１９８４）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２３：６６１－６６４
【文献】Ｓａｍａｔａｒ ａｎｄ Ｐｏｕｌｉｋａｋｏｓ（２０１４）Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ １３（１２）：９２８－９４２ ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｒｄ４２８
【文献】Ｄｏｇａｎ ｅｔ ａｌ．，（２０１２）Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１８（２２）：６１６９－６１７７、ｄｏｉ：１０．１１５８／１０７８－０４３２．ＣＣＲ－１１－３２６５
【文献】Ｓｕｎ ｅｔ ａｌ．，（２０１２）Ａｇｎｅｗ Ｃｈｅｍ Ｉｎｔ Ｅｄ Ｅｎｇｌ．５１（２５）：６１４０－６１４３ ｄｏｉ：１０．１００２／ａｎｉｅ２０１２０１３５８
【文献】Ｏｓｔｒｅｍ ｅｔ ａｌ．，（２０１３）Ｎａｔｕｒｅ ５０３：５４８－５５１

【発明の概要】

【０００８】

本発明の一態様では、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｃ活性を阻害する化合物が提供される。ある特定の実施形態では、化合物は、式（Ｉ）で表されるか、

【化１】



式（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩（式中、

Ｘが、４～１２員の飽和または部分飽和の単環式環、架橋環、スピロ環式環、または縮合二環式環であり、飽和または部分飽和単環式環が、１個以上のＲ^{8}で任意に置換されており、

Ｙが、結合、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{5}であり、

Ｒ^{1}が、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{Ａ}）

【化２】

Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）$_{ｐ}$または－ＳＯ$_{２}$Ｃ（Ｒ^{Ａ}）

【化３】

Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）$_{ｐ}$であり、

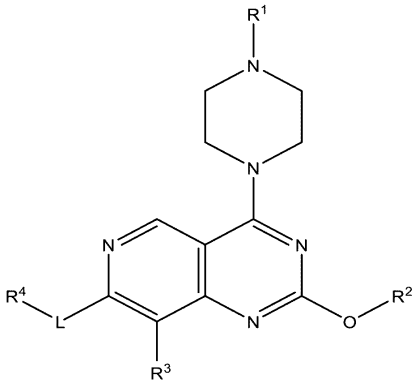
Ｒ^{2}が、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルキルアミニルアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、－Ｚ－ＮＲ^{5}ＳＯ$_{２}$Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、－Ｚ－ＮＲ^{5}Ｒ^{１０}、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、Ｚ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルの各々が、１個以上のＲ^{9}で任意に置換され得、

Ｚが、Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、
Ｒ^{3}が、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、オキソ、ＣＮ、－Ｏ－ハロアルキル、または－ＯＲ^{5}であり、
Ｌが、結合、－Ｃ（Ｏ）－、またはＣ１－Ｃ３アルキレンであり、
Ｒ^{4}が、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、およびヘテロアリールの各々が、１個以上のＲ^{6}、Ｒ^{7}、またはＲ^{9}から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され得、
各Ｒ^{5}が、独立して、水素またはＣ１－Ｃ３アルキルであり、
Ｒ^{6}が、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールの各々が、１個以上のＲ^{7}で任意に置換され得、
各Ｒ^{7}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはＱ－ハロアルキルであり、式中、Ｑが、ＯまたはＳであり、
Ｒ^{8}が、オキソ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、ヘテロアルキル、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはハロＣ１－Ｃ３アルキルであり、Ｃ１－Ｃ３アルキルが、シアノ、ハロゲン、－ＯＲ^{5}、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはヘテロアリールで任意に置換され得、
各Ｒ^{9}が、独立して、水素、オキソ、アシル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミニル、ジアルキルアミドアルキル、またはジアルキルアミニルアルキルであり、Ｃ１－Ｃ６アルキルが、シクロアルキルで任意に置換され得、
各Ｒ^{10}が、独立して、水素、アシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヘテロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり、
Ｒ^{A}が、不在、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはヒドロキシアルキルであり、
各Ｒ^{B}が、独立して、水素、重水素、シアノ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、－ＺＮＲ^{5}Ｒ^{11}（式中、Ｒ^{11}がハロアルキルである）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリル部分が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されており、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分が、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されており、
ｐが、１または２であり、
【化４】

が三重結合である場合、Ｒ^{A}が、存在せず、Ｒ^{B}が、存在し、ｐが、１に等しいか、
または
【化５】

が二重結合である場合、Ｒ^{A}が、存在し、Ｒ^{B}が、存在し、ｐが、２に等しいか、またはＲ^{A}、Ｒ^{B}、およびそれらが結合している炭素原子が、１個以上のＲ^{7}で任意に置換された５～８員の部分飽和シクロアルキルを形成する）である。
【０００９】
また、式Ｉ－Ａを有する式Ｉの化合物も含まれ、

【化６】



式Ｉ－Ａ

式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{8}、およびＬは、式Ｉについて定義された通りであり、Ｒ^{2}は、１個以上のＲ^{9}で任意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり、ピペラジニル環は、１個以上のＲ^{8}で任意に置換されており、Ｒ^{8}は、式Ｉについて定義された通りである。

【００１０】

本発明の別の態様では、治療上有効量の、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的組成物が提供される。

【００１１】

本発明のさらに別の態様では、細胞におけるＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ活性を阻害するための方法であって、この方法は、細胞を式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物と接触させることを含む。一実施形態では、接触は、インビトロで行われる。一実施形態では、接触は、インビボで行われる。

【００１２】

また、細胞増殖をインビトロまたはインビボで阻害する方法も本明細書に提供され、この方法は、細胞を有効量の本明細書で定義されるような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、またはそれらの薬学的組成物と接触させることを含む。

【００１３】

また、患者における癌を治療するための方法であって、治療上有効量の本発明の化合物もしくは薬学的組成物またはそれらの薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む方法も提供される。

【００１４】

また、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患または障害の治療を必要とする患者においてそれを治療する方法も本明細書に提供され、この方法は、治療上有効量の本明細書で定義されるような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの薬学的組成物を患者に投与することを含む。

【００１５】

また、療法において使用するための、本明細書で定義されるような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの薬学的組成物も本明細書に提供される。

【００１６】

また、癌の治療において使用するための、本明細書で定義されるような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの薬学的組成物も本明細書に提供される。

【００１７】

また、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの阻害において使用するための、式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も本明細書に提供される。

【００１８】
　また、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患または障害の治療において使用するための、本明細書で定義されるような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの薬学的組成物も本明細書に提供される。
【００１９】
　また、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ような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。
【００２０】
　また、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ような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。
【００２１】
　また、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患また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ような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。
【００２２】
　癌の治療を必要としている患者における癌を治療するための方法であって、（ａ）当該癌が、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異に関連する（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌）と判定することと、（ｂ）当該患者に、治療上有効量の式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、またはそれらの薬学的組成物を投与することと、を含む方法も本明細書に提供される。
【００２３】
　また、式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスも本明細書に提供される。
【００２４】
　また、本明細書で定義されるような化合物を調製するプロセスによって取得される式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩も本明細書に提供される。
【発明を実施するための形態】
【００２５】
　本発明は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの阻害剤に関する。特に、本発明は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの活性を不可逆的に阻害する化合物、治療上有効量の化合物を含む薬学的組成物、およびそれらの使用方法に関する。
【００２６】
定義
　特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において参照される全ての特許、特許出願、および刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。
【００２７】
　本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ」は、アミノ酸位置１２でのグリシンからシステインへのアミノ酸置換を含む変異型の哺乳動物ＫＲａｓタンパク質を指す。ヒトＫＲａｓのアミノ酸コドンおよび残基位置の割り当ては、ユニプロットＫＢ／スイスプロットＰ０１１１６：バリアントｐ．Ｇｌｙ１２Ｃｙｓにより同定されたアミノ酸配列に基づく。
【００２８】
　本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）で表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの酵素活性の全てまたは一部を負に調節するかまたは阻害することができる。本発明のＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃと相互作用し、位置１２のシステイン残基のスル

フヒドリル側鎖と共有結合付加体を形成することによりこれに非可逆的に結合し、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの酵素活性を阻害する。

【００２９】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患または障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異に関連するか、またはそれにより媒介されるか、またはそれを有する疾患または障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患または障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌である。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「対象」、「個体」、または「患者」という用語は互換的に使用され、任意の動物を指し、マウス、ラット、その他のげっ歯動物、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、牛、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒトなどの哺乳動物が含まれる。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療および／または予防される疾患または障害の少なくとも１つの症状を経験および／または呈している。いくつかの実施形態では、対象は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異を有する癌を有すると同定または診断されている（例えば、規制当局に承認された、例えば、ＦＤＡに承認された、アッセイまたはキットを使用して判定される）。いくつかの実施形態では、対象は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異に対して陽性である腫瘍を有する（例えば、規制当局に承認されたアッセイまたはキットを使用して判定される）。対象は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異に対して陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る（例えば、規制当局に承認された、例えば、ＦＤＡに承認された、アッセイまたはキットを使用して陽性であると同定される）。対象は、その腫瘍がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異を有する対象であり得る（例えば、腫瘍は、規制当局に承認された、例えば、ＦＤＡに承認された、キットまたはアッセイを使用してそのように同定される）。いくつかの実施形態では、対象は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ遺伝子関連癌を有すると疑われている。いくつかの実施形態では、対象は、対象がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する（および任意に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のいずれかで治療されるべきであることを示す）。

【００３１】

本明細書で使用される「小児患者」という用語は、診断または治療の時点で１６歳未満の患者を指す。「小児」という用語は、新生児（出生から生後１カ月まで）、乳幼児（１カ月から２歳まで）、子供（２歳から１２歳まで）、および青年（１２歳から２１歳（２２歳の誕生日まで））を含む、様々な亜集団にさらに分けることができる。Ｂｅｒｈｍａｎ　ＲＥ，Ｋｌｉｅｇｍａｎ　Ｒ，Ａｒｖｉｎ　ＡＭ，Ｎｅｌｓｏｎ　ＷＥ．Ｎｅｌｓｏｎ　Ｔｅｘｔｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，１５ｔｈ　Ｅｄ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ　Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９６、Ｒｕｄｏｌｐｈ　ＡＭ，ｅｔ　ａｌ．Ｒｕｄｏｌｐｈ’ｓ　Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，２１ｓｔ　Ｅｄ．Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，２００２、およびＡｖｅｒｙ　ＭＤ，Ｆｉｒｓｔ　ＬＲ．Ｐｅｄｉａｔｒｉｃ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２ｎｄ　Ｅｄ．Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ：Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ；１９９４。

【００３２】

本明細書に記載される方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌を有すると疑われる患者、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌の１つ以上の症状を有している患者、および／またはＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌を発症する危険性が高い患者）由来の試料（例えば、生物学的試料または生検試料（例えば、パラフィン包埋生検試料）を使用して、患者がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異を有しているかどうかを判定するために使用されるアッセイには、例えば、次世代シークエンシング、免疫組織化学的検査、蛍光顕微鏡法、ｂｒｅａｋ　ａｐａｒｔ　ＦＩＳＨ分析、サザンブロッティング、ウェスタンブロッティング、ＦＡＣＳ分析、ノーザンブロッティング、およびＰＣＲ系増幅（例えばＲＴ－ＰＣＲおよび定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲ）が含まれ得る。当該技術分野で周知の通り、このアッセイは通常、例えば、少なくとも１つの標識核酸プ

ローブまたは少なくとも１つの標識抗体またはその抗原結合断片を用いて実施される。

【００３３】

「規制当局」という用語は、その国で医薬品の医療上の使用を承認するための国の機関である。例えば、規制当局の非限定的な例は、米国食品医薬局（ＦＤＡ）である。

【００３４】

「アミノ」という用語は、－NH_2を指す。

【００３５】

「アシル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）CH_3を指す。

【００３６】

本明細書で用いられる「アルキル」という用語は、１、２、または３個の置換基で任意に置換されている、１～１２個の炭素原子、１～８個の炭素原子、１～６個の炭素原子、または１～３個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖脂肪族基を指す。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３７】

「ハロアルキル」という用語は、１個以上の水素がハロゲンにより置き換えられている、上記の本明細書に定義されるアルキル鎖を指す。ハロアルキルの例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、およびフルオロメチルである。

【００３８】

「ハロアルキルオキシ」という用語は、－Ｏ－ハロアルキルを指す。

【００３９】

「アルキレン」基は、上記の本明細書に定義されるアルキル基で、２つの他の化学基の間に位置し、それらを連結するように機能するアルキル基である。例示的なアルキレン基には、メチレン、エチレン、プロピレン、およびブチレンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４０】

「アルコキシ」という用語は、－ＯＣ１－Ｃ６アルキルを指す。

【００４１】

本明細書で用いられる「シクロアルキル」という用語には、３～１２個の炭素、例えば、３～８個の炭素、さらなる例として、３～６個の炭素を有する飽和および部分不飽和環状炭化水素基が含まれ、シクロアルキル基は、さらに任意に置換されている。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４２】

「ヘテロアルキル」という用語は、上記の本明細書で定義されるアルキル基で、鎖中の１個以上の炭素原子がＯ、Ｓ、およびＮからなる群から選択されるヘテロ原子により置き換えられているアルキル基を指す。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、上記の本明細書で定義されるアルキル鎖で、１個の水素原子がヒドロキシル基で置き換えられているアルキル鎖を指す。

【００４４】

「ジヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で定義されるアルキル基で、２個の炭素原子が各々、ヒドロキシル基で置換されているアルキル基を指す。

【００４５】

「アルキルアミニル」という用語は、－NR^x－アルキルを指し、R^xは、水素である。

【００４６】

「ジアルキルアミニル」という用語は、－Ｎ（R^y）$_2$を指し、各R^yは、独立して、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。

【００４７】
「アルキルアミニルアルキル」という用語は、－アルキル－ＮＲ^{x}－アルキルを指し、Ｒ^{x}は、水素である。
【００４８】
「ジアルキルアミニルアルキル」という用語は、－アルキル－Ｎ（Ｒ^{y}）$_{2}$を指し、各Ｒ^{y}は、独立して、Ｃ１－Ｃ４アルキルであり、－アルキル－Ｎ（Ｒ^{y}）$_{2}$のアルキルは、上記の本明細書で定義されるアルキル基であり、ヒドロキシまたはヒドロキシアルキルで任意に置換され得る。
【００４９】
「アリール」基は、任意に置換されている１～３個の芳香環を含むＣ$_{6}$－Ｃ$_{14}$芳香族部分である。一実施形態では、アリール基は、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール基である。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、およびジヒドロベンゾフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。「アリール」基は、ヘテロシクリルに縮合した１個の芳香環を任意に含み得る。
【００５０】
「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、上記の本明細書に定義されるアルキル基に共有結合したアリール基を含み、これらのいずれも、独立して、任意に置換されてもまたは非置換であってもよい。アラルキル基の一例は、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルが含まれるが、これらに限定されない、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールである。置換アラルキルの一例は、アルキル基がヒドロキシアルキルで置換されているものである。
【００５１】
「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」基は、約３～約１２個の原子、例えば、４～８個の原子を有する環構造であり、１個以上の原子がＮ、Ｏ、およびＳからなる群から選択され、環原子の残りは炭素である。ヘテロシクリルは、単環式、二環式、スピロ環式、または架橋環系であってよい。ヘテロ環基は、１つ以上の位置で炭素または窒素上でＲ^{7}で任意に置換されており、Ｒ^{7}は、式Ｉについて定義された通りである。ヘテロ環基はまた、独立して、窒素上で、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルで任意に置換されているか、または硫黄上で、オキソもしくは低級アルキルで任意に置換されている。ヘテロ環基の例には、エポキシ、アゼチジニル、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチアニル、トリチアニル、ジオキソラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、デカヒドロキノリニル、ピペリドニル、４－ピペリジノニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル１，１－ジオキシド、ヘキサヒドロフロ［３．２－ｂ］フラニル、（３Ｒ，３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－ヒドロキシヘキサヒドロフロ［３．２－ｂ］フラニル、モルホリニル、オキサゼパニル、アザビシクロヘキサン、アザビシクロヘプタン、およびオキサアザビシクロヘプタン（ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル、ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル、またはジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イルを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。この用語の範囲から特に排除されるのは、隣接する環状Ｏおよび／またはＳ原子を有する化合物である。
【００５２】
「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、上記の本明細書で定義されるアルキル基に共有結合した本明細書で定義されるヘテロシクリル基を指し、ラジカルがアルキル基上にあり、ヘテロシクリルアルキルのアルキル基が、ヒドロキシまたはヒドロキシアルキルで任意に置換され得る。
【００５３】
本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、５～１４個の環原子、

好ましくは５、６、９、または１０個の環原子を有し、環状アレイ中に共有された６個、１０個、または１４個のπ電子を有し、および炭素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選択される環当たり１～３個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基の例には、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、４ａＨ－カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、３Ｈ－インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリニル、２Ｈ－ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、４Ｈ－キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，５－トリアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。

【００５４】

「ヘテロアリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合したヘテロアリール基を含み、ラジカルはアルキル基上にあり、これらのいずれも、独立して、任意に置換されているか、または非置換である。ヘテロアリールアルキル基の例には、Ｃ１－Ｃ６アルキル基に結合した５、６、９、または１０個の環原子を有するヘテロアリール基が含まれる。ヘテロアラルキル基の例には、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チアゾリルメチル、チアゾリルエチル、ベンゾイミダゾリルメチル、ベンゾイミダゾリルエチル　キナゾリニルメチル、キノリニルメチル、キノリニルエチル、ベンゾフラニルメチル、インドリニルエチル　イソキノリニルメチル、イソイノジルメチル、シンノリニルメチル、およびベンゾチオフェニルエチルが挙げられる。この用語の範囲から特に排除されるのは、隣接する環状Ｏおよび／またはＳ原子を有する化合物である。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「有効量」の化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの活性を負に調節するかまたは阻害するのに十分な量である。このような量は、一回用量として投与され得るか、または投与計画に従って投与され得、それにより、この量は効果的である。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「治療上有効量」の化合物は、症状を緩和する、または症状を何らかの方法で減らす、または病態（ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ）の進行を停止するかもしくは食い止める、またはＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの活性を負に調節するかもしくは阻害するのに十分な量である。このような量は、一回用量として投与され得るか、または投与計画に従って投与され得、それにより、この量は効果的である。

【００５７】

本明細書で使用される場合、治療は、病態（ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ）、障害、または疾患

の症状または病態（ｐａｔｈｏｌｏｇｙ）を緩和するかあるいは有利に変化させる任意の様式を指す。治療はまた、本明細書の組成物の任意の薬学的使用を包含する。

【００５８】

本明細書で使用される場合、特定の薬学的組成物の投与による特定の障害の症状の緩和は、永久的であっても一時的であっても、持続性であっても一過性であっても、組成物の投与に起因し得るかまたはその投与に関連し得る、何らかの軽減を指す。

【００５９】

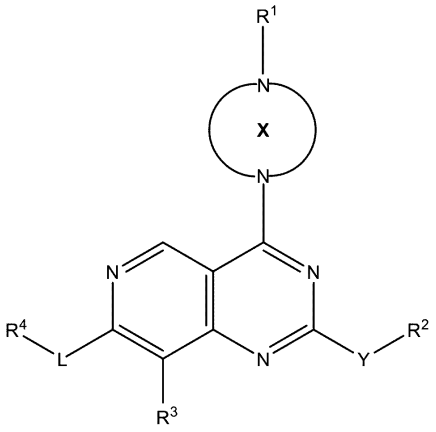
本明細書で使用される場合、数値的に定義されたパラメータ（例えば、本明細書に詳述されるＫＲＡＳ阻害剤またはそれらの薬学的に許容される塩の用量、または本明細書に記載の治療時間の長さ）を修正するために使用される場合の「約」という用語は、パラメータが、そのパラメータに記載されている数値よりも１０％も上下に変動する可能性があることを意味する。例えば、約５ｍｇ／ｋｇの用量は、４．５ｍｇ／ｋｇ～５．５ｍｇ／ｋｇの間で変動し得る。パラメータのリストの初めに使用される「約」は、各パラメータを修正することを意味する。例えば、約０．５ｍｇ、０．７５ｍｇ、または１．０ｍｇは、約０．５ｍｇ、約０．７５ｍｇ、または約１．０ｍｇを意味する。同様に、約５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、および２５％以上は、約５％以上、約１０％以上、約１５％以上、約２０％以上、または約２５％以上を意味する。

【００６０】

化合物

本発明の一態様では、式（Ｉ）で表される化合物、

【化７】



式（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩（式中、

Ｘが、４～１２員の飽和または部分飽和の単環式環、架橋環、スピロ環式環、または縮合二環式環であり、飽和または部分飽和単環式環が、１個以上のＲ^{8}で任意に置換されており、

Ｙが、結合、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{5}であり、

Ｒ^{1}が、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化８】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$または－ＳＯ$_{2}$Ｃ（Ｒ^{A}）

【化９】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、

Ｒ^{2}が、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、

アルキルアミニルアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、－Ｚ－ＮＲ^{5}ＳＯ$_{2}$Ｃ１－Ｃ３アルキル、－Ｚ－ＮＲ^{5}Ｒ^{10}、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、Ｚ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルの各々が、１個以上のＲ^{9}で任意に置換され得、

Ｚが、Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、

各Ｒ^{3}が、独立して、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロゲン、ＣＮ、－Ｏ－ハロアルキル、または－ＯＲ^{5}であり、

Ｌが、結合、－Ｃ（Ｏ）－、またはＣ１－Ｃ３アルキレンであり、

Ｒ^{4}が、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、およびヘテロアリールの各々が、１個以上のＲ^{6}、Ｒ^{7}、またはＲ^{9}から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され得、

各Ｒ^{5}が、独立して、水素またはＣ１－Ｃ３アルキルであり、

Ｒ^{6}が、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールの各々が、１個以上のＲ^{7}で任意に置換され得、

各Ｒ^{7}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはＱ－ハロアルキルであり、式中、Ｑが、ＯまたはＳであり、

Ｒ^{8}が、オキソ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、ヘテロアルキル、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはハロＣ１－Ｃ３アルキルであり、Ｃ１－Ｃ３アルキルが、シアノ、ハロゲン、－ＯＲ^{5}、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはヘテロアリールで任意に置換され得、

各Ｒ^{9}が、独立して、水素、オキソ、アシル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミニル、ジアルキルアミドアルキル、またはジアルキルアミニルアルキルであり、Ｃ１－Ｃ６アルキルが、シクロアルキルで任意に置換され得、

各Ｒ^{10}が、独立して、水素、アシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヘテロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり、

Ｒ^{A}が、不在、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはヒドロキシアルキルであり、

各Ｒ^{B}が、独立して、水素、重水素、シアノ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、－ＺＮＲ^{5}Ｒ^{11}（式中、Ｒ^{11}がハロアルキルである）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリル部分が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されており、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分が、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されており、

ｐが、１または２であり、

【化１０】

が三重結合である場合、Ｒ^{A}が、存在せず、Ｒ^{B}が、存在し、ｐが、１に等しいか、

または

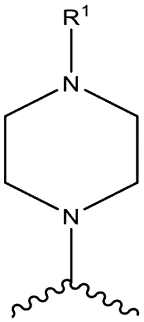
【化１１】

が二重結合である場合、R^Aが、存在し、R^Bが、存在し、ｐが、２に等しいか、またはR^A、R^B、およびそれらが結合している炭素原子が、１個以上のR^7で任意に置換された５～８員の部分飽和シクロアルキルを形成する）が提供される。

【００６１】

ある特定の実施形態では、R^1-Xは、

【化１２】



であり、式中、R^1は、式Ｉについて定義された通りであり、ピペラジニル環は、１個以上のR^8で任意に置換されており、R^8は、式Ｉについて定義された通りである。ある特定の実施形態では、R^8は、Ｃ１－Ｃ３アルキルであり、アルキルは、シアノもしくはOR^5、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$で任意に置換されており、各R^5は、独立して、水素またはＣ１－Ｃ３アルキルである。ある特定の実施形態では、R^8は、ヘテロアルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、または－OR^5、シアノ、もしくはヘテロアリールで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルである。ある特定の実施形態では、R^8は、シアノで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルである。ある特定の実施形態では、R^8は、シアノである。

【００６２】

一実施形態では、R^1は、－$SO_2C(R^A)$

【化１３】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、

【化１４】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、R^A、R^B、およびｐは、式Ｉについて定義された通りである。

【００６３】

特定の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）

【化１５】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、R^A、R^B、およびｐは、式Ｉについて定義された通りである。一実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）

【化１６】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、

【化１７】

は、三重結合であり、R^Aは、存在せず、ｐは、１であり、R^Bは、式Ｉについて定義さ

れた通りである。一実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）
【化１８】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、
【化１９】

は、三重結合であり、R^Aは、存在せず、ｐは、１であり、R^Bは、ヒドロキシアルキルである。
【００６４】
一実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）
【化２０】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、
【化２１】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、R^A、R^B、およびｐは、式Ｉについて定義された通りである。一実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）
【化２２】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、
【化２３】

は、二重結合であり、R^Aは、水素またはＣ１－Ｃ３アルキルであり、ｐは、２であり、少なくとも１個のR^Bは、重水素、シアノ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、－ＺＮR^5R^{11}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリル部分は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されており、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、１個以上のR^7で任意に置換されている。一実施形態では、
【化２４】

が二重結合である場合、二重結合は、Ｅ配置である。一実施形態では、二重結合は、Ｚ配置である。
【００６５】
ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）
【化２５】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、
【化２６】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、またはＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されたヘテロシクリルアルキルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル部分は、ハロゲンで置換されたアゼチジニルである。ある特定の実施形態では、ハロゲンは、フッ素である。一実施形態では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル部分は、１個以上のハロゲンで置換されたピロリジニルである。ある特定の実施形態では、ハロゲン置換ピロリジニルは、フルオロピロリジニルまたはジフルオロピロリジニルである。

【００６６】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化２７】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$があり、式中、

【化２８】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、ハロゲンであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ハロゲンは、塩素である。

【００６７】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化２９】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化３０】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、ハロアルキルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ハロアルキルは、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである。

【００６８】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化３１】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化３２】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、ヘテロアルキルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ヘテロアルキルは、メトキシメチルである。

【００６９】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化３３】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化３４】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、－ＺＮＲ^{5}Ｒ^{11}であり、式中、Ｚは、メチレンであり、Ｒ^{5}は、メチルであり、Ｒ^{11}は、トリフルオロメチルまたは２，２，２－トリフルオロエチルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。

【００７０】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化３５】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化３６】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、ヒドロキシアルキルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。

【００７１】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化３７】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化３８】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されたヘテロアリールであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ヘテロアリールは、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、各々は、１個以上のＲ^{7}で置換されている。

【００７２】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化３９】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化４０】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されたヘテロアリールアルキルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、各々は、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されている。一実施形態では、１個以上のＲ^{7}は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。

【００７３】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化４１】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化４２】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$であり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、各Ｒ^{5}は、水素である。一実施形態では、各Ｒ^{5}は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。

【００７４】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化４３】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化４４】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキルまたは－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、Ｃ１－Ｃ３アルキルは、メチルである。

【００７５】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化４５】

は、二重結合であり、Ｒ^{A}は、重水素、シアノ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはヒドロキシアルキルであり、ｐは、２であり、各Ｒ^{B}は、水素である。一実施形態では、Ｒ^{A}は、ハロゲンである。一実施形態では、ハロゲンは、フッ素または塩素である。一実施形態では、Ｒ^{A}は、ハロアルキルである。一実施形態では、ハロアルキルは、トリフルオロメチルである。一実施形態では、Ｒ^{A}は、シアノである。一実施形態では、Ｒ^{A}は、ヘテロアルキルである。一実施形態では、ヘテロアルキルは、メトキシである。一実施形態では、Ｒ^{A}は、ヒドロキシアルキルである。

【００７６】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化４６】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化４７】

は、二重結合であり、Ｒ^{A}は、重水素であり、ｐは、２であり、少なくとも１個のＲ^{B}は、重水素である。

【００７７】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化４８】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化４９】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、R^Aは、水素であり、ｐは、２であり、各R^Bは、水素である。

【００７８】

一実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）

【化５０】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、

【化５１】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のR^Bは、水素であり、R^Aおよび１個のR^Bならびにそれらが結合している炭素原子は、オキソで置換された５～８員の部分飽和シクロアルキルを形成する。

【００７９】

一実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）

【化５２】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、

【化５３】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のR^Bは、水素であり、第２のR^Bは、ジアルキルアミニルアルキルであり、R^Aは、ハロゲンである。

【００８０】

一実施形態では、Ｙは、ＯまたはＮR^5であり、R^2は、アルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルキルアミニルアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、－ＮR^5ＳＯ$_2$Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、およびヘテロアリールからなる群から選択される。一実施形態では、Ｙは、Ｏであり、R^2は、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルキルアミニルアルキル、またはジアルキルアミニルアルキルであり、アルキルアミニルアルキルまたはジアルキルアミニルアルキルは、１個以上のR^9で任意に置換されている。一実施形態では、任意に置換されているアルキルアミニルアルキルまたはジアルキルアミニルアルキルは、メチルアミニルプロパン－２－イル、ジメチルアミニルエチル、メチルエチルアミニルエチル、ジメチルアミニルプロパニル、ジメチルアミニルプロパン－２－イル、ジメチルアミニルブタニル、ジメチルアミニルブタン－２－イル、２－ジメチルアミニルプロパノール、またはジエチルアミニルエチルから独立して選択される。一実施形態では、Ｙは、ＯまたはＮR^5であり、R^2は、１個以上のR^9で任意に置換されたヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。R^2が、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである場合の、１個以上のR^9の非限定的な例には、Ｃ１－Ｃ３アルキル、アシル、オキソ、シアノ、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルメチル、ハロゲン、およびヒドロキシルが挙げられる。R^2が、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、各々が１個以上のR^9で任意に置換されている場合の、ヘテロシクリル部分の非限定的な例には、アゼチジニル、Ｃ１－Ｃ４アルキル置換アゼチジニル（例えば、メチルアゼチジニル、エチルアゼチジニル、イソプロピルアゼチジニル、またはｔｅｒｔ－ブチルアゼチジニル）、ハロ置換アゼチジニル（例えば、ジフルオロアゼチジニル）、ジメチルアミニル置換アゼチジニル、シクロアルキル置換アゼチジニル（例えば、シクロプロピル）、Ｃ１－Ｃ４アルキル二置換アゼチジニル（例えば、ジメチルアゼチジニル）、２つのＣ１－Ｃ４アルキルおよびアルコキシで置換されたアゼチジニル、オキセタニル、Ｃ１－Ｃ４アルキ

ル置換オキセタニル（例えば、メチルオキセタニル）、テトラヒドロピラン、ピロリジニル、Ｃ１－Ｃ３アルキル置換ピロリジニル（例えば、メチルピロリジニル、ジメチルピロリジニル、およびイソプロピルピロリジニル）、シクロアルキルピロリロリジニル（例えば、シクロプロピルピロリジニルおよびシクロブチルピロリジニル）シクロアルキルアルキルピロリロリジニル、ヒドロキシピロリンジニル、ハロ置換ピロリジニル（例えば、フルオロエチルピロリジニルおよびジフルオロエチルピロリジニル）、ハロゲンおよびＣ１－Ｃ６アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されたピロリジニル（例えば、Ｎ－メチル－３，３－ジフルオロピロリジニル、Ｎ－メチル－３－フルオロピロリジニル、メトキシエチルピロリジニル、（Ｎ－メチル）メトキシピロリジニル、ピペラジニル、ジメチルアミニルピロリジニル、モルホリニル、メチルモルホリニル、１，４－オキサゼパニル、１，４－オキサジニル、ピペルジニル、Ｃ１－Ｃ３アルキル置換ピペリジニル（例えば、メチルピペリジニル）、アシルピペルジニル、シアノピペルジニル、シクロアルキルピペルジニル、ハロピペルジニル（例えば、フルオロピペルジニル）、ジハロピペルジニル（例えば、ジフルオロピペルジニル）、アルコキシピペルジニル、ヘテロシクリル置換ピペルジニル（例えば、テルトラヒドロピラニル）、ピペリドニル、チオモルホリニル－１，１－ジオキシド、ヘキサヒドロフロ［３．２－ｂ］フラニル、（３Ｒ，３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－ヒドロキシヘキサヒドロフロ［３．２－ｂ］フラニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル（例えば、（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、および（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル）、オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル、および２－メチル－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルが挙げられる。

【００８１】

一実施形態では、R^2がヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである場合のヘテロシクリル部分は、１個以上のR^9で任意に置換されたテトラヒドロピラジニルである。一実施形態では、テトラヒドロピラジニルは、１個のR^9で置換され、ここで、R^9は、ハロゲン、ヒドロキシアルキル、またはハロアルキルである。

【００８２】

R^2が１個以上のR^9で任意に置換されたヘテロシクリルアルキルである一実施形態では、ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。一実施形態では、アルキル部分は、メチレンである。一実施形態では、アルキル部分は、エチレンである。一実施形態では、アルキル部分は、プロピレンである。

【００８３】

一実施形態では、Ｙは、Ｏであり、R^2は、１個以上のR^9で任意に置換されたヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロロピリムジニル、およびテトラヒドロイソキノリニルであり、各々は、１個以上のR^9で任意に置換されている。

【００８４】

一実施形態では、Ｙは、Ｏであり、R^2は、１個以上のR^9で任意に置換されたアラルキルである。一実施形態では、アラルキルのアリール部分は、フェニルである。一実施形態では、フェニルは、単一のR^9で置換されており、R^9は、アミノである。

【００８５】

一実施形態では、Ｙは、Ｏであり、R^2は、－Ｚ$R^5$$R^{10}$である。一実施形態では、$R^5$は、Ｃ１－Ｃ３アルキルであり、$R^{10}$は、アシル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシから独立して選択される。

【００８６】

一実施形態では、Ｙは、Ｏであり、R^2は、－Ｎ$R^5$$SO_2$Ｃ１－Ｃ３アルキルである。一実施形態では、$R^5$は、水素であり、Ｃ１－Ｃ３アルキルは、メチルである。

【００８７】

一実施形態では、Ｙは、Ｏであり、R^2は、ハロアルキルである。一実施形態では、ハ

ロアルキルは、１，１，１－トリフルオロプロピルである。
【００８８】
一実施形態では、Ｙは、結合であり、R^2は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロシクリル、－NR^5SO_2Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヘテロシクリル、またはアリールであり、当該ヘテロシクリルおよびアリールは、１個以上のR^9で任意に置換されている。
【００８９】
一実施形態では、Ｙは、結合であり、R^2は、水素である。
【００９０】
一実施形態では、Ｙは、結合であり、R^2は、アルキルである。一実施形態では、アルキルは、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。一実施形態では、Ｃ１－Ｃ３アルキルは、メチルである。
【００９１】
一実施形態では、Ｙは、結合であり、R^2は、ハロアルキルである。一実施形態では、ハロアルキルは、トリフルオロメチルである。
【００９２】
一実施形態では、Ｙは、結合であり、R^2は、アルコキシである。一実施形態では、アルコキシは、メトキシである。
【００９３】
一実施形態では、Ｙは、結合であり、R^2は、シクロアルキルである。一実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピルである。一実施形態では、Ｙは、結合であり、R^2は、１個以上のR^9で任意に置換されたヘテロシクリルである。一実施形態では、Ｙは、結合であり、R^2は、メチル、ハロゲン、またはジメチルアミノで任意に置換されたヘテロシクリルである。R^2ヘテロシクリルの非限定的例には、アゼチジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびピロリジニルが挙げられる。
【００９４】
一実施形態では、Ｙは、結合であり、R^2は、１個以上のR^9で任意に置換されたアリールである。一実施形態では、アリールは、ヘテロシクリルアルキルで置換されたフェニルである。
【００９５】
ある特定の他の実施形態では、Ｘが単環式環である場合、R^4は、アリールである。一実施形態では、R^4は、フェニルおよびナフチルからなる群から選択され、１個以上のR^6、R^7、またはR^9で任意に置換されている。R^7置換基の例には、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ３アルキル）、シクロアルキル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヒドロキシアルキル、およびアルコキシが挙げられる。一実施形態では、アリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、およびアルコキシから独立して選択される１個以上のR^7基で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、ハロゲン、ハロアルキル、メチル、イソプロピル、メトキシ、Ｑ－ハロアルキル、およびヒドロキシルから独立して選択される１個以上のR^7基で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、メチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、イソプロピル、シクロプロピル、およびトリフルオロメチルチオから独立して選択される１個以上のR^7基で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、アミノ、ヒドロキシル、シクロプロピル、フッ素、および塩素から独立して選択される１～３個のR^7基で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、ヒドロキシルおよびＣ１－Ｃ３アルキルまたは２個のＣ１－Ｃ３アルキルで置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、クロロおよびシクロプロピルで置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、Ｑ－ハロアルキルおよびヒドロキシルまたはフッ素で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、アミノ、２個の塩素およびフッ素で置換されたフェニルである。

【００９６】
一実施形態では、R^4は、アリールであり、アリールは、１個以上のR^7で任意に置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、およびアルコキシから独立して選択される１個以上のR^7基で置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、ハロゲン、ハロアルキル、メチル、イソプロピル、メトキシ、Ｑ－ハロアルキル、およびヒドロキシルから独立して選択される１個以上のR^7基で置換されたナフチルである。一実施形態では、R^4は、ヒドロキシル、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、アミノ、およびハロアルキルから独立して選択される１個以上のR^7置換基で任意に置換されたナフチルである。一実施形態では、R^4は、ジフルオロメチル、メチル、ヒドロキシル、アミノ、エチニル、２－プロピニル、フルオロ、およびクロロから独立して選択される１～３個のR^7置換基で任意に置換されたナフチルである。
【００９７】
一実施形態では、アリールは、１個以上のハロゲンで任意に置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、クロロで任意に置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、クロロおよびフルオロで置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、Ｃ１－Ｃ６アルキルで置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、Ｃ２－Ｃ４アルキニルで置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、ヒドロキシルで置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、ヒドロキシルおよびトリフルオロメチルまたはＣ１－Ｃ３アルキルで置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、ヒドロキシルで置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、非置換であるナフチルである。
【００９８】
一実施形態では、R^4は、１個以上のR^7で任意に置換されたヘテロアリールである。一実施形態では、R^4は、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、アルコキシ、およびアミノから独立して選択される１個以上のR^7で任意に置換されたヘテロアリールである。一実施形態では、R^4は、１個以上のR^7で任意に置換された、インドイル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、またはベンゾ［ｄ］チアゾリルである。一実施形態では、R^4は、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、アルコキシ、およびアミノから独立して選択される１個以上のR^7で任意に置換された、インドイル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、またはベンゾ［ｄ］チアゾリルである。
【００９９】
さらなる他の実施形態では、R^4は、ヘテロアリール、任意に、インドイルまたはインダゾリルであり、これらの各々は、１個以上のR^7で置換されていてもよい。一実施形態では、R^4は、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、およびアルコキシからなる群より独立して選択される１個以上のR^7置換基で任意に置換されたヘテロアリールである。一実施形態では、R^4ヘテロアリールは、アルコキシ、ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ１－Ｃ６アルキルから独立して選択される１個または２個のR^7で任意に置換されたインダゾリルである。他の実施形態では、R^4ヘテロアリールは、キノリニルまたはイソキノリニルであり、各々は、１個以上のR^7で任意に置換されている。一実施形態では、R^4ヘテロアリールは、キノリニルまたはイソキノリニルであり、各々は、アミノ、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロゲン、およびヒドロキシルから独立して選択される１個以上のR^7で任意に置換されている。一実施形態では、R^4ヘテロアリールは、キノリニルまたはイソキノリニルであり、各々は、メチル、塩素、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択される１個以上のR^7で任意に置換されている。一実施形態では、R^4ヘテロアリールは、キノリニルまたはイソキノリニルであり、各々は、メチルまたは塩素で任意に置換されてい

る。一実施形態では、R^4ヘテロアリールは、１個以上のR^7で任意に置換されたピリジニルである。一実施形態では、R^4ヘテロアリールは、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロゲン、およびハロアルキルから独立して選択される１個以上のR^7で任意に置換されたピリジニルである。他の実施形態では、R^4ヘテロアリールは、ヒドロキシル、１個もしくは２個のＣ１－Ｃ３アルキル、またはヒドロキシルおよび１個もしくは２個のＣ１－Ｃ３アルキルなどの１個以上のR^7で任意に置換されたベンゾ［ｄ］チアゾリルである。一実施形態では、R^4ヘテロアリールは、１個以上のR^7で任意に置換されたインドリルである。一実施形態では、R^4ヘテロアリールは、ヒドロキシルおよびＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個または２個のR^7で任意に置換されたインドリルである。

【０１００】

一実施形態では、Ｘが単環式環である場合、R^4は、アラルキルである。ある特定の実施形態では、アラルキルは、ベンジルである。他の実施形態では、ベンジル基のアルキルは、ヒドロキシアルキルで任意に置換されている。

【０１０１】

一実施形態では、Ｌは、結合である。

【０１０２】

一実施形態では、R^3は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。一実施形態では、Ｃ１－Ｃ３アルキルは、メチルである。

【０１０３】

一実施形態では、R^{11}は、ハロゲンである。一実施形態では、ハロゲンは、フッ素または塩素である。

【０１０４】

一実施形態では、R^3は、－ＯR^5であり、R^5は、水素である。

【０１０５】

一実施形態では、R^3は、－Ｏ－ハロアルキルである。一実施形態では、ハロアルキルは、１，１，１－トリフルロエチルである。

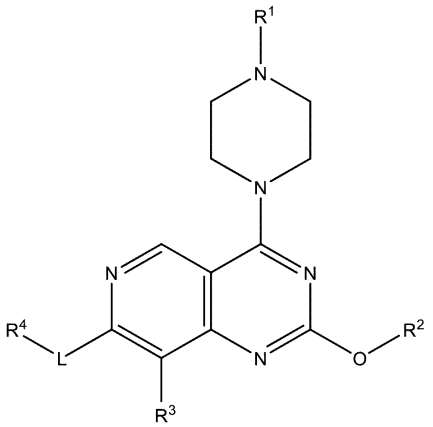
【０１０６】

一実施形態では、R^8は、ヘテロアルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、または－ＯR^5、シアノ、もしくはヘテロアリールで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルである。一実施形態では、R^8は、メチル、シアノメチル、メトキシメチル、またはヒドロキシメチルである。一実施形態では、R^8は、メチルである。一実施形態では、R^8は、シアノメチルである。一実施形態では、R^8は、ヒドロキシメチルである。

【０１０７】

一実施形態では、式Ｉは、式Ｉ－Ａを有する化合物を含み、

【化５４】



式Ｉ－Ａ

R^1、R^3、R^4、R^9、およびＬは、式Ｉについて定義された通りであり、R^2は、１個以上のR^9で任意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり、ピペラジニル環は、１個

以上のR^8で任意に置換されており、R^8は、式Ｉについて定義された通りである。一実施形態では、R^2のヘテロシクリル部分は、ＮおよびＯから独立して選択される１個または２個の環ヘテロ原子を有する単環式、二環式、または架橋環系である。一実施形態では、R^2ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキセタニル、１，４－オキサゼパニル、テトラヒドロピラジニル、チオモルホリニル－１，１－ジオキシド、ヘキサヒドロフロ［３．２－ｂ］フラニル、（３Ｒ，３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－ヒドロキシヘキサヒドロフロ［３．２－ｂ］フラニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル、およびアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルであり、１個以上のR^9で任意で置換されている。一実施形態では、各R^9は、アシル、オキソ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アラルキル、およびジアルキルアミドアルキルから選択される。一実施形態では、Ｌは、結合である。一実施形態では、R^4は、アリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々は、１個以上のR^6またはR^7で任意に置換されている。一実施形態では、R^4は、アリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々は、１個以上のR^7で任意に置換されている。一実施形態では、各R^7は、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、シクロアルキル、およびアルコキシから独立して選択される。一実施形態では、アリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、およびアルコキシから独立して選択される１個以上のR^7基で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、ハロゲン、ハロアルキル、メチル、イソプロピル、メトキシ、Ｑ－ハロアルキル、およびヒドロキシルから独立して選択される１個以上のR^7基で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、メチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、イソプロピル、シクロプロピル、およびトリフルオロメチルチオから独立して選択される１個以上のR^7基で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、ヒドロキシル、フッ素、および塩素から独立して選択される１～３個のR^7基で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、ヒドロキシルおよびＣ１－Ｃ３アルキルまたは２個のＣ１－Ｃ３アルキルで置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、Ｑ－ハロアルキルおよびヒドロキシルまたはフッ素で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アラルキル、ハロアルキル、Ｑ－ハロアルキル、およびアルコキシから独立して選択される１個以上のR^7基で置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、ハロゲン、ハロアルキル、メチル、イソプロピル、メトキシ、Ｑ－ハロアルキル、およびヒドロキシルから独立して選択される１個以上のR^7基で置換されたナフチルである。一実施形態では、R^4は、ヒドロキシル、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アラルキル、アミノ、およびハロアルキルから独立して選択される１個以上のR^7置換基で任意に置換されたナフチルである。一実施形態では、R^4は、ジフルオロメチル、メチル、ヒドロキシル、アミノ、フルオロ、およびクロロから独立して選択される１～３個のR^7置換基で任意に置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、１個以上のハロゲンで任意に置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、ヒドロキシルおよびトリフルオロメチルまたはＣ１－Ｃ３アルキルで置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、ヒドロキシルで置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、エチニルまたは２－プロピニルで置換されたナフチルである。一実施形態では、R^4は、ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、アルコキシ、ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ６アルキルから独立して選択される１個または２個のR^7で任意に置換されたインダゾリルである。一実施形態では、R^4は、ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、キノリニルまたはイソキノリニルであり、各々が、１個以上のR^7で任意に置換されている。一実施形態では、R^4は、ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、キノリニルまたはイソキノリニルであり、各々が、１個以上のアミノ、Ｃ１－

Ｃ３アルキル、Ｃ２－Ｃ４アラルキル、ハロゲン、またはヒドロキシルで任意に置換されている。一実施形態では、Ｒ^{4}ヘテロアリールは、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されたピリジニルである。一実施形態では、Ｒ^{4}ヘテロアリールは、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロゲン、およびハロアルキルから独立して選択される１個以上のＲ^{7}で任意に置換されたピリジニルである。一実施形態では、Ｒ^{4}ヘテロアリールは、ヒドロキシル、１個もしくは２個のＣ１－Ｃ３アルキル、またはヒドロキシルおよび１個もしくは２個のＣ１－Ｃ３アルキルなどの１個以上のＲ^{7}で任意に置換されたベンゾ［ｄ］チアゾリルである。一実施形態では、Ｒ^{4}ヘテロアリールは、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されたインドリルである。一実施形態では、Ｒ^{4}ヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、およびＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個または２個のＲ^{7}で任意に置換されたインドリルである。一実施形態では、Ｒ^{11}は、トリフルオロメチルである。一実施形態では、ピペリジニル環は、非置換である。一実施形態では、ピペリジニル環は、１個のＲ^{8}で置換されている。一実施形態では、Ｒ^{8}は、シアノ、ヒドロキシル、またはメトキシで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルである。一実施形態では、Ｒ^{8}は、メチル、シアノメチル、ヒドロキシメチル、またはメトキシメチルである。一実施形態では、Ｒ^{8}は、シアノである。

【０１０８】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化５５】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、Ｒ^{A}、Ｒ^{B}、およびｐは、式Ｉについて定義された通りである。一実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化５６】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、

【化５７】

は、三重結合であり、Ｒ^{A}は、存在せず、ｐは、１であり、Ｒ^{B}は、ヒドロキシアルキルである。

【０１０９】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化５８】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、

【化５９】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、Ｒ^{A}、Ｒ^{B}、およびｐは、式Ｉについて定義された通りである。一実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化６０】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、

【化６１】

は、二重結合であり、Ｒ^{A}は、水素またはＣ１－Ｃ３アルキルであり、ｐは、２であり、

少なくとも１個のＲ^{B}は、重水素、シアノ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、－ＺＮＲ^{5}Ｒ^{11}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリル部分は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されており、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されている。一実施形態では、

【化６２】

が二重結合である場合、二重結合は、Ｅ配置である。一実施形態では、二重結合は、Ｚ配置である。

【０１１０】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化６３】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化６４】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、またはＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されたヘテロシクリルアルキルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル部分は、ハロゲンで置換されたアゼチジニルである。ある特定の実施形態では、ハロゲンは、フッ素である。一実施形態では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル部分は、１個以上のハロゲンで置換されたピロリジニルである。ある特定の実施形態では、ハロゲン置換ピロリジニルは、フルオロピロリジニルまたはジフルオロピロリジニルである。

【０１１１】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化６５】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化６６】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、ハロゲンであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ハロゲンは、塩素である。

【０１１２】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化６７】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化６８】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、ハロアルキルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ハロアルキルは、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである。

【０１１３】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化６９】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化７０】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、ヘテロアルキルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ヘテロアルキルは、メトキシメチルである。

【０１１４】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化７１】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化７２】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、－ＺＮＲ^{5}Ｒ^{11}であり、式中、Ｚは、メチレンであり、Ｒ^{5}は、メチルであり、Ｒ^{11}は、トリフルオロメチルまたは２，２，２－トリフルオロエチルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。

【０１１５】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化７３】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化７４】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、ヒドロキシアルキルであり、他方のＲ^{B}は、水素である。

【０１１６】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化７５】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化７６】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されたヘテロアリールであり、他方のＲ^{B}は、水素である。一実施形態では、ヘテロアリールは、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、各々は、１個以上のＲ^{7}で置換さ

れている。
【０１１７】
ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）
【化７７】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、
【化７８】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のR^Bは、１個以上のR^7で任意に置換されたヘテロアリールアルキルであり、他方のR^Bは、水素である。一実施形態では、ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、各々は、１個以上のR^7で任意に置換されている。一実施形態では、１個以上のR^7は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。
【０１１８】
ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）
【化７９】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、
【化８０】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のR^Bは、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$であり、他方のR^Bは、水素である。一実施形態では、各R^5は、水素である。一実施形態では、各R^5は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。
【０１１９】
ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）
【化８１】

Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、
【化８２】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のR^Bは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキルまたは－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキルであり、他方のR^Bは、水素である。一実施形態では、Ｃ１－Ｃ３アルキルは、メチルである。
【０１２０】
式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^A）＝Ｃ（R^B）$_p$であり、式中、R^Aは、重水素、シアノ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、またはヒドロキシアルキルであり、ｐは、２であり、各R^Bは、水素である。一実施形態では、R^Aは、ハロゲンである。一実施形態では、ハロゲンは、フッ素または塩素である。一実施形態では、R^Aは、ハロアルキルである。一実施形態では、ハロアルキルは、トリフルオロメチルである。一実施形態では、R^Aは、シアノである。一実施形態では、R^Aは、ヘテロアルキルである。一実施形態では、ヘテロアルキルは、メトキシである。一実施形態では、R^Aは、ヒドロキシアルキルである。
【０１２１】

式Ｉ－Ａの一実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）
【化８３】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、
【化８４】

は、二重結合であり、Ｒ^{A}は、重水素であり、ｐは、２であり、少なくとも１個のＲ^{B}は、重水素である。

【０１２２】
式Ｉ－Ａの一実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）
【化８５】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、
【化８６】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、水素であり、Ｒ^{A}および一方のＲ^{B}ならびにそれらが結合している炭素原子は、オキソで置換された５～８員の部分飽和シクロアルキルを形成する。

【０１２３】
式Ｉ－Ａの一実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）
【化８７】

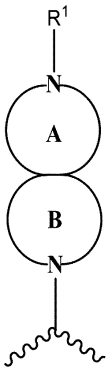
Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、
【化８８】

は、二重結合であり、ｐは、２であり、一方のＲ^{B}は、水素であり、第２のＲ^{B}は、ジアルキルアミニルアルキルであり、Ｒ^{A}は、ハロゲンである。

【０１２４】
式Ｉの一実施形態では、Ｘは、飽和架橋環系である。架橋環系の非限定的例には、ジアザビシクロヘプタンおよびジアザビシクロオクタンが挙げられる。ある特定の実施形態では、Ｘが飽和架橋環系である場合、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$である。一実施形態では、架橋環系は、Ｒ^{8}から独立して選択される１個または２個の基で置換され、Ｒ^{8}は、式Ｉについて定義された通りである。一実施形態では、架橋環系は、非置換である。一実施形態では、架橋環系は、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－イル、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－イル、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル、またはジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イルである。

【０１２５】
式Ｉの一実施形態では、Ｒ^{1}－Ｘは、

【化８９】



であり、式中、ＡおよびＢは、スピロ環系であり、ＡおよびＢは、同じまたは異なり、独立して４～６員の飽和環系を表し、環は、１個以上の独立して選択されるＲ^{8}で任意に置換されており、Ｒ^{8}は、式Ｉについて定義された通りである。ある特定の実施形態では、環ＡおよびＢは、非置換である。

【０１２６】

ある特定の実施形態では、ＡおよびＢがスピロ環系を表す場合、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$である。

【０１２７】

一実施形態では、ＡおよびＢがスピロ環系を表す場合、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化９０】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、

【化９１】

は、二重結合であり、Ｒ^{A}は、水素またはＣ１－Ｃ３アルキルであり、ｐは、２であり、少なくとも１個のＲ^{B}は、重水素、シアノ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、－ＺＮＲ^{5}Ｒ^{11}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリル部分は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されており、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、１個以上のＲ^{7}で任意に置換されている。一実施形態では、

【化９２】

が二重結合である場合、二重結合は、Ｅ配置である。一実施形態では、二重結合は、Ｚ配置である。

【０１２８】

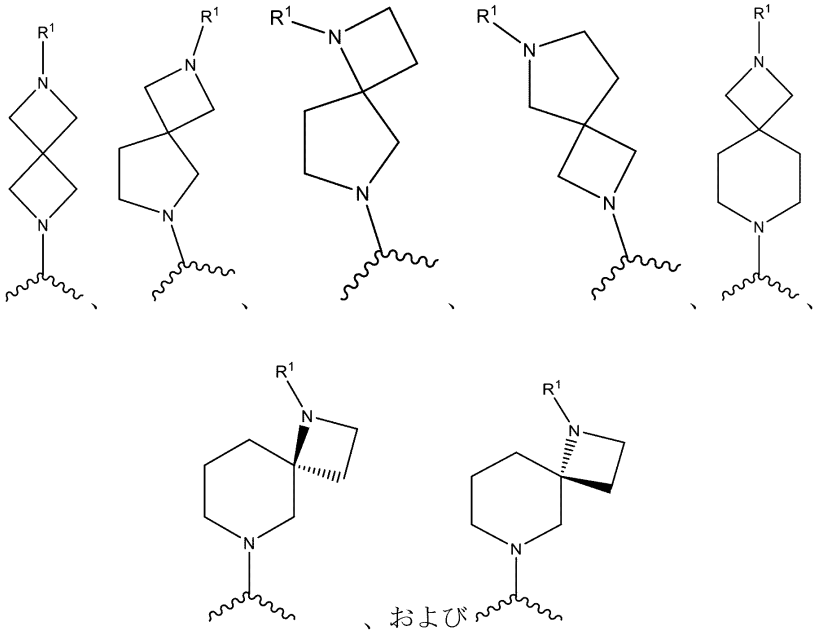
一実施形態では、ＡおよびＢがスピロ環系を表す場合、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$であり、式中、Ｒ^{A}は、重水素、シアノ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはヒドロキシアルキルであり、ｐは、２であり、各Ｒ^{B}は、水素である。一実施形態では、Ｒ^{A}は、ハロゲンである。一実施形態では、ハロゲンは、フッ素または塩素である。一実施形態では、Ｒ^{A}は、ハロアルキルである。一実施形態では、ハロアルキルは、トリフルオロメチルである。一実施形態では、Ｒ^{A}は、シアノである。一実施形態では、Ｒ^{A}は、ヘテロアルキルである

。一実施形態では、ヘテロアルキルは、メトキシである。一実施形態では、R^Aは、ヒドロキシアルキルである。

【０１２９】

一実施形態では、スピロ環系は、非置換である。スピロ環系の非限定的例には、

【化９３】



が挙げられる。

【０１３０】

式Ｉの一実施形態では、ＡおよびＢがスピロ環系を表す場合、R^2は、水素（Ｙは結合である）、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルの各々は、R^9で独立して任意に置換されている。別の実施形態では、R^2は、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルの各々は、独立して、１個以上のR^9で任意に置換されている。ある特定の実施形態では、R^2は、１個以上のR^9で任意に置換されたジアルキルアミニルアルキルである。非限定的例には、ジメチルアミニルエチル、ジメチルアミニルプロパニル、ジメチルアミニルプロパン－２－イル、ジメチルアミニルブタニル、ジメチルアミニルブタン－２－イル、２－ジメチルアミニルプロパノール、またはジエチルアミニルエチルが挙げられる。

【０１３１】

一実施形態では、ＡおよびＢがスピロ環系を表す場合、Ｙは、Ｏであり、R^2は、ヒドロキシアルキル、ジアルキルラミニルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、および－Ｚ$R^5$$R^{10}$からなる群から選択され、式中、$R^5$および$R^{10}$は、式Ｉについて定義された通りである。一実施形態では、ヘテロシクリルは、１個のR^9で置換されたピペルジニルであり、R^9は、ヘテロシクリルである。

【０１３２】

一実施形態では、ＡおよびＢがスピロ環系を表す場合、Ｙは、Ｏであり、R^2は、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルの各々は、独立して、R^9で任意に置換されている。別の実施形態では、R^2は、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルの各々は、独立して、１個以上のR^9で任意に置換されている。R^9の非限定的例には、アシル、オキソ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、またはジアルキ

ルアミドアルキルが挙げられる。ある特定の実施形態では、R^2は、１個以上のR^9で任意に置換されたジアルキルアミニルアルキルである。非限定的例には、ジメチルアミニルエチル、ジメチルアミニルプロパニル、ジメチルアミニルプロパン－２－イル、ジメチルアミニルブタニル、ジメチルアミニルブタン－２－イル、２－ジメチルアミニルプロパノール、またはジエチルアミニルエチルが挙げられる。

【０１３３】

式Ｉの一実施形態では、ＡおよびＢがスピロ環系を表す場合、R^4は、１個以上のR^6またはR^7で任意に置換されたアリールである。一実施形態では、R^4は、１個以上のR^6またはR^7で任意に置換されたフェニルまたはナフチルである。一実施形態では、R^4は、１個以上のR^7で任意に置換されたフェニルまたはナフチルである。一実施形態では、R^4は、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ３アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、またはＱ－ハロアルキルから独立して選択される１個以上のR^7置換基で任意に置換されたフェニルまたはナフチルであり、式中、ＱはＯまたはＳである。一実施形態では、R^4は、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、イソプロピル、シクロプロピル、およびメチルチオから独立して選択される１個以上のR^7置換基で任意に置換されたフェニルまたはナフチルである。

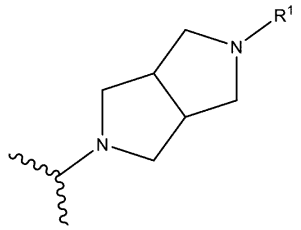
【０１３４】

一実施形態では、ＡおよびＢがスピロ環系を表す場合、R^4は、イソキノリニルであり、これは、アミノ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、またはハロゲンで任意に置換されている。一実施形態では、R^4は、アラルキルである。ある特定の実施形態では、アラルキルは、ベンジルである。一実施形態では、アラルキルはベンジルであり、アルキル部分は、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルで置換されている。

【０１３５】

一実施形態では、Ｘは、縮合二環式環系である。一実施形態では、R^1－Ｘは、

【化９４】

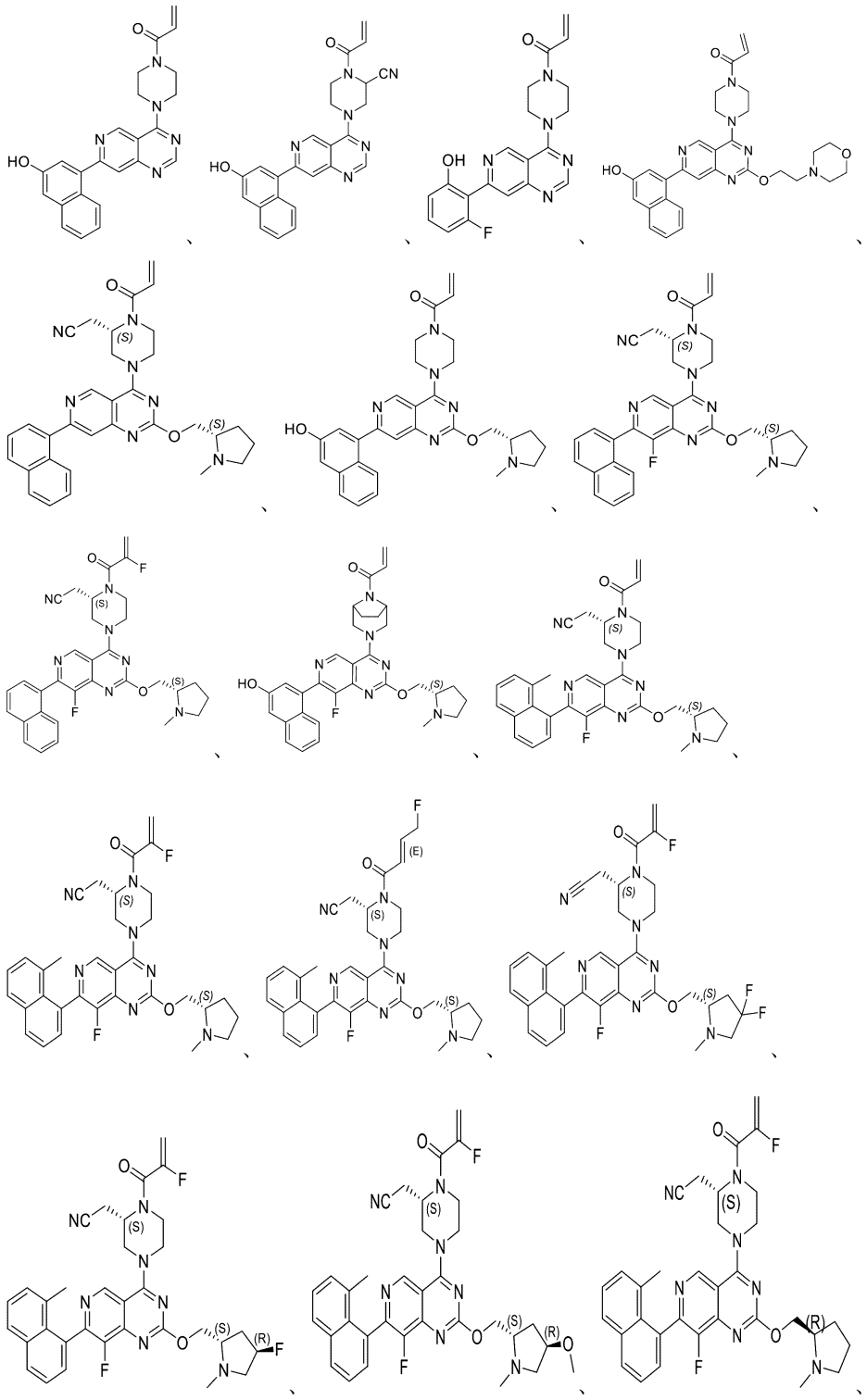


である。

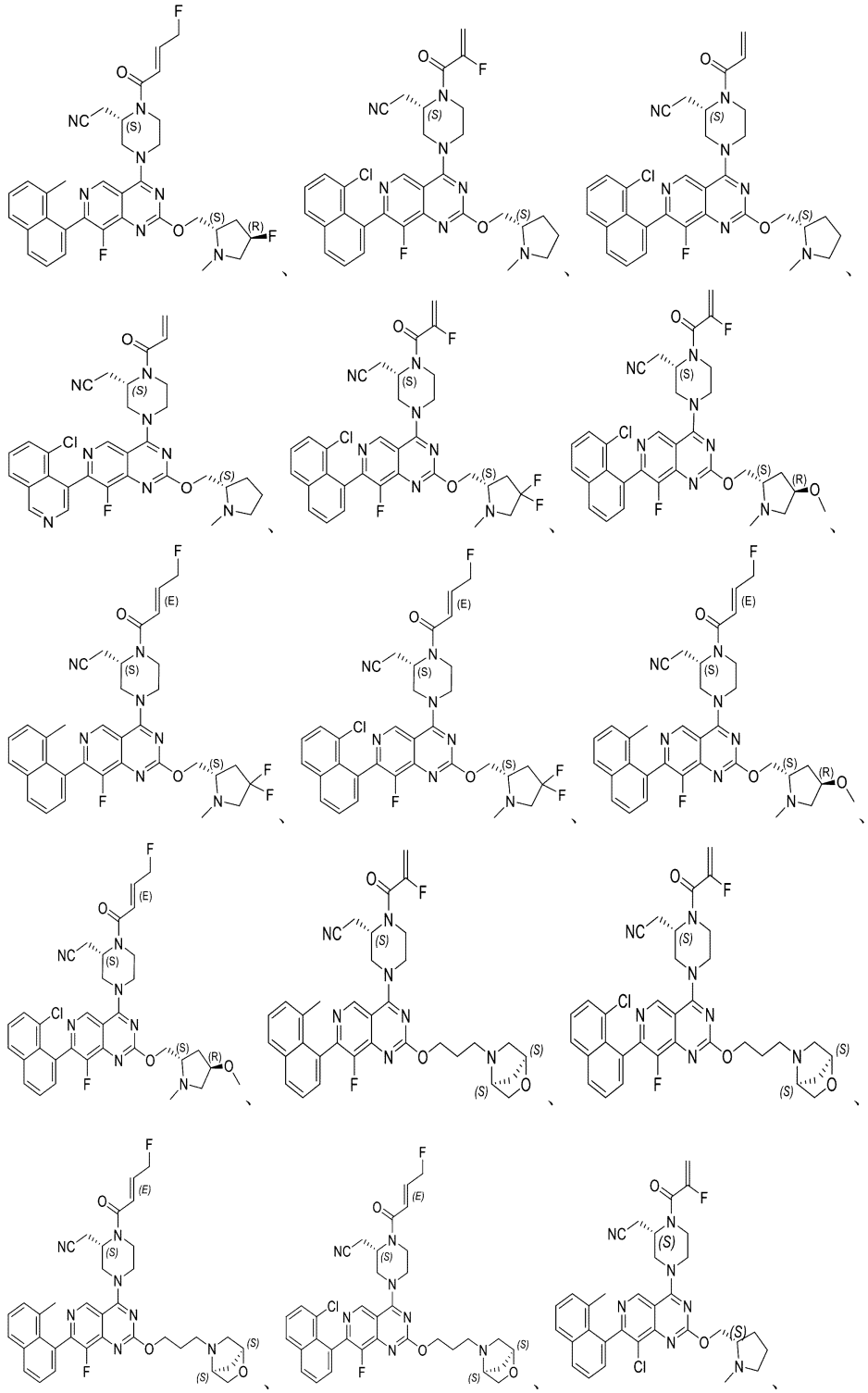
【０１３６】

式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物の非限定的例は、

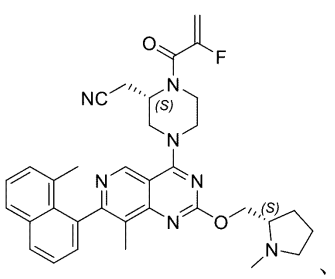
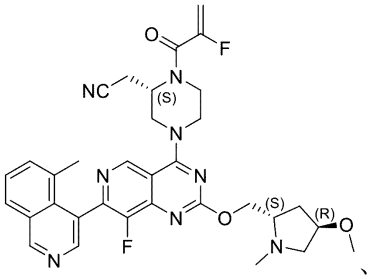
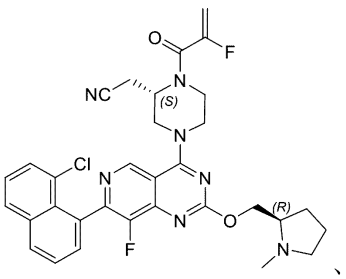
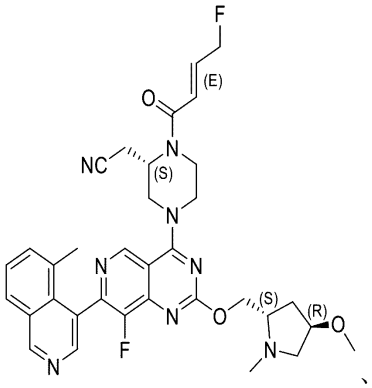
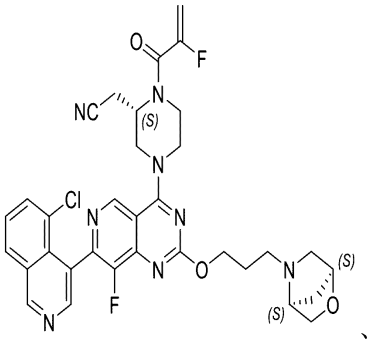
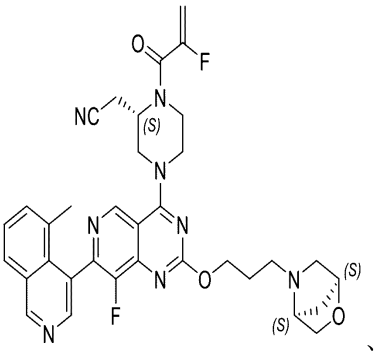
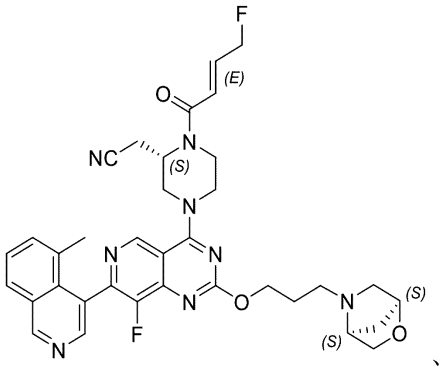
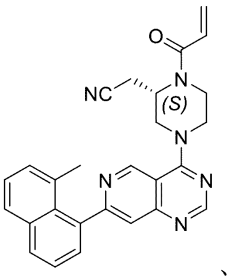
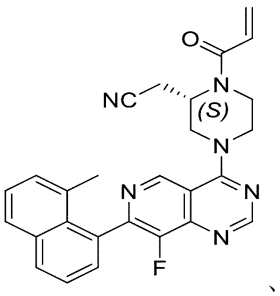
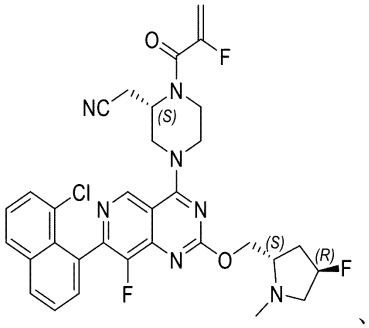
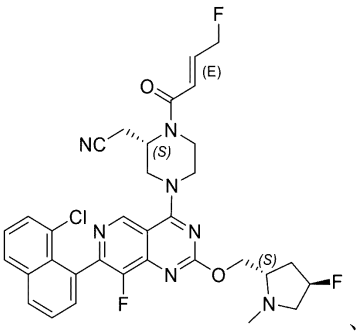
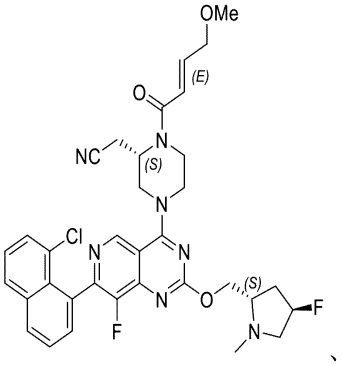
【化９５－１】



【化９５－２】



【化９５－３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

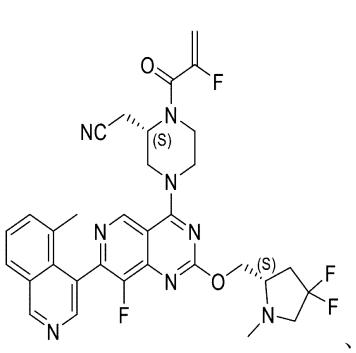
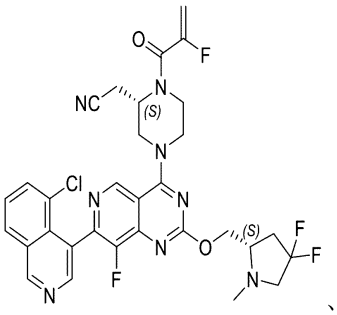
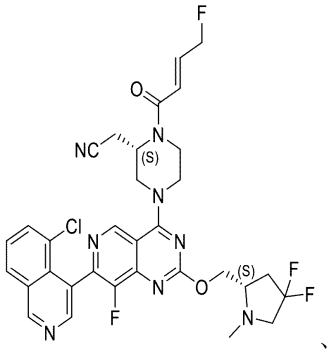
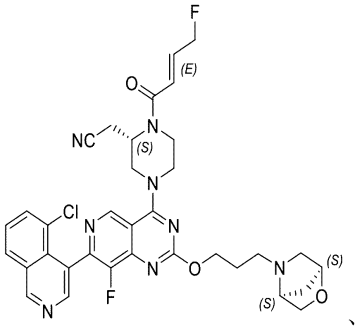
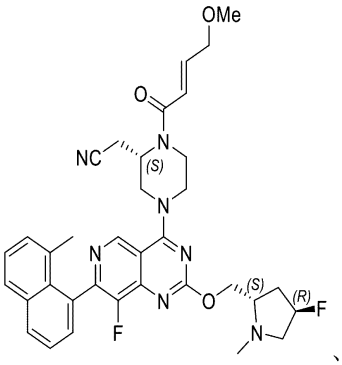
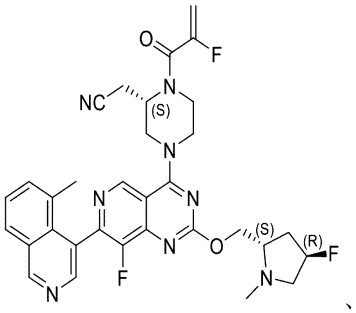
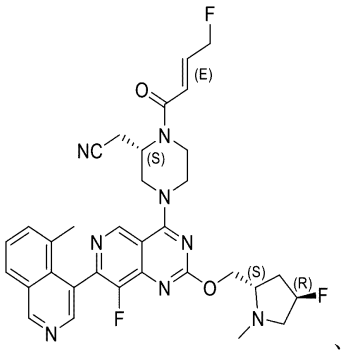
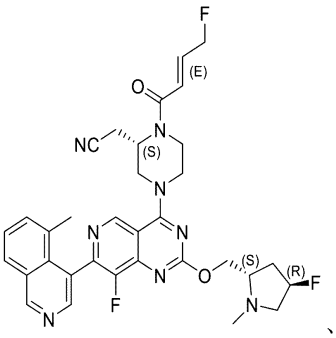
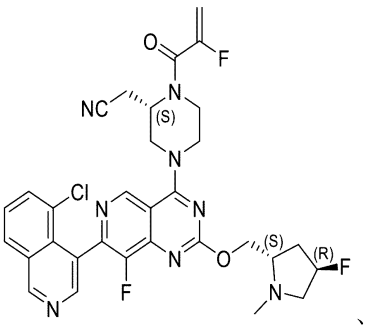
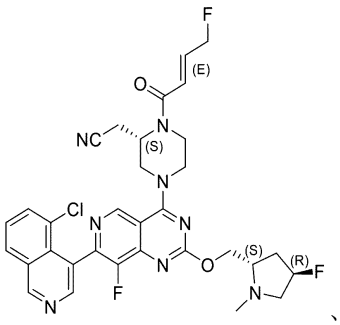
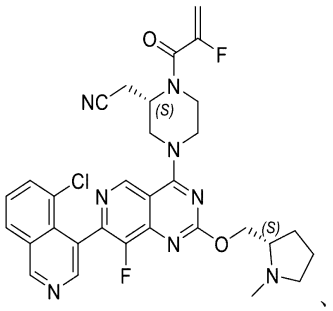
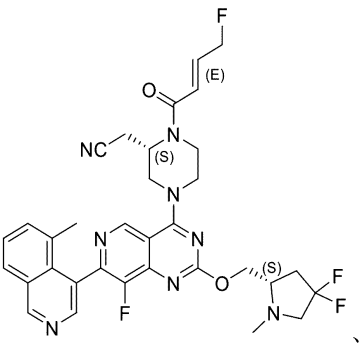
、

、

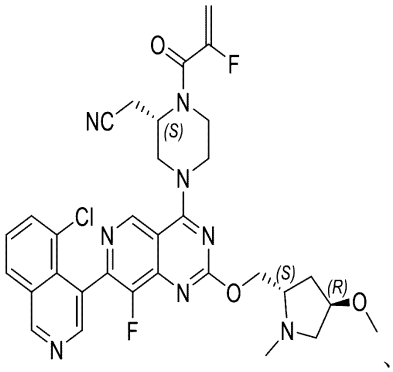
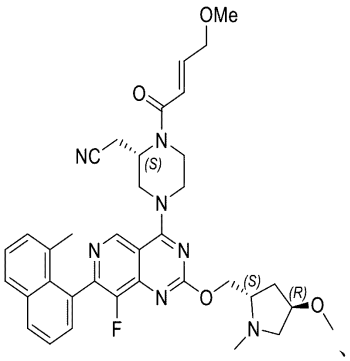
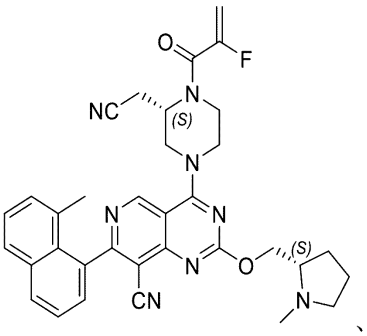
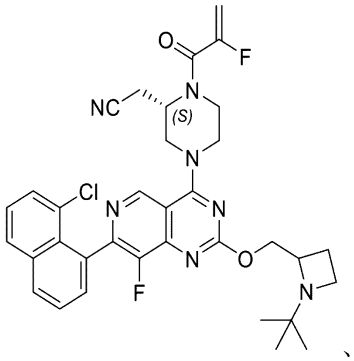
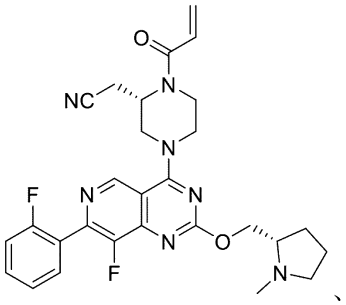
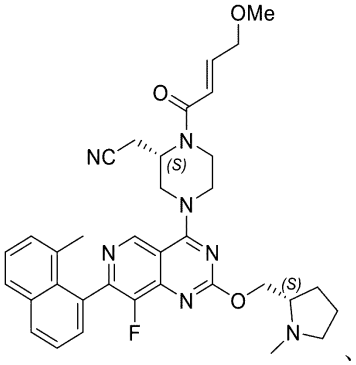
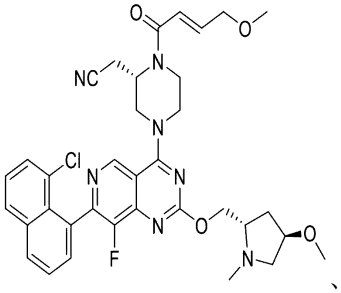
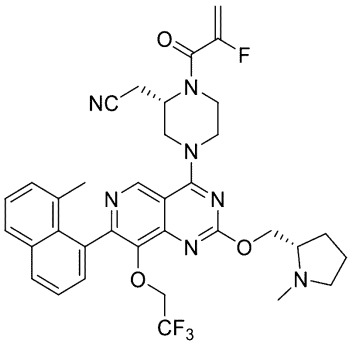
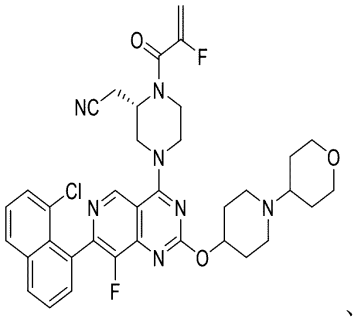
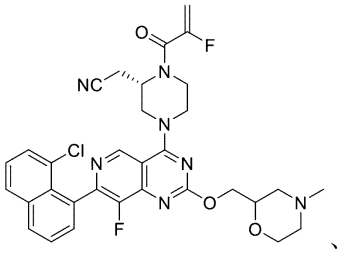
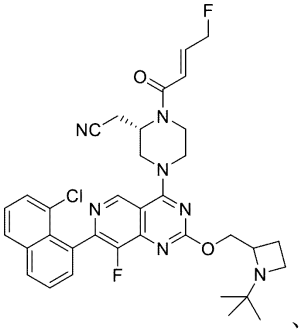
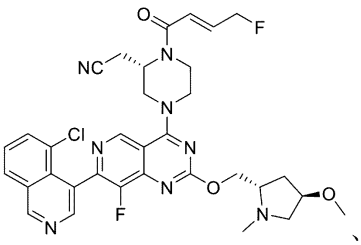
、

、

【化９５－４】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化９５－５】

10

20

30

40

50

【化９５－６】

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

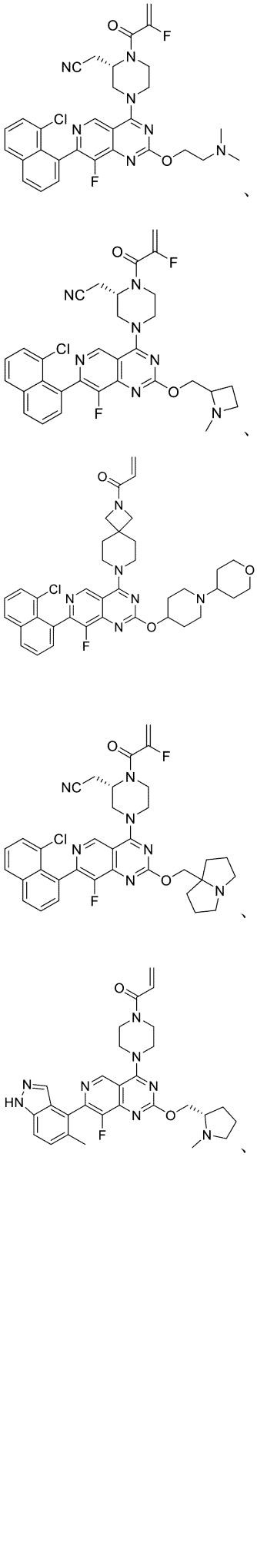
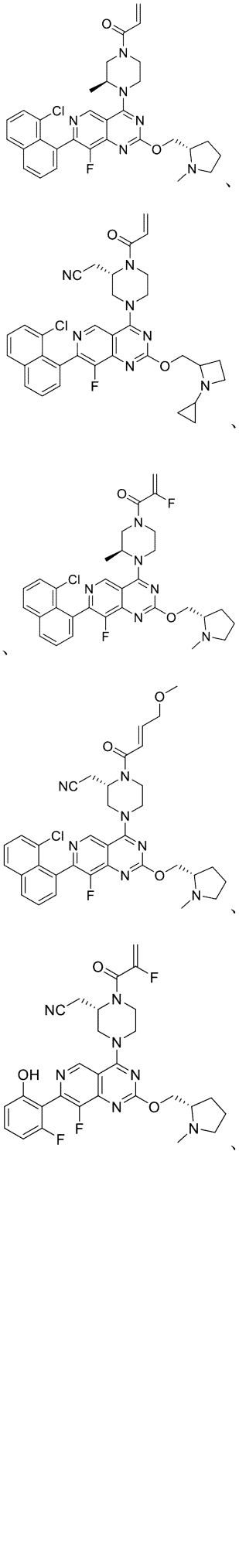
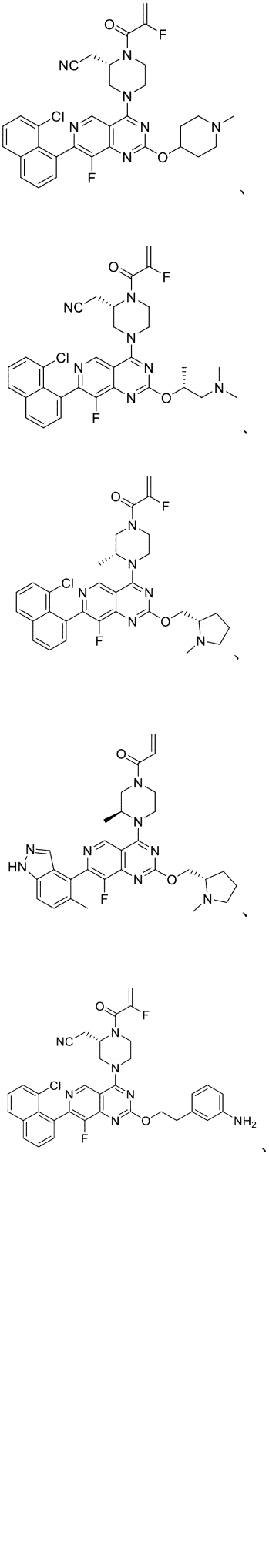
、

、

、

、

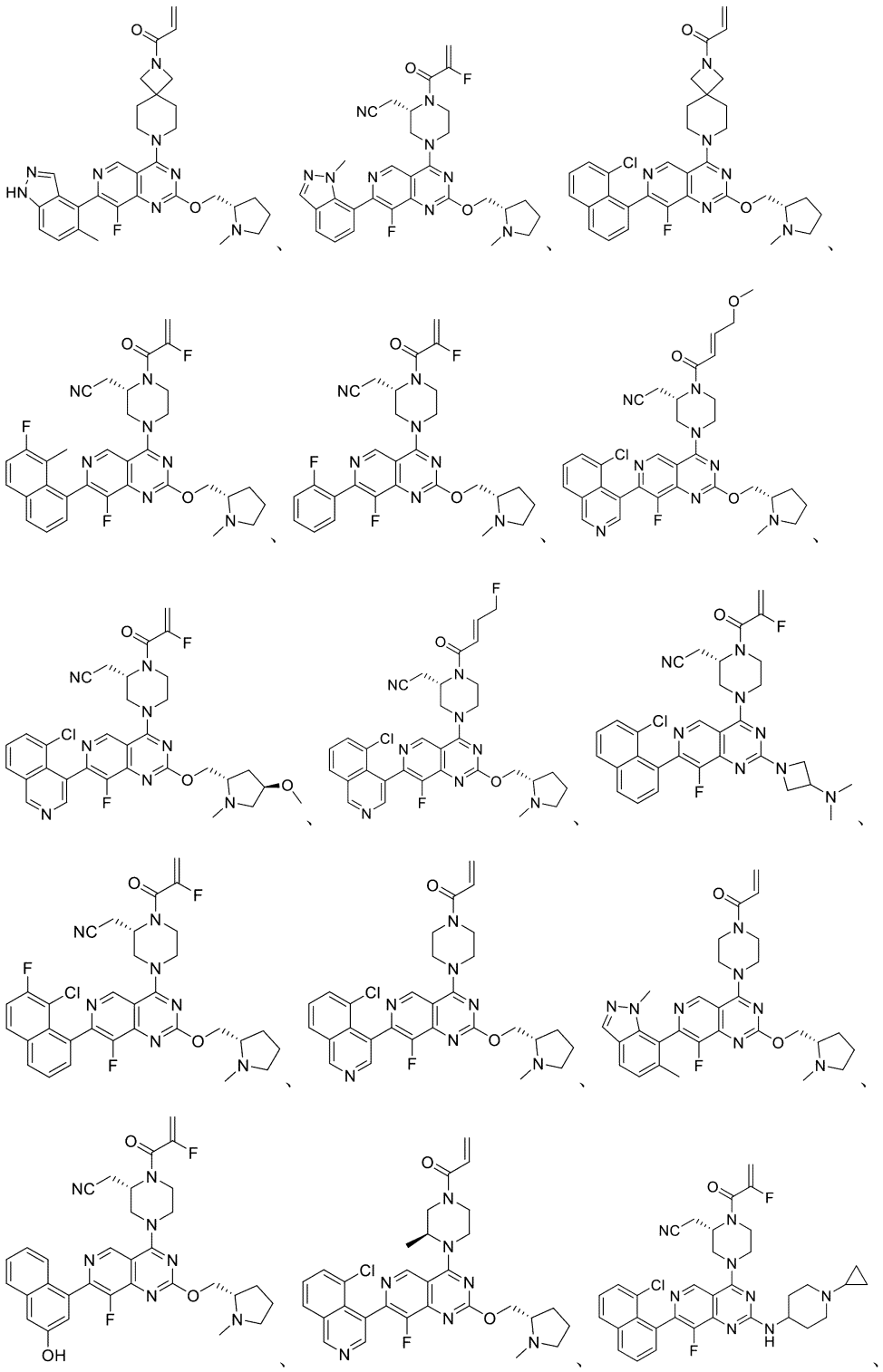
、

、

、

、

、

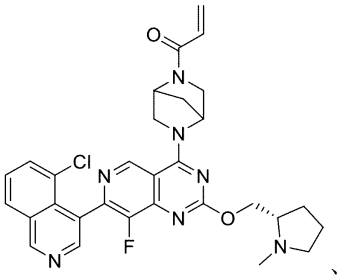
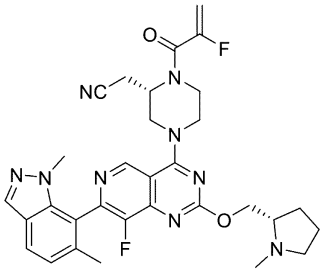
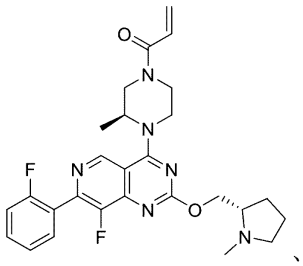
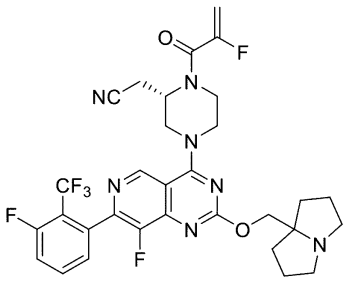
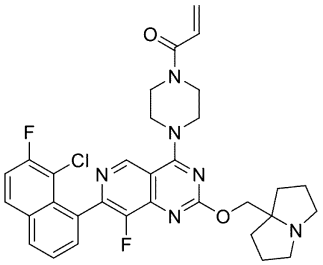
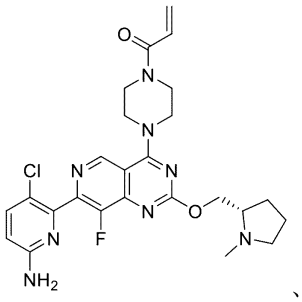
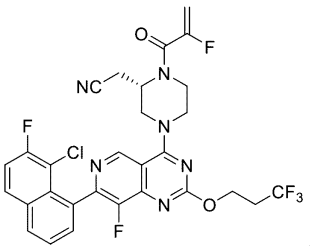
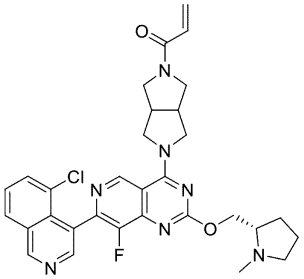
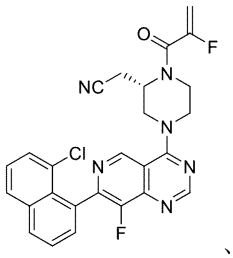
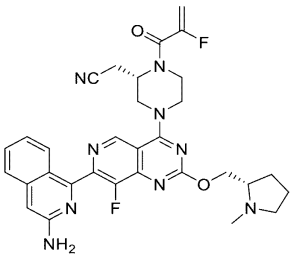
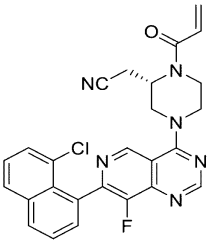
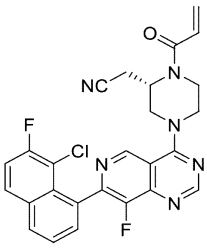
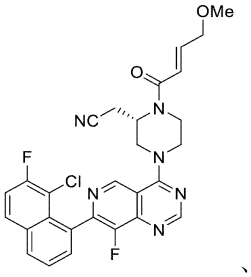
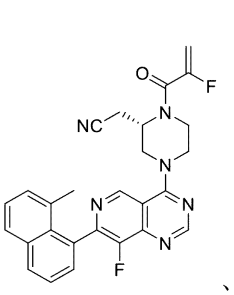
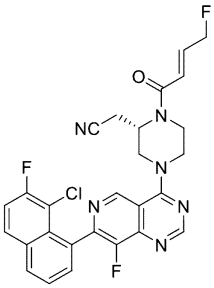
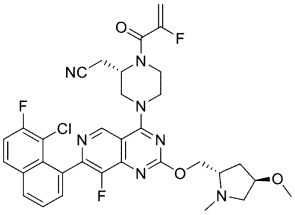
、

、

【化９５－７】



【化９５－８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

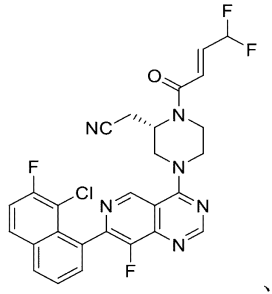
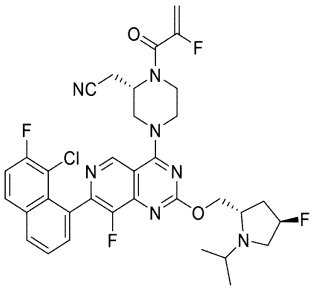
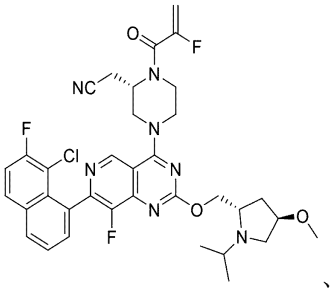
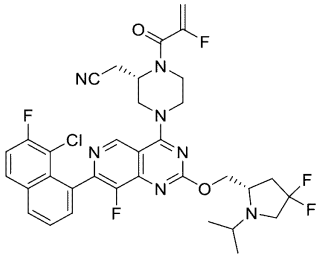
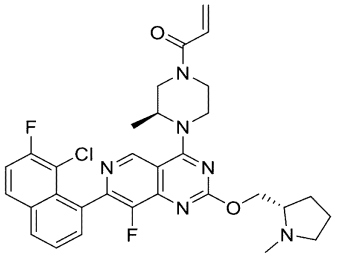
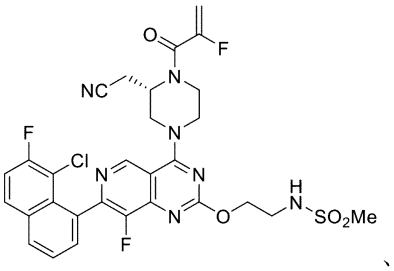
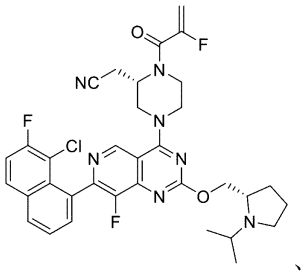
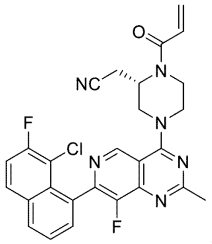
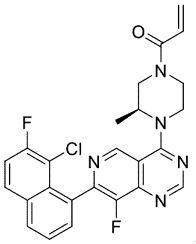
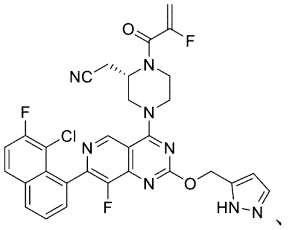
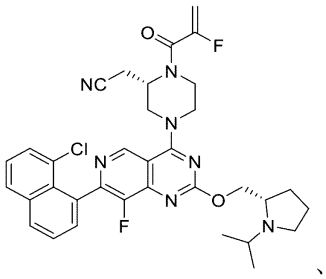
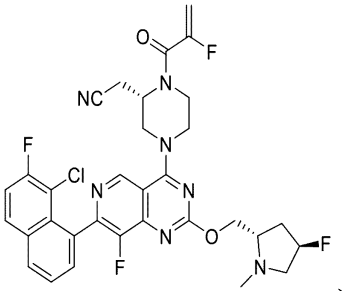
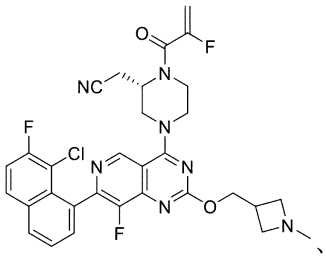
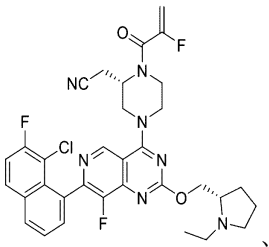
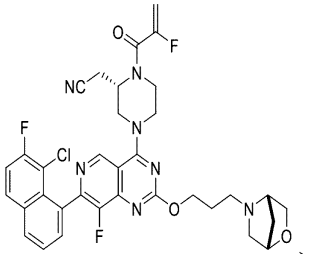
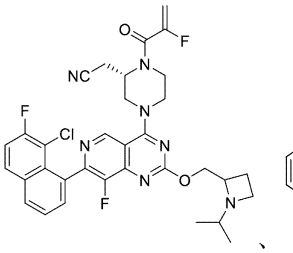
、

、

、

、

【化９５－９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

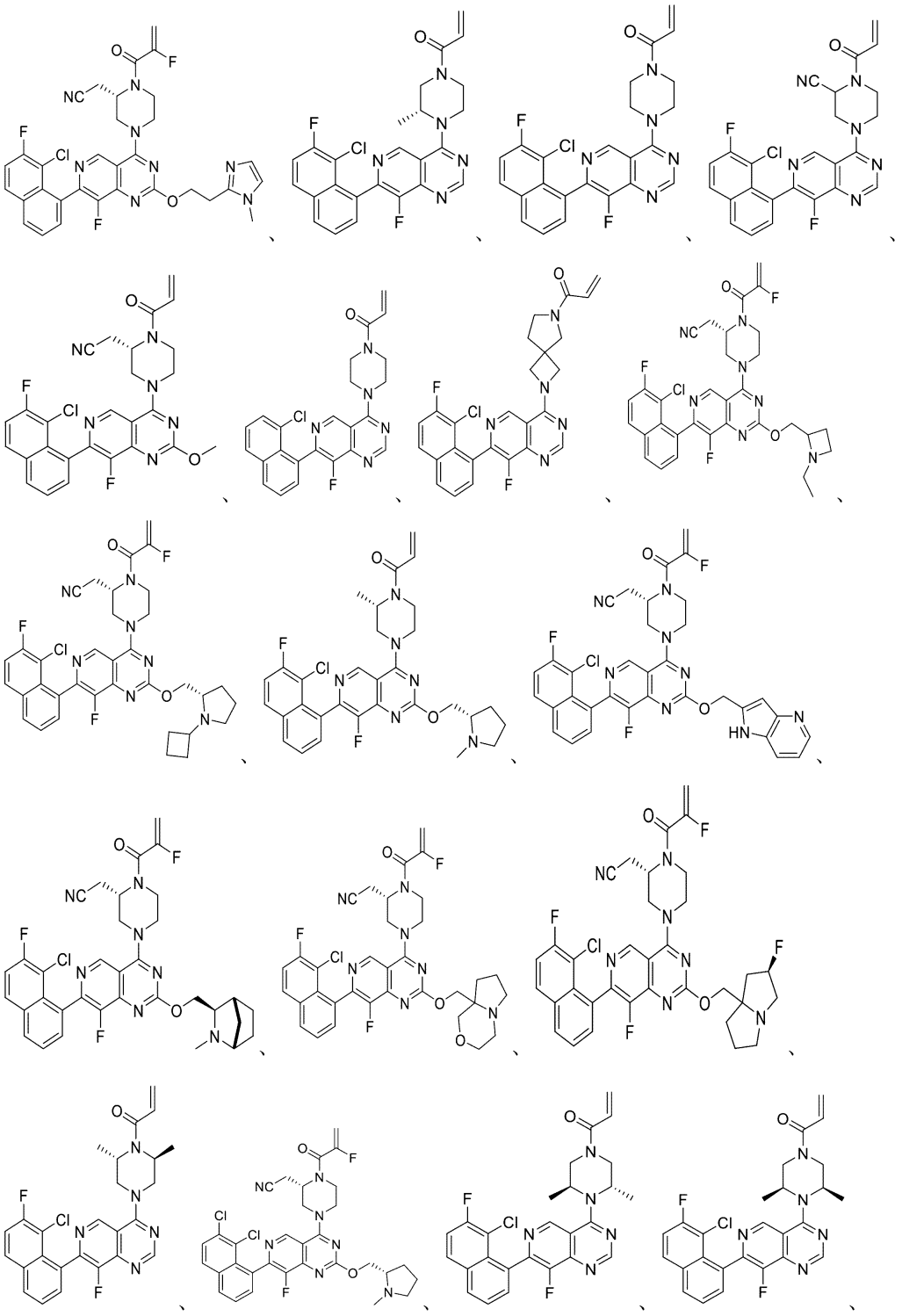
20

30

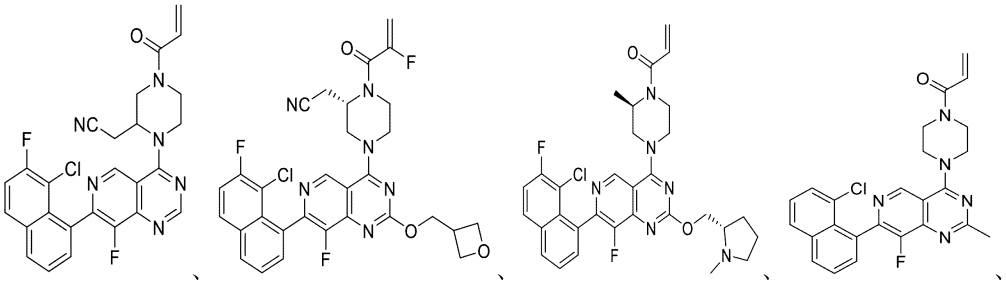
40

50

【化９５－１０】

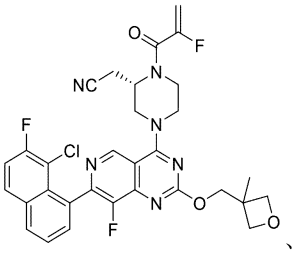
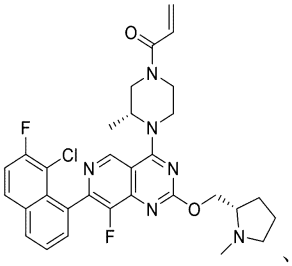
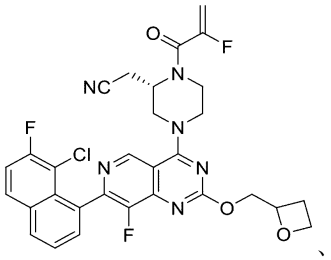
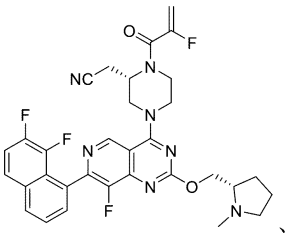
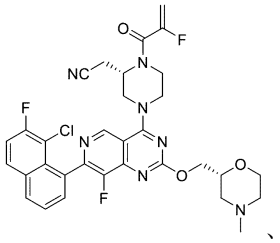
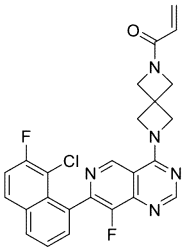
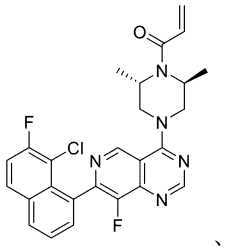
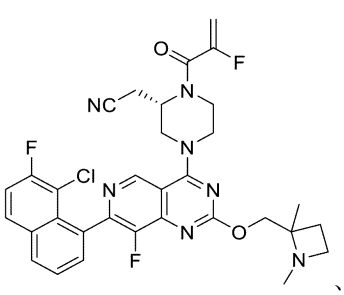
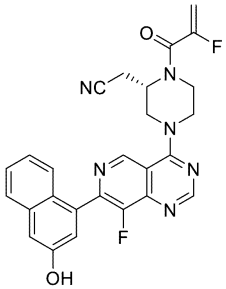
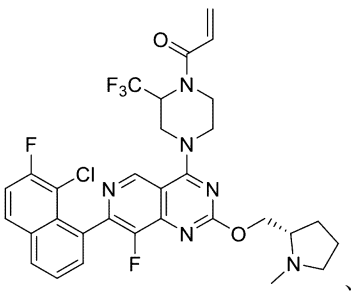
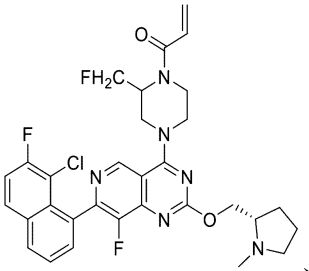
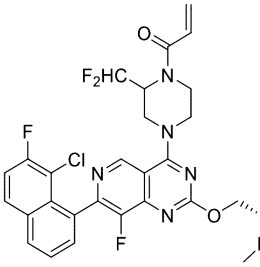
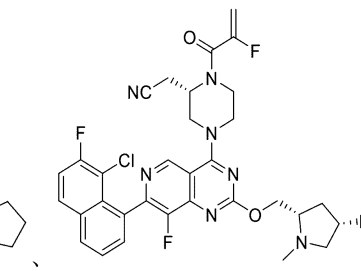


【化９５－１１】


、

、

、

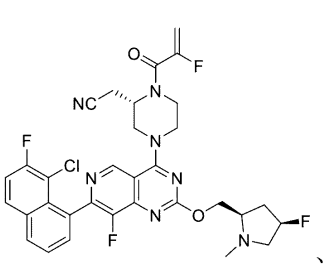
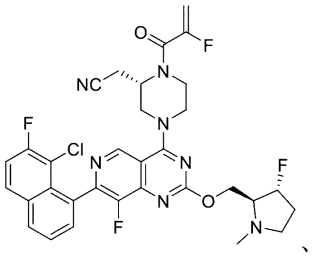
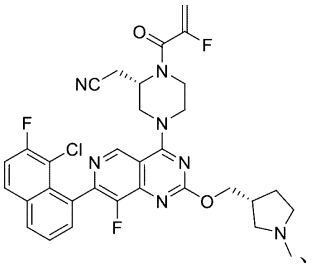
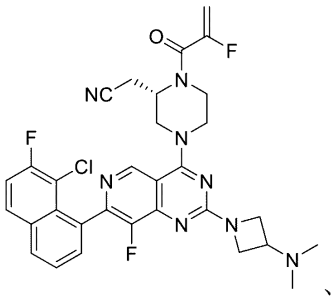
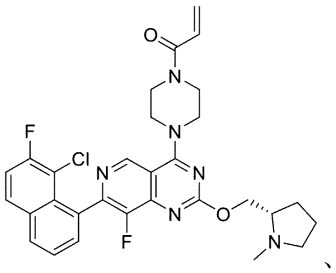
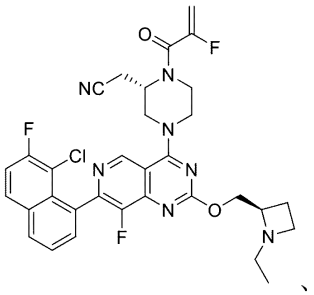
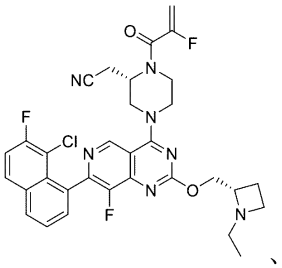
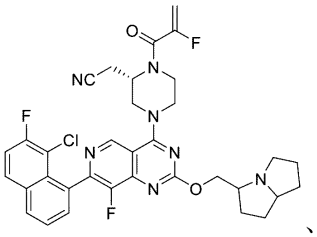
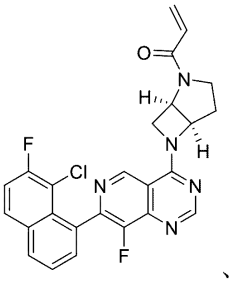
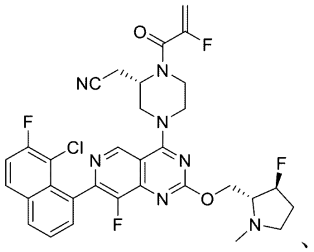
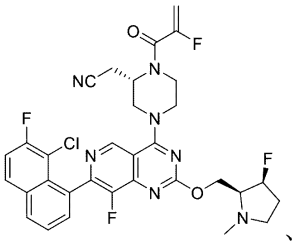
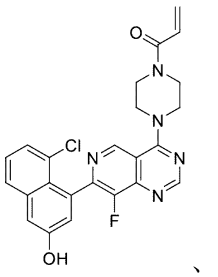
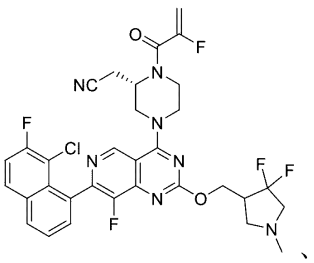
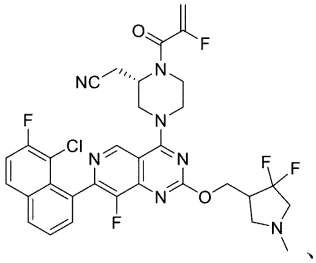
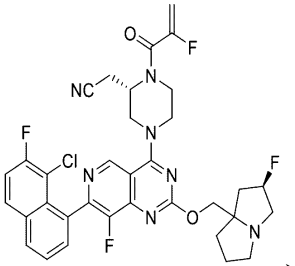
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

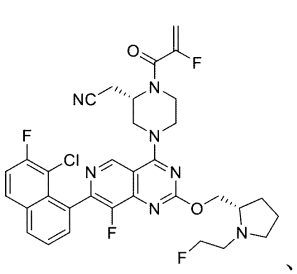
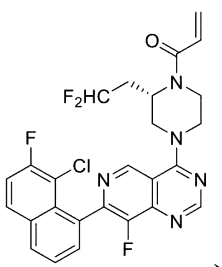
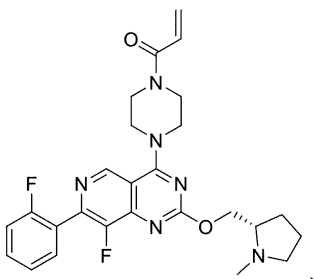
、

【化９５－１２】


、

、


、

、


、

、

、


、

、

、


、

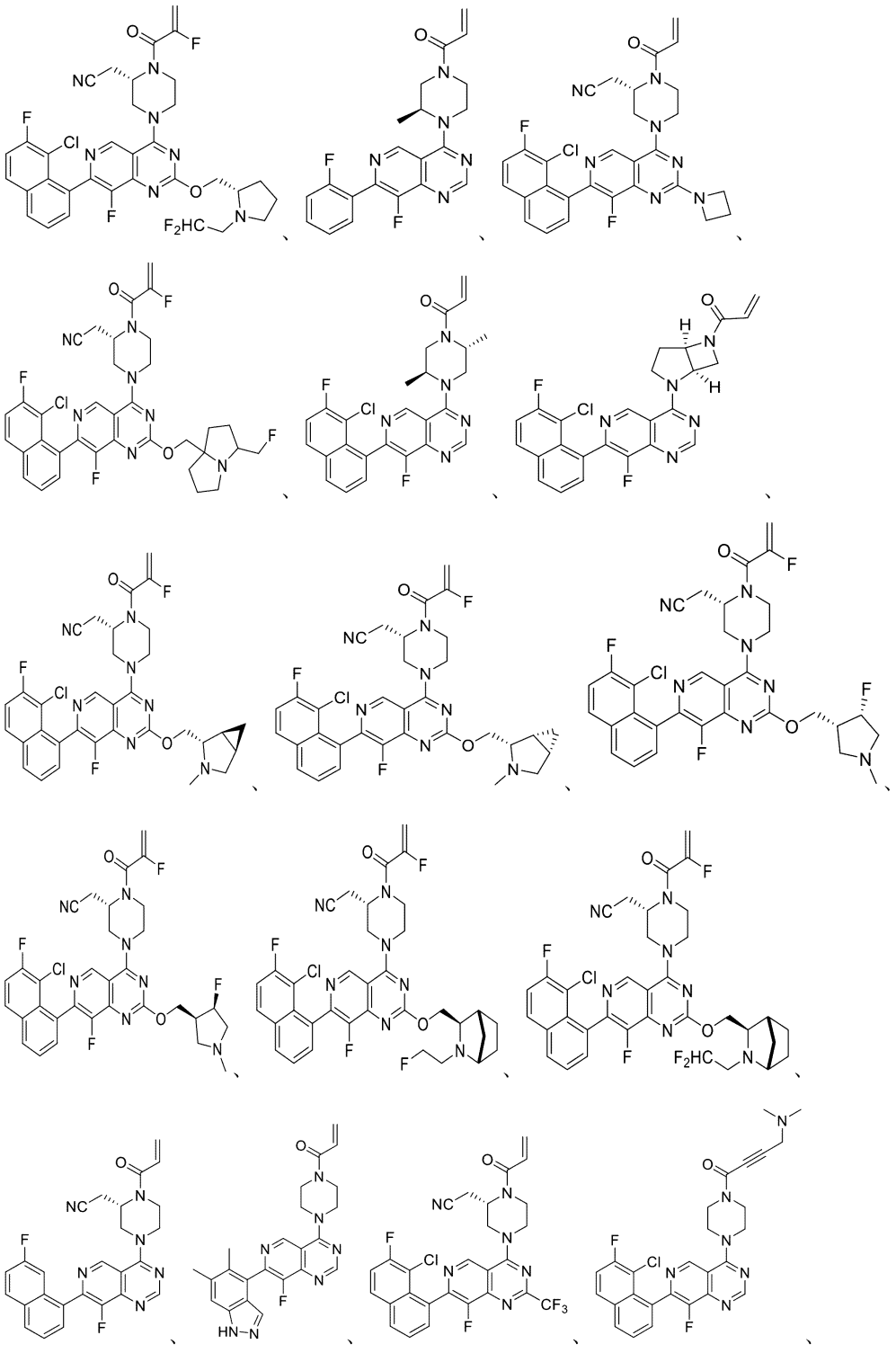
、

、

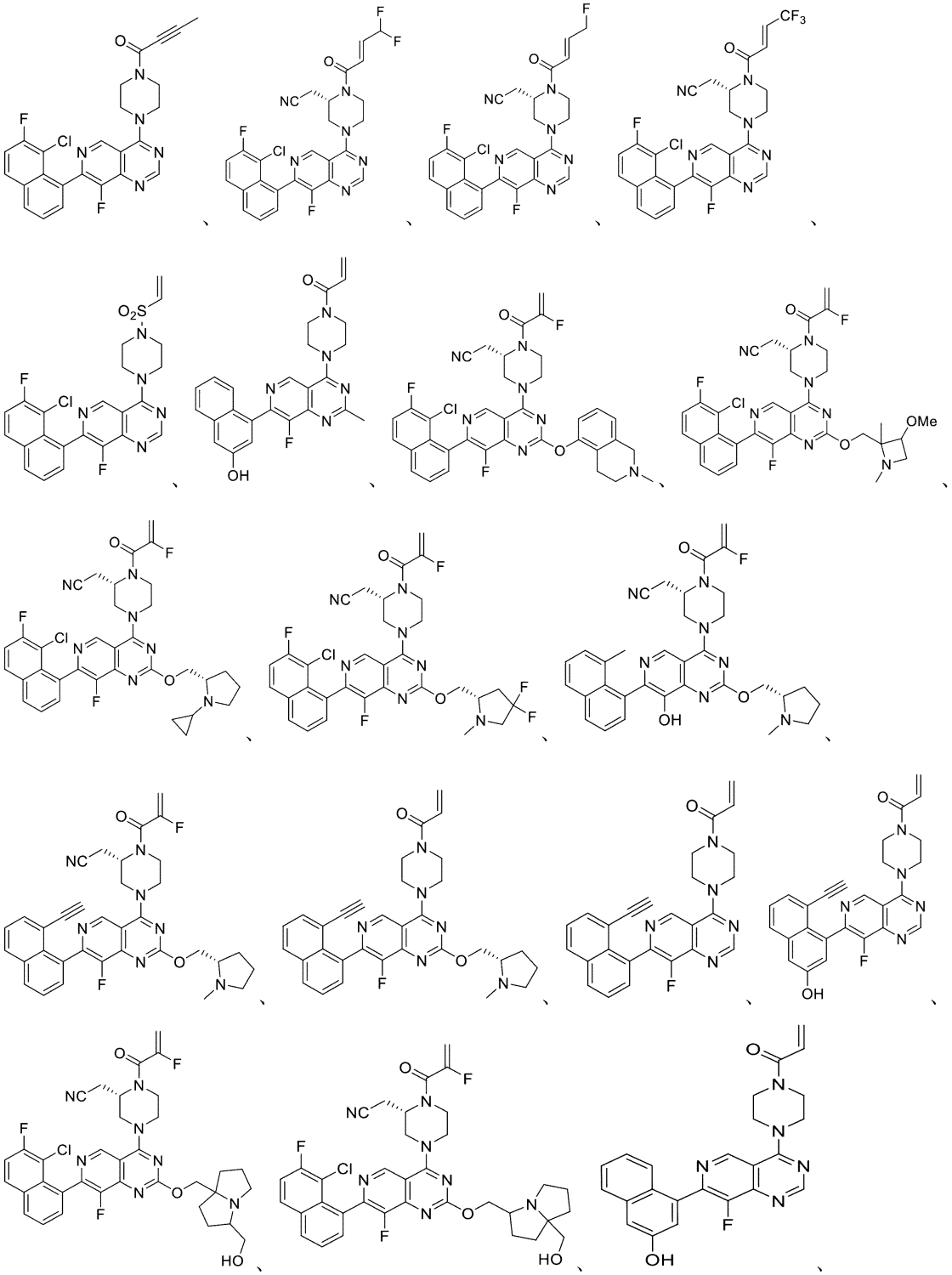
、

、

、


50

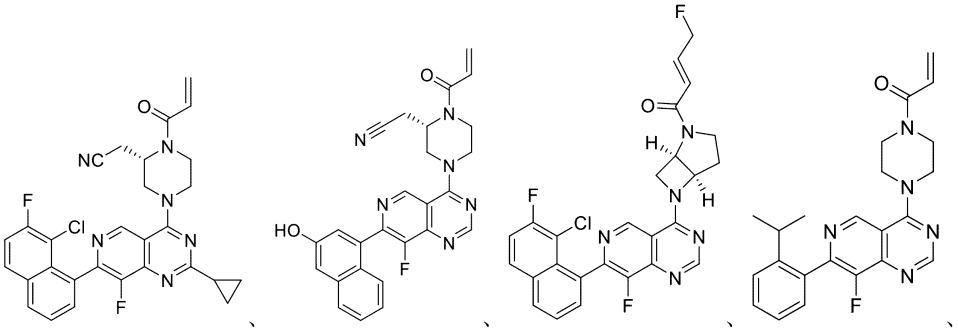
【化９５－１３】



【化９５－１４】

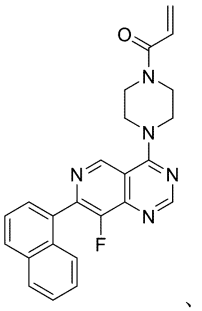
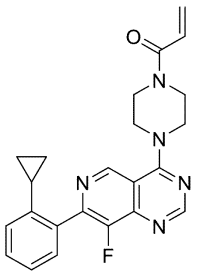
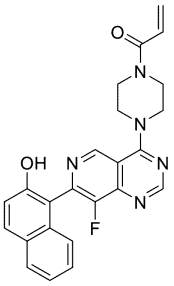
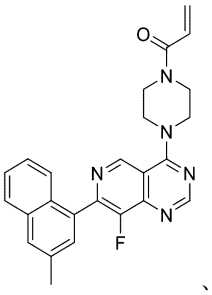
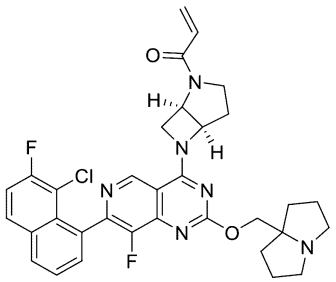
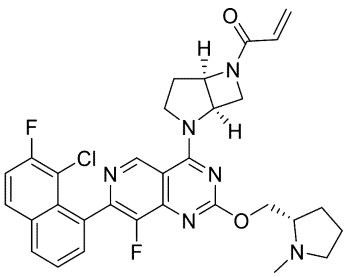
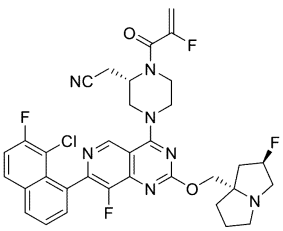
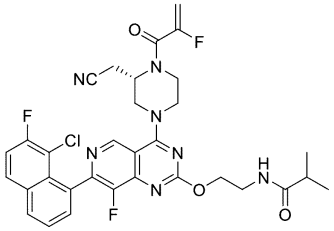
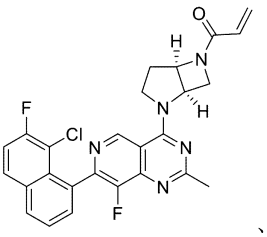
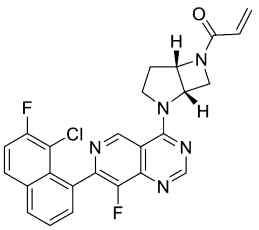
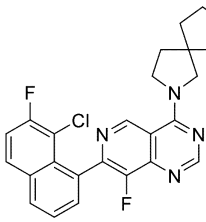
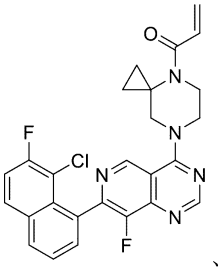


【化９５－１５】


、

、

、

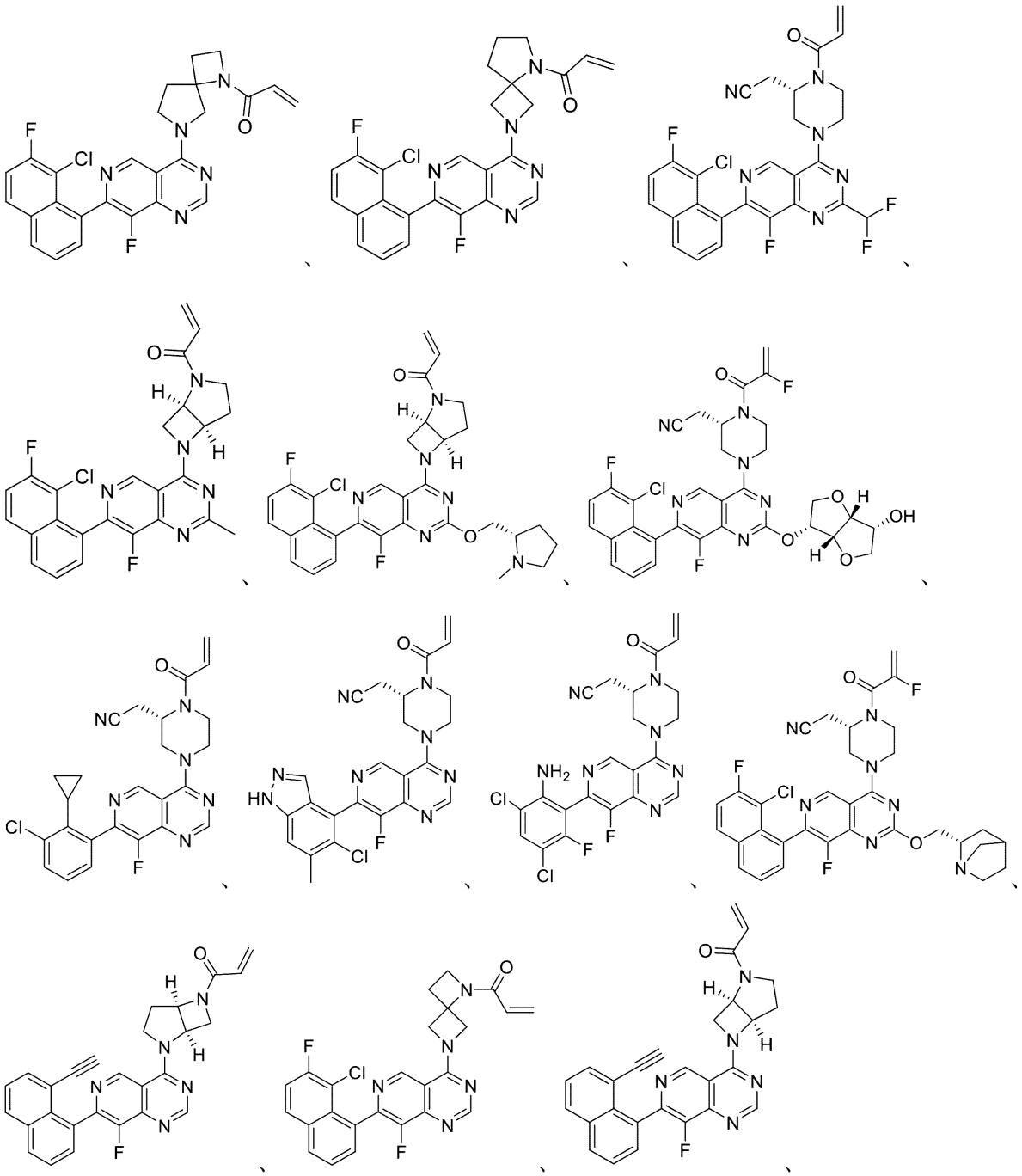
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化９５－１６】



ならびにそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１３７】

式（Ｉ）および式ＩＡの化合物は、薬学的組成物に製剤化され得る。

【０１３８】

薬学的組成物

別の実施形態では、本発明は、本発明によるＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤と、薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤と、を含む薬学的組成物を提供する。本発明の化合物は、当該技術分野において周知の任意の方法により製剤化され得、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、または直腸内を含むがこれらに限定されない任意の経路により投与するために調製され得る。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、病院で静脈内投与される。一実施形態では、投与は、経口経路によるものであり得る。

【０１３９】

担体の特徴は、投与経路に依存するであろう。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、細胞、細胞培養、組織、または生物などの生体系に適合可能であり、活性成分（複数可）の生物活性の有効性に干渉しない非毒性物質を指す。したがって、本発明による組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定剤、可溶化剤、および当該技術分野において周知のその他の物質を含有し得る。薬学的に許容される製剤の調製は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ｅｄ．Ａ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９９０に記載されている。

【０１４０】

本明細書で使用される場合、薬学的に許容される塩という用語は、上記で特定した化合物の所望される生物活性を保持し、最小限の所望されない毒性作用を示すか、または所望されない毒性作用を示さない塩を指す。かかる塩の例としては、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）により形成される酸付加塩、ならびに酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、およびポリガラクツロ酸などの有機酸により形成される酸が挙げられるが、これらに限定されない。化合物はまた、当業者に既知である薬学的に許容される四級塩としても投与され得、これには特に式－ＮＲ＋Ｚ－の四級アンモニウム塩が含まれ、Ｒは、水素、アルキル、またはベンジルであり、Ｚは対イオンで、これには、クロリド、ブロミド、ヨージド、－Ｏ－アルキル、トルエンスルホネート、メチルスルホネート、スルホネート、ホスフェート、またはカルボキシレート（例えば、ベンゾエート、スクシネート、アセテート、グリコレート、マレエート、マレート、シトレート、タルトレート、アスコルベート、ベンゾエート、シンナモエート、マンデロエート、ベンジロエート、およびジフェニルアセテート）が含まれる。

【０１４１】

活性化合物は、治療される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく治療上有効量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体または希釈剤中に含まれる。一実施形態では、全ての上記条件について、活性化合物の用量は、１日当たり約０．０１～３００ｍｇ／ｋｇ、例えば、１日当たり、０．１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲であり、さらなる例としては、１日当たり、レシピエントのキログラム体重当たり０．５～約２５ｍｇの範囲である。典型的な局所投与量は、好適な担体中の０．０１～３重量／重量％の範囲である。薬学的に許容される誘導体の有効投与量範囲は、送達される親化合物の重量を基準にして計算され得る。誘導体がそれ自体で活性を示す場合は、有効投与量は、誘導体の重量を使用して上記のように推定され得、または当業者に公知の他の手段で推定され得る。

【０１４２】

本発明の化合物を含む薬学的組成物は、本明細書に記載される使用方法で使用され得る。

【０１４３】

使用方法

さらに別の態様では、本発明は、細胞におけるＫＲａｓ Ｇ１２Ｃ活性を阻害するための方法を提供し、この方法は、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｃ活性の阻害が所望される細胞を、有効量の式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、それらの薬学的に許容される塩、または化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含有する薬学的組成物と接触させることを含む。一実施形態では、接触は、インビトロで行われる。一実施形態では、接触は、インビボで行われる。

【０１４４】

本明細書で使用される場合、「接触させること」という用語は、インビトロ系またはインビボ系中で、示した部分を一緒にすることを指す。例えば、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｃを本明細書に提供される化合物と「接触させること」は、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｃを有するヒトなどの個体または患者への本明細書に提供される化合物の投与、ならびに、例えば、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｃを含有する細胞調製物または精製された調製物を含有する試料中に本明細書に提供される化合物を導入することを含む。

【０１４５】
一実施形態では、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ活性の阻害が所望される細胞を、有効量の式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物と接触させて、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ活性を負に調節する。他の実施形態では、治療上有効量の薬学的に許容される塩または式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物を含有する薬学的組成物が使用され得る。
【０１４６】
本明細書に記載される方法は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの活性を負に調節することにより、細胞内の増強されたＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ活性に起因する所望されない細胞増殖を阻害するように設計される。細胞は、特定の治療計画に従って単一用量または複数用量で接触され、所望されるＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの負の調節を達成し得る。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの共有結合修飾の程度は、下記の実施例Ａに記載される方法を含む、周知の方法を使用してインビトロでモニタリングされ得る。さらに、細胞における例示的な化合物の阻害活性は、例えば、下記の実施例Ｂに記載されるものを含む、ある量のリン酸化ＥＲＫのＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ活性の阻害を測定し、治療の有効性を評価することによってモニタリングされ得、それに従って、投与量が主治医により調整され得る。
【０１４７】
別の態様では、癌の治療を必要とする患者における癌を治療する方法であって、治療上有効量の式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、それらの薬学的に許容される塩、または当該化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を当該患者に投与することを含む、方法が提供される。
【０１４８】
ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌の治療を必要とする患者におけるＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌の治療を治療するために使用され得る、本明細書に提供される組成物および方法であって、治療上有効量の式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、それらの薬学的に許容される塩、または化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を当該患者に投与することを含む、組成物および方法が提供される。一実施形態では、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌は、肺癌である。
【０１４９】
本明細書に提供される組成物および方法は、例えば、肺癌、前立腺癌、乳癌、脳腫瘍、皮膚癌、子宮頸癌、精巣癌などの腫瘍を含む多種多様な癌の治療のために使用され得る。より具体的には、本発明の組成物および方法により治療され得る癌としては、星細胞腫、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、喉頭癌、肺癌、口腔癌、卵巣癌、前立腺癌、および甲状腺癌ならびに肉腫などの腫瘍型が挙げられるが、これらに限定されない。より具体的には、これらの化合物は、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；消化管：食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝臓癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆管：胆嚢癌、膨大部癌、胆管癌；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨大細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫

、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起細胞腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、頸部（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌腫）、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリーライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）；血液学的：血液（骨髄性白血病（急性および慢性）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎：神経芽腫を治療するために使用することができる。ある特定の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌である。

【０１５０】

投与濃度および患者への投与経路は、治療される癌に応じて異なるであろう。化合物、その薬学的に許容される塩、ならびにかかる化合物および塩を含む薬学的組成物はまた、他の抗新生物化合物、例えば、化学療法剤と共に同時投与され得るか、または照射もしくは外科的介入などの他の治療と組み合わせて、術前または術後に補助剤として使用され得る。

【０１５１】

また、療法において使用するための、本明細書で定義されるような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの薬学的組成物も本明細書に提供される。

【０１５２】

また、癌の治療において使用するための、本明細書で定義されるような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの薬学的組成物も本明細書に提供される。

【０１５３】

また、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの阻害において使用するための、式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も本明細書に提供される。

【０１５４】

また、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患または障害の治療において使用するための、本明細書で定義されるような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの薬学的組成物も本明細書に提供される。

【０１５５】

また、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ような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。

【０１５６】

また、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ような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。

【０１５７】

また、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患また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ような式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。

【０１５８】

また、癌の治療を必要とする患者における癌を治療するための方法も本明細書に提供され、この方法は、（ａ）癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異に関連する（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌である）ことを判定する（例えば、規制当局に承認された、例えば、ＦＤＡに承認された、アッセイまたはキットを使用して判定される）ことと、（ｂ）治療上有効量

の式Ｉおよび式Ｉ－Ａの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、またはそれらの薬学的組成物を患者に投与することと、を含む。

【０１５９】

当業者は、一般に許容される適切な既知の細胞および／または動物モデルを使用するインビボ試験およびインビトロ試験の両方により、試験化合物の所与の障害を治療または防止する能力が予測されることを理解するであろう。

【０１６０】

当業者は、健康な患者および／または所与の障害に罹患している患者におけるファースト・イン・ヒューマン試験、用量範囲探索試験および有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床分野および医療分野で周知の方法に従って完了され得ることをさらに理解するであろう。

【０１６１】

反応スキームおよび実施例

本発明の化合物は、本明細書に記載される合成方法および反応スキームを使用して市販の試薬から、または他の試薬および当業者に周知の従来的な方法を使用して調製され得る。

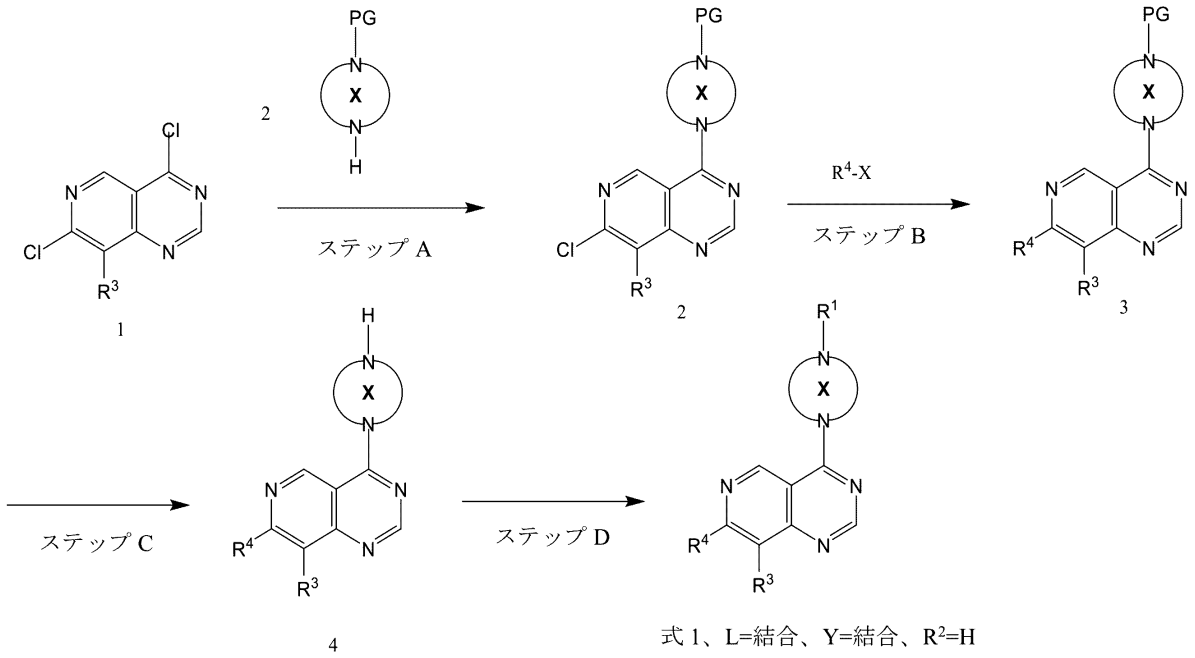
【０１６２】

例えば、本発明の化合物は、一般反応スキームＩおよびＩＩに従って調製され得る。

一般反応スキーム

【化９６】

スキームＩ



式1、L=結合、Y=結合、R^2=H

【０１６３】

ＬおよびＹが結合であり、R^2が水素である式１の化合物は、スキーム１に従って調製され得る。好適に置換された化合物１は、ステップＡにおいて複素環と反応し、窒素原子のうちの１つは、カルボキシベンジル基などの好適な窒素保護基ＰＧで保護される。この反応は、ジクロロメタンなどの溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で進行する。ステップＢにおいて、R^4基のカップリングは、ジオキサンなどの溶媒中のパラジウム触媒およびリン酸カリウムなどの塩基の存在下で、好適に官能化されたR^4、例えばボロン酸またはボロン酸エステルを使用することによって達成される。ステップＣにおいて、保護基は、標準的な条件下で除去される。例えば、保護基がカルボキシベンジル基である場合、それは、メタノールなどの溶媒中、パラジウム触媒およびアンモニアの存在下で水素を用いて処理する際に除去することができる。R^1基は、例えば、ジクロロ

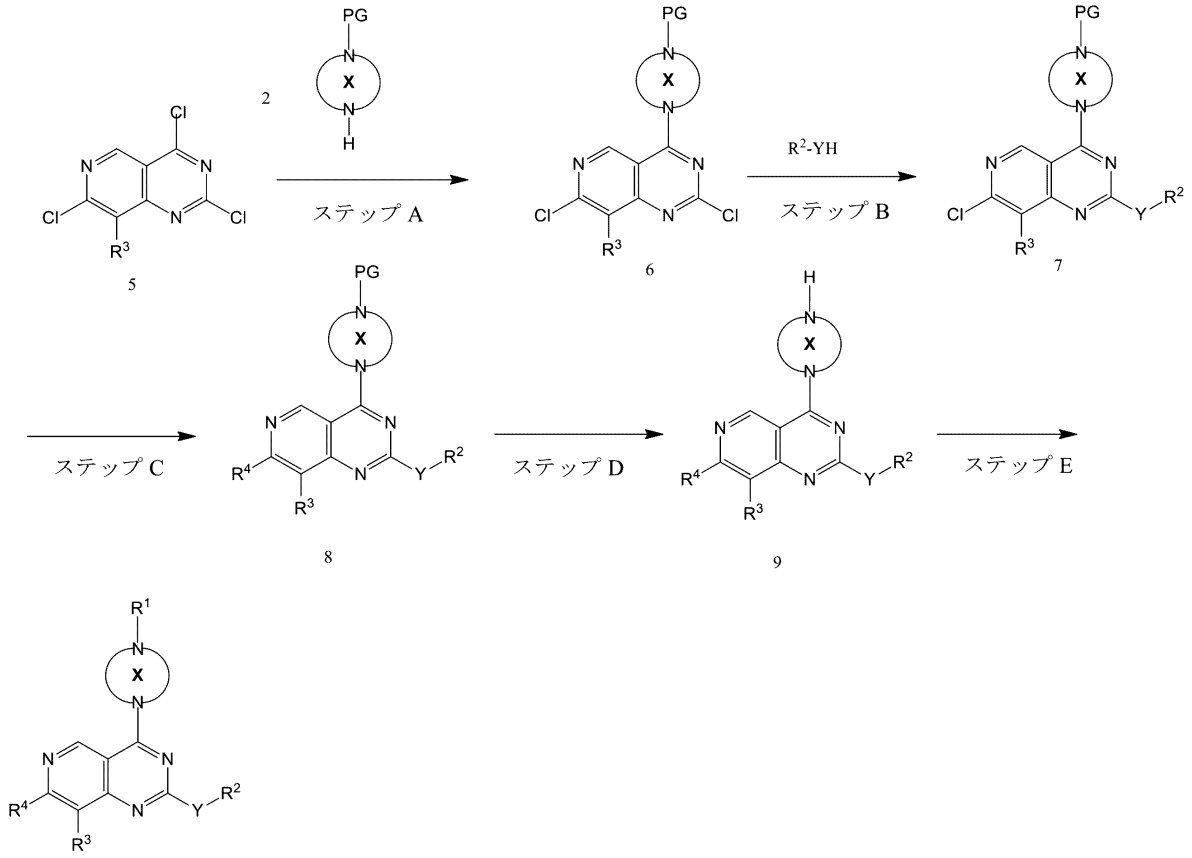
メタンなどの溶媒中、ジイソプロピルエチルアインなどの塩基の存在下で、中間体４を酸塩化物を用いて処理することによって導入される。

【０１６４】

スキーム１について上記で示し、記載される化合物（１）、（２）、（３）、（４）、および（５）は、式Ｉの化合物を調製するための中間体として有用であり、本発明のさらなる態様として提供される。

【化９７】

スキームＩＩ



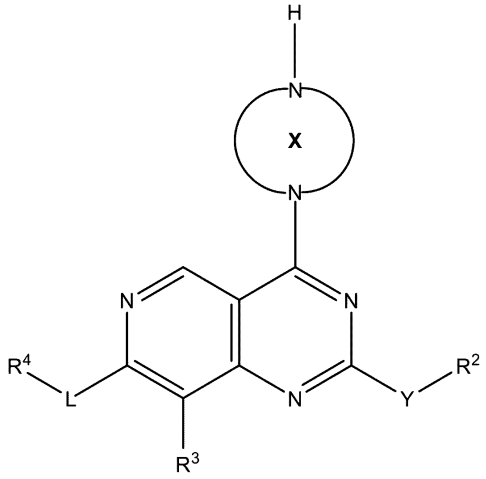
式1、式中、Ｌは、結合である。

【０１６５】

Ｌが結合である式１の化合物は、一般的なスキーム２に従って調製することができる。好適に置換された化合物５は、ステップＡにおいて複素環と反応し、窒素原子のうちの１つは、カルボキシベンジル基などの好適な窒素保護基ＰＧで保護される。この反応は、ジクロロメタンなどの溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で進行する。ステップＢにおいて、Ｙ－Ｒ^{2}基の付加は、遷移金属を介したカップリングまたは芳香族置換のいずれかによって達成される。一例として、芳香族置換は、ジオキサンなどの溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下でＨＹ－Ｒ^{2}の混合物を加熱することによって達成することができる。ステップＣにおいて、Ｒ^{4}基のカップリングは、ジオキサンなどの溶媒中、パラジウム触媒およびリン酸カリウムなどの塩基の存在下で、好適に官能化されたＲ^{4}、例えばボロン酸またはボロン酸エステルを使用することによって達成される。ステップＤにおいて、保護基は、標準的な条件下で除去される。例えば、保護基がカルボキシベンジル基である場合、それは、メタノールなどの溶媒中、パラジウム触媒およびアンモニアの存在下で水素を用いて処理する際に除去することができる。最終的に、ステップＥにおいて、Ｒ^{1}基は、例えば、ジクロロメタンなどの溶媒中、ジイソプロピルエチルアインなどの塩基の存在下で、中間体９を酸塩化物を用いて処理することによって導入される。

【０１６６】

したがって、式Ｉの化合物を調製するためのプロセスであって、
（ａ）Ｙは結合であり、Ｒ^{2}は水素である式Ｉの化合物のために、式５
【化９８】



（式中、Ｘ、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、およびＬは、式Ｉについて定義された通りである）の化合物を、式Ｃｌ－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{Ａ}）
【化９９】

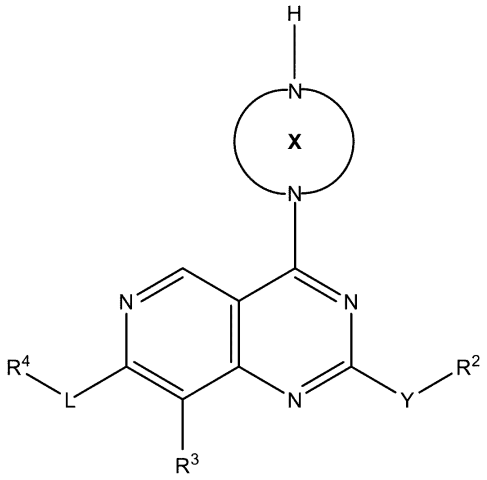
Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）$_{ｐ}$もしくはＣｌ－ＳＯ$_{2}$Ｃ（Ｒ^{Ａ}）
【化１００】

Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）$_{ｐ}$を有する酸塩化物または式Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）$_{ｐ}$
【化１０１】

Ｃ（Ｒ^{Ａ}）Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{Ａ}）
【化１０２】

Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）$_{ｐ}$（式中、Ｒ^{Ａ}、Ｒ^{Ｂ}、およびｐは、式Ｉについて定義された通りである）を有する無水物と塩基の存在下で反応させることと、
任意に、その塩を形成することと、を含む、プロセスも提供される。
【０１６７】
したがって、式Ｉの化合物を調製するためのプロセスであって、
（ａ）Ｌが結合であり、－Ｙ－Ｒ^{2}が水素以外である式Ｉの化合物のために、式５

【化１０３】



（式中、Ｘ、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}は、式Ｉについて定義された通りであり、Ｌが、結合であり、－Ｙ－Ｒ^{2}が、水素以外である）の化合物を、式Ｃｌ－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化１０４】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$もしくはＣｌ－ＳＯ$_{2}$Ｃ（Ｒ^{A}）

【化１０５】

Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$を有する酸塩化物または式Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$

【化１０６】

Ｃ（Ｒ^{A}）Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{A}）

【化１０７】

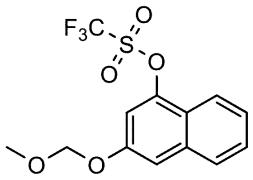
Ｃ（Ｒ^{B}）$_{p}$（式中、Ｒ^{A}、Ｒ^{B}、およびｐは、式Ｉについて定義された通りである）を有する無水物と塩基の存在下で反応させることと、

任意に、その塩を形成することと、を含む、プロセスも提供される。

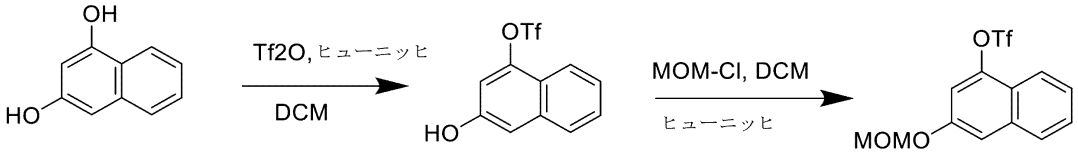
【０１６８】

本発明の化合物は、１個以上のキラル中心を有し得、立体異性体混合物またはアトロプ異性体、同一の構成でそれらの原子の空間的配置が異なる異性体として合成され得る。化合物は、混合物として使用され得るか、または市販の試薬を使用して、および当業者によく知られた立体異性体およびエナンチオマーの従来の単離方法、例えば、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）またはＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）（Ｄｉａｃｅｌ　Ｃｏｒｐ）キラルクロマトグラフＨＰＬＣカラムを使用して、製造業者の使用説明書に従って、個々の成分／異性体が分離され得る。あるいは、本発明の化合物は、個々の異性体またはエナンチオマーを調製するための光学的に純粋なキラル試薬および中間体を使用して合成され得る。特に明記しない限り、全てのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ体は、本発明の範囲内にある。特に明記しない限り、特許請求の範囲を含む本明細書が本発明の化合物に言及する際はいつでも、「化合物」という用語は、全てのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ体を包含するものと理解されるべきである。

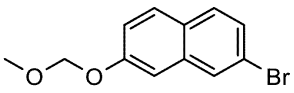
【０１６９】
以下の中間体は、式Ｉおよび式ＩＡの化合物を合成するために使用され得る。
【０１７０】
中間体１
【化１０８】



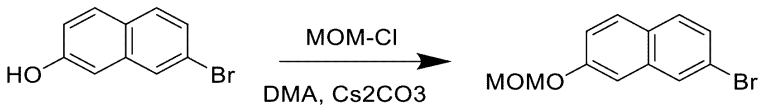
３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル　トリフルオロメタンスルホネート
【化１０９】



３－ヒドロキシナフタレン－１－イル　トリフルオロメタンスルホネート（１３．１０１ｇ、４４．８３１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解し、０℃で撹拌した。この溶液に、クロロ（メトキシ）メタン（３．７４５６ｍｌ、４９．３１５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（１１．７４５ｍＬ、６７．２４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０℃で４時間撹拌した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌで分配し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。濃縮物質を１２０ｇのＲｅｄｉＳｅｐ（登録商標）ｇｏｌｄシリカゲルカラムにジクロロメタンと共にロードし、順相クロマトグラフィー（ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）、溶離液として０％～２０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（１１．７８５ｇ、３５．０４５ｍｍｏｌ、収率７８．１７１％）を得た。
【０１７１】
中間体２
【化１１０】

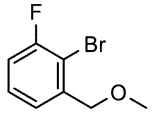


２－ブロモ－７－（メトキシメトキシ）ナフタレン
【化１１１】

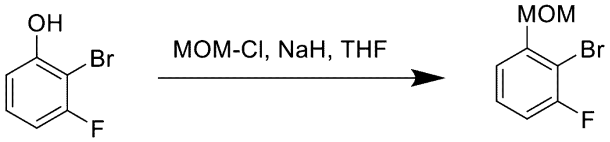


ジメチルアセトアミド（４０ｍＬ）中の７－ブロモナフタレン－２－オール（２．０ｇ、９．０ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロ（メトキシ）メタン（１．４ｇ、１８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（５．８ｇ、１８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、水層を酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質を、５～５０％酢酸エチル／ヘキサンを溶離液として使用した順相クロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－７－（メトキシメトキシ）ナフタレン（１．０ｇ、３．７ｍｍｏｌ、収率４２％）を得た。
【０１７２】

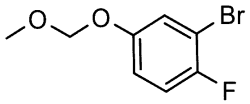
中間体３
【化１１２】



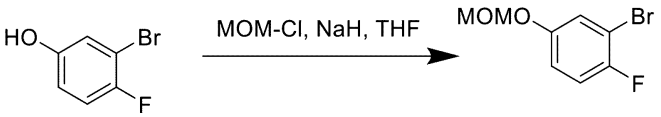
２－ブロモ－１－フルオロ－３－（メトキシメチル）ベンゼン
【化１１３】



２－ブロモ－３－フルオロフェノール（１４２２ｍｇ、７．４４５ｍｍｏｌ）の２２ｍＬのテトラヒドロフラン中、窒素下、室温での撹拌溶液に、未希釈ＮａＨ（３２７．６ｍｇ、８．１９０ｍｍｏｌ）を固体として何度かに分けて加えた。１５分後、溶液が形成された。クロロ（メトキシ）メタン（６７８．６μＬ、８．９３４ｍｍｏｌ）をシリンジで加えた。２時間撹拌した後、反応物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、次いで、酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）との間で分配した。合わせた有機層を単離し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。最小限のジクロロメタン中の粗生成物をヘキサンで予め濡らした４０グラムＲｅｄｉＳｅｐ（登録商標）カラムにロードし、酢酸エチル／ヘキサン勾配液（０％～２０％酢酸エチル）で溶出した。生成物を含有する画分を合わせ、濃縮して、生成物（１．４５ｇ、８３％）を透明油として得た。
【０１７３】
中間体４
【化１１４】

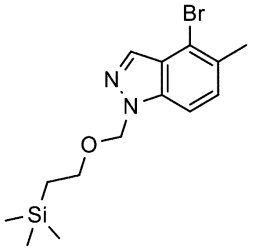


２－ブロモ－１－フルオロ－４－（メトキシメトキシ）ベンゼン
【化１１５】



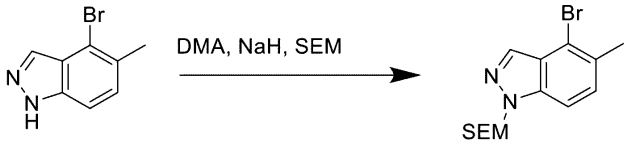
３－ブロモ－４－フルオロフェノール（３２７ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）の５．１ｍＬのテトラヒドロフラン中、窒素下、室温での撹拌溶液に、未希釈ＮａＨ（７５．３ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を固体として何度かに分けて加えた。１５分後、溶液が形成された。クロロ（メトキシ）メタン（１５６μＬ、２．０５ｍｍｏｌ）をシリンジで加えた。２時間撹拌した後、反応物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルと水との間で分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。最小限のジクロロメタン中の粗生成物をヘキサンで予め濡らした２４グラムのＲｅｄｉＳｅｐ（登録商標）カラムにロードし、酢酸エチル／ヘキサン勾配液（０％～２０％酢酸エチル）で溶出した。生成物を含有する画分を合わせ、濃縮して、生成物（１２０ｍｇ、２９．８％）を透明油として得た。
【０１７４】
中間体５

【化１１６】



４－ブロモ－５－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール

【化１１７】

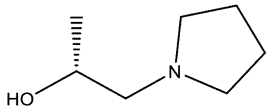


ジメチルアセトアミド（３０ｍＬ）中の４－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－インダゾール（０．７ｇ、３．３ｍｍｏｌ）の０℃に冷却した溶液に、ＮａＨ（０．１９ｇ、４．６ｍｍｏｌ）を少しずつ分けて加え、反応混合物を、窒素によりパージした。反応物を２０分間撹拌し、次いで、（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（０．８３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を２時間撹拌し、その間に室温まで温めた。水中に注ぎ込むことにより、反応物をクエンチし、水層を酢酸エチル中に抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質を、１０～５０％酢酸エチル／ヘキサンを溶離液として使用したクロマトグラフィーにより精製して、４－ブロモ－５－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（０．８７ｇ、７９％）を得た。

【０１７５】

中間体６

【化１１８】



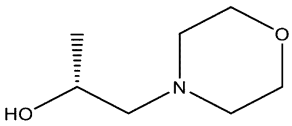
（Ｒ）－１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－オール

シールドチューブ中で、Ｒ－（＋）－プロピレンオキシド（３．６９ｍＬ、５２．７ｍｍｏｌ）を－７８℃に冷却し、次いで、無水ジメチルアミンにより数分間スパージした。反応混合物を７０℃に１６時間加熱した。反応物を冷却し、真空中で２０分間濃縮し、（Ｒ）－１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－オール（５．３５ｇ、４１．４ｍｍｏｌ、収率９８．２％）を得た。

【０１７６】

中間体７

【化１１９】



（Ｒ）－１－モルホリノプロパン－２－オール

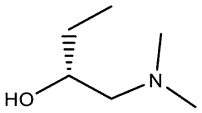
シールドチューブ中で、Ｒ－（＋）－プロピレンオキシド（２．１１１ｍＬ、３０．１

３ｍｍｏｌ）およびモルホリン（１．４９０ｍＬ、１７．２２ｍｍｏｌ）を、７０℃に２０時間加熱した。反応物を冷却し、真空中で濃縮し、（Ｒ）－１－モルホリノプロパン－２－オール（２．４７ｇ、１７．０１ｍｍｏｌ、収率９８．８０％）を得た。

【０１７７】

中間体８

【化１２０】



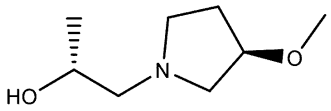
（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）ブタン－２－オール

シールドチューブ中で、Ｒ－（＋）－プロピレンオキシド（４．００ｇ、５５．５ｍｍｏｌ）およびジメチルアミン（１．００ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）を、６５℃に１８時間加熱した。反応物を冷却し、真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル（ＤＣＭ中０～１２％ＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）ブタン－２－オール（１．３８ｇ、１１．８ｍｍｏｌ、収率５３．１％）を得た。

【０１７８】

中間体９

【化１２１】



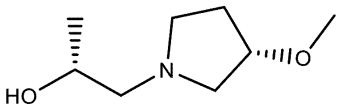
（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）プロパン－２－オール

シールドチューブ中で、Ｒ－（３）－メトキシピロリジン塩酸塩（１．００ｇ、７．２７ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２．０３ｍＬ、１４．５ｍｍｏｌ）、およびＲ－（＋）－プロピレンオキシド（１．２７ｍＬ、１８．２ｍｍｏｌ）を、６５℃に１８時間加熱した。反応物を冷却し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル（ＤＣＭ中０～１２％ＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）プロパン－２－オール（７７５ｍｇ、４．８７ｍｍｏｌ、収率６７．０％）を得た。

【０１７９】

中間体１０

【化１２２】



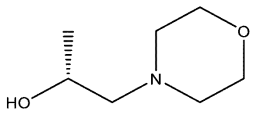
（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）プロパン－２－オール

シールドチューブ中で、（Ｓ）－３－メトキシピロリジン塩酸塩（１．００ｇ、７．２７ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２．０３ｍＬ、１４．５ｍｍｏｌ）、およびＲ－（＋）－プロピレンオキシド（１．２７ｍＬ、１８．２ｍｍｏｌ）を、６５℃に１８時間加熱した。反応物を冷却し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル（ＤＣＭ中０～１２％ＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）プロパン－２－オール（７８１ｍｇ、４．９０ｍｍｏｌ、収率６７．５％）を得た。

【０１８０】

中間体１１

【化１２３】



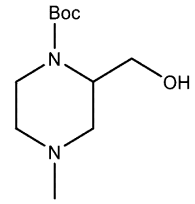
（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－イル）プロパン－２－オール

シールドチューブ中で、Ｒ－（＋）－プロピレンオキシド（０．６０９ｍＬ、８．６９ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン（１．００ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）を、７０℃に２０時間加熱した。反応物を冷却し、真空中で濃縮して、（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－イル）プロパン－２－オール（１．２９ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、収率８４．６％）を得た。

【０１８１】

中間体１２

【化１２４】



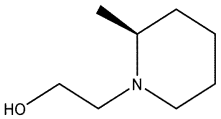
ｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

エタノール（９ｍＬ）中の塩化リチウム（２４６ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）および水素化ホウ素リチウム（１２６ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、窒素下、０℃で、乾燥ＴＨＦ（６ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル４－メチルピペラジン－１，２－ジカルボキシレート（７５０ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。反応物を一晩撹拌し、白色沈殿物を形成した。沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄した。合わせた濾液および有機抽出物を濃縮し、白色残渣を得て、これを酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（ＤＣＭ中アイソクラチック１０％ＭｅＯＨ＋０．２％NH_4OH）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１０４ｍｇ、０．４５２ｍｍｏｌ、収率１５．６％）を得た。

【０１８２】

中間体１３

【化１２５】



（Ｓ）－２－（２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オール

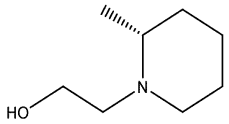
４ｍＬのバイアル中の（Ｓ）－２－メチルピペリジン（１００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、２－ブロモエタノール（７８μＬ、１３９ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．１当量）、ヨウ化ナトリウム（１５１ｍｇ、１当量）、炭酸カリウム（４１８ｍｇ、３当量）、およびアセトニトリル（１ｍＬ）の混合物を、窒素によりパージし、密封して、室温で２日間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテル（１５ｍＬ）と水（２ｍＬ）との間で分配した。エーテル層をブライン（２ｍＬ）で洗浄し、ＴＦＡで酸性化後、高真空下で２日間乾燥した。残渣をエーテル（３ｍＬ）で洗浄し、水（０．５ｍＬ）で希釈し、１０ＭのＮａＯ

Ｈ（０．２ｍＬ）で塩基化した。層を分離させ、上層をＮａＯＨで注意深く乾燥した。エーテル溶液を窒素下で留去し、粗製（Ｓ）－２－（２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オール（１００ｍｇ、０．６９８ｍｍｏｌ、収率６９．２４％）を無色油として得た。

【０１８３】

中間体１４

【化１２６】



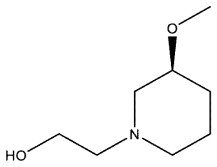
（Ｒ）－２－（２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オール

（Ｓ）－２－メチルピペリジンの代わりに、（Ｒ）－２－メチルピペリジン（９９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を使用して、中間体１３の方法に従って合成した。

【０１８４】

中間体１５

【化１２７】



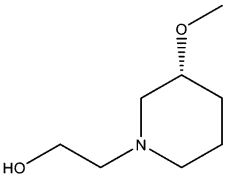
（Ｓ）－２－（３－メトキシペピリジン－１－イル）エタン－１－オール

（Ｓ）－２－メチルピペリジンの代わりに、（Ｓ）－３－メトキシピペリジン（１７３ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を使用して、中間体１３の方法に従って合成した。

【０１８５】

中間体１６

【化１２８】



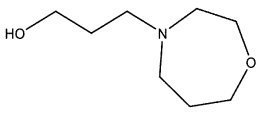
（Ｒ）－２－（３－メトキシペピリジン－１－イル）エタン－１－オール

（Ｓ）－２－メチルピペリジンの代わりに、Ｒ－３－メトキシピペリジン（１７３ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を使用して、中間体１３の方法に従って合成した。

【０１８６】

中間体１７

【化１２９】



３－（１，４－オキサゼパン－４－イル）プロパン－１－オール

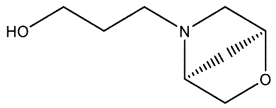
バイアルに、ホモモルホリン（０．２５０ｇ、２．４７２ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（４．９４３ｍＬ、２．４７２ｍｍｏｌ）、および３－ブロモ－１－プロパノール（０．２４５９ｍＬ、２．７１９ｍｍｏｌ）を加えた。炭酸カリウム（０．６８３２ｇ、４．９４３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃に温め、６時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、ＤＣＭで希釈し、濾過して、集めた固体をＤＣＭで洗浄した。濾液を真空中で濃縮

し、粗製油をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇ　Ｉｓｃｏ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｇｏｌｄ、１０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＋０．２％$ＮＨ_4ＯＨ$）により精製して、３－（１，４－オキサゼパン－４－イル）プロパン－１－オール（０．２７２ｇ、１．７０８ｍｍｏｌ）を無色油として得た。

【０１８７】

中間体１８

【化１３０】



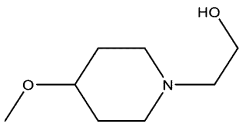
３－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）プロパン－１－オール

ホモモルホリンの代わりに、（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（０．２５０ｇ、２．５２２ｍｍｏｌ）を使用して、中間体１７の方法に従って合成した。

【０１８８】

中間体１９

【化１３１】



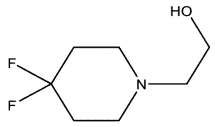
２－（４－メトキシペピリジン－１－イル）エタン－１－オール

（Ｓ）－２－メチルピペリジンの代わりに、４－メトキシピペリジン（１７３ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を使用して、中間体１３の方法に従って合成した。

【０１８９】

中間体２０

【化１３２】



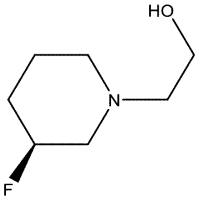
２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エタン－１－オール

（Ｓ）－２－メチルピペリジンの代わりに、４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩（１７３ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を使用して、中間体１３の方法に従って合成した。

【０１９０】

中間体２１

【化１３３】

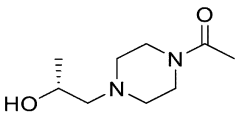


（Ｓ）－２－（３－フルオロピペリジン－１－イル）エタン－１－オール

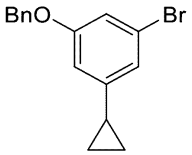
（Ｓ）－２－メチルピペリジンの代わりに、Ｓ－３－フルオロピペリジン塩酸塩（２０９ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を使用して、中間体１３の方法に従って合成した。

【０１９１】

中間体２２
【化１３４】

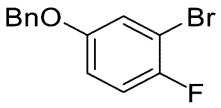


（Ｒ）－１－（４－（２－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン
ステップＡ：１－［４－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロピル］ピペラジン－１－イル］エタノン：（２Ｒ）－２－メチルオキシラン（１．００ｇ、１７．２ｍｍｏｌ、１．２０ｍＬ、１．００当量）および１－ピペラジン－１－イルエタノン（８．００ｇ、６２．４ｍｍｏｌ、３．６２当量）をマイクロ波チューブに入れた。シールドチューブを１５０℃で１時間マイクロ波下で加熱した。混合物をＤＣＭ（８０．０ｍＬ）に溶解し、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（３．６２当量、１３．６ｇ）を加え、２０℃で１時間撹拌した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１～１０／１）により精製して、１－［４－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロピル］ピペラジン－１－イル］エタノン（３．８０ｇ、１３．５ｍｍｏｌ、収率７８．２％、純度６６．０％）を黄色油として得た。
【０１９２】
中間体２３
【化１３５】



１－（ベンジルオキシ）－３－ブロモ－５－シクロプロピルベンゼン
ステップＡ：１－ベンジルオキシ－３，５－ジブロモベンゼン：ＭｅＣＮ（３０．０ｍＬ）中の３，５－ジブロモフェノール（１．５０ｇ、５．９５ｍｍｏｌ、１．００当量）およびK_2CO_3（２．４７ｇ、１７．９ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物に、ベンジルブロミド（１．０７ｇ、６．２５ｍｍｏｌ、７４２μＬ、１．０５当量）を加え、反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製して、１－ベンジルオキシ－３，５－ジブロモベンゼン（１．６０ｇ、４．６８ｍｍｏｌ、収率７８．６％）を無色油として得た。
【０１９３】
ステップＢ：１－ベンジルオキシ－３－ブロモ－５－シクロプロピルベンゼン：H_2O（４．００ｍＬ）およびジオキサン（２０．０ｍＬ）中の１－ベンジルオキシ－３，５－ジブロモベンゼン（１．２０ｇ、３．５１ｍｍｏｌ、１．００当量）およびシクロプロピルボロン酸（３９２ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ、１．３０当量）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５１３ｍｇ、７０２μｍｏｌ、０．２０当量）およびCs_2CO_3（２．２９ｇ、７．０２ｍｍｏｌ、２．００当量）を加えた。反応混合物を、N_2下、９０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製して、１－ベンジルオキシ－３－ブロモ－５－シクロプロピル－ベンゼン（２７０ｍｇ、８９０μｍｏｌ、収率２５．４％）を無色油として得た。
【０１９４】
中間体２４

【化１３６】

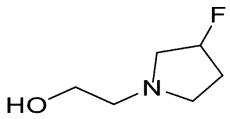


４－（ベンジルオキシ）－２－ブロモ－１－フルオロベンゼン
ＡＣＮ（８０．０ｍＬ）中の３－ブロモ－４－フルオロフェノール（４．００ｇ、２０．９ｍｍｏｌ、１．００当量）およびK_2CO_3（８．６８ｇ、６２．８ｍｍｏｌ、３．００当量）の溶液に、ベンジルブロミド（３．６５ｇ、２１．４ｍｍｏｌ、２．５４ｍＬ、１．０２当量）を加え、反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル；勾配液１：０～１０：１）により精製して、４－ベンジルオキシ－２－ブロモ－１－フルオロベンゼン（５．０２ｇ、１７．０ｍｍｏｌ、収率８１．０％、純度９５％）を白色固体として得た。

【０１９５】

中間体２５

【化１３７】



２－（３－フルオロピロリジン－１－イル）エタン－１－オール
ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート：ＤＣＭ（１５０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（１０．０ｇ、５３．４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ジエチルアミノサルファートリフルオリド（ＤＡＳＴ）（１２．９ｇ、８０．１ｍｍｏｌ、１０．６ｍＬ、１．５０当量）を窒素雰囲気下、－４０℃で加えた。－４０℃で２時間撹拌した後、混合物を２０℃に温め、１６時間撹拌した。混合物を５％重炭酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル　１００：１～５：１）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート（４．３０ｇ、２２．７ｍｍｏｌ、収率４２．６％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝５．２７（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，０．５Ｈ），５．１３（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，０．５Ｈ），３．７７－３．３８（ｍ，４Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【０１９６】

ステップＢ：３－フルオロピロリジン：ＤＣＭ（５０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート（４．３０ｇ、２２．７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３５．０ｍＬ、６．１６当量）を０℃で滴加した。混合物を２０℃に温め、１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル（２０ｍＬ）を使用して粉砕し、沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、３－フルオロピロリジン（２．７０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ、収率９４．６％、ＨＣｌ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝５．５１（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，０．５Ｈ），５．３８（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．２７（ｍ，５Ｈ），２．４５－２．１２（ｍ，２Ｈ）。

【０１９７】

ステップＣ：メチル２－（３－フルオロピロリジン－１－イル）アセテート：ＤＣＭ（２７．００ｍＬ）中の３－フルオロピロリジン（２．７０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ、１．０

０当量、ＨＣｌ）の懸濁液を０℃に冷却した。トリエチルアミン（５．４４ｇ、５３．８ｍｍｏｌ、７．４５ｍＬ、２．５０当量）およびメチル２－ブロモ酢酸（３．６２ｇ、２３．７ｍｍｏｌ、２．２３ｍＬ、１．１０当量）を加え、反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）および水（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を５％クエン酸水溶液（１×５０ｍＬ）で洗浄した。水層を飽和炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で塩基化し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、メチル２－（３－フルオロピロリジン－１－イル）アセテート（２．２０ｇ、１３．７ｍｍｏｌ、収率６３．５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝５．２２－５．０２（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），３．０７－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｄｔ，Ｊ＝５．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－１．９３（ｍ，２Ｈ）。

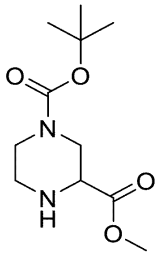
【０１９８】

ステップＤ：２－（３－フルオロピロリジン－１－イル）エタノール：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の$LiAlH_4$（７０６ｍｇ、１８．６ｍｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のメチル２－（３－フルオロピロリジン－１－イル）アセテート（２．００ｇ、１２．４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を０℃で滴加した。混合物を２０℃まで温め、３時間撹拌した。混合物を飽和硫酸ナトリウム水溶液（１ｍＬ）でクエンチした。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより、ＤＭＣ中５％ＭｅＯＨを使用して精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、２－（３－フルオロピロリジン－１－イル）エタノール（１．２０ｇ、９．０１ｍｍｏｌ、収率７２．６％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝５．２８－５．０５（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．７３（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２８－１．９７（ｍ，２Ｈ）。

【０１９９】

中間体２６

【化１３８】



１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルピペラジン－１，３－ジカルボキシレート

ステップＡ：メチルピペラジン－２－カルボキシレート：ＭｅＯＨ（５０．０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチルピペラジン－１．２－ジカルボキシレート（５．０ｇ、２２．６ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、ＨＣｌ／ジオキサン（４．０Ｍ、１３４ｍＬ）を加えた。反応混合物に、脱気し、窒素で３回パージし、混合物を、窒素雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固して、メチルピペラジン－２－カルボキシレート（４．８９ｇ、２ＨＣｌ、粗製）を白色固体として得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

【０２００】

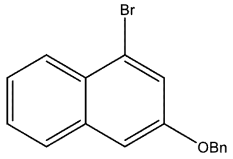
ステップＢ：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルピペラジン－１，３－ジカルボキシレート：ＭｅＯＨ（５０．０ｍＬ）中のメチルピペラジン－２－カルボキシレート（４．３０ｇ、粗製）およびＴＥＡ（８．０２ｇ、７９．２ｍｍｏｌ、１１．０ｍＬ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（４．３２ｇ、１９．８ｍｍｏｌ、４．５５ｍＬ）を加えた。２５℃で１２時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮乾固した

。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１：０～２０：１）により精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルピペラジン－１，３－ジカルボキシレート（４．８０ｇ、１９．７ｍｍｏｌ、２つのステップで収率９９．０％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝４．１０－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【０２０１】

中間体２７

【化１３９】



４－ブロモナフタレン－２－オール

ステップＡ：２，４－ジブロモナフタレン－１－アミン：ＡｃＯＨ（７５０ｍＬ）中のＢｒ$_2$（２４６ｇ、１．５４ｍｏｌ、７９．３ｍＬ、２．１８当量）の溶液に、ＡｃＯＨ（５００ｍＬ）中のナフタレン－１－アミン（１０１ｇ、７０５ｍｍｏｌ、９９．０ｍＬ、１．００当量）の溶液を周囲温度で加え、反応物を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、室温で冷却し、濾過した。濾過ケーキをＡｃＯＨ（３００ｍＬ）で洗浄し、次いで２０％のＮａＯＨ水溶液（１．２Ｌ）に加えた。混合物を２０分間撹拌し、濾過した。単離した固体を水（１Ｌ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、２，４－ジブロモナフタレン－１－アミン（２００ｇ、６６４ｍｍｏｌ、収率９４．２％）を灰色固体として得た。ＥＳＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　３０１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

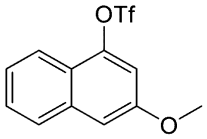
【０２０２】

ステップＢ：４－ブロモ－１－ジアゾニオ－ナフタレン－２－オレート：ＡｃＯＨ（９００ｍＬ）およびプロピオン酸（１５０ｍＬ）中の２，４－ジブロモナフタレン－１－アミン（６０．０ｇ、１９９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＮａＮＯ$_2$（１６．５ｇ、２３９ｍｍｏｌ、１３．０ｍＬ、１．２０当量）を５～８℃で３０分間かけて何度かに分けて加え、反応混合物を５～８℃で３０分間撹拌した。反応混合物を氷水（４０００ｍＬ）中に注ぎ入れ、得られた固体を収集し、水（２×５０ｍＬ）で洗浄して、灰色固体として４－ブロモ－１－ジアゾニオ－ナフタレン－２－オレート（１５０ｇ、湿潤粗製）を得て、これを次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１２－８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ）。

【０２０３】

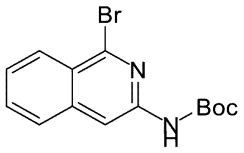
ステップＣ：４－ブロモナフタレン－２－オール：ＥｔＯＨ（２．００Ｌ）中の４－ブロモ－１－ジアゾニオ－ナフタレン－２－オレート（１００ｇ、４０２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＮａＢＨ$_4$（３０．４ｇ、８０３ｍｍｏｌ、２．００当量）を１３～１５℃で１時間かけて何度かに分けて加え、反応混合物を１５～１８℃で３時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮乾固した。残渣をＤＣＭ（１０００ｍＬ）に溶解し、水（５００ｍＬ×２）で洗浄した。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させて、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、ジエチルエーテル／酢酸エチル（６０：１～１０：１）で溶出した。単離した生成物を、逆相ＨＰＬＣでさらに精製して、４－ブロモナフタレン－２－オール（４０．０ｇ、１３９ｍｍｏｌ、収率１７．３％、純度７７．４％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０７－８．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ）。

【０２０４】
ステップＤ：３－ベンジルオキシ－１－ブロモ－ナフタレン：ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中の４－ブロモナフタレン－２－オール（３０．０ｇ、１３４ｍｍｏｌ、１．００当量）、ベンジルブロミド（２５．３ｇ、１４８ｍｍｏｌ、１７．６ｍＬ、１．１０当量）、およびK_2CO_3（５５．７ｇ、４０３ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物を、８０℃で１時間加熱した。反応混合物を濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジエチルエーテル／酢酸エチル（１００：１～６０：１）で溶出して、３－ベンジルオキシ－１－ブロモ－ナフタレン（４０．０ｇ、１２８ｍｍｏｌ、収率９５％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１９－８．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．３２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．６３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３７（ｍ，７Ｈ），７．２３－７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２（ｓ，２Ｈ）。
【０２０５】
中間体２８
【化１４０】



３－メトキシナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート
ステップＡ：３－メトキシナフタレン－１－オール：ＭｅＯＨ（６０．０ｍＬ）中のナフタレン－１，３－ジオール（３．００ｇ、１８．７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（４Ｍ、６０．０ｍＬ、１２．８当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で６０時間撹拌した。真空下で溶媒を除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジエチルエーテル：酢酸エチル＝１０：１～５：１）により精製して、３－メトキシナフタレン－１－オール（２．１０ｇ、１２．１ｍｍｏｌ、収率６４．４％）を茶色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ$_6$）δ＝８．１０－８．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）．７．７３－７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５６－６．５５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ）。
【０２０６】
ステップＢ：（３－メトキシ－１－ナフチル）トリフルオロメタンスルホネート：ＤＣＭ（４０．０ｍＬ）中の３－メトキシナフタレン－１－オール（２．１０ｇ、１２．０ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（７．７９ｇ、６０．３ｍｍｏｌ、１０．５ｍＬ、５．００当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物（５．１０ｇ、１８．１ｍｍｏｌ、２．９８ｍＬ、１．５０当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させて、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジエチルエーテル：酢酸エチル＝２０：１～１０：１）により精製して、（３－メトキシ－１－ナフチル）トリフルオロメタンスルホネート（３．００ｇ、８．５２ｍｍｏｌ、収率７０．７％、純度８７．０％）を茶色油として得た。ＥＳＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　３０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０２０７】
中間体２９

【化１４１】

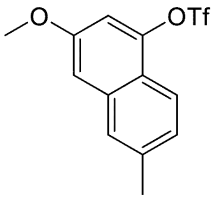


ｔｅｒｔ－ブチル（１－ブロモイソキノリン－３－イル）カルバメート
ステップＡ：１－ブロモイソキノリン－３－アミン（４００ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１．００当量）およびｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（３．９１ｇ、１７．９ｍｍｏｌ、４．１２ｍＬ、１０．０当量）の混合物を７０℃で１６時間撹拌した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ジエチルエーテル／酢酸エチル＝５：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（１－ブロモ－３－イソキノリル）カルバメート（４００ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、収率６９．２％）を黄色固体として得た。ＥＳＩ ＭＳ ｍ／ｚ ３２２．１，３２４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２０８】

中間体３０

【化１４２】



３－メトキシ－６－メチルナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート
ステップＡ：３－メトキシナフタレン－１－オール：ＭｅＯＨ（８００ｍＬ）中のナフタレン－１，３－ジオール（４０．０ｇ、２５０ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＨＣｌ（４Ｍ、７５０ｍＬ、１２．０当量、ＭｅＯＨ中の４Ｍ）を０℃で加えた。混合物を１８℃まで温め、３０時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル １００／１～１／１）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、３－メトキシナフタレン－１－オール（１７．７ｇ、９６．５ｍｍｏｌ、収率３８．６％、純度９５％）を赤色油として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝１．２，６．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄｄ，Ｊ＝１．２，６．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）。

【０２０９】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル－［（３－メトキシ－１－ナフチル）オキシ］－ジメチル－シラン：ＴＨＦ（４００ｍＬ）中の３－メトキシナフタレン－１－オール（２０．０ｇ、１１５ｍｍｏｌ、１．００当量）およびイミダゾール（２３．５ｇ、３４４ｍｍｏｌ、３．００当量）の溶液に、ＴＢＳＣｌ（２６．０ｇ、１７２ｍｍｏｌ、２１．１ｍＬ、１．５０当量）を０℃で滴加した。混合物を２５℃まで温め、１６時間撹拌した。混合物を石油エーテル（６００ｍＬ）および酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、次いで、水（１×２００ｍＬ）およびブライン（１×２００ｍＬ）で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル １００／１～１０／１）により精製した。ｔｅｒｔ－ブチル－［（３－メトキシ－１－ナフチル）オキシ］－ジメチル－シラン（２８．０ｇ、９７．１ｍｍｏｌ、収率８４．６％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｔ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２

４（ｄｔ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ），０．２３（ｓ，６Ｈ）。

【０２１０】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル［［３－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－ナフチル］オキシ］－ジメチル－シランおよびｔｅｒｔ－ブチル（（３－メトキシ－７－（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）オキシ）ジメチルシラン：ヘキサン（５００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル［（３－メトキシ－１－ナフチル）オキシ］－ジメチル－シラン（２６．０ｇ、９０．１ｍｍｏｌ、１．００当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（４５．８ｇ、１８０ｍｍｏｌ、２．００当量）、（１Ｚ，５Ｚ）－シクロオクタ－１，５－ジエン；２，４－ジメチル－ブラービシクロ［１．１．０］ブタン（２．３９ｇ、３．６１ｍｍｏｌ、０．０４当量）および４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ピリジル）ピリジン（１．４５ｇ、５．４１ｍｍｏｌ、０．０６当量）の混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を、水（５００ｍＬ）および酢酸エチル（１０００ｍＬ）で希釈した。分離した有機層をブライン（１×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル　１００／１～１０／１）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル［［３－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－ナフチル］オキシ］－ジメチル－シランおよびｔｅｒｔ－ブチル（（３－メトキシ－７－（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）オキシ）ジメチルシランの混合物（３８．０ｇ、８５．３ｍｍｏｌ、収率９４．６％、純度９３％）を淡黄色油として得た。ＥＳＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　４１５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１１】

ステップＤ：８－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－６－メトキシ－ナフタレン－２－オール：アセトン（４００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル［［３－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－ナフチル］オキシ］－ジメチル－シランおよびｔｅｒｔ－ブチル（（３－メトキシ－７－（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）オキシ）ジメチルシランの混合物（３６．０ｇ、８６．９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、H_2O（４００ｍＬ）中のオキソン（５８．７ｇ、９５．６ｍｍｏｌ、１．１０当量）の溶液を０℃で加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。抽出物を合わせて、水（１×２００ｍＬ）、ブライン（１×２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル　２００／１～２０／１）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、８－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－６－メトキシ－ナフタレン－２－オール（９．００ｇ、２８．４ｍｍｏｌ、収率３２．７％、純度９６％）を無色油として、および５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－７－メトキシ－ナフタレン－２－オール（９．００ｇ、２９．０ｍｍｏｌ、収率３３．４％、純度９８％）を白色固体として得た。ＥＳＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　３０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１２】

ステップＥ：［５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－７－メトキシ－２－ナフチル］トリフルオロメタンスルホネート：ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－７－メトキシ－ナフタレン－２－オール（１１．０ｇ、３６．１ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＤＩＥＡ（１４．０ｇ、１０８ｍｍ

ｏｌ、１８．９ｍＬ、３．００当量）の溶液に、Ｔｆ$_2$Ｏ（１２．２ｇ、４３．４ｍｍｏｌ、７．１５ｍＬ、１．２０当量）を－４０℃で滴加した。混合物を１時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、水（１×２００ｍＬ）およびブライン（１×２００ｍＬ）で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル　１００／１～１０／１）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、［５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－７－メトキシ－２－ナフチル］トリフルオロメタンスルホネート（１３．０ｇ、２９．８ｍｍｏｌ、収率８２．４％、純度１００％）を白色固体として得た。ＥＳＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　４３６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１３】

ステップＦ：ｔｅｒｔ－ブチル［（３－メトキシ－６－メチル－１－ナフチル）オキシ］－ジメチル－シラン：ジオキサン（１６０ｍＬ）中の［５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－７－メトキシ－２－ナフチル］トリフルオロメタンスルホネート（１２．５ｇ、２８．６ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（１１．９ｇ、８５．９ｍｍｏｌ、３．００当量）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３．３１ｇ、２．８６ｍｍｏｌ、０．１０当量）およびトリメチルボロキシン（１４．４ｇ、５７．３ｍｍｏｌ、１６．０ｍＬ、２．００当量）を窒素雰囲気下で加えた。反応物を１００℃に１６時間加熱した。混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、次いで水（１×２００ｍＬ）およびブライン（１×２００ｍＬ）で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル　１００／１～５／１）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル［（３－メトキシ－６－メチル－１－ナフチル）オキシ］－ジメチル－シラン（８．００ｇ、２４．６ｍｍｏｌ、収率８５．９％、純度９３％）を無色油として赤色固体として得た。ＥＳＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　３０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１４】

ステップＧ：３－メトキシ－６－メチル－ナフタレン－１－オール：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－［（３－メトキシ－６－メチル－１－ナフチル）オキシ］－ジメチル－シラン（８．００ｇ、２６．５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（１０．４ｇ、３９．７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で３時間撹拌した。混合物を、水（１００ｍＬ）および酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈した。分離した有機層をブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル　５０／１～５／１）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、３－メトキシ－６－メチル－ナフタレン－１－オール（４．７０ｇ、２５．０ｍｍｏｌ、収率９４．４％）を赤色固体として得た。ＥＳＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　１８８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

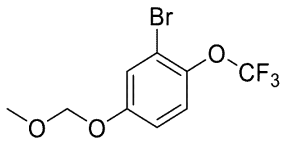
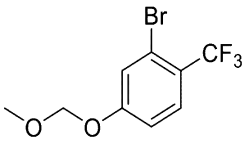
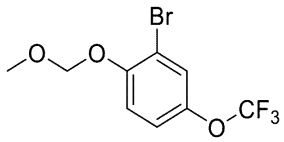
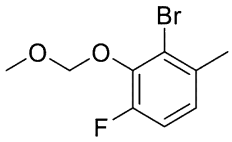
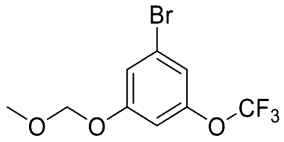
【０２１５】

ステップＨ：３－メトキシ－６－メチル－１－ナフチルトリフルオロメタンスルホネート：ＤＣＭ（３．００ｍＬ）中の３－メトキシ－６－メチル－ナフタレン－１－オール（４．７０ｇ、２５．０ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＤＩＥＡ（９．６８ｇ、７４．９ｍｍｏｌ、１３．１ｍＬ、３．００当量）の溶液に、Ｔｆ$_2$Ｏ（８．４５ｇ、３０．０ｍｍｏｌ、４．９４ｍＬ、１．２０当量）を－４０℃で滴加した。混合物を１時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、水（１×２００ｍＬ）およびブライン（１×２００ｍＬ）で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル　１００／１～１０／１）により精製した。３－メトキシ－６－メチル－１－ナフチルトリフルオロメタンスルホネート（７．７０ｇ、２４．０ｍｍｏｌ、収率９６．２％、純度９９．９％）を無色油として得た。ＥＳＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　３２０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

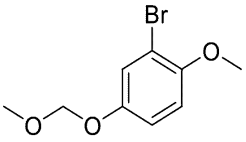
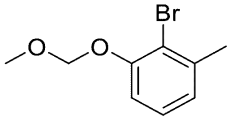
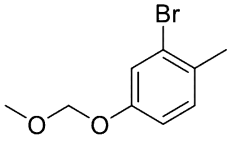
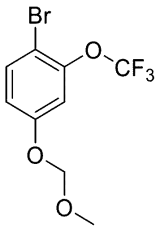
【０２１６】

以下の中間体は、２－ブロモ－３－フルオロフェノールを適切なフェノールで置換して、中間体３の調製に従って調製した。

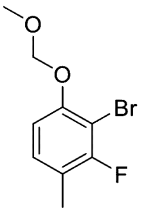
【表１－１】

中間体番号	構造	名称
中間体 31		2-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン
中間体 32		2-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン
中間体 33		2-ブロモ-1-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン
中間体 34		2-ブロモ-4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-1-メチルベンゼン
中間体 35		1-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

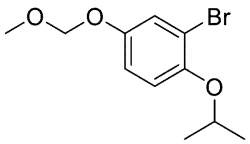
【表１－２】

中間体 36		2-ブロモ-1-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン
中間体 37		2-ブロモ-1-(メトキシメトキシ)-3-メチルベンゼン
中間体 38		2-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)-1-メチルベンゼン
中間体 39		1-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

【０２１７】
中間体４０
【化１４３】

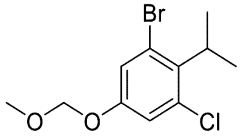


２－ブロモ－３－フルオロ－１－（メトキシメトキシ）－４－メチルベンゼン
ステップ１：３－フルオロ－４－メチルフェノール（１．０１６ｇ、８．０５５ｍｍｏｌ）を、Cs_2（３．９ｍＬ、６４．４４ｍｍｏｌ）中に入れ、０℃に冷却した。Br_2（０．４１５０ｍＬ、８．０５５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。１０％の$Na_2S_2O_2$を加え、混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、濾過して、２－ブロモ－３－フルオロ－４－メチルフェノール（１．３８９ｇ、６．７７５ｍｍｏｌ、収率８４．１０％）を得て、これを次のステップに直接使用した。
【０２１８】
ステップ２：２－ブロモ－３－フルオロフェノールの代わりに２－ブロモ－３－フルオロ－４－メチルフェノールを使用して、中間体８の手順に従って２－ブロモ－３－フルオロ－１－（メトキシメトキシ）－４－メチルベンゼンを調製した。
【０２１９】
中間体４１
【化１４４】

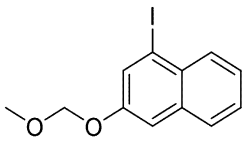


２－ブロモ－１－イソプロポキシ－４－（メトキシメトキシ）ベンゼン
ステップ１：４－イソプロポキシフェノール（１．００ｇ、６．５７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．８３ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５ｍＬ）中に入れた。アセチルクロリド（７．５６ｍＬ、７．５６ｍｍｏｌ）を滴加し、反応物を室温で２時間撹拌した。水を加え、混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を乾燥し、濾過し、濃縮して、４－イソプロポキシフェニルアセテート（１．２４ｇ、６．３８ｍｍｏｌ、収率９７．２％）を得て、これは次のステップにおいて直接であった。
【０２２０】
ステップ２：４－イソプロポキシフェニルアセテート（１．２４ｇ、６．５８５ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（２０ｍＬ）中に入れ、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１．１７３ｇ、６．５９０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１８時間撹拌した。水を加え、混合物をエーテルで抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、濃縮して、３－ブロモ－４－イソプロポキシフェニルアセテート（１．５８４ｇ、５．８００ｍｍｏｌ、収率８８．００％）を得て、これは次のステップにおいて直接であった。
【０２２１】
ステップ３：３－ブロモ－４－イソプロポキシフェニルアセテート（５００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（７ｍＬ）中に入れた。ＫＯＨ（１１１ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）中溶液を混合物に加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を１ＮＨＣｌの添加によりｐＨを３に調整した。混合物をＤＣＭで抽出した。抽出物を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製３－ブロモ－４－イソプロポキシフェノールを得て、これを直接次の反応に使用した。

【０２２２】
ステップ４：２－ブロモ－３－フルオロフェノールの代わりに３－ブロモ－４－イソプロポキシフェノールを使用して、中間体８の手順に従って、２－ブロモ－１－イソプロポキシ－４－（メトキシメトキシ）ベンゼンを調製した。
【０２２３】
中間体４２
【化１４５】

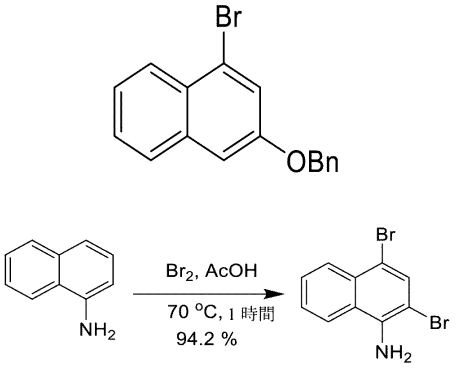


１－ブロモ－３－クロロ－２－イソプロピル－５－（メトキシメトキシ）ベンゼン
ステップ１：１－ブロモ－３－クロロ－２－イソプロピル－５－メトキシベンゼン（９５２ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）中に入れ、０℃に冷却した。ＢＢｒ３（９０３０μＬ、９．０３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を０℃で２時間撹拌した。水を加え、混合物をＤＣＭで抽出した。抽出物を合わせ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル（ヘキサン中０～２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、３－ブロモ－５－クロロ－４－イソプロピルフェノール（５７５ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、収率６３．８％）を得た。
【０２２４】
ステップ２：２－の代わりに３－ブロモ－５－クロロ－４－イソプロピルフェノールを使用して、中間体８の手順に従って、１－ブロモ－３－クロロ－２－イソプロピル－５－（メトキシメトキシ）ベンゼンを調製した。
【０２２５】
中間体４３
【化１４６】



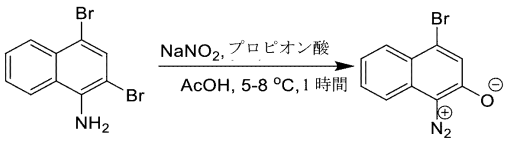
１－ヨード－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－ヨードナフタレン－２－オール（０．８０ｇ、３．０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１．１ｍＬ、５．９ｍｍｏｌ）およびクロロ（メトキシ）メタン（０．２９ｇ、３．６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で４時間撹拌した。この撹拌中、２時間後に、追加のクロロ（メトキシ）メタン（０．１５ｇ）を加えた。反応物をブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。物質を、０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配液を溶離液として使用してクロマトグラフィーにより精製して、１－ヨード－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン（０．８０ｇ、２．５ｍｍｏｌ、収率８６％）を得た。
【０２２６】
中間体４４
３－ベンジルオキシ－１－ブロモ－ナフタレン

【化１４７】



ステップＡ：２，４－ジブロモナフタレン－１－アミン：ＡｃＯＨ（７５０ｍＬ）中のＢｒ$_2$（２４６ｇ、１．５４ｍｏｌ、７９．３ｍＬ）の溶液に、ＡｃＯＨ（５００ｍＬ）中のナフタレン－１－アミン（１０１ｇ、７０５ｍｍｏｌ、９９．０ｍＬ）の溶液を室温で加え、反応物を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、室温に冷却し、濾過した。濾過ケーキをＡｃＯＨ（３００ｍＬ）で洗浄した。次に、その固体を２０％のＮａＯＨ水溶液（１．２Ｌ）中に懸濁させた。混合物を２０分間撹拌し、濾過した。固体を水（１Ｌ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、２，４－ジブロモナフタレン－１－アミン（２００ｇ、６６４ｍｍｏｌ、収率９４．２％）を灰色固体として得た。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　３０１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【化１４８】



【０２２７】

ステップＢ：４－ブロモ－１－ジアゾニオ－ナフタレン－２－オレート：ＡｃＯＨ（９００ｍＬ）およびプロピオン酸（１５０ｍＬ）中の２，４－ジブロモナフタレン－１－アミン（６０．０ｇ、１９９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＮＯ$_2$（１６．５ｇ、２３９ｍｍｏｌ、１３．０ｍＬ）を５～８℃で３０分間かけて何度かに分けて加え、反応混合物を５～８℃で３０分間撹拌した。反応混合物を氷水（４０００ｍＬ）中に注ぎ入れ、スラリーを濾過し、固体を水（２×５０ｍＬ）で洗浄して、４－ブロモ－１－ジアゾニオ－ナフタレン－２－オレート（１５０ｇ、湿潤粗製）を得て、これを次のステップで粗物質として直ちに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１２－８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ）。

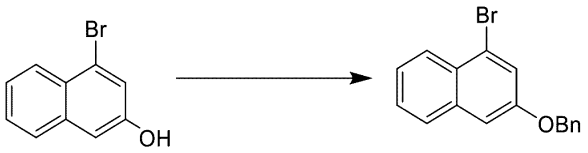
【化１４９】

【０２２８】

ステップＣ：４－ブロモナフタレン－２－オール：ＥｔＯＨ（２．００Ｌ）中の４－ブロモ－１－ジアゾニオ－ナフタレン－２－オレート（１００ｇ、４０２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＢＨ$_4$（３０．４ｇ、８０３ｍｍｏｌ）を１３～１５℃で１時間かけて何度かに

分けて加え、反応物を１５～１８℃で３時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮乾固した。残渣をＤＣＭ（１０００ｍＬ）に溶解し、水（５００ｍＬ×２）で洗浄した。有機物をNa_2SO_4上で乾燥させて、濃縮乾固した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（６０／１～１０／１）で溶出するクロマトグラフィーにより精製し、物質を逆相ＨＰＬＣで再精製して、４－ブロモナフタレン－２－オール（４０．０ｇ、１３９ｍｍｏｌ、収率１７．３％、純度７７．４％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．０７－８．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ）。

【化１５０】



【０２２９】

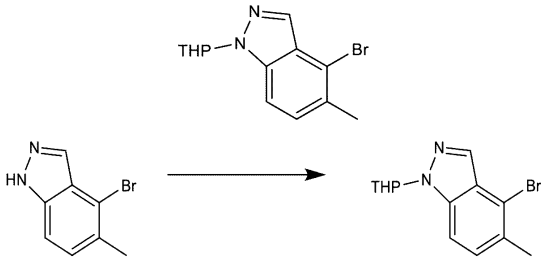
ステップＤ：３－ベンジルオキシ－１－ブロモ－ナフタレン：ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中の４－ブロモナフタレン－２－オール（３０．０ｇ、１３４ｍｍｏｌ）、ＢｎＢｒ（２５．３ｇ、１４８ｍｍｏｌ、１７．６ｍＬ）、およびK_2CO_3（５５．７ｇ、４０３ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１時間加熱した。反応混合物を濾過し、濃縮乾固した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１００／１～６０／１）で溶出するシリカゲルカラムにより精製して、３－ベンジルオキシ－１－ブロモ－ナフタレン（４０．０ｇ、１２８ｍｍｏｌ、収率９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．１９－８．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．３２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．６３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３７（ｍ，７Ｈ），７．２３－７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２（ｓ，２Ｈ）。

【０２３０】

中間体４５

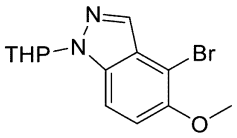
４－ブロモ－５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール

【化１５１】

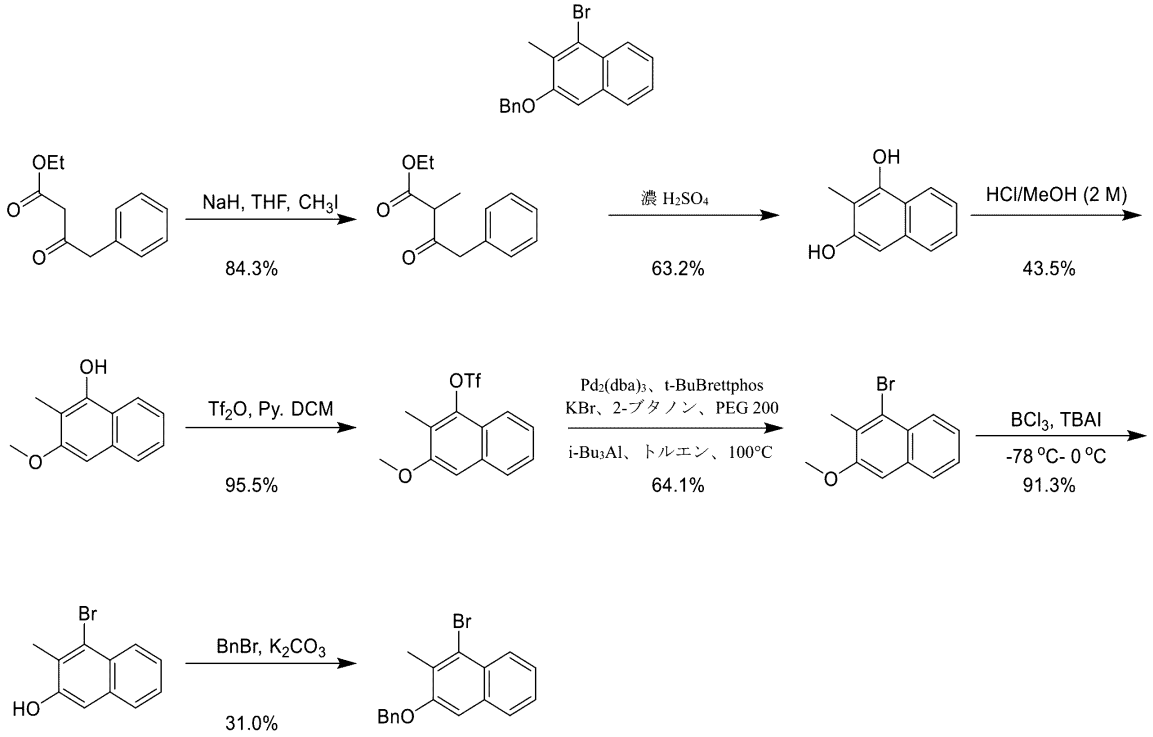


ステップＡ：４－ブロモ－５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール：ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の４－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－インダゾール（３ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２．３９ｇ、２８．４ｍｍｏｌ、２．６０ｍＬ）の混合物に、ＴｓＯＨ＊H_2O（２７０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１５℃で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を、５→２０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルを溶離液として使用してカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－ブロモ－５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－インダゾール（４ｇ、１３．６ｍｍｏｌ、収率９５．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．０１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．２５－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．５６（ｍ，３Ｈ）。

【０２３１】
中間体４６
４－ブロモ－５－メトキシ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール
【化１５２】



中間体５１の後、ステップＡで４－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－インダゾールの代わりに４－ブロモ－５－メトキシ－１Ｈ－インダゾールを使用して、４－ブロモ－５－メトキシ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾールを調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．００（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６９（ｍ，３Ｈ）。
【０２３２】
中間体４７
３－（ベンジルオキシ）－１－ブロモ－２－メチルナフタレン
【化１５３】



ステップＡ：エチル２－メチル－３－オキソ－４－フェニル－ブタノエート。乾燥した２５０ｍｌの三つ口フラスコに、エチル３－オキソ－４－フェニル－ブタノエート（４．００ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（５０．０ｍＬ）、水素化ナトリウム（９３１ｍｇ、２３．３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を０℃で０．５時間撹拌した。次に、ヨウ化メチル（３．０３ｇ、２１．３）の溶液を滴加した。添加が完了したら、反応混合物を２０℃に温め、２０℃で２時間撹拌した。２０℃で水（１０．０ｍＬ）を加えることにより反応混合物をクエンチし、次いで酢酸エチル（２０．０ｍＬ）で希釈し、層を分離させた。次に、水層を酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０

．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル　２０：１～１０：１）により精製して、エチル２－メチル－３－オキソ－４－フェニル－ブタノエート（３．６０ｇ、１６．３ｍｍｏｌ、収率８４．３％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）□＝７．３８－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３０－１．２６（ｍ，３Ｈ）。

【０２３３】

ステップＢ：２－メチルナフタレン－１，３－ジオール。濃硫酸（１９．９ｇ、２０３ｍｍｏｌ）中のエチル２－メチル－３－オキソ－４－フェニル－ブタノエート（３．６０ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）の溶液を、１５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を氷水（３０．０ｍＬ）中に注ぎ入れ、得られた固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、２－メチルナフタレン－１，３－ジオール（１．８０ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、収率６３．２％）を赤色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）□＝８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．２０（ｓ，２Ｈ），２．４１－２．２４（ｓ，３Ｈ）。

【０２３４】

ステップＣ：３－メトキシ－２－メチル－ナフタレン－１－オール。２－メチルナフタレン－１，３－ジオール（１．７０ｇ、９．７６ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（２Ｍ、３５．０ｍＬ）に加え、得られた混合物を３０℃で３日間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル　１：１）により精製して、３－メトキシ－２－メチル－ナフタレン－１－オール（８００ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ、収率４３．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）□＝８．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），５．１４（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）。

【０２３５】

ステップＤ：（３－メトキシ－２－メチル－１－ナフチル）トリフルオロメタンスルホネート。ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中の３－メトキシ－２－メチル－ナフタレン－１－オール（８００ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ）およびピリジン（５０４ｍｇ、６．３８ｍｍｏｌ）の混合物に、無水トリフルオロ酢酸（１．４４ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）をN_{2}雰囲気下、０℃で滴加した。混合物を２０℃に温め、さらに５時間撹拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル　１：１）により精製して、（３－メトキシ－２－メチル－１－ナフチル）トリフルオロメタンスルホネート（１．３０ｇ、４．０６ｍｍｏｌ、収率９５．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）□＝７．９７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ）。

【０２３６】

ステップＥ：１－ブロモ－３－メトキシ－２－メチル－ナフタレン：シールドチューブに、トルエン（１０．０ｍＬ）中の、（３－メトキシ－２－メチル－１－ナフチル）トリフルオロメタンスルホネート（４６６ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、ｔ－Ｂｕ－Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ（１５４ｍｇ、２９０μｍｏｌ）、臭化カリウム（２５９ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、ＰＥＧ－２００（１７５ｍｇ）、２－ブタノン（１５７ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、およびPd_{2}（ｄｂａ）$_{3}$（１３３ｍｇ、１４５μｍｏｌ）を加え、混合物を、Ｎ２により５分間脱気した。次に、トリイソブチルアルミニウム（４３１ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を２０℃で滴加した。混合物を１００℃に２４時間加熱した。反応混合物を水（３０．０ｍＬ）中に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた

有機成分をブライン（３０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル１０：１）で予備精製し、次いで、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル　１０：１）により精製して、１－ブロモ－３－メトキシ－２－メチル－ナフタレン（７００ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、収率６４．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）□＝８．２６－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），３．９８－３．９５（ｍ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ）。

【０２３７】

ステップＦ：４－ブロモ－３－メチル－ナフタレン－２－オール：ＤＣＭ（１１．０ｍＬ）中の１－ブロモ－３－メトキシ－２－メチル－ナフタレン（５８０ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）およびテトラブチルアンモニウムヨージド（２．１３ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の－７８℃に冷却した溶液に、ＢＣｌ$_{3}$（１Ｍ、５．７８ｍＬ）の溶液をＮ$_{2}$下で１０分かけて滴加した。反応混合物を０℃に温め、室温で２時間撹拌した。次に、真空下で溶媒を除去し、残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル　５：１）により精製して、４－ブロモ－３－メチル－ナフタレン－２－オール（５００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、収率９１．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）□＝８．２６－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝３．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），５．０９（ｓ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，３Ｈ）。

【０２３８】

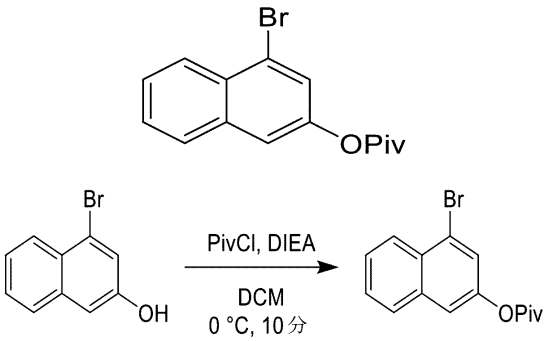
ステップＧ：３－ベンジルオキシ－１－ブロモ－２－メチル－ナフタレン。アセトニトリル（３．００ｍＬ）中の４－ブロモ－３－メチル－ナフタレン－２－オール（２６５ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）およびベンジルブロミド（２０１ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウム（３１０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下、２０℃で一度に加えた。次に、混合物を６０℃で２時間撹拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル　５：１）により精製して、３－ベンジルオキシ－１－ブロモ－２－メチルナフタレン（２５０ｍｇ、６９５μｍｏｌ、収率３１．０％、純度９１．０％）を白色固体として得た。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　３２７．０、３２９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３９】

中間体４８

ｔｅｒｔ－ブチル－２－（シアノメチル）－４－［２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート

【化１５４】



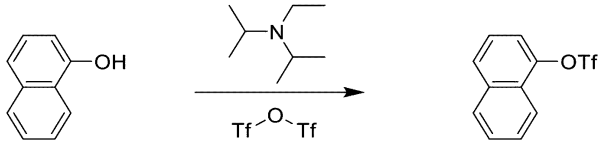
ステップＡ：（４－ブロモ－２－ナフチル）２，２－ジメチルプロパノエート。ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の４－ブロモナフタレン－２－オール（１０ｇ、４４．８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（９．０７ｇ、８９．７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（８．１１ｇ、６７．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１０

分間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加することによりＴ反応混合物をクエンチし、層を分離させた。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：０～１００：１）により精製して、（４－ブロモ－２－ナフチル）２，２－ジメチルプロパノエート（９ｇ、２９．３ｍｍｏｌ、収率６５．４％）を赤色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．４９（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

【０２４０】

中間体４９

【化１５５】

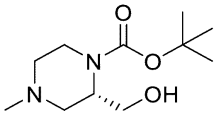


ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート。三つ口フラスコ中で、アルファ－ナフトール（４ｇ、２７．７４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２００ｍＬ）に溶解した。反応物を水浴で１０℃に冷却した。Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（４．８４６ｍｌ、２７．７４ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物（４．６６８ｍｌ、２７．７４ｍｍｏｌ）をその溶液に滴加した。反応物を１０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（２５％ＥｔＯＡｃ、ＵＶ　ｖｉｓ）により反応が完了したことが示された。有機物を水（２×）およびブライン（２×）で洗浄した。有機物をＭｇＳＯ４上で乾燥させ、真空中で濃縮した。濃縮物をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈの順相クロマトグラフィー（０％～１２％　ＥｔＯＡｃ：ヘキサン）を使用して精製した。純粋な生成物を含有する全画分を合わせ、真空中で濃縮して、ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（６．７７ｇ、２４．５１ｍｍｏｌ、収率８８．３４％）を得た。

【０２４１】

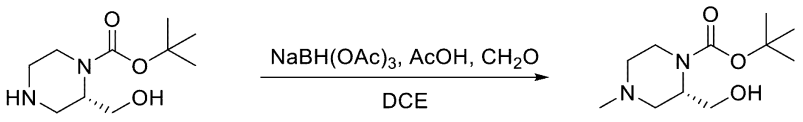
中間体５０

【化１５６】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１５７】

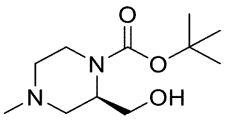


ＤＣＥ（９２．４７ｍＬ、４．６２４ｍｍｏｌ）中の（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－２－ヒドロキシメチルピペラジン（１．０ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、ホルムアルデヒド（３．４７４ｍｌ、４６．２４ｍｍｏｌ）（３７％水溶液）を加え、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４．９ｇ、２３．１２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２．５時間、強く撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム（３０ｍＬ）で処理し、１０分間撹拌し、次いでＤＣＭ（３×１０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　２３１．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２４２】

中間体５１

【化１５８】



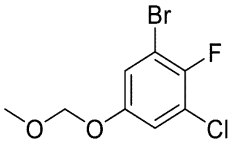
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－２－ヒドロキシメチルピペラジンの代わりに、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体５７と同様に標記化合物を調製した。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　２３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４３】

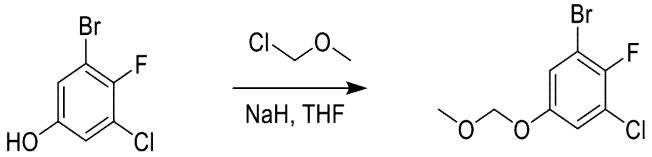
中間体５２

【化１５９】



１－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロ－５－（メトキシメトキシ）ベンゼン

【化１６０】



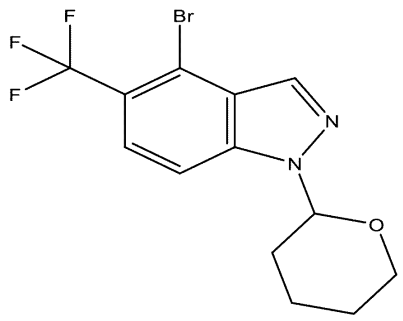
丸底フラスコに、ＴＨＦ（８．８７ｍｌ、４．４４ｍｍｏｌ）、続いて、鉱油中６０％分散体の水素化ナトリウム、（０．２１３ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃に冷却し、次いで、３－ブロモ－５－クロロ－４－フルオロフェノール（１．０ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）を何度かに分けて加えた。泡立ちが止まったら、得られた暗色の混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、クロロメチルメチルエーテル（０．４２１ｍｌ、５．５４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を周囲温度に温め、２時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をクロマトグラフ処理して（ヘキサン中の０～１５％ＥｔＯＡｃ）、生成物を透明油として得た。

【０２４４】

中間体５３

４－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－５－（トリフルオロメチル）インダゾール

【化１６１】



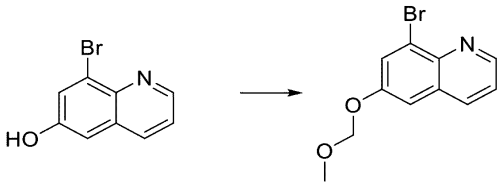
ステップＡ：４－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－５－（トリフルオロメ

チル）インダゾール：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（４７６ｍｇ、５．６６ｍｍｏｌ、５１７μＬ、３当量）およびＴｓＯＨ・H_2O（３５．９ｍｇ、１８８μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を１５℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～１：１）により精製して、４－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－５－（トリフルオロメチル）インダゾール（４８０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、収率７２．９％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２０（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６３（ｍ，２Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５４（ｍ，１Ｈ）。

【０２４５】

中間体５４

【化１６２】

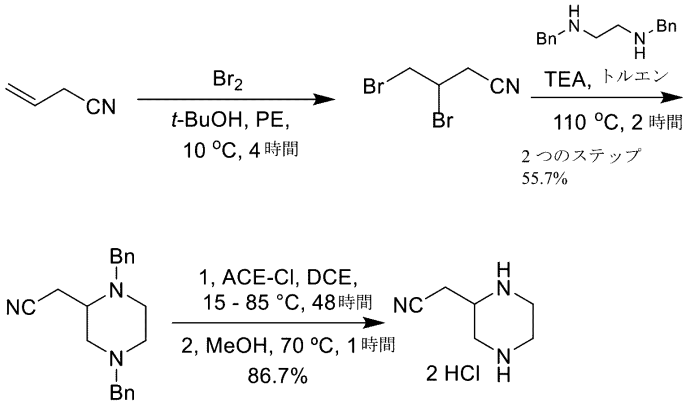


８－ブロモ－６－（メトキシメトキシ）キノリン：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の８－ブロモキノリン－６－オール（１．００ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液を、０℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（１．２ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、続けてクロロ（メトキシ）メタン（０．４１ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴加し、反応混合物を室温に一晩温めた。次に、濃アンモニア水溶液（０．５ｍＬ、約５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を真空中で留去して、シリカゲル、ＲｅｄｉＳｅｐ ４０ｇを用い、２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを溶離液として使用してクロマトグラフ処理し、無色粉末（０．５２ｇ、４４％）を得た。ＥＳ＋ＡＰＣＩ ＭＳ ｍ／ｚ ２６８．０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４６】

中間体５５

【化１６３】



ｔｅｒｔ－ブタノール（１３０ｍＬ）および石油エーテル（４８０ｍＬ）中のブタ－３－エンニトリル（８０．０ｇ、１．１９ｍｏｌ、９６．４ｍＬ、１．００当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブタノール（１３０ｍＬ）中のBr_2（１９１ｇ、１．１９ｍｏｌ、６１．５ｍＬ、１．００当量）の溶液を加えた。混合物を１０℃で４時間撹拌した。混合物は、いかなる後処理も行わずに次のステップで使用した。

【０２４７】
上記の混合物（２７４ｍＬ）に、トルエン（３００ｍＬ）中のＮ，Ｎ´－ジベンジルエタン－１，２－ジアミン（１６０ｇ、４４５ｍｍｏｌ、１５７ｍＬ、２ＨＯＡｃ）およびEt_3N（１７８ｇ、１．７６ｍｏｌ、２４５ｍＬ）の溶液を加えた。１１０℃で２時間撹拌した後、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製して、２－（１，４－ジベンジルピペラジン－２－イル）アセトニトリル（７５．０ｇ、２４６ｍｍｏｌ、２つのステップで収率５５．７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３０６。

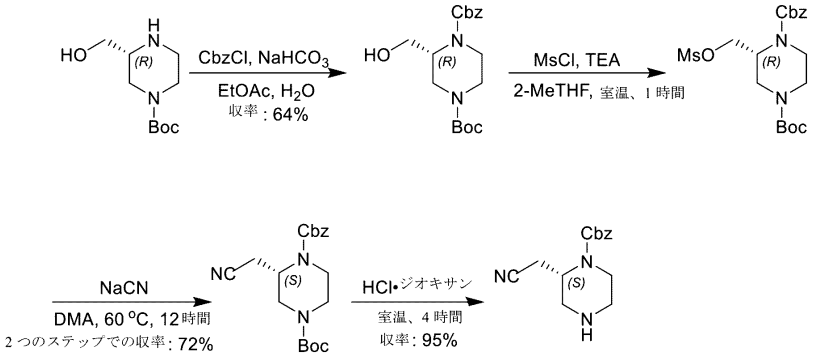
【０２４８】
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．３７－７．２３（ｍ，１０Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．４２（ｍ，３Ｈ），３．０６－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．５２－２．３５（ｍ，３Ｈ）。

【０２４９】
ジクロロエタン（１．５０Ｌ）中の２－（１，４－ジベンジルピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１６０ｇ、５２４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、１－クロロエチルカルボノクロリデート（３００ｇ、２．１０ｍｏｌ、４．００当量）を１５℃で加えた。８５℃で４８時間撹拌した後、混合物を真空下で濃縮した。次いで、残渣をメタノール（１．５０Ｌ）に入れ、１時間加熱還流した。混合物を濃縮した。固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１．００Ｌ）で処理し、２－ピペラジン－２－イルアセトニトリル（中間体６２、９０．０ｇ、４５４ｍｍｏｌ、収率８６．７％、２ＨＣｌ）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０２５０】
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．１９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．０１－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．４１（ｍ，４Ｈ），３．３２（ｄｔ，Ｊ＝２．８，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１０（ｍ，３Ｈ）。

【０２５１】
中間体５６

【化１６４】



酢酸エチル（１４００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８０．０ｇ、３７０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$NaHCO_3$（９３．２ｇ、１．１１ｍｏｌ、４３．２ｍＬ、３．０当量）、H_2O（７００ｍＬ）、およびベンジルカルボノクロリデート（８２．０ｇ、４８１ｍｍｏｌ、６８．４ｍＬ、１．３０当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了後、有機相を分離し、水（５００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。真空下で溶媒を除去し、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝４０／１～１／１）により精製した。生成物である１－ベンジル４－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（８５．０ｇ、２３５ｍｍｏｌ、収率６４％、純度９６％）を黄色油

として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－９９］：２５１。

【０２５２】

２－メチルテトラヒドロフラン（２４０ｍＬ）中の１－ベンジル４－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（２０．０ｇ、５７．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（１７．３ｇ、１７１．２３ｍｍｏｌ、２３．８ｍＬ、３．０当量）およびメタンスルホニルクロリド（７．７４ｇ、６７．６ｍｍｏｌ、５．２３ｍＬ、１．１８当量）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。２０℃で１５０ｍＬのH_2Oを加えることにより反応混合物をクエンチした。反応混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を、H_2O（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。真空下で溶媒を除去した。１－ベンジル４－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－２－（メチルスルホニルオキシメチル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（２２．０ｇ、粗製）を黄色油として得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

【０２５３】

ＤＭＡ（１５０ｍＬ）中の１－ベンジル４－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－２－（メチルスルホニルオキシメチル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（２２．０ｇ、５１．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＣＮ（１０．４ｇ、２１１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。真空下で溶媒を除去し、残油を得た。残渣をH_2O（４０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン（８０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝４０／１～５／１）により精製した。生成物である１－ベンジル４－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（１８．５ｇ、４６．４ｍｍｏｌ、２つのステップで収率７２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３６０。

【０２５４】

ジオキサン（４０．０ｍＬ）中の１－ベンジル４－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（１８．５ｇ、４３．３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＨＣｌ・ジオキサン（４Ｍ、５４．１ｍＬ、５．０当量）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物に$NaHCO_3$をｐＨが７超えるまで加え、減圧下で濃縮して、ジオキサンを除去した。残渣をH_2O（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、H_2O（２０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。生成物であるベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体６３、１１．５ｇ、純度９１．８％、収率９５％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２６０。

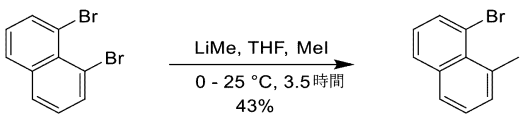
【０２５５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝７．３７－７．３１（ｍ，５Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），３．９３（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），３．０７－２．８１（ｍ，５Ｈ），２．７８－２．５４（ｍ，２Ｈ）。

【０２５６】

中間体５７

【化１６５】



１－ブロモ－８－メチルナフタレン

ステップＡ：１－ブロモ－８－メチル－ナフタレン。ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１，８－ジブロモナフタレン（１ｇ、３．５０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＭｅＬｉ（ジエチル

エーテル中１．６Ｍ、２．６２ｍＬ、１．２当量）を０℃で滴加した。０℃で３０分間撹拌した後、ヨードメタン（３．３８ｇ、２３．８ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ、６．８１当量）を滴加した。混合物を２５℃まで温め、さらに３時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ２５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７０％、２８分；４０％分）で精製した。標記化合物である１－ブロモ－８－メチルナフタレン（３４０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、収率４３％、純度９７％）を凍結乾燥後に黄色固体として得た。

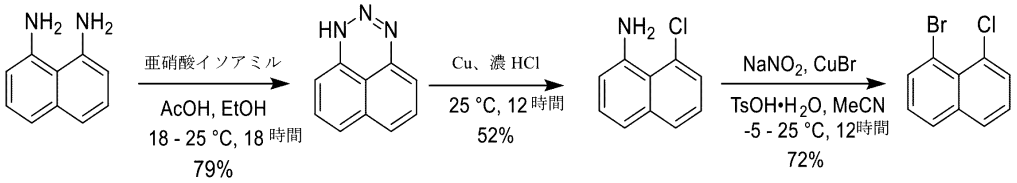
【０２５７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．７５（ｄｄ，Ｊ＝０．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ）。

【０２５８】

中間体５８

【化１６６】



１－ブロモ－８－クロロナフタレン

ステップＡ：１Ｈ－ナフト［１，８－ｄｅ］［１，２，３］トリアジン。ＡｃＯＨ（２００ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１０００ｍＬ）中のナフタレン－１，８－ジアミン（１００ｇ、６３２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、冷水浴下で１８～２１℃に温度を制御しながら、亜硝酸イソアミル（７２．６ｇ、６１９ｍｍｏｌ、８３．４ｍＬ、０．９８当量）を２時間かけて滴加した。添加後、得られた赤色懸濁液を２５℃で１６時間撹拌した。固体を濾過により収集し、エタノール（２×５００ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させた。化合物である１Ｈ－ナフト［１，８－ｄｅ］［１，２，３］トリアジン（８４ｇ、４９６ｍｍｏｌ、収率７９％）を赤色結晶質固体として得、精製することなく次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１７０。

【０２５９】

ステップＢ：８－クロロナフタレン－１－アミン。ＨＣｌ（１．５Ｌ）中の１Ｈ－ナフト［１，８－ｄｅ］［１，２，３］トリアジン（８４ｇ、４９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｃｕ（２．１０ｇ、３３．１ｍｍｏｌ、２３４μＬ、０．０６６５当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、８５℃で３０分間加熱した。得られたほぼ透明な水溶液を、濾過し、冷却し、アンモニア水で（リトマス試験紙が青色になるまで）塩基化し、溶液をエーテルアセテート（２×１０００ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２００／１～５／１）により精製した。化合物８－クロロナフタレン－１－アミン（５７ｇ、２５９ｍｍｏｌ、収率５２％、純度８１％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１７８。

【０２６０】

ステップＣ：１－ブロモ－８－クロロ－ナフタレン。ＭｅＣＮ（１０００ｍＬ）中の８－クロロナフタレン－１－アミン（５７ｇ、３２０ｍｍｏｌ、１当量）およびＴｓＯＨ・H_2O（２１９ｇ、１．１６ｍｏｌ、３．６当量）の溶液に、H_2O（１２０ｍＬ）中の

ＮａＮＯ$_2$（３９．８ｇ、５７７ｍｍｏｌ、１．８当量）およびＣｕＢｒ（１３８ｇ、９６３ｍｍｏｌ、２９．３ｍＬ、３当量）の溶液を－５℃で加え、次いで、反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物に飽和Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$溶液（１００ｍＬ）を加え、１５分間撹拌し、次いで、酢酸エチル（１０００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル）により精製した。標記化合物１－ブロモ－８－クロロ－ナフタレン（５６ｇ、２２９ｍｍｏｌ、収率７２％、純度９９％）を白色固体として得た。

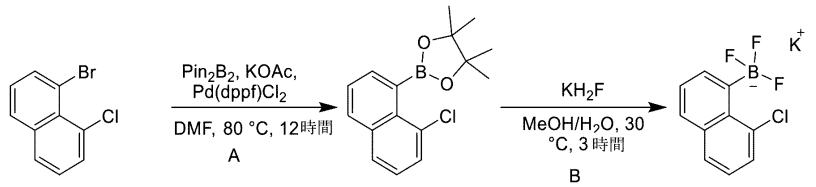
【０２６１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝７．９３（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０２６２】

中間体５９

【化１６７】



中間体 **59**

カリウム（８－クロロナフタレン－１－イル）トリフルオロボレート

ステップＡ：ＤＭＦ（４００ｍＬ）中の１－ブロモ－８－クロロ－ナフタレン（２０．０ｇ、８２．８ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｉｎ$_2$Ｂ$_2$（５２．６ｇ、２０７ｍｍｏｌ、２．５０当量）、ＫＯＡｃ（４８．８ｇ、４９７ｍｍｏｌ、６．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６．０６ｇ、８．２８ｍｍｏｌ、０．１０当量）をＮ$_2$下で８０℃で１２時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（６０．０ｍＬ）および水（６０．０ｍＬ）で希釈し、混合物を分離した。水相を酢酸エチル（５０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０．０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製して、２－（８－クロロ－１－ナフチル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２１０ｇ、７２．８ｍｍｏｌ、収率８８％）を黄色固体として得た。

【０２６３】

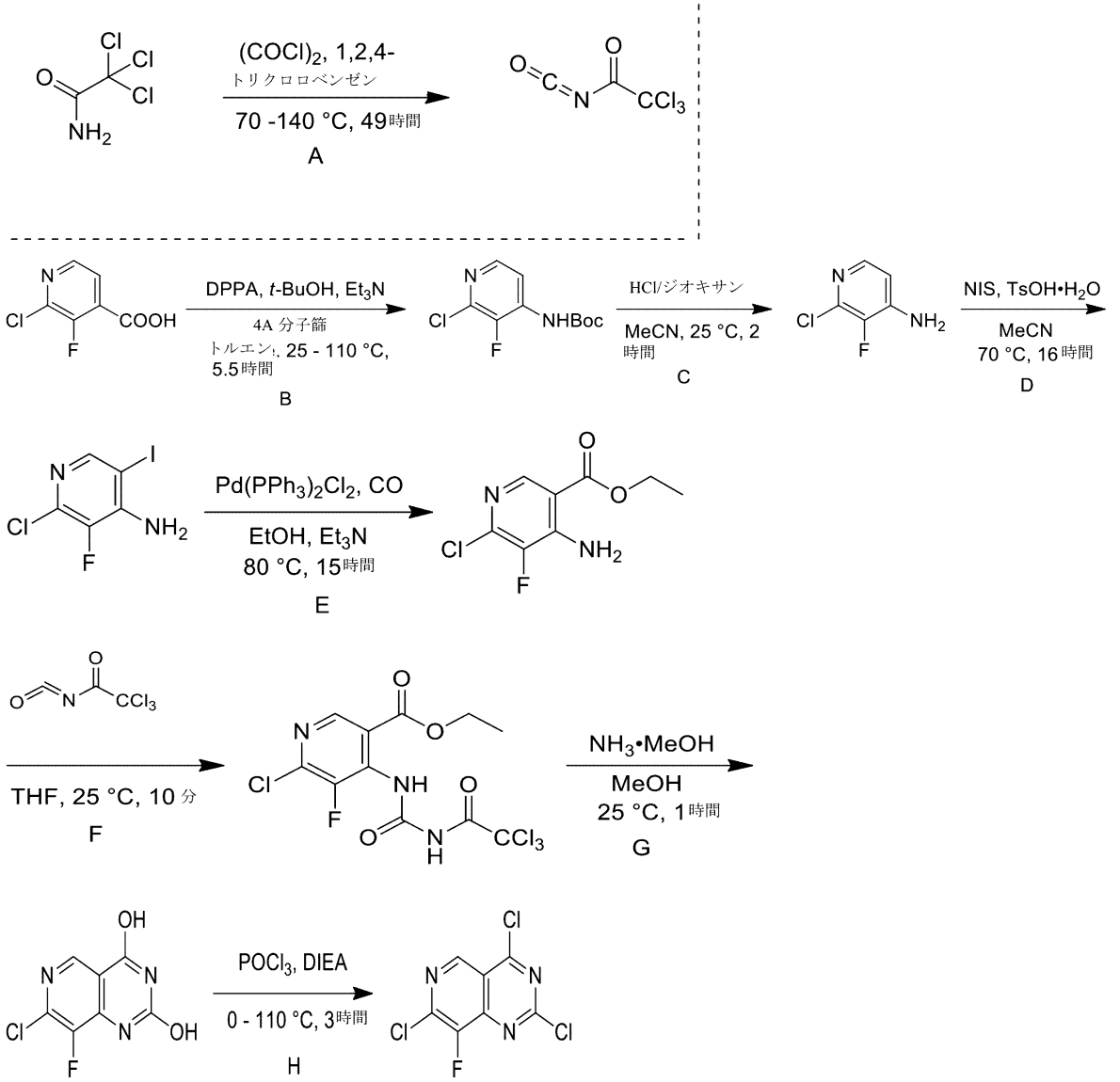
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．８７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝１．０，６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝６．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，１２Ｈ）。

【０２６４】

ステップＢ：メタノール（２０．０ｍＬ）中の２－（８－クロロ－１－ナフチル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．００ｇ、６．９３ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、Ｈ$_2$Ｏ（７ｍＬ）中のＫＨＦ$_2$（４．８７ｇ、６２．４ｍｍｏｌ、２．０６ｍＬ、９．００当量）の溶液を加えた。３０℃で３時間撹拌した後、混合物を真空下で濃縮してメタノールを除去し、濾過し、濾過したケーキを収集して、カリウム［（８－クロロ－１－ナフチル）－トリフルオロ－ボラニル］（２．６ｇ、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０２６５】

中間体６０
【化１６８】



中間体 60

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－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

ステップＡ：（ＣＯＣｌ）$_2$（７２５ｇ、５．７１ｍｏｌ、５００ｍＬ、９．２８当量）中の２，２，２－トリクロロアセトアミド（１００ｇ、６１６ｍｍｏｌ、１．０当量）の反応混合物を７０℃で２４時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮した。混合物に、１，２，４－トリクロロベンゼン（５００ｍＬ）および（ＣＯＣｌ）$_2$（１１６ｇ、９１４ｍｍｏｌ、８０ｍＬ、１．４８当量）を加えた。この反応混合物を１００℃で５時間撹拌した。１２５℃に１５時間温めた。次いで、混合物を１４０℃に５時間温めた。反応混合物をウォーターポンプ（７２℃～７６℃の画分）下で蒸留して、２，２，２－トリクロロアセチルイソシアナート（６０ｇ、３１９ｍｍｏｌ、収率５２％）を無色油として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０２６６】

ステップＢ：トルエン（１．３Ｌ）およびｔ－ＢｕＯＨ（１．０１ｋｇ、１３．６ｍｏｌ、１．３Ｌ、１３．３当量）中の２－クロロ－３－フルオロ－ピリジン－４－カルボン酸（１８０ｇ、１．０３ｍｏｌ、１．０当量）、４Ａ分子篩（３００ｇ）およびＥｔ$_3$Ｎ（３１１ｇ、３．０８ｍｏｌ、４２８ｍＬ、３．０当量）の混合物を窒素下で１１０℃で

０．５時間撹拌し、次いで混合物を２５℃に冷却し、ジフェニルホスホリルアジド（４２３ｇ、１．５４ｍｏｌ、３３３ｍＬ、１．５当量）を加えた。混合物を１１０℃で５時間撹拌した。完了時に、混合物を、水（２０００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×２０００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５／１）により精製した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－クロロ－３－フルオロ－４－ピリジル）カルバメート（１９７ｇ、７９９ｍｍｏｌ、収率７８％、純度１００％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２４７；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－５５］：１９１。

【０２６７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝８．１１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。

【０２６８】

ステップＣ：ＭｅＣＮ（２５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－クロロ－３－フルオロ－４－ピリジル）カルバメート（１９９ｇ、８０７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、７９６ｍＬ、３．９５当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。完了したら、混合物を濾過し、濾過ケーキを飽和$NaHCO_3$溶液（２０００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。２－クロロ－３－フルオロ－ピリジン－４－アミン（１０７ｇ、７３１ｍｍｏｌ、収率９１％、純度９９．９％）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１４７。

【０２６９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝７．６１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０２７０】

ステップＤ：ＭｅＣＮ（５５０ｍＬ）中の２－クロロ－３－フルオロ－ピリミジン－４－アミン（１０７ｇ、７３０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮＩＳ（１０７ｇ、８７６ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（６．９４ｇ、３６．５ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。混合物を７０℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を水（３００ｍＬ）および酢酸エチル（２０００ｍＬ）で希釈し、有機層を飽和Na_2CO_3溶液（２×１５００ｍＬ）、飽和Na_2SO_3（１×２０００ｍＬ）溶液およびブライン（１×１５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。２－クロロ－３－フルオロ－５－ヨード－ピリジン－４－アミン（１９０ｇ、６７６ｍｍｏｌ、収率９３％、純度９７．２％）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２７３。

【０２７１】

ステップＥ：ＥｔＯＨ（１５００ｍＬ）中の２－クロロ－３－フルオロ－５－ヨード－ピリジン－４－アミン（７８．４ｇ、２８８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（２０．２ｇ、２８．８ｍｍｏｌ、０．１当量）およびEt_3N（１０５ｇ、１．０４ｍｏｌ、１４４ｍＬ、３．６１当量）を窒素下で加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、窒素で数回パージした。混合物をＣＯ（１５．０ｐｓｉ）下、８０℃で１５時間撹拌した。完了時に、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して７０％のＭｅＯＨを除去し、残渣を濾過した。合わせた濾過ケーキを真空下で濃縮した。エチル４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボキシレート（１４２ｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２１９。

【０２７２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－d_6）δ＝８．３６（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

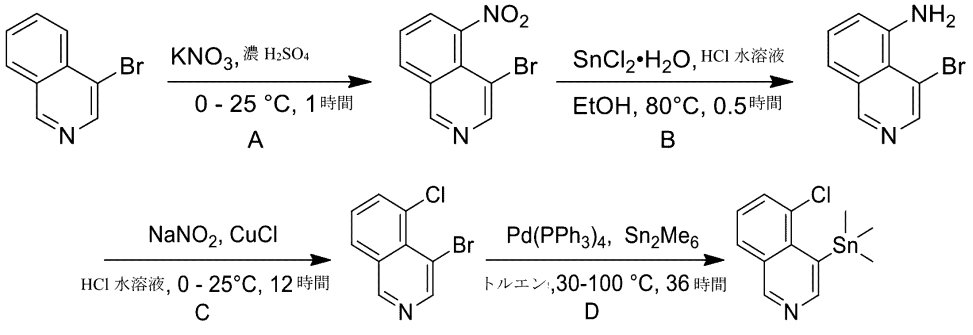
【０２７３】
ステップＦ：ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のエチル４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボキシレート（２０．３ｇ、７３．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２，２，２－トリクロロアセチルイソシアナート（２０．７ｇ、１１０ｍｍｏｌ、１３．０ｍＬ、１．５当量）を２５℃で加えた。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。完了時に、混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をＭＴＢＥ（２００ｍＬ）で２５℃で５分間粉砕した。エチル６－クロロ－５－フルオロ－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（２９．３ｇ、６７．７４ｍｍｏｌ、収率９２％、純度９４．１％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４０８。

【０２７４】
ステップＧ：ＭｅＯＨ（２９０ｍＬ）中のエチル６－クロロ－５－フルオロ－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（２９．３ｇ、６３．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、NH_3・ＭｅＯＨ（２９ｍＬ、純度２０％）を２５℃で加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をＭＴＢＥ（２００ｍＬ）で２５℃で１０分間粉砕した。７－クロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（１８ｇ、粗製）を茶色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２１６。

【０２７５】
ステップＨ：$POCl_3$（１６５ｇ、１．０８ｍｏｌ、１００ｍＬ、２３．２当量）およびＤＩＥＡ（３０．０ｇ、２３２ｍｍｏｌ、４０．４ｍＬ、５．０当量）の混合物に、７－クロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（１０ｇ、４６．４ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で何度かに分けて加えた。次いで、混合物を１１０℃まで温め、３時間撹拌した。完了時に、混合物を真空下で濃縮し、油状物を$CHCl_3$との共沸により乾燥させた。２，４，７－トリクロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１１．７ｇ、粗製）を黒色油として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０２７６】
中間体６１

【化１６９】



中間体61

（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル－スタンナン

ステップＡ：KNO_3（２６．３ｇ、２６０ｍｍｏｌ、１．０８当量）をH_2SO_4（１８８ｇ、１．８８ｍｏｌ、１０２ｍＬ、純度９８％、７．８１当量）に加え、注意深く加熱してゆっくりと溶解した。得られた溶液を、０℃でH_2SO_4（３７５ｇ、３．７５ｍｏｌ、２０４ｍＬ、純度９８％、１５．６当量）中の４－ブロモイソキノリン（５０ｇ、２４０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に滴加した。冷却浴の除去後、溶液を２５℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を砕いた氷（１０００ｇ）に注ぎ、ＮａＯＨ溶液（２Ｎ）で塩基性（ｐＨ約８）にした。混合物を酢酸エチル（３×２０００ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（

１００ｍＬ）で粉砕した。４－ブロモ－５－ニトロ－イソキノリン（５０ｇ、１９７ｍｍｏｌ、収率８２％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋２］：２５５。

【０２７７】

ステップＢ：４－ブロモ－５－ニトロ－イソキノリン（２５ｇ、９８．７ｍｍｏｌ、１．０当量）および$SnCl_2 \cdot 2H_2O$（１１１ｇ、４９３ｍｍｏｌ、５．０当量）をＥｔＯＨ（６００ｍＬ）に懸濁し、ＨＣｌ（１２Ｍ、５７．５ｍＬ、６．９８当量）を加え、８０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を砕いた氷（１０００ｇ）に注ぎ、２Ｎの水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ約１２に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル（３×２０００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－ブロモイソキノリン－５－アミン（３６ｇ、１５０ｍｍｏｌ、収率７６％、純度９３％）を茶色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０２７８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．９９（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．３２（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ）。

【０２７９】

ステップＣ：０℃に冷却したＨＣｌ水溶液（２Ｍ、１０００ｍＬ、１３．５当量）中の４－ブロモイソキノリン－５－アミン（３３ｇ、１４７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、H_2O（４００ｍＬ）中の$NaNO_2$（１３．３ｇ、１９２ｍｍｏｌ、８０６μＬ、１．３当量）の溶液を加えた。反応物を０℃で３０分間撹拌し、濃ＨＣｌ（４００ｍＬ）中のＣｕＣｌ（１９．０ｇ、１９２ｍｍｏｌ、４．６０ｍＬ、１．３当量）の溶液を０℃で撹拌し、反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を砕いた氷（１０００ｇ）に注ぎ、２Ｎの水酸化ナトリウム水溶液でｐＨを約８に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル／メタノール＝１００／１～１０：１）により精製した。４－ブロモ－５－クロロ－イソキノリン（１７ｇ、６９．４ｍｍｏｌ、収率４７％、純度９９％）を黄色固体として得た。

【０２８０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１１（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）。

【０２８１】

ステップＤ：トルエン（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－５－クロロ－イソキノリン（５ｇ、２０．６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$Pd(PPh_3)_4$（２．３８ｇ、２．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）およびトリメチル（トリメチルスタンニル）スタンナン（２２．０ｇ、６７．２ｍｍｏｌ、１３．９ｍＬ、３．２６当量）を３０℃で加えた。混合物を１００℃で３６時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）で粉砕し、逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル）］によりさらに精製した。混合物を減圧下で濃縮して、（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル－スタンナン（１．７ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、収率２５％、純度９９％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３２８。

【０２８２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．２１（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），０．５５－０．４０（ｓ，９Ｈ

）。

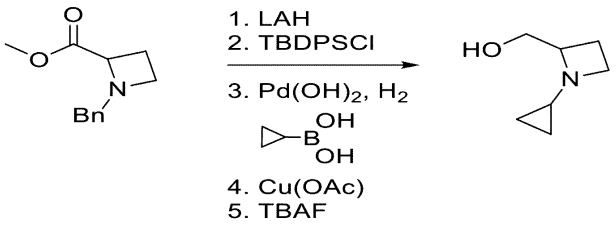
【０２８３】

上記の中間体１～６１に加えて、以下の例示的な中間体Ａ－１～Ａ－１０を使用して、－Ｙ－Ｒ^{2}を、式（Ｉ）のアザキナゾリンコアに結合させることができる。

【０２８４】

中間体Ａ－１

【化１７０】



ＴＨＦ（１８０ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_{4}$（５．５５ｇ、１４６ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、メチル１－ベンジルアゼチジン－２－カルボキシレート（１５．０ｇ、７３．１ｍｍｏｌ、１．０当量）を－２０℃でＮ$_{2}$下で加えた。反応混合物を－２０℃で１時間撹拌し、続いて水（５．５５ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ水溶液（５．５５ｍＬ）、および水（１６．６ｍＬ）でクエンチした。混合物を濾過し、固体をＴＨＦ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾過ケーキをＴＨＦ（５０ｍＬ）中で２５℃で５分間スラリー化し、濾過した。合わせた濾液を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、（１－ベンジルアゼチジン－２－イル）メタノール（１２．１ｇ、６４．８ｍｍｏｌ、収率８９％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：１７８。

【０２８５】

ＴＨＦ（８０．０ｍＬ）中の（１－ベンジルアゼチジン－２－イル）メタノール（１２．１ｇ、６８．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＤＭＡＰ（８３４ｍｇ、６．８３ｍｍｏｌ、０．１当量）、イミダゾール（１３．９ｇ、２０５ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびＴＢＤＰＳＣｌ（２０．６ｇ、７５．１ｍｍｏｌ、１９．３ｍＬ、１．１当量）を０℃で加えた。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル　２０：１～５：１）により精製した。この物質を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］によりさらに精製して、（１－ベンジルアゼチジン－２－イル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（２０．０ｇ、４７．６ｍｍｏｌ、収率７０％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：４１６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．７３－７．６５（ｍ，４Ｈ），７．４８－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），３．９８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．２５（ｍ，５Ｈ），３．０３－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．００（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）。

【０２８６】

メタノール（５７０ｍＬ）中の（１－ベンジルアゼチジン－２－イル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（１９．０ｇ、４５．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｎ$_{2}$下で、ＨＯＡｃ（１．１０ｇ、１８．３ｍｍｏｌ、１．０５ｍＬ、０．４当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_{2}$／Ｃ（１３．０ｇ、２０重量％）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、Ｈ$_{2}$で数回パージした。混合物をＨ$_{2}$（５０ｐｓｉ）下、５０℃で４８時間撹拌した。混合物を濾過し、固体をメタノール（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、アゼチジン－２－イルメトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（５．７ｇ、１５．２ｍｍｏｌ、収率３３％）を黄色油として得た。

ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：３２６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．７２－７．５４（ｍ，４Ｈ），７．４８－７．３１（ｍ，６Ｈ），４．００－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．４１（ｍ，４Ｈ），２．３１（ｄｄｄ，Ｊ＝２．８，５．２，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．００（ｍ，１Ｈ），１．１６－０．９９（ｍ，９Ｈ）。

【０２８７】

１，２－ジクロロエタン（３０．０ｍＬ）中のアゼチジン－２－イルメトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（２．８ｇ、７．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）およびシクロプロピルボロン酸（２．５７ｇ、２９．９ｍｍｏｌ、４．０当量）の混合物に、Na_2CO_3（１．５９ｇ、１５．０ｍｍｏｌ、２．０当量）、$Cu(OAc)_2$（１．３６ｇ、７．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）、および２，２’－ビピリジン（１．１７ｇ、７．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を２５℃で加えた。混合物をO_2（１５ｐｓｉ）下、７０℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗物質を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：１～０：１）により精製し、次いで逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル－［（１－シクロプロピルアゼチジン－２－イル）メトキシ］－ジフェニル－シラン（１．４８ｇ、４．０１ｍｍｏｌ、収率５４％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：３６６。

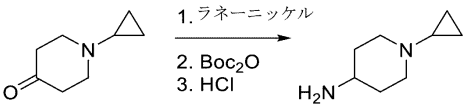
【０２８８】

ＴＨＦ（５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－［（１－シクロプロピルアゼチジン－２－イル）メトキシ］－ジフェニル－シラン（８８０ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（１．０Ｍ、２．８９ｍＬ、１．２当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１２時間撹拌した。続いて、混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濾過し、粗（１－シクロプロピルアゼチジン－２－イル）メタノール（９１０ｍｇ）を黄色油として得た。

【０２８９】

中間体Ａ－２

【化１７１】



ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中の１－シクロプロピルピペリジン－４－オン（２．０ｇ、１４．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ラネーニッケル（１６７ｍｇ）および４Ｍ　NH_3・ＭｅＯＨ（１４．４ｍｍｏｌ、２０ｍＬ、１．０当量）をN_2下で加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、１５℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、１－シクロプロピルピペリジン－４－アミン（１．７ｇ、粗製）を緑色固体として得た。

【０２９０】

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（２．８５ｇ、１３．１ｍｍｏｌ、３．０ｍＬ、１．４当量）中の１－シクロプロピルピペリジン－４－アミン（１．３ｇ、９．２７ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を４０℃で３時間撹拌した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から石油エーテル／酢酸エチル、２：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（１－シクロプロピル－４－ピペリジル）カルバメート（１．７ｇ、７．０７ｍｍｏｌ、収率７６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ４．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），３．４７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），

２．３５－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６３－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝３．２，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），０．４７－０．４１（ｍ，２Ｈ），０．４０－０．３５（ｍ，２Ｈ）。

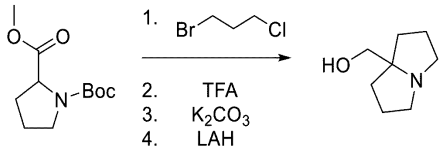
【０２９１】

メタノール（２．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（１－シクロプロピル－４－ピペリジル）カルバメート（５００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、５．０ｍＬ、９．６当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、飽和ＮａＯＨ水溶液（２５ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－シクロプロピルピペリジン－４－アミン（１２０ｍｇ、粗製）を黄色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ２．９８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．２２（ｔｄ，Ｊ＝２．０，１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．２５（ｍ，２Ｈ），０．４８－０．３４（ｍ，４Ｈ）。

【０２９２】

中間体Ａ－３

【化１７２】



ＴＨＦ（１０００ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチルピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５８．０ｇ、２５３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、３７９ｍＬ、１．５当量）を－６５℃で加えた。混合物を－６５℃で１時間撹拌した後、１－ブロモ－３－クロロ－プロパン（１９９ｇ、１．２６ｍｏｌ、１２４ｍＬ、５．０当量）を－６５℃で添加した。２時間にわたって撹拌しながら、溶液を室温に温めた。混合物を飽和NH_4Cl水溶液（５００ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（１２００ｍＬ）で抽出した。有機層を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、粗物質を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、５０：１～５：１）により精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル２－（３－クロロプロピル）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５０．０ｇ、収率６０％）を黄色油として得た。

【０２９３】

ジクロロメタン（３００ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル２－（３－クロロプロピル）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１１．７ｇ、３８．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（１１７ｇ、１．０２ｍｏｌ、７５．８ｍＬ、２６．７当量）を２５℃で加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。続いて、混合物を真空下で濃縮して、メチル２－（３－クロロプロピル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１２ｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を無色油として得た。

【０２９４】

ＭｅＯＨ（２５０ｍＬ）中のメチルメチル２－（３－クロロプロピル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１２．０ｇ、３７．５ｍｍｏｌ、１．０当量、ＴＦＡ）の溶液に、K_2CO_3（１５．６ｇ、１１３ｍｍｏｌ、３．０当量）およびＫＩ（６２３ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ、０．１当量）を２５℃で加えた。混合物を３５℃で１．５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液の約８０％を減圧下で除去した。残りの濾液を酢酸エチル（４００ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、粗物質を得、これをカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、ジクロロメタン／メタノール、１０：１）により精製して、

メチルテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（５．４０ｇ、収率８５％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．７０（ｂｒ ｓ，３Ｈ），３．２２－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１７０。

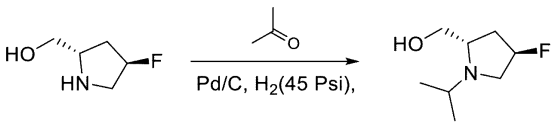
【０２９５】

ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中のメチルテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（１１．８ｇ、６９．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（７．９４ｇ、２０９ｍｍｏｌ、３．０当量）を－１０℃で加えた。混合物をこの温度で３０分間撹拌した後、水（７ｍＬ）および１５％ＮａＯＨ溶液（８ｍＬ）でクエンチした。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（８．７０ｇ、収率８８％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ３．３１（ｓ，２Ｈ），３．００－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５７（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，２Ｈ）。

【０２９６】

中間体Ａ－４

【化１７３】

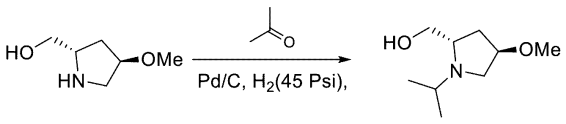


ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の（（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）メタノール（５．２３ｇ、３３．６ｍｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ塩）の溶液に、Ｎ$_{2}$下で、アセトン（２５．５ｇ、４３９ｍｍｏｌ、３２．３ｍＬ、１３当量）およびＰｄ／Ｃ（６００ｍｇ、１０重量／重量％）を加えた。この懸濁液を、真空下で排気し、Ｈ$_{2}$で数回パージした。混合物をＨ$_{2}$（４５ｐｓｉ）下、２５℃で１２時間撹拌した。続いて、混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗物質を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル、５：１からＤＣＭ／ＭｅＯＨ、５：１）により精製して、（（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－イソプロピルピロリジン－２－イル）メタノール（２．７ｇ、収率５０％）を無色油として得た。Ｒｆ＝０．３０（１０：１、ジクロロメタン／メタノール）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．２５－４．９９（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｓ，１Ｈ），３．１３－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２９７】

中間体Ａ－５

【化１７４】



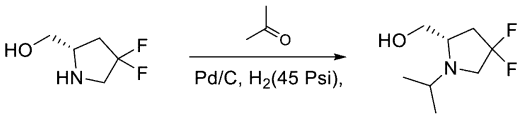
ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の（（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシピロリジン－２－イル）メタノール（２．５ｇ、１４．９ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ塩）の溶液に、Ｎ$_{2}$下で、アセトン（１９．１ｇ、３２８ｍｍｏｌ、２４．１ｍＬ、２２当量）およびＰｄ／Ｃ（５００ｍｇ、１０重量／重量％）を加えた。この懸濁液を、真空下で排気し、Ｈ$_{2}$で数回パージした。混合物をＨ$_{2}$（３０．１ｍｇ、１４．９ｍｍｏｌ）（４５ｐｓｉ）下、２５℃で１２時間撹拌した。続いて、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル、５：１からＤＣＭ／ＭｅＯＨ、５

：１）により精製して、（（２Ｓ，４Ｒ）－１－イソプロピル－４－メトキシピロリジン－２－イル）メタノール（１．１ｇ、収率４３％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．８９－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｓ，１Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２９８】

中間体Ａ－６

【化１７５】

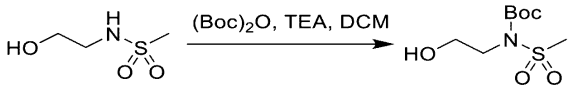


メタノール（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－（４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル）メタノール（３．００ｇ、１７．３ｍｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ塩）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（４００ｍｇ、１０重量／重量％）およびアセトン（３９．５ｇ、６８０ｍｍｏｌ、５０．０ｍＬ、３９当量）を加えた。反応混合物を、Ｈ$_{2}$（４５ｐｓｉ）下、２５℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール中のＮＨ$_{3}$の溶液に加え（５０ｍＬ、ＮＨ$_{3}$を－４０℃で１０分間メタノールでバブリングし）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ａｌ$_{2}$Ｏ$_{3}$、石油エーテル／酢酸エチル、３：１～０：１）により精製して、（Ｓ）－（４，４－ジフルオロ－１－イソプロピルピロリジン－２－イル）メタノール（２．５０ｇ、収率８１％）を無色油として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．７３－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１８０。

【０２９９】

中間体Ａ－７

【化１７６】

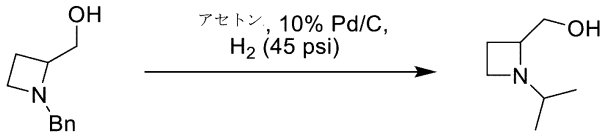


ジクロロメタン（４０．０ｍＬ）中のＮ－（２－ヒドロキシエチル）メタンスルホンアミド（３．００ｇ、２１．６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、（Ｂｏｃ）$_{2}$Ｏ（５．１７ｇ、２３．７ｍｍｏｌ、５．４５ｍＬ、１．１当量）、ＴＥＡ（３．２７ｇ、３２．３ｍｍｏｌ、４．５０ｍＬ、１．５当量）、およびＤＭＡＰ（５２７ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ、０．２当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～４：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシエチル）（メチルスルホニル）カルバメート（１．０１ｇ、収率２０％）を無色油として得た。Ｒ$_{ｆ}$＝０．２５（ジクロロメタン／メタノール、１：１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．２７－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０３００】

中間体Ａ－８

【化１７７】

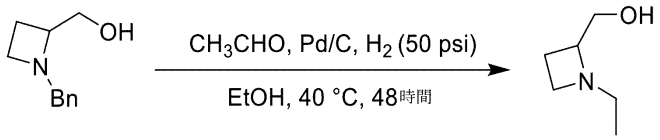


ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の（１－ベンジルアゼチジン－２－イル）メタノール（１．５０ｇ、８．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびアセトン（１１．８ｇ、２０４ｍｍｏｌ、１５．０ｍＬ、２４当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１．６０ｇ、１０重量／重量％）をN_2雰囲気下で加えた。この懸濁液を、排気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（４５ｐｓｉ）下、２５℃で３６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過したケーキをＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍｌ）で洗浄した。合わせた濾液を真空下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、ジクロロメタン／メタノール、１：０～１０：１）により精製して、（１－イソプロピルアゼチジン－２－イル）メタノール（８００ｍｇ、収率７３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．６７－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，３Ｈ），２．９２（ｄｔ，Ｊ＝７．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｔｄ，Ｊ＝６．４，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２５－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｄｔｄ，Ｊ＝３．２，８．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３０１】

中間体Ａ－９

【化１７８】

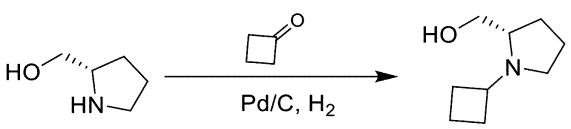


ＥｔＯＨ（２０．０ｍＬ）中の（１－ベンジルアゼチジン－２－イル）メタノール（２．００ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびアセトアルデヒド（５Ｍ、９．０３ｍＬ、４．０当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１．００ｇ、１０重量／重量％）をN_2雰囲気下で加えた。この懸濁液を、排気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2下、４０℃で４８時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル、３：１～０：１）により精製して、（１－エチルアゼチジン－２－イル）メタノール（３３０ｍｇ、収率２５％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ３．６０（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，１Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３０２】

中間体Ａ－１０

【化１７９】



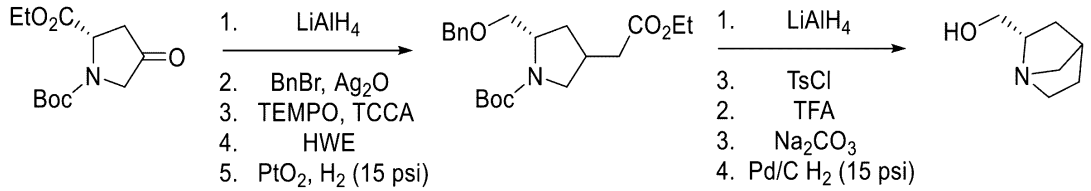
メタノール（５０．０ｍＬ）中の（Ｓ）－ピロリジン－２－イルメタノール（１．５０ｇ、１４．８ｍｍｏｌ、１．４４ｍＬ、１．０当量）の溶液に、シクロブタノン（３．１２ｇ、４４．５ｍｍｏｌ、３．３２ｍＬ、３．０当量）およびＰｄ／Ｃ（１５０ｍｇ、１

０重量／重量％）を窒素雰囲気下で加えた。この懸濁液を、真空下で排気し、H_2（１５ｐｓｉ）で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノール（４０．０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー［SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、０：１～５：１から石油エーテル／酢酸エチル／エタノール（２％　NH_4OH）、４：３：１］により精製して、（Ｓ）－（１－シクロブチルピロリジン－２－イル）メタノール（８９０ｍｇ、収率３８．７％）を黄色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ３．５２（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｄｔ，Ｊ＝４．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４１－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６０（ｍ，５Ｈ）。

【０３０３】

中間体Ａ－１１

【化１８０】



ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－エチル（Ｓ）－４－オキソピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２５．０ｇ、１０３ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、$LiAlH_4$（７．８０ｇ、２０５ｍｍｏｌ、２．０当量）を－４０℃で加えた。混合物をこの温度で３０分間撹拌した後、水（７．８ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ水溶液（７．８ｍＬ）、および水（２３．４ｍＬ）をゆっくりと滴加した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２１．０ｇ、粗製）を黄色油として得た。

【０３０４】

ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３０．０ｇ、１３８ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＢｎＢｒ（２６．０ｇ、１５２ｍｍｏｌ、１８．０ｍＬ、１．１当量）の混合物に、Ag_2O（９６．０ｇ、４１４ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を８５℃で１２時間撹拌した。続いて、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、３０：１～１：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（１８．０ｇ、収率４２％）を黄色油として得た。

【０３０５】

酢酸エチル（１６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（１７．０ｇ、５５．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、酢酸エチル（５０ｍＬ）中のトリクロロイソシアヌル酸（１９．３ｇ、８３．０ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＴＥＭＰＯ（１３．０ｇ、８３．０ｍｍｏｌ、１．５当量）を－５℃で加えた。混合物をその温度で３０分間撹拌し、次いで室温に温め、１時間撹拌した。続いて、混合物を飽和NaS_2O_3水溶液（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（ベンジルオキ

シ）メチル）－４－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（７．０８ｇ、収率３７％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－９９］：２０６。

【０３０６】

ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中のエチル２－ジエトキシホスホリルアセテート（１１．０ｇ、４９．１ｍｍｏｌ、９．７５ｍＬ、２．０当量）の溶液に、ＮａＨ（１．１８ｇ、２９．５ｍｍｏｌ、純度６０％、１．２当量）を０℃で加えた。混合物をこの温度で０．５時間撹拌した後、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（７．５０ｇ、２４．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。得られた混合物を室温まで温め、３０分間撹拌した。混合物を氷冷水（５０ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～１：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－１－ジカルボキシレート（７．５０ｇ、収率８０％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－９９］：２７６。

【０３０７】

ＴＨＦ（２．００ｍＬ）およびエチルアルコール（２．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．５０ｇ、４．００ｍｍｏｌ、１．０当量）、PtO_2（９０７ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびNa_2CO_3（４２３ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を水素ガスでパージし、次いでH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で３時間撹拌した。系を窒素でフラッシュし、セライトのプラグを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～５：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－１－カルバメート（１．０１ｇ、収率６０％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３７８。

【０３０８】

ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５０ｇ、３．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$LiAlH_4$（４５２ｍｇ、１１．９ｍｍｏｌ、３．０当量）を－４０℃で加え、混合物をこの温度で１時間撹拌した。混合物を、H_2O（０．４５ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ水溶液（０．４５ｍＬ）、およびH_2O（１．３５ｍＬ）で注意深く希釈した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルバメート（１．００ｇ、収率７５％）を無色油として得た。

【０３０９】

ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、２．９８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＮａＨ（２３８ｍｇ、５．９６ｍｍｏｌ、純度６０％、２．０当量）およびＴｓＣｌ（１．１４ｇ、５．９６ｍｍｏｌ、２．０当量）を０℃で加えた。混合物を室温で１２時間撹拌した後、H_2O（１０ｍＬ）で希釈した。混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、５０：１～０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（２－トシルオ

キシ）エチル）ピロリジン－１－カルバメート（６００ｍｇ、収率４１％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－９９］：３９０。

【０３１０】

ジクロロメタン（５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（２－（トシルオキシ）エチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５９０ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＴＦＡ（１．６５ｇ、１４．５ｍｍｏｌ、１．０７ｍＬ、１２当量）の混合物を、窒素雰囲気下、２５℃で０．５時間撹拌した。続いて、混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２－（（５Ｓ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）ピロリジン－３－イル）エチル４－メチルベンゼンスルホネート（６００ｍｇ、粗製）を無色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３９０。

【０３１１】

ＭｅＣＮ（３０．０ｍＬ）中の２－（（５Ｓ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）ピロリジン－３－イル）エチル４－メチルベンゼンスルホネート（６００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Na_2CO_3（８１６ｍｇ、７．７０ｍｍｏｌ、５．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１．０時間撹拌した後、濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から酢酸エチル／エタノール（０．１％　NH_4OH）、３：１］により精製して、（２Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（２５０ｍｇ、収率９３％）を黄色油として得た。

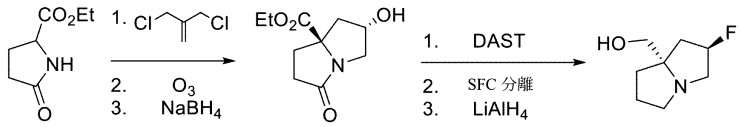
【０３１２】

メチルアルコール（４．０ｍＬ）／NH_3（１．０ｍＬ、ＭｅＯＨ中２０％）中の（２Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（１００ｍｇ、４６０μｍｏｌ、１．０当量）およびＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０重量％）の混合物を、水素（３回）でパージし、２５℃で８時間撹拌した（１５ｐｓｉ　H_2）。混合物を濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から酢酸エチル／エタノール（０．１％　NH_4・ＯＨ）、３：１）により精製して、（（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）メタノール（５０．０ｍｇ、収率８５％）を黄色油として得た。

【０３１３】

中間体Ａ－１２

【化１８１】



ＴＨＦ（７．５０Ｌ）中の化合物エチル５－オキソピロリジン－２－カルボキシレート（１．５０ｋｇ、９．５４ｍｏｌ、１．００当量）および３－クロロ－２－（クロロメチル）プロプ－１－エン（１．９１ｋｇ、１５．３ｍｏｌ、１．７７Ｌ、１．６０当量）の混合物に、窒素下、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１９．１Ｌ、２．００当量）を－４０℃で滴加した。混合物を室温で２０時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル、０：１）は、化合物５－オキソピロリジン－２－カルボキシレートが消費され（R_f＝０．０５）、３つの新しい主要スポットが形成された（R_f＝０．４０、０．３５、０．２７）ことを示した。反応混合物を０℃のＨＣｌ水溶液（１Ｍ、２．５０Ｌ）に注ぎ入れ、ＨＣｌ水溶液（２Ｍ）でｐＨを７に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４．５０Ｌ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４．５０Ｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｓ

ｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１～１：１）により精製して、エチル２－メチレン－５－オキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（８９８ｇ、４．２９ｍｏｌ、収率４５％、純度８２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２１０．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ５．０２－５．０７（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．０３－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．３０（ｍ，３Ｈ）。

【０３１４】

オゾンを、ＤＣＭ（１６５０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１６５ｍＬ）中のエチル２－メチレン－５－オキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（１６５ｇ、７８８ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に－７０℃でバブリングした。溶液が淡青色になった後、過剰のＯ$_3$を３０分間窒素でパージした。混合物を、Ｍｅ$_2$Ｓ（８０．４ｇ、１．２９ｍｏｌ、９５．０ｍＬ、１．６当量）を用いて－７０℃で処理し、室温に温め、１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル、０：１）は、２－メチレン－５－オキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（Ｒ$_f$＝０．５５）の消費、および１つの主要なスポット（Ｒ$_f$＝０．５０）の形成を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残基を得た。６つの同一の反応から、合わせた残基をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１～１：１）により精製して、２，５－ジオキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボンキシレート（８２１ｇ、３．８９ｍｏｌ、収率８２％、純度９３％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２１２．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．２３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３１５】

ＥｔＯＨ（１３００ｍＬ）中のエチル２，５－ジオキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（２５７ｇ、１．２２ｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、窒素下で、ＮａＢＨ$_4$（１３．８ｇ、３６５ｍｍｏｌ、０．３０当量）を０℃でゆっくりと加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＴＬＣ（酢酸エチル）は、エチル２，５－ジオキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（Ｒ$_f$＝０．５５）の消費、および２つの主要なスポット（Ｒ$_f$＝０．３０、０．２０）の形成を示した。反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（６５．０ｍＬ）で５℃で希釈し、その温度で３０分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。３つの同一の反応からの粗生成物を合わせた。合わせた粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１～１：１）により精製して、ｒａｃ－エチル（２Ｓ，７ａＲ）－２－ヒドロキシ－５－オキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（４５０ｇ、２．１１ｍｏｌ、収率５７％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．６５（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３１６】

ＤＣＭ（５００ｍＬ）中のｒａｃ－エチル（２Ｓ，７ａＲ）－２－ヒドロキシ－５－オキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（１００ｇ、４６９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、窒素下で、ＤＡＳＴ（１１３ｇ、７０３ｍｍｏｌ、８２．９ｍＬ、１．５０当量）の溶液を－７０℃で滴加した。反応混合物を２５℃ま

で温め、１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル、１：１）は、出発物質の消費および１つのスポット（R_f＝０．３０）の形成を示した。反応混合物を１０℃に冷却し、ＭｅＯＨ（２５．０ｍＬ）、水（１０００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残基をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～０：１）により精製して、ｒａｃ－エチル（２Ｓ，７ａＲ）－２－フルオロ－５－オキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（５５．０ｇ、２５１ｍｍｏｌ、収率４９％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２１６．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．３０（ｄｔ，Ｊ＝５２．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．２５（ｍ，３Ｈ），３．１１－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．４１－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．３０（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３１７】

ｒａｃ－エチル（２Ｓ，７ａＲ）－２－フルオロ－５－オキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（３０．０ｇ、１３９ｍｍｏｌ）は、まず、分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ－NH_2 ２５０ｍｍ×５０ｍｍ×１０μｍ；ヘプタン－ＥｔＯＨ（０．１％NH_4OH）；Ｂ％：１０％、１０分）により精製した。混合物を減圧下で濃縮して、残基（２８．０ｇ、１３０ｍｍｏｌ）を得た。残基を分取ＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＣ ２５０ｍｍ×５０ｍｍ×１０μｍ；ＩＰＡ中０．１％NH_4OH；CO_2％：４０％、４．７分；所望の生成物：ピーク２、R_t＝１．９５９分）により精製した。画分を減圧下で濃縮して、エチル（２Ｓ，７ａＲ）－２－フルオロ－５－オキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（１２．０ｇ、５５．４ｍｍｏｌ、収率４０％、純度９９％、ｅｅ＞９９％）を黄色油として得た。

【０３１８】

ＴＨＦ（９０．０ｍＬ）中の$LiAlH_4$（４．８１ｇ、１２７ｍｍｏｌ、１．５０当量）の懸濁液に、窒素下で、ＴＨＦ（５５．０ｍＬ）中のエチル（２Ｓ，７ａＲ）－２－フルオロ－５－オキソテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（１８．２ｇ、８５．６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を０℃で滴加した。反応混合物を７０℃で３時間加熱し、その時点でＴＬＣ分析（石油エーテル／エーテル、１：１）は、出発物質（R_f＝０．３０）の消費および１つの新しいスポット（R_f＝０．０１）の形成を示した。混合物を０℃に冷却し、水（５．００ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ水溶液（１５．０ｍＬ）および水（１５．０ｍＬ）でゆっくりと希釈した。混合物を０℃で５分間撹拌し、濾過した。濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（８０．０ｍＬ×４）で洗浄し、濾液を無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン／メタノール、１００：１～１０：１）により精製して、（（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（１０．８ｇ、６７．３ｍｍｏｌ、純度９９％、収率８０．０％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．１３－５．２８（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｓ，２Ｈ），３．１３－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．９１－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．９４（ｍ，４Ｈ）。

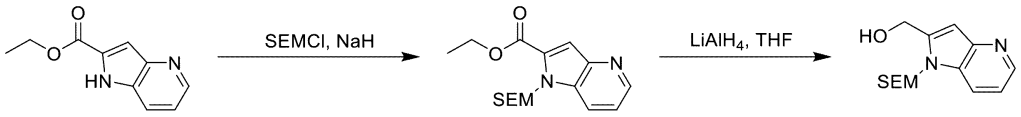
【０３１９】

上記の中間体１－６１およびＡ－１２に加えて、以下の例示的な中間体Ｂ－１～Ｂ２９を使用して、－Ｙ－R^2を、式（Ｉ）のアザキナゾリンコアに結合させることができる。

【０３２０】

中間体Ｂ－１

【化１８２】



ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のエチル１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（１．９ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＮａＨ（５９９ｍｇ、１５．０ｍｍｏｌ、純度６０％、１．５当量）を０℃で加えた。混合物を１５℃で３０分間撹拌した後に、ＳＥＭＣｌ（２．５０ｇ、１５．０ｍｍｏｌ、２．６５ｍＬ、１．５当量）を加えた。混合物を１５℃でさらに３０分間撹拌し、飽和NH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～５：１）により精製して、エチル１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、６．０５ｍｍｏｌ、収率６０％）を無色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．５８（ｄｄ，Ｊ＝１．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０１（ｓ，２Ｈ），４．４０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８８－０．８１（ｍ，２Ｈ），－０．０９３（ｓ，９Ｈ）。

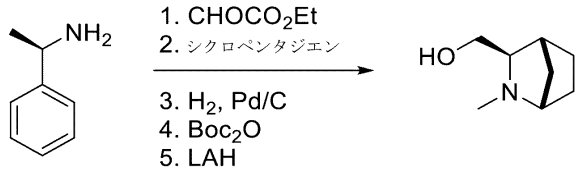
【０３２１】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（１．９ｇ、５．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$LiAlH_4$（４５０ｍｇ、１１．９ｍｍｏｌ、２．０当量）を－１０℃で加えた。混合物を－１０℃で３０分間撹拌した後、飽和Na_2SO_4水溶液（６ｍＬ）を０℃で加えた。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮して、（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール（１．５ｇ、収率９１％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２７９。

【０３２２】

中間体Ｂ－２

【化１８３】



トルエン（１２０ｍＬ）中の（Ｒ）－１－フェニルエタン－１－アミン（１０ｇ、８２．５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、エチル２－オキソアセテート（１３．５ｇ、６６．０ｍｍｏｌ、０．８当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、減圧下で濃縮して、エチル（Ｒ，Ｅ）－２－（（１－フェニルエチル）イミノ）アセテート（２０ｇ、粗製）を黄色油として得た。

【０３２３】

ＤＭＦ（２００ｍＬ）中のエチル（Ｒ，Ｅ）－２－（（１－フェニルエチル）イミノ）アセテート（２０ｇ、９７．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、新たに分解したシクロペンター１，３－ジエン（１３．５ｇ、２０５ｍｍｏｌ、２．１当量）およびＴＦＡ（１４．４ｇ、１２７ｍｍｏｌ、９．３８ｍＬ、１．３当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（

５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１００：１～３：１）により精製して、エチル（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－２－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－３－カルボキシレート（８．５ｇ、収率３２％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．３９－７．２３（ｍ，５Ｈ），６．４９－６．３８（ｍ，１Ｈ），６．３５－６．１６（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２８（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３９（ｍ，４Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３２４】

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中のエチル（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－２－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－３－カルボキシレート（１．８０ｇ、６．６３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、N_2下で、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ、１０重量／重量％）を加えた。この懸濁液を、真空下で排気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、エチル（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボキシレート（１．１ｇ、粗製）を黄色油として得、これをいかなる精製もすることなくも次のステップで使用した。

【０３２５】

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のエチル（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボキシレート（１．１０ｇ、６．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$(Boc)_2O$（２．８４ｇ、１３．０ｍｍｏｌ、２当量）およびＴＥＡ（３．２９ｇ、３２．５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。続いて、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１００：１～３：１）により精製して、２－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２，３－ジカルボキシレート（９６０ｍｇ、収率５０％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．２２（ｓ，１Ｈ），４．２１－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．６４（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６２（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３８（ｍ，１０Ｈ），１．２８－１．２６（ｍ，４Ｈ）。

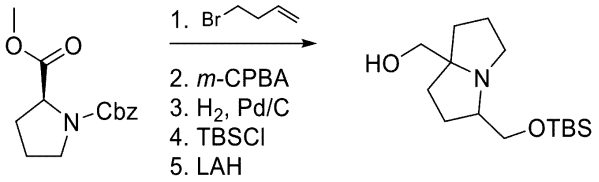
【０３２６】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２，３－ジカルボキシレート（２ｇ、７．４３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiAlH_4$（８４５ｍｇ、２２．３ｍｍｏｌ、３当量）を－２０℃で加え、混合物をこの温度で１時間撹拌した。続いて、反応混合物をH_2O（０．８５ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（２．５５ｍＬ）、およびH_2O（２ｍＬ）で希釈した。懸濁液を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）メタノール（１．１ｇ、粗製）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．１５－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．２９－１．２４（ｍ，２Ｈ）。

【０３２７】

中間体Ｂ－３

【化１８４】



ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中の１－ベンジル２－メチル（Ｓ）－ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５．００ｇ、１９．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、２２．８ｍＬ、１．２当量）の溶液を－７８℃で滴加した。混合物をこの温度で１時間撹拌した後、４－ブロモブタ－１－エン（５．１３ｇ、３８．０ｍｍｏｌ、３．８６ｍＬ、２．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液（２５．０ｍＬ）の添加によりクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗物質を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から酢酸エチル／メタノール、５：１）により精製して、１－ベンジル２－メチル２－（ブタ－３－エン－１－イル）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（３．７５ｇ、収率６２％）を無色油として得た。

【０３２８】

ジクロロメタン（５０．０ｍＬ）中の１－ベンジル２－メチル２－（ブタ－３－エン－１－イル）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（３．７５ｇ、１１．８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（６．３７ｇ、２９．５ｍｍｏｌ、純度８０％、２．５当量）を加えた。混合物を２５℃で５時間撹拌した。続いて、混合物を飽和NaS_2O_3水溶液（３５．０ｍＬ）の添加によりクエンチした。水層をジクロロメタン（３×６５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から酢酸エチル／メタノール、３：１）により精製して、１－ベンジル２－メチル２－（２－（オキシラン－２－イル）エチル）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（３．１５ｇ、収率８０％）を無色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．４０－７．２９（ｍ，５Ｈ），５．１７－５．０４（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），３．５２－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１８－１．７８（ｍ，５Ｈ），１．７１－１．４０（ｍ，２Ｈ）。

【０３２９】

メタノール（１．０ｍＬ）中の１－ベンジル２－メチル２－（２－（オキシラン－２－イル）エチル）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（３．１０ｇ、９．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、窒素雰囲気下でＰｄ／Ｃ（０．３１ｇ、９．３０ｍｍｏｌ、１０重量／重量％）を加えた。この懸濁液を、真空下で排気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で４時間撹拌した。完了後、混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、メチル３－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（１．９０ｇ、粗製）を無色油として得た。

【０３３０】

ジクロロメタン（２０．０ｍＬ）中のメチル３－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（１．８５ｇ、９．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＢＳＣｌ（２．１０ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、１．７１ｍＬ、１．５当量）およびイミダゾール（１．９０ｇ、２７．９ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、氷水（２０．０ｍＬ）に注ぎ入れ、５分間撹拌した。ジクロロメタン層を分離し、水相を酢酸エチル（３×３５ｍＬ）で抽出した。合わせた有

機相を飽和ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１００：１～８：１）により精製して、メチル３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルバメート（７５０ｍｇ、収率２６％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．８９（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６７（ｍ，３Ｈ），３．３６－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｔｄ，Ｊ＝４．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５１－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，１Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ），０．１３－０．０１（ｓ，６Ｈ）。

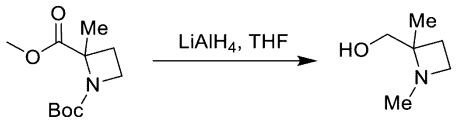
【０３３１】

ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_{4}$（４８４ｍｇ、１２．８ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物に、３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（２．００ｇ、６．３８ｍｍｏｌ、１．０当量）を－２０℃で加えた。混合物をこの温度で１時間撹拌した。続いて、反応混合物を水（０．５ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．５ｍＬ）、および水（１．５ｍＬ）で０℃でクエンチした。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキをＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾過ケーキをＴＨＦ（３０ｍＬ）に分散させ、２５℃で５分間撹拌した後、濾過した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、粗物質を得た。残渣を酢酸エチルで希釈し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（１．７０ｇ、収率９３％）を黄色油として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．８５（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｄｔ，Ｊ＝６．４，９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝２．８，７．２，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．４６（ｍ，７Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ），０．０７（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＬＳＤ，Ｍ＋１］：２８６。

【０３３２】

中間体Ｂ－４

【化１８５】

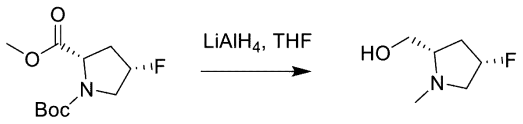


ＴＨＦ（４ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチル２－メチルアゼチジン－１，２－ジカルボキシレート（３００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（１２４ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ、２．５０当量）を－４０℃で加えた。混合物をこの温度で１時間撹拌し、次いで７０℃に加熱し、さらに１時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、飽和Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$水溶液（０．１ｍＬ）でクエンチした。懸濁液を濾過し、濾過ケーキをジクロロメタン（３×５ｍＬ）で洗浄した。混合物を４Ｍ ＨＣｌ・ジオキサンでｐＨを約３に調整し、濃縮して、（１，２－ジメチルアゼチジン－２－イル）メタノール（２００ｍｇ、粗ＨＣｌ塩）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ３．８８－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０３３３】

中間体Ｂ－５

【化１８６】

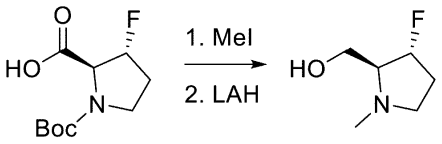


ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチル－（２Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５．００ｇ、２０．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（２．３０ｇ、６０．７ｍｍｏｌ、３．０当量）を０℃で何度かに分けて加えた。混合物をこの温度で１時間、次いで６５℃で３０分間撹拌した。混合物を室温に冷却し、Ｈ$_2$Ｏ（２．３０ｍＬ）、１５％のＮａＯＨ（２．３０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（５．００ｍＬ）でクエンチした。懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、（（２Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メタノール（２．３０ｇ、粗製）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ５．２２－４．９３（ｍ，１Ｈ） ３．７３（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ） ３．４７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ） ３．３３（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１８．０，１１．２Ｈｚ，１Ｈ） ２．５２－２．０６（ｍ，８Ｈ）。

【０３３４】

中間体Ｂ－６

【化１８７】



ＤＭＦ（４．０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－フルオロピロリジン－２－カルボン酸（４００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３５５ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＭｅＩ（１．４６ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、６４１μＬ、６．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（１０．０ｍＬ）で０℃で希釈した。水層を酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３×１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４２０ｍｇ、粗製）を黄色油として得た。Ｒ$_f$＝０．８０（石油エーテル／酢酸エチル、１：１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ５．２８－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．００（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，９Ｈ）。

【０３３５】

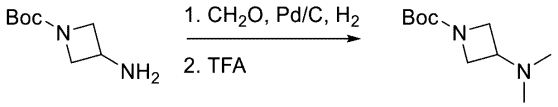
ＴＨＦ（４．０ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_4$（１９３ｍｇ、５．１０ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物に、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４２０ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、１．０当量）を－２０℃で加えた。混合物をこの温度で３０分間撹拌し、次いで６６℃でさらに１時間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、水（０．１ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ水溶液（０．１ｍＬ）、および水（０．３ｍＬ）でクエンチした。懸濁液を濾過し、濾過ケーキをＴＨＦ（１５ｍＬ）に分散させ、２５℃で５分間撹拌した後、濾過した。合わせた濾液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、（（２Ｓ，３Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メタノール（２００ｍｇ、粗製）を黄色油として得た。Ｒ$_f$＝０．５０（ジクロロメタン／メタノール、５：１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ５．１５－５．０６（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．４

２（ｓ，３Ｈ），１．７０（ｔｄ，Ｊ＝２．８，６．０Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３３６】

中間体Ｂ－７

【化１８８】

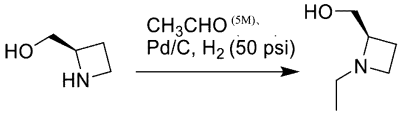


ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－アミノアゼチジン－１－カルボキシレート（５．００ｇ、２９．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（５．００ｇ、１０重量／重量％）およびホルマリン（１０９ｇ、１．３４ｍｏｌ、１００ｍＬ、水中３７％、４６．２当量）を加えた。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１８時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×５０．０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、粗物質を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１～０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－カルボキシレート（６．００ｇ、収率８３％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ３．８３－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，６Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）。ＤＣＭ（１８．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－カルボキシレート（２．００ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（６．００ｍＬ）を０℃で加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、減圧下で濃縮し、凍結乾燥して、Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－３－アミン（３．５０ｇ、収率９６％、ビス－ＴＦＡ塩）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ４．５０－４．４１（ｍ，５Ｈ），２．８４（ｓ，６Ｈ）。

【０３３７】

中間体Ｂ－８

【化１８９】

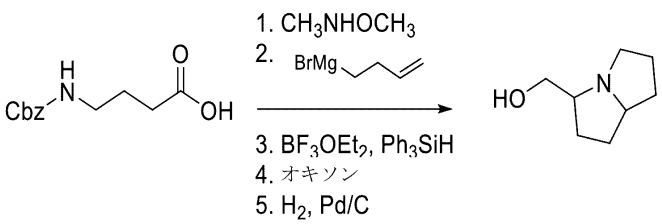


ＥｔＯＨ（２０．０ｍＬ）中の（Ｒ）－アゼチジン－２－イルメタノール（１．３２ｇ、１０．７ｍｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ塩）およびアセトアルデヒド（ＴＨＦ中５Ｍ、８．５５ｍＬ、４．０当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．５００ｇ、１０重量／重量％）をN_2雰囲気下で加えた。この懸濁液を、排気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2下、５０℃で３６時間撹拌した。続いて、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、（Ｒ）－（１－エチルアゼチジン－２－イル）メタノール（１．００ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を茶色油として得た。（Ｓ）－（１－エチルアゼチジン－２－イル）メタノールについても同じ手順を使用した。

【０３３８】

中間体Ｂ－９

【化１９０】



還流冷却器を備えたオーブン乾燥三口フラスコに、Ｍｇ（５８４ｍｇ、２４．０ｍｍｏｌ、１．２０当量）を入れ、$Ｉ_2$（５０７ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、０．１当量）をヨウ素が蒸発するまでヒートガンで加熱し、フラスコ内に均等に分配された。ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の臭化ホモアリル（２．７０ｇ、２０．０ｍｍｏｌ、２．０３ｍＬ、１当量）の溶液を、穏やかな還流が始まるまで何度かに分けて加えた。次いで、一定の還流を維持しながら、溶液を３０分間にわたって滴加した。続いて、暗色の反応混合物を室温に冷却し、濾過せずに使用した。

【０３３９】

ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸（５．００ｇ、２１．１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（６．４０ｇ、６３．２ｍｍｏｌ、８．８０ｍＬ、３．０当量）、続いてＴ３Ｐ（１６．１ｇ、２５．３ｍｍｏｌ、１５．０ｍＬ、ＥｔＯＡｃ中５０％、１．２当量）、およびＮ－メトキシメタンアミン（３．０８ｇ、３１．６ｍｍｏｌ、１．５当量、ＨＣｌ塩）を０℃で加え、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～１：１）により精製して、ベンジル（４－（メトキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバメート（５．５０ｇ、１９．６ｍｍｏｌ、収率９３％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ７．３３－７．２３（ｍ，５Ｈ），５．０４－４．９８（ｍ，３Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２８１．２。

【０３４０】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のベンジル（４－（メトキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバメート（２．００ｇ、７．１３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$Ｎ_2$下で、グリニャール試薬（ＴＨＦ中０．５００Ｍ、４２．８ｍＬ、３．０当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで１Ｍ ＨＣｌ水溶液でｐＨを３～４に調整した。混合物を酢酸エチル（５×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和$ＮａＨＣＯ_3$水溶液、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１～５：１）により精製して、ベンジル（４－オキソオクト－７－エン－１－イル）カルバメート（１．５０ｇ、５．４５ｍｍｏｌ、収率３８％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ７．３６－７．２２（ｍ，５Ｈ），５．７５－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．１２－４．６９（ｍ，５Ｈ），３．１０（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４３－２．３２（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｑ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，２Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２７６．１。

【０３４１】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のトリフェニルシラン（２．３８ｇ、９．１５ｍｍｏｌ、１．８当量）の溶液に、$ＢＦ_3$・$Ｅｔ_2Ｏ$（２．６４ｇ、１８．６ｍｍｏｌ、２．３０ｍＬ、３．６６当量）を２０℃で加えた。混合物を１０分間撹拌した後、－７８℃に冷却し、続いて、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のベンジル（４－オキソオクト－７－エン－１－イル）カルバメート（１．４０ｇ、５．０８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を加えた。混合物をこの温度で３０分間撹拌し、次いで２時間撹拌を続けながら２０℃に温めた。混合物を飽和$ＮａＨＣＯ_3$水溶液で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル、３０：１～３：１）により精製して、ベンジル２－（ブタ－３－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１０ｇ、４．２４ｍｍｏｌ、収率８３％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ７．４１－７．２２（ｍ，５Ｈ），５．８５－５．５９（ｍ，１Ｈ），５．１２－４．８２（ｍ，４Ｈ），３．７９（ｂ

ｒ　ｓ，１Ｈ），３．４６－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．６２－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１５（ｍ，１Ｈ）。

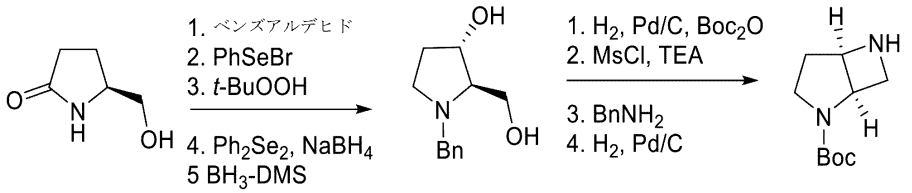
【０３４２】

アセトン（２５ｍＬ）およびH_2O（２５ｍＬ）中のベンジル２－（ブタ－３－エン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、３．８６ｍｍｏｌ、１当量）、$NaHCO_3$（２．５９ｇ、３０．９ｍｍｏｌ、８．０当量）の混合物に、H_2O（２５ｍＬ）中のオキソン（１１．９ｇ、１９．３ｍｍｏｌ、５．０当量）の溶液を０℃で滴加した。混合物を０℃でさらに２時間撹拌した後、H_2O（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１～１：１）により精製して、ベンジル２－（２－（オキシラン－２－イル）エチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、収率７５％）を黄色油として得た。

【０３４３】

中間体Ｂ－１０

【化１９１】



トルエン（１５０ｍＬ）中の（Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（７．２６ｇ、６３．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、N_2下で、ベンズアルデヒド（７．３６ｇ、６９．４ｍｍｏｌ、７．０１ｍＬ、１．１当量）、$TsOH \cdot H_2O$（１６３ｍｇ、９４６μｍｏｌ、０．０１５当量）を加えた。混合物を１２５℃で４８時間撹拌し、次いで水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～１：１）により精製して、（７ａＳ）－３－フェニルテトラヒドロ－３Ｈ，５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５－オン（５．７０ｇ、収率３３％）を茶色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２０４。

【０３４４】

ＴＨＦ（５０．０ｍＬ）中の（７ａＳ）－３－フェニルテトラヒドロ－３Ｈ，５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５－オン（５．００ｇ、２４．６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、４９．２ｍＬ、２．０当量）を－６５℃で加えた。混合物をこの温度で３０分間撹拌した後、ＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中のＰｈＳｅＢｒ（６．３９ｇ、２７．１ｍｍｏｌ、１．１当量）を滴加した。混合物を－６５℃で１時間撹拌し、飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ（１２０ｍＬ）に０℃で溶解し、この溶液に、H_2O_2（１６．７ｇ、１４８ｍｍｏｌ、１４．２ｍＬ、水中３０％、６．０当量）を加えた。混合物を２５℃で３時間撹拌し、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ（１５０ｍＬ、１Ｍ）、飽和$NaHCO_3$水溶液、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～１：１）により精製して、（７ａＳ）－３－フェニル－１，７ａ－ジヒドロ－３Ｈ，５Ｈ－ピロロ［１，２－

ｃ］オキサゾール－５－オン（３．３０ｇ、収率６３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．４５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１７－６．０４（ｍ，２Ｈ），４．６１－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２０２。

【０３４５】

ＤＭＦ（５０．０ｍＬ）中の（７ａＳ）－３－フェニル－１，７ａ－ジヒドロ－３Ｈ，５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５－オン（２．８０ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｎ$_{2}$下で、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．９２ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、１．０当量）および７０％ｔ－ブチルヒドロペルオキシド（５．５２ｇ、６１．２ｍｍｏｌ、５．８７ｍＬ、４．４当量）を少しずつ加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌した後、Ｂｕ$_{4}$ＮＦ・３Ｈ$_{2}$Ｏ（１３．２ｇ、４１．７ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した後、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～１：１）により精製して、（１ａＲ，１ｂＲ，６ａＲ）－４－フェニルテトラヒドロ－４Ｈ，６Ｈ－オキシレン［２’，３’：３，４］ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－６－オン（１．２０ｇ、収率３８％、純度９４．８％）を茶色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝７．４２－７．３１（ｍ，５Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝７．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２１８。

【０３４６】

ＥｔＯＨ（２０．０ｍＬ）中のＰｈＳｅＳｅＰｈ（２．０９ｇ、６．７０ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、ＮａＢＨ$_{4}$（５０６ｍｇ、１３．４ｍｍｏｌ、３．０当量）を０℃で加え、混合物を１５分間撹拌した後、ＨＯＡｃ（１．２１ｇ、２０．１ｍｍｏｌ、１．１５ｍＬ、４．５当量）を加えた。得られた溶液を、ＥｔＯＨ（１２．０ｍＬ）中の（１ａＲ，１ｂＲ，６ａＲ）－４－フェニルテトラヒドロ－４Ｈ，６Ｈ－オキシレン［２’，３’：３，４］ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－６－オン（１．２０ｇ、４．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）に加え、２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈し、酸素ガスを５分間バブリングした。残渣を真空下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル、３：１～０：１）により精製して、（７Ｓ，７ａＲ）－７－ヒドロキシ－３－フェニルテトラヒドロ－３Ｈ，５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５－オン（１．０６ｇ、粗製）を茶色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２２０。

【０３４７】

ＴＨＦ（２５．０ｍＬ）中の（７Ｓ，７ａＲ）－７－ヒドロキシ－３－フェニルテトラヒドロ－３Ｈ，５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５－オン（１．３９ｇ、６．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＢＨ$_{3}$－Ｍｅ$_{2}$Ｓ（１０Ｍ、６．３４ｍＬ、１０当量）を加えた。反応混合物を７０℃で２時間撹拌し、次いで室温に冷却した。反応混合物をＨＣｌ（４Ｍ、１２ｍＬ）でクエンチし、７０℃で１時間撹拌した。混合物を飽和Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$水溶液で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、（２Ｒ，３Ｓ）－１－ベンジル－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－オール（１．５５ｇ、収率７０％）をた無色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２０８。

【０３４８】

ＭｅＯＨ（５０．０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－１－ベンジル－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－オール（５００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（９３３ｍｇ、４．２８ｍｍｏ

ｌ、９８２ｕＬ、３．０当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（５００ｍｇ、３３４ｕｍｏｌ、１０重量／重量％）を加えた。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、４０℃で１６時間撹拌した。系を窒素でフレッシュし、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、５：１からジクロロメタン／メタノール、１０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３８０ｍｇ、粗製）を黄色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．５６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．２０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．８５－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【０３４９】

ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３８０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（７０８ｍｇ、７．００ｍｍｏｌ、９７４μＬ、４．０当量）およびＭｓＣｌ（５０１ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、３３８ｕＬ、２．５当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で４時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～１：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，３Ｓ）－３－（（メチルスルホニル）オキシ）－２－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（６８０ｍｇ、粗製）を無色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ＝５．２４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．４６－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．５９－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，６Ｈ），２．４４－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｂｒ ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－９９］：２７４。

【０３５０】

トルエン（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，３Ｓ）－３－（（メチルスルホニル）オキシ）－２－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（６８０ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ベンジルアミン（６１１ｍｇ、５．７０ｍｍｏｌ、６２１μＬ、３．１３当量）を加えた。混合物を１１０℃で１６時間撹拌し、次いで室温に冷却した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を１Ｎ ＮａＯＨで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～３：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシレート（３２０ｍｇ、収率５８％）を無色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．２５－７．１４（ｍ，５Ｈ），４．２７－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．２９－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２８９。

【０３５１】

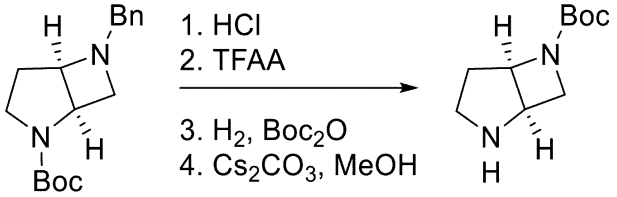
ＥｔＯＨ（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシレート（３２０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１５０ｍｇ、１０重量／重量％）を加えた。混合物を水素雰囲気（５０ｐｓｉ）下、６０℃で３６時間撹拌した。系を窒素でフラッシュし、混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル、５：１～１：１から酢酸エチル／メタノール、１００：１～１０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ

，５Ｒ）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシレート（８０．０ｍｇ、収率３６％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ４．６３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．３４（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．３２－３．０５（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４３（ｍ，９Ｈ）。

【０３５２】

中間体Ｂ－１１

【化１９２】



ＭｅＣＮ（８．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１６．０ｍＬ、３６．９当量）を加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮して、（１Ｒ，５Ｒ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン（１．００ｇ、粗製、ビス－ＨＣｌ塩）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－９９］：１８９。

【０３５３】

ＤＣＭ（１５．０ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｒ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン（９００ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ、１．０当量、ビス－ＨＣｌ）の溶液に、ＴＥＡ（１．０１ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、１．３９ｍＬ、２．５当量）を０℃で加え、続いてＴＦＡＡ（１．０１ｇ、４．８１ｍｍｏｌ、６６８μＬ、１．２当量）を加えた。混合物を２５℃に温め、１時間撹拌した後、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（１５ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１～３：１）により精製して、（１Ｒ，５Ｒ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン（１８０ｍｇ、２つのステップで３６％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２８５。

【０３５４】

ＭｅＯＨ（１０．０ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｒ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン（１８０ｍｇ、６３３ｕｍｏｌ、１．０当量）および（Ｂｏｃ）$_{2}$Ｏ（４１４ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ、４３６μＬ、３．０当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、１０重量／重量％）を加えた。混合物を水素の雰囲気（５０ｐｓｉ）下、４０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、１－（（１Ｒ，５Ｒ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン（４１２ｍｇ、粗製）を無色油として得た。

【０３５５】

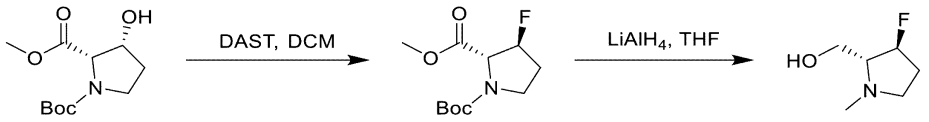
ＭｅＯＨ（２０．０ｍＬ）中の１－（（１Ｒ，５Ｒ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン（４１２ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４５６ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）を加えた。反応混合物を４０℃で３０分間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮して、メタノールを除去した。残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ）－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－カルボキシレート（２１０ｍ

ｇ、粗製）を無色油として得た。

【０３５６】

中間体Ｂ－１２

【化１９３】



ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（３．０ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＡＳＴ（５．９１ｇ、３６．７ｍｍｏｌ、４．８５ｍＬ、３．０当量）を加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した後、０℃の水（２０ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、３０：１～５：１）により精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｒ，３Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．６０ｇ、収率５３％）を無色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ５．２５－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．２８－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．４１（ｍ，９Ｈ）。

【０３５７】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｒ，３Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．５０ｇ、６．０７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$LiAlH_4$（５７６ｍｇ、１５．２ｍｍｏｌ、２．５０当量）を－４０℃で加えた。混合物をこの温度で１時間撹拌し、次いで７０℃に加熱し、１時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、飽和Na_2SO_4水溶液（１．５ｍＬ）でクエンチし、濾過し、濃縮して、（（２Ｒ，３Ｓ）－３－フルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メタノール（８００ｍｇ、粗製）を無色油として得た。

【０３５８】

中間体Ｂ－１３

【化１９４】

ＤＭＦ（７５．０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸（３．００ｇ、１３．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、窒素下で、K_2CO_3（５．３８ｇ、３８．９ｍｍｏｌ、３．０当量）を一度に加えた。混合物を０℃で５分間撹拌した後に、ヨウ化メチル（９．２１ｇ、６４．９ｍｍｏｌ、４．０４ｍＬ、５．０当量）を加えた。混合物を２５℃で４時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残渣を塩酸（０．５Ｍ）を使用してｐＨ＝４に調整し、次いで酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（３．８ｇ、粗製）を茶色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．４４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．３２－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３９（ｍ，９Ｈ）。

【０３５９】

ジクロロメタン（５０．０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．１７ｇ、４．７７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＡＳＴ（７６９ｍｇ、４．７７ｍｍｏｌ、６３０μＬ、１．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌し、続いて、減圧下で濃縮した。次いで、残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～７：１）により精製して、４１７１２－Ｃ（２０４ｍｇ、粗製）、黒茶色油を得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ５．４５－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７６－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．３１－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，９Ｈ）。

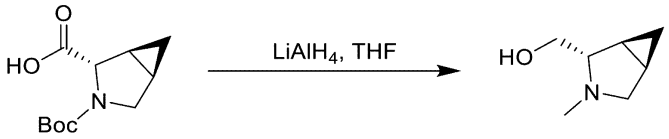
【０３６０】

ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中の４１７１２－Ｃ（３２０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｎ$_2$下で、ＬｉＡｌＨ$_4$（９８．２ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ、２．０当量）を－４０℃で加え、混合物を－４０℃で３０分間撹拌し、次いで５０℃に温め、混合物を５０℃で３０分間撹拌した。完了後、混合物を水（１００ｕＬ）で０℃でクエンチし、次いでＮａＯＨ水溶液（１５％、１００ｕＬ）および水（３００ｕＬ）を加えた。混合物を０℃で５分間撹拌し、次いで混合物を濾過し、ＴＨＦ（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下、４０℃で濃縮乾固して、４１７１１－Ｄ（１７０ｍｇ、粗製）、黒茶色油を得た。

【０３６１】

中間体Ｂ－１４

【化１９５】

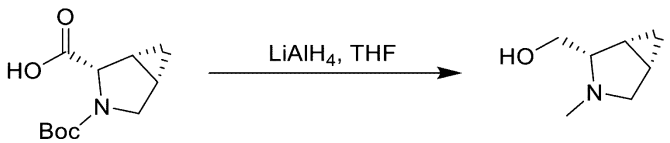


ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸（１．２０ｇ、５．２８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（６０１ｍｇ、１５．８ｍｍｏｌ、３当量）を－２０℃で加えた。混合物をこの温度で２時間撹拌し、次いで５５℃で２時間加熱した。混合物をＨ$_2$Ｏ（０．６０ｍＬ）、１５％のＮａＯＨ水溶液（０．６ｍＬ）、および水（１．８ｍＬ）で０℃でクエンチした。懸濁液を濾過し、減圧下で濃縮して、（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－イル）メタノール（４２０ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、収率５９％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ３．６６－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．５５－１．３４（ｍ，２Ｈ），０．８２－０．６９（ｍ，１Ｈ），０．３０－０．２０（ｍ，１Ｈ）。

【０３６２】

中間体Ｂ－１５

【化１９６】



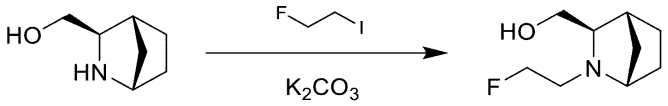
中間体Ｂ－１３に示した方法を使用して、（（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－イル）メタノールを調製した：黄色油；^{1}Ｈ

ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．８１－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｄｄ，Ｊ＝４．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．７９（ｍ，１Ｈ），０．３９－０．３４（ｍ，１Ｈ）。

【０３６３】

中間体Ｂ－１６

【化１９７】

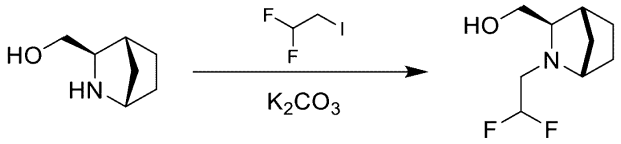


ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）メタノール（０．４ｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ塩）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．０１ｇ、７．３３ｍｍｏｌ、３当量）および１－フルオロ－２－ヨードエタン（８５０ｍｇ、４．８９ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。混合物を５０℃で１２時間撹拌し、次いで濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ、０：１）により精製して、（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－２－（２－フルオロエチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）メタノール（０．２ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、収率４７％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．６６－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．１７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２６（ｍ，１Ｈ）。

【０３６４】

中間体Ｂ－１７

【化１９８】

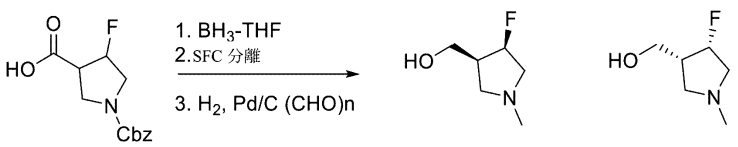


中間体Ｂ－１６について示した方法を使用して、（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－２－（２，２－ジフルオロエチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）メタノールを調製した：淡黄色油；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ６．０１－５．５９（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．２７（ｍ，３Ｈ），３．１０－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．２０Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２７（ｍ，１Ｈ）。

【０３６５】

中間体Ｂ－１８およびＢ－１９

【化１９９】



ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のシス－ラセミ体１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－４－フルオロポロジジン－３－カルボン酸（３．７０ｇ、１３．８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液

に、BH_3・ＴＨＦ（１Ｍ、４１．５ｍＬ、３当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、続いてＭｅＯＨ（２０ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ：ＥＡ、２：１～１：１）により精製して、シス－ラセミベンジル３－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．６ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、収率７４％）を無色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．４０－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．３１－５．０９（ｍ，３Ｈ），３．９５－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝２．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５７－２．３７（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－１］：２５２．０。

【０３６６】

シス－ラセミベンジル３－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．６ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣクロマトグラフィー［カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（２５０ｍｍ＊５０ｍｍ、１０μｍ）］；移動相－Ａ：CO_2、Ｂ：［ＭｅＯＨ中の０．１％　NH_4OH］、Ｂ％：３５％、４分により分離して、ベンジル（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、３．９５ｍｍｏｌ、収率７７％、９９．８％　ｅ．ｅ．）を淡黄色油として得、ベンジル（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、３．９５ｍｍｏｌ、７７％収率、９９．１％　ｅ．ｅ．）を淡黄色油として得た。これらの２つの化合物の絶対的な立体化学的構成は、任意に示される。

【０３６７】

ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、３．９５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（７０ｍｇ、１０重量／重量％）およびホルマリン（２．５６ｇ、３１．５９ｍｍｏｌ、２．３５ｍＬ、水中３７％、８当量）を加えた。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１６時間撹拌した。系を窒素でパージし、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、ＥＡ：ＰＥ、１：１からＥＡ：ＥｔＯＨ、６：１）により精製して、（（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－３－イル）メタノール（１１０ｍｇ、８２６ｕｍｏｌ、収率２１％）を得た。黄色油；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ５．３６－５．０４（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．４９（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．２６（ｍ，４Ｈ）。

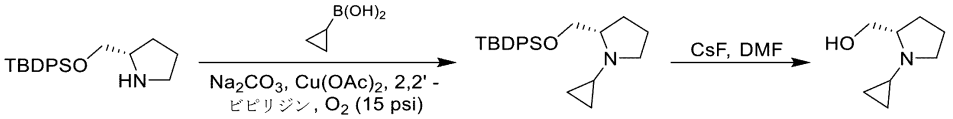
【０３６８】

同じ還元的アミノ化手順を使用して、（（３Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－３－イル）メタノールを得た：黄色油；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．３６－５．０４（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．２０（ｍ，４Ｈ）。

【０３６９】

中間体Ｂ－２０

【化２００】



ＤＣＥ（４０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ピロリジン（３ｇ、８．８４ｍｍｏｌ、１．０当量）およびシクロプロピルボロン酸（３．１７ｇ、３６．９ｍｍｏｌ、４．１８当量）の混合物に、Na_2CO_3（１．９５ｇ、１８．４ｍｍｏｌ、２．０８当量）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（１．６７ｇ、９．１９ｍｍｏｌ、１．０４当量）、および２－（２－ピリジル）ピリジン（１．４４ｇ、９

．２２ｍｍｏｌ、１．０４当量）を加えた。混合物をO_2（１５ｐｓｉ）下で７０℃で２時間撹拌した後、濾過した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１～４：１）により精製して、（Ｓ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－１－シクロプロピルピロリジン（１．５ｇ、収率４４％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７５－７．７０（ｍ，４Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，６Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝４．０，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．１１（ｓ，９Ｈ），０．３９－０．２５（ｍ，４Ｈ）。

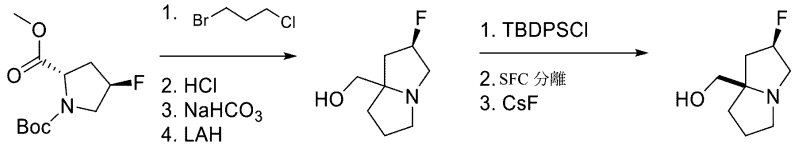
【０３７０】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－１－シクロプロピルピロリジン（１．５ｇ、３．９５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＣｓＦ（１．７５ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、２．９当量）を加えた。混合物を５０℃で２０時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１～１：１）により精製して、（Ｓ）－（１－シクロプロピルピロリジン－２－イル）メタノール（３８０ｍｇ、収率６８％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ３．７４（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，４Ｈ），０．５３－０．３９（ｍ，３Ｈ），０．３８－０．３０（ｍ，１Ｈ）。

【０３７１】

中間体Ｂ－２１

【化２０１】



ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル４－フルオロピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５．０ｇ、２０．２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＭＰＡ（４．７１ｇ、２６．３ｍｍｏｌ、４．６２ｍＬ、１．３０当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１．０Ｍ、２６．３ｍＬ、１．３当量）を－７０℃で加えた。混合物をこの温度で１時間撹拌した後、１－ブロモ－３－クロロ－プロパン（１５．９ｇ、１０１ｍｍｏｌ、９．９５ｍＬ、５．０当量）を加えた。混合物を１時間かけて室温まで温め、飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、次いでH_2O（３０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～５：１）により精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（４Ｒ）－２－（３－クロロプロピル）－４－フルオロピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２．７ｇ、収率３７％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－９９］：２２４。

【０３７２】

CH_3CN（６ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（４Ｒ）－２－（３－

クロロプロピル）－４－フルオロピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２．７０ｇ、８．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、２０ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、メチル（４Ｒ）－２－（３－クロロプロピル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキシレート（２．２ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色油として得た。

【０３７３】

CH_3CN（２０ｍＬ）中のメチル（４Ｒ）－２－（３－クロロプロピル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキシレート（２．０ｇ、７．６９ｍｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ塩）の溶液に、$NaHCO_3$（３．２３ｇ、３８．４ｍｍｏｌ、５．０当量）およびＫＩ（１２８ｍｇ、７６９μｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。混合物を５０℃で１２時間撹拌した後、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１０／１～１／１）により精製して、メチル（２Ｒ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（１．１０ｇ、２つのステップで７６％）を黄色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．３７－５．０８（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．７２（ｍ，５Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１８８。

【０３７４】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のメチル（２Ｒ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（１．１０ｇ、５．８８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$LiAlH_4$（６６９ｍｇ、１７．６ｍｍｏｌ、３．０当量）を－４０℃で加えた。混合物をこの温度で１時間撹拌した後、飽和Na_2SO_4（１．７ｍＬ）で０℃でクエンチした。混合物をＴＨＦ（１５ｍＬ）で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して、（（２Ｒ）－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（９５０ｍｇ、純度９０％、収率９１％）を黄色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．３６－５．０８（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，１Ｈ）。

【０３７５】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（（２Ｒ）－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（６００ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＴＢＤＰＳＣｌ（２．０７ｇ、７．５４ｍｍｏｌ、１．９４ｍＬ、２当量）の混合物に、イミダゾール（１．０３ｇ、１５．１ｍｍｏｌ、４．０当量）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：Ａ：［水（０．１％ＴＦＡ）］；Ｂ％（ＡＣＮ）：３０％～６０％、１０分）により精製し、次いでＳＦＣカラム：ＤＡＩＣＥＬ ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＣ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ、１０μｍ）；移動相：Ｂ：［ＭｅＯＨ中の０．１％ NH_4OH］；Ｂ％：３０％～３０％、２．４分；６０分により精製し、（２Ｒ，７ａＲ）－７ａ－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン（６６０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、収率４２％）を無色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．６４－７．５９（ｍ，４Ｈ），７．４９－７．３７（ｍ，６Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２３（ｍ １Ｈ），１．９７－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．５２（ｍ，４

Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）。

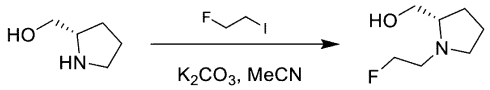
【０３７６】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（２Ｒ，７ａＲ）－７ａ－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン（５８０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＣｓＦ（６６５ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ、１６１μＬ、３．０当量）を加えた。混合物を５０℃で２０時間撹拌した後、室温に冷却し、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２：１から酢酸エチル／メタノール、５：１）により直接精製して、（（２Ｒ，７ａＲ）－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（２１０ｍｇ、収率９０％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ５．３２－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．５７（ｍ，１Ｈ）。

【０３７７】

中間体Ｂ－２２

【化２０２】

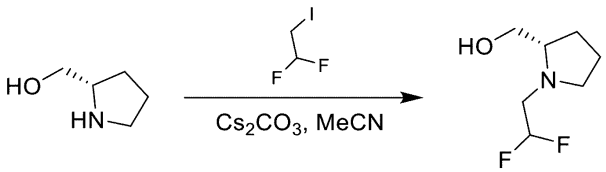


ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－ピロリジン－２－イルメタノール（５ｇ、４９．４ｍｍｏｌ、４．８１ｍＬ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（７．５２ｇ、５４．３８ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。混合物を０℃に冷却し、１－フルオロ－２－ヨード－エタン（８．９４ｇ、５１．４１ｍｍｏｌ、１．０４当量）を滴加し、得られた混合物を室温に温め、１６時間撹拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）により精製して、（Ｓ）－（１－（２－フルオロエチル）ピロリジン－２－イル）メタノール（４ｇ、２７．２ｍｍｏｌ、収率５５％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．６５－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．６９（ｍ，４Ｈ）。

【０３７８】

中間体Ｂ－２３

【化２０３】



中間体Ｂ－２２を調製するために使用した手順を使用して、（Ｓ）－（１－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン－２－イル）メタノールを調製した。黄色油；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．１７－５．８３（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｔｄ，Ｊ＝７．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．４９－１．３７（ｍ，１Ｈ）。

【０３７９】

中間体Ｂ－２４

【化２０４】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１０．０ｍＬ）中のメチル３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（１．００ｇ、３．１９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４．０Ｍ、１０．０ｍＬ、１２．５当量）を加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。続いて、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール（３０．０ｍＬ）で希釈し、固体Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$を使用してｐＨを８に調整した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をジクロロメタン（３０．０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、メチル３－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（７００ｍｇ、粗製）を黄色油として得た。Ｒ$_f$＝０．２０［石油エーテル／酢酸エチル／エタノール（２％ＮＨ$_4$ＯＨ）、４：３：１］。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ３．９０－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．３７（ｔｄｄ，Ｊ＝５．２，８．０，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，１０．４，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．４９（ｍ，２Ｈ）。

【０３８０】

ジクロロメタン（７．０ｍＬ）中のメチル３－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（７００ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＡＳＴ（１．７０ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１．３９ｍＬ、３．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。続いて、反応混合物を飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（５．０ｍＬ）および水（５．０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、メチル３－（フルオロメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（７００ｍｇ、収率９９％）を黄色油として得た。Ｒ$_f$＝０．５０（石油エーテル／酢酸エチル、１：１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．８２－４．６１（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．２８－３．０５（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．００（ｍ，４Ｈ），１．９２－１．７５（ｍ，４Ｈ）。

【０３８１】

ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_4$（２６４ｍｇ、６．９６ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物に、メチル３－（フルオロメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－カルボキシレート（７００ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を－２０℃で加え、混合物をこの温度で１時間撹拌した。続いて、反応混合物を水（０．３ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．３ｍＬ）、および水（０．９ｍＬ）でクエンチした。懸濁液を濾過し、ＴＨＦを収集した。濾過ケーキをＴＨＦ（３０．０ｍＬ）に分散させ、２５℃で５分間撹拌し、濾過した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチルで希釈し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、（３－（フルオロメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（４００ｍｇ、収率６６％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．７６－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．５４（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．８５（ｍ，８Ｈ）。

【０３８２】

中間体Ｂ－２５

【化２０５】

ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中の（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（１．３０ｇ、４．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（９２１ｍｇ、９．１１ｍｍｏｌ、１．２７ｍＬ、２．０当量）および塩化ベンゾイル（９６０ｍｇ、６．８３ｍｍｏｌ、７９３μＬ、１．５当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。続いて、反応混合物を水（４０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）安息香酸メチル（１．１０ｇ、収率６２％）を黄色油として得た。R_f＝０．５０（石油エーテル／酢酸エチル、３：１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．１０－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，２Ｈ），４．４２－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．０９－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝２．４，６．８，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．７９（ｍ，６Ｈ），１．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２，１１．２，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ），０．０８（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３９０。

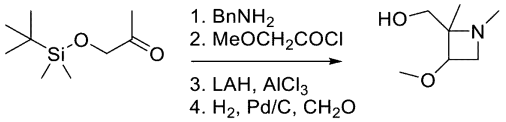
【０３８３】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１０．０ｍＬ）中の（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）安息香酸メチル（１．１０ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１０．０ｍＬ、１４．２当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。続いて、反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、固体ＮａＨＣＯ$_3$を使用してｐＨを８に調整した。混合物を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、（３－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）安息香酸メチル（８００ｍｇ、収率９５％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．１０－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．７０－１．５３（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２７６。

【０３８４】

中間体Ｂ－２６

【化２０６】



ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－オン（２５．０ｇ、１３３ｍｍｏｌ、１．０当量）、フェニルメタンアミン（１４．２ｇ、１３３ｍｍｏｌ、１４．５ｍＬ、１．０当量）、および４Å ＭＳ（２５．０ｇ）の混合物を、４５℃で１２時間撹拌した。この懸濁液に、ジクロロメタン（２０．０ｍＬ）中の２－メトキシアセチルクロリド（１８．３ｇ、１６８ｍｍｏｌ、１５

．４ｍＬ、１．３当量）およびＴＥＡ（３０．６ｇ、３０２ｍｍｏｌ、４２．１ｍＬ、２．３当量）の混合物を－７８℃で滴加した。混合物を室温まで温め、１２時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）で希釈し、減圧下で濃縮して、揮発性物質を除去した。残りの水相を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１－ベンジル－４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－メトキシ－４－メチルアゼチジン－２－オン（７．００ｇ、収率１３．４％）を茶色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．３５－７．２８（ｍ，５Ｈ），４．４６－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），３．６８－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），１．２５－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｓ，２Ｈ），０．８９－０．８７（ｍ，９Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３８５】

ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中の$AlCl_3$（９１６ｍｇ、６．８７ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物に、$LiAlH_4$（４３４ｍｇ、１１．４ｍｍｏｌ、２．０当量）を－１０℃で加え、混合物を２５℃に温め、３時間撹拌した。この混合物に、－１０℃で、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－ベンジル－４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－メトキシ－４－メチルアゼチジン－２－オン（２．００ｇ、５．７２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を滴加し、混合物を２５℃で３０分間撹拌した。続いて、混合物を０℃の水（４３４μＬ）、１５％ＮａＯＨ水溶液（４３４μＬ）、および水（１．３０ｍＬ）で希釈した。懸濁液を濾過し、ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１－ベンジル－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン（７００ｍｇ、収率３５．７％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．３４－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．３０（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ），０．０７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，６Ｈ）。

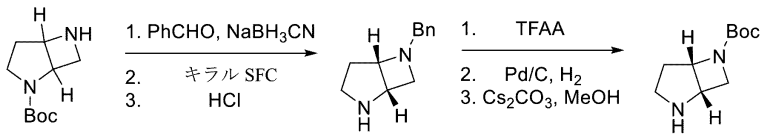
【０３８６】

ＭｅＯＨ（２０．０ｍＬ）中の１－ベンジル－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン（７００ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、N_2下で、ホルマリン（２．１８ｇ、２．００ｍｌ、水中３７％）およびＰｄ／Ｃ（３００ｍｇ、１０重量／重量％）を加えた。この懸濁液を、真空下で排気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１２時間撹拌した。続いて、混合物をジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ）でｐＨを４に調整し、水素（４５ｐｓｉ）で再充填した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し続けた。混合物を窒素でフレッシュし、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー［SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～０：１から酢酸エチル／エチルアルコール（１％NH_4OH）、３：１］により精製して、（３－メトキシ－１，２－ジメチルアゼチジン－２－イル）メタノール（４５４ｍｇ、粗製）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．１８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝４．４，６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ）。

【０３８７】

中間体Ｂ－２７

【化２０７】



ＭｅＯＨ（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシレート（４１２ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ、１．０当量）およびベンズアルデヒド（６６１ｍｇ、６．２３ｍｍｏｌ、６３０μＬ、３．０当量）の混合物に、ＡｃＯＨ（２４９ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ、２３８μＬ、２．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１０分間撹拌し、次いで０℃に冷却した。この溶液に、$NaBH_3CN$（３９２ｍｇ、６．２３ｍｍｏｌ、３．０当量）を加え、混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）に取り込み、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１５μｍ；Ａ：水（０．２２５％ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：２～３２％、１１分］により精製した。エナンチオマーは、キラルＳＦＣ［ｄａｉｃｅｌ　ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ×５μｍ）；Ａ：ＭｅＯＨ中０．１％　NH_4OH、Ｂ：CO_2、Ｂ％：２０％］］により分離され、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，５Ｓ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシレート（２３９ｍｇ、収率２５％）を白色固体として得た。分析ＳＦＣ条件：［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－３　５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３μｍ、Ａ：CO_2、Ｂ：ＭｅＯＨ（０．０５％ＤＥＡ）、Ｂ：５％～４０％、３ｍＬ／分、カラム温度：３５℃、背圧：１００バール、t_R＝０．７２４分、異性体＝０．６０７分］。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２８９。

【０３８８】

ＭｅＣＮ（５．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，５Ｓ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシレート（２３９ｍｇ、８２９μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、１０．０ｍＬ、４８．３当量）を加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮して、（１Ｓ，５Ｓ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン（１８６ｍｇ、ビス－ＨＣｌ塩）を得た。

【０３８９】

ＤＣＭ（５．００ｍＬ）中の（１Ｓ，５Ｓ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン（１８６ｍｇ、８２８μｍｏｌ、１．０当量、ビス－ＨＣｌ）の溶液に、ＴＥＡ（３３５ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ、４６１μＬ、４．０当量）およびＴＦＡＡ（２０９ｍｇ、９９３μｍｏｌ、１３８μＬ、１．２当量）を０℃で加えた。反応物をこの温度で１時間撹拌した後、水（５ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～３：１）により精製して、１－（（１Ｓ，５Ｓ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン（８０．０ｍｇ、２つのステップで３４％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２８５。

【０３９０】

ＭｅＯＨ（１０．０ｍＬ）中の１－（（１Ｓ，５Ｓ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン（８０．０ｍｇ、２８１μｍｏｌ、１．０当量）およびBoc_2O（１８４ｍｇ、８４４μｍｏｌ、１９４μＬ、３．０当量）の溶液に、窒素下で、Ｐｄ／Ｃ（４０．０ｍｇ、１０重量％）を加えた。混合物をH_2（５０ｐｓｉ）下、５０℃で１６時間撹拌した。系を窒素でフラッシュし、懸濁液をセライトのプラグを通して濾過し、減圧下で濃縮した

。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル　２０：１～３：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，５Ｓ）－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－カルボキシレート（６０．０ｍｇ．収率７１％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－５５］：２３９。

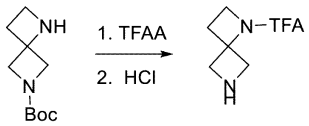
【０３９１】

ＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，５Ｓ）－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－カルボキシレート（６０．０ｍｇ、２０４μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（６６．４ｍｇ、２０４μｍｏｌ、１．０当量）およびＨ$_2$Ｏ（０．２００ｍＬ）を室温で加えた。反応混合物を４０℃で３０分間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，５Ｓ）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－カルボキシレート（４１．０ｍｇ、粗製）を無色油として得た。

【０３９２】

中間体Ｂ－２８

【化２０８】



ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ、１．０当量、０．５シュウ酸）の溶液に、ＴＥＡ（５２０ｍｇ、５．１４ｍｍｏｌ、７１５μＬ、２．５当量）を０℃で加え、続いてＴＦＡＡ（５１８ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ、３４３μＬ、１．２当量）を加えた。反応物を２０℃に温め、１時間撹拌した。ＴＥＡ（３１２ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ、４２９μＬ、１．５当量）およびＴＦＡＡ（６４７ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ、４２９μＬ、１．５当量）の追加部分を加え、反応物を２５℃でさらに１時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、水層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、５：１～１：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキシレート（３９０ｍｇ、６４％）を黄色固体として得た。Ｒ$_f$＝０．９８（１０：１、ジクロロメタン／メタノール）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．６９－４．６７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．９５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６３－２．５９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

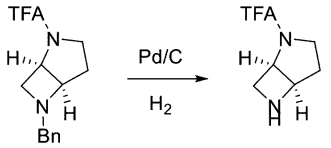
【０３９３】

ＡＣＮ（３．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキシレート（３９０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、４．９７ｍＬ、１５当量）を０℃で加えた。混合物をこの温度で１時間撹拌し、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロ－１－（１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－１－イル）エタン－１－オン（４００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色固体として得た。

【０３９４】

中間体Ｂ－２９

【化２０９】



ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の１－（（１Ｒ，５Ｒ）－６－ベンジル－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン（１．５０ｇ、５．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１．００ｇ、１０重量％）を加えた。混合物を水素（５０ｐｓｉ）下、４０℃で１６時間撹拌した。系を窒素でパージし、混合物をセライトのプラグを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、１－（（１Ｒ，５Ｒ）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン（１．００ｇ、粗製）を無色油として得た。

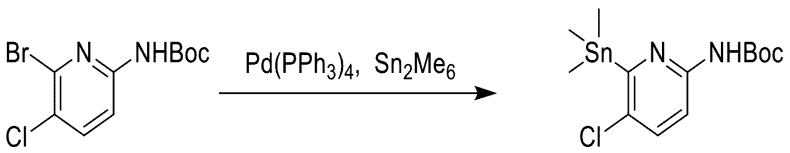
【０３９５】

上記の前述の中間体に加えて、以下の例示的な中間体Ｃ－１～Ｃ－１６を使用して、－Ｌ－Ｒ^{4}を、式（Ｉ）のアザキナゾリンコアに結合させることができる。

【０３９６】

中間体Ｃ－１

【化２１０】

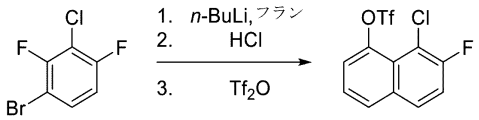


トルエン（６０ｍＬ）中のトリメチル（トリメチルスタンニル）スタンナン（１２．６ｇ、３８．４ｍｍｏｌ、７．９７ｍＬ、３．７当量）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（６－ブロモ－５－クロロ－２－ピリジル）カルバメート（３．２ｇ、１０．４ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１．２０ｇ、１．０４ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を、Ｎ$_{2}$でパージし、次いで、混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－クロロ－６－トリメチルスタニル－２－ピリジル）カルバメート（２．５ｇ、６．３９ｍｍｏｌ、収率６１％）を茶色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３９３。

【０３９７】

中間体Ｃ－２

【化２１１】



トルエン（２．５０Ｌ）中の１－ブロモ－３－クロロ－２，４－ジフルオロベンゼン（２５０ｇ、１．１０ｍｏｌ、１．００当量）およびフラン（１５０ｇ、２．２０ｍｏｌ、１６０ｍＬ、２．００当量）の混合物に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５０Ｍ、５２８ｍＬ、１．２当量）を－１５℃で０．５時間かけて滴加した。混合物を室温まで温め、１２時間撹拌し続けた。続いて、混合物を水（２Ｌ）でクエンチし、濾過した。有機層を収集し、水層を酢酸エチル（２Ｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［Ｃ１８、水中０．１％ＦＡ、０～８０％ＭｅＣＮ］により精製して、５－クロロ－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－１，４－エポキシナフタレン（８１．０ｇ、収率３７％）を黄色油として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．１１－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．０６－

７．０１（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝７．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），５．７４（ｓ，１Ｈ）。

【０３９８】

濃塩酸（１．０２ｋｇ、１０．１ｍｏｌ、１．００Ｌ、１２．２当量）およびエチルアルコール（１．２０Ｌ）中の５－クロロ－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－１，４－エポキシナフタレン（１６２ｇ、８２４ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を、６時間撹拌しながら８０℃で加熱した。続いて、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、次いで、酢酸エチル（２Ｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を石油エーテル（１００ｍＬ）で粉砕し、次いで濾過した。濾過ケーキを真空下で乾燥させて、８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－オール（１２４ｇ、収率７６％）の白色固体を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．９２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ）。

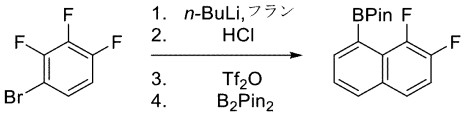
【０３９９】

ジクロロメタン（１．５Ｌ）中の８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－オール（１２４ｇ、６３１ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＩＥＡ（４８９ｇ、３．７８ｍｏｌ、６５９ｍＬ、６．００当量）、４Å ＭＳ（１２０ｇ）の混合物を、２０℃で１０分間撹拌した。－４０℃に冷却したこの懸濁液に、トリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート（２３１ｇ、８２０ｍｍｏｌ、１３５ｍＬ、１．３０当量）を滴加した。２０分後、反応混合物を水（１Ｌ）で希釈し、有機層を収集した。次いで、水層を酢酸エチル（１Ｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル、１：０～２０：１）により精製して、８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（１９６ｇ、収率９２％）を得た。黄色固体；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，１Ｈ）。

【０４００】

中間体Ｃ－３

【化２１２】



トルエン（１３０ｍＬ）中の１－ブロモ－２，３，４－トリフルオロベンゼン（１０．０ｇ、４７．４ｍｍｏｌ、５．６２ｍＬ、１．０当量）およびフラン（６．４５ｇ、９４．８ｍｍｏｌ、６．８９ｍＬ、２．０当量）の混合物に、Ｎ$_2$下で、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５０Ｍ、２２．７ｍＬ、１．２当量）を－１５℃で一度に加えた。混合物を－１５℃で３０分間撹拌し、次いで室温に温め、１２時間撹拌した。続いて、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、濾過した。水層を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［Ｃ１８、水中０．１％ＦＡ、０～６５％ＭｅＣＮ］により精製した。画分を真空下で濃縮し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、５，６－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－１，４－エトキシナフタレン（１．６ｇ、収率１９％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．１１－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝３．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７－６．７４（ｍ，１Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），５．７２（ｓ，１Ｈ）。

【０４０１】

ＥｔＯＨ（９０．０ｍＬ）中の５，６－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－１，４－エポキシナフタレン（４．３０ｇ、２３．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、濃ＨＣｌ（４０．６ｇ、３３４ｍｍｏｌ、３９．８ｍＬ、１４．０当量）を２５℃で加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［Ｃ１８、水中０．１％ＦＡ、０～８０％ＭｅＣＮ］により精製した。画分を、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出したNa_2CO_3でｐＨを８に調整した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、７，８－ジフルオロナフタレン－１－オール（３．８ｇ、収率８８％）を黒色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．５１－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．５３（ｍ，１Ｈ）。

【０４０２】

ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中の７，８－ジフルオロナフタレン－１－オール（３．３０ｇ、１８．３ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＤＩＥＡ（１１．８ｇ、９１．５ｍｍｏｌ、１６．０ｍＬ、５．０当量）、および４Å ＭＳ（３．００ｇ、１８．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を、２０℃で１０分間撹拌した。混合物を－４０℃に冷却し、続いてTf_2O（６．７２ｇ、２３．８ｍｍｏｌ、３．９３ｍＬ、１．３当量）を加え、この温度で３０分間撹拌し続けた。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～５０：１）により精製して、７，８－ジフルオロナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（５．５８ｇ、収率９８％）を赤色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８９－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，３Ｈ）。

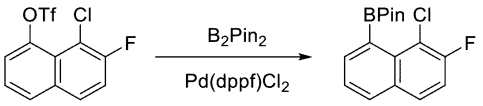
【０４０３】

ジオキサン（１５．０ｍＬ）中の７，８－ジフルオロナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（１．５０ｇ、４．８０ｍｍｏｌ、１．０当量）および４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．０５ｇ、１２．０ｍｍｏｌ、２．５当量）の混合物に、N_2下で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３５２ｍｇ、４８０μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＯＡｃ（１．４１ｇ、１４．４ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を２５℃で５分間撹拌し、次いで、１００℃に加熱し、１６時間撹拌した。続いて、反応混合物をH_2O（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～１００：１）により精製して、２－（７，８－ジ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（１．２８ｇ、収率９２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，１２Ｈ）。

【０４０４】

中間体Ｃ－４

【化２１３】



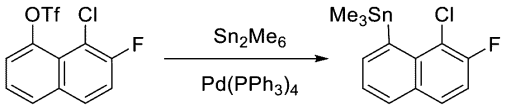
ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イルトリフルオ

ロメタンスルホネート（２７．０ｇ、８２．１ｍｍｏｌ、１．００当量）、（ＰｉｎＢ）$_2$（４１．７ｇ、１６４ｍｍｏｌ、２．００当量）、ＫＯＡｃ（４０．３ｇ、４１１ｍｍｏｌ、５．００当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６．０１ｇ、８．２２ｍｍｏｌ、０．１０当量）の混合物を窒素でパージし、次いで、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（５００ｍＬ）および水（４００ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（４００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～５０：１）により精製して、２－（８－クロロ－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（１９ｇ、収率７４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８６（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｓ，１２Ｈ）。

【０４０５】

中間体Ｃ－５

【化２１４】

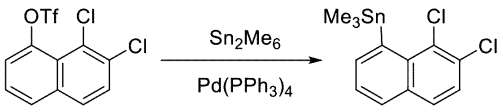


トルエン（１ｍＬ）中の（８－クロロ－７－フルオロ－１－ナフチル）トリフルオロメタンスルホネート（８０．０ｍｇ、２４３μｍｏｌ、１．０当量）、トリメチル（トリメチルスタンニル）スタンナン（３６０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、２２８μＬ、４．５当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２８．１ｍｇ、２４．３μｍｏｌ、０．１当量）、ＬｉＣｌ（６１．９ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、６．０当量）の混合物を、Ｎ$_2$下でパージし、次いで、混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、室温に冷却し、濾過した。濾液を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～１０：１）により精製して、（８－クロロ－７－フルオロ－１－ナフチル）－トリメチル－スタンナン（５０．０ｍｇ、９６．１μｍｏｌ、収率３９％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝６．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），０．４４（ｓ，９Ｈ）。

【０４０６】

中間体Ｃ－６

【化２１５】



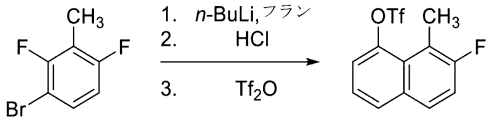
トルエン（５ｍＬ）中の７，８－ジクロロナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（２００ｍｇ、５７９μｍｏｌ、１．０当量）、トリメチル（トリメチルスタンニル）スタンナン（５２２ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、３３０μＬ、２．７当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６７．０ｍｇ、５７．９μｍｏｌ、０．１当量）、ＬｉＣｌ（９８．３ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、４．０当量）の混合物を、Ｎ$_2$下でパージし、次いで１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１：０）により精製し、続いて逆相フ

ラッシュにより精製して、（７，８－ジクロロナフタレン－１－イル）トリメチルスタンナン（８０．０ｍｇ、収率３６％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），０．４４（ｓ，９Ｈ）。

【０４０７】

中間体Ｃ－７

【化２１６】



トルエン（３００ｍＬ）中の１－ブロモ－２，４－ジフルオロ－３－メチルベンゼン（２０．０ｇ、９６．６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびフラン（１３．１ｇ、１９３ｍｍｏｌ、１４．０ｍＬ、２．０当量）の混合物に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、４６．４ｍＬ、１．２当量）を－２０℃で滴加した。混合物を室温まで温め、１６時間撹拌した。続いて、混合物を飽和NH_4Cl水溶液（２００ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［Ｃ１８、水中０．１％ＦＡ、０～６５％ＭｅＣＮ］により精製して、７－フルオロ－５－メチル－１１－オキサトリシクロウンデカ－１，３，５（７），６（８）－テトラエン（５．０ｇ、２７．８ｍｍｏｌ、収率２８．８％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１７７。

【０４０８】

エタノール（８０．０ｍＬ）中の７－フルオロ－５－メチル－１１－オキサトリシクロウンデカ－１，３，５（７），６（８）－テトラエン（５．０ｇ、２８．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、濃塩酸（３０．７ｍＬ、１３．０当量）を加えた。混合物を８０℃で３時間撹拌し、室温に冷却した。混合物を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［Ｃ１８、水中０．１％ＦＡ、０～６５％ＭｅＣＮ］により精製して、７－フルオロ－８－メチル－ナフタレン－１－オール（５．０ｇ、２８．４ｍｍｏｌ、収率１００％）を茶色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム）：δ７．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｓ，１Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ）。

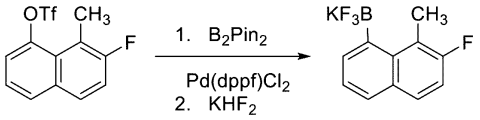
【０４０９】

ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の７－フルオロ－８－メチル－ナフタレン－１－オール（５．０ｇ、２８．４ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＤＩＥＡ（１１．０ｇ、８５．１ｍｍｏｌ、１４．８ｍＬ、３．０当量）、および分子篩４Å（５００ｍｇ）の混合物を、窒素下で、－４０℃で２０分間撹拌した後、Tf_2O（８．８１ｇ、３１．２ｍｍｏｌ、５．１５ｍＬ、１．１当量）を加えた。混合物を－４０℃で４０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～１００：１）により精製して、（７－フルオロ－８－メチル－１－ナフチル）トリフルオロメタンスルホネート（７．４ｇ、２４．０ｍｍｏｌ、収率８４．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ＝７．８４（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４１０】

中間体Ｃ－８

【化２１７】



ジオキサン（３０．０ｍＬ）中の（７－フルオロ－８－メチル－１－ナフチル）トリフルオロメタンスルホネート（２．０ｇ、６．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）、Pin_2B_2（３．３０ｇ、１３．０ｍｍｏｌ、２．０当量）、ＫＯＡｃ（１．９１ｇ、１９．５ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９４９ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、０．２当量）の混合物を、９０℃で１０時間加熱した。続いて、混合物を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～３：１）により精製して、２－（７－フルオロ－８－メチル－１－ナフチル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．４ｇ、４．８９ｍｍｏｌ、収率７５．４％）を黄色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．８５（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝６．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．２０（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４５（ｓ，１２Ｈ）。

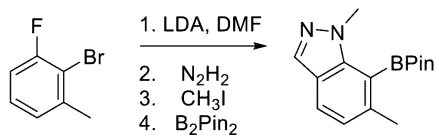
【０４１１】

メタノール（２１．０ｍＬ）およびH_2O（７．０ｍＬ）中の２－（７－フルオロ－８－メチル－１－ナフチル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．４ｇ、４．８９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、KHF_2（３．８２ｇ、４８．９ｍｍｏｌ、１０．０当量）を１０℃で加えた。混合物をこの温度で３０分間撹拌した後、減圧下で濃縮して、白色固体を得た。固体をアセトン（１００ｍＬ）中で３０分間スラリー化し、濾過した。濾液を減圧下、４０℃で濃縮して、カリウム（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）トリフルオロボラート（１．７ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、収率５３．５％）を黄色油として得た。

【０４１２】

中間体Ｃ－９

【化２１８】



窒素下、－７０℃でＴＨＦ（３００ｍＬ）中の２－ブロモ－１－フルオロ－３－メチル－ベンゼン（３０ｇ、１５８ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＬＤＡ（ＴＨＦ中２Ｍ、１１９ｍＬ、１．５当量）を滴加した。混合物を－７０℃で０．５時間撹拌した後、ＤＭＦ（３４．８ｇ、４７６ｍｍｏｌ、３６．６ｍＬ、３．０当量）を滴加した。反応混合物を－７０℃でさらに２時間撹拌し、次いで飽和NH_4Cl水溶液（４００ｍＬ）に注ぎ入れた。混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル　１０：１）により精製した。次いで、この物質を石油エーテル（５０ｍＬ）で粉砕し、固体を収集し、真空中で乾燥させて、３－ブロモ－２－フルオロ－４－メチル－ベンズアルデヒド（９．２ｇ、４２．４ｍｍｏｌ、収率２７％）を白色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ＝１０．３１（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ）。

【０４１３】

ＤＭＳＯ（１５０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－フルオロ－４－メチル－ベンズアルデヒ

ド（９．２ｇ、４２．４ｍｍｏｌ、１．０当量）および$NH_2NH_2・H_2O$（４２．４ｇ、８４８ｍｍｏｌ、４１．２ｍＬ、２０当量）の溶液を、６０℃で２時間、次いで１３０℃で１６時間撹拌した。続いて、溶液を２０℃に冷却し、ブライン（６００ｍＬ）に注ぎ入れ、濾過した。白色固体を収集し、水（１００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、７－ブロモ－６－メチル－１Ｈ－インダゾール（６．２ｇ、２９．４ｍｍｏｌ、収率６９％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ１０．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ）。

【０４１４】

CH_3CN（２５０ｍＬ）、Cs_2CO_3（１５．９ｇ、４８．７ｍｍｏｌ、１．３当量）、およびCH_3I（１５．９ｇ、１１２ｍｍｏｌ、６．９９ｍＬ、３．０当量）中の７－ブロモ－６－メチル－１Ｈ－インダゾール（７．９ｇ、３７．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を、８０℃で１．５時間加熱した。続いて、混合物を、室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮して、粗残渣を得た。残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン２００ｍＬで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル　１０：１～２：１）により精製して、７－ブロモ－１，６－ジメチル－インダゾール（４．９ｇ、２１．８ｍｍｏｌ、収率５８％）を黄色固体として得た。

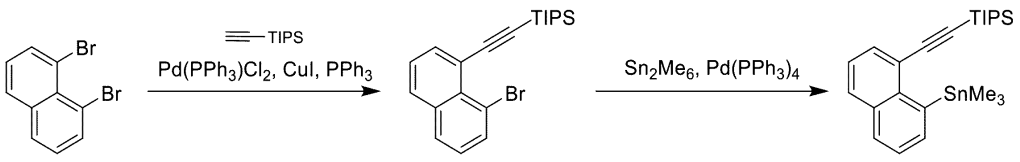
【０４１５】

ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の７－ブロモ－１，６－ジメチル－インダゾール（２．００ｇ、８．８９ｍｍｏｌ、１．０当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（６．７７ｇ、２６．７ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびＫＯＡｃ（２．６２ｇ、２６．７ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物に、N_2下で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３２５ｍｇ、４４４ｕｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。混合物を、N_2下で、８０℃で１５時間加熱した。続いて、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（２００ｍＬ）で希釈した。水相を、酢酸エチル（４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、３０：１）により精製して、１，６－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（１．４６ｇ、４．９８ｍｍｏｌ、収率５６％、純度９２．９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２７３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．８９（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，１２Ｈ）。

【０４１６】

中間体Ｃ－１０

【化２１９】



ＴＥＡ（１００ｍＬ）中の１，８－ジブロモナフタレン（７ｇ、２４．５ｍｍｏｌ、１．０当量）、エチニル（トリイソプロピル）シラン（４．９１ｇ、２６．９ｍｍｏｌ、６．０４ｍＬ、１．１当量）、ＣｕＩ（４６６ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、０．１当量）、PPh_3（６４２ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、０．１当量）、および$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（８５９ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、０．０５当量）の混合物を、N_2下で、８０℃で３時間撹拌した。混合物を、室温に温め、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍ

Ｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル）により精製して、（（８－ブロモナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（７ｇ、１８．１ｍｍｏｌ、収率７４％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ＝７．８７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７３（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１９－１．１６（ｍ，２１Ｈ）。

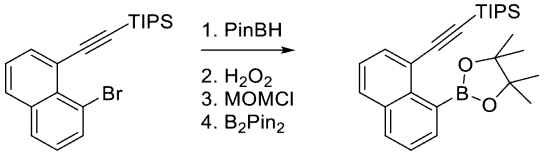
【０４１７】

トルエン（１００ｍＬ）中の（（８－ブロモナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（６．５ｇ、１６．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、トリメチル（トリメチルスタンニル）スタンナン（２７．５ｇ、８３．９ｍｍｏｌ、１７．４ｍＬ、５．０当量）、および$Pd(PPh_3)_4$（１．９４ｇ、１．６８ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を、N_2下で、１１０℃で４８時間撹拌した。続いて、混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、混合物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル）により精製し、次いで逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］により精製して、トリイソプロピル（（８－（トリメチルスタンニル）ナフタレン－１－イル）エチニル）シラン（０．６５ｇ、１．３７ｍｍｏｌ、収率８．１％、純度９９％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．９０（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．７９（ｍ，３Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．１８（ｍ，２１Ｈ），０．５４－０．４４（ｍ，９Ｈ）。

【０４１８】

中間体Ｃ－１１

【化２２０】



ＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中の（（８－ブロモナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（１．５０ｇ、３．８７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下で、ｄｔｂｂｐｙ（１２５ｍｇ、４６５μｍｏｌ、０．１２当量）、（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）二量体（２５７ｍｇ、３８７μｍｏｌ、０．１０当量）および４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．２４ｇ、９．６８ｍｍｏｌ、１．４０ｍＬ、２．５０当量）を加えた。混合物を６０℃で１０時間撹拌し、減圧下で濃縮して、２つのホウ素化異性体の混合物（１５．０ｇ、粗製）を得た。

【０４１９】

H_2O（２０．０ｍＬ）およびＴＨＦ（６０．０ｍＬ）中のホウ素化異性体（１５．０ｇ、２９．２ｍｍｏｌ、１．００当量）の粗混合物の溶液に、H_2O_2（２９．８ｇ、２６３ｍｍｏｌ、２５．３ｍＬ、９．００当量）および酢酸（１２１ｇ、２．０２ｍｏｌ、１１５ｍＬ、６９．０当量）を加え、混合物を１０℃で１時間撹拌した後、飽和$NaHSO_3$水溶液（３００ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。混合物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～２０：１）により精製し、次いで分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８（２５０＊７０ｍｍ、１０μｍ）；移動相：水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；ＡＣＮ：７０％～９９％、４０分］により精製し、次いでＳＦＣ分離［カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ、

１０μｍ）；移動相：（ＩＰＡ中の０．１％　ＮＨ$_4$ＯＨ）］により精製して、４－ブロモ－５－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－２－オール（３．００ｇ、７．４４ｍｍｏｌ、収率１３％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．７３－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２０－１．１６（ｍ，２１Ｈ）。

【０４２０】

ＤＣＭ（３．００ｍＬ）中の４－ブロモ－５－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－２－オール（２．９０ｇ、７．１９ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＤＩＥＡ（２．７９ｇ、２１．６ｍｍｏｌ、３．７６ｍＬ、３．００当量）の溶液に、ＭＯＭＣｌ（１．１０ｇ、１３．７ｍｍｏｌ、１．０４ｍＬ、１．９０当量）を０℃で滴加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌した後、Ｈ$_2$Ｏ（４０ｍＬ）で希釈した。混合物をＤＣＭ（９０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～５０：１）により精製して、（（８－ブロモ－６－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（２．００ｇ、４．４７ｍｍｏｌ、収率６２％）を淡黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．７５（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，２Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），１．２１－１．１５（ｍ，２１Ｈ）。

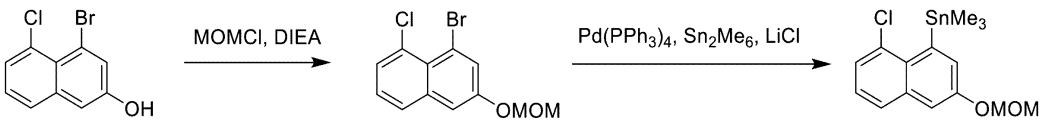
【０４２１】

トルエン（８．００ｍＬ）中の（（８－ブロモ－６－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（４００ｍｇ、８９３ｕｍｏｌ、１．００当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（４５４ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、２．００当量）、およびＫＯＡｃ（２６３ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物に、窒素雰囲気下で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１９６ｍｇ、２６８ｕｍｏｌ、０．３０当量）を加えた。混合物を８０℃で１２時間撹拌し、次いで室温に冷却した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル、５：１、Ｒｆ＝０．５）により精製して、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（３９０ｍｇ、７８７μｍｏｌ、収率８８％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６９（ｄｄ，Ｊ＝３．２，７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｓ，１２Ｈ），１．２０－１．１２（ｍ，２１Ｈ）。

【０４２２】

中間体Ｃ－１２

【化２２１】



ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中の４－ブロモ－５－クロロナフタレン－２－オール（０．９０ｇ、３．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＥＡ（１．３６ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１．８３ｍＬ、３．０当量）の溶液に、ＭＯＭＣｌ（４２２ｍｇ、５．２４ｍｍｏｌ、３９８μＬ、１．５当量）を０℃で滴加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次いでＨ$_2$Ｏ（４０．０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（６０．０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し

て、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～２０：１）により精製して、１－ブロモ－８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン（２．００ｇ、５．９７ｍｍｏｌ、収率８５％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．７３－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝２．５０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，１Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ）。

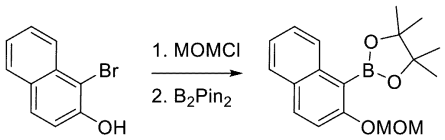
【０４２３】

トルエン（３０．０ｍＬ）中の１－ブロモ－８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン（１．６０ｇ、５．３１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、トリメチル（トリメチルスタンニル）スタンナン（７．８２ｇ、２３．９ｍｍｏｌ、４．９５ｍＬ、４．５当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６１３ｍｇ、５３０μｍｏｌ、０．１当量）、およびＬｉＣｌ（１．３５ｇ、３１．８ｍｍｏｌ、６．０当量）を加えた。混合物を、Ｎ$_2$下で、１１０℃で１２時間撹拌した。続いて、混合物を濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：１０～２０：１）により精製して、（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）トリメチルスタンナン（１．５０ｇ、３．８９ｍｍｏｌ、収率７３％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．７１－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），０．４２（ｓ，９Ｈ）。

【０４２４】

中間体Ｃ－１３

【化２２２】



ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の１－ブロモナフタレン－２－オール（１．５ｇ、６．７２ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＤＩＥＡ（２．６１ｇ、２０．２ｍｍｏｌ、３．５１ｍＬ、３．０当量）を－４０℃で加え、続いてＭＯＭＣｌ（７０４ｍｇ、８．７４ｍｍｏｌ、６６４μＬ、１．３当量）を加えた。溶液を０℃で３０分間撹拌し、続いて水（５．０ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～１０：１）により精製して、１－ブロモ－２－（メトキシメトキシ）ナフタレン（１．５５ｇ、収率８６％）を黄色固体として得た。

【０４２５】

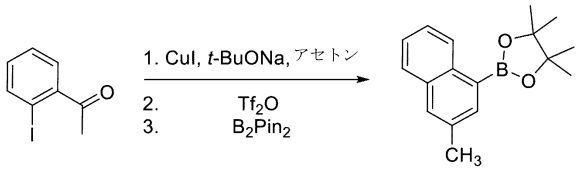
ジオキサン（１６ｍＬ）中の１－ブロモ－２－（メトキシメトキシ）ナフタレン（１．５５ｇ、５．８０ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＫＯＡｃ（１．７１ｇ、１７．４ｍｍｏｌ、３．０当量）、および４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．９５ｇ、１１．６ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物に、窒素下で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４２４ｍｇ、５８０μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を１１０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を、室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：０～２０：１）により精製して、２－（２－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－のテトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．７ｇ、収率９３％）を白色固体として得た

。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝７．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３（ｍ，２Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），１．５２－１．４６（ｍ，１２Ｈ）。

【０４２６】

中間体Ｃ－１４

【化２２３】



シールドチューブに、ＣｕＩ（３８７ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、０．１当量）、１，１０－フェナントロリン（７３２ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ、０．２当量）、およびｔ－ＢｕＯＮａ（１１．７ｇ、１２２ｍｍｏｌ、６．０当量）の混合物を充填した。系を排気し、窒素を３回再充填した後、トルエン（５０ｍＬ）中の１－（２－ヨードフェニル）エタン－１－オン（５ｇ、２０．３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびアセトン（３．５４ｇ、６１．０ｍｍｏｌ、４．４８ｍＬ、３．０当量）の溶液を－２０℃で加えた。混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水相を酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、次いで酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、２０：１～５：１）により精製して、３－メチルナフタレン－１－オール（１．１２ｇ、３３％）を茶色固体として得た；Ｒ$_f$＝０．６０（５：１、石油エーテル／酢酸エチル）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．１５－８．０９（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．７０－６．６６（ｍ，１Ｈ），５．３８（ｓ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－１］：１５７。

【０４２７】

ＤＣＭ（２．０ｍＬ）中の３－メチルナフタレン－１－オール（０．１ｇ、６３２μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（１６０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、２２０μＬ、２．５当量）およびＴｆ$_2$Ｏ（２３２ｍｇ、８２２μｍｏｌ、１３５μＬ、１．３当量）を－４０℃で加えた。混合物をこの温度で１５分間撹拌した後、水（２．０ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（３×２．０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１００：１～２０：１）により精製して、３－メチルナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（１２０ｍｇ、６４％）を黄色油として得た；Ｒ$_f$＝０．７０（１０：１、石油エーテル／酢酸エチル）；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－１］：２８９。

【０４２８】

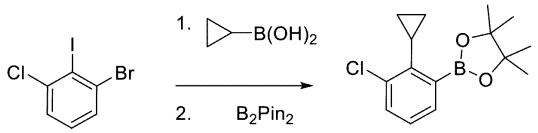
ジオキサン（２．５ｍＬ）中の３－メチルナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（１２０ｍｇ、４１３μｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３０．２ｍｇ、４１．３μｍｏｌ、０．１当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサンボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサンボロラン（３１５ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、３．０当量）およびＫＯＡｃ（１２２ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を、窒素でパージし、次いで８０℃で６時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水（４．０ｍＬ）で希釈した。水層を

酢酸エチル（２×５．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１：０～５０：１）により精製して、４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－メチルナフタレン－１－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１００ｍｇ、８１％）を黄色固体として得た；R_f＝０．４３（３：１、石油エーテル／酢酸エチル）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．７４－８．６９（ｍ，１Ｈ），７．９４－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｓ，１２Ｈ）。

【０４２９】

中間体Ｃ－１５

【化２２４】

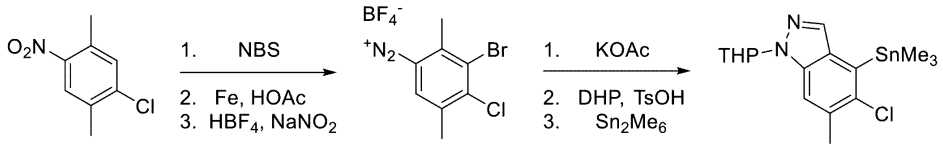


１，４－ジオキサン（１８．０ｍＬ）およびH_2O（６．０ｍＬ）中の１－ブロモ－３－クロロ－２－ヨードベンゼン（２．５０ｇ、７．８８ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、K_3PO_4（６．０２ｇ、２８．４ｍｍｏｌ、３．６０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２８８ｍｇ、３９４μｍｏｌ、０．０５当量）、およびシクロプロピルボロン酸（８８０ｍｇ、１０．２ｍｍｏｌ、１．３０当量）を加えた。混合物を１００℃で１８時間撹拌し、次いで室温に冷却し、水（３０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：０）により精製し、次いで逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、１－ブロモ－３－クロロ－２－シクロプロピルベンゼン（１．１８ｇ、収率４０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．４６（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１４（ｍ，２Ｈ），０．８０－０．７４（ｍ，２Ｈ）。

【０４３０】

１，４－ジオキサン（３０．０ｍＬ）中の１－ブロモ－３－クロロ－２－シクロプロピルベンゼン（０．９８０ｇ、４．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＫＯＡｃ（１．２５ｇ、１２．７ｍｍｏｌ、３．００当量）、Pin_2B_2（２．１５ｇ、８．４７ｍｍｏｌ、２．００当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３１０ｍｇ、４２３μｍｏｌ、０．１００当量）を加えた。混合物を１１０℃で６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水（３０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１／０）、逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］、最後に分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×４０ｍｍ×１５μｍ；Ａ：水（０．２２５％ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：６８％～９８％、１１分）により精製して、２－（３－クロロ－２－シクロプロピルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３２０ｍｇ、収率２７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．４５（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．０６（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｔｔ，Ｊ＝５．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｓ，１２Ｈ），１．０８－０．９７（ｍ，２Ｈ），０．６２－０．５３（ｍ，２Ｈ）。

【０４３１】
中間体Ｃ－１６
【化２２５】



ＴＦＡ（５０ｍＬ）およびＨ$_2$ＳＯ$_4$（１２．０ｇ、１２２ｍｍｏｌ、６．５０ｍＬ、３．５当量）中の１－クロロ－２，５－ジメチル－４－ニトロベンゼン（６．５０ｇ、３５．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の４０℃の溶液に、ＮＢＳ（６．８６ｇ、３８．５ｍｍｏｌ、１．１当量）を何度かに分けて加えた。混合物を４０℃で８時間撹拌し、室温に冷却した。混合物を０℃で水（３００ｍＬ）で希釈し、次いで濾過した。濾過ケーキを水（５０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、固体を得た。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＴＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、３－ブロモ－２－クロロ－１，４－ジメチル－５－ニトロベンゼン（６．２５ｇ、１９．８ｍｍｏｌ、収率５７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝７．６５（ｓ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）。
【０４３２】
３－ブロモ－４－クロロ－２，５－ジメチルアニリン（５００ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むフラスコに、ＨＢＦ$_4$（３．８６ｇ、１７．６ｍｍｏｌ、２．７４ｍＬ、水中４０重量％、８．２当量）を加え、続いて、飽和ＮａＮＯ$_2$水溶液（２２１ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で滴加した。混合物を０℃で１時間、次いで室温で３０分間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、さらなる飽和ＮａＮＯ$_2$水溶液（１４７ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した後、濾過した。濾過ケーキをｉ－Ｐｒ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で洗浄して、３－ブロモ－４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート（７００ｍｇ、粗製）を白色固体として得た。
【０４３３】
ＣＨＣｌ$_3$（１５ｍＬ）中のＫＯＡｃ（４１２ｍｇ、４．２０ｍｍｏｌ、２．０当量）および１８－Ｃｒｏｗｎ－６（２７．８ｍｇ、１０５μｍｏｌ、０．０５当量）の撹拌混合物に、窒素下で、３－ブロモ－４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート（７００ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、１．０当量）を２５℃で一度に加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した後に、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１：０～３：１）により精製して、４－ブロモ－５－クロロ－６－メチル－１Ｈ－インダゾール（２７０ｍｇ、収率５２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．０２（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２４７。
【０４３４】
ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の４－ブロモ－５－クロロ－６－メチル－１Ｈ－インダゾール（１．００ｇ、４．０７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴｓＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（７７．５ｍｇ、４０７μｍｏｌ、０．１当量）を加え、続いてＤＨＰ（６８５ｍｇ、８．１５ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。反応混合物を２５℃で１５時間撹拌した後、真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１：０～４：１）により精製して、４－ブロモ－５－クロロ－６－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（１．３０ｇ、収率９３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３２９。
【０４３５】
トルエン（５ｍＬ）中のトリメチル（トリメチルスタンニル）スタンナン（６５６ｍｇ

、２．００ｍｍｏｌ、２．７当量）、４－ブロモ－５－クロロ－６－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（２４０ｍｇ、７２８μｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８４．１ｍｇ、７２．８μｍｏｌ、０．１当量）、およびＬｉＣｌ（１２３ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、４．０当量）の混合物を窒素でパージし、次いで１００℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル）により精製し、続いて逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、５－クロロ－６－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４－（トリメチルスタンニル）－１Ｈ－インダゾール（１９０ｍｇ、４４４μｍｏｌ、収率６１％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４１５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．００（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６８（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６４（ｍ，３Ｈ），０．５９－０．４１（ｍ，９Ｈ）。

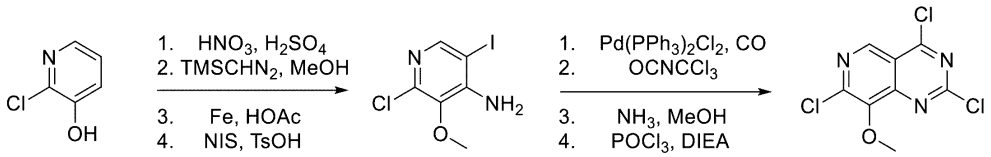
【０４３６】

上記の前述の中間体に加えて、以下の例示的な中間体Ｄ－１～Ｄ－１０を使用して、－Ｌ－Ｒ^{4}を、式（Ｉ）の化合物を合成するために好適な置換アザキナゾリンコアを調製することができる。

【０４３７】

中間体Ｄ－１

【化２２６】



H_2SO_4（４０ｍＬ）中の２－クロロピリジン－３－オール（２０ｇ、１５４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、０℃に冷却し、濃H_2SO_4（３６．８ｇ、３６８ｍｍｏｌ、２０ｍＬ、２．４当量）および濃HNO_3（２８ｇ、３１１ｍｍｏｌ、２０ｍＬ、純度７０％、２．０当量）の混合物をゆっくりと加えた。添加が完了した後、混合物を０℃で１時間、次いで室温でさらに１時間撹拌した。反応混合物を砕いた氷（８００ｇ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１０：１）により精製して、２－クロロ－４－ニトロ－ピリミジン－３－オール（１０．４ｇ、５９．６ｍｍｏｌ、収率３９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１７５。

【０４３８】

アセトニトリル（２００ｍＬ）およびメタノール（３０ｍＬ）中の２－クロロ－４－ニトロ－ピリジン－３－オール（１２ｇ、６８．８ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を、$TMSCHN_2$（ヘキサン中２．０Ｍ、８５．９ｍＬ、２．５当量）に１時間かけて加えた室温で１２時間撹拌した後、混合物をＡｃＯＨ（２０ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：１）および逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］により精製して、２－クロロ－３－メトキシ－４－ニトロ－ピリジン（６．４６ｇ、３４．３ｍｍｏｌ、収率５０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１８９。

【０４３９】

ＡｃＯＨ（６０ｍＬ）中の２－クロロ－３－メトキシ－４－ニトロ－ピリジン（６．０

ｇ、３１．８ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＦｅ（１０．７ｇ、１９１ｍｍｏｌ、６．０当量）の混合物を、４０℃で１時間撹拌した。続いて、混合物を、水（１０ｍＬ）および酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した。二相混合物を濾過し、有機層および水層を分離した。水相を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：１）により精製して、２－クロロ－３－メトキシ－ピリミジン－４－アミン（４．９ｇ、３０．６ｍｍｏｌ、収率９６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１５９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８１－７．７３（ｍ，１Ｈ），６．６０－６．５２（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，３Ｈ）。

【０４４０】

アセトニトリル（５０ｍＬ）中の２－クロロ－３－メトキシ－ピリジン－４－アミン（５．２ｇ、３２．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＮＩＳ（１１．１ｇ、４９．２ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびＴｓＯＨ・H_2O（６２４ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を、７０℃で１２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）に溶解し、混合物を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：１）により精製して、２－クロロ－５－ヨード－３－メトキシ－ピペラジン－４－アミン（７．９ｇ、２６．９ｍｍｏｌ、収率８２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２８５。

【０４４１】

エタノール（１００ｍＬ）中の２－クロロ－５－ヨード－３－メトキシ－ピリジン－４－アミン（８．０ｇ、２８．１ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１．９７ｇ、２．８１ｍｍｏｌ、０．１当量）、およびＴＥＡ（１０．２ｇ、１０１ｍｍｏｌ、１４．１ｍＬ、３．６当量）の混合物を、ＣＯ（５０ｐｓｉ）下で、８０℃で１２時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］により精製して、エチル４－アミノ－６－クロロ－５－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（６．０ｇ、１６．７ｍｍｏｌ、収率５９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２３１。

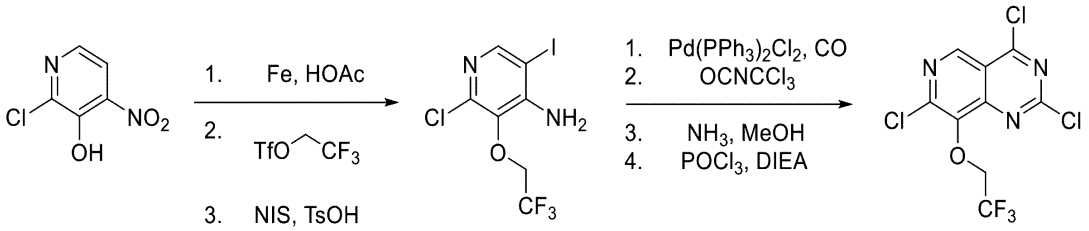
【０４４２】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のエチル４－アミノ－６－クロロ－５－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（１．０ｇ、４．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリクロロ（イソシアナト）メタン（１．３９ｇ、８．６７ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を石油エーテル（１０ｍＬ）で粉砕して、エチル６－クロロ－５－メトキシ－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（２ｇ、粗製）を黄色油として得、精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４２０。

【０４４３】

NH_3・ＭｅＯＨ（４ｍＬ、純度１０％）中のエチル６－クロロ－５－メトキシ－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（２．０ｇ、粗製）の混合物を、１５℃で１０分間撹拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で粉砕し、真空下で濃縮して、７－クロロ－８－メトキシ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（０．６ｇ、２．６４ｍｍｏｌ、２つのステップで収率６１％）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のバッチで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２２８。

【０４４４】
ＰＯＣｌ$_3$（１４．１ｇ、９２．２ｍｍｏｌ、８．５７ｍＬ、３５当量）中の７－クロロ－８－メトキシ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（０．６ｇ、２．６４ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＥＡ（１．７０ｇ、１３．２ｍｍｏｌ、２．３０ｍＬ、５．０当量）の混合物を１１０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮して、２，４，７－トリクロロ－８－メトキシ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．７ｇ、粗製）を黄色油として得、これをさらに精製することなく次のバッチで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－７］：２５６。
【０４４５】
中間体Ｄ－２
【化２２７】



ＡｃＯＨ（９０ｍＬ）中の２－クロロ－４－ニトロ－ピリジン－３－オール（９．０ｇ、５１．６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＦｅ（１７．３ｇ、３０９ｍｍｏｌ、６．０当量）の混合物を、４０℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）および酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１：１）により精製して、４－アミノ－２－クロロ－ピリミジン－３－オール（４．５ｇ、３１．１ｍｍｏｌ、収率６０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１４５。
【０４４６】
ＤＭＦ（３０ｍＬ）およびアセトニトリル（３．０ｍＬ）中の４－アミノ－２－クロロ－ピリジン－３－オール（１．５ｇ、１０．４ｍｍｏｌ、１．０当量）、２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（２．８９ｇ、１２．５ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（２．８７ｇ、２０．８ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物を、６０℃で３０分間撹拌した。混合物を室温に冷却し、Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、１：１）により精製して、２－クロロ－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－４－アミン（１．７５ｇ、７．６５ｍｍｏｌ、収率７４％、純度９９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２２７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．６６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．５２（ｑ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）。
【０４４７】
アセトニトリル（５０ｍＬ）中の２－クロロ－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－４－アミン（５．３ｇ、２３．４ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＮＩＳ（６．３２ｇ、２８．１ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびＴｓＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（４４５ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を、７０℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、混合物を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、３：１）により精製して、２－ク

ロロ－５－ヨード－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－４－アミン（６．２ｇ、１７．４ｍｍｏｌ、収率７４％、純度９９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３５３。

【０４４８】

エタノール（２０ｍＬ）中の２－クロロ－５－ヨード－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－４－アミン（１．０ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１９９ｍｇ、２８４μｍｏｌ、０．１当量）、およびＴＥＡ（１．０３ｇ、１０．２ｍｍｏｌ、１．４２ｍＬ、３．６当量）の混合物を、ＣＯ（５０ｐｓｉ）下で、８０℃で１２時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、３：１）により精製して、エチル４－アミノ－６－クロロ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－カルボキシレート（７００ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、収率８２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２９９。

【０４４９】

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のエチル４－アミノ－６－クロロ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－カルボキシレート（０．２ｇ、６６９μｍｏｌ、１．０当量）および２，２，２－トリクロロアセチルイソシアナート（１８９ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１１９μＬ、１．５当量）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で粉砕した。残渣を減圧下で乾燥させ、エチル６－クロロ－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－カルボキシレート（３５０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４８８。

【０４５０】

１０％ ＮＨ$_3$・ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のエチル６－クロロ４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイル］－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－カルボキシレート（０．３５ｇ、粗製）の混合物を、室温で１０分間撹拌した。続いて、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＭＢＴＥ（５ｍＬ）で粉砕した。残渣を減圧下で乾燥させ、７－クロロ－８－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（０．２ｇ、粗製）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２９６。

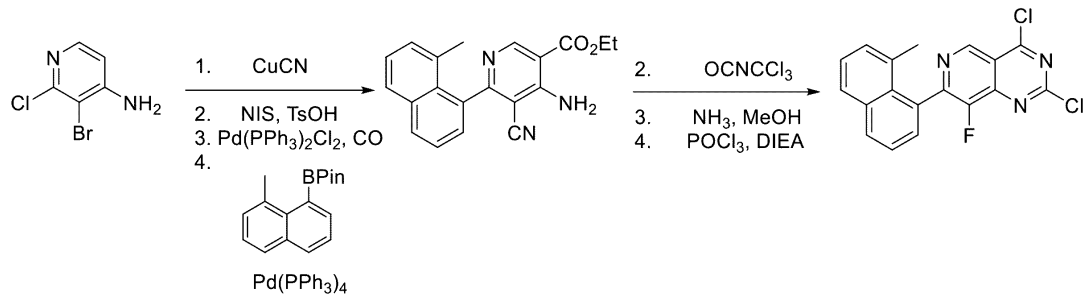
【０４５１】

ＰＯＣｌ$_3$（１１．６ｇ、７５．３ｍｍｏｌ、７ｍＬ）中の７－クロロ－８－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（７００ｍｇ、粗製）およびＤＩＥＡ（１．５３ｇ、１１．８ｍｍｏｌ、２．０６ｍＬ）の混合物を、１１０℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、２，４，７－トリクロロ－８－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２．０ｇ、粗製）を黄色油として得た。

【０４５２】

中間体Ｄ－３

【化２２８】



ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－クロロ－ピリジン－４－アミン（３．０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＣｕＣＮ（３．８９ｇ、４３．４ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を、１３０℃で１２時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣に、NH_4OH（１００ｍＬ）を添加し、混合物を１５℃で１０分間撹拌した後、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、４－アミノ－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル（１．０ｇ、５．９３ｍｍｏｌ、収率４１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１５４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０４５３】

アセトニトリル（３０ｍＬ）中の４－アミノ－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル（３．２ｇ、２０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＴｓＯＨ・H_2O（１９８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、０．０５当量）、およびＮＩＳ（７．０３ｇ、３１．３ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を、７０℃で１２時間撹拌した後、真空下で濃縮した。得られた残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ、３／１）により精製した。固体をアセトニトリル（２０ｍＬ）で粉砕し、真空下で乾燥させて、４－アミノ－２－クロロ－５－ヨード－ピリジン－３－カルボニトリル（３．０ｇ、１０．７ｍｍｏｌ、収率５２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２８０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ８．４５（ｓ，１Ｈ），５．５６（ｂｒ ｓ，２Ｈ）。

【０４５４】

エタノール（３０ｍＬ）中の４－アミノ－２－クロロ－５－ヨード－ピリジン－３－カルボニトリル（２．８ｇ、１０ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＴＥＡ（３．６５ｇ、３６．１ｍｍｏｌ、５．０２ｍＬ、３．６当量）、および$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（７０３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を、ＣＯ（５０ｐｓｉ）下で８０℃で１２時間を撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール（２０ｍＬ）で粉砕し、固体を収集し、真空下で乾燥させて、エチル４－アミノ－６－クロロ－５－シアノ－ピリジン－３－カルボキシレート（２．０ｇ、８．７８ｍｍｏｌ、収率８８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２２６。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．６３（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．３２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４５５】

ジオキサン（３０ｍＬ）およびH_2O（１０ｍＬ）中のエチル４－アミノ－６－クロロ－５－シアノ－ピリジン－３－カルボキシレート（１．７ｇ、７．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）、（８－メチル－１－ナフチル）ボロン酸（１．８２ｇ、９．７９ｍｍｏｌ、１．３当量）、$Pd(PPh_3)_4$（８７１ｍｇ、７５３μｍｏｌ、０．１当量）、およびCs_2CO_3（７．３６ｇ、２２．６ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を、N_2下で、１００℃

で６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水（１０．０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ、３／１）、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］により精製して、エチル４－アミノ－５－シアノ－６－（８－メチル－１－ナフチル）ピリジン－３－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、収率１７％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３３２。

【０４５６】

ＴＨＦ（４ｍＬ）中のエチル４－アミノ－５－シアノ－６－（８－メチル－１－ナフチル）ピリジン－３－カルボキシレート（０．４５ｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリクロロ（イソシアナト）メタン（４３６ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物を、１５℃で１０分間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をＭＢＴＥ（１０ｍＬ）で粉砕し、真空下で乾燥させて、エチル５－シアノ－６－（８－メチル－１－ナフチル）－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．７ｇ、粗製）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋２］：５２１。

【０４５７】

NH_3（１ｍＬ、ＭｅＯＨ中３０％）中のエチル５－シアノ－６－（８－メチル－１－ナフチル）－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．７ｇ、粗製）を１５℃で１０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、２，４－ジヒドロキシ－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボニトリル（０．４１ｇ、１．２５ｍｍｏｌ、２つのステップで９１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３２９。

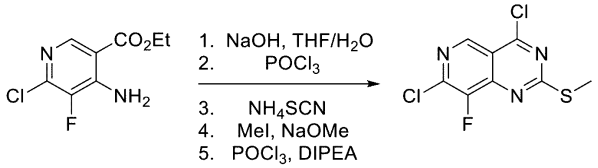
【０４５８】

$POCl_3$（６．６０ｇ、４３ｍｍｏｌ、４．０ｍＬ、７０．７当量）中の２，４－ジヒドロキシ－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボニトリル（２００ｍｇ、６０９μｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＤＩＥＡ（２３６ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、３１８μＬ、３．０当量）を０℃で加えた。混合物を１１０℃で２時間加熱し、その時点で、ＤＩＥＡのさらなる部分（１５７ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、２１２μＬ、２．０当量）を加え、３時間加熱し続けた。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、２，４－ジクロロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボニトリル（０．４ｇ、粗製）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－８］：３５７。

【０４５９】

中間体Ｄ－４

【化２２９】



ＴＨＦ（９００ｍＬ）中のエチル４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボキシレート（１００ｇ、４５７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、H_2O（４５０ｍＬ）中のＮａＯＨ（７３．２ｇ、１．８３ｍｏｌ、４当量）の溶液を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、次いで真空下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。残渣を２Ｍ　ＨＣｌでｐＨ２に酸性化し、濾過した。濾過ケーキを真空下で乾燥させ、ＤＣＭで粉砕し、真空下で乾燥させて、４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボン

酸（６７ｇ、３５２ｍｍｏｌ、収率７７％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１９１。

【０４６０】

４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボン酸（１５ｇ、７８．７ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むフラスコに、$POCl_3$（２４８ｇ、１．６１ｍｏｌ、１５０ｍＬ、２０．５当量）をゆっくりと加えた。混合物を９０℃に徐々に温め、２時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のNH_4SCN（１１．９ｇ、１５７ｍｍｏｌ、１２．０ｍＬ、２．０当量）の溶液に滴加し、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５００ｍＬ）で２０℃で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（５０．０ｍＬ）で粉砕し、真空下で乾燥させて、７－クロロ－８－フルオロ－２－チオキソ－１Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２ｇ、５０．２ｍｍｏｌ、収率６４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２３２。

【０４６１】

ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の７－クロロ－８－フルオロ－２－チオキソ－１Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オン（５５ｇ、２３７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＮａＯＭｅ（１２．８ｇ、２３７ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。混合物を１０分間撹拌した後、CH_3I（３３．７ｇ、２３７ｍｍｏｌ、１４．８ｍＬ、１．０当量）を滴加した。得られた懸濁液を２５℃で２時間撹拌した後、氷水（５００ｍＬ）に注ぎ入れた。黄色の沈殿物を濾過し、氷水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、７－クロロ－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（４２．２ｇ、１７２ｍｍｏｌ、収率７２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２４６。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝１３．２３（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）。

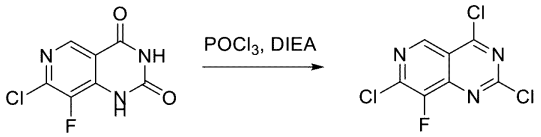
【０４６２】

$POCl_3$（２７５ｇ、１．７９ｍｏｌ、１６７ｍＬ、２２．０当量）中の７－クロロ－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（２０ｇ、８１．４ｍｍｏｌ、１当量）の懸濁液に、ＤＩＰＥＡ（２１．０ｇ、１６３ｍｍｏｌ、２８．４ｍＬ、２．０当量）を加え、反応物を９０℃に加熱し、６時間撹拌した。$POCl_3$を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈し、氷（１０００ｇ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、４，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（４，３－ｄ］ピリミジン（２２ｇ、粗製）を茶色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２６４。

【０４６３】

中間体Ｄ－５

【化２３０】



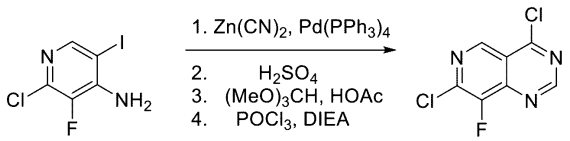
$POCl_3$（１６５ｇ、１．０８ｍｏｌ、１００ｍＬ、２３．２当量）およびＤＩＥＡ（３０．０ｇ、２３２ｍｍｏｌ、４０．４ｍＬ、５．０当量）の混合物に、７－クロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（１０ｇ、４６．４ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で何度かに分けて加えた。混合物を１１０℃で３時間撹拌した。続いて、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。得られた油を、$CHCl_3$で

共沸して、２，４，７－トリクロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１１．７ｇ、粗製）を黒色油として得た。

【０４６４】

中間体Ｄ－６

【化２３１】



ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の２－クロロ－３－フルオロ－５－ヨードピリジン－４－アミン（１０．０ｇ、３６．７ｍｍｏｌ、１．０当量）、４Å分子篩（３．００ｇ）、および$Zn(CN)_2$（５．６０ｇ、４７．７ｍｍｏｌ、３．０３ｍＬ、１．３当量）の混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（２．１２ｇ、１．８４ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。混合物を１００℃で３時間撹拌した後、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロニコチノニトリル（６．００ｇ、３２．５ｍｍｏｌ、収率８８．６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１７２。

【０４６５】

濃H_2SO_4（２０ｍＬ）中の４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロニコチノニトリル（６．００ｇ、３５．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H_2O（５０ｍＬ）で２５℃で希釈した。固体Na_2CO_3を使用して、ｐＨを８に調整し、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、減圧下で濃縮して、４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロニコチンアミド（６．５０ｇ、３３．１ｍｍｏｌ、収率９５％、純度９６．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１９０。

【０４６６】

酢酸（６０．０ｍＬ）中の４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロニコチンアミド（６．００ｇ、３１．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、トリメトキシメタン（６７．２ｇ、６３３ｍｍｏｌ、６９．４ｍＬ、２０当量）を加えた。混合物を１３５℃で４時間撹拌し、室温に冷却した。混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ×１）で洗浄し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をアセトニトリルで粉砕して、７－クロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２．８０ｇ、１４．０ｍｍｏｌ、収率４４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２００。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ８．９４（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ）。

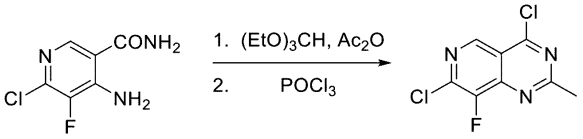
【０４６７】

ＤＩＥＡ（３．６３ｇ、２８．１ｍｍｏｌ、４．８９ｍＬ、２．０当量）および$POCl_3$（９９．０ｇ、６４６ｍｍｏｌ、６０．０ｍＬ、４６当量）中の７－クロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２．８０ｇ、１４．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を、１１０℃で３時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、４，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５．００ｇ、粗製）を黒色油として得た。

【０４６８】

中間体Ｄ－７

【化２３２】



無水酢酸（７０．０ｍＬ）中の４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロニコチンアミド（３．５０ｇ、１８．５ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、１，１，１－トリエトキシエタン（６５．９ｇ、４０６ｍｍｏｌ、７４．５ｍＬ、２２．０当量）を加えた。混合物を１８５℃で３６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H_2O（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（３００ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨを３に調整し、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、７－クロロ－８－フルオロ－２－メチルピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（８００ｍｇ、収率２０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１３．２７－１２．４７（ｍ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２１４。

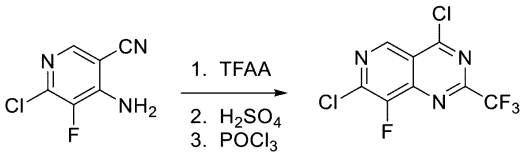
【０４６９】

トルエン（３０．０ｍＬ）中の７－クロロ－８－フルオロ－２－メチルピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（０．４０ｇ、１．８７ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＤＩＥＡ（７２６ｍｇ、５．６２ｍｍｏｌ、９７９μＬ、３．０当量）、および$POCl_3$（８６１ｍｇ、５．６２ｍｍｏｌ、５２２μＬ、３．０当量）の混合物を、１１０℃で３時間撹拌した。続いて、$POCl_3$を真空下で除去して、４，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－メチルピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（８００ｍｇ、粗製）を黒色油として得た。

【０４７０】

中間体Ｄ－８

【化２３３】



ＤＣＭ（３ｍＬ）中の４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロニコチノニトリル（１００ｍｇ、５８３μｍ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡＡ（１８４ｍｇ、８７４μｍｏｌ、１２２μＬ、１．５当量）およびＴＥＡ（１１８ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１６２μＬ、２当量）を０℃で加えた。混合物を２０℃で２０時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、Ｎ－（２－クロロ－５－シアノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（１００ｍｇ、粗製）を茶色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－１］：２６５．８。

【０４７１】

濃H_2SO_4（１ｍＬ）を、Ｎ－（２－クロロ－５－シアノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（１００ｍｇ、３７４μｍｏｌ、１．０当量）に加え、混合物を６０℃で８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ入れた。飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを７～８に調整し、次いで混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（

ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５：１）により精製して、７－クロロ－８－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（３０．０ｍｇ、収率３０％）を茶色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．７５（ｓ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－１］：２６５．８。

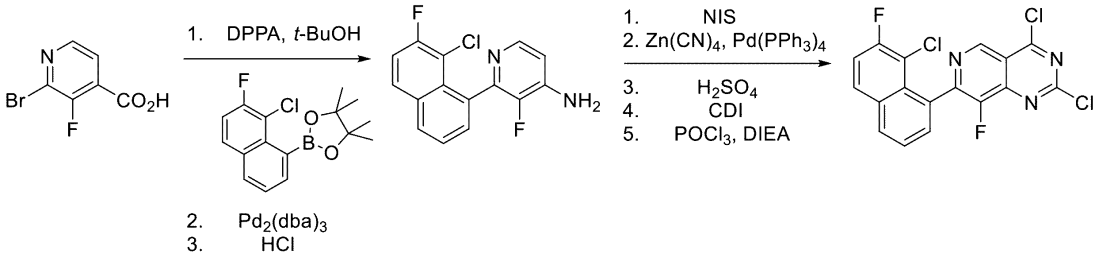
【０４７２】

トルエン（１ｍＬ）中の７－クロロ－８－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（３０．０ｍｇ、１１２μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＰＯＣｌ$_3$（５１．６ｍｇ、３３６μｍｏｌ、３１．２ｕＬ、３．０当量）およびＤＩＥＡ（４３．５ｍｇ、３３６μｍｏｌ、５８．６μＬ、３．０当量）を０℃で加えた。混合物を１１０℃で３時間撹拌し、減圧下で濃縮して、４，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３０．０ｍｇ、粗製）を茶色油として得た。

【０４７３】

中間体Ｄ－９

【化２３４】



トルエン（５０．０ｍＬ）およびｔ－ＢｕＯＨ（１８２ｇ、２．４５ｍｏｌ、２３５ｍＬ、６．００当量）中の２－ブロモ－３－フルオロイソニコチン酸（９０．０ｇ、４０９ｍｍｏｌ、１．００当量）、４Å ＭＳ（５０．０ｇ、１．００当量）、およびＴＥＡ（１２４ｇ、１．２３ｍｏｌ、１７１ｍＬ、３．００当量）の混合物を、窒素下で、１１０℃で０．５時間撹拌した。混合物を１５℃に冷却し、ＤＰＰＡ（１３５ｇ、４９１ｍｍｏｌ、１０６ｍＬ、１．２当量）をそれに加えた。混合物を１１０℃で５時間撹拌した後、水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、５０：１～５：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモ－３－フルオロピリジン－４－イル）カルバメート（５３．０ｇ、収率３９．４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２９１。

【０４７４】

１，４－ジオキサン（８００ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモ－３－フルオロピリジン－４－イル）カルバメート（４０．０ｇ、１３７ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－（８－クロロ－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（６３．２ｇ、２０６ｍｍｏｌ、１．５０当量）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（８７．５ｇ、４１２ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物に、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１２．６ｇ、１３．７ｍｍｏｌ、０．１０当量）およびＡｔａｐｈｏｓ（７．２９ｇ、２７．５ｍｍｏｌ、０．２０当量）に加えた。混合物をＮ$_2$でパージし、次いで７０℃で２時間撹拌した。続いて、反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル、５０：１～５：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－３－フルオロピリジン）－４－イル）カルバメート（５５．０ｇ、収率８１．９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３９１。

【０４７５】
ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－３－フルオロピリジン－４－イル）カルバメート（７２．０ｇ、１４７ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、３６８ｍＬ、１０．０当量）を滴加した。混合物を室温で５時間撹拌し、濃縮した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で希釈し、酢酸エチル（４００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－３－フルオロピリジン－４－アミン（４５．０ｇ、収率９９．８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２９１。

【０４７６】
氷酢酸（２７０ｍＬ）中の２－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－３－フルオロピリジン－４－アミンの混合物に、ＮＩＳ（２７．９ｇ、１２４ｍｍｏｌ、２．００当量）を加えた。この反応混合物を８０℃で５時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、大部分の酢酸を除去した。混合物を氷水（２００ｍＬ）に注ぎ入れ、この混合物を酢酸エチル（４００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液（３００ｍＬ×３）、ブライン（３００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－３－フルオロ－５－ヨードピリジン－４－アミン（２１．０ｇ、収率７７．３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４１７。

【０４７７】
ＤＭＦ（４００ｍＬ）中の２－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－３－フルオロ－５－ヨードピリジン－４－アミン（３０．０ｇ、７２．０１ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（２５．４ｇ、２１６ｍｍｏｌ、１３．７ｍＬ、３．００当量）および４Å　ＭＳ（９．００ｇ）の混合物に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８．３２ｇ、７．２０ｍｍｏｌ、０．１０当量）に加えた。混合物をN_2でパージし、１２０℃で１２時間撹拌した。続いて、反応混合物を水（２００ｍＬ）の添加によりクエンチし、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、５０：１～５：１）により精製して、４－アミノ－６－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－５－フルオロニコチノニトリル（１９．６ｇ、収率８３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３１６。

【０４７８】
H_2SO_4（５０．６ｇ、５１６ｍｍｏｌ、２７．５ｍＬ、５．０当量）中の４－アミノ－６－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－５－フルオロニコチノニトリル（３２．６ｇ、１０３ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を、４５℃で１時間撹拌した。続いて、反応混合物をH_2O（５００ｍＬ）で希釈し、固体Na_2CO_3でｐＨを８に調整した。混合物を酢酸エチル（５００ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、４－アミノ－６－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－５－フルオロニコチンアミド（３４．０ｇ、収率９６．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３３４。

【０４７９】
ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の４－アミノ－６－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－５－フルオロニコチンアミド（２３．０ｇ、６８．９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＮａＨ（５．５１ｇ、１３８ｍｍｏｌ、純度６０％、２．００当量）を０℃で少しずつ加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。この混合物に、ＣＤＩ（１６．８ｇ、１０３ｍｍｏｌ、１．５０当量）を加え、混合物を７５℃で１２時間撹拌した。続いて、反応混合物を氷水（２００ｍＬ）に注ぎ入れ、塩酸水溶液（２Ｍ）でｐＨを７に調整した。混合物を酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（

５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２０．９ｇ、収率７６．７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３６０。

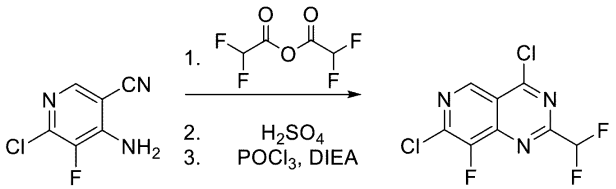
【０４８０】

トルエン（２００ｍＬ）中の７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２４．０ｇ、６６．７ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＤＩＥＡ（２５．９ｇ、２００ｍｍｏｌ、３４．９ｍＬ、３．０当量）の混合物に、$POCl_3$（６１．４ｇ、４００ｍｍｏｌ、３７．２ｍＬ、６．０当量）を０℃で加えた。混合物を１１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２，４－ジクロロ－７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（４０．０ｇ、粗製）を茶色油として得た。

【０４８１】

中間体Ｄ－１０

【化２３５】



ＤＣＭ（５．００ｍＬ）中の４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロニコチノニトリル（１５０ｍｇ、８７４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、（２，２－ジフルオロアセチル）２，２－ジフルオロアセテート（２２８ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＴＥＡ（１７７ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、２４３μＬ、２当量）を０℃で加えた。混合物を室温に温め、１６時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、Ｎ－（２－クロロ－５－シアノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド（１５５ｍｇ、粗製）を茶色油として得た。

【０４８２】

H_2SO_4（１．８４ｇ、１８．３ｍｍｏｌ、１ｍＬ、２９．６当量）中のＮ－（２－クロロ－５－シアノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド（１５５ｍｇ、６２１μｍｏｌ、１当量）を含むフラスコを、６０℃で１時間撹拌した後、室温に冷却した。混合物を氷水（１０ｍＬ）に注ぎ入れ、飽和$NaHCO_3$水溶液で中和した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、７－クロロ－２－（ジフルオロメチル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（１００ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２５０．０。

【０４８３】

トルエン（１ｍＬ）中の７－クロロ－２－（ジフルオロメチル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（１００ｍｇ、４０１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$POCl_3$（１８４ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１１２μＬ、３当量）およびＤＩＥＡ（１５５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、２０９μＬ、３当量）を０℃で加えた。混合物を１１０℃で３時間撹拌した後、室温に冷却した。混合物を減圧下で濃縮して、４，７－ジクロロ－２－（ジフルオロメチル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１０７ｍｇ、粗製）を茶色油として得た。

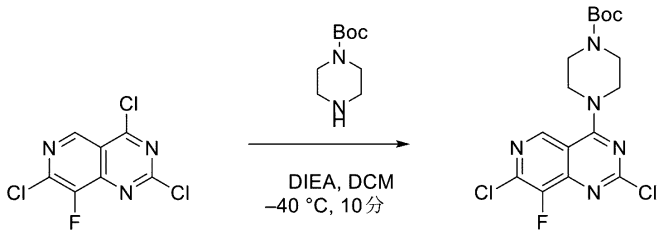
【０４８４】

上記の前述の中間体に加えて、以下の例示的な中間体Ｅ－１～Ｅ－２９を使用して、－Ｙ－Ｒ^{2}、－Ｌ－Ｒ^{4}、および／または$Ｒ^{1}$－Ｌ－Ｒ４を、式（Ｉ）のアザキナゾリンコアに結合させることができる。

【０４８５】

中間体Ｅ－１

【化２３６】

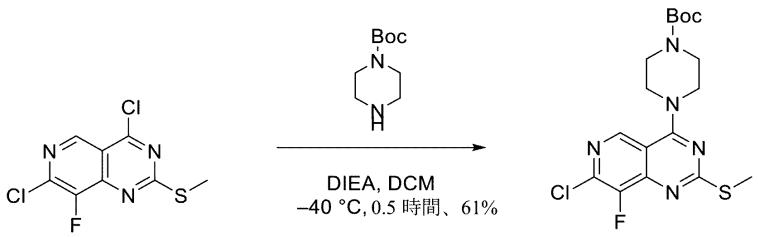


ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２，４，７－トリクロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５．８ｇ、２３．０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（５．５６ｇ、２９．９ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（８．９１ｇ、６８．９ｍｍｏｌ、１２ｍＬ、３．０当量）を加えた。混合物を－４０℃で１０分間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル　１０：１～１：１０）により精製した。得られた固体を石油エーテル／酢酸エチル（１：５、５０ｍＬ）で粉砕して、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（３．３４ｇ、８．３０ｍｍｏｌ、収率３６％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４０２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ８．８８（ｓ，１Ｈ），４．０９－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．７３－３．６６（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）。

【０４８６】

中間体Ｅ－２

【化２３７】

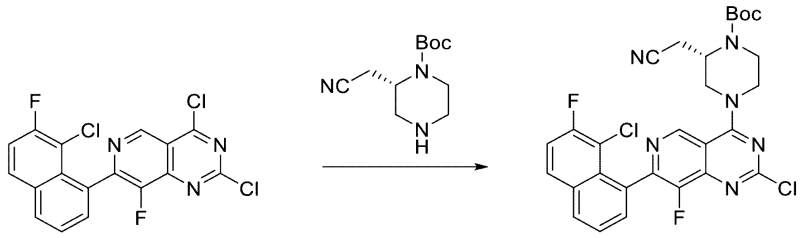


ジクロロメタン（１８ｍＬ）中の４，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（９００ｍｇ、３．４１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（６６６ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（１．１０ｇ、８．５２ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ、２．５当量）を加えた。混合物を－４０℃で０．５時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、５：１～０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－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（９５０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ、収率６１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４１４。

【０４８７】

中間体Ｅ－３

【化２３８】



ジクロロメタン（５００ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（４０．０ｇ、１０１ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、ＤＩＥＡ（６５．２ｇ、５０４ｍｍｏｌ、８７．８ｍＬ、５．００当量）およびｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２７．３ｇ、１２１ｍｍｏｌ、１．２０当量）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した後、$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、５０：１～０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－クロロ－７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３６ｇ、収率７９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５８５。

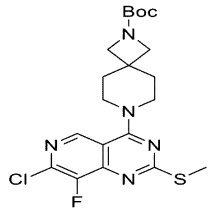
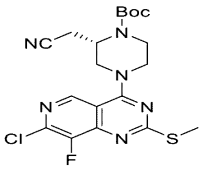
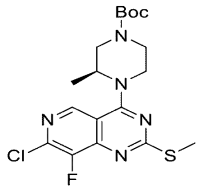
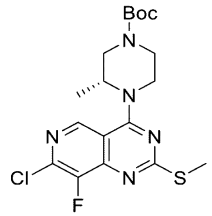
【０４８８】

一般的な反応スキームおよび中間体Ｅ１～Ｅ３の教示に従って、中間体Ｅ－４～Ｅ－２９を表１に示すように調製した。

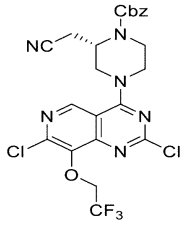
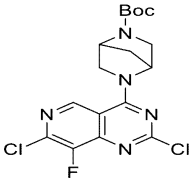
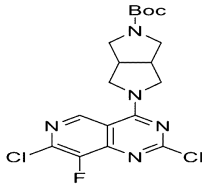
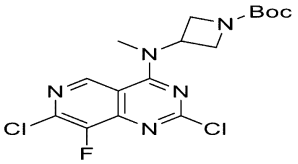
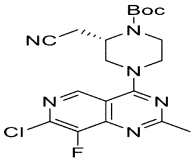
【表２－１】

表１

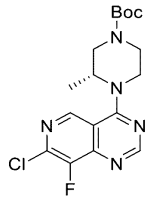
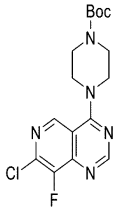
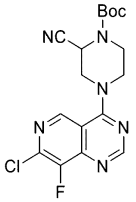
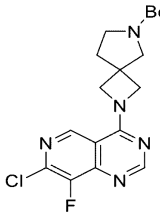
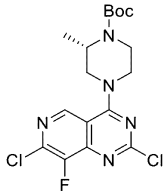
中間体Ｅ－４～Ｅ－２９

中間体番号	構造	特性データ
E-4	 tert-ブチル 7-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(メチルチオ)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-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:454
E-5	 tert-ブチル(S)-4-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(メチルチオ)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	LCMS [ESI, M+1]:453
E-6	 tert-ブチル(S)-4-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(メチルチオ)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	LCMS [ESI, M+1]:428
E-7	 tert-ブチル(R)-4-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(メチルチオ)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	LCMS [ESI, M+1]:428

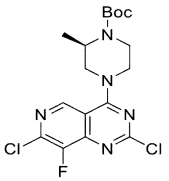
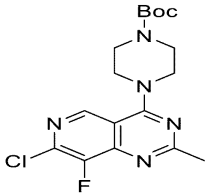
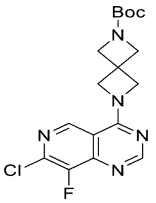
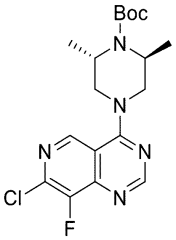
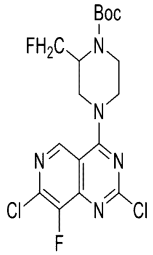
【表２－２】

E-8	 ベンジル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2,7-ジクロロ-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:555
E-9	 tert-ブチル 5-(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)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:414
E-10	 tert-ブチル 5-(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)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:428
E-11	 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)アゼチジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:402
E-12	 tert-ブチル(S)-4-(7-クロロ-8-フルオロ-2-メチルピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:421

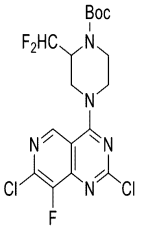
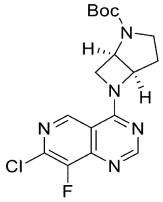
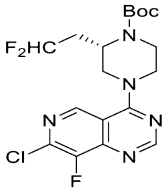
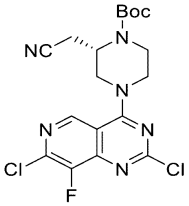
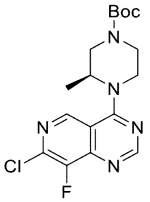
【表２－３】

E-13	 tert-ブチル(R)-4-(7-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	LCMS [ESI, M+1]:382
E-14	 tert-ブチル 4-(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	LCMS [ESI, M+1]:368
E-15	 tert-ブチル 4-(7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-シアノピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:393
E-16	 tert-ブチル 2-(7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:394
E-17	 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)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:416

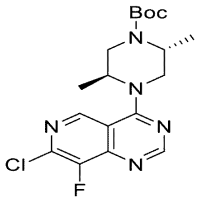
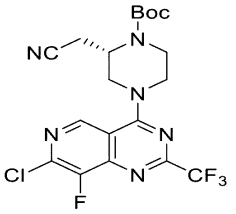
【表２－４】

E-18	 tert-ブチル(R)-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)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:416
E-19	 tert-ブチル 4-(7-クロロ-8-フルオロ-2-メチルピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:421
E-20	 tert-ブチル 6-(7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 4.71 (br s, 4H), 4.22 (s, 4H), 1.46 (s, 9H)
E-21	 tert-ブチル(2S,6S)-4-(7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:396 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 4.39-4.19 (m, 4H), 3.98 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
E-22	 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)-2-(フルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:434

【表２－５】

E-23	 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)-2-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:452
E-24	 tert-ブチル(1R,5R)-6-(7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:380
E-25	 tert-ブチル(S)-4-(7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(2,2-ジフルオロエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:432
E-26	 tert-ブチル(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	LCMS [ESI, M+1]:441
E-27	 tert-ブチル(S)-4-(7-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	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.41 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 1H), 4.04-3.85 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.26-3.01 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 12H)

【表２－６】

E-28	 tert-ブチル(2R,5S)-4-(7-クロロ-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:396
E-29	 tert-ブチル(S)-4-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)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	LCMS [ESI, M+1]:475

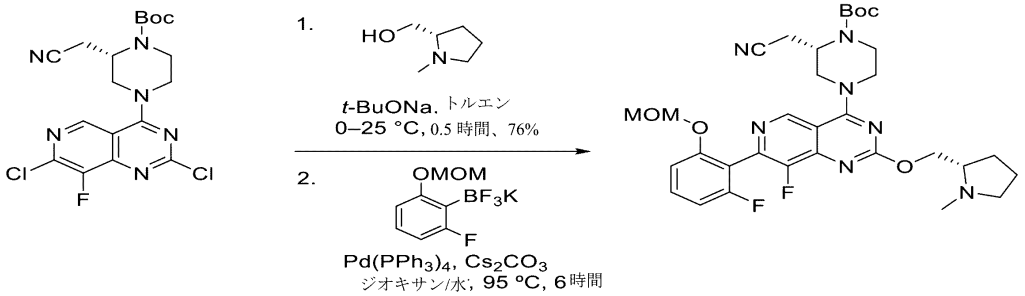
【０４８９】

上記の前述の中間体に加えて、以下の例示的な中間体Ｆ－１～Ｆ－１６５を使用して、Ｒ^{1}を、式（Ｉ）のアザキナゾリンコアに結合させることができる。

【０４９０】

中間体Ｆ－１

【化２３９】



ジオキサン（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（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（７００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＤＩＥＡ（６１５ｍｇ、４．７６ｍｍｏｌ、８２９μＬ、３．０当量）および［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（３６５ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ、３７７μＬ、２．０当量）を２５℃で加えた。混合物を８０℃で８時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（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（５５０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、収率６６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５２０。

【０４９１】

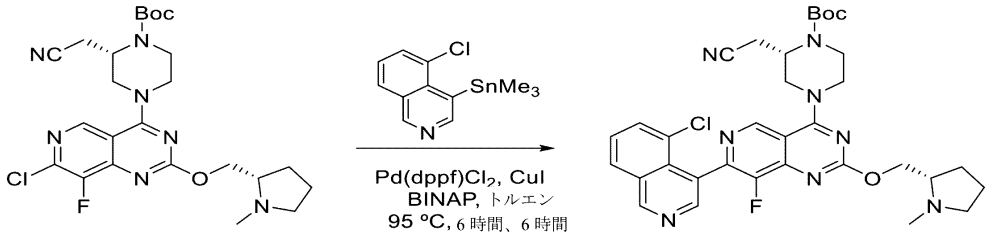
ジオキサン（１２．０ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（４．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル

）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（５００ｍｇ、９６１μｍｏｌ、１．０当量）およびカリウムトリフルオロ（２－フルオロ－６－（メトキシメトキシ）フェニル）ボラート（３７８ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物に、Cs_2CO_3（９４０ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ、３．０当量）および$Pd(PPh_3)_4$（２２２ｍｇ、１９２μｍｏｌ、０．２当量）を１０℃で添加した。混合物を１００℃で１４時間撹拌し、次いで４０℃で減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル　３：１から石油エーテル／酢酸エチル／エタノール（２体積／体積％NH_4OH）、４：３：１）により精製した。生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］によりさらに精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（２－フルオロ－６－（メトキシメトキシ）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（２１０ｍｇ、２９４μｍｏｌ、収率３１％、純度９０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．１１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄｔ，Ｊ＝６．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２５－５．１６（ｍ，１Ｈ），５．１５－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．３３（ｍ，３Ｈ），４．１９－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），３．１１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄｔ，Ｊ＝７．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）。

【０４９２】

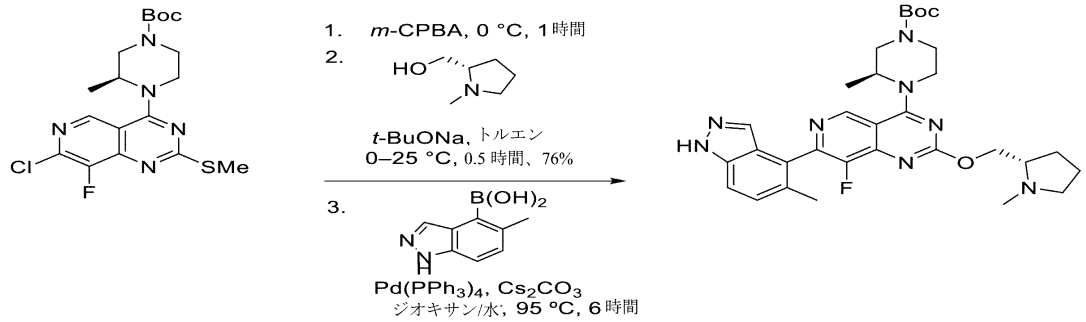
中間体Ｆ－２

【化２４０】



トルエン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（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（５００ｍｇ、９６２μｍｏｌ、１．０当量）、（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル－スタンナン（６２８ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、２．０当量）、ＣｕＩ（５４．９ｍｇ、２８８μｍｏｌ、０．３当量）およびＢＩＮＡＰ（１２０ｍｇ、１９２ｕｍｏｌ、０．２当量）の混合物に、窒素下で、$Pd(dppf)Cl_2$（７０．４ｍｇ、９６．２μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を、窒素下で、９０℃で６時間加熱し、濾過し、酢酸エチル（１３ｍＬ）および水（１３ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（１２ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（５－クロロイソキノリン－４－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（３７７ｍｇ、５７４μｍｏｌ、収率６０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１

］：６４７。
【０４９３】
中間体Ｆ－３
【化２４１】



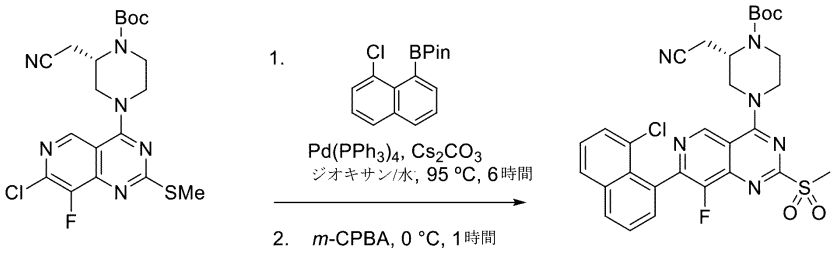
酢酸エチル（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（メチルチオ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（８５４ｍｇ、４．２１ｍｍｏｌ、８５％、１．８当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した後、ｍ－ＣＰＢＡ（２３７ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、純度８５％、０．５当量）の別の部分を加えた。混合物を０℃でさらに３０分間撹拌し、次いで飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（メチルスルホニル）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（０．６２ｇ、１．１７ｍｍｏｌ、収率５０％、純度８７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４６０。
【０４９４】
トルエン（１２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（メチルスルホニル）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（５７０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）および［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（２８５ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、２９４μＬ、２．０当量）の溶液に、４Å分子篩（２００ｍｇ）を加えた。懸濁液を１０℃で３０分間撹拌し、続いて、ｔ－ＢｕＯＮａ（２３８ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌し、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（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）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３２０ｍｇ、６４６μｍｏｌ、収率５２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．７２（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．１８－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。
【０４９５】
ジオキサン（６ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１．２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（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）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、６０６μｍｏｌ、１．０当量）および（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ボロン酸（２１３ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７０．０ｍｇ、６０．６μｍｏｌ、０．１当量）およびCs_2CO_3（３９５ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を、窒素下で、９５℃で６時間加熱した。混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－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）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２８０ｍｇ、４７４μｍｏｌ、収率７８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．２３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．３４－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．５１（ｓ，１２Ｈ）。

【０４９６】

中間体Ｆ－４

【化２４２】



ジオキサン（５０．０ｍＬ）およびH_2O（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－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（２．１ｇ、４．６４ｍｍｏｌ、１．０当量）および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－ジオキサンボロラン（１．８７ｇ、６．９５ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、Cs_2CO_3（４．５３ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、３当量）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２．６８ｇ、２．３２ｍｍｏｌ、０．５当量）を加えた。系を窒素でフラッシュし、次いで１００℃に５時間加熱した。反応混合物を水５０．０ｍＬで希釈し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０．０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、５：１～３：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－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（１．００ｇ、１．６２ｍｍｏｌ、収率３５％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５７９。

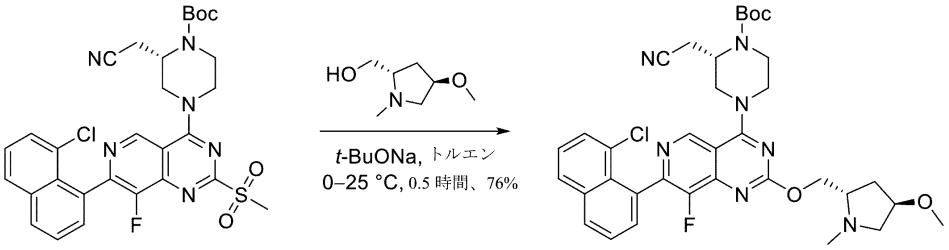
【０４９７】

酢酸エチル（４０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－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（２．４ｇ、４．１４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（２．６８ｇ、１２．４ｍｍｏｌ、純度８０％、３．０当量）を何度かに分けて０℃で加えた。混合物を０℃で２時間撹拌し、飽和$NaHSO_3$水溶液（３０．０ｍＬ）および酢酸エチル（６０．０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液（３０．０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ中０．１％ＦＡ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－メチルスルホニル－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（２．１ｇ、３．４１ｍｍｏｌ、収率８２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６１１。

【０４９８】

中間体Ｆ－５

【化２４３】

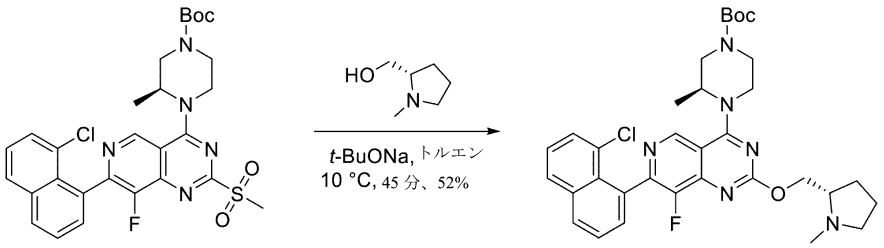


トルエン（６．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（メチルスルホニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２７０ｍｇ、４４２μｍｏｌ、１．００当量）および（（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチルピロリジン－２－イル）メタノール（１９２ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物に、窒素雰囲気下で、ｔ－ＢｕＯＮａ（１２７ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、３．００当量）を０℃で一度に加えた。混合物を室温で３０分間撹拌し、続いて、酢酸エチル（３０．０ｍＬ）で希釈した。２Ｍ　ＨＣｌでｐＨを約８に０℃で中和し、混合物を酢酸エチル（１０．０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水（１５．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、飽和$NaHCO_3$溶液（５．００ｍＬ）で中和し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ×２）で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、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－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチルピロジジン－２－イル）メトキシピリド［３，４－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（２２７ｍｇ、３３６μｍｏｌ、収率７６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６７６。

【０４９９】

中間体Ｆ－６

【化２４４】



トルエン（１２ｍＬ）中の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－（メチルスルホニル）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（５７０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）および（Ｓ）－（１－メチルピロリジン－２－イル）メタノール（２８５ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、２９４μＬ、２．０当量）の溶液に、４Å分子篩（２００ｍｇ）を加えた。懸濁液を１０℃で０．５時間撹拌した。続いて、ｔ－ＢｕＯＮａ（２３８ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、２．０当量）を、混合物に０℃で加え、１０分間撹拌し続けた。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、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－（（（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）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３２０ｍｇ、６４６μｍｏｌ、収率５２％）を黄色固体として得た。

【０５００】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．７２（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．１８－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

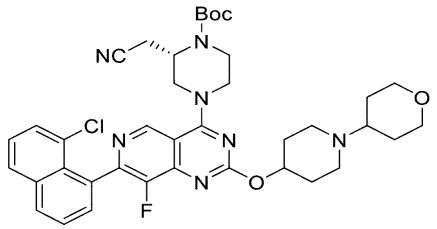
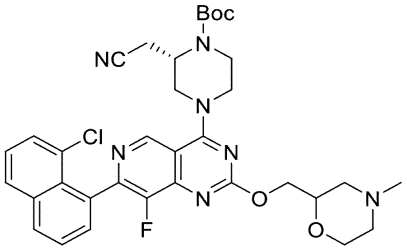
【０５０１】

一般的な反応スキームおよび中間体Ｆ１～Ｆ３の教示に従って、中間体Ｆ－７～Ｆ－１３７を表２に示すように調製した。

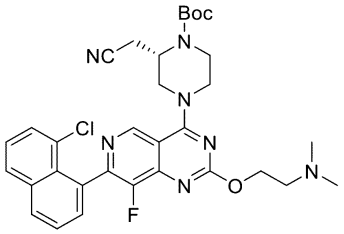
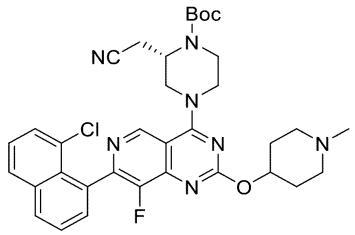
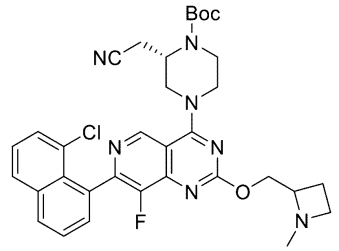
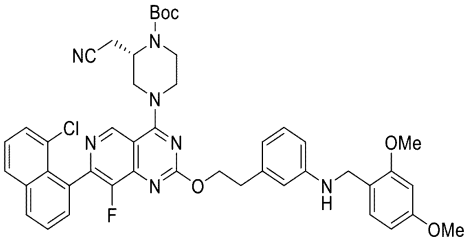
【表３－１】

表２

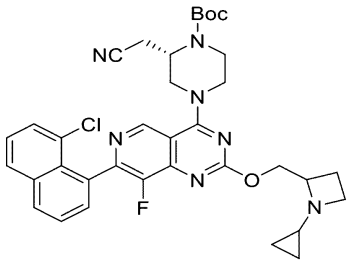
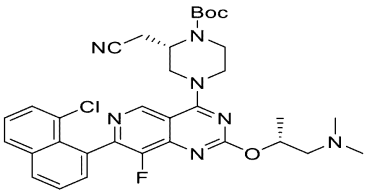
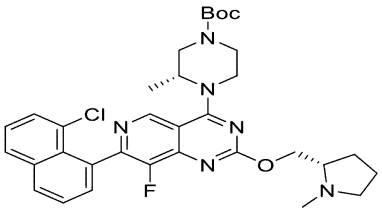
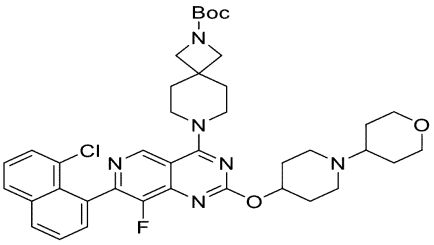
中間体Ｆ－７～Ｆ－１３７

中間体番号	構造	特性データ
F-7	 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-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:716
F-8	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((4-メチルモルホリン-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	LCMS [ESI, M+1]:662

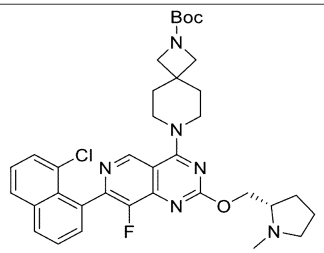
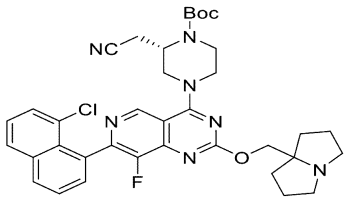
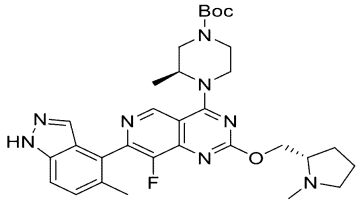
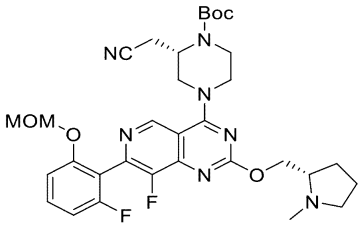
【表３－２】

F-9	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:620
F-10	 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-メチルピペラジン-4-イル)オキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:646
F-11	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-メチルアゼチジン-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	LCMS [ESI, M+1]:632
F-12	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(3-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)フェネトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:818

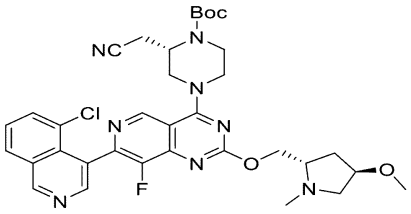
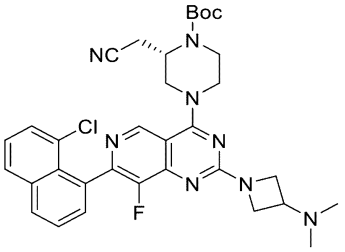
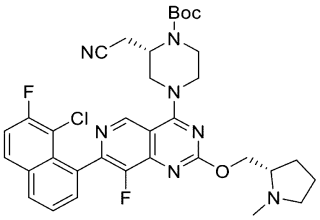
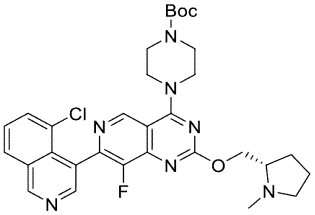
【表３－３】

F-13	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((1-シクロプロピルアゼチジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:658
F-14	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(((R)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:620
F-15	 tert-ブチル(R)-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)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:621
F-16	 tert-ブチル 7-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)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-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:717

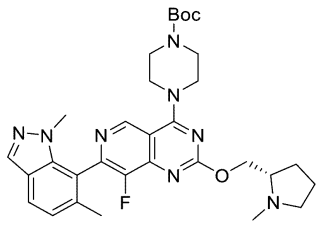
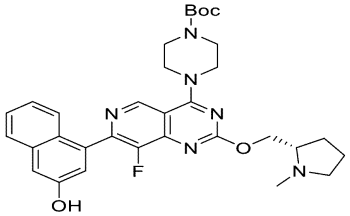
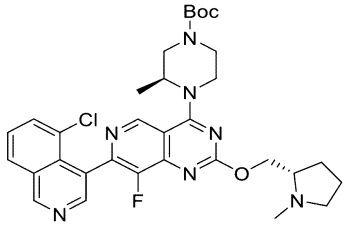
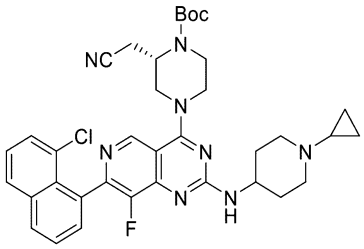
【表３－４】

F-17	 tert-ブチル(S)-7-(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)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:647
F-18	 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-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:672
F-19	 tert-ブチル(3S)-4-(8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-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)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.23 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99-4.81 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 4.4, 10.8 Hz, 1H), 4.50-4.32 (m, 2H), 4.30-4.14 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.33-3.07 (m, 3H), 2.7-2.68 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.39 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.51 (s, 12H)
F-20	 tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:672

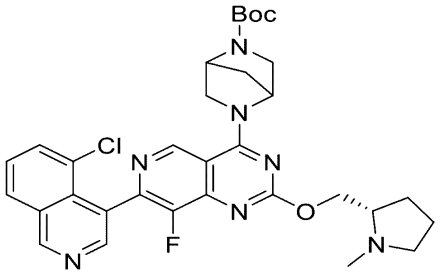
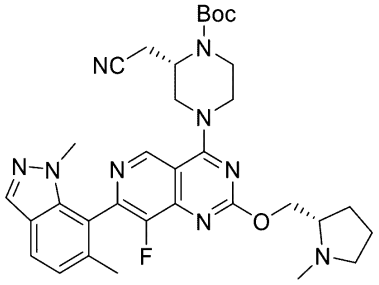
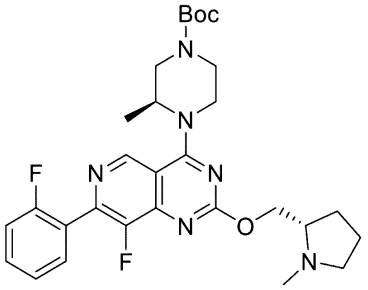
【表３－５】

F-21	 tert-ブチル(S)-4-(7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,4R)-4-メトキシ-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	LCMS [ESI, M+1]:677
F-22	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:631
F-23	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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	LCMS [ESI, M+1]:664
F-24	 tert-ブチル(S)-4-(7-(5-クロロイソキノリン-4-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	LCMS [ESI, M+1]:608

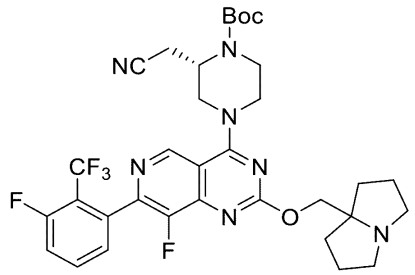
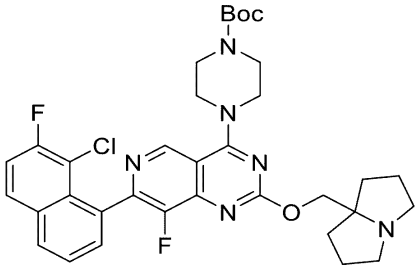
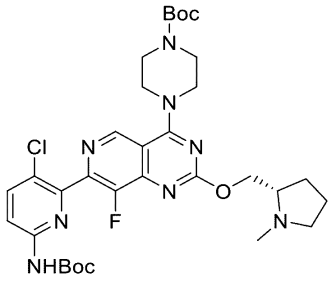
【表３－６】

F-25	 tert-ブチル 4-(7-(1,6-ジメチル-1H-インダゾール-7-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	LCMS [ESI, M+1]:591
F-26	 tert-ブチル(S)-4-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-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	LCMS [ESI, M+1]:608
F-27	 tert-ブチル(S)-4-(7-(5-クロロイソキノリン-4-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)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:622
F-28	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((1-シクロプロピルピペラジン-4-イル)アミノ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:671

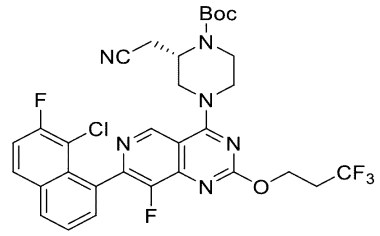
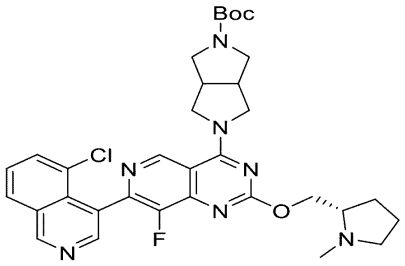
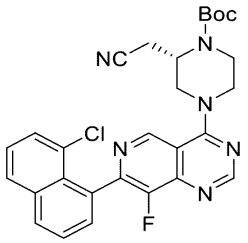
【表３－７】

F-29	 tert-ブチル 5-(7-(5-クロロイソキノリン-4-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)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:620
F-30	 tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-(7-(1,6-ジメチル-1H-インダゾール-7-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	LCMS [ESI, M+1]:630
F-31	 tert-ブチル(S)-4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-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)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:555

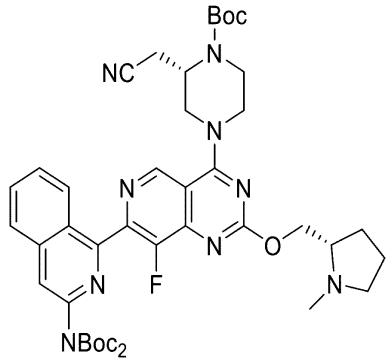
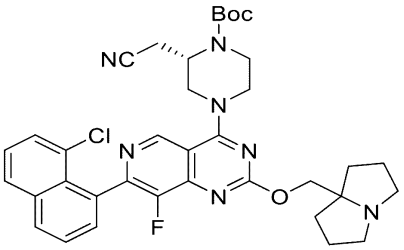
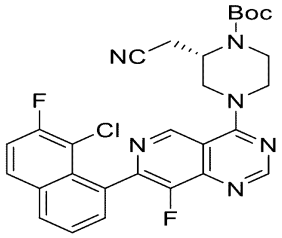
【表３－８】

F-32	 tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-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-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:674
F-33	 tert-ブチル 4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:551
F-34	 tert-ブチル(S)-4-(7-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-クロロピリジン-2-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	LCMS [ESI, M+1]:608

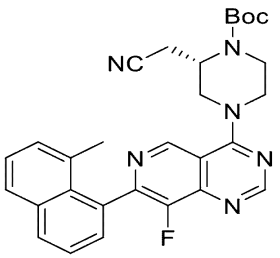
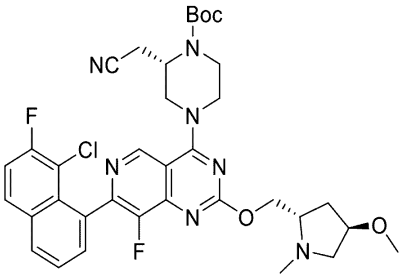
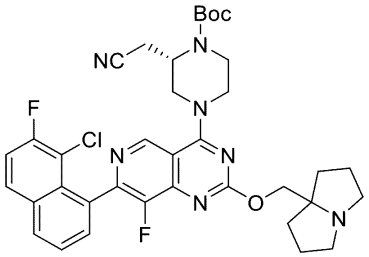
【表３－９】

F-35	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:663
F-36	 tert-ブチル 5-(7-(5-クロロイソキノリン-4-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)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:634
F-37	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:533

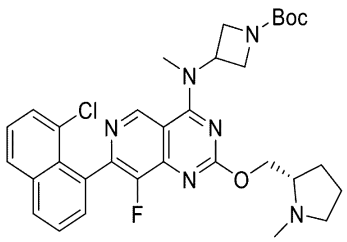
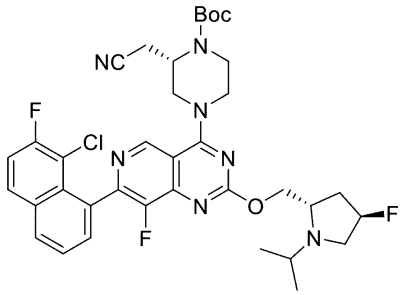
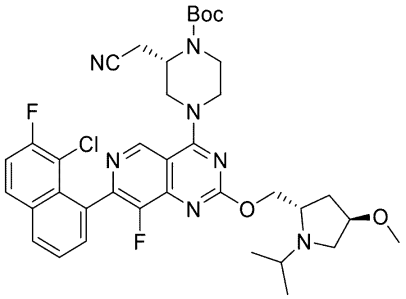
【表３－１０】

F-38	 tert-ブチル(S)-4-(7-(3-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-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	LCMS [ESI, M+1]:828 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.16 (s, 1H), 7.98 - 7.73 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 3H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.91 - 2.67 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.41 (s, 18H)
F-39	 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-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:672
F-40	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:551

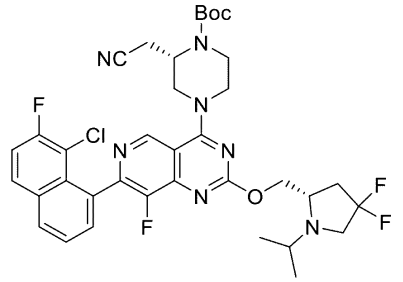
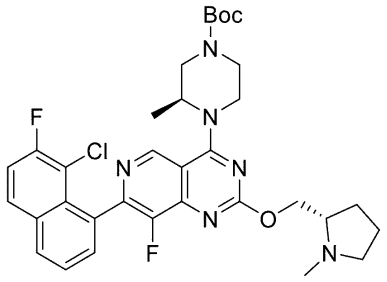
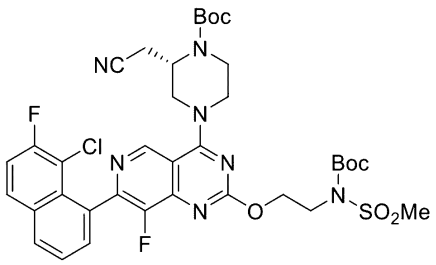
【表３－１１】

F-41	 tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(8-フルオロ-7-(8-メチルナフタレン-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	LCMS [ESI, M+1]:513
F-42	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,4R)-4-メトキシ-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	LCMS [ESI, M+1]:694
F-43	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:690

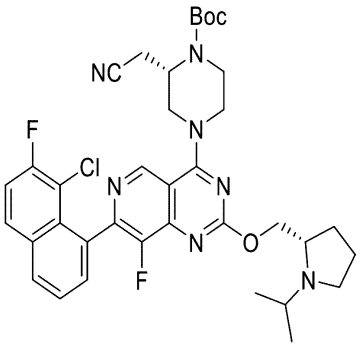
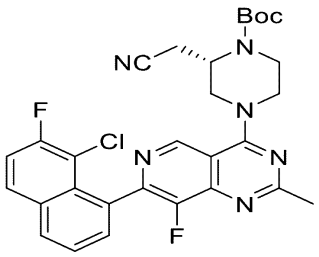
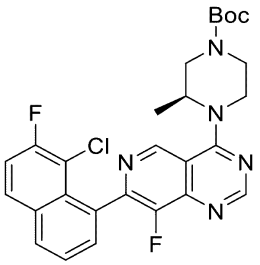
【表３－１２】

F-44	 tert-ブチル(S)-3-((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)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:507
F-45	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((2S,4R)-4-フルオロ-1-イソプロピルピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:710
F-46	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((2S,4R)-1-イソプロピル-4-メトキシピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:722

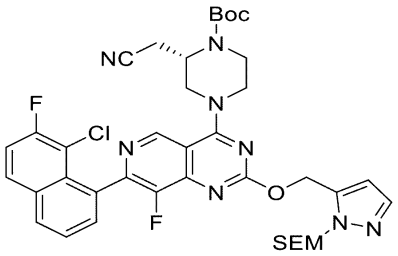
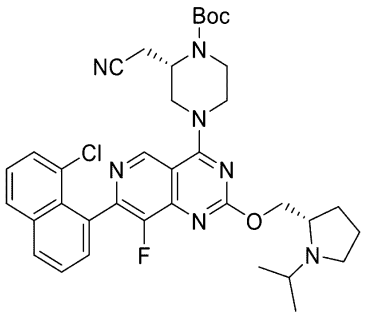
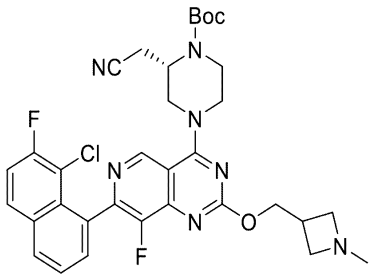
【表３－１３】

F-47	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-4,4-ジフルオロ-1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:728
F-48	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:639
F-49	 tert-ブチル(S)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニル)メチルスルホンアミド)エトキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:788

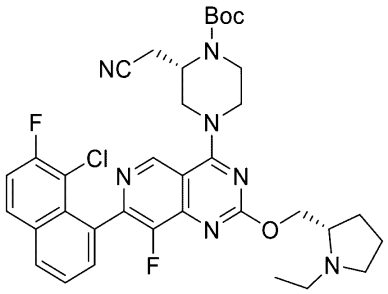
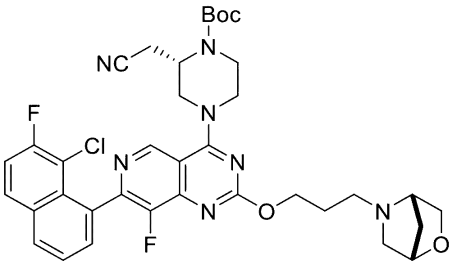
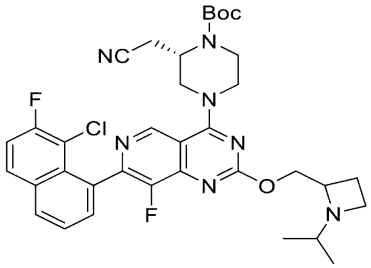
【表３－１４】

F-50	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-イソプロピルピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:692
F-51	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-メチルピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:565
F-52	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:426

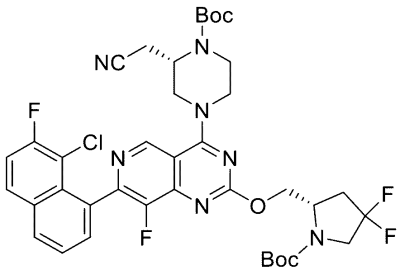
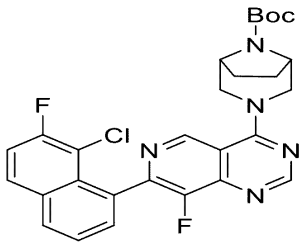
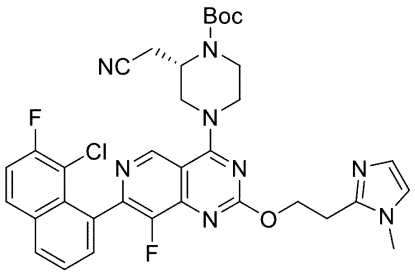
【表３－１５】

F-53	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-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	LCMS [ESI, M+1]:777
F-54	 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-(((S)-1-イソプロピルピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:774
F-55	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-メチルアゼチジン-3-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	LCMS [ESI, M+1]:650

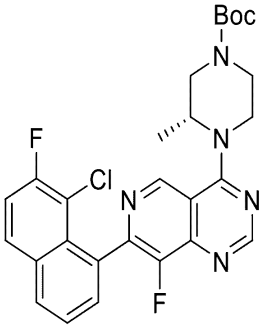
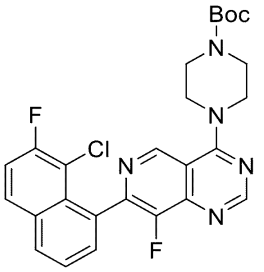
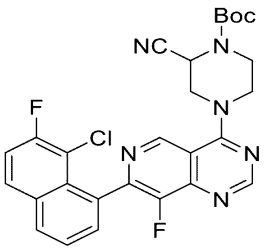
【表３－１６】

F-56	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-エチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:678
F-57	 tert-ブチル(S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:706
F-58	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-イソプロピルアゼチジン-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	LCMS [ESI, M+1]:578

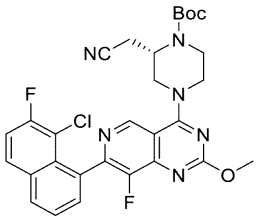
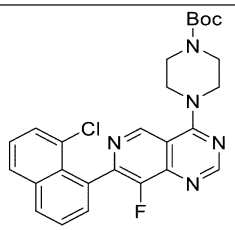
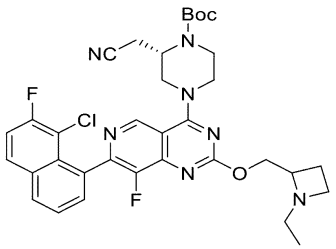
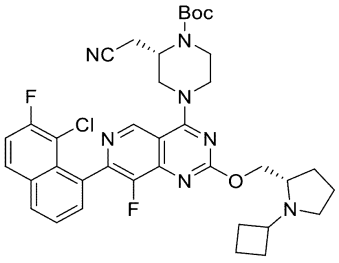
【表３－１７】

F-59	 tert-ブチル(S)-4-(2-(((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:586
F-60	 tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:438
F-61	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:675

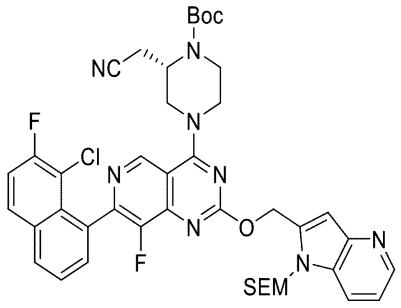
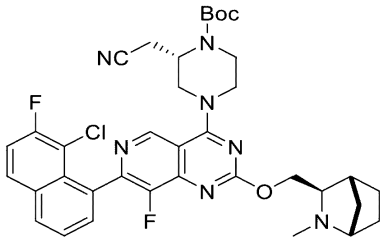
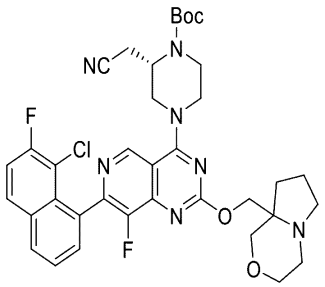
【表３－１８】

F-62	 tert-ブチル(R)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:526 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30-7.98 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 4.40-4.16 (m, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.32-3.13 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.46 (s, 3H)
F-63	 tert-ブチル 4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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	LCMS [ESI, M+1]:512
F-64	 tert-ブチル 4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-シアノピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:536

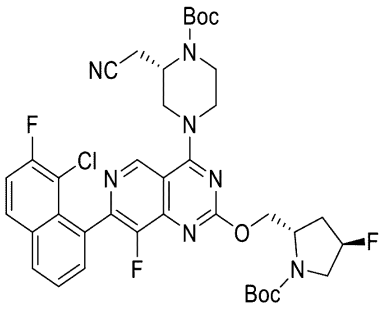
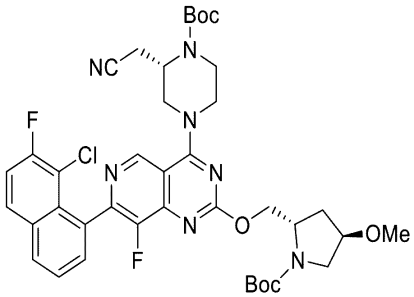
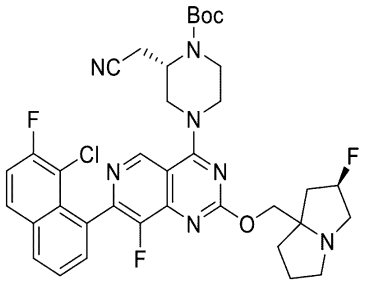
【表３－１９】

F-65	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-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	LCMS [ESI, M+1]:581
F-66	 tert-ブチル 4-(7-(8-クロロナフタレン-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	LCMS [ESI, M+1]:494
F-67	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((1-エチルアゼチジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:664
F-68	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-シクロブチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:704

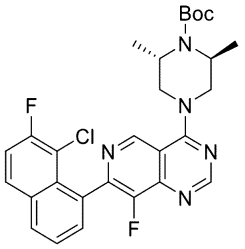
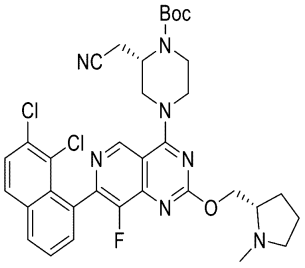
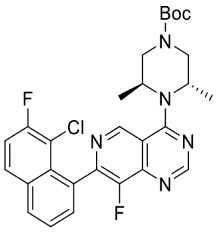
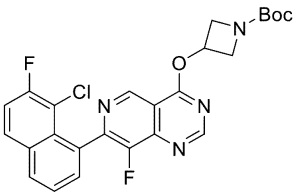
【表３－２０】

F-69	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:827
F-70	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((1S,3R,4R)-2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-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	LCMS [ESI, M+1]:690
F-71	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-8a(6H)-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	LCMS [ESI, M+1]:706

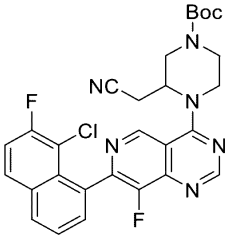
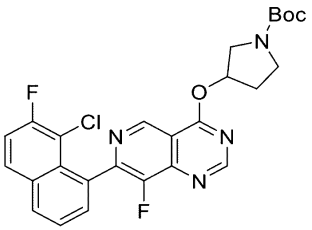
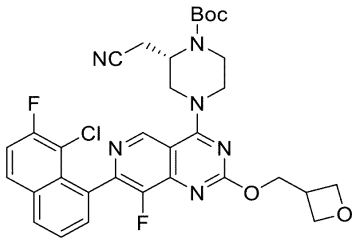
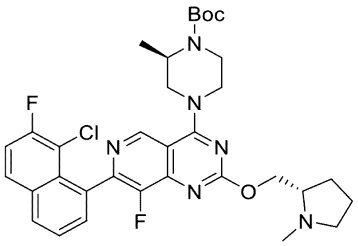
【表３－２１】

F-72	 tert-ブチル(S)-4-(2-(((2S,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:768
F-73	 tert-ブチル(S)-4-(2-(((2S,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:780
F-74	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:708

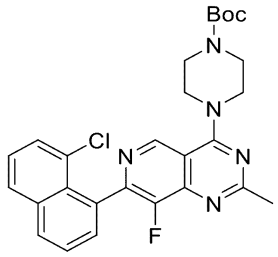
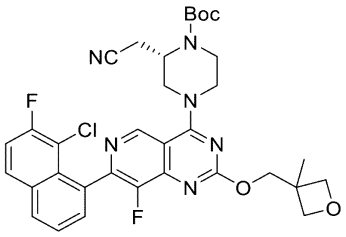
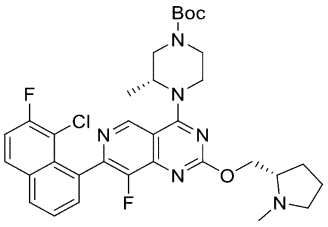
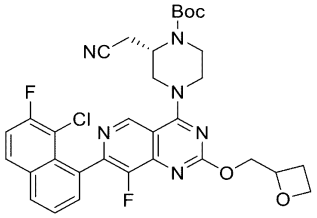
【表３－２２】

F-75	 tert-ブチル(2S,6S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:540
F-76	 tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(7-(7,8-ジクロロナフタレン-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-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:680
F-77	 tert-ブチル(3S,5S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:540
F-78	 tert-ブチル 3-((7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:499

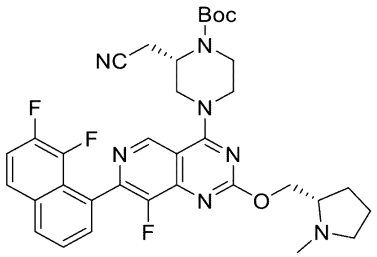
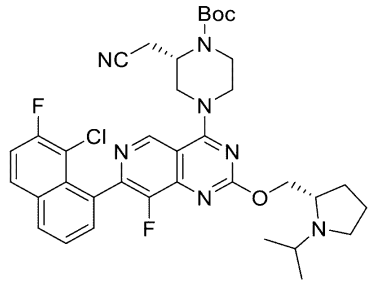
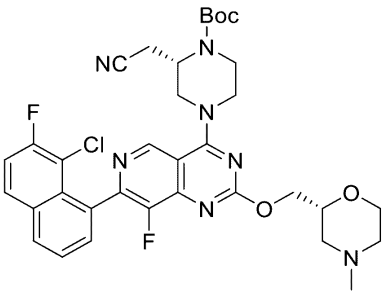
【表３－２３】

F-79	 tert-ブチル 4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:551
F-80	 tert-ブチル 3-((7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:513
F-81	 *t* tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(オキセタン-3-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	LCMS [ESI, M+1]:637
F-82	 tert-ブチル(R)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:639

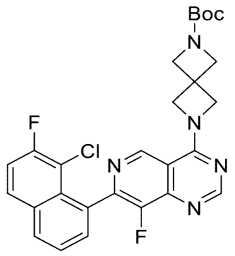
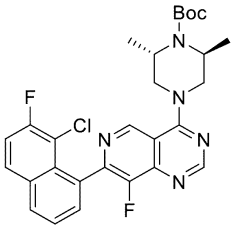
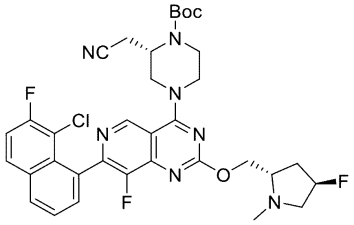
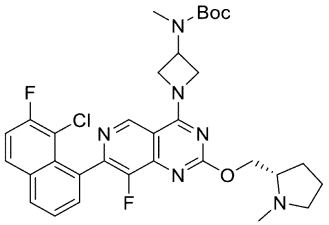
【表３－２４】

F-83	 tert-ブチル 4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-メチルピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:408
F-84	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-メチルオキセタン-3-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	LCMS [ESI, M+1]:651
F-85	 tert-ブチル(R)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:639
F-86	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(オキセタン-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	LCMS [ESI, M+1]:637

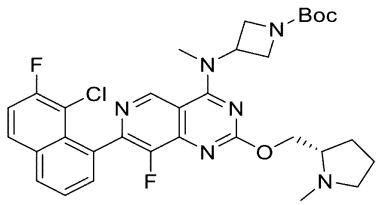
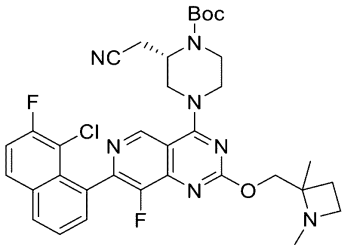
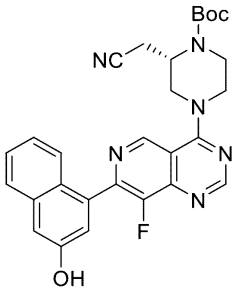
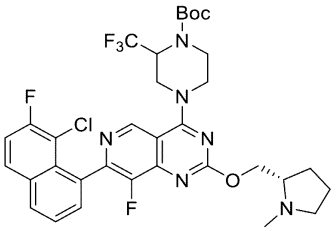
【表３－２５】

F-87	 tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(7-(7,8-ジフルオロナフタレン-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-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:648 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 9.09 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 1H), 4.74-4.55 (m, 2H), 4.54-4.35 (m, 3H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 5H), 1.55-1.51 (m, 9H)
F-88	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-イソプロピルピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:692 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 9.06 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.58-4.34 (m, 3H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.06-2.71 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.20-1.14 (m, 3H), 1.09 (br d, J = 6.4 Hz, 3H)
F-89	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((R)-4-メチルモルホリン-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	LCMS [ESI, M+1]:680 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 9.08 (s, 1H), 8.01 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.71-4.36 (m, 6H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 1H), 2.99-2.60 (m, 5H), 2.37-2.29 (m, 3H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)

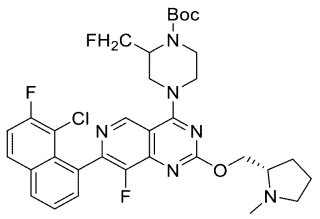
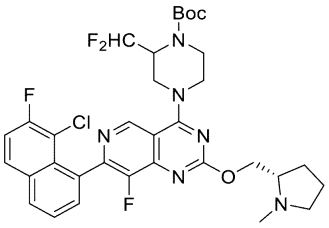
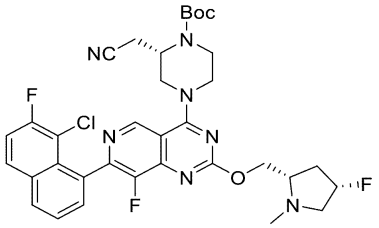
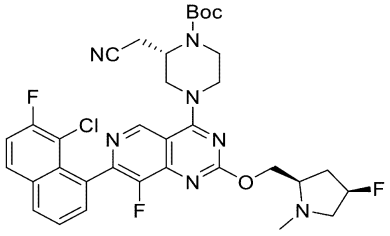
【表３－２６】

F-90	 tert-ブチル 6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:524
F-91	 tert-ブチル(2S,6S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:540
F-92	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((2S,4R)-4-フルオロ-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	LCMS [ESI, M+1]:682
F-93	 tert-ブチル(S)-(1-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート	LCMS [ESI, M+1]:625

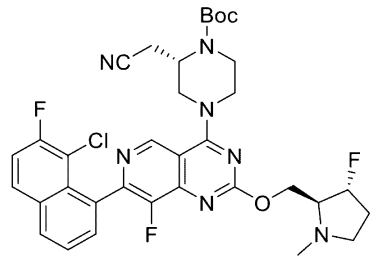
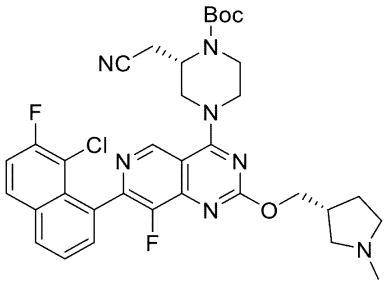
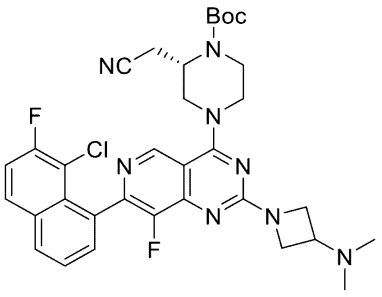
【表３－２７】

F-94	 tert-ブチル(S)-3-((7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:625
F-95	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((1,2-ジメチルアゼチジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:664
F-96	 tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-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	LCMS [ESI, M+1]:515
F-97	 tert-ブチル 4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:693

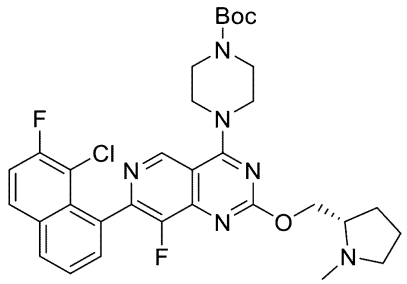
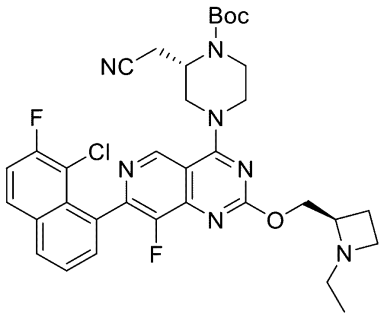
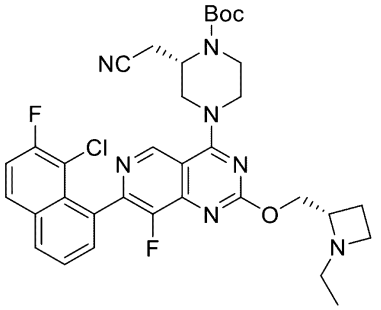
【表３－２８】

F-98	 tert-ブチル 4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-(フルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:657
F-99	 tert-ブチル 4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:675
F-100	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((2S,4S)-4-フルオロ-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	LCMS [ESI, M+1]:682
F-101	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((2R,4R)-4-フルオロ-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	LCMS [ESI, M+1]:682

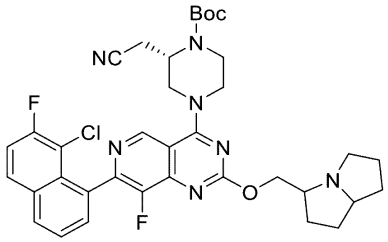
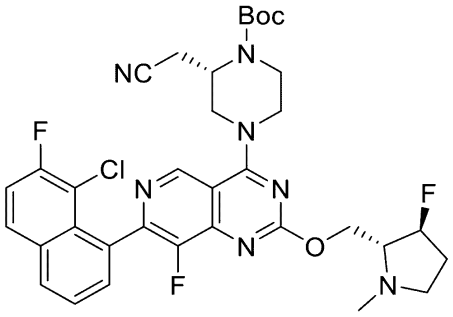
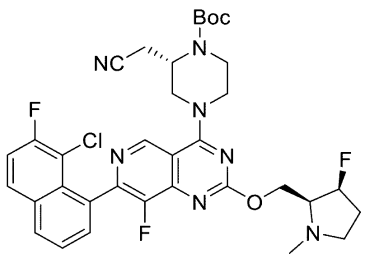
【表３－２９】

F-102	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((2S,3R)-3-フルオロ-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	LCMS [ESI, M+1]:682
F-103	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((R)-1-メチルピロリジン-3-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	LCMS [ESI, M+1]:664
F-104	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-8-フルオロピリド[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	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.69-7.50 (m, 2H), 7.38 (td, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 1H), 4.39-3.95 (m, 6H), 3.70-3.44 (m, 2H), 3.42-3.10 (m, 2H), 2.93-2.61 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.52 (s, 9H)

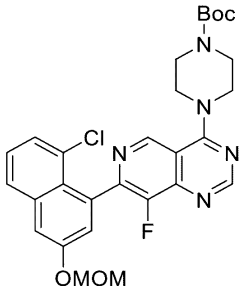
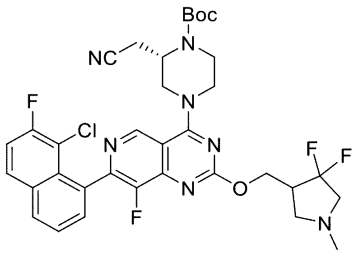
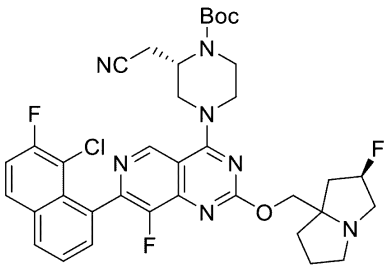
【表３－３０】

F-105	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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	LCMS [ESI, M+1]:625
F-106	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((R)-1-エチルアゼチジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:664
F-107	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-エチルアゼチジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:664

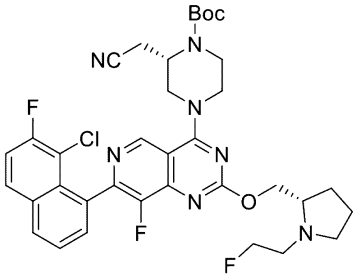
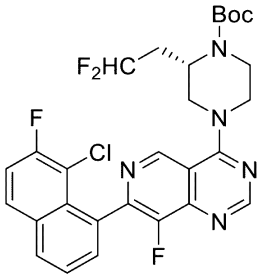
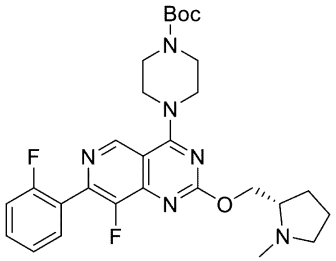
【表３－３１】

F-108	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-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	LCMS [ESI, M+1]:690
F-109	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((2R,3S)-3-フルオロ-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	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.41 (td, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.30-5.05 (m, 1H), 4.76-4.57 (m, 2H), 4.54-4.33 (m, 3H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.63-3.36 (m, 1H), 3.14-2.91 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.56 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)
F-110	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((2S,3S)-3-フルオロ-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	LCMS [ESI, M+1]:682

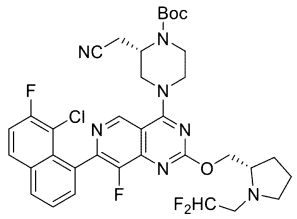
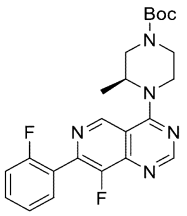
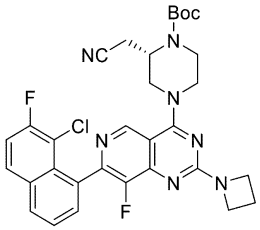
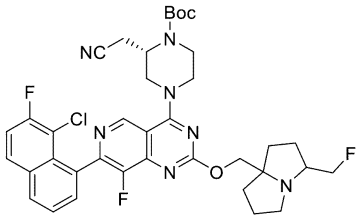
【表３－３２】

F-111	 tert-ブチル 4-(7-(8-クロロ-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	LCMS [ESI, M+1]:554
F-112	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((4,4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:700
F-113	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:708

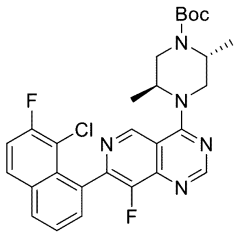
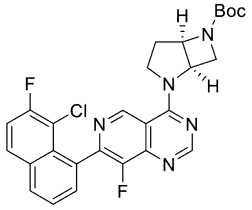
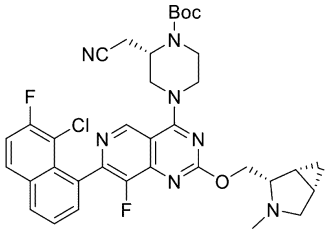
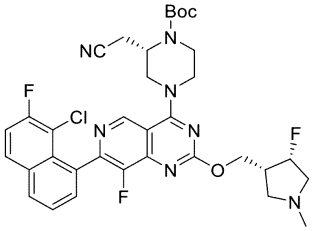
【表３－３３】

F-114	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-(2-フルオロエチル)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	LCMS [ESI, M+1]:697
F-115	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(2,2-ジフルオロエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:576
F-116	 tert-ブチル(S)-4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-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	LCMS [ESI, M+1]:541

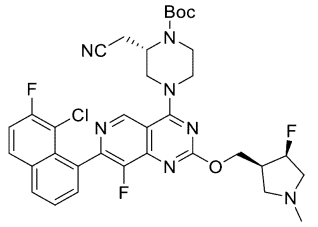
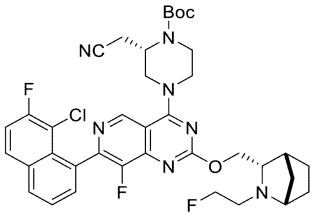
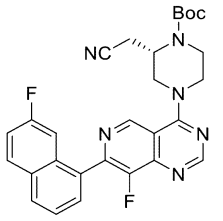
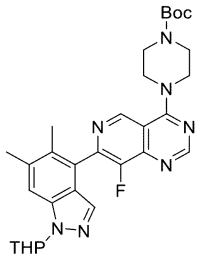
【表３－３４】

F-117	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:714
F-118	 tert-ブチル(S)-4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)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	LCMS [ESI, M+1]:442
F-119	 tert-ブチル(S)-4-(2-(アゼチジン-1-イル)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:606
F-120	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-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	LCMS [ESI, M+1]:722

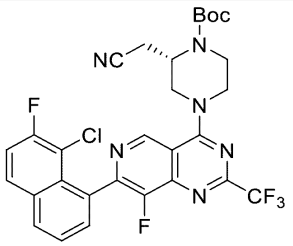
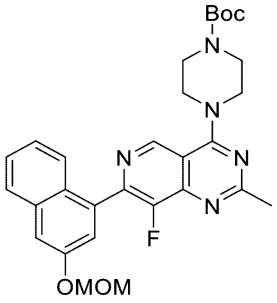
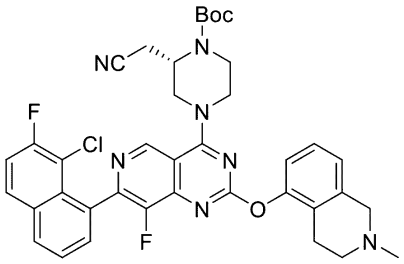
【表３－３５】

F-121	 tert-ブチル(2R,5S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:540
F-122	 tert-ブチル(1R,5R)-2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:524
F-123	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((1R,2S,5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-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	LCMS [ESI, M+1]:676
F-124	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((3R,4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-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	LCMS [ESI, M+1]:682

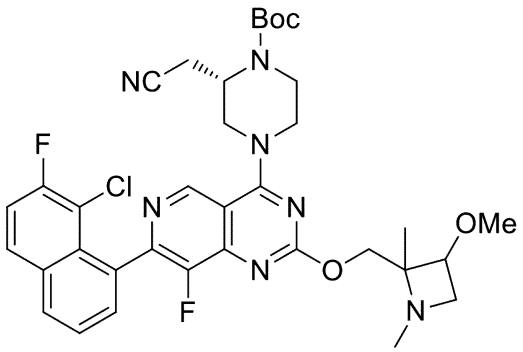
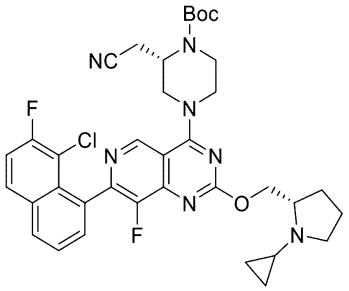
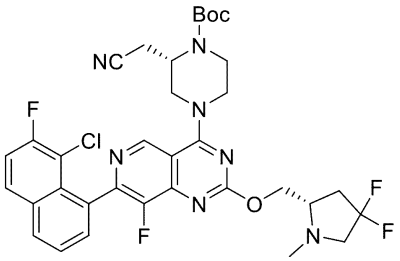
【表３－３６】

F-125	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((3S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-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	LCMS [ESI, M+1]:682
F-126	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((((1S,3S,4R)-2-(2-フルオロエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-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	LCMS [ESI, M+1]:722
F-127	 tert-ブチル(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)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	LCMS [ESI, M+1]:517
F-128	 tert-ブチル 4-(7-(5,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-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	LCMS [ESI, M+1]:562

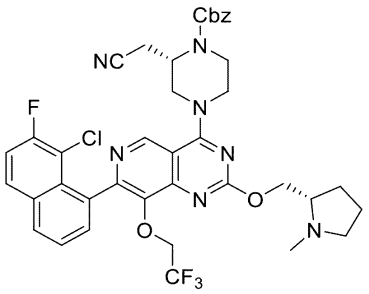
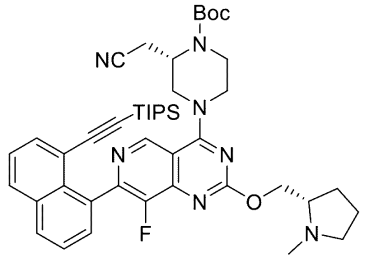
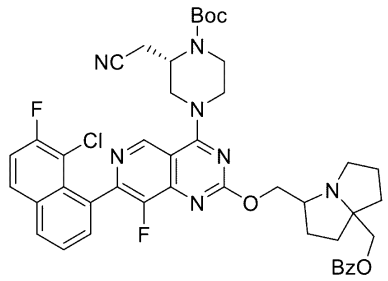
【表３－３７】

F-129	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)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	LCMS [ESI, M+1]:619
F-130	 tert-ブチル 4-(8-フルオロ-7-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-メチルピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:534
F-131	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)オキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:712

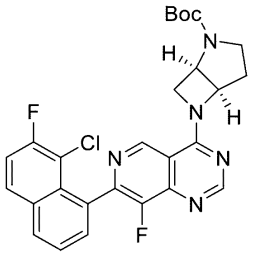
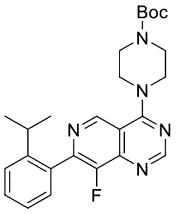
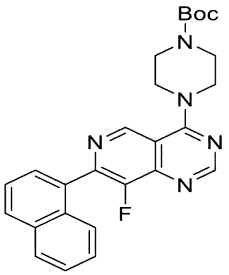
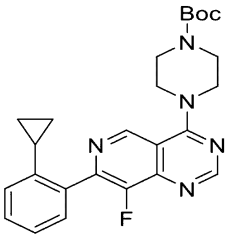
【表３－３８】

F-132	 (2S)-tert-ブチル 4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-メトキシ-1,2-ジメチルアゼチジン-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	LCMS [ESI, M+1]:694
F-133	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-シクロプロピルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:690
F-134	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-4,4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.15 (s, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 8.08 (dd, J=5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.53 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.70 (br dd, J=4.0, 6.8 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 3H), 4.51 (br d, J=12.4 Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 3.54 (br s, 1H), 3.39 (dt, J=4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.74 (ddd, J=11.2, 15.6, 18.0 Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)

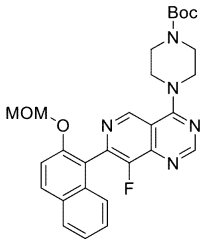
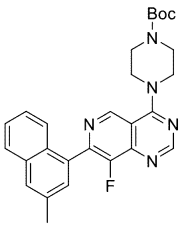
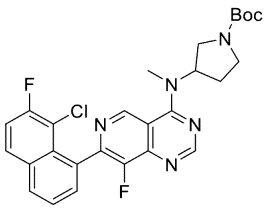
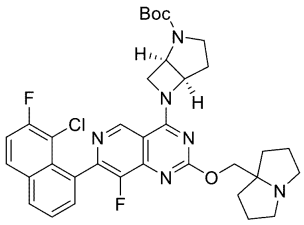
【表３－３９】

F-135	 ベンジル(S)-4-(7-(8-クロロ-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)-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:740
F-136	 tert-ブチル(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	LCMS [ESI, M+1]:792
F-137	 tert-ブチル(2S)-4-(2-((7a-((ベンゾイルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル)メトキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:824

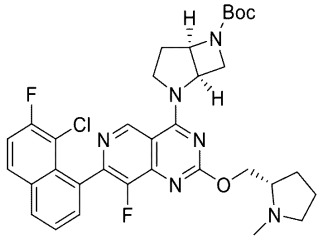
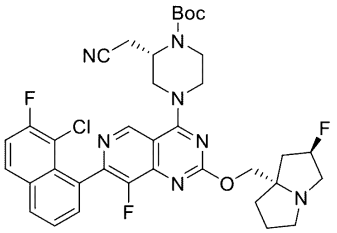
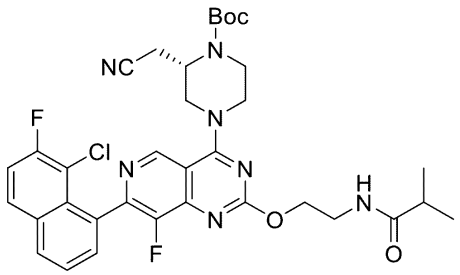
【表３－４０】

F-138	 tert-ブチル(1R,5R)-6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:524
F-139	 tert-ブチル 4-(8-フルオロ-7-(2-イソプロピルフェニル)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	LCMS [ESI, M+1]:452
F-140	 tert-ブチル 4-(8-フルオロ-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-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:460
F-141	 tert-ブチル 4-(7-(2-シクロプロピルフェニル)-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	LCMS [ESI, M+1]:450

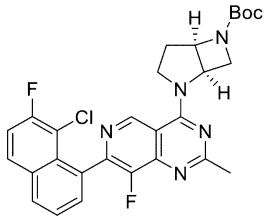
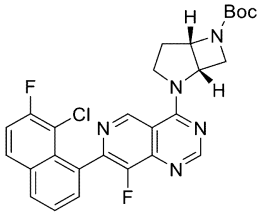
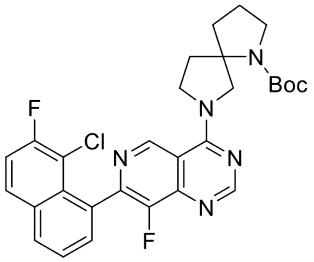
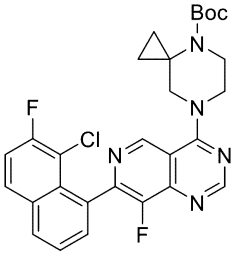
【表３－４１】

F-142	 tert-ブチル 4-(8-フルオロ-7-(2-(メトキシメトキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:520
F-143	 tert-ブチル 4-(8-フルオロ-7-(3-メチルナフタレン-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	LCMS [ESI, M+1]:474
F-144	 tert-ブチル 3-((7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:526
F-145	 tert-ブチル(1R,5R)-6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:663

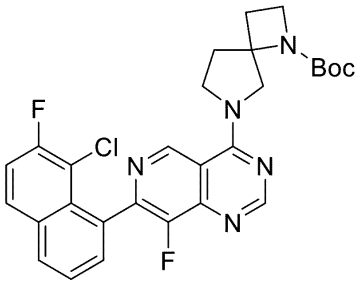
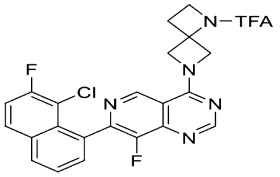
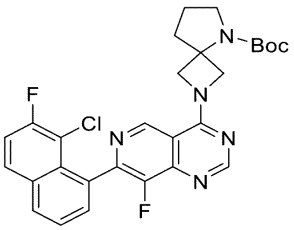
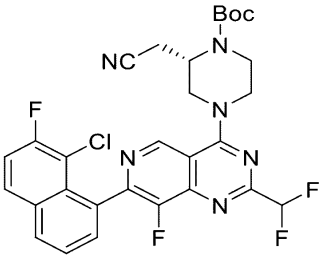
【表３－４２】

F-146	 tert-ブチル(1R,5R)-2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:637
F-147	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-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)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:708 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.08-9.04 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 5.40-5.17 (m, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.61-3.34 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.53 (s, 9H)
F-148	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-イソブチラミドエトキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:680

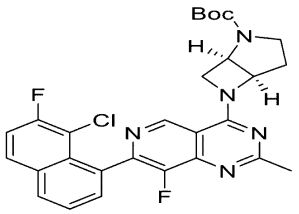
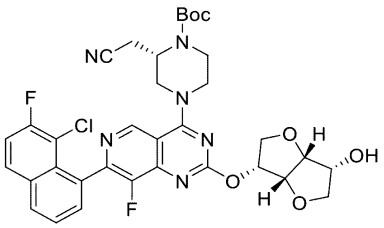
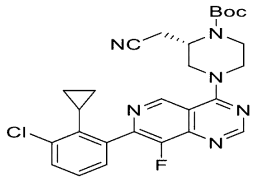
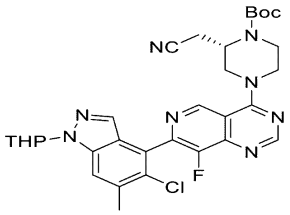
【表３－４３】

F-149	 tert-ブチル(1R,5R)-2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:538
F-150	 tert-ブチル(1S,5S)-2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:524
F-151	 tert-ブチル 7-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:552
F-152	 tert-ブチル 7-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:552

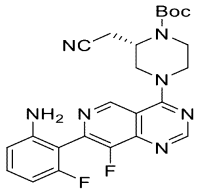
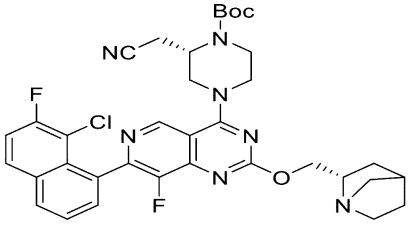
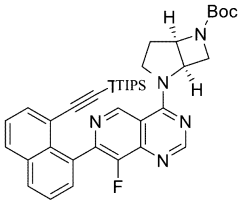
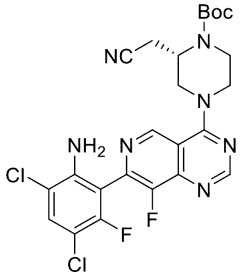
【表３－４４】

F-153	 tert-ブチル 6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:538 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.36 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.91-7.88 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.41-7.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77-4.19 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 2.97-2.67 (m, 1H), 2.48-2.18 (m, 3H), 1.40 (br s, 9H)
F-154	 1-(6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:520
F-155	 tert-ブチル 2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:538
F-156	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(ジフルオロメチル)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:601

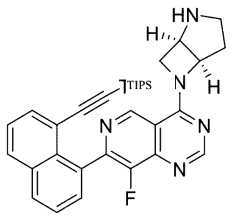
【表３－４５】

F-157	 tert-ブチル(1R,5R)-6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:538
F-158	 tert-ブチル(S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-ヒドロキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)オキシ)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	LCMS [ESI, M+1]:695 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.09 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.69-5.56 (m, 1H), 5.03 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.52-4.26 (m, 4H), 4.10-3.87 (m, 3H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.63-3.35 (m, 1H), 2.97-2.59 (m, 3H), 1.53 (s, 9H)
F-159	 tert-ブチル(S)-4-(7-(3-クロロ-2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:523
F-160	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(5-クロロ-6-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:621

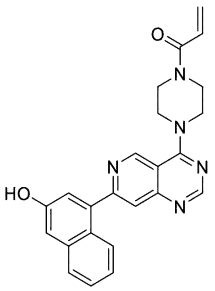
【表３－４６】

F-161	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:482 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.22 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.22 (dt, J = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 6.66-6.56 (m, 2H), 4.66 (br s, 1H), 4.62-4.47 (m, 3H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 1H), 3.74 (dt, J = 4.0, 11.6 Hz, 1H), 3.59-3.31 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)
F-162	 tert-ブチル(2S)-4-(2-((2S)-1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:676
F-163	 tert-ブチル(1R,5R)-2-(8-フルオロ-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)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-カルボキシレート	LCMS [ESI, M+1]:652 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.37-9.15 (m, 1H), 8.83-8.73 (m, 1H), 8.06-7.90 (m, 2H), 7.87-7.77 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 1H), 5.25-5.07 (m, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.92-4.52(m,1H), 4.43-4.14 (m, 2H), 3.80-3.54 (m, 1H), 2.73-2.51 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 9H), 0.89-0.82 (m, 18H), 0.61-0.48 (m, 3H)
F-164	 tert-ブチル(2S)-4-(7-(2-アミノ-3,5-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-8-フルオロピリド[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	F-161 からの調製 (NCS, ACN, 80°C, 3 時間, 収率 49%) LCMS [ESI, M+1]:550 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.24 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.75-4.53 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.96 (br dd, J = 3.6, 13.6 Hz, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.62-3.30 (m, 1H), 2.92-2.60 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

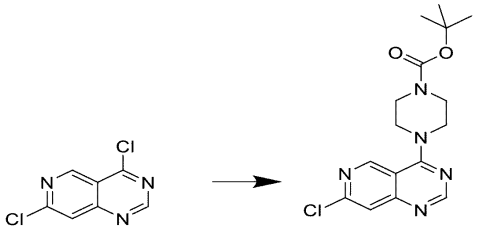
【表３－４７】

F-165	 4-((1R,5R)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)-8-フルオロ-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	中間体 B-29 からの調製 (鈴木カップリング中の TFA 加水分解) LCMS [ESI, M+1]:552

【０５０２】
以下の例は、本発明のある特定の実施形態をさらに例示することを意図するものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。
【実施例】
【０５０３】
実施例１
【化２４５】

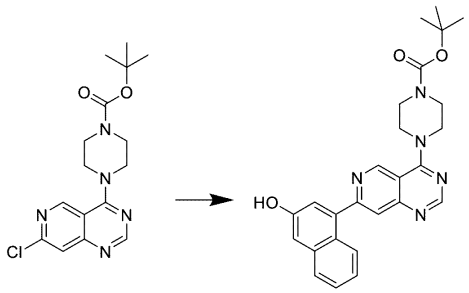


１－（４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン
【化２４６】



ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロピリド［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：ＤＣＭ中の４，７－ジクロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．３６ｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．２３ｇ、１．８ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．３７ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で２時間撹拌した。次に反応物を真空中で濃縮し、物質を溶離液として０－－＞１００％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭを使用してクロマトグラフ処理して、４－（７－クロロピリド［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（０．６０ｇ、１．７ｍｍｏｌ、収率９５％）を得た。

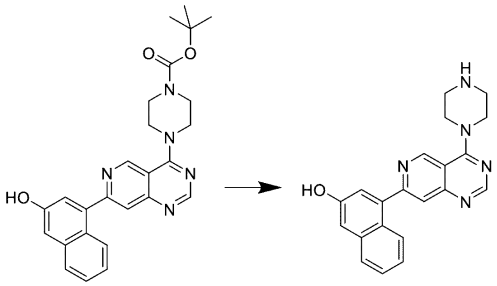
【化２４７】



【０５０４】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－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：ジオキサン中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロピリド［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（０．３ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２．１ｍｌ、４．３ｍｍｏｌ）および（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ボロン酸（０．２４ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、N_2で１５分間スパージし、続いて、Ｘ－ＰＨＯＳおよびPd_2DBA_3の各々を、１５０ｍｇ加え、反応物を、一晩８０℃に加熱した。次に反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、有機物を、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次に物質を、０－－＞２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを溶離液として使用してクロマトグラフ処理して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－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（０．２３ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、収率５９％）を得た。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　４５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

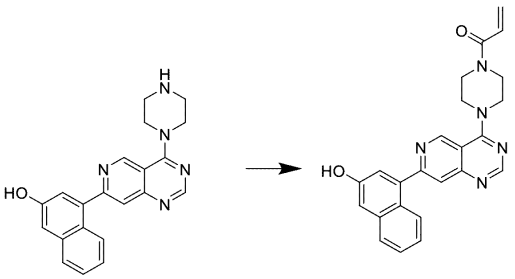
【化２４８】



【０５０５】

ステップＣ：４－（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－オールビス（２，２，２－トリフルオロアセテート）：ＤＣＭ中のｔｅｒｔブチル４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－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（０．２２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．５５ｇ、４．８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１時間撹拌した。次に、反応物を真空中で濃縮し、材料は、次の反応において粗製を使用した。

【化２４９】



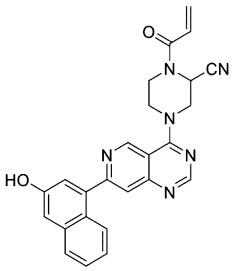
【０５０６】

ステップＤ：１－（４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン：ＤＣＭ／ＡＣＮ中の４－（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－オールビス（２，２，２－トリフルオロアセテート）（０．２８８ｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．３１８ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化アクリロイル（０．０４４５ｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で２０分間撹拌した。次に、反応物を真空中で濃縮し、材料をＧｉｌｓｏｎ逆分取ＨＰＬＣ（溶離液として０．１％ＴＦＡ修飾剤を含む０－－＞９５％　ＡＣＮ／水）により精製して、１－（４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（０．０５０ｇ、０．１２２ｍｍｏｌ、収率２４．７％）を得た。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０７】

実施例２

【化２５０】



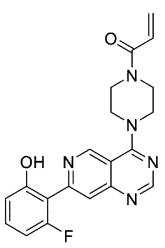
１－アクリロイル－４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－カルボニトリル

実施例１に従って、ステップＡで、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル２－シアノピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、１－アクリロイル－４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－カルボニトリルを調製した。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０８】

実施例３

【化２５１】



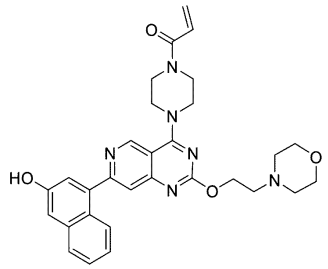
１－（４－（７－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン

実施例１に従って、ステップＢで、（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ボロン酸の代わりに（２－ヒドロキシ－６－フルオロフェニル）ボロン酸を使用して、１－（４－（７－（２－フルオロ－６－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－１－イル）プロプ－２－エン－１－オンを調製した。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　３８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０９】

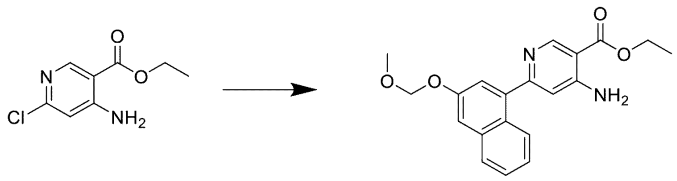
実施例４

【化２５２】



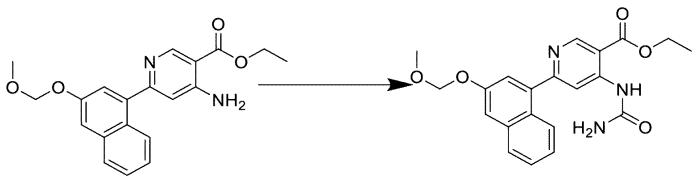
１－（４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－モルホリノエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン

【化２５３】



ステップＡ：エチル４－アミノ－６－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）ニコチネート：ジオキサン中のエチル４－アミノ－６－クロロニコチネート（０．８５ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１１ｍｌ、２１ｍｍｏｌ）、２－（３－（メトキシメトキシ）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（２．０ｇ、６．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物をN_2で１５分間脱気し、続いて、ＸｐｈｏｓおよびＰｄ$_2$ＤＢＡ$_3$の各々を、０．１５ｇ加え、反応物を８０℃で一晩加熱した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、有機物を、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次に物質を、０－－＞１００％　ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭを溶離液として使用してクロマトグラフ処理して、エチル４－アミノ－６－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）ニコチネート（０．７０ｇ、２．０ｍｍｏｌ、収率４７％）を得た。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　９３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【化２５４】

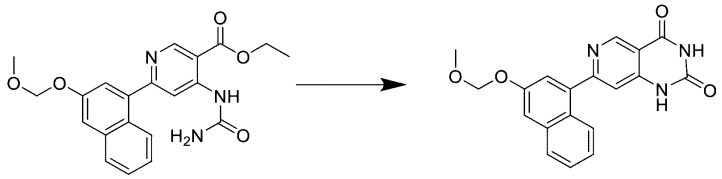


【０５１０】

ステップＢ：エチル６－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－ウレイドニコチネート：ＤＣＭで希釈し、０℃に冷却したホスゲン（１．２ｇ、２．４ｍｍ

ｏｌ）の溶液に、ＤＣＭ中のエチル４－アミノ－６－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）ニコチネート（０．７０ｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．７１ｍｌ、４．０ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応物を室温に温めながら１時間撹拌した。ＬＣＭＳ（ＭｅＯＨで希釈してカルバミン酸メチルを確認）は、イソシアネート（ｉｓｏｃｙａｎｔｅ）の形成を確認する。次に、反応物に、アンモニア（７．９ｍｌ、４．０ｍｍｏｌ）（ジオキサン中）を加え、反応物をさらに１時間撹拌した。次に反応物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機物を分離し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、エチル６－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－ウレイドニコチネート（０．６９ｇ、１．７ｍｍｏｌ、収率８８％）を得た。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　３９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

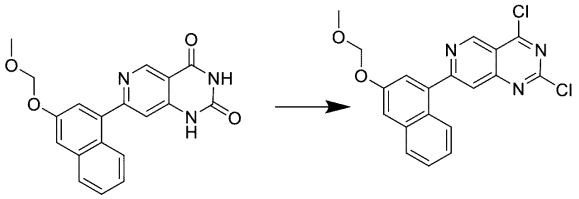
【化２５５】



【０５１１】

ステップＣ：７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン：ＭｅＯＨ中の固体のエチル６－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－ウレイドニコチネート（０．６８ｇ、１．７ｍｍｏｌ）に、ナトリウム２－メチルプロパン－２－オレート（０．１７ｇ、１．７ｍｍｏｌ）を加え、反応物を６０℃で１時間撹拌した。次に、反応物を真空中で濃縮し、残渣を水に取り込み、水層をｐＨ３に酸性化した。得られた固体を濾過し、エーテルで洗浄した。次に、固体を真空乾燥して、７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．６０ｇ、１．７ｍｍｏｌ、収率１００％）を得た。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　３５０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

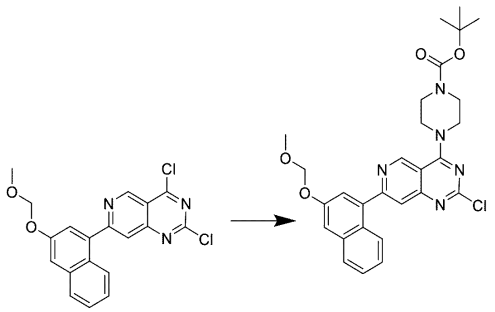
【化２５６】



【０５１２】

ステップＤ：２，４－ジクロロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン：固体７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．６０ｇ、１．７ｍｍｏｌ）に、ホスホリルトリクロリド（７．９ｇ、５２ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．６２ｍｌ、３．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物をＡｒで２回脱気し、反応物を１００℃に１時間加熱した。ＬＣＭＳ（ＡＣＮでのみ希釈し、そうでなければ、生成物が加水分解する）は、生成物を示す。反応物を真空中で濃縮し、油をトルエンで３回追跡した。次に、油が固化するまで、濃厚な油を高真空下で濃縮した。１０％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭを溶離液として使用して固体をクロマトグラフ処理して、２，４－ジクロロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．３０ｇ、０．７８ｍｍｏｌ、収率４５％）を得た。

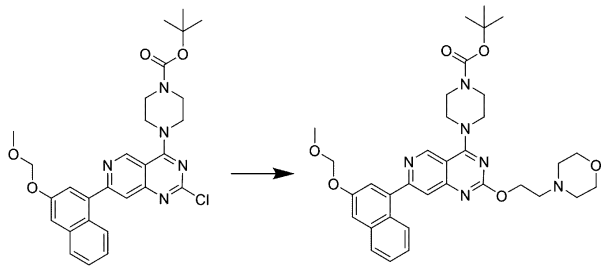
【化２５７】



【０５１３】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－７－（３－（メトキシメトキシ）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：ＤＣＭ中の２，４－ジクロロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．３０ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．１４ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１５ｍＬ、０．８５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１時間撹拌した。次に、有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、物質は、次の反応において粗製を使用した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－７－（３－（メトキシメトキシ）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（０．３７ｇ、０．６９ｍｍｏｌ、収率８９％）。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　５３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

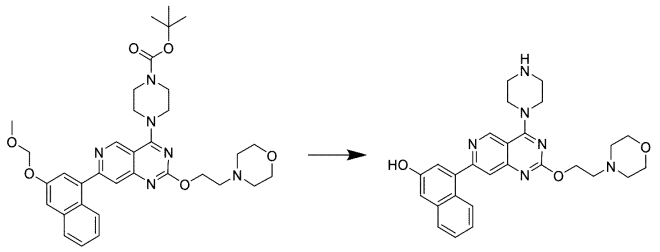
【化２５８】



【０５１４】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（２－モルホリノエトキシ）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：ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－７－（３－（メトキシメトキシ）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（０．４０ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．９６ｇ、７．５ｍｍｏｌ）、２－モルホリノエタン－１－オール（０．６９ｇ、５．２ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（０．７３ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を加え、反応物をマイクロ波中で、シールドチューブ中で１５０℃に加熱した。次に、材料をＥｔＯＡｃで希釈し、ｇｆｆ紙で濾過した。次に有機物を真空中（ｖａｕｃｏ）で濃縮し、材料を溶離液として０－－＞１５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用してクロマトグラフ処理して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（２－モルホリノエトキシ）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（０．３７ｇ、０．５９ｍｍｏｌ、収率７９％）を得た。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　６３１．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

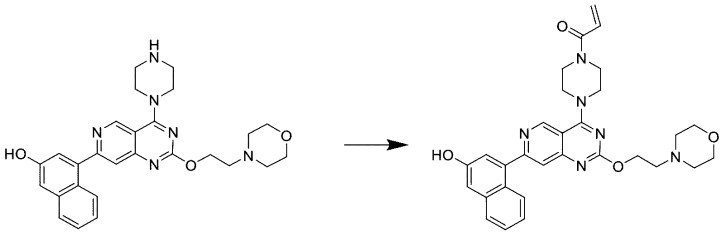
【化２５９】



【０５１５】

ステップＦ：４－（２－（２－モルホリノエトキシ）－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：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（２－モルホリノエトキシ）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（０．１８ｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（６．５１ｇ、５７．１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１時間撹拌した。次に、反応物を真空中で濃縮し、材料は、次の反応において粗製を使用した。４－（２－（２－モルホリノエトキシ）－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（０．１４ｇ、０．２８８ｍｍｏｌ、収率１０１％）。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　４８７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【化２６０】



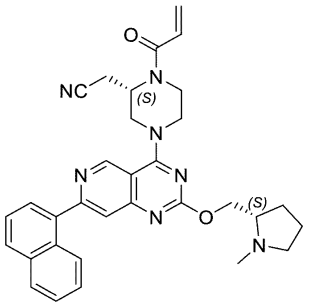
【０５１６】

ステップＧ：１－（４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－モルホリノエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン：０℃に冷却した、ＤＣＭ（１０ｍＬ）およびＡＣＮ（２ｍＬ）中の４－（２－（２－モルホリノエトキシ）－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（０．１４ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒューニッヒ塩基（０．３０ｍｌ、１．７ｍｍｏｌ）および塩化アクリロイル（０．０２６ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１時間撹拌した。有機物を真空中で濃縮し、材料をＧｉｌｓｏｎ逆分取ＨＣＰＬ（修飾剤として０．１％ＴＦＡを含む５→９５％ＡＣＮ／水）により精製して、１－（４－（７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－モルホリノエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（０．０３１ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、収率１８％）を得た。ＥＳ＋ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　５４１．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１７】

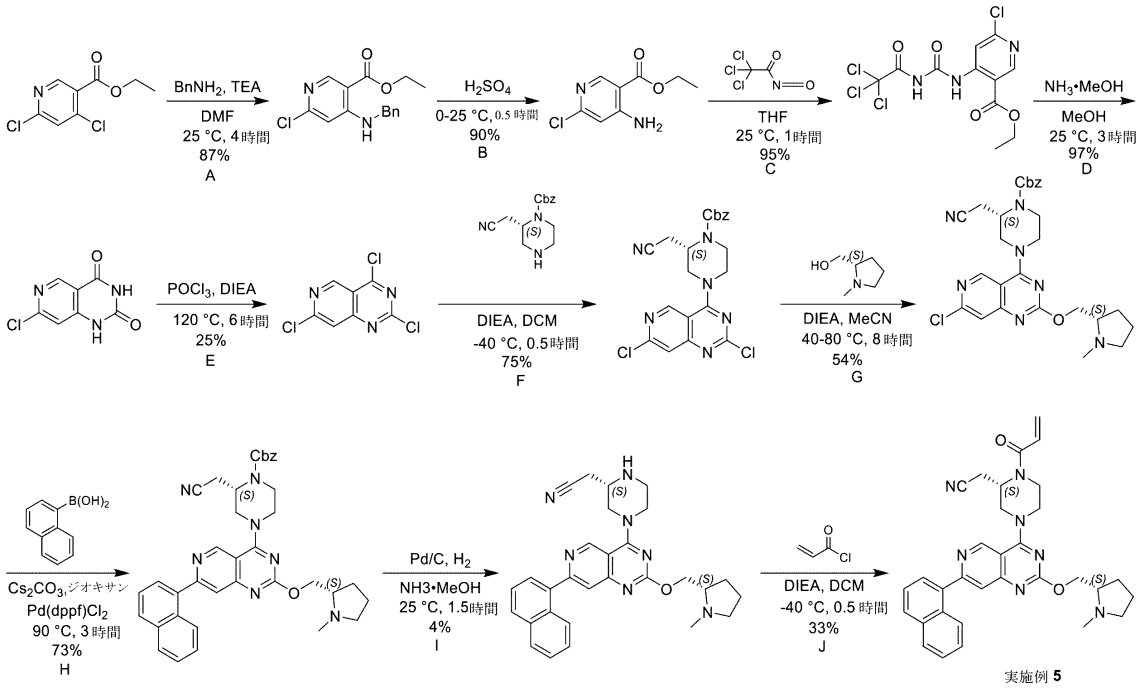
実施例５

【化２６１】



２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル］アセトニトリル。

【化２６２】



実施例 5

ステップＡ：ＤＭＦ（２００ｍＬ）中のエチル４，６－ジクロロピリジン－３－カルボキシレート（１９．５ｇ、８８．６ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＢｎＮＨ$_2$（１０．４ｇ、９７．５ｍｍｏｌ、１０．６ｍＬ、１．１当量）およびＴＥＡ（２６．９ｇ、２６６ｍｍｏｌ、３７．０ｍＬ、３．０当量）の混合物を、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物に、水（６００ｍＬ）および酢酸エチルは（１００ｍＬ）を加えた。混合物に、ＮａＣｌ固体（２０ｇ）を加え、混合物を０．５時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、エチル４－（ベンジルアミノ）－６－クロロ－プリジン－３－カルボキシレート（２８ｇ、７７．０ｍｍｏｌ、収率８７％、純度８０％）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２９１。

【０５１８】

ステップＢ：エチル４－（ベンジルアミノ）－６－クロロ－ピリジン－３－カルボキシレート（２７ｇ、７４．３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨ$_2$ＳＯ$_4$（１４６ｇ、１．４９ｍｏｌ、７９．２ｍＬ、２０．０当量）の混合物を、０～５℃で１５分間撹拌した。次いで、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を撹拌しながら氷水（６００ｍＬ）に注ぎ入れた。次いで、溶液をｐＨ＝８まで固体Ｋ$_2$ＣＯ$_3$を用いて調整した。沈殿物を

濾過し、残渣を酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、エチル４－アミノ－６－クロロ－ピリジン－３－カルボキシレート（１５ｇ、６７．３ｍｍｏｌ、収率９０％、純度９０％）を茶色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２０１。

【０５１９】

ステップＣ：ＴＨＦ（２８０ｍＬ）中のエチル４－アミノ－６－クロロ－ピリジン－３－カルボキシレート（１４ｇ、６９．８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２，２，２－トリクロロアセチルイソシアネート（２６．３ｇ、１４０ｍｍｏｌ、１６．５ｍＬ、２．０当量）を２５℃で加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をＭＢＴＥ（５０ｍＬ）で粉砕した。混合物を濾過し、濾過ケーキを収集して、エチル６－クロロ－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（２５．７ｇ、６６．１ｍｍｏｌ、収率９５％、純度１００％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３９０。

【０５２０】

ステップＤ：ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中のエチル６－クロロ－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（２３．７ｇ、６０．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、NH_3・ＭｅＯＨ（１８ｍＬ、純度４０％）を加え、混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で粉砕した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを収集して、７－クロロ－１Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオン（１３ｇ、５９．２ｍｍｏｌ、収率９７％、純度９０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１９８。

【０５２１】

ステップＥ：７－クロロ－１Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオン（３ｇ、１５．２ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＤＩＥＡ（５．８９ｇ、４５．６ｍｍｏｌ、７．９３ｍＬ、３．０当量）、および$POCl_3$（８２．５ｇ、５３８ｍｍｏｌ、５０ｍＬ、３５．４当量）の混合物を、１２０℃に加熱し、６時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４０：１）により精製して、２，４，７－トリクロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１ｇ、３．８４ｍｍｏｌ、収率２５％、純度９０％）を黄色固体として得た。

【０５２２】

ステップＦ：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２，４，７－トリクロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（９９５ｍｇ、４．２４ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（１．５０ｇ、１１．６ｍｍｏｌ、２．０２ｍＬ、３．０当量）を－４０℃で加え、混合物を－４０℃で１５分間撹拌した。次いで、混合物に、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１ｇ、３．８６ｍｍｏｌ、１．０当量）を加え、混合物を－４０℃で１５分間撹拌した。水（３０ｍＬ）を混合物に加えた。混合物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～１：１）により精製して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（２，７－ジクロロピリド［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、２．９１ｍｍｏｌ、収率７５％、純度９５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４５７。

【０５２３】

ステップＧ：ＭｅＣＮ（１６ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（２，７－ジクロロピリド［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（８００ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）、［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（２４２ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、２４９μＬ、１．２当量）、およびＤＩＥＡ（６７８ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ、９１４μＬ、３．０当量

）の混合物を４０℃に加熱し、５時間撹拌した。混合物を８０℃に加熱し、３時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸／アセトニトリル］）により精製して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［７－クロロ－２－［［（２Ｓ）－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（５１０ｍｇ、９５１μｍｏｌ、収率５４％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５３６。

【０５２４】

ステップＨ：ジオキサン（５ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－２－［［（２Ｓ）－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（２００ｍｇ、３７３ｕｍｏｌ、１．０当量）、１－ナフチルボロン酸（１２８ｍｇ、７４６ｕｍｏｌ、２．０当量）、およびCs_2CO_3（３６５ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物に、N_2下で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５４．６ｍｇ、７４．６μｍｏｌ、０．２当量）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、N_2で数回パージした。混合物を、N_2下、９０℃で３時間撹拌した。水（１５ｍＬ）を混合物に加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、濾過し、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。次いで、残渣をAl_2O_3クロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ＝１：０～３０：１）により精製して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）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（１８０ｍｇ、２７２μｍｏｌ、収率７３％、純度９５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６２８。

【０５２５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｂｒ ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，５Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），４．７４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．８７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．７５－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．８２－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７９（ｍ，３Ｈ）。

【０５２６】

ステップＩ：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）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（１６０ｍｇ、２５５μｍｏｌ、１．０当量）およびNH_3・ＭｅＯＨ（２ｍＬ、純度２０％）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（８０ｍｇ、純度１０％）をN_2下で加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～５９％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）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（５．１０ｍｇ、１０．３μｍｏｌ

、収率４％、純度１００％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４９４。

【０５２７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３１（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４７（ｍ，２Ｈ），４．５９－４．４９（ｍ，２Ｈ），４．４３（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１．６，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄｄｄ，Ｊ＝３．２，１０．４，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄｔ，Ｊ＝７．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７９（ｍ，３Ｈ）。

【０５２８】

実施例５：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）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（８０ｍｇ、１６２μｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＥＡ（６２．８ｍｇ、４８６μｍｏｌ、８４．７μＬ、３．０当量）の溶液に、プロプ－２－エノイルクロリド（２２．０ｍｇ、２４３μｍｏｌ、１９．８μＬ、１．５当量）を－４０℃で加え、４０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）によりクエンチし、ＤＣＭ（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ＝１：０～３０：１）により精製した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～７８％、１分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－１－メトキシピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－プロプ－２－エノイル－２－イル］アセトニトリル（２９．３ｍｇ、５３．４μｍｏｌ、収率３３％、純度９９．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５４８。

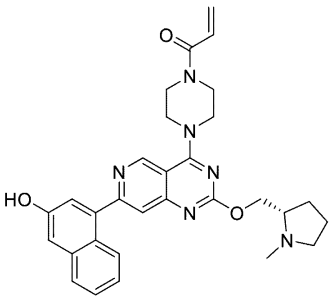
【０５２９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３５（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝７．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４６（ｍ，２Ｈ），６．６８－６．５３（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．３７（ｍ，１Ｈ），５．８９－５．８０（ｍ，１Ｈ），５．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．１７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．８，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７５（ｍ，３Ｈ）。

【０５３０】

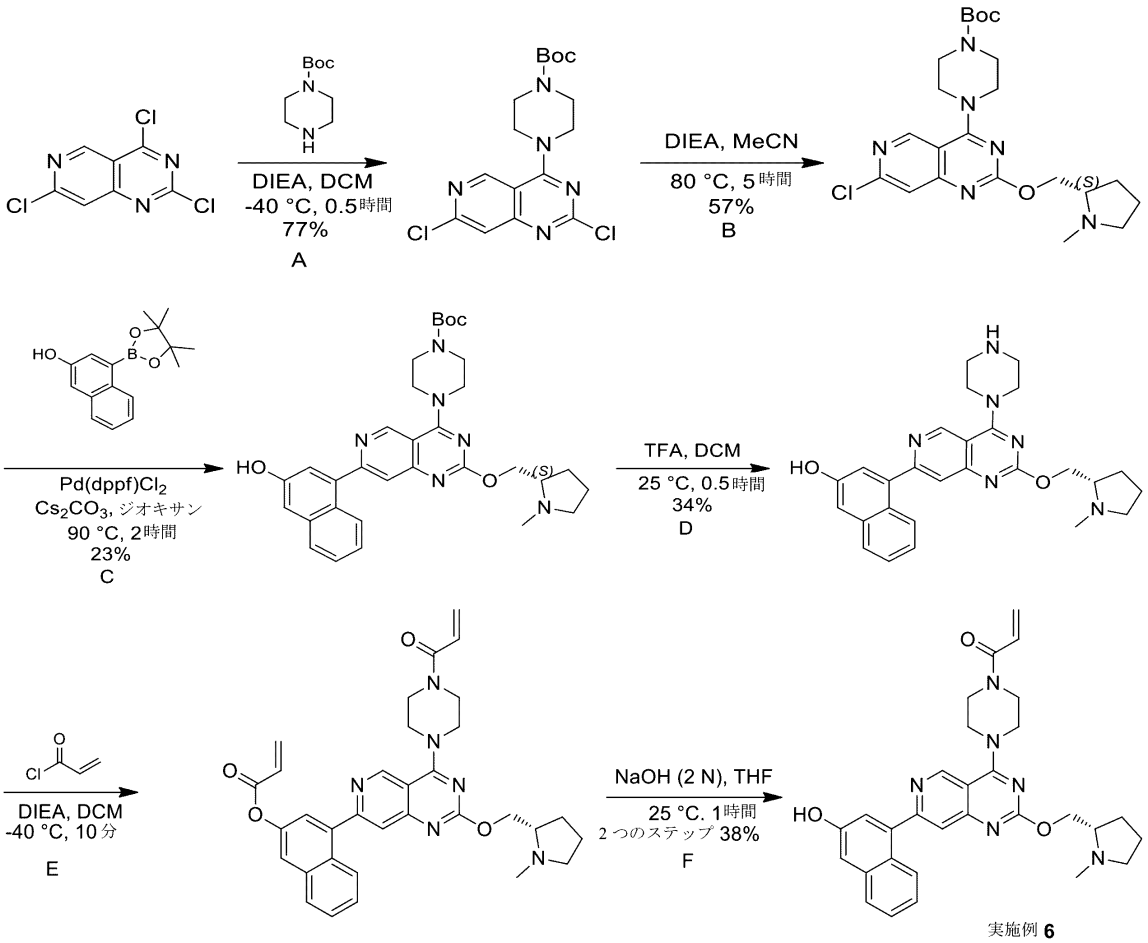
実施例６

【化２６３】



１－［４－［７－（３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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］プロプ－２－エン－１－オン。

【化２６４】



実施例 6

ステップＡ：ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２，４，７－トリクロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１．８ｇ、７．６８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（２．９８ｇ、２３．０ｍｍｏｌ、４．０１ｍＬ、３．０当量）を－４０℃で加え、混合物を－４０℃で１５分間撹拌した。次いで、混合物に、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．４３ｇ、７．６８ｍｍｏｌ、１．０当量）を加え、混合物を－４０℃で１５分間撹拌した。水（５０ｍＬ）を混合物に加えた。混合物をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で塩基化し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２

，７－ジクロロピリド［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（２．４ｇ、５．９３ｍｍｏｌ、収率７７％、純度９５％）を茶色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３８４。

【０５３１】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２，７－ジクロロピリド［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（５００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）、［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（１８０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、１８５μＬ、１．２当量）、およびＤＩＥＡ（５０４ｍｇ、３．９０ｍｍｏｌ、６８０μＬ、３．０当量）の混合物を、８０℃に加熱し、６時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で塩基化し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－クロロ－２－［［（２Ｓ）－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（３６０ｍｇ、７３９μｍｏｌ、収率５７％、純度９５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４６３。

【０５３２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．９２（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，４Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝４．０，６．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０５３３】

ステップＣ：ジオキサン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［７－クロロ－２－［［（２Ｓ）－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（２００ｍｇ、４３２μｍｏｌ、１．０当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサンボロラン－２－イル）ナフタレン－２－オール（２３３ｍｇ、８６４μｍｏｌ、２当量）、およびCs_2CO_3（４２２ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物に、N_2下で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６３．２ｍｇ、８６．４μｍｏｌ、０．２当量）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、N_2で数回パージした。混合物を、N_2下、９０℃で３時間撹拌した。水（１５ｍＬ）を混合物に加えた。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。次いで、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊２５＊１０μｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１７％～４４％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で塩基化し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－（３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（６０ｍｇ、１００μｍｏｌ、収率２３％、純度９５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５７１。

【０５３４】

ステップＤ：ＤＣＭ（０．０５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［７－（３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（６０ｍｇ、１０５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（１８０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１１７μＬ、１５当量）を加え、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。反応混合物をＤＭＦで希釈し、飽和$NaHCO_3$でｐＨ＝７～８に調整した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５重量／重量％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、４－［２－［［（２Ｓ）－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－７－イル］ナフタレン－２－オール（１７ｍｇ、３６．０μｍｏｌ、収率３４％、純度９９．７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４７１。

【０５３５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝９．２６（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｄｑ，Ｊ＝６．０，１１．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１１－４．０３（ｍ，４Ｈ），３．１２－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０３（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｑ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．６８（ｍ，３Ｈ）。

【０５３６】

ステップＥ：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－［２－［［（２Ｓ）－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－７－イル］ナフタレン－２－オール（４５ｍｇ、９５．６μｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＥＡ（７４．２ｍｇ、５７４μｍｏｌ、９９．９μＬ、６．０当量）の溶液に、プロプ－２－エノイルクロリド（８．６６ｍｇ、９５．６μｍｏｌ、７．８０μＬ、１．０当量）を－４０℃で加え、混合物を－４０℃で１０分間撹拌した。水（３ｍＬ）を混合物に加えた。残渣をＤＣＭ（２ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、［４－［２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－４－（４－プロプ－２－エノイルピペラジン－１－イル］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－２－ナフチル］プロプ－２－エノエート（６０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０５３７】

実施例６：ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の［４－［２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－４－（４－プロプ－２－エノイルピペラジン－１－イル］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－２－ナフチル］プロプ－２－エノエート（５０ｍｇ、粗製）の混合物に、ＮａＯＨ（２Ｍ、１７３μＬ）に加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。水（３ｍＬ）を混合物に加えた。混合物を酢酸エチル（２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～５３％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、１－［４－［７－（３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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］プロプ－２－エン－１－オン（１７．５ｍｇ、３２．７μｍｏｌ、２つのステップで収率３８％、純度９７．９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５２５。

【０５３８】

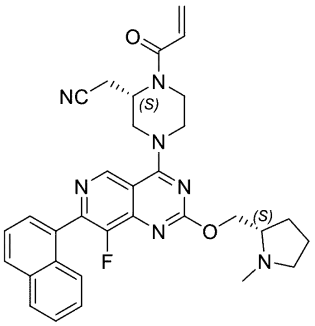
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０８（ｓ，１Ｈ），８．００

（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５９－６．５０（ｍ，１Ｈ），６．４２－６．３４（ｍ，１Ｈ），５．８２－５．７５（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．８６－３．６４．（ｍ，４Ｈ），３．２１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｄｔ，Ｊ＝７．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９３（ｍ，３Ｈ）。

【０５３９】

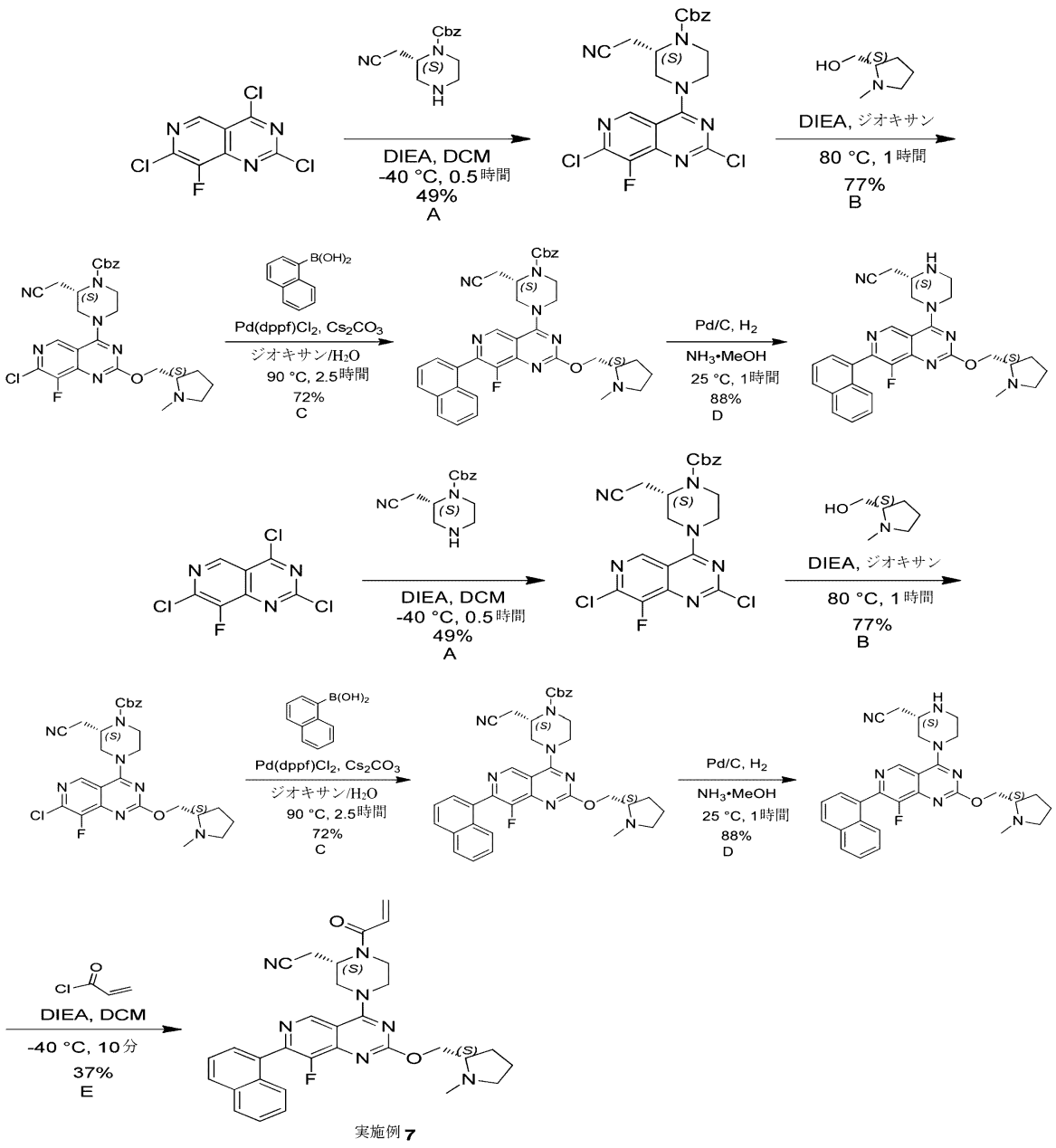
実施例７

【化２６５】



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

【化２６６】



実施例７

ステップＡ：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（５００ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（６４０ｍｇ、４．９５ｍｍｏｌ、８６２μＬ、２．５当量）、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３５９ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、０．７当量）を－４０℃で加えた。反応混合物を－４０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物に水（１０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－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（４６０ｍｇ、９６８μｍｏｌ、収率４９％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４７５。

【０５４０】

ステップＢ：ジオキサン（８ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－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（４２０ｍｇ、８８４μｍｏｌ、１当量）およびＤＩＥＡ（３４３ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ、４６２μＬ、３当量）の溶液に、［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（５０９ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ、５２５μＬ、５当量）を加えた。反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。完了したら、混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（４２０ｍｇ、６８２μｍｏｌ、収率７７％、純度９０％）を黄色固体として得た。

【０５４１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．７９（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３２（ｍ，５Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１０．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．７５－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．７５－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７８（ｍ，３Ｈ）。

【０５４２】

ステップＣ：ジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（０．８ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（２３０ｍｇ、４１５μｍｏｌ、１当量）および１－ナフチルボロン酸（１４３ｍｇ、８３０μｍｏｌ、２当量）の溶液に、Cs_2CO_3（２７１ｍｇ、８３０μｍｏｌ、２当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３０．４ｍｇ、４１．５μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を脱気し、次いで、N_2下で、９０℃に２．５時間加熱した。完了したら、混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）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（２１０ｍｇ、２９９μｍｏｌ、収率７２％、純度９２％）を黄色固体として得た。

【０５４３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１５（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，５Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），４．７１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．３３－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．７２（ｄｔ，Ｊ＝３．７，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．１８－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．７５（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝６．０，１７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９４－

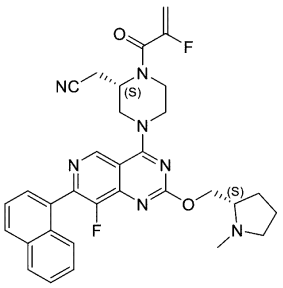
１．７９（ｍ，３Ｈ）。
【０５４４】
ステップＤ：ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（９０ｍｇ、１３９μｍｏｌ、１当量）の溶液に、NH_3・ＭｅＯＨ（１ｍＬ、純度２０％）、Ｐｄ／Ｃ（４５ｍｇ、純度１０％）をN_2下で加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１時間撹拌した。完了したら、セライトプラグを通して濾過することにより触媒を除去した。溶媒を減圧下で除去して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）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（８０ｍｇ、７８．２μｍｏｌ、純度５０％）を黄色固体として得た。４０ｍｇの不純生成物を取得して、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、１分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）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（１７．８ｍｇ、３４．６μｍｏｌ、収率８８％、純度９９．５％）を白色固体として得た。
【０５４５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１２（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝３．２，１０．８，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｄｔ，Ｊ＝７．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５１２。
【０５４６】
実施例７：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）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（５０ｍｇ、９７．７μｍｏｌ、１当量）およびＤＩＥＡ（３７．９ｍｇ、２９３μｍｏｌ、５１．１μＬ、３当量）の溶液に、プロプ－２－エノイルクロリド（１３．３ｍｇ、１４７μｍｏｌ、１２．０μＬ、１．５当量）を－４０℃で滴加した。混合物を－４０℃で１０分間撹拌した。完了したら、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）でクエンチし、層を分離した。水相をＤＣＭ（３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸｔｉｍａｔｅＣ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（２１．５ｍｇ、３６．２μｍｏｌ、収率３７％、純度９５．２％）を白色固体として得た。
【０５４７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１７（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．４４（ｍ，２Ｈ），６．６７－６．４９（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．３６（ｍ，１Ｈ），５．９２－５．８０（ｍ，１Ｈ），５．００（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．３８（ｍ，３Ｈ），４．０４（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．９１－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄｔ，Ｊ＝７．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７６（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５６６。

【０５４８】

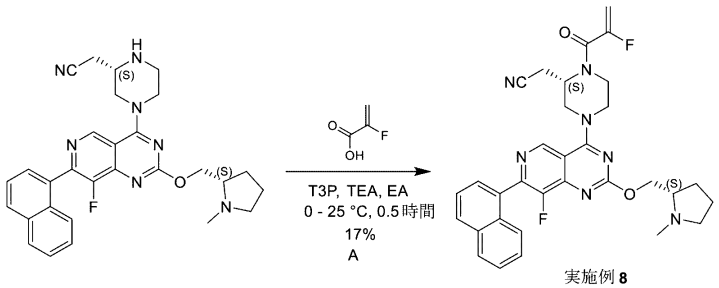
実施例８

【化２６７】



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

【化２６８】



実施例８

実施例８：ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）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（５０ｍｇ、９７．７μｍｏｌ、１当量）、Ｔ３Ｐ（１８７ｍｇ、２９３μｍｏｌ、１７４μＬ、ＥｔＯＡｃ中純度５０％、３当量）、およびＴＥＡ（７９．１ｍｇ、７８２μｍｏｌ、１０９μＬ、８当量）の溶液に、２－フルオロプロプ－２－エン酸（１７．６ｍｇ、１９５μｍｏｌ、２当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＷａｔｅｒｓＸｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ ５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイ

ル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１０．０ｍｇ、１６．８μｍｏｌ、収率１７％、純度９７．７％）をオフホワイト色の固体として得た。

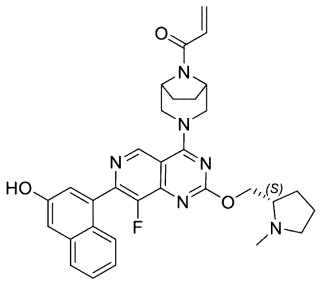
【０５４９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１７（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，１Ｈ），５．５７－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４０（ｍ，３Ｈ），４．３４－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７６（ｍ，３Ｈ。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５８４。

【０５５０】

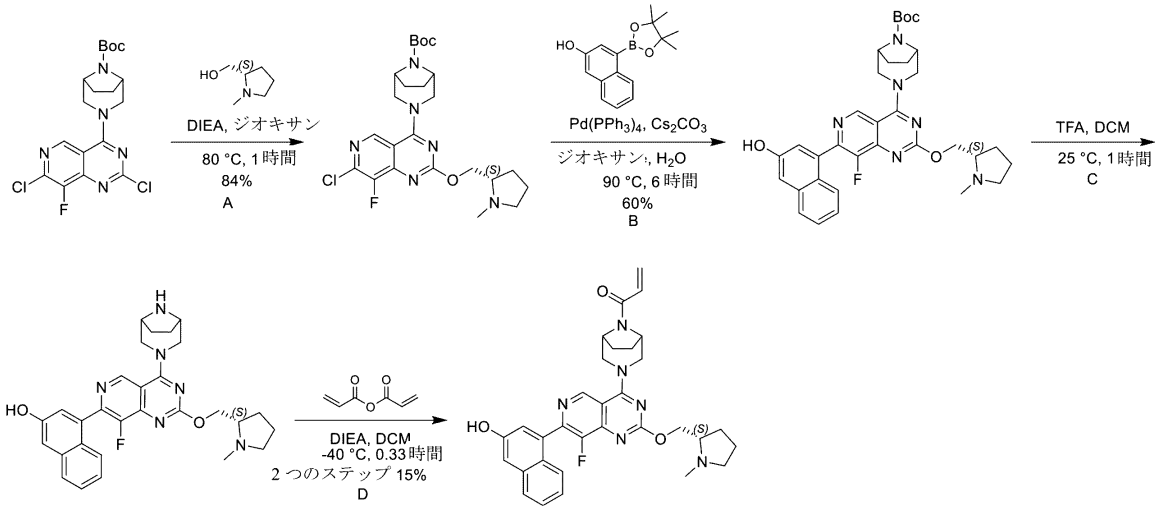
実施例９

【化２６９】



１－［３－［８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］プロプ－２－エン－１－オン

【化２７０】



実施例 9

ステップＡ：ジオキサン（８ｍＬ）中の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）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（４００ｍｇ、９３４μｍｏｌ、１当量）およびＤＩＥＡ（３６２ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ、４８８μＬ、３当量）の溶液に、［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（５３８ｍｇ、４．６７ｍｍｏｌ

、５５４μＬ、５当量）を加えた。反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。完了したら、混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル　３／１から酢酸エチル／メタノール　５／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（４４０ｍｇ、７８１μｍｏｌ、収率８４％、純度９０％）を黄色固体として得た。

【０５５１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．７３（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝７．２，１１．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．４，１０．８Ｈｚ，３Ｈ），３．７７－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｔｄ，Ｊ＝６．４，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７４（ｍ，６Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。

【０５５２】

ステップＢ：ジオキサン（１２ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（４２０ｍｇ、８２８μｍｏｌ、１当量）および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）ナフタレン－２－オール（４０３ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１．８当量）の溶液に、Cs_2CO_3（５４０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、２当量）、$Pd(PPh_3)_4$（９５．７ｍｇ、８２．８μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を脱気し、次いで、N_2下で、９０℃に６時間加熱した。完了したら、混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル３－［８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（３４０ｍｇ、４９８μｍｏｌ、収率６０％、純度９０％）を黄色固体として得た。

【０５５３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝８．９５（ｓ，１Ｈ），７．６７－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１７（ｍ，３Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．２０（ｍ，３Ｈ），３．５９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．１７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．７４（ｍ，６Ｈ），１．６２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。

【０５５４】

ステップＣ：ＤＣＭ（０．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－［８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（１００ｍｇ、１６３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（２７８ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１８１μＬ、１５当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了したら、混合物を真空下で濃縮して、４－［４－（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－［

［（２Ｓ）－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－７－イル］ナフタレン－２－オール（１００ｍｇ、純度９０％、ＴＦＡ）を黄色油として得た。４－［４－（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－［［（２Ｓ）－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－７－イル］ナフタレン－２－オール（６０ｍｇ、ＴＦＡ）を、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＴＦＡ塩の残りをＤＣＭ（１ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液で中和した。分離した水層をＤＣＭ（６×２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、２０ｍｇの不純生成物を得た。不純生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、１分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、４－［４－（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－［［（２Ｓ）－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－７－イル］ナフタレン－２－オール（７．９２ｍｇ、純度９９．４％）を黄色固体として得た。

【０５５５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．００（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．４８（ｍ，４Ｈ），３．１４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８２－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．８２（ｍ，８Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５１５。

【０５５６】

実施例９：ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の４－［４－（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－［［（２Ｓ）－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－７－イル］ナフタレン－２－オール（６０ｍｇ、９５．５μｍｏｌ、１当量、ＴＦＡ）およびＤＩＥＡ（４９３ｍｇ、３．８２ｍｍｏｌ、６６５μＬ、４０当量）の溶液に、プロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（９．６３ｍｇ、７６．４μｍｏｌ、０．８当量）を－４０℃で滴加した。混合物を－４０℃で１０分間撹拌した。次いで、プロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（５ｍｇ）を加えた。混合物を－４０℃でさらに１０分間撹拌した。完了したら、混合物をＭｅＯＨ（０．１ｍＬ）でクエンチし、水（２ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、酢酸エチル／メタノール１５／１～５／１）により精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、１分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、１－［３－［８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］プロプ－２－エン－１－オール（１０．４ｍｇ、１７．８μｍｏｌ、２つのステップで収率１５％、純度９７．０％）を白色固体として得た。

【０５５７】

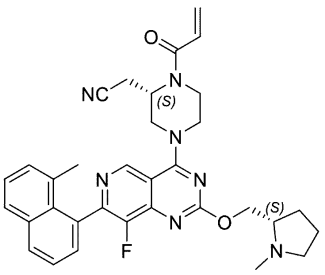
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，２Ｈ），６．４６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），５．７９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．５７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．８

Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５０－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９１（ｍ，８Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５６９。

【０５５８】

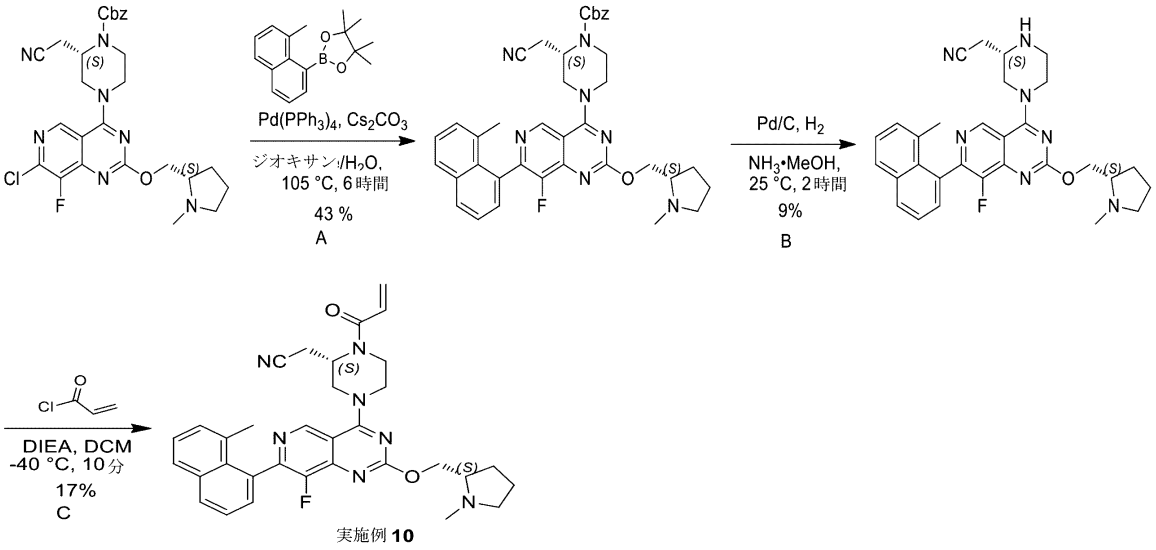
実施例１０

【化２７１】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化２７２】



実施例 **10**

ステップＡ：ジオキサン（１．５ｍＬ）およびH_2O（０．３ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（７０ｍｇ、１２６μｍｏｌ、１．０当量）および４，４，５，５－テトラメチル－２－（８－メチル－１－ナフチル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５０．８ｍｇ、１９０μｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、Cs_2CO_3（８２．３ｍｇ、２５３μｍｏｌ、２．０当量）、$Pd(PPh_3)_4$（１４．６ｍｇ、１２．６μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を脱気し、次いで、N_2下で、１０５℃に６時間加熱した。完了したら、混合物を真空下で濃縮し、水（４ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（８

－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（４０ｍｇ、５４．６μｍｏｌ、収率４３％、純度９０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６６０。

【０５５９】

ステップＢ：ＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（９０ｍｇ、１３６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、NH_3・ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ、純度２０％）、Ｐｄ／Ｃ（４５ｍｇ、純度１０％）をN_2下で加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で２時間撹拌した。完了したら、セライト（登録商標）プラグを通して濾過することにより触媒を除去した。溶媒を減圧下で除去して、６０ｍｇの不純生成物を得た。２０ｍｇの残渣を取得して、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４６％～７６％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、ＤＣＭ（２×５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊２５　１０μ；移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、７．８分）により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（２．０７ｍｇ、３．９２μｍｏｌ、収率９％、純度９９．５％）を白色固体として得た。

【０５６０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０２（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．４９（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０５（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５２６。

【０５６１】

実施例１０：ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（４０ｍｇ、７６．１μｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＥＡ（２９．５ｍｇ、２２８μｍｏｌ、３９．８μＬ、３．０当量）の溶液に、プロプ－２－エノイルクロリド（１０．３ｍｇ、１１４μｍｏｌ、９．３１μＬ、１．５当量）を－４０℃で滴加した。混合物を－４０℃で１０分間撹拌した。完了したら、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）でクエンチし、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（５×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（

８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（７．４１ｍｇ、１２．６μｍｏｌ、収率１７％、純度９８．６％）を白色固体として得た。

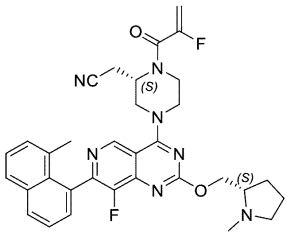
【０５６２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｔ，Ｊ＝３．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６６－６．５０（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．３６（ｍ，１Ｈ），５．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６５－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３８（ｍ，３Ｈ），４．２９－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３８－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．９４－１．７８（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５８０。

【０５６３】

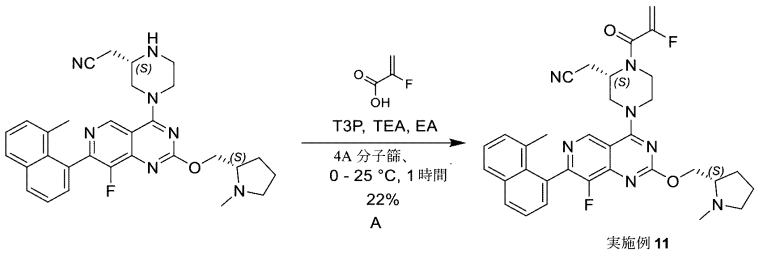
実施例１１

【化２７３】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化２７４】



実施例 11

実施例１１：酢酸エチル（１．６ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（８０ｍｇ、１５２μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（２７．４ｍｇ、３０４μｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、４Ａ分子篩（４０ｍｇ）を加えた。２５℃で０．５時間撹拌した後、Ｔ３Ｐ（２９１ｍｇ、４５７μｍｏｌ、２７２μＬ、酢酸エチル中純度５０％）およびＴＥＡ（１２３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１６９μＬ、８．０当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル　１０／１から酢酸エチル／メタノール　１０／１）により精製し

、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（２０．１ｍｇ、３３．２μｍｏｌ、収率２２％、純度９８．５％）を白色固体として得た。

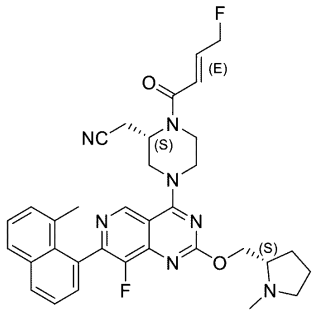
【０５６４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．５８－５．３７（ｍ，１Ｈ），５．３４－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．９８－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．３４－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，４Ｈ），１．９３－１．７３（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５９８。

【０５６５】

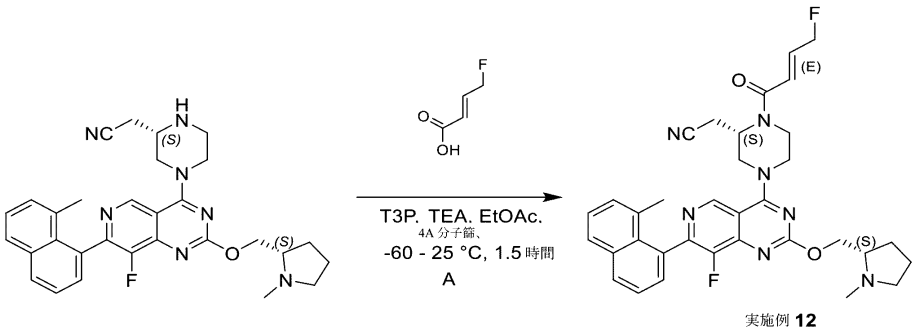
実施例１２

【化２７５】



２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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２７６】



実施例 12

実施例１２：酢酸エチル（１．６ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（８０ｍｇ、１５２μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（３１．７ｍｇ、３０４μｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、４Ａ分子篩（４０ｍ

ｇ）を加えた。２５℃で０．５時間撹拌した後、ＴＥＡ（１２３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１６９μＬ、８．０当量）およびＴ３Ｐ（２９１ｍｇ、４５７μｍｏｌ、２７２μＬ、３．０当量）を－６０℃で加えた。混合物を－６０℃で０．５時間撹拌した。次いで、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（３１．７ｍｇ、３０４μｍｏｌ、２．０当量）、Ｔ３Ｐ（２９１ｍｇ、４５７μｍｏｌ、２７２ｕＬ、酢酸エチル中５０％純度、３．０当量）、ＴＥＡ（１２３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１６９μＬ、８．０当量）を－６０℃で加えた。混合物を－６０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル１０／１から酢酸エチル／メタノール　１０／１）により精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４３％～７３％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－（７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（３２．５ｍｇ、５３．０μｍｏｌ、収率３５％、純度９９．８％）を白色固体として得た。

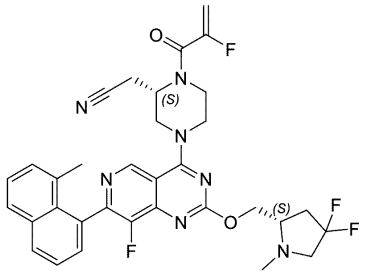
【０５６６】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｔ，Ｊ＝３．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１１－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．５２（ｍ，１Ｈ），５．３０－４．８５（ｍ，３Ｈ），４．６５－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．２５（ｍ，４Ｈ），３．１８－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．４５（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．００（ｍ，４Ｈ），１．９４－１．７７（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６１２。

【０５６７】

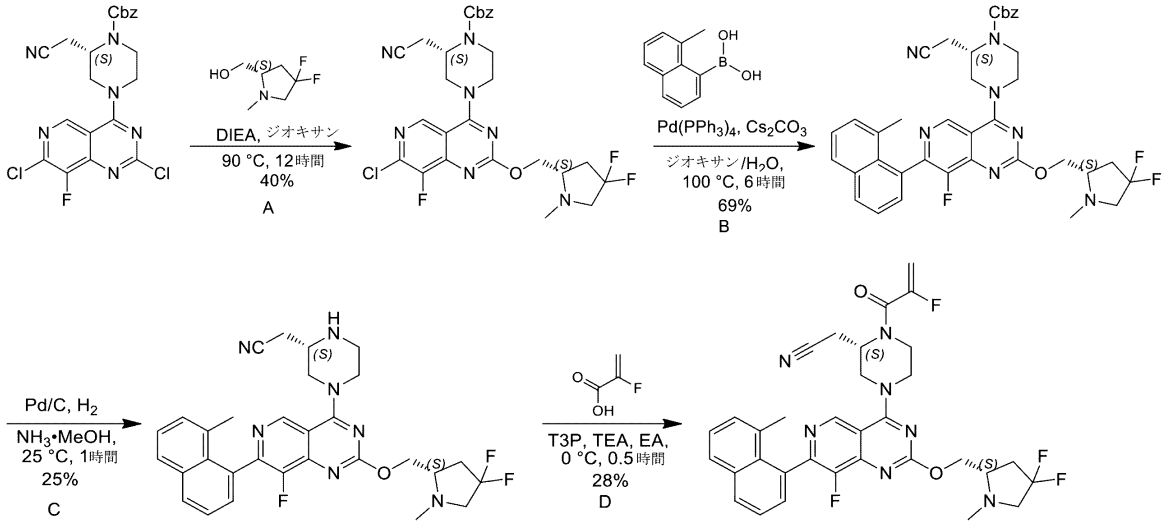
実施例１３

【化２７７】



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

【化２７８】



実施例13

ステップＡ：ジオキサン（１０ｍＬ）中の［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メタノール（９５４ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（８１６ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ、１．１ｍＬ、３．０当量）およびベンジル（２Ｓ）－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（１ｇ、２．１０ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。混合物を９０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。ベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（５５０ｍｇ、８４８μｍｏｌ、収率４０％、純度９１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５９０。

【０５６８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．８２（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．３２（ｍ，５Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），４．７３－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５６－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７８－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｄｔ，Ｊ＝５．６，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．５９－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．２４（ｍ，１Ｈ）。

【０５６９】

ステップＢ：ジオキサン（１０ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（５００ｍｇ、８４７μｍｏｌ、１．０当量）、（８－メチル－１－ナフチル）ボロン酸（２３６ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１．５当量）、Cs_2CO_3（５５２ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ、２．０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９７．９ｍｇ、８４．７μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下、１００℃で６時間撹拌した。反応混

合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１／１）により精製した。ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（４５０ｍｇ、５８８μｍｏｌ、収率６９％、純度９１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６９６。

【０５７０】

ステップＣ：メタノール（２ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（３０ｍｇ、４３．１μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、乾燥Ｐｄ／Ｃ（１０ｍｇ、１０％純度）およびNH_3・ＭｅＯＨ（１ｍＬ、純度２０％）をN_2下で加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）［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（６．２３ｍｇ、１１．０μｍｏｌ、収率２５％、純度９９．２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５６２。

【０５７１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０４（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．４３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｄｔ，Ｊ＝５．６，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．００（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４６（ｍ，６Ｈ），２．４４－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ）。

【０５７２】

酢酸エチル（２ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（８０ｍｇ、１４２μｍｏｌ、１．０当量）および２－フルオロプロプ－２－エン酸（３８．５ｍｇ、４２７μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（２７２ｍｇ、４２７μｍｏｌ、２５４μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）およびＴＥＡ（１１５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１５８μＬ、８．０当量）を加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル／メタノール＝１００／１～１０／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、１０分）によりさらに精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フ

ルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（２５ｍｇ、３９．４μｍｏｌ、収率２８％、純度１００％、１００％ｅｅ）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６３４。

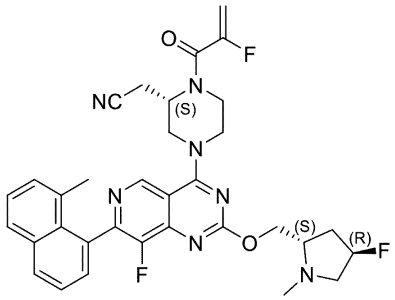
【０５７３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，１Ｈ），５．４９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，４７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３６－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．７１－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．３８（ｍ，３Ｈ），４．３５－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．４５（ｄｔ，Ｊ＝５．６，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．４３－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５７４】

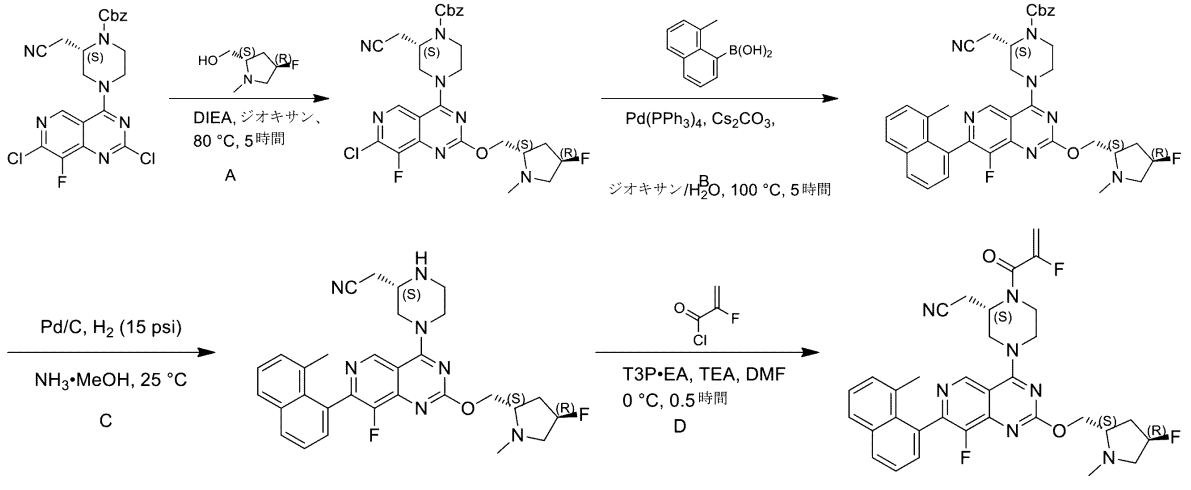
実施例１４

【化２７９】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化２８０】



実施例14

ステップＡ：ジオキサン（７．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－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（７００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、１．０当量）の混

合物に、ＤＩＥＡ（５７１ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ、７６９μＬ、３．０当量）および［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メタノール（３９２ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ、２．０当量）を２５℃で加えた。混合物を８０℃で５時間撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層を減圧下で４５℃で濃縮した。次いで、粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、アセトニトリルを除去し、Na_2CO_3固体を使用してｐＨを９～１０に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で４５℃で濃縮して、化合物ベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（４００ｍｇ、６９９μｍｏｌ、収率４７．５％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：５７２。

【０５７５】

ステップＢ：ジオキサン（５．０ｍＬ）およびH_2O（１．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（２５０ｍｇ、４３７μｍｏｌ、１．０当量）、（８－メチル－１－ナフチル）ボロン酸（１２２ｍｇ、６５５μｍｏｌ、１．５当量）、$Pd(PPh_3)_4$（１０１ｍｇ、８７．４μｍｏｌ、０．２当量）の混合物に、Cs_2CO_3（４２７ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、３．０当量）を２５℃で加えた。混合物を１００℃で５時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（８０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層を減圧下で４０℃で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＭｇＯ、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１：１）により精製した。得られた生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）によりさらに精製し、次いで混合物を濃縮して、アセトニトリルを除去し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で４５℃で濃縮して、化合物ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（１７３ｍｇ、２４５μｍｏｌ、収率５６．１％、純度９６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：６７８。

【０５７６】

ステップＣ：メチルアルコール（３．０ｍＬ）およびNH_3・ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ、純度１０％）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（３０ｍｇ、４４μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、N_2下で、Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ、純度１０％）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、メチルアルコール（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下、４０℃で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊３０ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、減圧下、４０℃で濃縮して、アセトニトリルを除去し、残渣水溶液を、Na_2CO_3固体を使用してｐＨを９～１０に調整し、次いでジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下、４０℃で濃縮した。残渣を凍結乾燥して、化合物２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（９ｍｇ

、１６．３μｍｏｌ、収率３６．８％、純度９８．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：５４４。

【０５７７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝２．０１－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．２５－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．５５－２．６９（ｍ，３Ｈ），３．０５－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２，５．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．６６（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．６６（ｍ，１Ｈ），５．０５－５．３２（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），９．０３（ｓ，１Ｈ）。

【０５７８】

実施例１４：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（１００ｍｇ、１８４μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（１６６ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、１０当量）の混合物に、Ｔ３Ｐ（５８５ｍｇ、９２０μｍｏｌ、５４７μＬ、純度５０％、５．０当量）およびＴＥＡ（１８６ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、２５６μＬ、１０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、減圧下、４０℃で濃縮した。第１に、粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）により精製した。所望の画分を収集し、減圧下、４０℃で濃縮して、アセトニトリルを除去し、残留水溶液を、Na_2CO_3固体を使用してｐＨを９～１０に調整し、次いで酢酸エチル（２０ｍＬ×３）を抽出し、合わせた有機層を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下、４０℃で濃縮した。次いで、残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）により精製し、凍結乾燥して、化合物２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１９ｍｇ、３０．２μｍｏｌ、収率１６．４％、純度９７．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６１６。

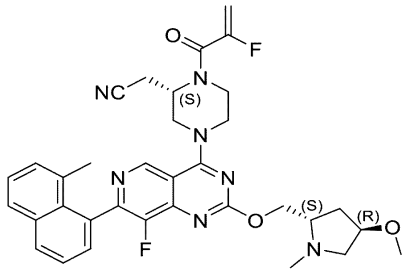
【０５７９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝２．０６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．５６－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．９７－３．０５（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．９６－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．５５（ｍ，３Ｈ），４．５９－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０７－５．３６（ｍ，２Ｈ），５．３８－５．６４（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｔｄ，Ｊ＝７．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），９．０９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５８０】

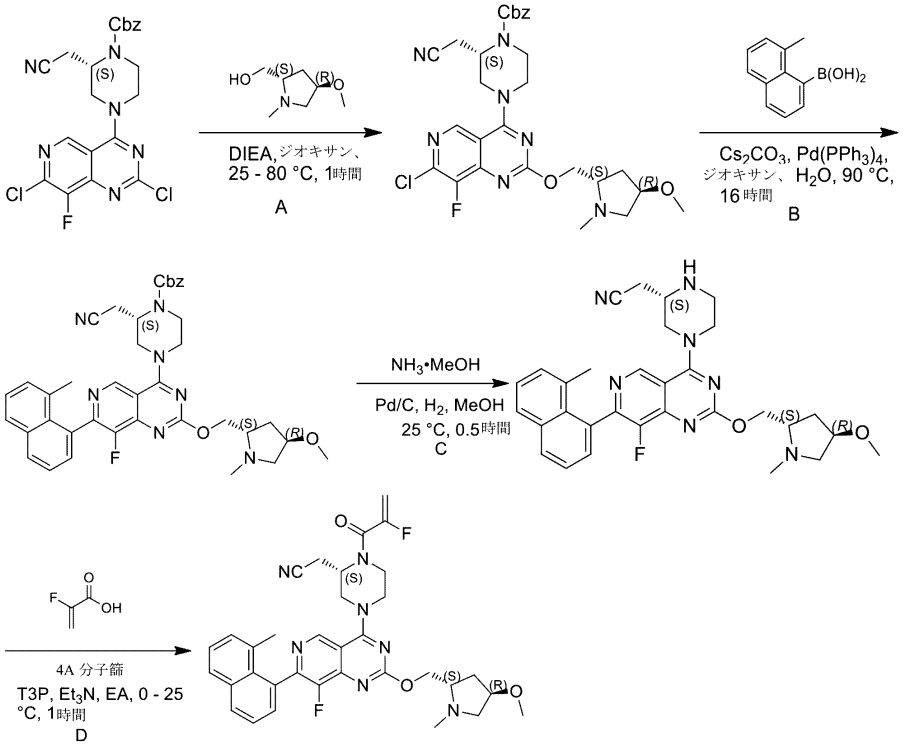
実施例１５

【化２８１】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化２８２】



実施例 **15**

ステップＡ：ジオキサン（２５ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－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（１．００ｇ、２．１０ｍｍｏｌ、１当量）および［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メタノール（９１６ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ、３当量）の混合物に、ＤＩＥＡ（８１６ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ、１．１０ｍＬ、３当量）を２５℃で加えた。混合物を８０℃で１時間撹拌した。その後、４００ｍｇの［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メタノールを、混合物に加え、混合物を８０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１×４０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、ブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で中和し、酢酸エチル（１×４０ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。ベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（７６０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、収率６１％、純度９８．６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５８４。

【０５８１】

ステップＢ：ジオキサン（２０ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（６３０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１当量）および（８－メチル－１－ナフチル）ボロン酸（４０１ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、$PPd(PPh_3)_4$（１２５ｍｇ、１０８μｍｏｌ、０．１当量）、Cs_2CO_3（７０３ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。混合物を脱気し、次いで、N_2下で、９０℃に１６時間加熱した。完了したら、残渣を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、ブライン（１×４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、酢酸エチル（１×１００ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（３１４ｍｇ、３１７μｍｏｌ、収率２９％、純度６９．６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６９１。

【０５８２】

ステップＣ：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（５０．０ｍｇ、７２．５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、N_2下で、NH_3・ＭｅＯＨ（１ｍＬ、純度２０％）およびPd/C（３０．０ｍｇ、純度１０％）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ ５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（１３．９ｍｇ、２４．５μｍｏｌ、収率３４％、純度９８．２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５５６。

【０５８３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０３（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．２８（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０４（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９８（ｍ，５Ｈ）。

【０５８４】

実施例１５：ＥＡ（１６ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（

２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（８０．０ｍｇ、１４４μｍｏｌ、１当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（１０４ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、８当量）の溶液に、４Ａ分子篩（４００ｍｇ）に加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。その後、混合物を０℃に冷却し、Et_3N（１３１ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１８０μＬ、９当量）およびＴ３Ｐ（３６６ｍｇ、５７６μｍｏｌ、３４２μＬ、純度５０％、４当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、残渣を水（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（３７．４ｍｇ、５８．６μｍｏｌ、収率４１％、純度９８．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６２８。

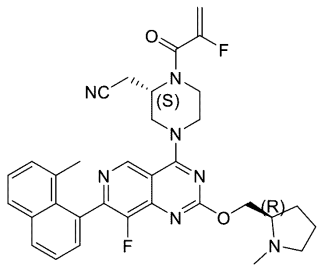
【０５８５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｔ，Ｊ＝２．８，６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．６４－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．２３（ｍ，１Ｈ），５．０２－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．３２－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．８９－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．０８－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，５Ｈ）。

【０５８６】

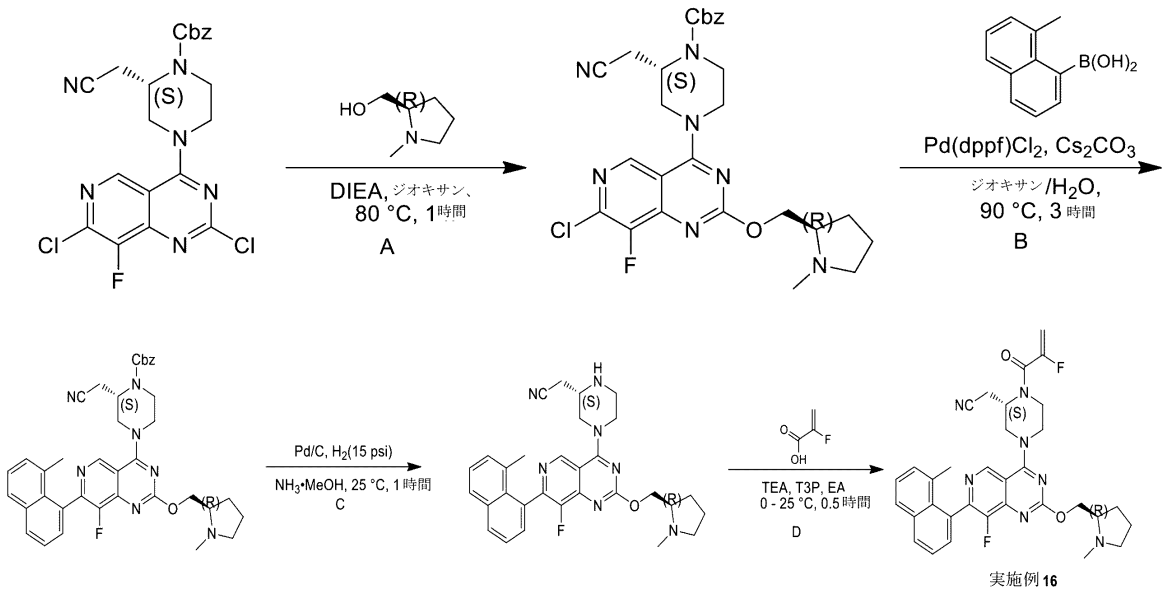
実施例１６

【化２８３】



２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（８－メチルナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｒ）－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－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化２８４】



ステップＡ：ジオキサン（２５．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－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（１．００ｇ、２．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、N_2下で、ＤＩＥＡ（８１６ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ、１．１０ｍＬ、３．００当量）および［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（１．２１ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１．２５ｍＬ、５．００当量）を加えた。混合物を８０℃に加熱し、１時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ×１）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル＝３：１～０：１）により精製した。化合物ベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ）－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（１．００ｇ、１．７９ｍｍｏｌ、収率８５％、純度９９．３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５５４。

【０５８７】

ステップＢ：ジオキサン（８．００ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（４５０ｍｇ、８１２μｍｏｌ、１．０当量）および（８－メチル－１－ナフチル）ボロン酸（３０２ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、２．００当量）の混合物に、N_2下で、H_2O（１．６０ｍＬ）、Cs_2CO_3（５２９ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、２．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５９．４ｍｇ、８１．２μｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。混合物を９０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０．０ｍＬ×１）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。化合物ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｒ）－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（２７０ｍｇ、４０９μｍｏｌ、収率５０％）を黄色固体として得た。

【０５８８】

ステップＣ：ＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｒ）－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（１００ｍｇ、１５２μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、N_2下で、Ｐｄ／Ｃ（３０．０ｍｇ、純度１０％）、NH_3・ＭｅＯＨ（２．００ｍＬ、純度２０％）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）により精製した。化合物２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｒ）－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（３６．０ｍｇ、６７．８μｍｏｌ、収率４５％、純度９９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５２６。

【０５８９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δｐｐｍ１．８３－１．９６（ｍ，３Ｈ）　２．０１－２．１２（ｍ，４Ｈ）　２．２７－２．３６（ｍ，１Ｈ）　２．４８－２．５３（ｍ，３Ｈ）　２．５４－２．６７（ｍ，２Ｈ）　２．７１－２．８１（ｍ，１Ｈ）　３．０５－３．１６（ｍ，２Ｈ）　３．１７－３．２７（ｍ，２Ｈ）　３．２９－３．４１（ｍ，１Ｈ）　３．４９－３．６１（ｍ，１Ｈ）　４．３６－４．４５（ｍ，２Ｈ）　４．４９－４．６６（ｍ，２Ｈ）　７．２９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）　７．３８－７．４７（ｍ，２Ｈ）　７．５０－７．５８（ｍ，１Ｈ）　７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）　７．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ）　９．０２（ｓ，１Ｈ）

【０５９０】

実施例１６：酢酸エチル（３．００ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｒ）－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（６０．０ｍｇ、１１４μｍｏｌ、１．００当量）および２－フルオロプロプ－２－エン酸（８２．２ｍｇ、９１３μｍｏｌ、８．００当量）の混合物に、N_2下、ＴＥＡ（１８５ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、２５４μＬ、１６．０当量）、Ｔ３Ｐ（７２６ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、６７９μＬ、純度５０％、１０．０当量）を０℃で少しずつ加えた。混合物を２５℃３０分間撹拌した。反応混合物を０℃で水（３．００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、次いで、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３．００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）により精製した。化合物２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｒ）－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１３．４ｍｇ、２２．２μｍｏｌ、収率１９％、純度９９．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５９８。

【０５９１】

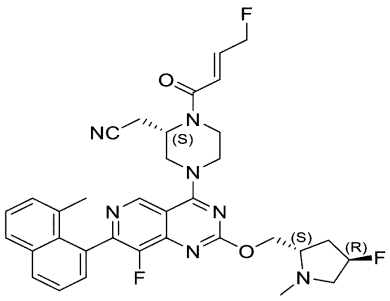
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δｐｐｍ１．７８－１．９１（ｍ，３Ｈ）２．００－２．１２（ｍ，４Ｈ）　２．２６－２．３５（ｍ，１Ｈ）　２．４７－２．５３（ｍ，３Ｈ）　２．６９－２．７９（ｍ，１Ｈ）　２．８０－２．９０（ｍ，１Ｈ）　２．９６－３．０７（ｍ，１Ｈ）　３．０９－３．１７（ｍ，１Ｈ）　３．４７－３．８８

（ｍ，２Ｈ） ３．９１－４．３４（ｍ，２Ｈ） ４．３７－４．５４（ｍ，３Ｈ） ４．５５－４．６４（ｍ，１Ｈ） ４．７３－４．９９（ｍ，１Ｈ） ５．２３－５．３５（ｍ，１Ｈ） ５．３８－５．５８（ｍ，１Ｈ） ７．２７－７．３１（ｍ，１Ｈ） ７．３８－７．４８（ｍ，２Ｈ） ７．５４（ｔｄ，Ｊ＝６．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ） ７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ） ７．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ） ９．０６－９．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０５９２】

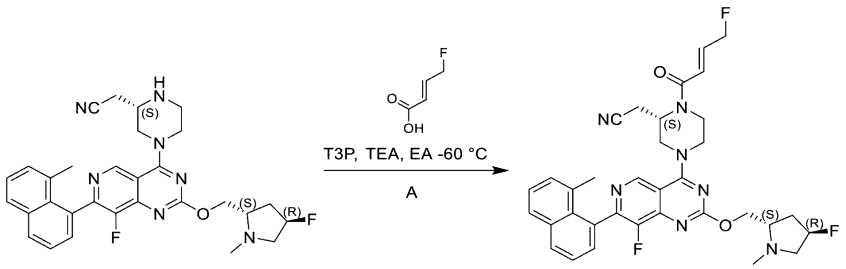
実施例１７

【化２８５】



２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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２８６】



実施例 17

実施例１７：酢酸エチル（２ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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、１１０μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（１７２ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、１５．０当量）の混合物に、Ｔ３Ｐ（１．０５ｇ、１．６６ｍｍｏｌ、９８５μＬ、純度５０％、１５．０当量）およびＴＥＡ（１６７ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、２３０μＬ、１５．０当量）を－６０℃で加えた。混合物を－６０℃で２時間撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を減圧下、４０℃で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）により精製して、化合物２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（２０ｍｇ、３０．６μｍｏｌ、収率２７％、純度８９．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：６３０。

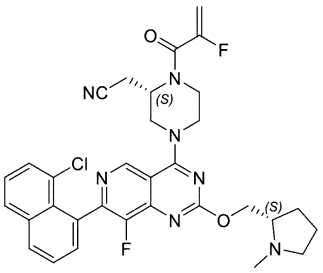
【０５９３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝２．０６（ｄ，Ｊ＝６．００Ｈｚ，３Ｈ），２．２２－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝１．３２Ｈｚ，３Ｈ），２．７３－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．９０－３．０４（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝２．００，５．３６Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．９９（ｍ，２Ｈ），４．００－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．５７（ｍ，３Ｈ），４．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．０８，６．４８，４．３４Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－５．３１（ｍ，４Ｈ），６．５９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．２０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．８０，３．７９Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｔｄ，Ｊ＝７．６０，３．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．３２Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．１２，１．１６Ｈｚ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５９４】

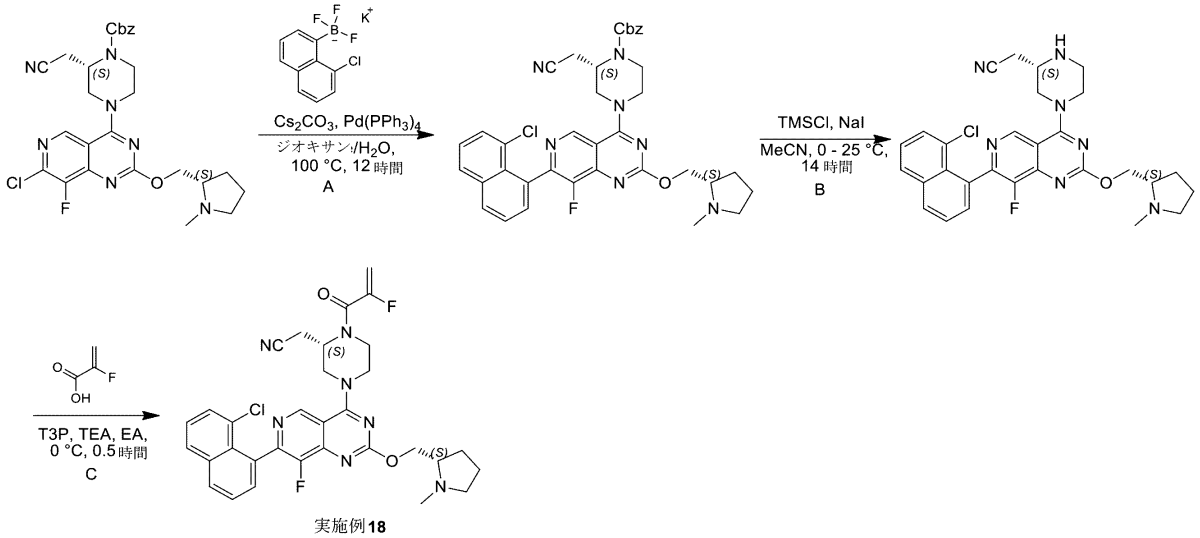
実施例１８

【化２８７】



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－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化２８８】



実施例18

ステップＡ：ジオキサン（３０ｍＬ）および$Ｈ_2Ｏ$（６ｍＬ）中の（８－クロロ－１－ナフチル）－トリフルオロ－ボラヌイド；水素化カリウム（１．６５ｇ、６．１４ｍｍｏｌ、２．０当量）、ベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（１．７ｇ、３．０７ｍｍｏｌ、１．０当量）、$Ｐｄ（ＰＰｈ_3）_4$（３５４ｍｇ、３０６μｍｏｌ、０．１当量）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（２．００ｇ、６．１４ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物を、脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、次いで、混合物を、$Ｎ_2$雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌

した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル／メタノール＝１００／１～１０／１）により精製し、逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル）］によりさらに精製した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。ベンジル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（６００ｍｇ、８２０μｍｏｌ、収率２７％、純度９３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６８０。

【０５９５】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（５００μＬ）中のＴＭＳＣｌ（１１９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、１３９μＬ、１５．０当量）および４Ａ分子篩（５０ｍｇ）の溶液に、ＮａＩ（１７６ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１６．０当量）を０℃で少しずつ加えた。撹拌を０℃で２時間続けた。次いで、ＭｅＣＮ（５００μＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（５０ｍｇ、７３．５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、上記の混合物に加えた。添加後、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物に、１ＭＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）を加え、真空下で濃縮した。次いで、混合物に、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）を加え、濾過した。母液を分離し、水層をＭＴＢＥ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、有機層を廃棄した。水層を飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨを約８に調整し、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（５．０８ｍｇ、９．２７μｍｏｌ、収率１３％、純度９９．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５４６。

【０５９６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０１（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．３３（ｍ，４Ｈ），３．６４－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．０４（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．５３（ｍ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８０（ｍ，３Ｈ）。

【０５９７】

実施例１８：酢酸エチル（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（２０ｍｇ、３６．６μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（９．９０ｍｇ、１０９μｍｏｌ、４．４８μＬ、３．０当量）およびＴＥＡ（２９．６ｍｇ、２９３μｍｏｌ、４０．８μＬ、８．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（６９．９ｍｇ、１０９μｍｏｌ、６５．３μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル

（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（７．５ｍｇ、１２．０μｍｏｌ、収率３３％、純度９９．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６１８。

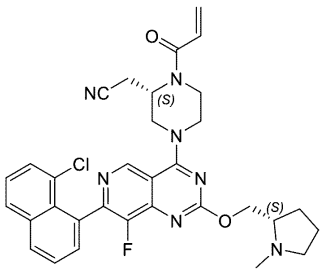
【０５９８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄｄ，Ｊ＝３．２，４７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．６８－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３７（ｍ，３Ｈ），４．３５－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７９（ｍ，３Ｈ）。

【０５９９】

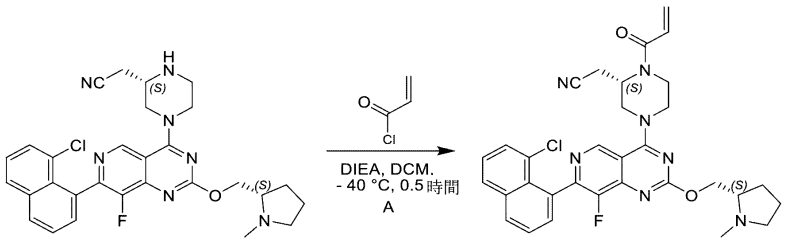
実施例１９

【化２８９】



２－（（Ｓ）－１－アクリロイル－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２９０】



実施例 19

実施例１９：ジクロロメタン（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（２０ｍｇ、３６．６μｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＥＡ（１４．２ｍｇ、１１０μｍｏｌ、１９．１μＬ、３．０当量）の溶液に、プロプ－２－エノイルクロリド（４．９７ｍｇ、５４．９μｍｏｌ、４．４８μＬ、１．５当量）を－４０℃で加えた。混合物を－４０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロ

ロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル／メタノール＝１００／１～１０／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：[水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ]；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）によりさらに精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－[（２Ｓ）－４－[７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－[[（２Ｓ）－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－プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル]アセトニトリル（７．６３ｍｇ、１２．４μｍｏｌ、収率３４％、純度９７．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ[ＥＳＩ，Ｍ＋１]：６００。

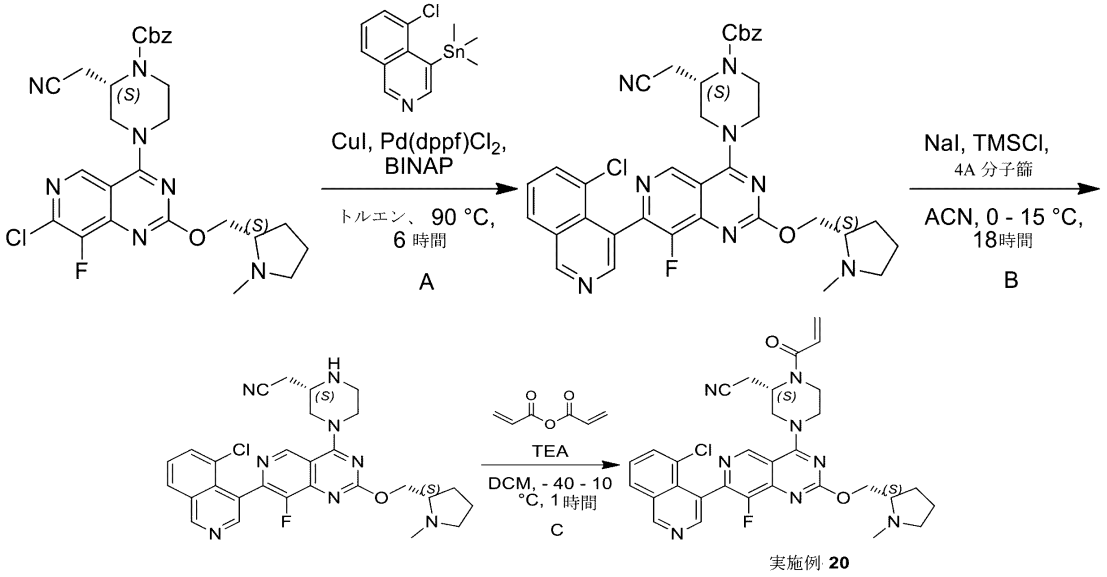
【０６００】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０７（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７０－６．５３（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６７－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．２８（ｍ，３Ｈ），４．２４－３．４３（ｍ，４Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．７０（ｍ，３Ｈ）。

【０６０１】

実施例２０

【化２９１】



実施例 **20**

２－[（２Ｓ）－４－[７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－[[（２Ｓ）－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－プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル]アセトニトリル

ステップＡ：トルエン（３．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－[７－クロロ－８－フルオロ－２－[[（２Ｓ）－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、１８１μｍｏｌ、１．０当量）および（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル－スタンナン（１１８ｍｇ、３６１μｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、ＣｕＩ（１０．３ｍｇ、５４．２μｍｏｌ、０．３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３．２ｍｇ、１８．１μｍｏｌ、０．１当量）、およびＢＩＮＡＰ（２２．５ｍｇ、３

６．１μｍｏｌ、０．２当量）を加え、反応混合物を、N_2下、９０℃で６時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（８．０ｍＬ）および水（６０．０ｍＬ）で希釈し、次いで分離した。水相を酢酸エチル（３×９．０ｍＬ）で抽出し、有機層を飽和ブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、ベンジル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（５０ｍｇ、６６．８μｍｏｌ、収率３７％、純度９１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６８１。

【０６０２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３３（ｍ，５Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｔｄ，Ｊ＝５．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．２８－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．６９（ｍ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８２（ｍ，３Ｈ）。

【０６０３】

ステップＢ：ＡＣＮ（２．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（７５．０ｍｇ、１１０μｍｏｌ、１．０当量）および４Ａ分子篩（３５．０ｍｇ、１１０μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＭＳＣｌ（１７９ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、２１０μＬ、１５当量）を加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いで、ＮａＩ（２６４ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１６当量）を上記の混合物に０℃で加えた。添加後、混合物を１５℃で１７．５時間撹拌した。混合物をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、酢酸エチル：メタノール＝０：１）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、$NaHCO_3$固体で中和し、酢酸エチル（３×８．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（５．０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（２２．０ｍｇ、３６．６μｍｏｌ、収率３３％、純度９１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５４７。

【０６０４】

実施例２０：ジクロロメタン（１．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（２２．０ｍｇ、４０．２μｍｏｌ、１．０当量）およびＴＥＡ（２０．４ｍｇ、２０１μｍｏｌ、２８．０μＬ、５．０当量）の溶液に、ジクロロメタン（１．０ｍＬ）中のプロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（７．６１ｍｇ、６０．３μｍｏｌ、４．９２μＬ、１．５当量）を－４０℃で加えた。０～１０℃で１時間撹拌した後、混合物をジクロロメタン（４．０ｍＬ）およびH_2O（４．０ｍＬ）で希釈し、次いで分離した。水相をジクロロメタン（２×４．０ｍＬ）で抽出し、有機層を飽和ブライン（５．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。

残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。残渣を凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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－プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（５．８５ｍｇ、９．５４μｍｏｌ、収率２４％、純度９８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６０１。

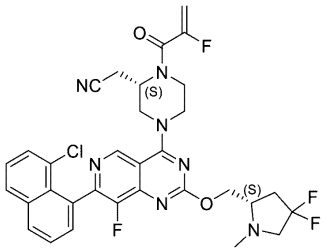
【０６０５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３９（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６６－６．５５（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．３９（ｍ，１Ｈ），５．８７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝４．８，６．２，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．３８（ｍ，３Ｈ），４．３２－３．４３（ｍ，４Ｈ），３．１５－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７３（ｍ，３Ｈ）。

【０６０６】

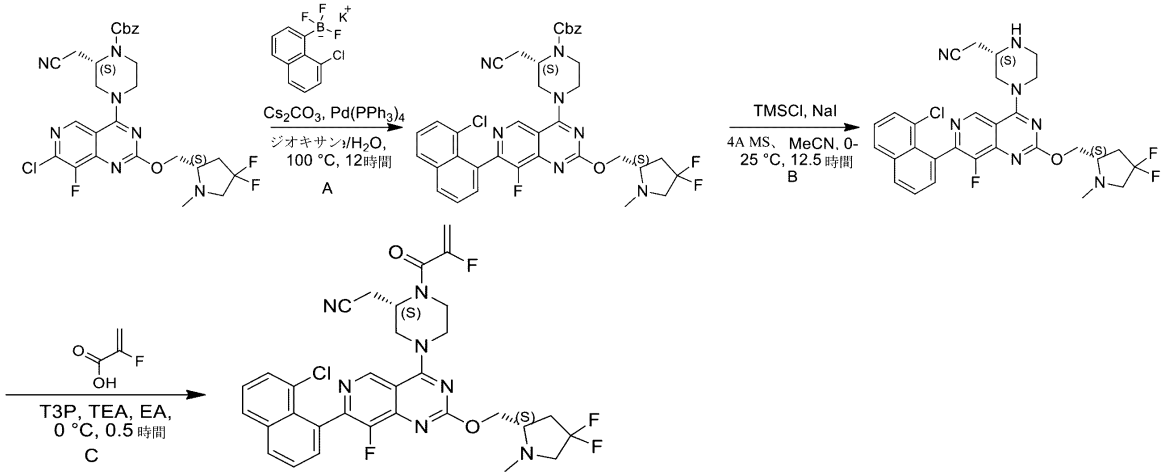
実施例２１

【化２９２】



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

【化２９３】



実施例 21

ステップＡ：ジオキサン（１５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）中の［（８－クロロ－１－ナフチル）－トリフルオロ－ボラヌイド］カリウム（１＋）（３１９ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、１．０当量）、ベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（７００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３７ｍｇ、１１９μｍｏｌ、０．１当量）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（７７５ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物を、脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、酢酸エチル／メタノール＝１００／１～１０／１）により精製し、逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル）］によりさらに精製した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（３９０ｍｇ、５２２μｍｏｌ、収率４４％、純度９６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：７１６。

【０６０７】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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、５５．８μｍｏｌ、１．０当量）および４Ａ分子篩（１００ｍｇ）の溶液に、ＮａＩ（１３４ｍｇ、８９４μｍｏｌ、１６．０当量）を加えた。撹拌を０℃で０．５時間続けた。次いで、ＴＭＳＣｌ（９１ｍｇ、８３８μｍｏｌ、１０６μＬ、１５．０当量）を、上記の混合物に加えた。添加後、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、フィルターを逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル）］により直接精製した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）によりさらに精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（７．５１ｍｇ、１２．８μｍｏｌ、収率２３％、純度９９．３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５８２。

【０６０８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．３７（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｄｔ，Ｊ＝５．２，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２８－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．４６（ｍ，７Ｈ），２．４３－２．２５（ｍ，１Ｈ）。

【０６０９】

酢酸エチル（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）

－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（７０ｍｇ、１２０μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（３２．５ｍｇ、３６１μｍｏｌ、４．４８μＬ、３．０当量）、およびＴＥＡ（９７４ｍｇ、９６２μｍｏｌ、１３４μＬ、８．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（２２９ｍｇ、３６１μｍｏｌ、２１４ｕＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１４．３ｍｇ、２１．８μｍｏｌ、収率１８％、純度９９．７％、１００％　ｅｅ）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６５４。

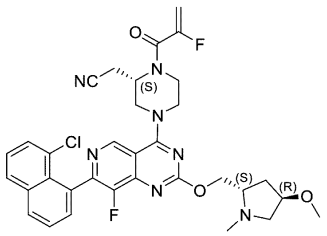
【０６１０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６０－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．７１－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．４０（ｍ，３Ｈ），４．３７－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．４４（ｄｔ，Ｊ＝５．６，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｔｄ，Ｊ＝１１．２，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６２－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．２５（ｍ，１Ｈ）。

【０６１１】

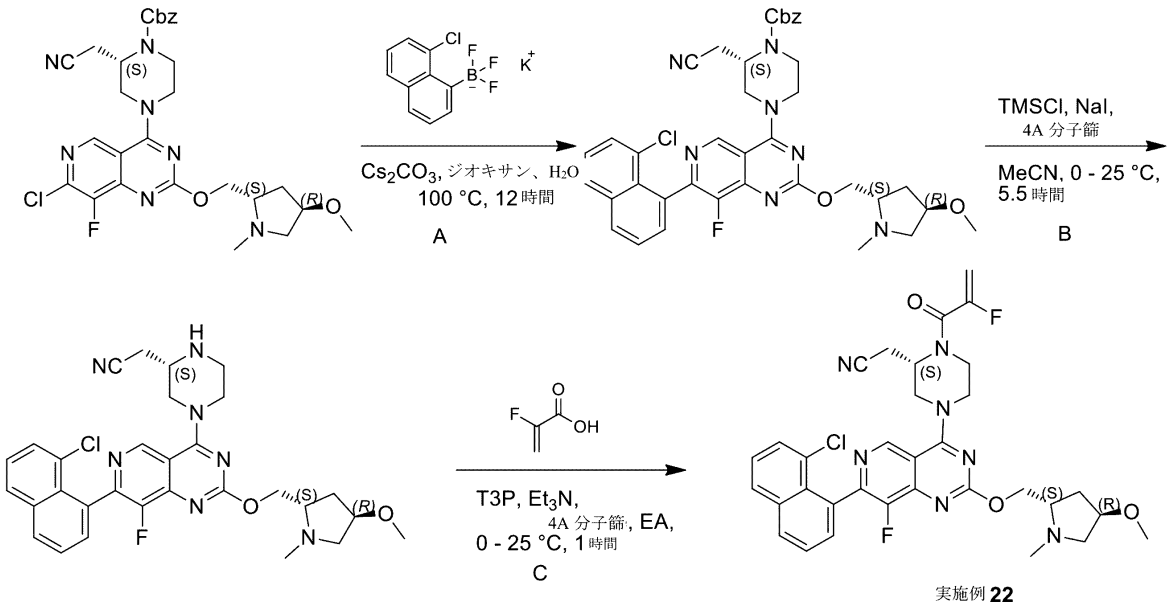
実施例２２

【化２９４】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化２９５】



実施例 **22**

ステップＡ：ジオキサン（２０ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（１ｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）、［（８－クロロ－１－ナフチル）－トリフルオロ－ボラニル］カリウム（１＋）（２．７６ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、６．０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９８ｍｇ、１７１μｍｏｌ、０．１当量）、Cs_2CO_3（１．１２ｇ、３．４２ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。完了したら、残渣を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１×６０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、ブライン（１×４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、酢酸エチル（１×１００ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。ベンジル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（７７０ｍｇ、７７４μｍｏｌ、収率４５％、純度７１．４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：７１０。

【０６１２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０２（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），４．７８－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．２９（ｍ，３Ｈ），４．０２－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），２．９４－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，１Ｈ）。

【０６１３】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ

－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピロリジン－４－イル］－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、８４．５μｍｏｌ、１．０当量）、ＮａＩ（２０３ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１６．０当量）および４Ａ分子篩（６０ｍｇ、７０．４μｍｏｌ）の混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、混合物に、ＴＭＳＣｌ（１３８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１６１μＬ、１５．０当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で５時間撹拌した。完了したら、混合物を濾過し、濾液を直接精製した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3；石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１およびジクロロメタン／メタノール＝１０／１～３／１）により精製した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２８％～５８％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（４．０６ｍｇ、７．０２μｍｏｌ、収率８％、純度９９．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５７６。

【０６１４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，１Ｈ），４．６７－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６３－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．０３（ｍ，８Ｈ），２．９４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．６９－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．１４－２．００（ｍ，２Ｈ）。

【０６１５】

実施例２２：酢酸エチル（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（４０ｍｇ、６９．４μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（５０．０ｍｇ、５５５μｍｏｌ、８．０当量）の混合物を、４Ａ分子篩（２５ｍｇ）に加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。その後、混合物を０℃に冷却し、Et_3N（６３．２ｍｇ、６２５μｍｏｌ、８７．０μＬ、９．０当量）およびＴ３Ｐ（１７７ｍｇ、２７８μｍｏｌ、１６５μＬ、純度５０％、４．０当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、残渣を水（２ｍＬ）および酢酸エチル（３ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、ブライン（１×５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１１．１ｍｇ、１７．１μｍｏｌ、収率２５％、純度１００％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４８。

【０６１６】

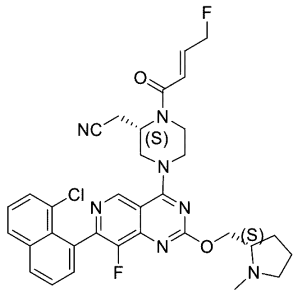
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６０－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－

４．７６（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３９（ｍ，３Ｈ），４．３５－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．１１－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．１１－２．７９（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９５（ｍ，２Ｈ）。

【０６１７】

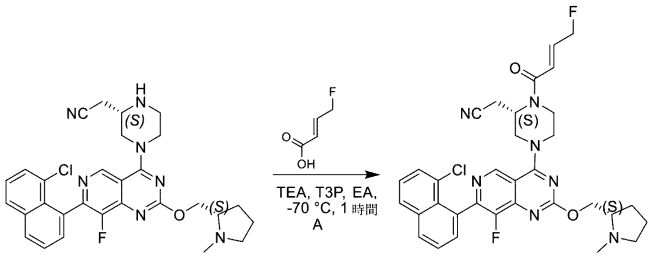
実施例２３

【化２９６】



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－（（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化２９７】



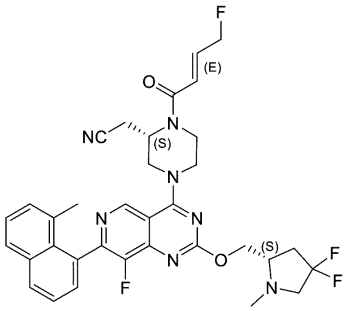
実施例 **23**

実施例２３：酢酸エチル（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（２０ｍｇ、３６．６μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（１１．４ｍｇ、１０９μｍｏｌ、４．４８μＬ、３．０当量）、およびＴＥＡ（２９．６ｍｇ、２９３μｍｏｌ、４０．８μＬ、８．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（６９．９ｍｇ、１０μｍｏｌ、６５．３μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）を－７０℃で加えた。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ（１Ｍ、１ｍＬ）でクエンチした。次いで、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（６．６２ｍｇ、９．９５μｍｏｌ、収率２７％、純度９５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６３２。

【０６１８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２５－４．５９（ｍ，４Ｈ），４．５６－４．３７（ｍ，３Ｈ），４．２７－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｓ，１Ｈ），２．１９－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８０（ｍ，３Ｈ）。

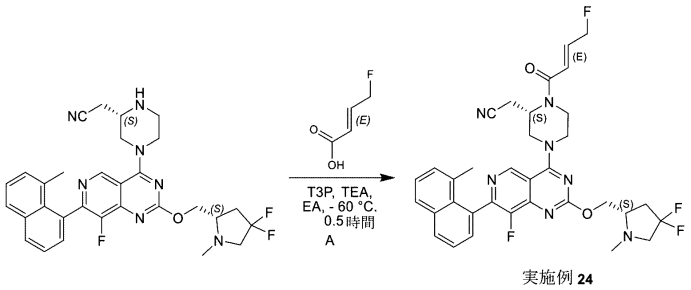
【０６１９】
実施例２４

【化２９８】



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

【化２９９】



実施例 24

実施例２４：酢酸エチル（２ｍＬ）中の２－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（９０ｍｇ、１６０μｍｏｌ、１．０当量）および（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（５０ｍｇ、４８１μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（３０５ｍｇ、４８１μｍｏｌ、２８６μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）およびＴＥＡ（１２９ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１７８．４５μＬ、８．０当量）を加えた。混合物を－６０℃で３０分間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ（１Ｍ、１ｍＬ）でクエンチした。混合物を分離し、水層を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約８に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル／メタノール　１００／１～１０／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）によりさらに精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－

［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（５４ｍｇ、８３．１μｍｏｌ、収率５２％、純度８９．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４８。

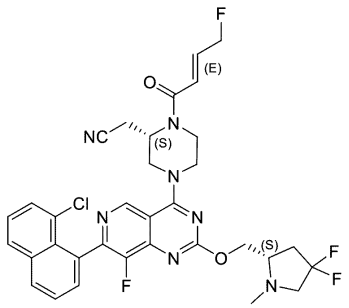
【０６２０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｔ，Ｊ＝３．８６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１１－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．５９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２７－４．７５（ｍ，３Ｈ），４．７０－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．３８（ｍ，３Ｈ），４．３５－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．４４（ｄｔ，Ｊ＝５．７８，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６２１】

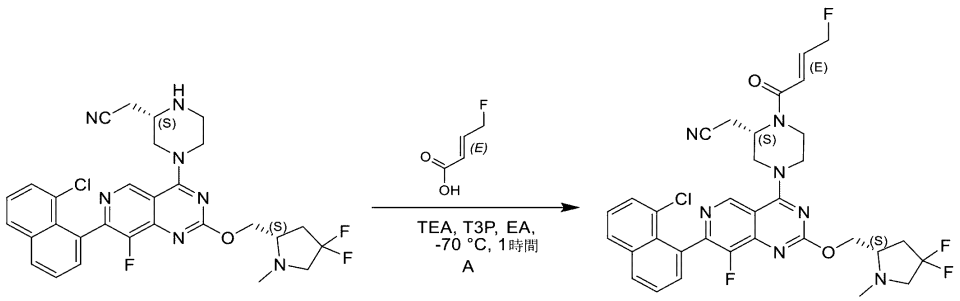
実施例２５

【化３００】



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

【化３０１】



実施例 25

実施例２５：酢酸エチル（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（１００ｍｇ、１７２μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（５３．６ｍｇ、５１５μｍｏｌ、４．４８μＬ、３．０当量）およびＴＥＡ（１３９ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１９１μＬ、８．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（３２８ｍｇ、５１５μｍｏｌ、３０６μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）を－７０℃で加えた。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＣ

ｌ（１Ｍ、１．５ｍＬ）でクエンチした。次いで、混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、８分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（３３ｍｇ、４８．８μｍｏｌ、収率２８％、純度９８．９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６６８。

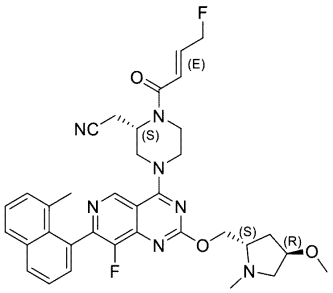
【０６２２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１０（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２６－４．８５（ｍ，３Ｈ），４．７２－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．３９（ｍ，３Ｈ），４．３８－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．５６－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．６４（ｍ，４Ｈ），２．６２－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．２４（ｍ，１Ｈ）。

【０６２３】

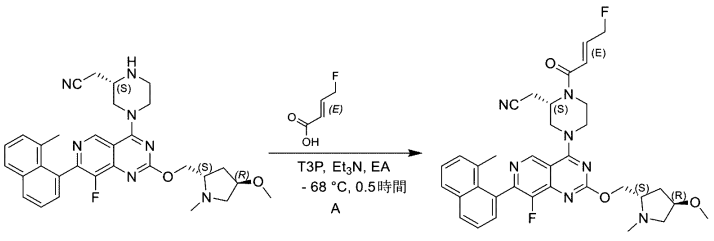
実施例２６

【化３０２】



２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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３０３】



実施例 26

実施例２６：酢酸エチル（９ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－３－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（８５．０ｍｇ、１５３μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（９５．５ｍｇ、９１８μｍｏｌ、６．０当量）およびＥｔ$_3$Ｎ（９２．９ｍｇ、９１８μｍｏｌ、１２８μＬ、６．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ

（３８９ｍｇ、６１２μｍｏｌ、３６４μＬ、純度５０％、４．０当量）を－６８℃で加えた。混合物を－６８℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物をＨＣｌ水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ＝３～４に酸性化した。分離した水層に、酢酸エチル（６０ｍＬ）を加え、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ＝７～８に塩基化した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（２４．１ｍｇ、３６．５μｍｏｌ、収率２４％、純度９７．２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４２。

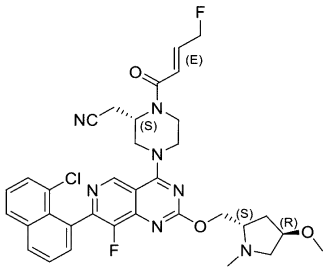
【０６２４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝９．０９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１７－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．５９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．０７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．７６－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２３－３．６１（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．０４－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．８７－ ２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，５Ｈ）。

【０６２５】

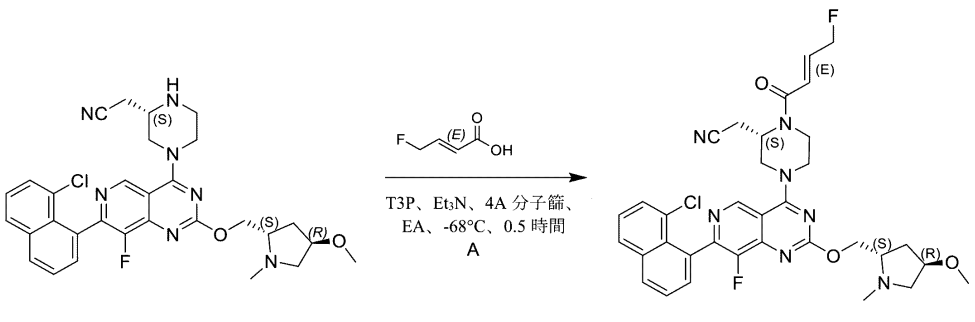
実施例２７

【化３０４】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３０５】



実施例 **27**

実施例２７：酢酸エチル（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１

－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（４０．０ｍｇ、６９．４μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（４３．４ｍｇ、４１７μｍｏｌ、６．０当量）、４Ａ分子篩（１００ｍｇ）、およびＥｔ$_3$Ｎ（４２．２ｍｇ、４１７μｍｏｌ、５８．０μＬ、６．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（１７７ｍｇ、２７８μｍｏｌ、１６５μＬ、純度５０％、４．０当量）を－６８℃で加えた。反応混合物を－６８℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物をＨＣｌ水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ＝３～４に酸性化した。混合物に、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ＝７～８に塩基化した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（８．７８ｍｇ、１２．０μｍｏｌ、収率１７％、純度９０．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６６２。

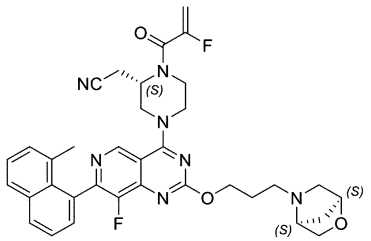
【０６２６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｔｄ，Ｊ＝２．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－４．９１（ｍ，３Ｈ），４．６８－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．３４（ｍ，３Ｈ），４．２０－３．６０（ｍ，５Ｈ），３．５３－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．０６－２．６９（ｍ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９３（ｍ，２Ｈ）。

【０６２７】

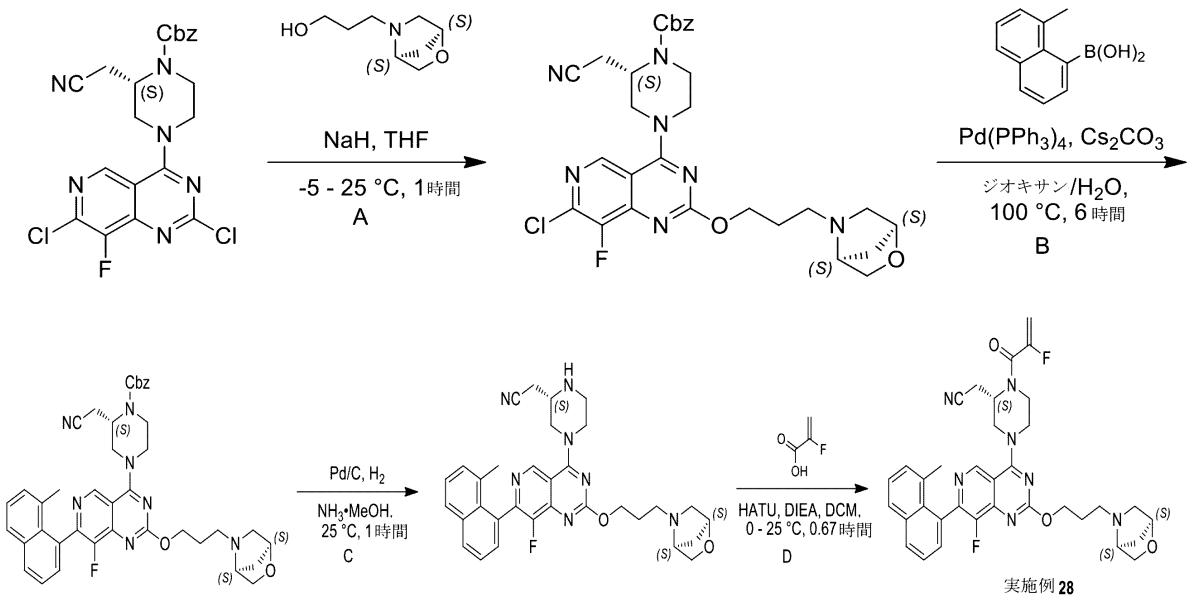
実施例２８

【化３０６】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３０７】



実施例28

ステップＡ：ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロパン－１－オール（１．９８ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、ＮａＨ（７５７ｍｇ、１８．９ｍｍｏｌ、純度６０％、３．０当量）を加えた。２５℃で０．５時間撹拌した後、ベンジル（２Ｓ）－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（３ｇ、６．３１ｍｍｏｌ、１当量）を、混合物に－５℃で加え、次いで混合物を－５℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（２．２ｇ、３．３２ｍｍｏｌ、収率５３％、純度９０％）を黄色固体として得た。

【０６２８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．８０（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３３（ｍ，５Ｈ），５．２４－５．１４（ｍ，２Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．０７（ｍ，５Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．５０（ｓ，１Ｈ），２．９７－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１０．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０６２９】

ステップＢ：ジオキサン（９ｍＬ）およびH_2O（１．８ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（４５０ｍｇ、７５５μｍｏｌ、１．０当量）および（８－メチル－１－ナフチル）ボロン酸（２１１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、Cs_2CO_3（７３８ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ、３．０当量）、$Pd(PPh_3)_4$（８７．２ｍｇ、７５．５μｍｏｌ、

０．１当量）を加えた。混合物を脱気し、次いで、N_2下で、１００℃に６時間加熱した。完了したら、混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル＝２／１から酢酸エチル／メタノール＝１０／１）により精製して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（４６０ｍｇ、５２４μｍｏｌ、収率６９％、純度８０％）を黄色固体として得た。

【０６３０】

ステップＣ：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）およびNH_3・ＭｅＯＨ（５ｍＬ、純度２０％）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（４６０ｍｇ、６５５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、N_2下で、Ｐｄ／Ｃ（２３０ｍｇ、純度１０％）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１時間撹拌した。完了したら、セライト（登録商標）プラグを通して濾過することにより触媒を除去した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の生成物（１７５ｍｇ）を黄色固体として得た。２０ｍｇの生成物を取得して、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２７％～５７％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（４．３６ｍｇ、７．６４μｍｏｌ、収率２２％、純度９９．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５６８。

【０６３１】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０３（ｓ，１Ｈ），８．０１－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２８（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５７（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．９８－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１０－２．０６（ｍ，３Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．７１（ｍ，１Ｈ）。

【０６３２】

実施例２８：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の２－フルオロプロプ－２－エン酸（１９．０ｍｇ、２１１μｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（５４．６ｍｇ、４２３μｍｏｌ、７３．６μＬ、４．０当量）およびＨＡＴＵ（６０．３ｍｇ、１５９μｍｏｌ、１．５当量）を０℃で加えた。０℃で２０分間撹拌した後、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（６０ｍｇ、１０５．７０μｍｏｌ、１．０当量）を混合物に加えた。混合物を２５℃で２０分間撹拌した。

完了したら、混合物を、水（２ｍＬ）で希釈して、ジクロロメタン（３×５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、酢酸エチル／メタノール　１／０～１０／１）により精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（３０．４ｍｇ、４７．１μｍｏｌ、収率４５％、純度９９．１％、１００％　ｅｅ）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４０。

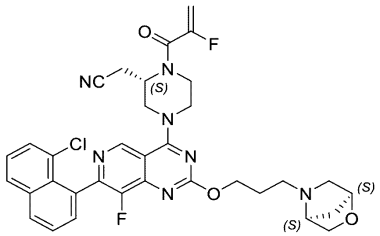
【０６３３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．６０－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．３７－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．９８－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．６７－４．５７（ｍ，２Ｈ），４．５６－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．４０（ｓ，１Ｈ），４．３５－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．１２－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｓ，１Ｈ），３．０７－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．７０（ｍ，１Ｈ）。

【０６３４】

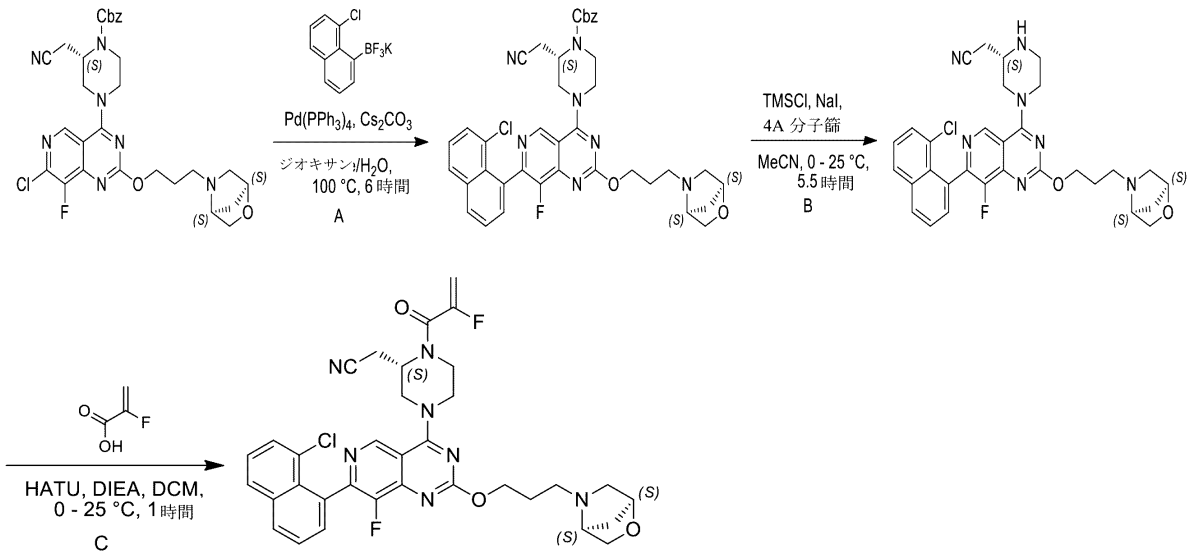
実施例２９

【化３０８】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３０９】



実施例 **29**

ステップＡ：ジオキサン（１８ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（９００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびカリウム；（８－クロロ－１－ナフチル）－トリフルオロ－ボラヌイド（１．６２ｇ、６．０４ｍｍｏｌ、４．０当量）の溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．４８ｇ、４．５３ｍｍｏｌ、３．０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１７４ｍｇ、１５１μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を脱気し、次いで、Ｎ$_2$下で、１００℃に６時間加熱した。完了したら、混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体ＮａＨＣＯ$_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（４４０ｍｇ、４４５μｍｏｌ、収率２９％、純度７３％）を黄色固体として得た。

【０６３５】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（１１ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（３６０ｍｇ、４９８μｍｏｌ、１当量）、ＮａＩ（１．２０ｇ、７．９８ｍｍｏｌ、１６当量）、および４Ａ分子篩（３００ｍｇ）の混合物を、０℃で３０分間撹拌した。次いで、混合物に、ＴＭＳＣｌ（８１２ｍｇ、７．４８ｍｍｏｌ、９４９μＬ、１５当量）を０℃で加えた。２５℃で５時間撹拌した後、混合物を濾過し、濾液を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体ＮａＨＣＯ$_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮して、１１０ｍｇの不純な所望の生成物を得、３０ｍｇの生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２

－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（４．１６ｍｇ、７．０６μｍｏｌ、収率５．２％、純度９９．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５８８。

【０６３６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．５６－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．０７－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．０９（ｍ，３Ｈ），２．９８－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．７１（ｍ，１Ｈ）。

【０６３７】

実施例２９：ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の２－フルオロプロプ－２－エン酸（１２．３ｍｇ、１３６μｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（３５．２ｍｇ、２７２μｍｏｌ、４７．４μＬ、４．０当量）およびＨＡＴＵ（３８．８ｍｇ、１０２μｍｏｌ、１．５当量）を０℃で加えた。０℃で０．５時間撹拌した後、２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（４０ｍｇ、６８．０μｍｏｌ、１．０当量）を、混合物に加えた。２５℃で０．５時間撹拌した後、混合物を、水（２ｍＬ）で希釈して、ジクロロメタン（３×５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、酢酸エチル／メタノール　１／０～１０／１）により精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１３．５ｍｇ、１９．９μｍｏｌ、収率２９％、純度９７．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６６０。

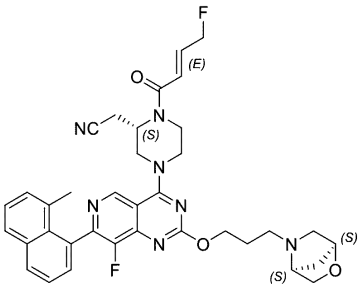
【０６３８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．４３（ｄｔ，Ｊ＝２．０，７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５７－５．３７（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．６７－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．４５（ｂｒｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３９（ｓ，１Ｈ），４．３３－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．７０（ｍ，５Ｈ），２．５７－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．７１（ｍ，１Ｈ）。

【０６３９】

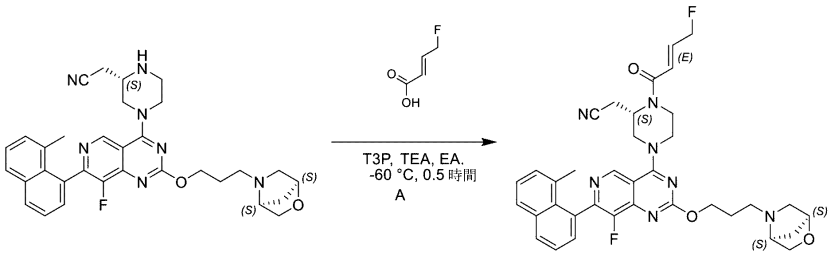
実施例３０

【化３１０】



２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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３１１】



実施例 30

実施例３０：ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（６０ｍｇ、１０６μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（２２．０ｍｇ、２１１μｍｏｌ、２．０当量）およびＴＥＡ（８５．６ｍｇ、８４６μｍｏｌ、１１８μＬ、８．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（２０２ｍｇ、３１７μｍｏｌ、１８９μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）を－６０℃で加えた。混合物を－６０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（０．２ｍＬ）でクエンチし、水（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、酢酸エチル／メタノール　１／０～１０／１）により精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（２３．０ｍｇ、３３．９μｍｏｌ、収率３２％、純度９６．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６５４。

【０６４０】

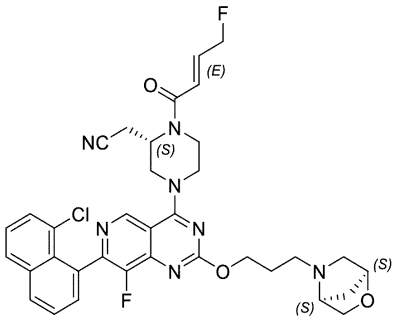
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１２－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．６６－６．５４（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．１６（ｍ，１Ｈ），５．１４－４．８３（ｍ，２Ｈ），４

．６４－４．５７（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３３－３．９６（ｍ，３Ｈ），３．９７－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７０（ｍ，３Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ）。

【０６４１】

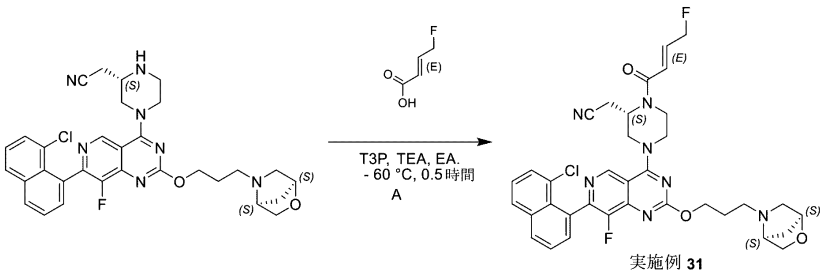
実施例３１

【化３１２】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３１３】



実施例 31

実施例３１：酢酸エチル（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（４０ｍｇ、６８．０μｍｏｌ、１当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（１４．１６ｍｇ、１３６．０４μｍｏｌ、２当量）、およびＴＥＡ（５５．１ｍｇ、５４４μｍｏｌ、７５．７μＬ、８当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（１３０ｍｇ、２０４μｍｏｌ、１２１μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３当量）を－６０℃で加えた。－６０℃で０．５時間撹拌した後、混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（０．２ｍＬ）でクエンチし、水（２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、酢酸エチル／メタノール　１／０～１０／１）により精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（６．５３ｍｇ、９．３４μｍｏｌ、収率１４％、

純度９６．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６７４。

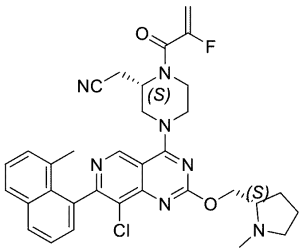
【０６４２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．１０－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．５９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２２－５．１５（ｍ，１Ｈ），５．１５－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．６６－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），４．３９（ｓ，１Ｈ），４．２４－３．６５（ｍ，５Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．７１（ｍ，１Ｈ）。

【０６４３】

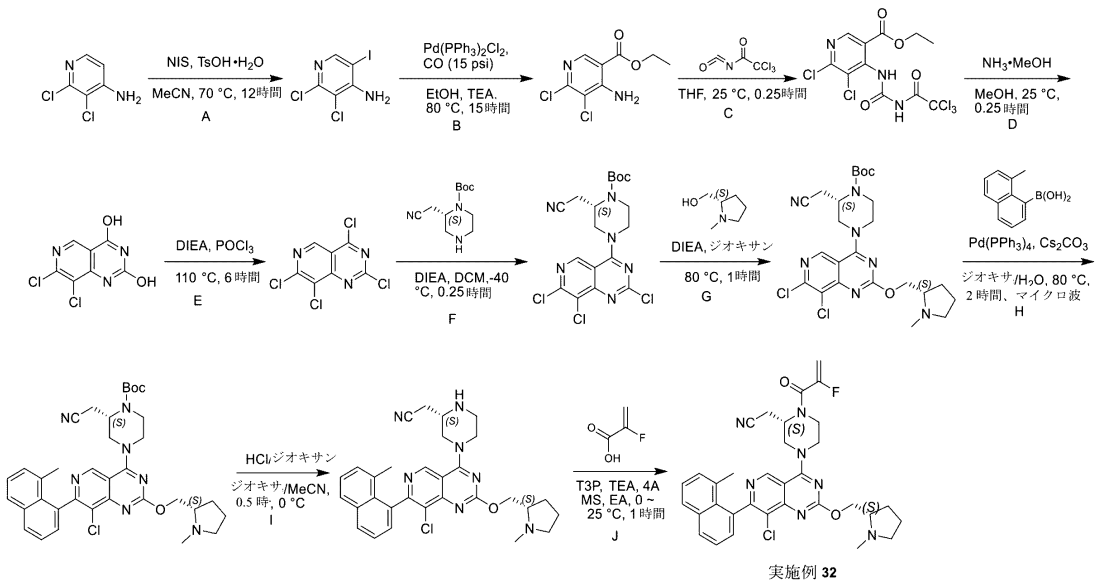
実施例３２

【化３１４】



２－［（２Ｓ）－４－［８－クロロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル。

【化３１５】



実施例 32

ステップＡ：CH_3CN（１５０ｍＬ）中の２，３－ジクロロピリジン－４－アミン（９ｇ、５５．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＮＩＳ（１４．９ｇ、６６．３ｍｍｏｌ、１．２当量）および$TsOH \cdot H_2O$（５２５ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ、０．０５当量）を２５℃で加え、反応混合物を７０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、CH_3CNを除去した。残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）、飽和Na_2CO_3水溶液（３×５０ｍＬ）、および飽和Na_2CO_3水溶液（２×５

０ｍｌ）で洗浄した。合わせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物２，３－ジクロロ－５－ヨード－ピリジン－４－アミン（１４．３ｇ、４７．５ｍｍｏｌ、収率８６．１％、純度９６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：２８９。

【０６４４】

ステップＢ：エタノール（２７０ｍＬ）中の２，３－ジクロロ－５－ヨード－ピリジン－４－アミン（１４．３ｇ、４９．５ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＴＥＡ（１７．５ｇ、１７３ｍｍｏｌ、２４．１ｍＬ、３．５当量）の溶液に、N_2下で、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（３．４７ｇ、４．９５ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、ＣＯで数回パージした。混合物をＣＯ（１５．０ｐｓｉ）下、８０℃で１５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、エタノールを除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、化合物エチル４－アミノ－５，６－ジクロロ－ピリミジン－３－カルボキシレート（１３ｇ、４８．１ｍｍｏｌ、収率９７．２％、純度８７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：２３５。

【０６４５】

ステップＣ：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のエチル４－アミノ－５，６－ジクロロ－ピリジン－３－カルボキシレート（１２．５ｇ、４６．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２，２，２－トリクロロアセチルイソシアナート（１０．５ｇ、５５．５ｍｍｏｌ、６．５８ｍＬ、１．２当量）を２５℃で加え、反応混合物を２５℃で０．２５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。粗生成物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１００ｍＬ）で２５℃で２０分間粉砕した。混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１０ｍＬ）で濾過し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２×３０ｍＬ）で洗浄した。濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、化合物エチル５，６－ジクロロ－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（１７．３ｇ、４０．４ｍｍｏｌ、収率８６．５％、純度９８％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：４２２。

【０６４６】

ステップＤ：メタノール（５．０ｍＬ）中のエチル５，６－ジクロロ－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．５５ｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、NH_3・メタノール（０．５ｍＬ、純度１５％）を０℃で加え、反応混合物を２５℃で０．２５時間撹拌した。混合物をメタノール（５ｍＬ）で濾過し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２×１０ｍＬ）で洗浄した。濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、化合物７，８－ジクロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（３２０ｍｇ、粗製）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：２３２。

【０６４７】

ステップＥ：$POCl_3$（７．８９ｇ、５１．５ｍｍｏｌ、４．７８ｍＬ、１９．９当量）中のＤＩＥＡ（１．６７ｇ、１２．９ｍｍｏｌ、２．２５ｍＬ、５．０当量）の溶液に、７，８－ジクロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（６００ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で加え、反応混合物を１１０℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、$POCl_3$を除去した。化合物２，４，７，８－テトラクロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（６９５ｍｇ、粗製）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：２６７。

【０６４８】

ステップＦ：ジクロロメタン（４．０ｍＬ）中の２，４，７，８－テトラクロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３７０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（４４４ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ、５９９μＬ、２．５当量）を－４０℃で加え、次いでジクロロメタン（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３１０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．０当量）

の溶液を－４０℃で加え、反応混合物を－４０℃で０．２５時間撹拌した。反応混合物を、０℃で水（２５ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～２／１）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（２，７，８－トリクロロピリド［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（４５０ｍｇ、９８３μｍｏｌ、収率７１．４％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：４５７。

【０６４９】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０１（ｓ，１Ｈ），４．６４－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｔｄ，Ｊ＝３．６，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｓ，８Ｈ）。

【０６５０】

ステップＧ：ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（２，７，８－トリクロロピリド［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（４５０ｍｇ、９８３μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（３８１ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ、５１４μＬ、３．０当量）および［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（３４０ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ、３５０μＬ、３．０当量）を２５℃で加え、反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、２５℃で水（１０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）により精製した。所望画分を収集し、混合物をNa_2CO_3固体を加えて、ｐＨ＝７～８にした。次いで、混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［７，８－ジクロロ－２－［［（２Ｓ）－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（３５０ｍｇ、６４６μｍｏｌ、収率６５．７％、純度９９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：５３６。

【０６５１】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．８７（ｓ，１Ｈ），４．６５－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．１２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。

【０６５２】

ステップＨ：ジオキサン（４０ｍＬ）およびH_2O（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［７，８－ジクロロ－２－［［（２Ｓ）－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（９３０ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Cs_2CO_3（１．６９ｇ、５．２０ｍｍｏｌ、３．０当量）、$Pd(PPh_3)_4$（４０１ｍｇ、３４７μｍｏｌ、０．２当量）および（８－メチル－１－ナフチル）ボロン酸（４８４ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．５当量）を２５℃で加え、反応混合物をマイク

ロ波管に加え、マイクロ波（１２バール）下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、次いでジクロロメタン（２×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×６０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１から酢酸エチル／メタノール（０．５％ NH_3・H_2O）＝３／１）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ２５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６４％～８９％、３１分／６０％分）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、CH_3CNを除去した。混合物を酢酸エチル（３×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×６０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［８－クロロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（２７０ｍｇ、４１６μｍｏｌ、収率２４．０％、純度９９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：６４２。

【０６５３】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝９．１９（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｔ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．４４（ｍ，４Ｈ），４．０７－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｑ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．９２－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。

【０６５４】

ステップＩ：ジオキサン（３ｍＬ）およびＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［８－クロロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（７０ｍｇ、９８．１μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ・ジオキサン（４．０Ｍ、４．０ｍＬ）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を、Na_2CO_3固体を０℃で加えて、ｐＨ＝８～９にすることによりクエンチして、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～７８％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、CH_3CNを除去し、水層を凍結乾燥して、化合物２－［（２Ｓ）－４－［８－クロロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（１２．８ｍｇ、２３．５μｍｏｌ、収率２４．０％、純度９９．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：５４２。

【０６５５】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝９．１３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．３９（ｍ

，５Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１９－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．６７（ｍ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．７３（ｍ，３Ｈ）。

【０６５６】

実施例３２：２－［（２Ｓ）－４－［８－クロロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（２３０ｍｇ、４２４μｍｏｌ、１．０当量）および２－フルオロアクリル酸（７６．４ｍｇ、８４８μｍｏｌ、２．０当量）の混合物に、４Ａ分子篩（１０．０ｍｇ）を２５℃で加え、反応混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、混合物にＴＥＡ（６４４ｍｇ、６．３６ｍｍｏｌ、８８６μＬ、１５．０当量）およびＴ３Ｐ（１．０８ｇ、１．７０ｍｍｏｌ、１．０１ｍＬ、純度５０％、４．０当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．５分間撹拌した。反応混合物を、NH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）を０℃で加えることによりクエンチして、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１から酢酸エチル／メタノール＝３／１）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５３％～８３％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、CH_3CNを除去し、水層を凍結乾燥して、化合物２－［（２Ｓ）－４－［８－クロロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（６２ｍｇ、１００μｍｏｌ、収率２３．６％、純度９９．１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：６１４。

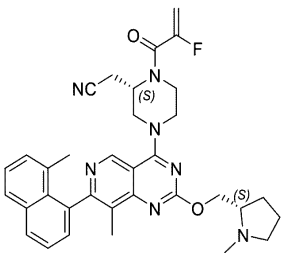
【０６５７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝９．２０（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４５－５．３３（ｍ，１Ｈ），５．３１（ｓ，１Ｈ），４．７３－４．４６（ｍ，５Ｈ），４．３１－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．０８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝２．８，６．８Ｈｚ，３Ｈ），２．９２－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），１．８３（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．０，８．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６５８】

実施例３３

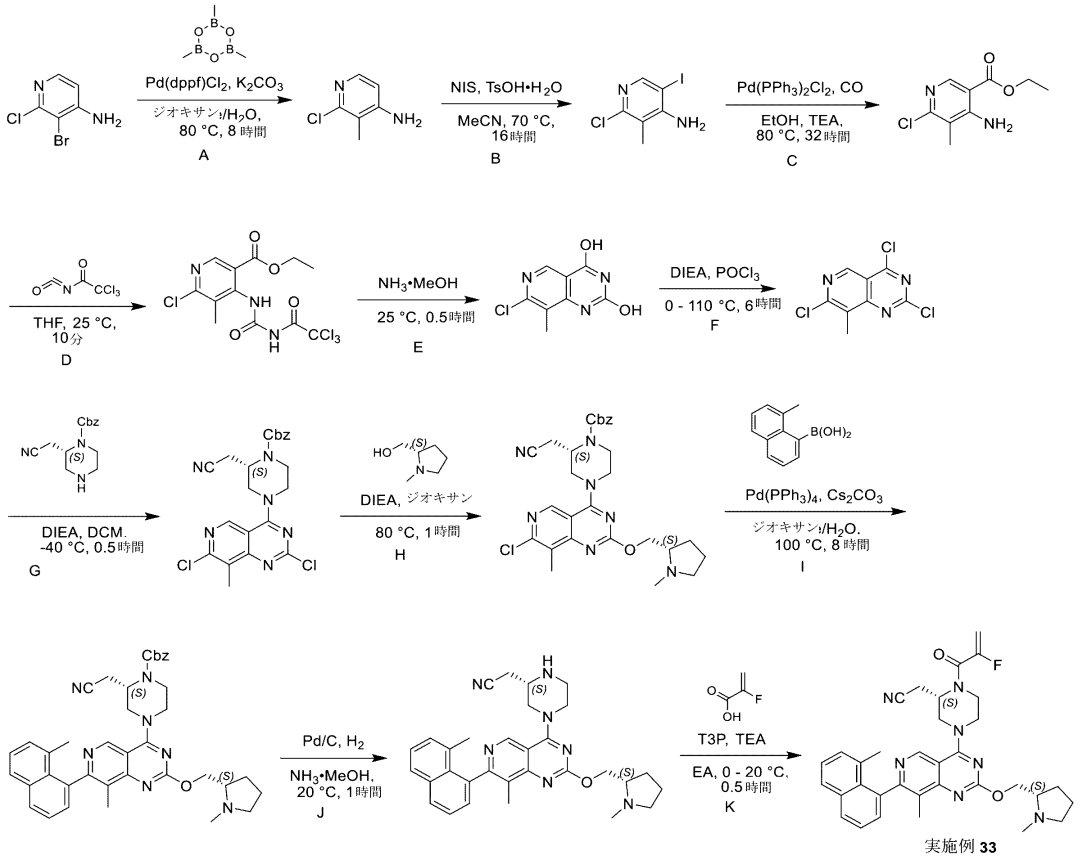
【化３１６】



２－［（２Ｓ）－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）－４－［８－メチル－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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３１７】



実施例 33

ステップＡ：ジオキサン（２００ｍＬ）およびH_2O（４０．０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－クロロ－ピリジン－４－アミン（１０ｇ、４８．２ｍｍｏｌ、１．０当量）、２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（１２．１ｇ、９６．４ｍｍｏｌ、１３．５ｍＬ、２．０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３．５３ｇ、４．８２ｍｍｏｌ、０．１当量）、およびK_2CO_3（２０．０ｇ、１４５ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を、N_2下、８０℃で８時間撹拌した。完了したら、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を水（４０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０．０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％　NH_3・H_2O）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、２－クロロ－３－メチル－ピリジン－４－アミン（３．４９ｇ、２２．０ｍｍｏｌ、収率４６％、純度９０％）を黄色固体として得た。

【０６５９】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（１６．０ｍＬ）中の２－クロロ－３－メチル－ピリジン－４－アミン（３．２６ｇ、２２．９ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮＩＳ（６．１７ｇ、２７．４ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＴｓＯＨ・H_2O（２１７ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。混合物を７０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１０．０ｍＬ）および酢酸エチル（７０．０ｍＬ）で希釈し、飽和Na_2CO_3溶液（２×５０．０ｍＬ）および飽和Na_2SO_3溶液（７０．０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、２－クロロ－５－ヨード－３－メチル－ピリジン－４－アミン（４．８０ｇ、１７．９ｍｍｏｌ、収率７８％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２６９。

【０６６０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．１１（ｓ，１Ｈ），６．２１（ｓ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）。
【０６６１】
ステップＣ：ＥｔＯＨ（１２０ｍＬ）中の２－クロロ－５－ヨード－３－メチル－ピリジン－４－アミン（４．８ｇ、１７．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、アルゴン下で、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１．２５ｇ、１．７９ｍｍｏｌ、０．１当量）およびＴＥＡ（６．５３ｇ、６４．５ｍｍｏｌ、８．９８ｍＬ、３．６当量）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、アルゴンで数回パージした。混合物をＣＯ（１５．０ｐｓｉ）下、８０℃で１６時間撹拌した。混合物に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１．２５ｇ、１．７９ｍｍｏｌ、０．１当量）およびＴＥＡ（６．５３ｇ、６４．５ｍｍｏｌ、８．９８ｍＬ、３．６当量）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、アルゴンで数回パージした。混合物をＨ$_2$（５０ｐｓｉ）下、８０℃で１６時間撹拌した。完了したら、混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水（３×４０．０ｍＬ）で抽出した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮して、エチル４－アミノ－６－クロロ－５－メチル－ピリジン－３－カルボキシレート（３．７８ｇ、１７．６ｍｍｏｌ、収率９８％）を黄色液体として得、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。
【０６６２】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．６３（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．４３－１．３８（ｍ，３Ｈ）。
【０６６３】
ステップＤ：ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中のエチル４－アミノ－６－クロロ－５－メチル－ピリジン－３－カルボキシレート（４．０８ｇ、１９．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２，２，２－トリクロロアセチルイソシアネート（３．２２ｇ、１７．１ｍｍｏｌ、２．０３ｍＬ、０．９当量）を２５℃で１０分間加えた。完了したら、混合物を真空下で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１０．０ｍＬ）で２５℃で５分間粉砕した。エチル６－クロロ－５－メチル－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（６．７ｇ、１５．８ｍｍｏｌ、収率８３％、純度９５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４０４。
【０６６４】
ステップＥ：ＮＨ$_3$・ＭｅＯＨ（１４ｍＬ、純度２０％）中のエチル６－クロロ－５－メチル－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（６．７ｇ、１６．６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を２５℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を真空下で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（２０．０ｍＬ）で２５℃で１０分間粉砕した。７－クロロ－８－メチル－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（４．５２ｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２１２。
【０６６５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．４７（ｓ，１Ｈ），７．０８－６．６５（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）。
【０６６６】
ステップＦ：ＰＯＣｌ$_3$（８．６ｇ、５６．１ｍｍｏｌ、５．２１ｍＬ、２３．７当量）およびＤＩＥＡ（９１６ｍｇ、７．０９ｍｍｏｌ、１．２３ｍＬ、３．０当量）の溶液を０℃で撹拌し、続いて７－クロロ－８－メチル－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（０．５ｇ、２．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）を撹拌した。懸濁液を１１０℃で撹拌した。次いで、懸濁液が透明になるまで、ＤＩＥＡ（６１１ｍｇ、４．７３ｍｍｏｌ、８２３μＬ、２．０当量）を加えた。混合物を１１０℃で６時間撹拌した。完了したら、混合物を真空下で濃縮して、２，４，７－トリクロロ－８－メチル－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１．５ｇ、粗製）を黒色油として得て、これをさらに精製するこ

となく次のステップで直接使用した。

【０６６７】

ステップＧ：ＤＣＭ（１２ｍＬ）中の２，４，７－トリクロロ－８－メチル－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５８７ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、得られた混合物のｐＨを８に調整するまで、ＤＩＥＡ（１．５１ｇ、１１．７ｍｍｏｌ、２．０４ｍＬ、４．９当量）を－４０℃で加え、続いてＤＣＭ（１．００ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３６８ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、０．６当量）を加えた。混合物を－４０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物に水（１０．０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相を酢酸エチル（２×２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル　１０／１～１／１）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（２，７－ジクロロ－８－メチル－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（４７０ｍｇ、８７８μｍｏｌ、３つのステップで収率４８％、純度８８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４７１。

【０６６８】

ステップＨ：ジオキサン（９．００ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（２，７－ジクロロ－８－メチル－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（４２０ｍｇ、８９１μｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＥＡ（３４５ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ、４６６μＬ、３．０当量）の溶液に、［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（５１３ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ、５２９μＬ、５．０当量）を加えた。反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。完了したら、減圧下で溶媒を除去した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させた、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－メチル－２－［［（２Ｓ）－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（３０４ｍｇ、５３１μｍｏｌ、収率６０％、純度９６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５５０。

【０６６９】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．８４（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３３（ｍ，５Ｈ），５．２５－５．１５（ｍ，２Ｈ），４．７３－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．２５（ｍ，３Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７５（ｍ，３Ｈ）。

【０６７０】

ステップＩ：ジオキサン（７．００ｍＬ）およびH_2O（１．４０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－メチル－２－［［（２Ｓ）－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（３１０ｍｇ、５６４μｍｏｌ、１．０当量）および（８－メチル－１－ナフチル）ボロン酸（１５７ｍｇ、８４５μｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、$Pd(PPh_3)_4$（６５．１ｍｇ、５６．４μｍｏｌ、０．１当量）、Cs_2CO_3（３６７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を脱気し、次いで、N_2下で、１００℃に８時間加熱した。完了したら、混合物を、真空下で濃縮し、

水（５．００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０．０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（２×２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させた、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－メチル－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（２２７ｍｇ、２７７μｍｏｌ、収率４９％、純度８０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６５６。

【０６７１】

ステップＪ：ＭｅＯＨ（１．００ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－メチル－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（５０ｍｇ、６１．０μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、N_2下で、NH_3・ＭｅＯＨ（１．００ｍＬ、純度２０％）、Ｐｄ／Ｃ（２５ｍｇ、純度１０％）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１時間撹拌した。完了したら、セライト（登録商標）プラグを通して濾過することにより触媒を除去した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４６％～７６％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－メチル－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（１１．５ｍｇ、２１．７μｍｏｌ、収率３６％、純度９８．５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５２２。

【０６７２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１０－９．０５（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｔｄ，Ｊ＝５．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．０９（ｍ，４Ｈ），２．７８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，３Ｈ）。

【０６７３】

実施例３３　酢酸エチル（２．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－メチル－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－１－メトキシピロリジン－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（１００ｍｇ、１９２μｍｏｌ、１．０当量）、Ｔ３Ｐ（４８８ｍｇ、７６７μｍｏｌ、４５６μＬ、酢酸エチル中純度５０％、４．０当量）およびＴＥＡ（２３３ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、３２０μＬ、１２．０当量）の溶液に、２－フルオロプロプ－２－エン酸（５１．８ｍｇ、５７５μｍｏｌ、３．０当量）を０℃で加えた。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物に水（３．００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２×５．００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５

μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５２％～８２％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）－４－［８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（２９．２ｍｇ、４８．９μｍｏｌ、収率２５％、純度９９．３％）を白色固体として得た。

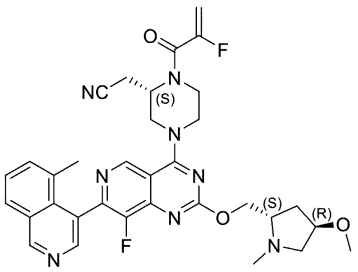
【０６７４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄｄ，Ｊ＝４．４，７．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄｔ，Ｊ＝３．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），５．５９－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０４－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．３４（ｍ，３Ｈ），４．３２－４．０３（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，３Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，３Ｈ）。

【０６７５】

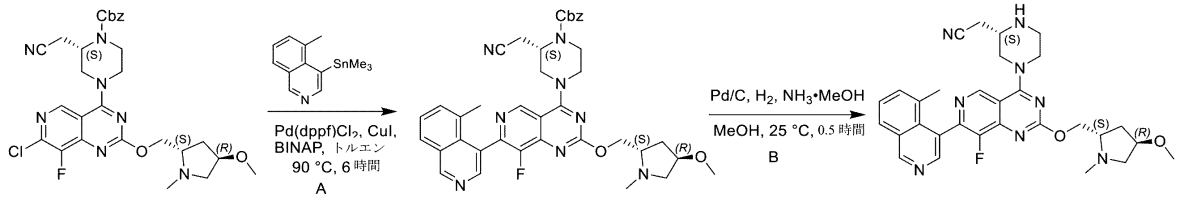
実施例３４

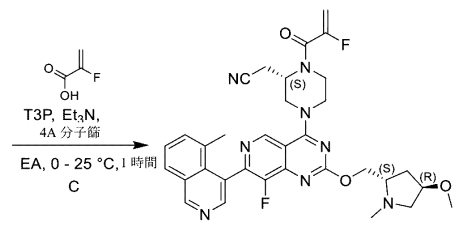
【化３１８】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３１９】





実施例 34

ステップＡ：トルエン（１０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（２３０ｍｇ、３９４μｍｏｌ、１．０当量）およびトリメチル－（５－メチル－４－イソキノリル）スタンナン（２４１ｍｇ、７８８μｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２８．８ｍｇ、３９．４μｍｏｌ、０．１当量）、ＣｕＩ（２２．５ｍｇ、１１８μｍｏｌ、０．３当量）、およびＢＩＮＡＰ（４９．０ｍｇ、７８．８μｍｏｌ、０．２当量）を加えた。この反応混合物を９０℃で６時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（１５７ｍｇ、２２７μｍｏｌ、収率５８％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６９１。

【０６７６】

ステップＢ：ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（３０ｍｇ、４３．４μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、N_2下で、NH_3・ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ、純度５０％）およびＰｄ／Ｃ（１０ｍｇ、純度１０％）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（１０．０ｍｇ、１７．９μｍｏｌ、収率４１％、純度９９．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５５７。

【０６７７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，２Ｈ），４．６４－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．２８（ｍ，４Ｈ），３．２８－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．９９－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ）。

【０６７８】

実施例３４：酢酸エチル（５ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（４５ｍｇ、８０．８μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（５８．２ｍｇ、６４７μｍｏｌ、８．０当量）の溶液に、

４Ａ分子篩（２００ｍｇ）を加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。その後、混合物を０℃に冷却し、Et_3N（７３．６ｍｇ、７２７μｍｏｌ、１０１μＬ、９．０当量）およびＴ３Ｐ（２０６ｍｇ、３２３μｍｏｌ、１９２μＬ、純度５０％、４．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、残渣を水（４ｍＬ）および酢酸エチル（３ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１６．８ｍｇ、２６．２μｍｏｌ、収率３２％、純度９８．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６２９。

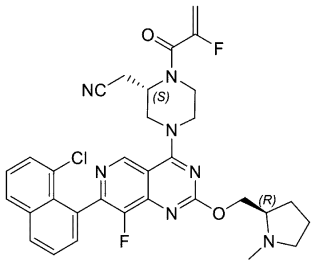
【０６７９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．４５（ｍ，２Ｈ），５．６０－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３８（ｍ，３Ｈ），４．３２－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．７１（ｍ，３Ｈ），３．５３－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．１１－２．７９（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９５（ｍ，５Ｈ）。

【０６８０】

実施例３５

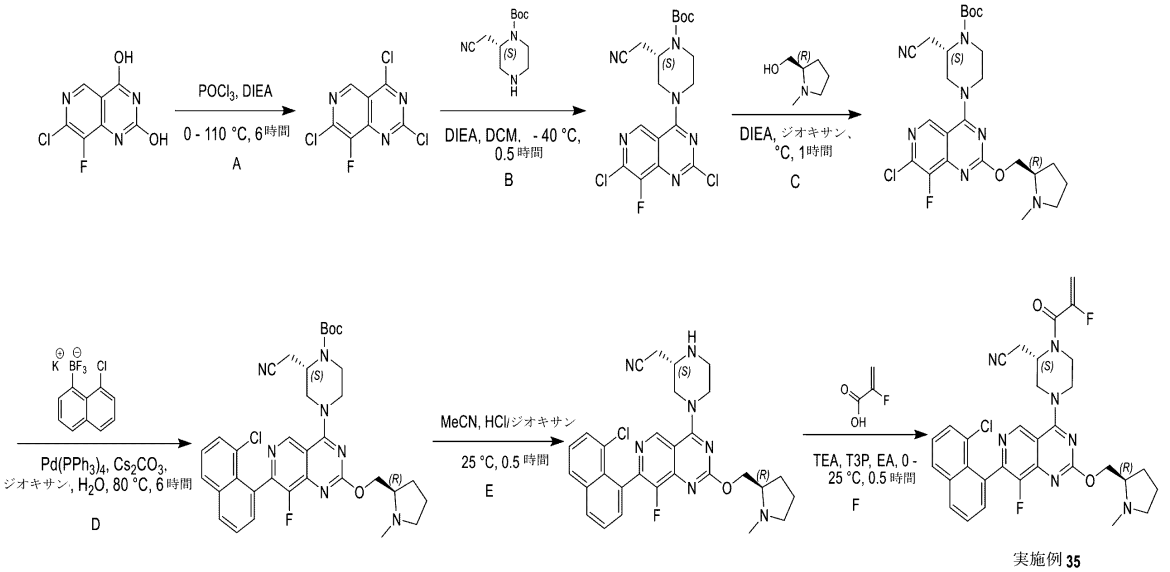
【化３２０】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ）－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

ステップＡ：$POCl_3$（１００ｇ、６５４ｍｍｏｌ、６０．８ｍＬ、４７．０当量）中のＤＩＥＡ（８．９９ｇ、６９．６ｍｍｏｌ、１２．１ｍＬ、５．００当量）の混合物に、７－クロロ－８－フル

【化３２１】



実施例35

オロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２，４－ジオール（３．００ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、１．００当量）を、N_2下、０℃で少しずつ加えた。混合物を１１０℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。化合物２，４，７－トリクロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３．５１ｇ、粗製）を、茶色油として得、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

【０６８１】

ステップＢ：ＤＣＭ（５０．０ｍＬ）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（３．５１ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、N_2下、ＤＩＥＡ（１８．０ｇ、１３９ｍｍｏｌ、２４．２ｍＬ、１０．０当量）およびｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．１９ｇ、９．７３ｍｍｏｌ、０．７０当量）を－４０℃で少しずつ加えた。混合物を－４０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（１５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０：１～１：１）により精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－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（２．５７ｇ、５．８２ｍｍｏｌ、収率４２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４４１。

【０６８２】

ステップＣ：ジオキサン（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－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（５００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．００当量）および［（２Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（６５２ｍｇ、５．６７ｍｍｏｌ、５．００当量）の混合物に、N_2下で、ＤＩＥＡ（４３９ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ、５９２μＬ、３．００当量）を少しずつ加えた。混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５．００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０．０ｍＬ×１）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～酢酸エチル：メタノール＝５：１）により精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ）－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（４００ｍｇ

、７６９μｍｏｌ、収率６８％）を黄色固体として得た。
【０６８３】
ステップＤ：ジオキサン（６．００ｍＬ）およびH_2O（１．５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ）－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（２００ｍｇ、３８５μｍｏｌ、１．００当量）および［（８－クロロ－１－ナフチル）－トリフルオロ－ボラニル］カリウム（１＋）（４１３ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、４．００当量）の混合物に、N_2下で、Cs_2CO_3（３７６ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、３．００当量）および$Pd(PPh_3)_4$（１３３ｍｇ、１１５μｍｏｌ、０．３０当量）を加えた。混合物を８０℃で６時間撹拌した。反応混合物を水（５．００ｍＬ）で希釈しで希釈し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、１０分）により精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ）－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（３２．０ｍｇ、４９．５μｍｏｌ、収率１３％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４６。
【０６８４】
ステップＥ：ＭｅＣＮ（１．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ）－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（２０．０ｍｇ、３１．０μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、N_2下で、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、６６７μＬ、８６．２当量）を加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。次いで、残渣を酢酸エチルで溶解し、飽和$NaHCO_3$溶液でｐＨを８に調整し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５．００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、１０分）により精製した。化合物２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ）－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（１０．０ｍｇ、１８．１μｍｏｌ、収率５９％、純度９９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５４６。
【０６８５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０１（ｓ，１Ｈ），８．０４－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９１－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８０（ｍ，３Ｈ）
【０６８６】
実施例３５：酢酸エチル（１．００ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ）－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（４０．０ｍｇ、７３．３μｍｏｌ、１．００当量）および２－フルオロプロプ－２－エン酸（１９．８ｍｇ、２２０μｍｏｌ、３．００当量）の混合物に、N_2下で、ＴＥＡ（５９．３ｍｇ、５８６μｍｏｌ、８１．６μＬ、８．００当量）およびＴ３Ｐ（１４０ｍｇ、２２０μｍｏｌ、１３１μＬ、純度５０％、３．００当量）を０℃で少しずつ加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（２．００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５．００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３．００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、１０分）により精製した。化合物２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ）－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（５．２０ｍｇ、８．３３μｍｏｌ、収率１１％、純度９９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６１８。

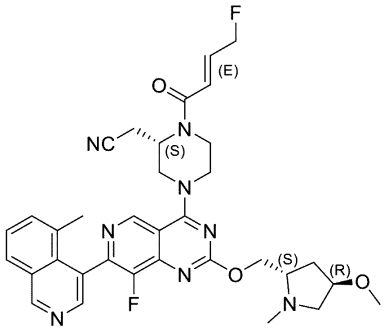
【０６８７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０９－９．０３（ｍ，１Ｈ），８．０５－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，１Ｈ），５．４２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．３４－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．９６－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．３９（ｍ，３Ｈ），４．３１－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７８（ｍ，３Ｈ）。

【０６８８】

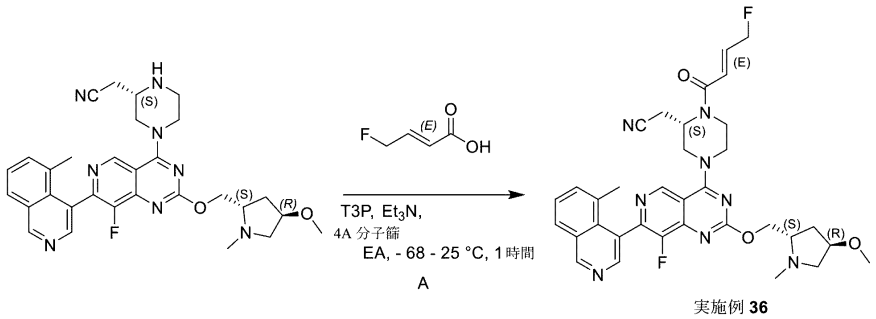
実施例３６

【化３２２】



２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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３２３】



実施例 **36**

実施例３６：酢酸エチル（５ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（４５ｍｇ、８０．８μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（５０．５ｍｇ、４８５μｍｏｌ、６．０当量）の溶液に、４Ａ分子篩（２００ｍｇ）を加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。その後、混合物を－６８℃に冷却し、Et_3N（４９．１ｍｇ、４８５μｍｏｌ、６７．５μＬ、６．０当量）およびＴ３Ｐ（２０６ｍｇ、３２３μｍｏｌ、１９２μＬ、純度５０％、４．０当量）を－６８℃で加えた。混合物を－６８℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物をＨＣｌ水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ＝３～４に酸性化した。混合物に、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７～８に塩基化した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、１０分）により精製した。画分を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］ピリド［４，３－ｄ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（４．１２ｍｇ、６．０１μｍｏｌ、収率７％、純度９３．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４３。

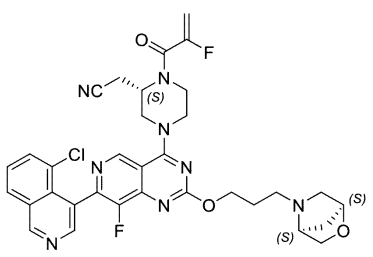
【０６８９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．１３－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２４－４．９７（ｍ，３Ｈ），４．６６－４．３９（ｍ，４Ｈ），４．２３－３．７１（ｍ，５Ｈ），３．５１－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），３．０９－２．７３（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，５Ｈ）。

【０６９０】

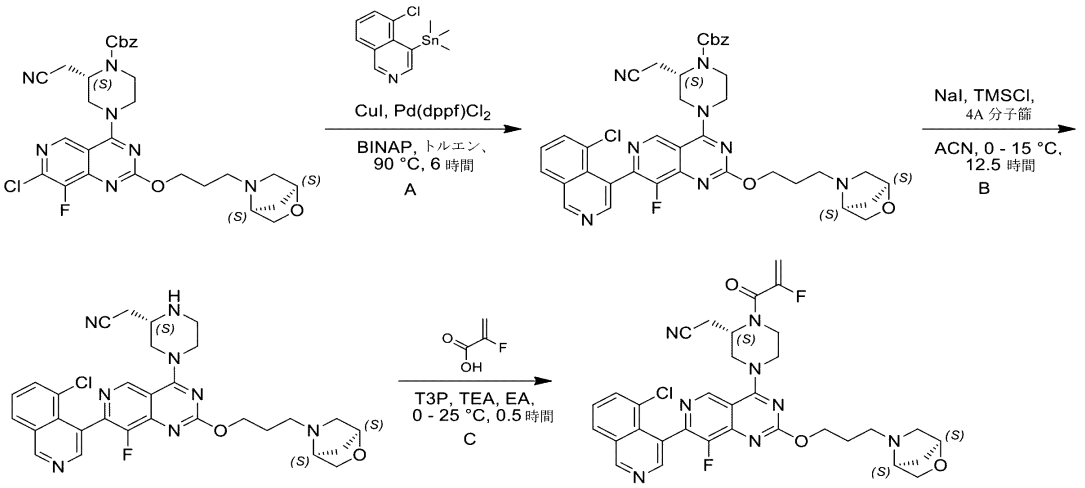
実施例３７

【化３２４】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３２５】



実施例 **37**

ステップＡ：トルエン（１０．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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、５０３μｍｏｌ、１．０当量）、（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル－スタンナン（４９３ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、３．０当量）、ＣｕＩ（２８．８ｍｇ、１５１μｍｏｌ、０．３当量）、ＢＩＮＡＰ（６２．７ｍｇ、１０１μｍｏｌ、０．２当量）の溶液に、N_2下で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３６．８ｍｇ、５０．３μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を脱気し、次いで、N_2下で、９０℃に６時間加熱した。完了したら、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（２×２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（２４０ｍｇ、２９７μｍｏｌ、収率５９％、純度９０％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：７２３。

【０６９１】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（５．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（１４０ｍｇ、１９４μｍｏｌ、１．０当量）、ＮａＩ（４６４ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ、１６当量）および４Ａ分子篩（９０ｍｇ）の混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、混合物に、ＴＭＳＣｌ（３１５ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ、３６９μＬ、１５当量）を０℃で加えた。混合物を１５℃で１２時間撹拌した。完了したら、混合物を濾過し、濾液を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（３×

２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、４５ｍｇの粗生成物を得た。１０ｍｇの粗生成物を取得して、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（１．０１ｍｇ、１．６３μｍｏｌ、収率９．６％、純度９５．２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５８９。

【０６９２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３９（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．０７－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．９７－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８７－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０６９３】

実施例３７：酢酸エチル（１．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（２７．０ｍｇ、４５．８μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（１２．４ｍｇ、１３８μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（５５．７ｍｇ、５５０μｍｏｌ、７６．６μＬ、１２当量）およびＴ３Ｐ（１１７ｍｇ、１８３μｍｏｌ、１０９μＬ、酢酸エチル中純度５０％、４．０当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（３．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×５．０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル　１／１から酢酸エチル／メタノール　１０／１）により精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（５．７４ｍｇ、７．９５μｍｏｌ、収率１７％、純度９１．６％）を白色固体として得た。

【０６９４】

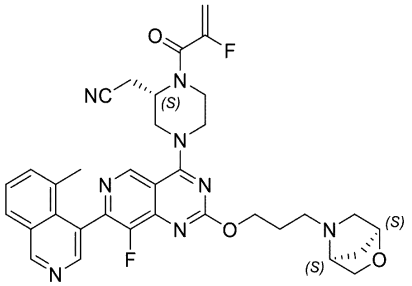
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．４０（ｓ，１Ｈ），９．１３－９．０７（ｍ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５７（ｍ，１Ｈ），５．５９－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．９８－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５４－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．４２－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．０６（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９３（ｍ，２

Ｈ），２．９１－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．５７－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０６９５】

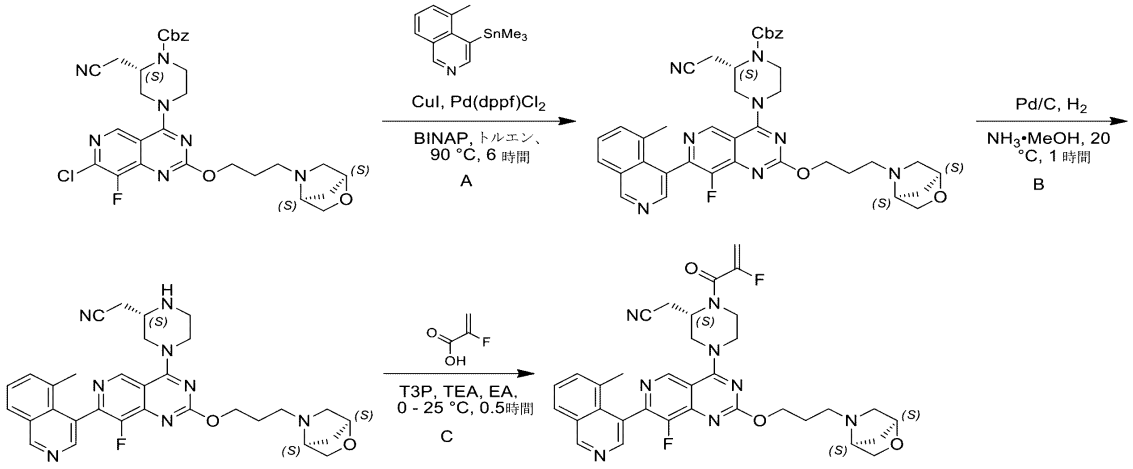
実施例３８

【化３２６】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３２７】



実施例 38

ステップＡ：トルエン（１０．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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、５０３μｍｏｌ、１．０当量）、トリメチル－（５－メチル－４－イソキノリル）スタンナン（４６２ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、３．０当量）、ＣｕＩ（２８．８ｍｇ、１５１μｍｏｌ、０．３当量）、ＢＩＮＡＰ（６２．７ｍｇ、１０１μｍｏｌ、０．２当量）の溶液に、N_2下で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３６．８ｍｇ、５０．３μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を脱気し、次いで、N_2下で、９０℃に６時間加熱した。完了したら、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、固体$NaHCO_3$で中和し、真空下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、酢酸エチル（２×２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ

［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（２６０ｍｇ、３６０μｍｏｌ、収率７１％、純度９７．２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：７０３。

【０６９６】

ステップＢ：ＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）およびNH_3・ＭｅＯＨ（１．０ｍＬ、純度２５％）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（６０．０ｍｇ、８５．４μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、N_2下で、Ｐｄ／Ｃ（３０．０ｍｇ、純度１０％）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１時間撹拌した。完了したら、セライト（登録商標）プラグを通して濾過することにより触媒を除去した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（６．４４ｍｇ、１１．３μｍｏｌ、収率１３％、純度９９．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５６９。

【０６９７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５８－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８８－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０８（ｍ，３Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．７１（ｍ，１Ｈ）。

【０６９８】

ＳＦＣ条件：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ－３５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３μｍ、移動相：CO_2の場合はＡ相、ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）の場合はＢ相；勾配溶出：CO_2中の６０％ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）、流速：３ｍＬ／分、波長：２２０ｎｍ　カラム温度：３５℃、背圧：１００バール。

【０６９９】

実施例３８：酢酸エチル（２．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（６０．０ｍｇ、１０６μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（２８．５ｍｇ、３１７μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（１２８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１７６μＬ、１２当量）およびＴ３Ｐ（２６９ｍｇ、４２２μｍｏｌ、２５１μＬ、酢酸エチル中純度５０％、４．０当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（３．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×５．０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル　１／１から酢酸エチル／メタノール　１０／１）により精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０

％～５０％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（２２．２ｍｇ、３４．５μｍｏｌ、収率３３％、純度９９．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４１。

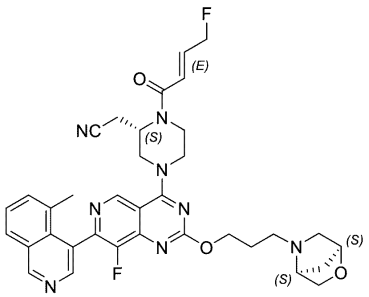
【０７００】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．００－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，１Ｈ），５．６３－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝２．８，１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．３９（ｓ，１Ｈ），４．３５－４．０６（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．０２（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）。

【０７０１】

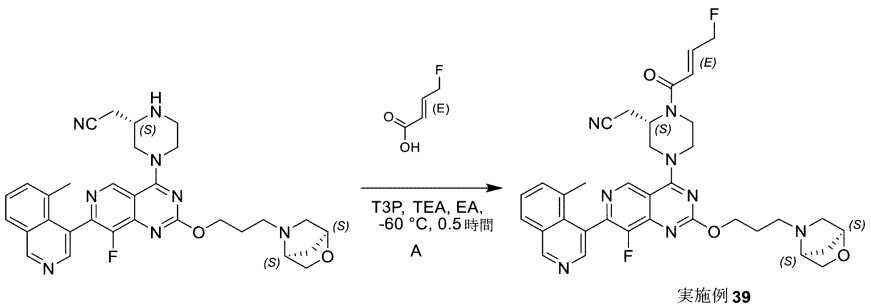
実施例３９

【化３２８】



２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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３２９】



実施例 39

実施例３８：酢酸エチル（２．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（６０．０ｍｇ、１０６μ

ｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（３３．０ｍｇ、３１７μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（１２８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１７６μＬ、１２当量）およびＴ３Ｐ（２６９ｍｇ、４２２μｍｏｌ、２５１μＬ、酢酸エチル中純度５０％、４．０当量）を－６０℃で加えた。混合物を－６０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（３．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×５．０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、石油エーテル／酢酸エチル　１／１から酢酸エチル／メタノール　１０／１）により精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－　１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（２２．３ｍｇ、３１．９μｍｏｌ、収率３０％、純度９３．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６５５。

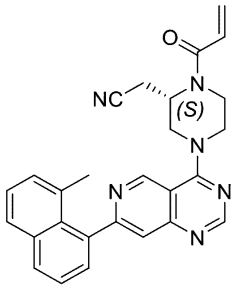
【０７０２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３８－９．３１（ｍ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．１２－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．５４（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．１７（ｍ，１Ｈ），５．１６－４．９２（ｍ，２Ｈ），４．６５－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５６－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．４０（ｓ，１Ｈ），４．２６－４．０１（ｍ，３Ｈ），４．００－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．５８－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ），２．０２（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）。

【０７０３】

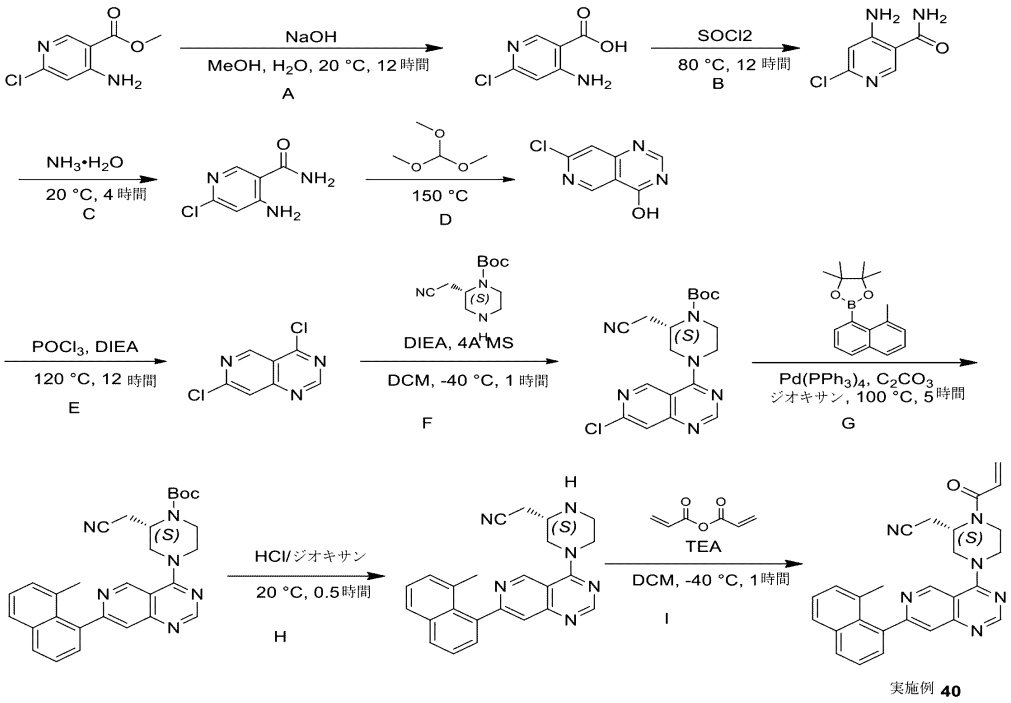
実施例４０

【化３３０】



（Ｓ）－２－（１－アクリロイル－４－（７－（８－メチルナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化３３１】



実施例 **40**

ステップＡ：メチルアルコール（１２．０ｍＬ）および水（６．００ｍＬ）中のメチル４－アミノ－６－クロロ－ピリジン－３－カルボキシレート（１．００ｇ、５．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、水酸化ナトリウム（６４３ｍｇ、１６．１ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。混合物を２０℃で１２分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（０．５０ｍＬ）に溶解し、塩酸（１．００Ｍ）でｐＨ＝６に酸性化した。固体を濾過し、減圧下で濃縮して、４－アミノ－６－クロロ－ピリジン－３－カルボン酸（６３０ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ、収率６８．１％）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０７０４】

ステップＢ：４－アミノ－６－クロロ－ピリジン－３－カルボン酸（６３０ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）および塩化チオニル（１６．４ｇ、１３８ｍｍｏｌ、１０．０ｍＬ、３７．８当量）の混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物４－アミノ－６－クロロ－ピリジン－３－カルボニルクロリド（６９７ｍｇ、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

【０７０５】

ステップＣ：４－アミノ－６－クロロ－ピリジン－３－カルボニルクロリド（６９７ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）および水酸化アンモニウム（９．１０ｇ、７２．７ｍｍｏｌ、１０．０ｍＬ、１９．９当量）の混合物を２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１２．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１２．０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メチルアルコール＝１０：１）により精製して、４－アミノ－６－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド（４９０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：１７２．１。

【０７０６】

ステップＤ：オルトギ酸トリエチル（８．００ｇ、５４．０ｍｍｏｌ、８．９８ｍＬ、２１．１当量）を加えた４－アミノ－６－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド（０．４４ｇ、２．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を、１５０℃で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物７－クロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（４６５ｍｇ、粗製）を茶色固体として得、これをさらに精製するこ

となく次のステップで直接使用した。

【０７０７】

ステップＥ：オキシ塩化リン（１５．４ｇ、１００ｍｍｏｌ、９．３０ｍＬ、３９．１当量）中の７－クロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（４６５ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（９９３ｍｇ、７．６８ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ、３．００当量）を加えた。混合物を１２０℃で１２分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物４，７－ジクロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５１２ｍｇ、粗製）を茶色油として得、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

【０７０８】

ステップＦ：ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中の４，７－ジクロロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５１２ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（９９２ｍｇ、７．６８ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ、３．００当量）、４Ａ ＭＳ（１００ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）およびｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５７７ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）を加えた。混合物を－４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、水（２０．０ｍＬ）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（７－クロロピリド［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（０．４０ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、収率４０．２％）を茶色固体として得た。

【０７０９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．１３（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｓ，１Ｈ），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６３（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）

【０７１０】

ステップＧ：ジオキサン（４．５０ｍＬ）および水（１．５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（７－クロロピリド［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（２７０ｍｇ、６９４μｍｏｌ、１．００当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（８－メチル－１－ナフチル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２７９ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１．５０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８０．２ｍｇ、６９．４μｍｏｌ、０．１０当量）、および炭酸セシウム（４５２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、２．００当量）の混合物を、脱気し、窒素雰囲気で３回パージし、次いで、混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（５．００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５．００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５．００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～１：２）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［７－（８－メチル－１－ナフチル）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（１３４ｍｇ、２６２μｍｏｌ、収率３７．７％、純度９６．６％）を茶色油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：４９５．１。

【０７１１】

ステップＨ：アセトニトリル（０．６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［７－（８－メチル－１－ナフチル）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（３０．０ｍｇ、６０．７μｍｏｌ

、１．００当量）の溶液に、塩酸／ジオキサン（４．００Ｍ、０．６０ｍＬ、３９．６当量）を加えた。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物をトリエチルアミン（１．００ｍＬ）でｐＨ＝８に中和し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（中性条件）により精製して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－メチル－１－ナフチル）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（７．７０ｍｇ、１９．３μｍｏｌ、収率３１．８％、純度９８．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：３９５．４。

【０７１２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ＝９．３５（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｄｔ，Ｊ＝３．２，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ）。

【０７１３】

実施例４０：ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－メチル－１－ナフチル）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（１０３ｍｇ、２６１μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、トリエチルアミン（７９．３ｍｇ、７８３μｍｏｌ、１０９μＬ、３．００当量）およびプロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（６５．９ｍｇ、５２２μｍｏｌ、２．００当量）を加えた。混合物を－４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（中性条件）により精製して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（２５．６ｍｇ、５７．２μｍｏｌ、収率２１．９％、純度１００％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：４４９．４

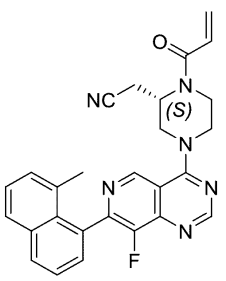
【０７１４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ＝９．４４（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．７５（ｍ，１Ｈ），６．３１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．０９－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｂｒ ｓ，３Ｈ）。

【０７１５】

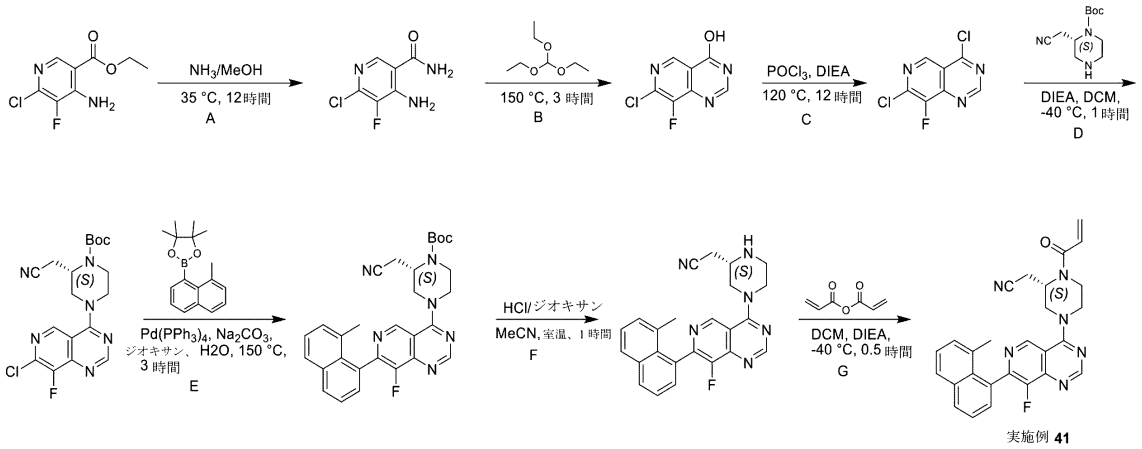
実施例４１

【化３３２】



（Ｓ）－２－（１－アクリロイル－４－（８－フルオロ－７－（８－メチルナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセト

ニトリル
【化３３３】



実施例 41

ステップＡ：アンモニアをメチルアルコール（１０ｍＬ）の溶液にバブリングし、エチル４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、１．００当量）を加え、混合物を３５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボキサミド（３９１ｍｇ、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０７１６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．３２（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｂｒ ｓ，１Ｈ）。

【０７１７】

ステップＢ：オルトギ酸トリエチル（１．００ｍＬ）中の４－アミノ－６－クロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボキサミド（２７０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、１５０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮して、粗生成物７－クロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（５０５ｍｇ、粗製）を灰色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０７１８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ）。

【０７１９】

ステップＣ：オキシ塩化リン（８．２５ｇ、５３．８ｍｍｏｌ、５．００ｍＬ、２１．５当量）中の７－クロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（５００ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（９７１ｍｇ、７．５２ｍｍｏｌ、１．３１ｍＬ、３．００当量）を加えた。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物４，７－ジクロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５５０ｍｇ、粗製）を茶色ガムとして得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０７２０】

ステップＤ：ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中の４，７－ジクロロ－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５４０ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミンを加えて、ＰＨを１０に調整した。加えた後、混合物を－４０℃で０．５時間撹拌し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５５８ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）を加え、得られた混合物を－４０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残

渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジエチルエーテル／酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－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（６０３ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、収率５９．８％）を黄色固体として得た。

【０７２１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．９６（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），４．６７－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝４．０，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｔｄ，Ｊ＝３．２，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄｄｄ，Ｊ＝４．０，１０．８，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６４（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０７２２】

ステップＥ：ジオキサン（１．００ｍＬ）および水（０．２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－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（１０５ｍｇ、２５８μｍｏｌ、１．００当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（８－メチル－１－ナフチル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１０４ｍｇ、３８７μｍｏｌ、１．５０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２９．８ｍｇ、２５．８μｍｏｌ、０．１００当量）および炭酸ナトリウム（５４．７ｍｇ、５１６μｍｏｌ、２．００当量）の混合物を、脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を、窒素雰囲気下、１０５℃で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（７１．０ｍｇ、９５．４μｍｏｌ、収率３７．０％、純度６８．９％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］＝５１３．４。

【０７２３】

ステップＦ：アセトニトリル（０．５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（７０．０ｍｇ、９４．１μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸ジオキサン（４．００Ｍ、０．５０ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物をトリエチルアミンでｐＨを８に調整し、減圧下で濃縮して、粗生成物２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（４１ｍｇ、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］＝４１３．３。

【０７２４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ＝９．２３（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．１７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ）。

【０７２５】

実施例４１：ジクロロメタン（１．００ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（４０．０ｍｇ、９７．０μｍｏｌ、１．００当量

）およびプロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（２４．５ｍｇ、１９４μｍｏｌ、２．００当量）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（２５．１ｍｇ、１９４μｍｏｌ、３３．９μＬ、２．００当量）を加えた。混合物を－４０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（中性条件）により精製して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１７．３ｍｇ、３５．９μｍｏｌ、収率３７．０％、純度９６．６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］＝４６７．３。

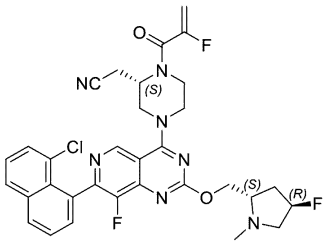
【０７２６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ＝９．３２（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．３１（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．８０－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．６１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．２４－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．０１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．０１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７２７】

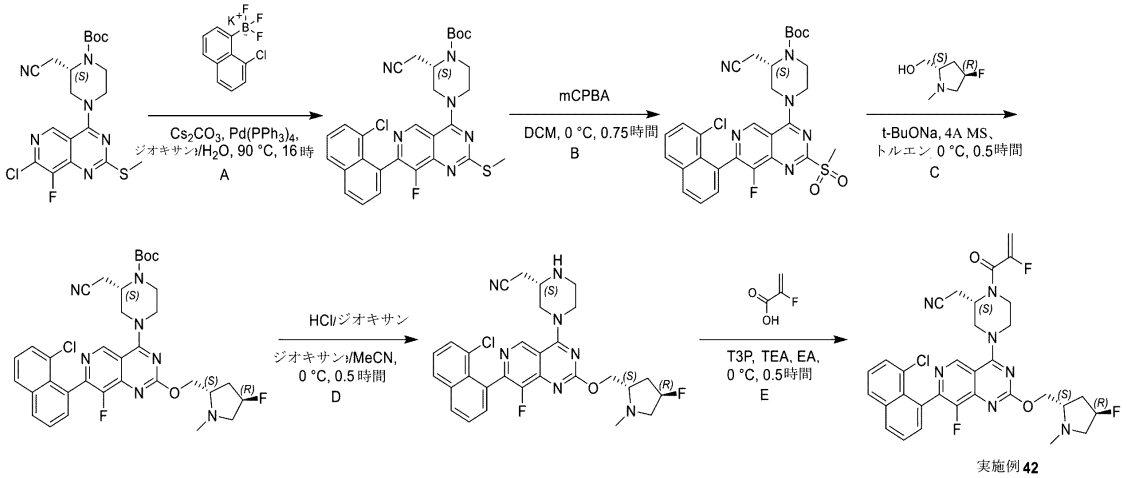
実施例４２

【化３３４】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３３５】



実施例 42

ステップＡ：ジオキサン（７５．０ｍＬ）およびH_2O（１５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－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（４．５ｇ、９．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）および［（８－クロロ－１－ナ

フチル）－トリフルオロ－ボラニル］カリウム（$^{1+}$）（４．０ｇ、１４．９ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物に、Cs_2CO_3（９．７１ｇ、２９．８ｍｍｏｌ、３．０当量）および$Pd(PPh_3)_4$（５．７４ｇ、４．９７ｍｍｏｌ、０．５当量）を２５℃で加え、反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジオキサンを除去した。残渣を水（５ｍＬ）で希釈し、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル（６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、濾液をNa_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～２／１）により精製した。所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を逆相フラッシュ（０．１％ＦＡ条件）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、CH_3CNを除去した。合わせた水層をNa_2CO_3固体を加えて、ｐＨ＝９～１０にし、混合物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－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（１．６ｇ、２．７６ｍｍｏｌ、収率２７．８％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：５７９。

【０７２８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４３（ｄｔ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３４（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｄｔ，Ｊ＝１．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）。

【０７２９】

ステップＢ：ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－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（１．１８ｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ｍＣＰＢＡ（３９６ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、純度８０％、０．９当量）を０℃で加え、この混合物を、N_2下、０℃で０．２５時間撹拌した。次いで、ｍＣＰＢＡ（２２０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、純度８０％、０．５当量）を加え、混合物を０℃で０．２５時間撹拌した。次いで、ｍＣＰＢＡ（１７６ｍｇ、８１５μｍｏｌ、純度８０％、０．４当量）を加え、混合物を、０℃で０．２５時間撹拌した。反応混合物を、飽和Na_2SO_3水溶液（２０ｍＬ）を０℃で加えることによりクエンチして、次いで水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、CH_3CNを除去した。水層に$NaHCO_3$固体を加えて、ｐＨ＝７～８にし、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－メチルスルホニル－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（８２０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、収率６５．３％、純度９９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：６１１。

【０７３０】

ステップＣ：トルエン（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－メチルスルホニル－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（８９０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）および［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ

－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メタノール（２９１ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物に、４Ａ分子篩（９００ｍｇ）を０℃で加え、混合物を０℃で０．２５時間撹拌し、次いでＮａＯｔＢｕ（２８０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、２．０当量）を加え、反応混合物を０℃で０．２５時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で濾過し、濾液を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を逆相フラッシュ（０．１％ＦＡ条件）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、CH_3CNを除去し、水層に、Na_2CO_3固体を加えて、ｐＨ＝９～１０にし、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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－２－カルボキシレート（５９０ｍｇ、８８６μｍｏｌ、収率６０．８％、純度９９．７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６６４。

【０７３１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０８（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３４－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．３６（ｍ，３Ｈ），３．９７－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．５９（ｍ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）。

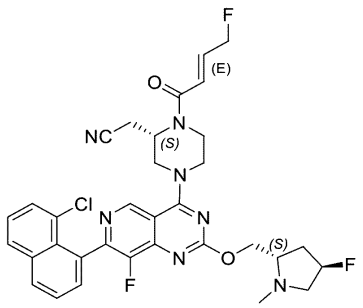
【０７３２】

ステップＤ：ジオキサン（１５．０ｍＬ）およびCH_3CN（５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（５８０ｍｇ、８７３μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ・ジオキサン（４．０Ｍ、２０．０ｍＬ）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を、Na_2CO_3固体を０℃で加えて、ｐＨ＝９～１０にすることによりクエンチして、次いで、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊５０ １０μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１１．５分）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、CH_3CNを除去し、水層を、凍結乾燥して、化合物２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（２８．７ｍｇ、５０．６μｍｏｌ、収率５．７９％、純度９９．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：５６４。

【０７３３】

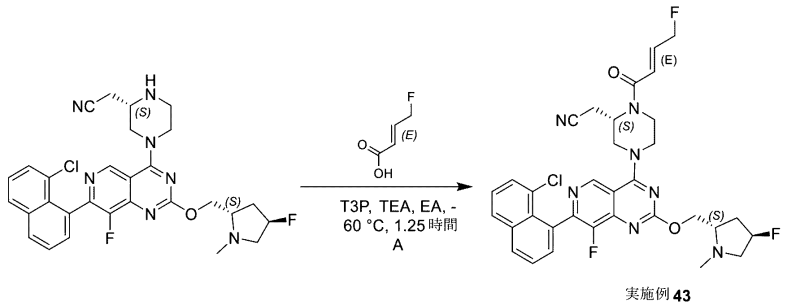
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．３５（ｍ，４Ｈ），３．６７－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．０５（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１３－１

．９６（ｍ，１Ｈ）。
【０７３４】
実施例４２：酢酸エチル（５．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（１００ｍｇ、１７７μｍｏｌ、１．０当量）および２－フルオロプロプ－２－エン酸（３１．９ｍｇ、３５４μｍｏｌ、２．０当量）の混合物に、４Ａ分子篩（１００ｍｇ）を１０℃で加え、混合物を０℃で０．２５時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（２６９ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、３７０μＬ、１５．０当量）およびＴ３Ｐ（４５１ｍｇ、７０９μｍｏｌ、４２２μＬ、純度５０％、４．０当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．２５分間撹拌した。反応混合物を、飽和NH_4Cl水溶液（５ｍＬ）を０℃で加えることによりクエンチして、次いで水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、１１．５分）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、CH_3CNを除去し、水層を、凍結乾燥して、化合物２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（３６．２ｍｇ、５６．９μｍｏｌ、収率３２．１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：６３６。
【０７３５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０７（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５９－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．０７（ｍ，２Ｈ），４．９７－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｄｔ，Ｊ＝４．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４１（ｍ，３Ｈ），４．３７－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．１３－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９１（ｍ，１Ｈ）。
【０７３６】
実施例４３
【化３３６】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３３７】



実施例43

実施例４３：２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（１００ｍｇ、１７７μｍｏｌ、１．０当量）および（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（１８４ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ、１０．０当量）の混合物に、４Ａ分子篩（１５０ｍｇ）を－６０℃で加え、混合物を－６０℃で０．２５時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（２６９ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、３７０μＬ、１５．０当量）およびＴ３Ｐ（９０３ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、８４３μＬ、純度５０％、８．０当量）を加え、反応混合物を－６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、飽和NH_4Cl水溶液（５ｍＬ）を－６０℃で加えることによりクエンチして、次いで水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：ＷａｔｅｒｓＸｂｒｉｄｇｅ １５０＊５０ １０μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１１．５分）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、CH_3CNを除去し、水層を、凍結乾燥して、化合物２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１３．３ｍｇ、２０．４μｍｏｌ、収率１１．５％、純度９９．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：６５０。

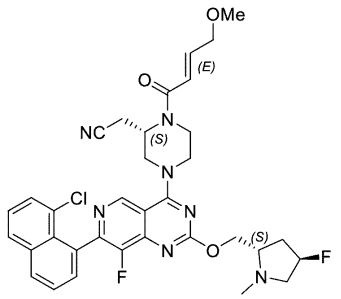
【０７３７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０９（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝２．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３４－４．９１（ｍ，４Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４３（ｍ，３Ｈ），４．２４－３．２５（ｍ，５Ｈ），３．２２－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．５８（ｂｒ ｓ，３Ｈ），２．４２－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９２（ｍ，１Ｈ）。

【０７３８】

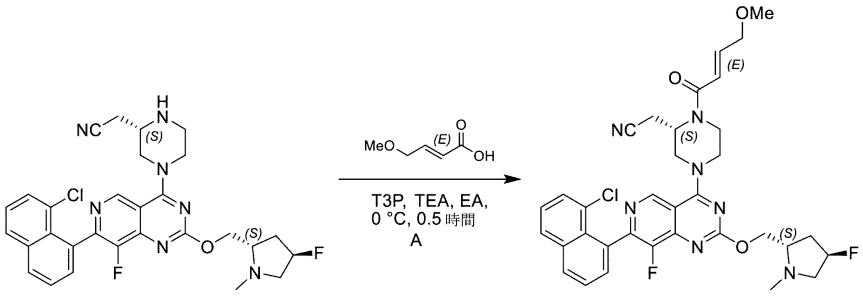
実施例４４

【化３３８】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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－［（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３３９】



実施例 **44**

実施例４４：酢酸エチル（５ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（１００ｍｇ、１７７μｍｏｌ、１．０当量）および（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エン酸（４１．２ｍｇ、３５４μｍｏｌ、２．０当量）の混合物に、４Ａ分子篩（１００ｍｇ）に０℃で加え、混合物を０℃で０．２５時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（２６９ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、３７０μＬ、１５．０当量）およびＴ３Ｐ（４５１ｍｇ、７０９μｍｏｌ、４２２μＬ、純度５０％、４．０当量）を加え、反応混合物を０℃で０．２５分間撹拌した。反応混合物を、飽和NH_4Cl水溶液（５ｍＬ）を０℃で加えることによりクエンチして、次いで水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4固体上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊５０ １０ｕ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、１１．５分）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、CH_3CNを除去し、水層を、凍結乾燥して、化合物２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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－［（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（４１．２ｍｇ、６２．２μｍｏｌ、収率３５．１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：６６２。

【０７３９】

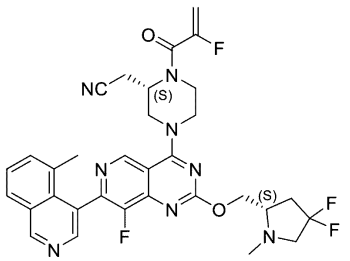
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０８（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄｔ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３

４－４．９３（ｍ，２Ｈ），４．６３（ｄｔ，Ｊ＝４．４，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４１（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．６５（ｍ，６Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ），３．１６－２．７３（ｍ，３Ｈ），２．７１－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９０（ｍ，１Ｈ）。

【０７４０】

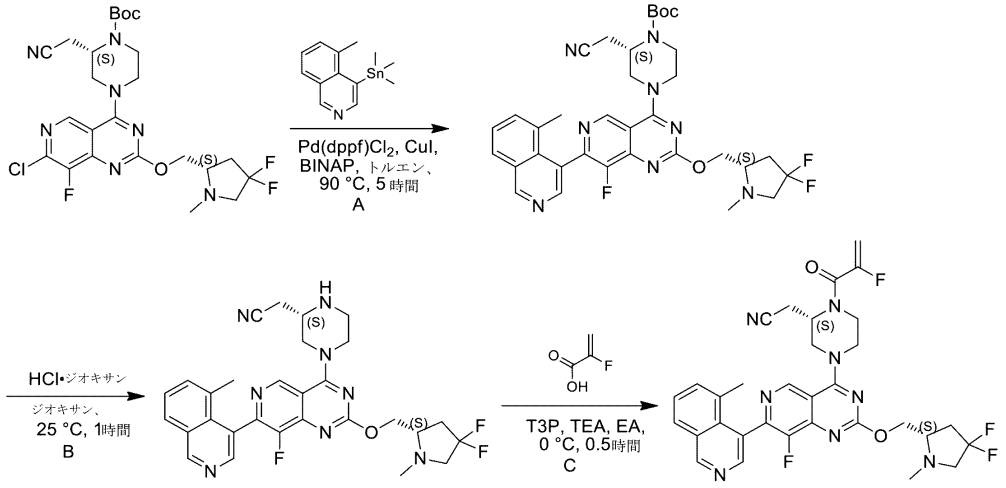
実施例４５

【化３４０】



２－（（Ｓ）－４－（２－（（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－８－フルオロ－７－（５－メチルイソキノリン－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化３４１】



実施例 **45**

ステップＡ：トルエン（５．００ｍＬ）中のトリメチル－（５－メチル－４－イソキノリル）スタンナン（２７５ｍｇ、８９９μｍｏｌ、２．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（２５０ｍｇ、４４９μｍｏｌ、１．０当量）、ＣｕＩ（２５．６ｍｇ、１３４μｍｏｌ、０．３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３２．９ｍｇ、４４．９μｍｏｌ、０．１当量）、およびＢＩＮＡＰ（５６．０ｍｇ、８９．９μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物を、N_2雰囲気下、９０℃で５時間撹拌した。反応混合物を水（２０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×５０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０．０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ

$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（２３０ｍｇ、３４０μｍｏｌ、収率７６％、純度９８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６６３。

【０７４１】

ステップＢ：ジオキサン（２００μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（３０ｍｇ、４５．２μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ・ジオキサン（４Ｍ、１６９μＬ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。反応混合物を水（２０．０ｍＬ）で希釈した。次いで、混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨを約８に調整し、酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－　ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（１０．１ｍｇ、１７．４μｍｏｌ、収率３９％、純度９７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５６３。

【０７４２】

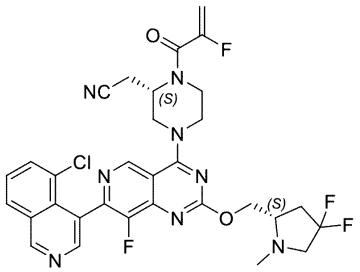
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．４７（ｍ，２Ｈ），４．７８－４．３６（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．３０－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．４６（ｍ，７Ｈ），２．４３－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９０（ｍ，４Ｈ）。

【０７４３】

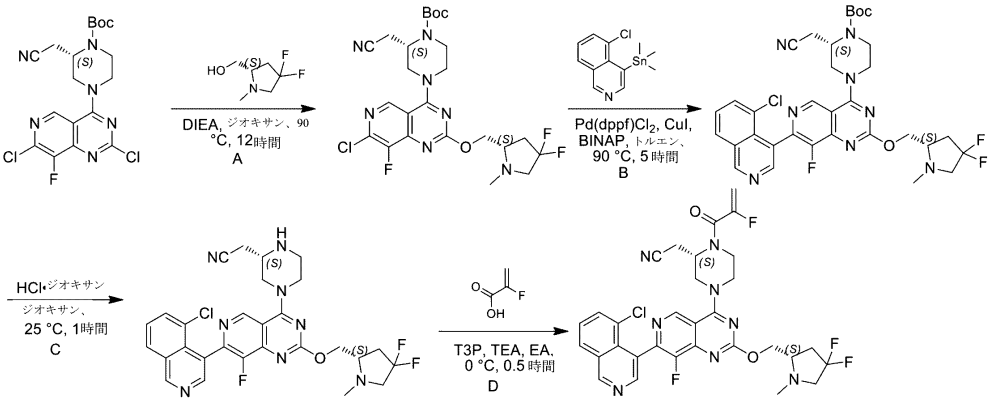
実施例４５：酢酸エチル（１．００ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（５０ｍｇ、８８．８μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（２４．０ｍｇ、２６６μｍｏｌ、４．４８ｕＬ、３．０当量）、およびＴＥＡ（７１．９ｍｇ、７１１μｍｏｌ、８９８．９μＬ、８．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（１６９ｍｇ、２６６μｍｏｌ、１５８μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（２０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３４％～６４％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（２１．６ｍｇ、３４．０μｍｏｌ、収率３８％、純度９９．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６３５。

【０７４４】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３５（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝４７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．４８（ｍ，２Ｈ），５．５０（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．７１－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．３９（ｍ，３Ｈ），４．３８－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．５４－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．４６（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７４５】
実施例４６
【化３４２】



２－（（Ｓ）－４－（７－（５－クロロイソキノリン－４－イル）－２－（（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
【化３４３】



実施例 **46**

ステップＡ：ジオキサン（２０．０ｍＬ）中の［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メタノール（１．３４ｇ、８．８４ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（１．１４ｇ、８．８４ｍｍｏｌ、１．５４ｍＬ、３．０当量）およびｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－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（１．３ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。混合物を９０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（

１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（６００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、収率３６％、純度９９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５５６。

【０７４６】

ステップＢ：トルエン（５．００ｍＬ）中の（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル－スタンナン（２９３ｍｇ、８９９μｍｏｌ、２．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（２５０ｍｇ、４４９μｍｏｌ、１．０当量）、ＣｕＩ（２５．７ｍｇ、１３４μｍｏｌ、０．３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（３２．９ｍｇ、４４．９μｍｏｌ、０．１当量）、およびＢＩＮＡＰ（５６．０ｍｇ、８９．９μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物を、N_2雰囲気下、９０℃で５時間撹拌した。反応混合物を水（２０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル／メタノール＝１００／１～１０／１）により精製し、逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル）］によりさらに精製した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（２３０ｍｇ、３１９μｍｏｌ、収率７１％、純度９５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６８３。

【０７４７】

ステップＣ：ジオキサン（２００μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（３０ｍｇ、４３．９μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ・ジオキサン（４Ｍ、１６４μＬ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、水（２０．０ｍＬ）で希釈した。次いで、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約８に調整し、酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２７％～５７％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（１２．１ｍｇ、１９．８μｍｏｌ、収率４５％、純度９５．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５８３。

【０７４８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝９．３９（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ

，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７４－４．３８（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２９－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．４８（ｍ，７Ｈ），２．４３－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）。

【０７４９】

実施例４６：酢酸エチル（１．００ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（５０ｍｇ、８５．７μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（２３．２ｍｇ、２５７μｍｏｌ、４．４８ｕＬ、３．０当量）、およびＴＥＡ（６９．４ｍｇ、６８６μｍｏｌ、９５．５μＬ、８．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（１６３ｍｇ、２５７μｍｏｌ、１５３μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（２０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２７％～５７％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１１．５ｍｇ、１６．３μｍｏｌ、収率１９％、純度９２．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６５５。

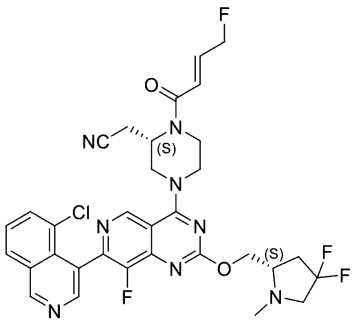
【０７５０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．４０（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｔｄ，Ｊ＝１．２，６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝４７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝４．４，７．２，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．４０（ｍ，３Ｈ），４．３８－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．５１－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．４３－２．２５（ｍ，１Ｈ）。

【０７５１】

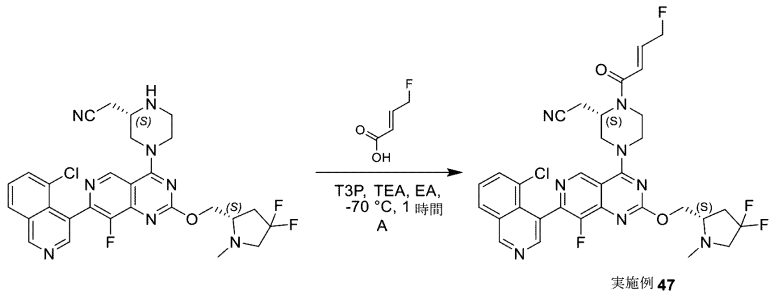
実施例４７

【化３４４】



２－（（Ｓ）－４－（７－（５－クロロイソキノリン－４－イル）－２－（（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化３４５】



実施例 47

実施例４７：酢酸エチル（１．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－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（８０ｍｇ、１３７μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（１４２ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、４．４８μＬ、１０．０当量）、およびＴＥＡ（１１１ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、１５２μＬ、８．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（２６１ｍｇ、４１１μｍｏｌ、２４４μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）を－７０℃で加えた。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物をＨＣｌ水溶液（１Ｍ、１．５ｍＬ）でクエンチした。次いで、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３３％～６３％、１１．５分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、化合物２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（２６．８ｍｇ、４０．０μｍｏｌ、収率２９％、純度９９．７％、１００％ｅｅ）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６６９。

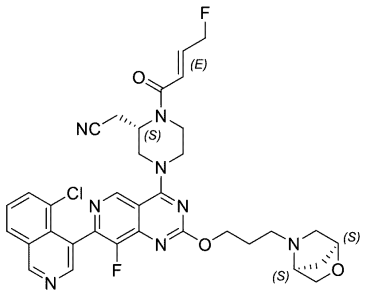
【０７５２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．４０（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３０－４．８８（ｍ，３Ｈ），４．７４－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．４０（ｍ，３Ｈ），４．３４－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．４４（ｄｔ，Ｊ＝５．６，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．４３－２．２４（ｍ，１Ｈ）。

【０７５３】

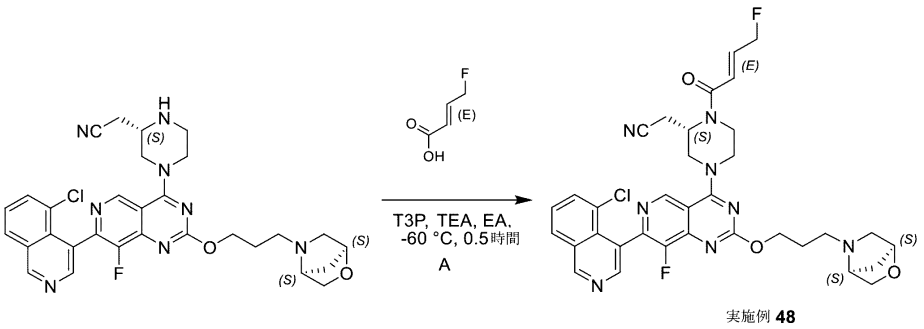
実施例４８

【化３４６】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３４７】



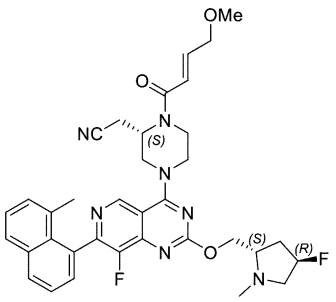
実施例 **48**

実施例４８：酢酸エチル（１．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］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（３０ｍｇ、５０．９μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（１５．９ｍｇ、１５３μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（６１．８ｍｇ、６１１μｍｏｌ、８５．１μＬ、１２．０当量）およびＴ３Ｐ（１３０ｍｇ、２０４μｍｏｌ、１２１μＬ、酢酸エチル中純度５０％、４．０当量）を－６０℃で加えた。混合物を－６０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Al_2O_3、酢酸エチルから酢酸エチル／メタノール　１０／１）により精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［３－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］プロポキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（７．３１ｍｇ、１０．６μｍｏｌ、収率２１％、純度９８．１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６７５。

【０７５４】

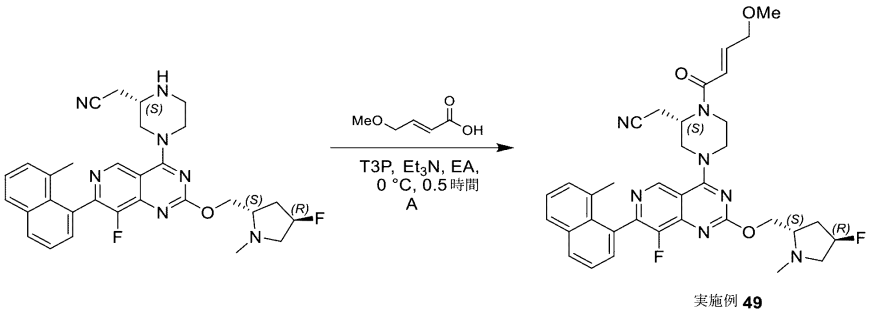
実施例４９

【化３４８】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３４９】



実施例 49

実施例４９：酢酸エチル（３ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（５３ｍｇ、９７．５μｍｏｌ、１．０当量）および（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エン酸（３３．９ｍｇ、２９２μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（１８６ｍｇ、２９２μｍｏｌ、１７３μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）およびＴＥＡ（７８．９ｍｇ、７７９μｍｏｌ、１０８μＬ、８．０当量）を加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、酢酸エチル／メタノール＝１００／１～１０／１）により精製し、次いで分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４３％～６２％、１０分）によりさらに精製した。所望の画分を収集し、一晩凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（８ｍｇ、１２．３μｍｏｌ、収率１３％、純度９９％、１００％　ｅｅ）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４２。

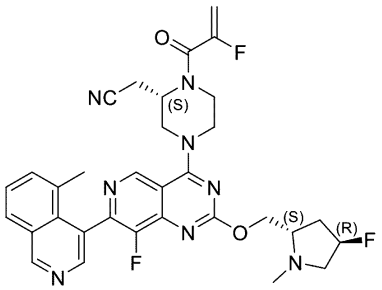
【０７５５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｔ，Ｊ＝４．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１４－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．５６－６．５２（ｍ，１Ｈ），５．４４－４．８４（ｍ，２Ｈ），４．６３（ｔｄ，Ｊ＝５．４，１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．３６－３．６６（ｍ，６Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．４０（ｍ，３Ｈ），２．４０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９１（ｍ，４Ｈ）。

【０７５６】

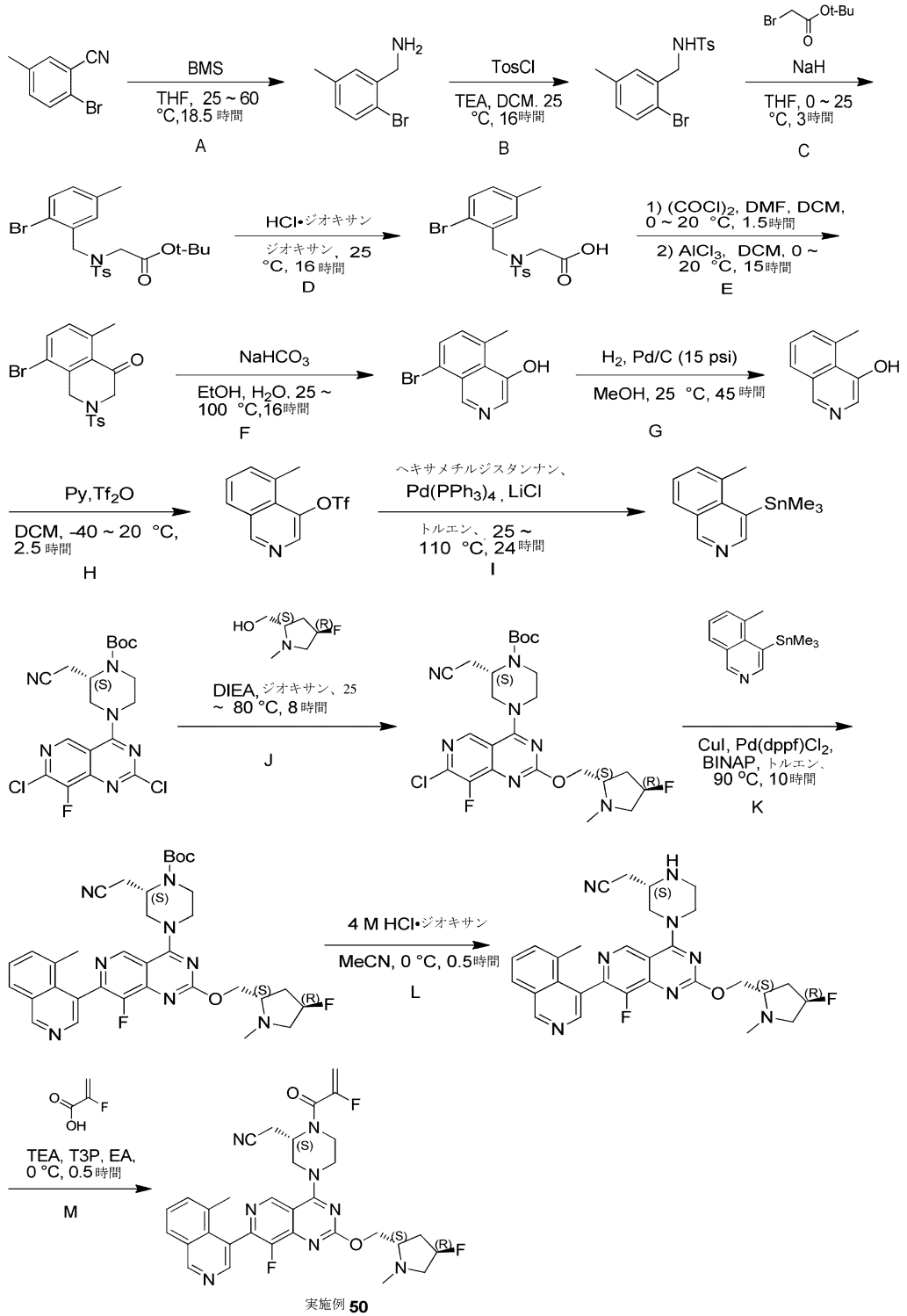
実施例５０

【化３５０】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３５１】



実施例 **50**

ステップＡ：ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－メチル－ベンゾニトリル（３４．７ｇ、１７７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＢＭＳ（１０Ｍ、７０．７ｍＬ、４．０当量）を２５℃で加え、０．５時間撹拌し、次いで反応混合物を６０℃に温め、さらに１８時間撹拌し、次いで混合物を２５℃に冷却し、０．５時間撹拌した。反応混合物を、メタノール（４００ｍＬ）およびＨＣｌ（４Ｍ、９０ｍＬ）を０℃で加えることによりクエンチし、０．５時間撹拌し、混合物を５０℃に温め、３時間撹拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮して、メタノールを除去した。残渣をNa_2CO_3固体を使用してｐＨを約８に調整し、混合物を水（１２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4上

で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、（２－ブロモ－５－メチル－フェニル）メタンアミン（３６ｇ、粗製）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０７５７】

ステップＢ：ジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の（２－ブロモ－５－メチル－フェニル）メタンアミン（３６ｇ、１８０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴｏｓＣｌ（４１．２ｇ、２１６ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＴＥＡ（２７．３ｇ、２７０ｍｍｏｌ、３７．６ｍＬ、１．５当量）を２５℃で加え、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を飽和NH_4Cl水溶液（１２０ｍＬ）に加え、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：０～５：１）により精製して、Ｎ－［（２－ブロモ－５－メチル－フェニル）メチル］－４－メチル－ベンゼンスルホンアミド（３３．０ｇ、８６．８ｍｍｏｌ、収率４８．２％、純度９３．２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３５４，３５６。

【０７５８】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）。

【０７５９】

ステップＣ：ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のＮ－［（２－ブロモ－５－メチル－フェニル）メチル］－４－メチル－ベンゼンスルホンアミド（３３．０ｇ、９３．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＮａＨ（４．４７ｇ、１１２ｍｍｏｌ、純度６０％、１．２当量）を、N_2で０℃で加えた。添加後、混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次いでｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（２１．８ｇ、１１２ｍｍｏｌ、１６．５ｍＬ、１．２当量）を０℃で加えた。得られた混合物を２５℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（６０ｍＬ）を２５℃で加えることによりクエンチし、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を石油エーテル（６０ｍＬ）で粉砕することにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－ブロモ－５－メチル－フェニル）メチル－（ｐ－トリルスルホニル）アミノ］アセテート（３７．７ｇ、７８．７ｍｍｏｌ、収率８４．６％、純度９９．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋２３］：４９０，４９２。

【０７６０】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ）。

【０７６１】

ステップＤ：ジオキサン（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－ブロモ－５－メチル－フェニル）メチル－（ｐ－トリルスルホニル）アミノ］アセテート（３７．７ｇ、８０．５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ・ジオキサン（４Ｍ、２００ｍＬ、９．９当量）を２５℃で加え、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－［（２－ブロモ－５－メチル－フェニル）メチル－（ｐ－トリルスルホニル）アミノ］酢酸（３５ｇ、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４１２，４１４。

【０７６２】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）。
【０７６３】
ステップＥ：ジクロロメタン（９０．０ｍＬ）中の２－［（２－ブロモ－５－メチル－フェニル）メチル－（ｐ－トリルスルホニル）アミノ］酢酸（３５ｇ、８４．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、（ＣＯＣｌ）$_2$（１６．２ｇ、１２７ｍｍｏｌ、１１．１ｍＬ、１．５当量）およびＤＭＦ（６２０ｍｇ、８．４９ｍｍｏｌ、６５３μＬ、０．１当量）を０℃で加えた。混合物を２０℃で１．５時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で４０℃で濃縮した。残渣をジクロロメタン（１２０ｍＬ）に溶解し、次いでＡｌＣｌ$_3$（４５．３ｇ、３４０ｍｍｏｌ、１８．６ｍＬ、４．０当量）を０℃でそれに加えた。混合物を、Ｎ$_2$下で、２０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を０℃でＨ$_2$Ｏ（３００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、次いで、４０℃で減圧下で濃縮して、混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１８０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、８－ブロモ－５－メチル－２－（ｐ－トリルスルホニル）－１，３－ジヒドロイソキノリン－４－オン（２６．８ｇ、５９．５ｍｍｏｌ、収率７０．１％、純度８７．６％）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３９４，３９６。
【０７６４】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１３．２Ｈｚ，３Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）。
【０７６５】
ステップＦ：エタノール（１８０ｍＬ）中の８－ブロモ－５－メチル－２－（ｐ－トリルスルホニル）－１，３－ジヒドロイソキノリン－４－オン（２６．８ｇ、５９．５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１００ｍＬ）を２５℃で加えた。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をＨ$_2$Ｏ（１２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（３０ｍＬ）で粉砕することにより精製して、１２．１グラムの８－ブロモ－５－メチル－イソキノリン－４－オールを黄色固体として得、母液をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／エタノール／酢酸エチル＝５／０／１～４／１／３）により精製して、４．５グラムの８－ブロモ－５－メチル－イソキノリン－４－オールを黄色固体として得た。
【０７６６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．８３（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ）。
【０７６７】
ステップＧ：メタノール（３００ｍＬ）中の８－ブロモ－５－メチル－イソキノリン－４－オール（１６．６ｇ、６９．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｎ$_2$下で、Ｐｄ／Ｃ（１．０ｇ、純度１０％）を加えた。この懸濁液を、真空下で脱気し、Ｈ$_2$で数回パージした。混合物をＨ$_2$（１５ｐｓｉ）下、２５℃で４５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、５－メチルイソキノリン－４－オール（１５．６ｇ、粗製、ＨＢｒ）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１６０。
【０７６８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．２４（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７７（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ）。

【０７６９】

ステップＨ：酢酸エチル（１８０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１８０ｍＬ）中の５－メチルイソキノリン－４－オール（１３．６ｇ、粗製、ＨＢｒ）の混合物に、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$固体を加えて、ｐＨを約７～８に調整した。有機相を分離し、ブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、５－メチルイソキノリン－４－オール（９．６７ｇ、粗製、純度９４．５％）を白色固体として得た。ジクロロメタン（２０．０ｍＬ）中の５－メチルイソキノリン－４－オール（７．１７ｇ、４５．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ピリジン（１７．８ｇ、２２５ｍｍｏｌ、１８．２ｍＬ、５．０当量）およびＴｆ$_2$Ｏ（２５．４ｇ、９０．１ｍｍｏｌ、１４．９ｍＬ、２．０当量）を－４０℃で加えた。混合物をＮ$_2$下、－４０℃で１．５時間撹拌し、混合物を２０℃まで加熱し、Ｎ$_2$下、２０℃で１時間撹拌した。混合物を４０℃で減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１：０～５０：１）により精製して、（５－メチル－４－イソキノリル）トリフルオロメタンスルホネート（６．８６ｇ、２３．３ｍｍｏｌ、収率５１．７％、純度９８．９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２９２。

【０７７０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．２２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．９７－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．５４（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ）。

【０７７１】

ステップＩ：トルエン（１４０ｍＬ）中の（５－メチル－４－イソキノリル）トリフルオロメタンスルホネート（３．６ｇ、１２．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下で、トリメチル（トリメチルスタンニル）スタンナン（１２．１ｇ、３７．１ｍｍｏｌ、７．７ｍＬ、３．０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７１４ｍｇ、６１８μｍｏｌ、０．０５当量）、およびＬｉＣｌ（３．１４ｇ、７４．２ｍｍｏｌ、１．５２ｍＬ、６．０当量）を２５℃で加えた。懸濁液を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物を１１０℃で２４時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、次いで濾過し、濾液を酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で４５℃で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００：１～４０：１）により精製して、トリメチル－（５－メチル－４－イソキノリル）スタンナン（１．２ｇ、３．９２ｍｍｏｌ、収率３１．７％、純度１００％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３０８。

【０７７２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１６（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４５（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），０．５６－０．４１（ｍ，９Ｈ）。

【０７７３】

ステップＪ：ジオキサン（１５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－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、３．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＤＩＥＡ（１．３２ｇ、１０．２ｍｍｏｌ、１．８ｍＬ、３．０当量）および［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メタノール（９０５ｍｇ、６．８ｍｍｏｌ、２．０当量）を２５℃で加えた。混合物を８０℃で８時間撹拌した。混合物を減圧下で４０℃で濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（８２０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、収率４４．５％、純度９９．２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５３８。

【０７７４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．８２（ｓ，１Ｈ），５．３３－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．４，１１．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５２－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝３．６，１４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｑｄ，Ｊ＝５．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。

【０７７５】

ステップＫ：トルエン（２０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（３５０ｍｇ、６５１μｍｏｌ、１．０当量）およびトリメチル－（５－メチル－４－イソキノリル）スタンナン（３９８ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物溶液に、ＣｕＩ（３７．２ｍｇ、１９５μｍｏｌ、０．３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４７．６ｍｇ、６５．１μｍｏｌ、０．１当量）、およびＢＩＮＡＰ（８１．０ｍｇ、１３０μｍｏｌ、０．２当量）を加え、反応混合物を、９０℃で１０時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）によりクエンチし、次いで混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を減圧下、４０℃で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝３：１から石油エーテル／酢酸エチル／ＥｔＯＨ＝４：３：１　２％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏを添加）により精製し、次いで、所望の画分を収集し、減圧下、４０℃で濃縮した。得られた生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）によりさらに精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、アセトニトリルを除去し、次いでＮａ$_2$ＣＯ$_3$固体を使用してｐＨを約９～１０に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下、４５℃で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（３１８ｍｇ、４９４μｍｏｌ、収率７５．９％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４５。

【０７７６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．４９（ｍ，２Ｈ），５．３７－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．３６（ｍ，６Ｈ），４．０２－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）。

【０７７７】

ステップＬ：アセトニトリル（１．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（５０ｍｇ、７７．５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ・ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ、５１．

６当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。混合物を減圧下、４０℃で濃縮して、残渣を得え、その後、２０ｍＬの水をそれに加え、混合物を、Na_2CO_3固体を使用してｐＨを約１０に調整し、次いで混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下、４０℃で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、１０分）により精製し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（１４ｍｇ、２５．０μｍｏｌ、収率３２．３％、純度９７．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５４５．６。

【０７７８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．４７（ｍ，２Ｈ），５．３４－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．３７（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．０４（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９５（ｍ，５Ｈ）。

【０７７９】

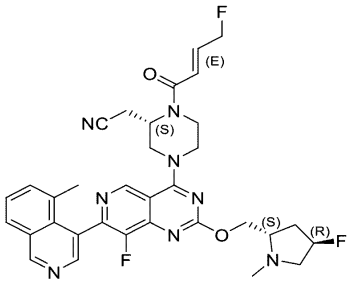
実施例５０：酢酸エチル（１０．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１００ｍｇ、１８４μｍｏｌ、１．０当量）、４Å分子篩（２００ｍｇ）、および２－フルオロプロプ－２－エン酸（４９．６ｍｇ、５５１μｍｏｌ、３．０当量）の混合物を、０℃で１０分間撹拌し、次いで、Ｔ３Ｐ（４６７ｍｇ、７３４μｍｏｌ、４３７μＬ、純度５０％、４．０当量）およびＴＥＡ（７４．３ｍｇ、７３４μｍｏｌ、１０２μＬ、４．０当量）をそれに０℃で加えた。混合物を２０分間撹拌した。完了後、混合物を飽和NH_4Cl水溶液（８０ｍＬ）によりクエンチし、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下、４０℃で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム－ＡＣＮ］；Ｂ％：３１％～６１％、１０分）により精製し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（４２．０ｍｇ、６７．８μｍｏｌ、収率３６．９％、純度９９．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６１７．６。

【０７８０】

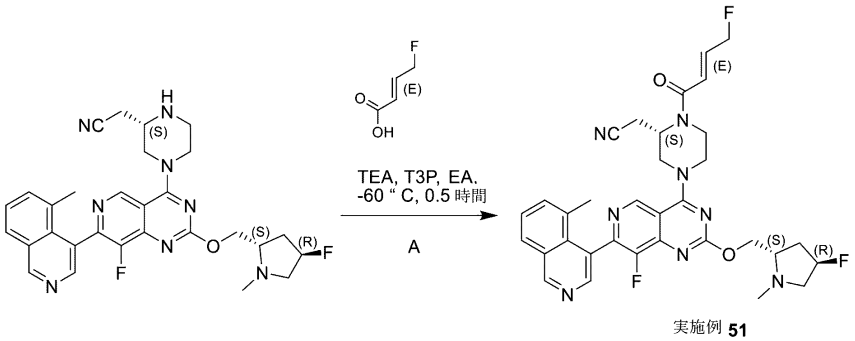
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．４７（ｍ，２Ｈ），５．６２－５．４１（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．９８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．４０（ｍ，３Ｈ），４．３６－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．１７－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，１Ｈ）。

【０７８１】

実施例５１
【化３５２】



２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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３５３】



実施例 51

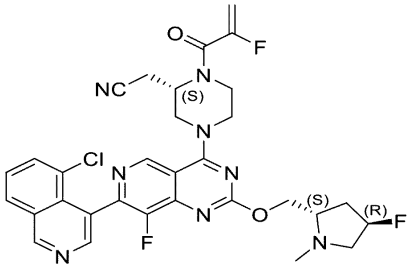
実施例５１：酢酸エチル（１０．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（９０ｍｇ、１６５μｍｏｌ、１．０当量）、４Å分子篩（２００ｍｇ）、および（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（５１．６ｍｇ、４９６μｍｏｌ、３．０当量）の混合物を、－６０℃で１０分間撹拌し、次いで、Ｔ３Ｐ（４２１ｍｇ、６６１μｍｏｌ、３９３μＬ、純度５０％、４．０当量）およびＴＥＡ（６６．９ｍｇ、６６１μｍｏｌ、９２．０μＬ、４．０当量）をそれに－６０℃で加えた。混合物を－６０℃で２０分間撹拌した。完了後、混合物を飽和NH_4Cl水溶液（９０ｍＬ）によりクエンチし、次いで酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下、４０℃で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）により精製し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（１９ｍｇ、３０．０μｍｏｌ、収率１７．５％、純度９５．９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６３１。
【０７８２】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．１４－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３４－４．９４（ｍ，４Ｈ），４．７

３－４．３９（ｍ，４Ｈ），４．３７－３．６１（ｍ，４Ｈ），３．６０－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１７－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．４３（ｍ，４Ｈ），２．４１－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９３（ｍ，４Ｈ）。

【０７８３】

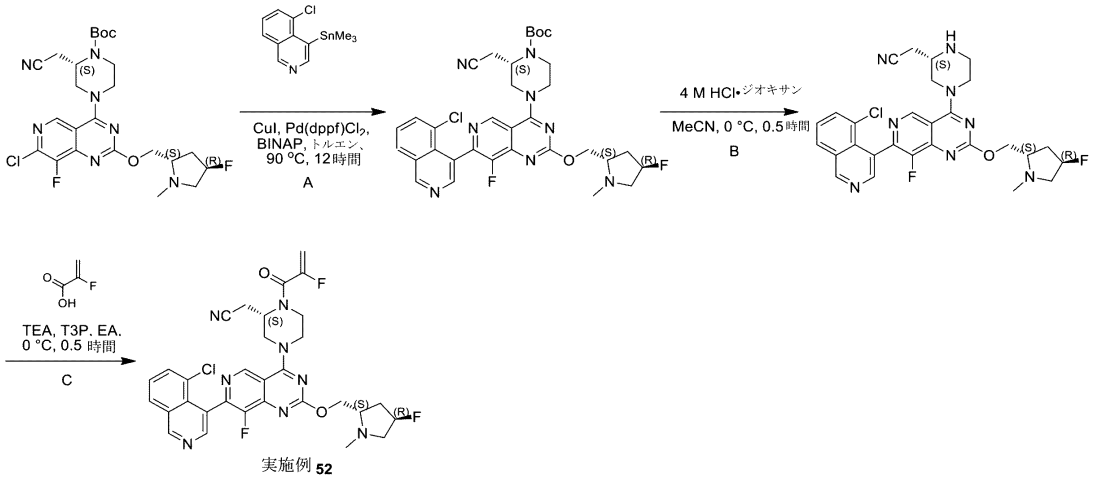
実施例５２

【化３５４】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３５５】



実施例 52

ステップＡ：トルエン（２０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（３７０ｍｇ、６８８μｍｏｌ、１．０当量）および（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル－スタンナン（４４９ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物溶液に、ＣｕＩ（３９．３ｍｇ、２０６μｍｏｌ、０．３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５０．３ｍｇ、６８．８μｍｏｌ、０．１当量）、およびＢＩＮＡＰ（８５．６ｍｇ、１３７μｍｏｌ、０．２当量）を加え、反応混合物を、９０℃で６時間撹拌し、次いで（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル－スタンナン（１５０ｍｇ）を加え、反応混合物を９０℃で６時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）によりクエンチし、次いで混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を減圧下、４０℃で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３：１から石油エーテル／酢酸エチル／ＥｔＯＨ＝４：３：１　２％NH_3・H_2Oを添加）により精製し、次いで、所望の画分を収集し、減圧下、４０℃で濃縮した。得られた生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）によりさらに精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、アセトニトリルを除去し、次いでNa_2C

O_3固体を使用してｐＨを約９～１０に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下、４５℃で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（１９０ｍｇ、２７１μｍｏｌ、収率３９．５％、純度９５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６６５。

【０７８４】

ステップＢ：アセトニトリル（１．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（４０．０ｍｇ、６０．１μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ・ジオキサン（４Ｍ、１．０ｍＬ、６６．５当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。混合物を減圧下、４０℃で濃縮して、残渣を得、その後、３０ｍＬの水をそれに加え、混合物をNa_2CO_3固体を使用してｐＨを約１０に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下、４０℃で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、１０分）により精製し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（１３．０ｍｇ、２２．２μｍｏｌ、収率３６．９％、純度９６．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５６５。

【０７８５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３９（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝０．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３４－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．３５（ｍ，４Ｈ），３．７２－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．９５（ｍ，２Ｈ）。

【０７８６】

実施例５２：酢酸エチル（６．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（６０．０ｍｇ、１０６μｍｏｌ、１．０当量）、４Å分子篩（１００ｍｇ）、および２－フルオロプロプ－２－エン酸（２８．７ｍｇ、３１９μｍｏｌ、３．０当量）の混合物を、０℃で１０分間撹拌し、次いで、Ｔ３Ｐ（２７０ｍｇ、４２５μｍｏｌ、２５２．６μＬ、純度５０％、４．０当量）およびＴＥＡ（４３．０ｍｇ、４２５μｍｏｌ、５９．１μＬ、４．０当量）をそれに０℃で加えた。混合物を０℃で２０分間撹拌した。完了後、混合物を飽和NH_4Cl水溶液（８０ｍＬ）によりクエンチし、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下、４０℃で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１１．５分）により精製して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピロリジン－４－イル］－１－（２－フ

ルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１６．０ｍｇ、２４．５μｍｏｌ、収率２３．１％、純度９７．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６３７。

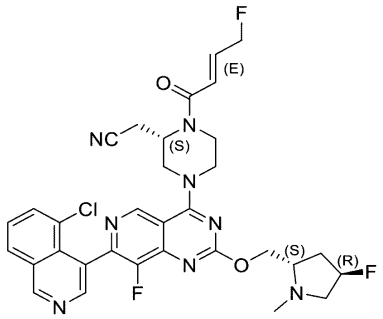
【０７８７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）＝９．４０（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．３４－５．０９（ｍ，２Ｈ），４．９８－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝４．４，７．６，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．４１（ｍ，３Ｈ），４．３５－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．１６－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９４（ｍ，１Ｈ）。

【０７８８】

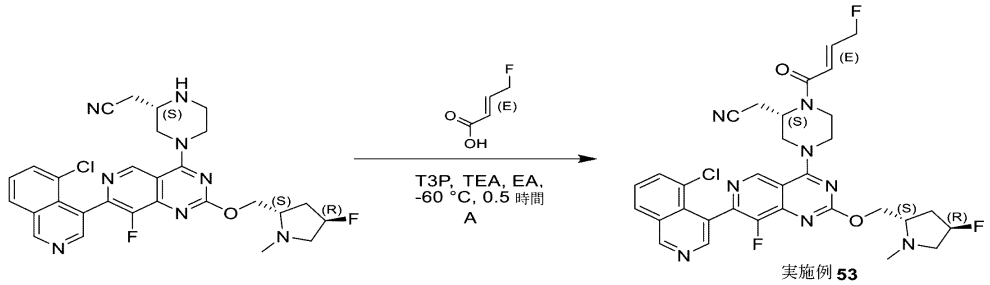
実施例５３

【化３５６】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３５７】



実施例 53

実施例５３：酢酸エチル（１０．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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（７０．０ｍｇ、１２４μｍｏｌ、１．０当量）、分子篩４Ａ（２００ｍｇ）、および（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（３８．７ｍｇ、３７２μｍｏｌ、３．０当量）の混合物を、－６０℃で１０分間撹拌し、次いでＴ３Ｐ（３９４ｍｇ、６１９μｍｏｌ、３６８μＬ、純度５０％、５．０当量）およびＴＥＡ（６２．７ｍｇ、６１９μｍｏｌ、８６．２μＬ、５．０当量）を、－６０℃でそれに加えた。混合物を－６０℃で２０分間撹拌した。完了後、混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）によりクエンチし、次いで酢酸エチル（７０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下、４０℃で濃縮した

。残渣を分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム－ＡＣＮ］；Ｂ％：２９％～５９％、１０分）により精製し、凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－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－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１５ｍｇ、２２．０μｍｏｌ、収率１７．８％、純度９５．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６５１。

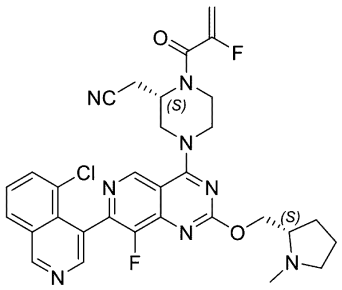
【０７８９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．４０（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－４．７５（ｍ，４Ｈ），４．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝４．４，６．８，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．３９（ｍ，３Ｈ），３．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），３．５９－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．２０－２．７３（ｍ，３Ｈ），２．７２－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９５（ｍ，１Ｈ）。

【０７９０】

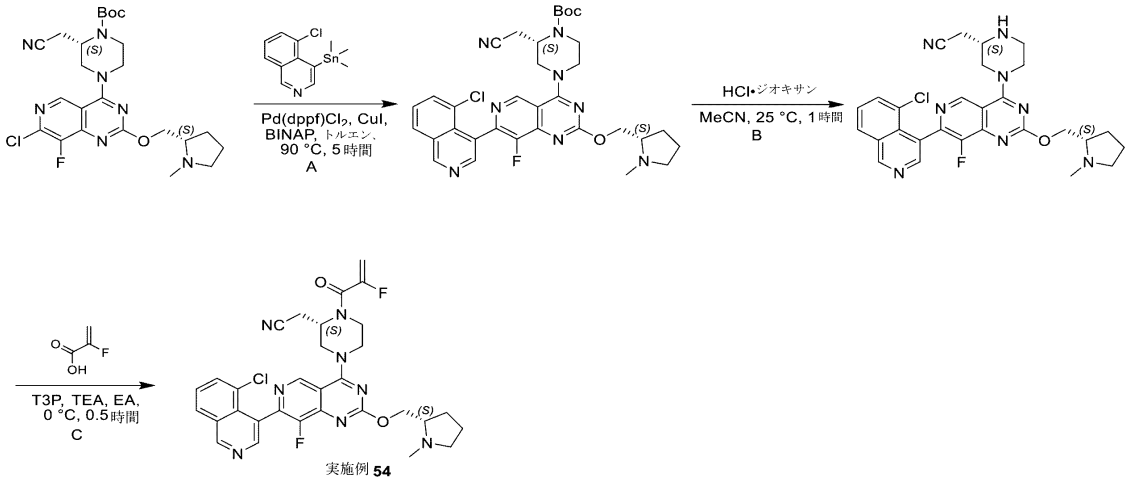
実施例５４

【化３５８】



２－（（Ｓ）－４－（７－（５－クロロイソキノリン－４－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－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化３５９】



ステップＡ：トルエン（５ｍＬ）中の（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル

－スタンナン（４７０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、３．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（２５０ｍｇ、４８０μｍｏｌ、１．０当量）、ＣｕＩ（２７．４ｍｇ、１４４μｍｏｌ、０．３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３５．１ｍｇ、４８．１μｍｏｌ、０．１当量）、およびＢＩＮＡＰ（５９．８ｍｇ、９６．１μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物を、N_2雰囲気下、９０℃で５時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（１７０ｍｇ、２３３μｍｏｌ、収率４９％、純度８９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４７。

【０７９１】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（１００ｕＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（４０ｍｇ、６１．８μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ・ジオキサン（４Ｍ、２３１μＬ、１５．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈した。次いで、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約８に調整し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２８％～５８％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（７．８８ｍｇ、１４．３μｍｏｌ、収率２３％、純度９９．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５４７。

【０７９２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３９（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝０．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝０．８，６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６（（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７９（ｍ，３Ｈ）。

【０７９３】

実施例５４：酢酸エチル（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（５０ｍｇ、９１．４μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（２４．６ｍｇ、２７４μｍｏｌ、４．４８ｕＬ、３．０当量）およびＴＥＡ（７３

．９ｍｇ、７３１μｍｏｌ、１０１μＬ、８．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（１７４ｍｇ、２７４μｍｏｌ、１６３μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２８％～５８％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１７．４ｍｇ、２７μｍｏｌ、収率３１％、純度９９．０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６１９。

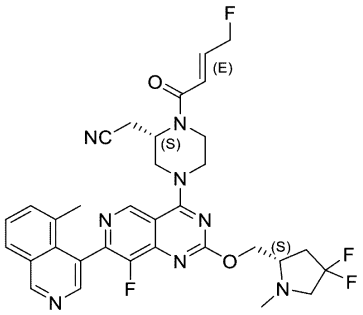
【０７９４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３９（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄｔ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６５－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３７（ｍ，３Ｈ），４．３５－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．１８－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７３（ｍ，３Ｈ）。

【０７９５】

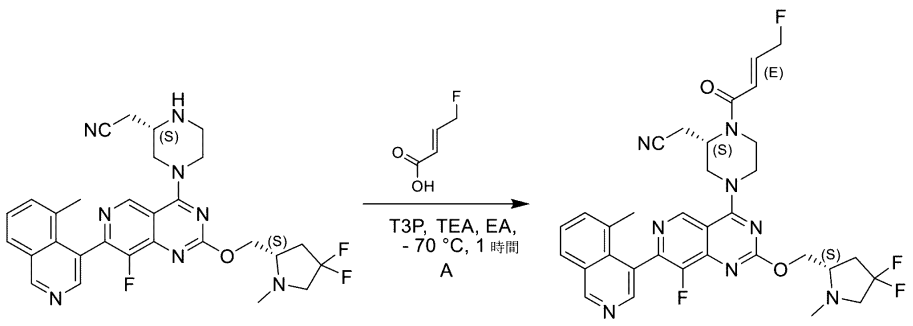
実施例５５

【化３６０】



２－（（Ｓ）－４－（２－（（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－８－フルオロ－７－（５－メチルイソキノリン－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化３６１】



実施例 55

実施例５５：酢酸エチル（１ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）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（８０ｍｇ、１４２μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エン酸（１４８ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、４．４８μＬ、１０．０当量）およびＴＥＡ（１１５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１５８．μＬ、８．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（２７１ｍｇ、４２６μｍｏｌ、２５３μＬ、酢酸エチル中純度５０％、３．０当量）を－７０℃で加えた。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ（１Ｍ、１．５ｍＬ）でクエンチした。次いで、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約７に調整し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３３％～６３％、１１．５分）により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［２－［［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－フルオロ－７－（５－メチル－４－イソキノリル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１３．２ｍｇ、２０．２μｍｏｌ、収率１４％、純度９９．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４９。

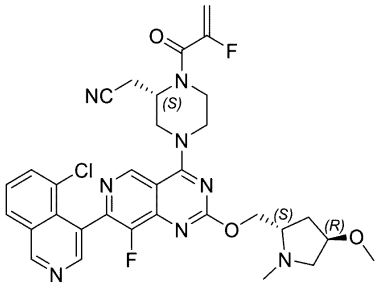
【０７９６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３５（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．１５－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－４．９３（ｍ，３Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．４１（ｍ，３Ｈ），４．３７－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．４５（ｄｔ，Ｊ＝６．０，１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７９７】

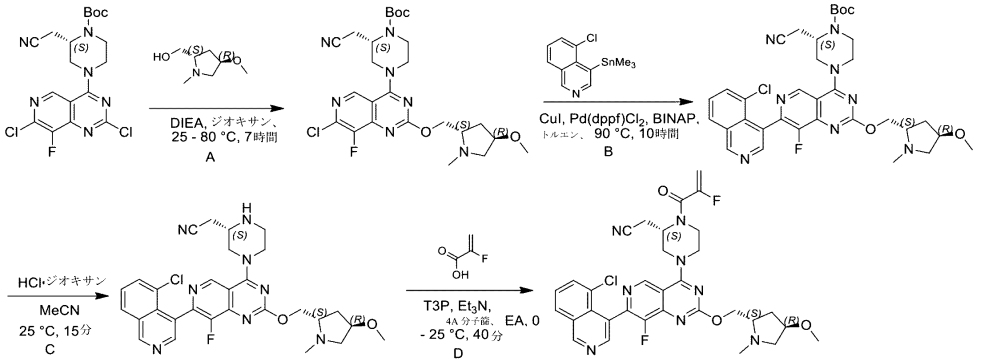
実施例５６

【化３６２】



２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３６３】



実施例56

ステップＡ：ジオキサン（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－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－１－カルボキシレート（１．５０ｇ、３．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）および［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メタノール（１．４８ｇ、１０．２ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物に、ＤＩＥＡ（１．３２ｇ、１０．２ｍｍｏｌ、１．７８ｍＬ、３．０当量）を２５℃で加えた。混合物を８０℃で７時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（１．２１ｇ、２．１８ｍｍｏｌ、収率６４％、純度９９．０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５５０。

【０７９８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．８０（ｓ，１Ｈ），４．６７－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０２（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．２６（ｍ，３Ｈ），２．９７－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．４５（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）。

【０７９９】

ステップＢ：トルエン（３５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（４００ｍｇ、７２７μｍｏｌ、１．０当量）および（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル－スタンナン（７１２ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ＣｕＩ（４１．５ｍｇ、２１８μｍｏｌ、０．３当量）、$Pd(dppf)Cl_2$（５３．２ｍｇ、７２．７μｍｏｌ、０．１当量）、およびＢＩＮＡＰ（９０．６ｍｇ、１４５μｍｏｌ、０．２当量）を加えた。この反応混合物を９０℃で６時間撹拌した。その後、２３７ｍｇの（５－クロロ－４－イソキノリル）－トリメチル－スタンナン、１０ｍｇのＣｕＩ、１５ｍｇの$Pd(dppf)Cl_2$、および２５ｍｇのＢＩＮＡＰを、混合物に添加し、混合物を９０℃で４時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧

下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で中和し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（３４０ｍｇ、４９６μｍｏｌ、収率６８％、純度９８．８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６７７。

【０８００】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５９（ｄｔ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．５３－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．０２－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），３．０５－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝５．６，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。

【０８０１】

ステップＣ：ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（２９０ｍｇ、４２８μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、９ｍＬ、８４．１当量）を２５℃で加えた。混合物を２５℃で１５分間撹拌した。完了したら、混合物を真空下で濃縮し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液でｐＨ＝８に塩基性化した。残渣を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊５０ １０μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（１２０ｍｇ、２０５μｍｏｌ、収率４８％、純度９９．１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５７７。

【０８０２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３８（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．２８（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０５（ｍ，１Ｈ），３．００－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１４－１．９７（ｍ，３Ｈ）。

【０８０３】

実施例５６：酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（５０．０ｍｇ、８６．６μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（２３．４ｍｇ、２６０μｍｏｌ、３．０当量）の溶

液に、４Ａ分子篩（５０ｍｇ）を加えた。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。その後、混合物を０℃に冷却し、Et_3N（７８．９ｍｇ、７８０μｍｏｌ、１０８μＬ、９．０当量）およびＴ３Ｐ（２２０ｍｇ、３４６μｍｏｌ、２０６μＬ、純度５０％、４．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物を、水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン／メタノール＝５０／１～１０／１）により精製した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［７－（５－クロロ－４－イソキノリル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（４４．９ｍｇ、６９．１μｍｏｌ、収率８０％、純度９９．９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４９。

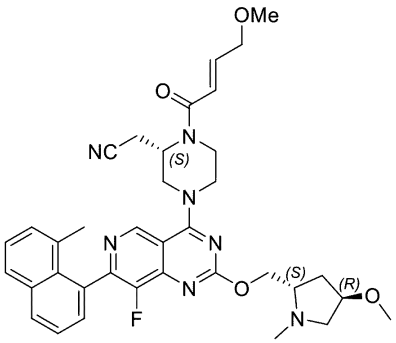
【０８０４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝９．４０（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５９－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．３９（ｍ，３Ｈ），４．３７－３．６３（ｍ，５Ｈ），３．５２－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．１３－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－１．９６（ｍ，２Ｈ）。

【０８０５】

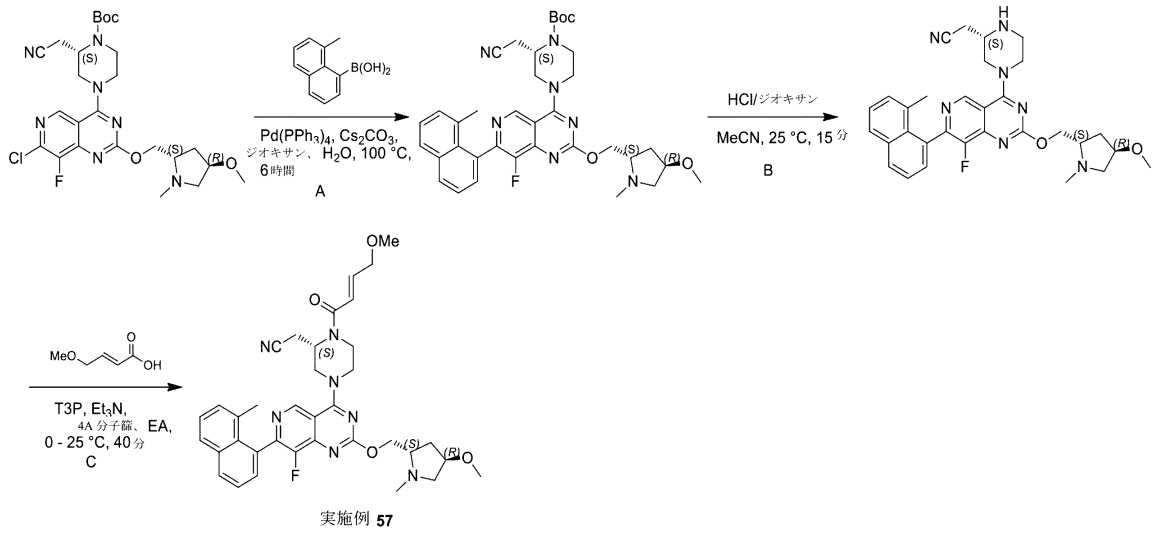
実施例５７

【化３６４】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピリミジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３６５】



実施例 57

ステップＡ：ジオキサン（２０ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（３００ｍｇ、５４５μｍｏｌ、１．０当量）、（８－メチル－１－ナフチル）ボロン酸（２０３ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２．０当量）、$Pd(PPh_3)_4$（６３．０ｍｇ、５４．５μｍｏｌ、０．１当量）、Cs_2CO_3（３５５ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物を、N_2雰囲気下、１００℃で６時間撹拌した。完了したら、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、酢酸エチル（８０ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（３３５ｍｇ、３１９μｍｏｌ、収率５８％、純度６２．５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６５６。

【０８０６】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（２８５ｍｇ、２７２μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、９ｍＬ、１３２当量）を２５℃で加えた。混合物を２５℃で１５分間撹拌した。完了したら、混合物を真空下で濃縮し、残渣を飽和$NaHCO_3$溶液でｐＨ＝８に塩基性化した。残渣を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（２３０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５５６。

【０８０７】

実施例５７：酢酸エチル（１５ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－

［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（１００ｍｇ、１８０μｍｏｌ、１．０当量）、（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エン酸（６２．７ｍｇ、５４０μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、４Ａ分子篩（２００ｍｇ、９０．０μｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。その後、混合物を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（４５８ｍｇ、７２０μｍｏｌ、４２８μＬ、純度５０％、４．０当量）およびEt_3N（１６４ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、２２５μＬ、９．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、残渣を水（２０ｍＬ）および酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン／メタノール＝５０／１～１０／１）により精製した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３７％～６７％、１０分）により精製した。残渣を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで、凍結乾燥した。２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－２－［［（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチル－ピロリジン－２－イル］メトキシ］－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－［（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（１６．７ｍｇ、２５．５μｍｏｌ、収率１４％、純度９９．９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６５４。

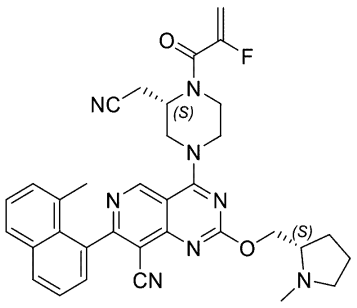
【０８０８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０９－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．５５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１６－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．６７－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３７（ｍ，３Ｈ），４．２４－３．６９（ｍ，７Ｈ），３．５１－３．４０（ｍ，４Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．０６－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－１．９７（ｍ，５Ｈ）。

【０８０９】

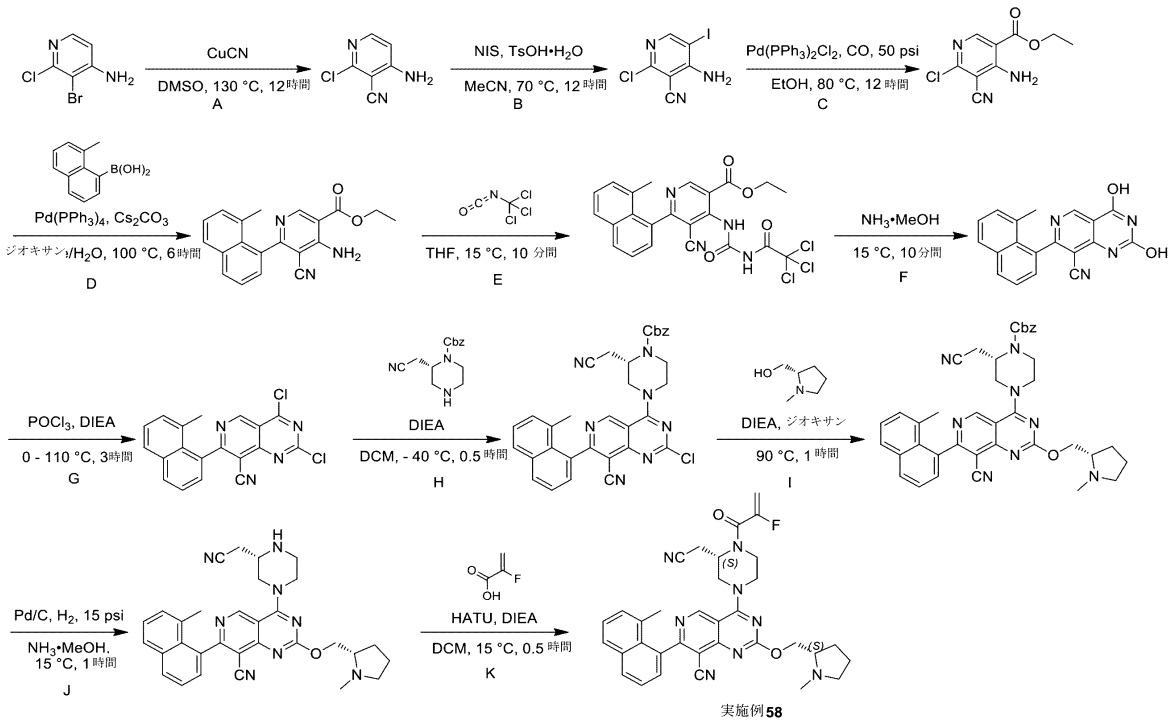
実施例５８

【化３６６】



４－［（３Ｓ）－３－（シアノメチル）－４－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－１－イル］－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－８－カルボニトリル

【化３６７】



実施例58

ステップＡ：ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－クロロ－ピリジン－４－アミン（３．０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＣｕＣＮ（３．８９ｇ、４３．４ｍｍｏｌ、９．４８ｍＬ、３．０当量）の混合物を、１３０℃で１２時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を$NH_3・H_2O$（１００ｍｌ）を加え、１５℃で１０分間で撹拌し、混合物を酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、４－アミノ－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル（１．０ｇ、５．９３ｍｍｏｌ、収率４１％、純度９１％）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１５４。

【０８１０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．９２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０８１１】

ステップＢ：アセトニトリル（３０ｍＬ）中の４－アミノ－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル（３．２ｇ、２０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、$TsOH・H_2O$（１９８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびＮＩＳ（７．０３ｇ、３１．３ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を、７０℃で１２時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ＝３／１）により精製した。画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣をアセトニトリル（２０ｍＬ）で粉砕し、残渣を真空下で乾燥させて、４－アミノ－２－クロロ－５－ヨード－ピリジン－３－カルボニトリル（３．０ｇ、１０．７ｍｍｏｌ、収率５２％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２８０。

【０８１２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．４５（ｓ，１Ｈ），５．５６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。

【０８１３】

ステップＣ：エタノール（３０ｍＬ）中の４－アミノ－２－クロロ－５－ヨード－ピリ

ジン－３－カルボニトリル（２．８ｇ、１０ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＴＥＡ（３．６５ｇ、３６．１ｍｍｏｌ、５．０２ｍＬ、３．６当量）、および$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（７０３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を、５０ｐｓｉ下のＣＯ下、８０℃で１２時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をメタノール（２０ｍＬ）で粉砕し、固体を収集し、真空下で乾燥させて、エチル４－アミノ－６－クロロ－５－シアノ－ピリジン－３－カルボキシレート（２．０ｇ、８．７８ｍｍｏｌ、収率８８％、純度９９％）を黄色固体として使用し、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２２６。

【０８１４】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．６３（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．３２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８１５】

ステップＤ：ジオキサン（３０ｍＬ）およびH_2O（１０ｍＬ）中のエチル４－アミノ－６－クロロ－５－シアノ－ピリジン－３－カルボキシレート（１．７ｇ、７．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）、（８－メチル－１－ナフチル）ボロン酸（１．８２ｇ、９．７９ｍｍｏｌ、１．３当量）、$Pd(PPh_3)_4$（８７１ｍｇ、７５３μｍｏｌ、０．１当量）、およびCs_2CO_3（７．３６ｇ、２２．６ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を、N_2下で、１００℃で６時間撹拌した。混合物を水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ＝３／１）により精製し、所望の画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、$NaHCO_3$（１．０ｇ）により塩基性化した。混合物を真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、エチル４－アミノ－５－シアノ－６－（８－メチル－１－ナフチル）ピリジン－３－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、収率１７％、純度９５％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３３２。

【０８１６】

ステップＥ：ＴＨＦ（４ｍＬ）中のエチル４－アミノ－５－シアノ－６－（８－メチル－１－ナフチル）ピリジン－３－カルボキシレート（０．４５ｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリクロロ（イソシアナト）メタン（４３６ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物を、１５℃で１０分間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をＭＢＴＥ（１０ｍＬ）で洗浄し、残渣を真空下で乾燥させて、エチル５－シアノ－６－（８－メチル－１－ナフチル）－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．７ｇ、粗製）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋２］：５２１。

【０８１７】

ステップＦ：NH_3・ＭｅＯＨ（１ｍＬ、純度３０％）中のエチル５－シアノ－６－（８－メチル－１－ナフチル）－４－［（２，２，２－トリクロロアセチル）カルバモイルアミノ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．７ｇ、粗製）の混合物を、１５℃で１０分間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、２，４－ジヒドロキシ－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボニトリル（０．４１ｇ、１．２５ｍｍｏｌ、２つのステップで収率９１％）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３２９。

【０８１８】

ステップＧ：$POCl_3$（６．６０ｇ、４３ｍｍｏｌ、４．０ｍＬ、７０．７当量）中

の２，４－ジヒドロキシ－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボニトリル（２００ｍｇ、６０９μｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＤＩＥＡ（２３６ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、３１８μＬ、３．０当量）を０℃で加え、次いで、混合物を１１０℃に加熱し、次いで、ＤＩＥＡ（１５７ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、２１２μＬ、２．０当量）を混合物に加えた。１１０℃で３時間撹拌した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（５．０ｍＬ）に溶解し、真空下で濃縮して、２，４－ジクロロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボニトリル（０．４ｇ、粗製）を黄色油として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－８］：３５７。

【０８１９】

ステップＨ：ジクロロメタン（４ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボニトリル（０．４ｇ、粗製）および４Ａ分子篩（０．１ｇ）の混合物に、ＤＩＥＡ（５６６ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ、７６３μＬ）を－４０℃で加え、次いで、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２８４ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。－４０℃で０．５時間撹拌した後、混合物をH_2O（４．０ｍＬ）で希釈し、水相をジクロロメタン（２×５．０ｍＬ）で抽出し、合わせた層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ＝１／１）により精製して、ベンジル（２Ｓ）－４－［２－クロロ－８－シアノ－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（０．２ｇ、３４０μｍｏｌ、２つのステップで収率５６％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５８８。

【０８２０】

ステップＩ：ジオキサン（２ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［２－クロロ－８－シアノ－７－（８－メチル－１－ナフチル）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（０．２ｇ、３４０μｍｏｌ、１．０当量）、［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（５８．８ｍｇ、５１０μｍｏｌ、６０．６μＬ、１．５当量）、およびＤＩＥＡ（１３２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１７８μＬ、３．０当量）の混合物を、９０℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、$NaHCO_3$（２ｇ）により塩基性化した。混合物を真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去し、残渣を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－シアノ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（１５８ｍｇ、２３７μｍｏｌ、収率７０％、純度１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６６７。

【０８２１】

ステップＪ：メタノール（５ｍＬ）およびNH_3・ＭｅＯＨ（５ｍＬ、純度２０％）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－シアノ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（５０ｍｇ、７５μｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ／Ｃ（純度１０％）の混合物を、１５ｐｓｉのH_2下で、１５℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮して、４－［（３Ｓ）－３－（シアノメチル）ピペラジン－１－イル］－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－８－カルボニトリル（４４ｍｇ、粗製）を青色固体として得、これをさらに精製することなく次のバッチで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５３３。

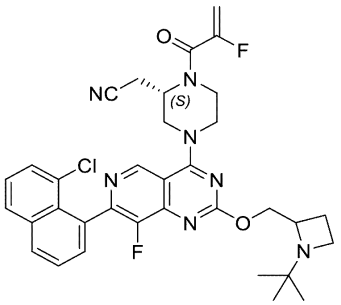
【０８２２】

実施例５８：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の４－［（３Ｓ）－３－（シアノメチル）ピペラジン－１－イル］－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－８－カルボニトリル（１００ｍｇ、１８８μｍｏｌ、粗製）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（３３．８ｍｇ、３７５μｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（９７．１ｍｇ、７５１μｍｏｌ、１３１μＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（１４３ｍｇ、３７５μｍｏｌ）を１５℃で加えた。１５℃で０．５時間撹拌した後、混合物を水（２．０ｍＬ）およびブライン（２．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。残渣を凍結乾燥して、４－［（３Ｓ）－３－（シアノメチル）－４－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－１－イル］－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－８－カルボニトリル（１５．９ｍｇ、２３．９μｍｏｌ、２つのステップで収率１３％、純度９１．２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６０５。

【０８２３】

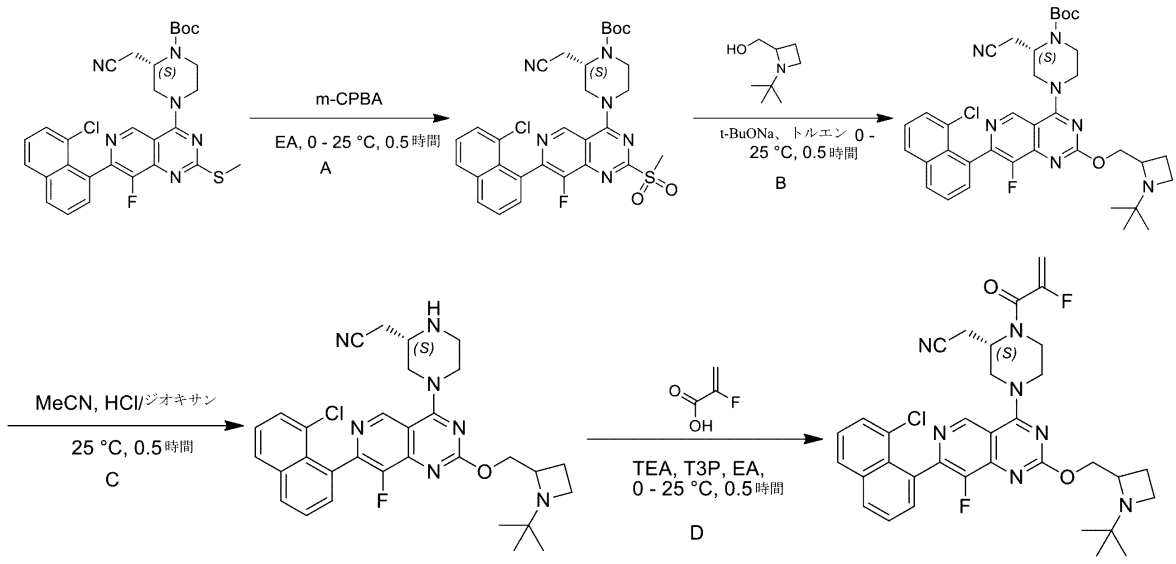
実施例５９

【化３６８】



２－［（２Ｓ）－４－［２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－２－イル）メトキシ］－７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３６９】



実施例 59

ステップＡ：酢酸エチル（１５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－メチルスルファニル－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（９５０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、ｍ－ＣＰＢＡ（９９９ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、純度８５％、３．００当量）を、N_2下、０℃で少しずつ加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、飽和ＮＮａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$溶液（３０．０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２０．０ｍＬ）、およびブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－メチルスルホニル－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（１．００ｇ、粗製）を、黄色固体として得た。

【０８２４】

ステップＢ：トルエン（２５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－メチルスルホニル－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（５００ｍｇ、８１８μｍｏｌ、１．００当量）および（１－ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－２－イル）メタノール（３５２ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物に、ｔ－ＢｕＯＮａ（２３６ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、３．００当量）を、N_2下、０℃で少しずつ加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０．０ｍＬ）で希釈し、２Ｍ　ＨＣｌでｐＨを８～９に０°Ｃで調整し、次いで酢酸エチル（２０．０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水（１５．０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（０．１％ギ酸）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（１０．０ｍＬ）で中和し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－２－イル）メトキシ］－７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－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（２９０ｍｇ、３８１μｍｏｌ、収率４７％、純度８８．６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６７４。

【０８２５】

ステップＣ：ＭｅＣＮ（１．５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－２－イル）メトキシ］－７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－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（８０．０ｍｇ、１１９μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、N_2下で、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３．００ｍＬ、１０１当量）を加えた。混合物を２０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、残渣を酢酸エチル（５．００ｍＬ）で溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液でｐＨを８に調整し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５．００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×５０　１０μ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４７％～７７％、１０分）により精製した。化合物２－［（２Ｓ）－４－［２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－２－イル）メトキシ］－７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（３６．０ｍｇ、６２．５μｍｏｌ、収率５３％、純度９９．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５７４。

【０８２６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０９－８．９５（ｍ，１Ｈ），８．０３－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９１－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．３６（ｍ，３Ｈ），３．９５－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．０６（ｍ，５Ｈ），２．６９－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．１８－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．１２－０．９９（ｍ，９Ｈ）。

【０８２７】

実施例５９：酢酸エチル（３．００ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－２－イル）メトキシ］－７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（６０．０ｍｇ、１０５μｍｏｌ、１．００当量）および２－フルオロプロプ－２－エン酸（２８．２ｍｇ、３１４μｍｏｌ、３．００当量）の混合物に、N_2下で、Ｔ３Ｐ（２６６ｍｇ、４１８μｍｏｌ、２４９μＬ、純度５０％、４．０当量）を０℃で少しずつ加えた。混合物を２５℃３０分間撹拌した。反応混合物を０℃で水（２．００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、次いで、酢酸エチル（５．００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３．００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５　５μ；移動相：［水－ＡＣＮ］；Ｂ％：３３％～６３％、１０分）により精製した。化合物２－［（２Ｓ）－４－［２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－２－イル）メトキシ］－７－（８－クロロ－１－ナフチル）－８－フルオロ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（６．１５ｍｇ、９．５２μｍｏｌ、収率９％、純度９６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６４６。

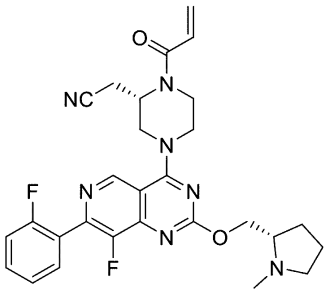
【０８２８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１２－９．００（ｍ，１Ｈ），８．０４－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．９１－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，１Ｈ），５．５６－５．３７（ｍ，１Ｈ），５．３３－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．９６－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．３７（ｍ，３Ｈ），４．３３－３．５８（ｍ，５Ｈ），３．２６－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．０７－１．００（ｍ，９Ｈ）。

【０８２９】

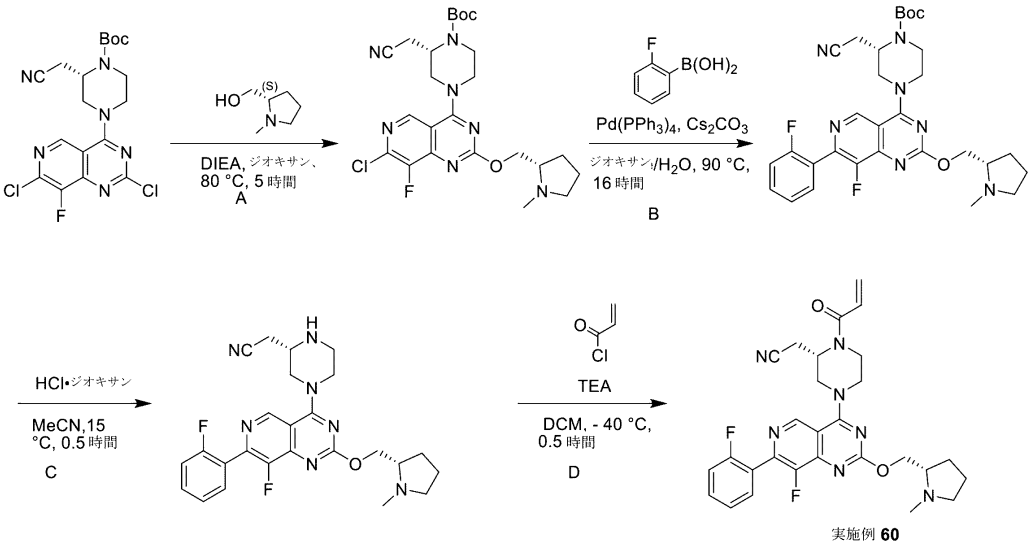
実施例６０

【化３７０】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（２－フルオロフェニル）－２－［［（２Ｓ）－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－プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３７１】



実施例 **60**

ステップＡ：ジオキサン（３．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－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（２９０ｍｇ、６５７μｍｏｌ、１．０当量）、［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（１５１ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１５６μＬ、２．０当量）、ＤＩＥＡ（２５５ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、３４３μＬ、３．０当量）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物を、N_2雰囲気下、８０℃で５時間撹拌した。完了したら、混合物にH_2O（３ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（３１０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５２０。

【０８３０】

ステップＢ：ジオキサン（２．５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（３００ｍｇ、５７７μｍｏｌ、１．０当量）および（２－フルオロフェニル）ボロン酸（１６１ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６６．７ｍｇ、５７．７μｍｏｌ、０．１当量）、Cs_2CO_3（３７６ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を脱気し、次いで、N_2下で、９０℃に１６時間加熱した。完了したら、混合物にH_2O（３ｍＬ）を加え、溶液を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3；石油エーテル／酢酸エチル＝１／１から酢酸エチル／エタノール（０．１％　ＮＨ３・Ｈ２Ｏ）＝３：１）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８、水中０．１％ＦＡ、０～１００％ＭｅＣＮ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（２－フルオロフェニル）－２－［［（２Ｓ）－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（３００ｍｇ、５０５μｍｏｌ、収率８７．６％、純度９７．７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５８０。

【０８３１】

ステップＣ：ジクロロメタン（３．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（シ

アノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（２－フルオロフェニル）－２－［［（２Ｓ）－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（２９０ｍｇ、５００μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ・ジオキサン（４Ｍ、２．５０ｍＬ、２０．０当量）を１５℃で加えた。添加後、混合物を１５℃で０．５時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮し、残渣をｐＨが約８になるまで飽和$NaHCO_3$溶液に２５℃で加え、次いで酢酸エチル（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、１０分）により精製した。画分を凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（２－フルオロフェニル）－２－［［（２Ｓ）－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（３７．１ｍｇ、７６．１μｍｏｌ、収率１５．２％、純度９８．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４８０。

【０８３２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．７０（ｍ，３Ｈ）。

【０８３３】

実施例６０：ジクロロメタン（３．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（２－フルオロフェニル）－２－［［（２Ｓ）－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（１２０ｍｇ、２５０μｍｏｌ、１．０当量）およびＴＥＡ（７６．０ｍｇ、７５１μｍｏｌ、１０４μＬ、３．０当量）の溶液に、プロプ－２－エノイルクロリド（４５．３ｍｇ、５０１μｍｏｌ、４０．８μＬ、２．０当量）を－４０℃で加えた。添加後、混合物を－４０℃で０．５時間撹拌した。完了したら、混合物にH_2O（３ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、１０分）により精製した。画分を凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（２－フルオロフェニル）－２－［［（２Ｓ）－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－プロプ－２－エノイル－ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（４９．１ｍｇ、９１．５μｍｏｌ、収率３９．９％、純度９９．６％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５３４。

【０８３４】

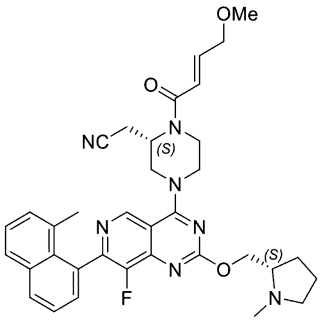
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１０（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６６－６．５２（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．３６（ｍ，１Ｈ），５．８５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．３４（ｍ，３Ｈ），４．１９－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．

５５－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．５７（ｍ，４Ｈ）。

【０８３５】

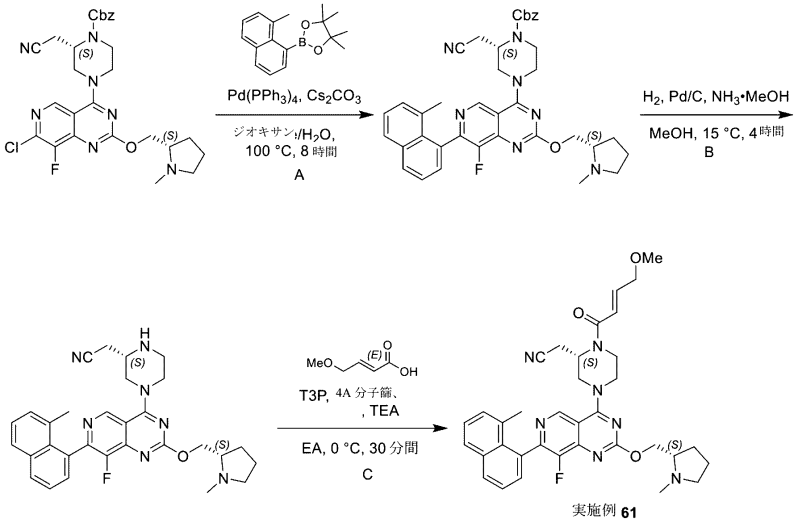
実施例６１

【化３７２】



２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－［（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル

【化３７３】



実施例 61

ステップＡ：ジオキサン（３．０ｍＬ）およびH_2O（１．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－４－［７－クロロ－８－フルオロ－２－［［（２Ｓ）－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（３００ｍｇ、５４２μｍｏｌ、１．０当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（８－メチル－１－ナフチル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１７４ｍｇ、６５０μｍｏｌ、１．２当量）およびCs_2CO_3（３５３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、N_2下で、１００℃で８時間撹拌した後、N_2下で、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６２．６ｍｇ、５４．２μｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。混合物を酢酸エチル（７．０ｍＬ）および水（８．０ｍＬ）で希釈し、次いで分離した。水相を酢酸エチル（２×８．０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を飽和ブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］により精製した。所望の画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$固体で中和し、酢酸エチル（２×１５．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（１５．０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［

８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（８２ｍｇ、１０４μｍｏｌ、収率１９％、純度８４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６６０。

【０８３６】

ステップＢ：メタノール（６．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（８２．０ｍｇ、１２４μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、H_2下、１５ｐｓｉで、１５℃で４時間撹拌した後、Ｐｄ／Ｃ（１５．０ｍｇ、純度１０％）およびNH_3・ＭｅＯＨ（６．０ｍＬ、純度２０％）を加えた。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過し、真空中で濃縮して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（６２．０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５２６。

【０８３７】

実施例６１：酢酸エチル（３．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（６２．０ｍｇ、粗製）、（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エン酸（４１．５ｍｇ、３５４μｍｏｌ）、ＴＥＡ（９５．５ｍｇ、９４４μｍｏｌ、１３１ｕＬ）および４Ａ分子篩（１５ｍｇ）の溶液に、０℃で３０分間撹拌した後、Ｔ３Ｐ（２２５ｍｇ、３５４μｍｏｌ、２１０μＬ、ＥｔＯＡｃ中純度５０％）を０℃で加えた。混合物を濾過し、酢酸エチル（８．０ｍＬ）および水（７．０ｍＬ）で希釈し、次いで分離した。水相を酢酸エチル（３×８．０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、酢酸エチル／メタノール＝１０／１）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）により精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。残渣を凍結乾燥して、２－［（２Ｓ）－４－［８－フルオロ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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－［（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（４．２８ｍｇ、１０．５μｍｏｌ、２つのステップで収率５．５％、純度９６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６２４。

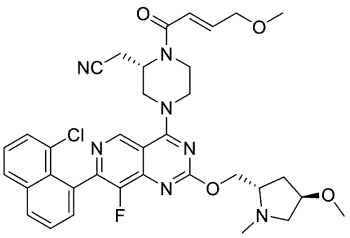
【０８３８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．１５－９．０５（ｍ，１Ｈ），８．０６－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．６１－６．５０（ｍ，１Ｈ），５．１６－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．２６（ｍ，４Ｈ），４．２４－３．５９（ｍ，６Ｈ），３．５２－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３１－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．５９－２．４０（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，３Ｈ）。

【０８３９】

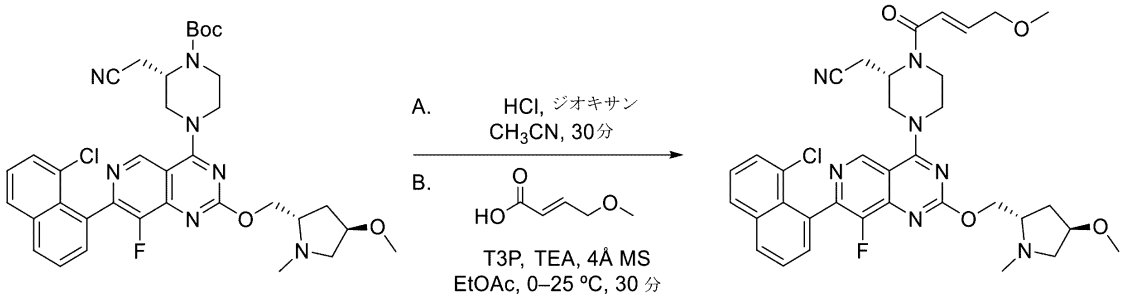
実施例６２

【化３７４】



２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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－（（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化３７５】



ステップＡ：ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中の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－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（３０ｍｇ、４１．９μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、４．５ｍＬ、４３０当量）を２５℃で加え、混合物を３０分間撹拌した。減圧下での濃縮により、粗残渣を得た。残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ；Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５ｕｍ、Ａ：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）］、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：３２％～６２％により精製した。所望の画分を合わせ、減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで凍結乾燥して、２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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（４．７５ｍｇ、７．４９μｍｏｌ、収率１８％、純度９７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６１６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．０１（ｓ，１Ｈ），８．０４－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，１Ｈ），５．２９－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．２９－３．０６（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．４２（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，３Ｈ）。

【０８４０】

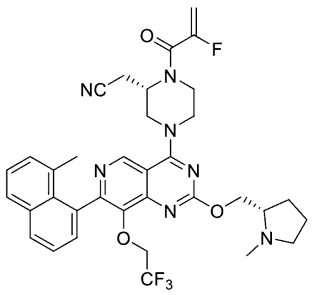
実施例６２：酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペ

ラジン－２－イル）アセトニトリル（５５ｍｇ、８９．３μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（２４．１ｍｇ、２６８μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、４Å分子篩（１０ｍｇ）を加え、混合物を２５℃で１０分間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、Et_3N（８１．３ｍｇ、８０３μｍｏｌ、１１２μＬ、９．０当量）およびＴ３Ｐ（２２７ｍｇ、３５７μｍｏｌ、２１２μＬ、ＥｔＯＡｃ中純度５０％、４．０当量）を加え、混合物を０℃で３０分間撹拌した。混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ；Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０μｍ；Ａ：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）］、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：４２％～７２％により、１０分以上精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、次いで凍結乾燥して、２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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－（（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１７．６ｍｇ、２４．９μｍｏｌ、収率２８％、純度９８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６８９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．０６（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，１Ｈ），５．５９－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．３４－５．１７（ｍ，２Ｈ），４．９８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．１２－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．８９－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．６０－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．３－２．１（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，２Ｈ）。

【０８４１】

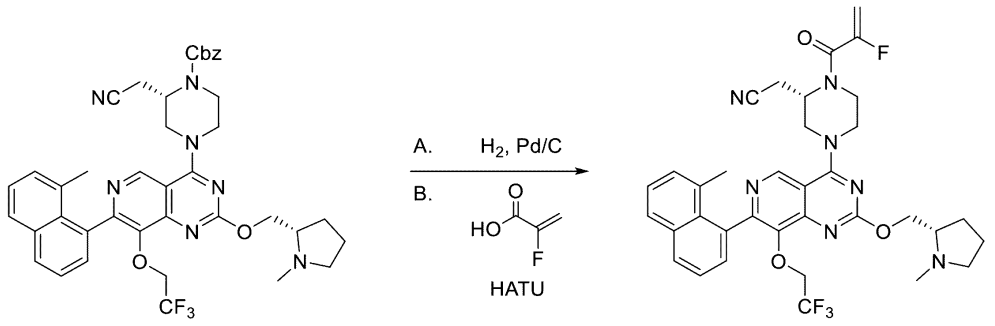
実施例６３

【化３７６】



２－（（Ｓ）－１－（２－フルオロアクリロイル）－４－（７－（８－メチルナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－８－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）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３７７】



実施例 **63**

ステップＡ：NH_3（３ｍＬ、ＭｅＯＨ中２０％）およびメタノール（３．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）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、６７．６μｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ／Ｃ（０．０１ｇ、１０重量／重量％）の混合物を、H_2（１５ｐｓｉ）下で、１５℃で０．５時間撹拌した。系を窒素でフラッシュし、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０μｍ；水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；ＡＣＮ：２７％～５７％、１０分］により精製して、２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）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（１５．３ｍｇ、２５．２ｕｍｏｌ、収率３７％、純度９９．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋／２＋１，Ｍ＋１］：３０４，６０６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ９．０１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．５９（ｍ，２Ｈ），４．５８－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．０５（ｍ，４Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．９３－１．７５（ｍ，３Ｈ）。

【０８４２】

実施例６３：ジクロロメタン（３．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）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（１００ｍｇ、１６５μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（４４．６ｍｇ、４９５μｍｏｌ、３．０当量）、およびＤＩＥＡ（１２８ｍｇ、９９１μｍｏｌ、１７３μＬ、６．０当量）の混合物に、ＨＡＴＵ（１８８ｍｇ、４９５μｍｏｌ、３当量）を加えた。１５℃で０．５時間撹拌した後、混合物を水（５．０ｍＬ）で希釈し、混合物をジクロロメタン（２×５．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機成分をブライン（５．０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０μｍ；水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）；ＡＣＮ：４８％～７８％、１０分］により精製して、２－［（２Ｓ）－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）－４－［７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］－８－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）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（１５．７ｍｇ、２２．５μｍｏｌ、収率１４％、純度９７．１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ／２＋１，Ｍ＋１］：３４０，６７８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｔ，Ｊ＝２．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．５６－５．４０（ｍ，１Ｈ），５．３４－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．６９－４．２２（ｍ，７Ｈ），４．０４（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．０７－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．００（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，３Ｈ）。

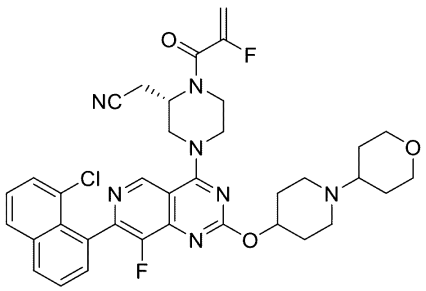
【０８４３】

一般反応スキームおよび実施例１～６３の教示、ならびに中間体１～６１、Ａ－１～Ａ－１０、Ｂ１～Ｂ２６、Ｃ１～Ｃ１２およびＤ１～Ｄ９、Ｅ１～Ｅ２９およびＦ１～Ｆ１３７の使用に従い、実施例６４～２１１を、調製し、表３に列挙した。

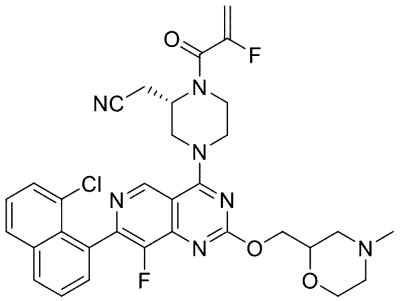
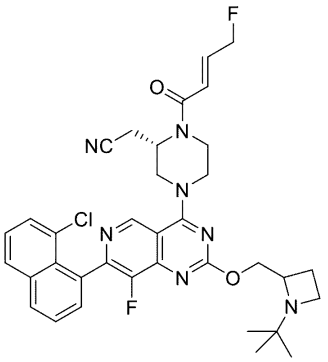
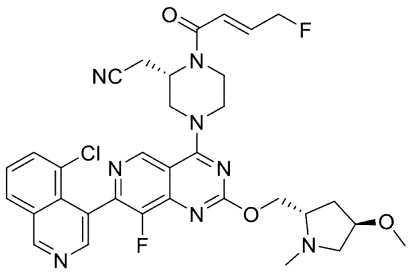
【表４－１】

表３

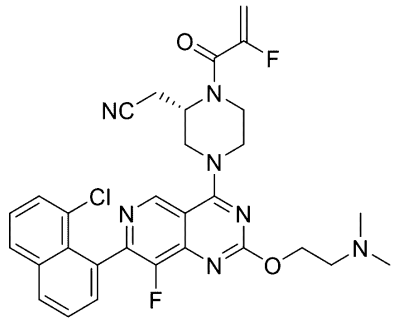
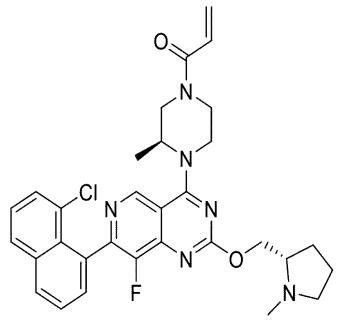
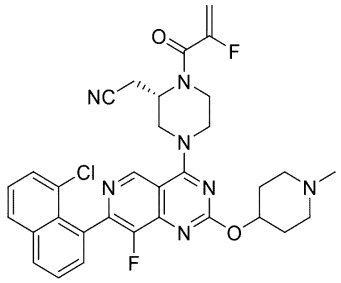
実施例６４～２１１

中間体番号	構造	特性データ
64	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:689 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.06 (s, 1H), 8.09-7.98 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 1H), 5.59-5.38 (m, 1H), 5.34-5.17 (m, 2H), 4.98-4.74 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 2H), 4.35-4.14 (m, 1H), 4.12-3.90 (m, 3H), 3.89-3.61 (m, 2H), 3.39 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.60-2.39 (m, 3H), 2.3-2.1 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H)。

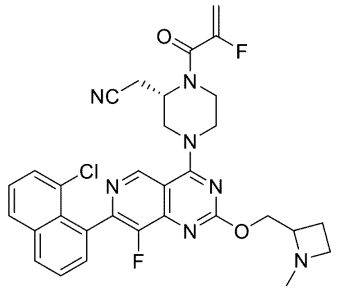
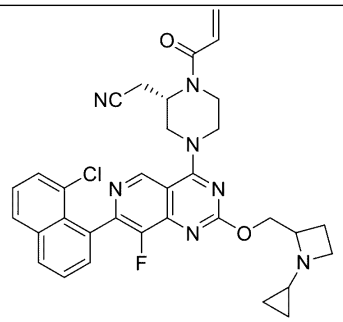
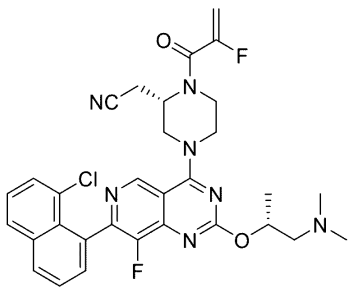
【表４－２】

65	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((4-メチルモルホリン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:634 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67-7.53 (m, 3H), 7.47-7.40 (m, 1H), 5.59-5.38 (m, 1H), 5.33-5.23 (m, 1H), 4.97-4.75 (m, 1H), 4.65-4.38 (m, 4H), 4.34-4.15 (m, 1H), 4.13-3.88 (m, 3H), 3.86-3.56 (m, 3H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.67 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)
66	 2-((2S)-4-(2-((1-(tert-ブチル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:660 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.06 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.09-6.94 (m, 1H), 6.66-6.47 (m, 1H), 5.21-4.95 (m, 3H), 4.75-4.61 (m, 1H), 4.52-4.35 (m, 3H), 4.22-3.56 (m, 5H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.06-2.71 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.02 (s, 9H)
67	 2-((S)-4-(7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,4R)-4-メトキシ-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-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:660 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CO_2D) δ = 9.66-9.47 (m, 2H), 8.63 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz,1H), 7.17-6.99 (m, 1H), 6.88-6.67 (m, 1H), 5.25-5.05 (m, 3H), 5.04-4.77 (m, 3H), 4.76-4.61 (m, 1H), 4.34-3.93 (m, 6H), 3.45-3.30 (m, 4H), 3.22-3.15 (m, 3H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.40-2.16 (m, 2H)。

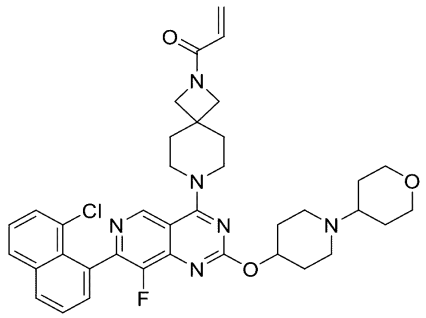
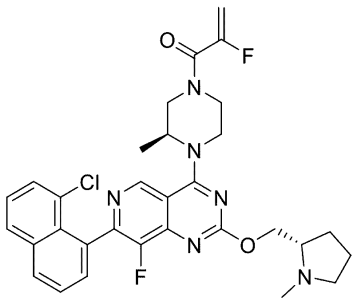
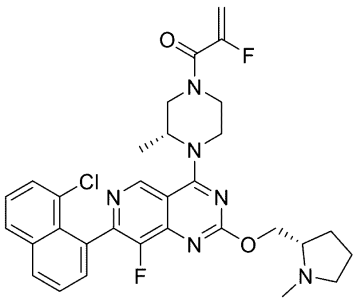
【表４－３】

68	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:592 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.07 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67-7.51 (m, 3H), 7.44 (td, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.98-4.75 (m, 1H), 4.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53-4.40 (m, 2H), 4.35-3.91 (m, 2H), 3.90-3.61 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.36 (s, 6H)
69	 1-((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)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:575 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.01 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 3H), 7.49-7.39 (m, 1H), 6.71-6.51 (m, 1H), 6.47-6.34 (m, 1H), 5.81 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.07-4.86 (m, 1H), 4.78-4.33 (m, 4H), 4.13-3.79 (m, 1H), 3.78-3.50 (m, 2H), 3.35-3.03 (m, 2H), 2.92-2.71 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.54-1.46 (m, 3H)
70	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-メチルピペラジン-4-イル)オキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:618 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CO_2D) δ = 9.59-9.47 (m, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 5.68-5.43 (m, 2H), 5.39 (dd, J = 3.6, 17.2 Hz, 1H), 5.11-4.76 (m, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.14-3.73 (m, 2H), 3.33 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 3H), 2.22 (br s, 4H)

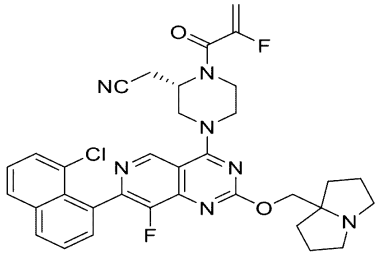
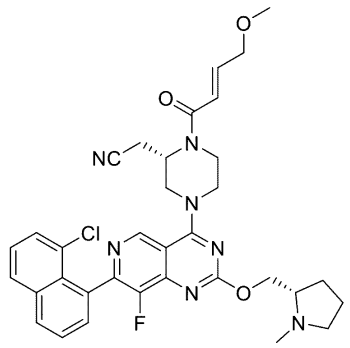
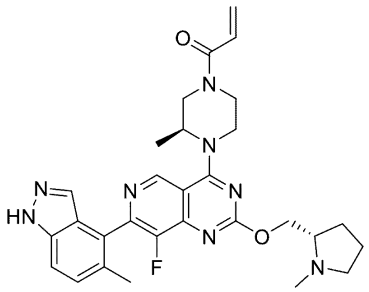
【表４－４】

71	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-メチルアゼチジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:604 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.07 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.44 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 5.59-5.37 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 5.08-4.75 (m, 1H), 4.61-4.43 (m, 4H), 4.36-3.92 (m, 2H), 3.89-3.61 (m, 2H), 3.45 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.41 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H)
72	 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((1-シクロプロピルアゼチジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:630 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.07 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.52 (m, 3H), 7.49-7.39 (m, 1H), 5.60-5.38 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 5.02-4.77 (m, 1H), 4.65-4.41 (m, 4H), 4.35-3.93 (m, 2H), 3.77 (br d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.42 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.16-2.95 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.91 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 0.54-0.28 (m, 4H)
73	 2-((S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(((R)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:606 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.08-9.05 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.44 (dt, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 5.68-5.57 (m, 1H), 5.57-5.39 (m, 1H), 5.35-5.23 (m, 1H), 4.95-4.75 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.35-4.11 (m, 1H), 4.10-3.91 (m, 1H), 3.91-3.59 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.94-2.71 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.34 (br d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.46-1.40 (m, 3H)

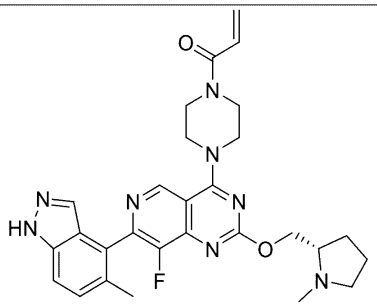
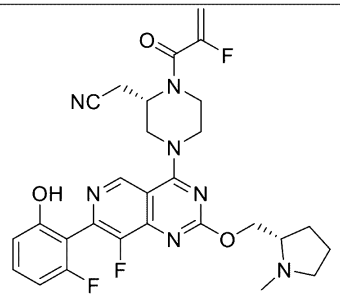
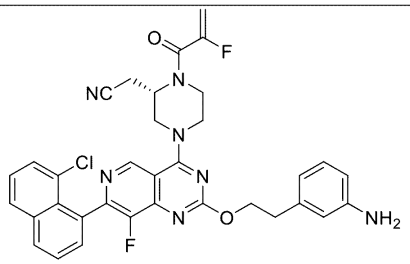
【表４－５】

74	 1-(7-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:671 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.00 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 3H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 6.42 - 6.36 (m, 1H), 6.28 - 6.19 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 8H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.39 (br t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 2H), 2.66 - 2.36 (m, 3H), 2.24 - 1.88 (m, 8H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H)
75	 1-((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)-3-メチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロプロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:593 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.01 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 5.49 - 5.31 (m, 1H), 5.22 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.89 (m, 1H), 4.66 - 4.31 (m, 4H), 4.27 - 3.85 (m, 1H), 3.81 - 3.03 (m, 4H), 2.75 (br s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 3H), 1.52 (dd, J = 6.8, 10.0 Hz, 3H)
76	 1-((R)-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)-3-メチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロプロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:593 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.00 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.46-7.42 (m, 1H), 5.47-5.34 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.61-4.35 (m, 4H), 4.27-3.85 (m, 1H), 3.78-3.10 (m, 4H), 2.74 (br s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.54-1.50 (m, 3H)

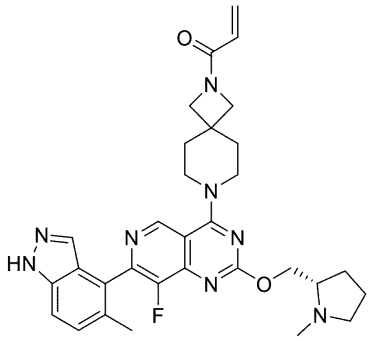
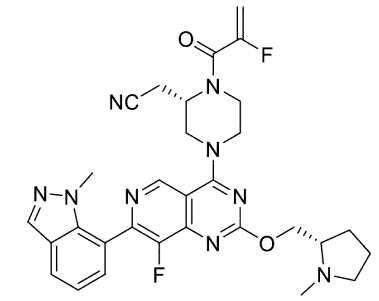
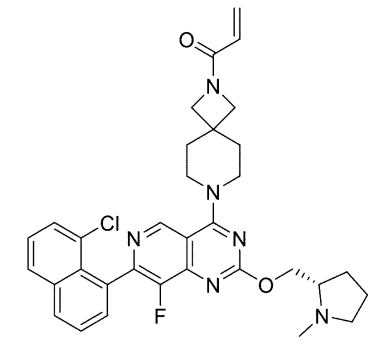
【表４－６】

77	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:644 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.05 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.52 (m, 3H), 7.43 (dt, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 5.61-5.38 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 5.07-4.65 (m, 1H), 4.60-4.39 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.23-3.30 (m, 4H), 3.16 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.08 (br dd, J = 6.4, 12.4 Hz, 2H), 1.90 (quin, J = 6.4 Hz, 4H), 1.74-1.65 (m, 2H)
78	 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-((E)-4-メトキシブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:646 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.09 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 3H), 7.45 (dt, J = 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.03 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.57 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.18 - 4.94 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 3H), 4.25 - 3.66 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.13 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.70 (m, 2H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H)
79	 1-((3S)-4-(8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-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)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:545 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.29 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 6.71 - 6.52 (m, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 5.85 - 5.77 (m, 1H), 5.07 - 4.87 (m, 1H), 4.78 - 4.43 (m, 3H), 4.40 (br dd, J = 6.4, 10.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.48 (m, 2H), 3.35 - 3.04 (m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 3H), 1.51 (br s, 3H)

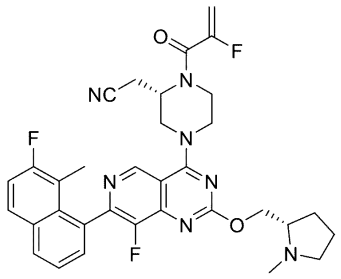
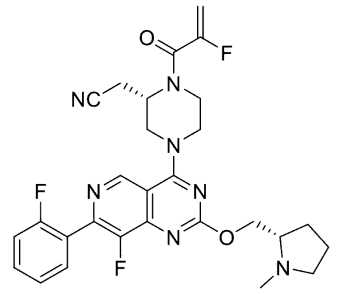
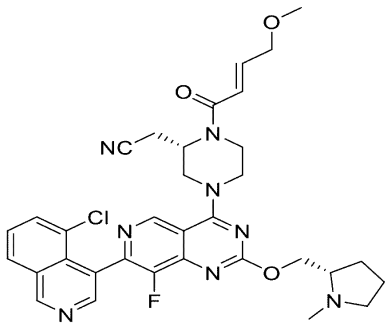
【表４－７】

80	 1-(4-(8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-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-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:531 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.35 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 6.4, 10.8 Hz, 1H), 4.08 (br s, 4H), 4.02-3.81 (m, 4H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H)
81	 2-((2S)-4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:568 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.01 (s, 1H), 7.34 (dt, J = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 5.56-5.40 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.62 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 4.54-4.38 (m, 3H), 4.34-3.96 (m, 2H), 3.92-3.61 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.03 (br dd, J = 7.2, 16.8 Hz, 1H), 2.90-2.67 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (dt, J = 7.2, 9.2 Hz, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 3H)
82	 (S)-2-(4-(2-(3-アミノフェネトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:640 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 3H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 5.59 - 5.39 (m, 1H), 5.35 - 5.24 (m, 1H), 5.00 - 4.77 (m, 1H), 4.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.38 (m, 2H), 4.35 - 3.89 (m, 2H), 3.87 - 3.68 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H)

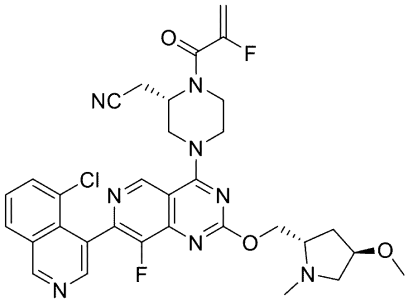
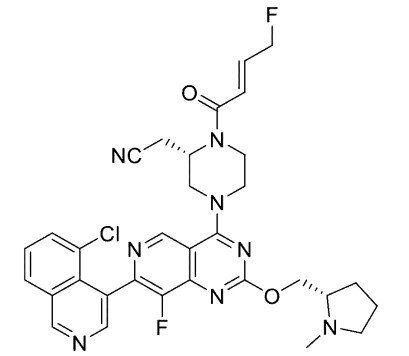
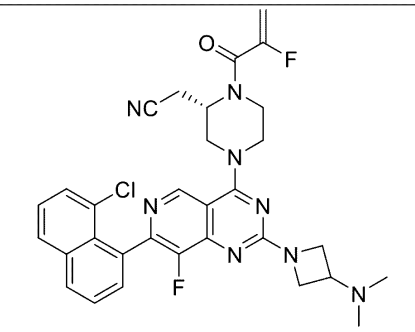
【表４－８】

83	 1-(7-(8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-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)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:571 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.10 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 -6.35 (m, 1H), 6.29-6.18 (m, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 6.8, 8.0 Hz, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 5H), 1.91-1.75 (m, 3H)
84	 2-((S)-4-(8-フルオロ-7-(1-メチル-1H-インダゾール-7-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)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:588 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.59-5.39 (m, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.95-4.73 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 3H), 4.34-3.94 (m, 2H), 3.92-3.62 (m, 5H), 3.17-3.07 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 3H)
85	 (S)-1-(7-(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)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:601 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.03 - 8.98 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 6.42 - 6.35 (m, 1H), 6.28 - 6.19 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 1.6, 10.0 Hz, 1H), 4.58 (ddd, J = 1.6, 4.4, 10.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 6.8, 10.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.81 (m, 8H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 5H), 1.90 - 1.73 (m, 3H)

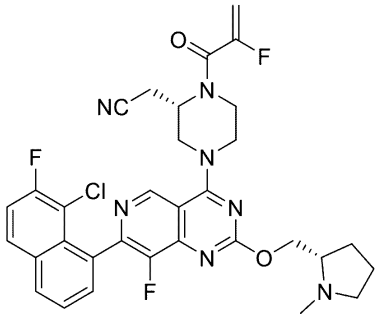
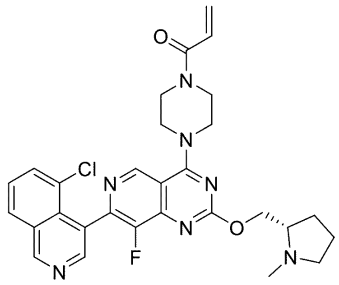
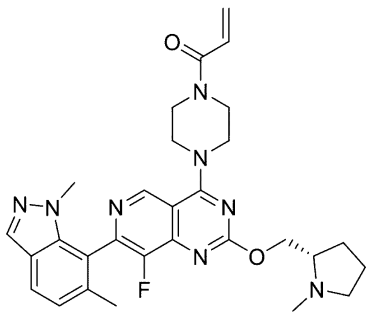
【表４－９】

86	 2-((S)-4-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-メチルナフタレン-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)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:616 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08-7.93 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 4.0, 6.0 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.62-5.39 (m, 1H), 5.30 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.98-4.78 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.59-4.39 (m, 3H), 4.36-3.91 (m, 2H), 3.89-3.46 (m, 2H), 3.22 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.05 (br dd, J = 7.2, 16.8 Hz, 1H), 2.86 (br dd, J = 5.6, 10.4 Hz, 2H), 2.58 (br s, 3H), 2.39 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 3H)
87	 2-((S)-4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	方法 C LCMS [ESI, M+1]:552 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1H), 7.69 (td, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.32 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 5.57-5.37 (dd, J = 3.6, 47.6 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.97-4.73 (m, 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 4.53-4.33 (m, 3H), 4.28-3.92 (m, 2H), 3.89-3.52 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.90-2.68 (m, 2H), 2.57-2.45 (s, 3H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H)
88	 2-((S)-4-(7-(5-クロロイソキノリン-4-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-((E)-4-メトキシブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:645 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.39 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.2, 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.02 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.55 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.17-4.94 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.55-4.36 (m, 3H), 4.32-3.62 (m, 6H), 3.44 (s, 3H), 3.12 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.07-2.70 (m, 3H), 2.51 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 3H)

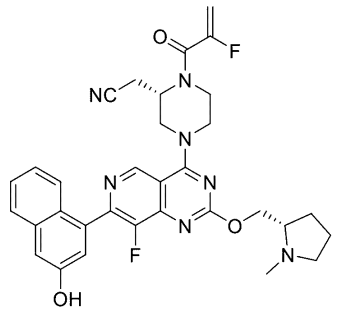
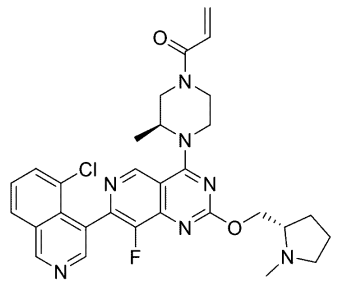
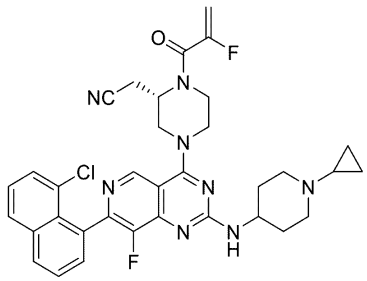
【表４－１０】

89	 2-((S)-4-(7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,4R)-4-メトキシ-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:649 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.39 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.60 (dt, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.60 - 5.37 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.74 (m, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 3H), 4.36 - 3.64 (m, 5H), 3.46 (dd, J = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 0.4 Hz, 3H), 3.11 - 2.77 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (dd, J = 5.6, 10.0 Hz, 1H), 2.16 - 1.97 (m, 2H)
90	 2-((S)-4-(7-(5-クロロイソキノリン-4-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-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:633 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.39 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.2, 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 6.96 (m, 1H), 6.60 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.22 - 4.85 (m, 3H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 3H), 4.34 - 3.49 (m, 4H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.89 - 2.67 (m, 2H), 2.52 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 3H)
91	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:603 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 3H), 7.41 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 5.58 - 5.35 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.73 (m, 1H), 4.50 (br t, J = 14.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 3H), 4.21 - 3.97 (m, 3H), 3.81 - 3.45 (m, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.24 (s, 6H)

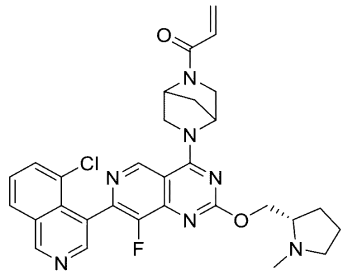
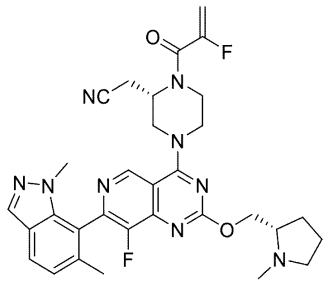
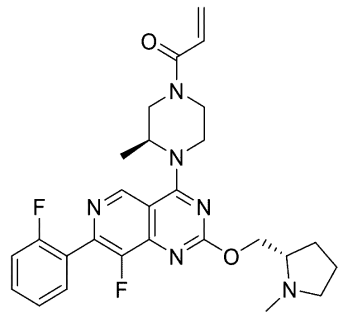
【表４－１１】

92	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:636 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.59 - 5.38 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.77 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 3H), 4.34 - 4.14 (m, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.62 (m, 2H), 3.12 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 3H)
93	 (S)-1-(4-(7-(5-クロロイソキノリン-4-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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:562 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 0.8, 8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 1.6, 16.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 2, 10.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 4H), 4.02 - 3.80 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 3H)
94	 1-(4-(7-(1,6-ジメチル-1H-インダゾール-7-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-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:562 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 0.8, 8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 1.6, 16.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 2, 10.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 4H), 4.02 - 3.80 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 3H)

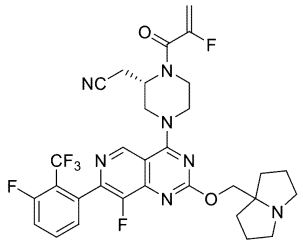
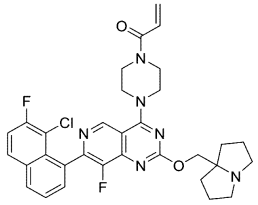
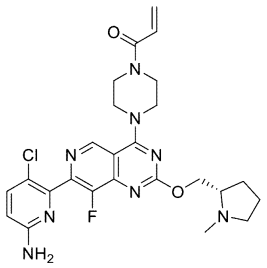
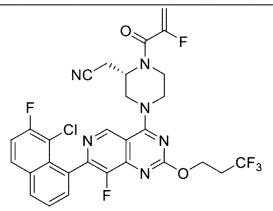
【表４－１２】

95	 2-((S)-4-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-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)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:600 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.92 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 5.48 - 5.28 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.80 (m, 1H), 4.75 - 4.46 (m, 2H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.19 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.16 (m, 4H), 3.09 - 2.83 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 5H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.19 - 1.94 (m, 3H)
96	 1-((S)-4-(7-(5-クロロイソキノリン-4-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)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:576 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.39 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.50 (m, 1H), 6.46 - 6.35 (m, 1H), 5.81 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.07 - 4.89 (m, 1H), 4.79 - 4.33 (m, 4H), 4.14 - 3.51 (m, 3H), 3.34 - 3.04 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.51 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 3H)
97	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((1-シクロプロピルピペラジン-4-イル)アミノ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:643 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 6.08 - 5.86 (m, 1H), 5.36 - 5.11 (m, 2H), 5.05 - 4.72 (m, 1H), 4.53 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 3.86 (m, 2H), 3.81 - 3.35 (m, 3H), 3.18 - 2.81 (m, 4H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 1.67 - 1.34 (m, 3H), 0.49 - 0.20 (m, 4H)

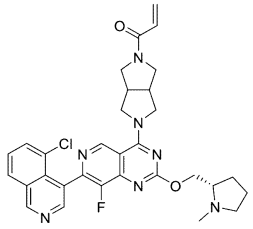
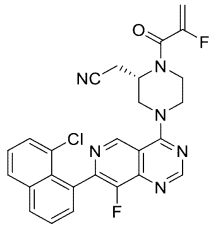
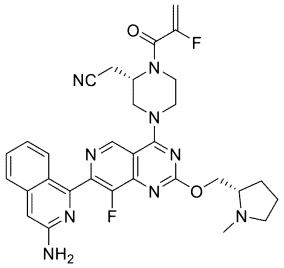
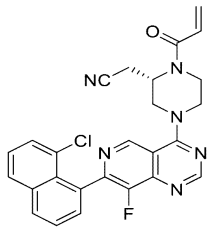
【表４－１３】

98	 1-(5-(7-(5-クロロイソキノリン-4-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)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:574 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.37 (s, 1H), 9.14 - 9.04 (m, 1H), 8.56 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.57 - 6.38 (m, 1H), 6.36 - 6.21 (m, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 5.64 - 5.47 (m, 1H), 5.36 - 4.76 (m, 1H), 4.67 - 4.51 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.55 - 2.47 (m, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.03 (m, 4H), 1.83 (br s, 2H)
99	 2-((2S)-4-(7-(1,6-ジメチル-1H-インダゾール-7-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:602 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 5.58 - 5.41 (m, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 4.94 - 4.79 (m, 1H), 4.64 - 4.38 (m, 4H), 4.37 - 3.62 (m, 4H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.27 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 3H)
100	 1-((S)-4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-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)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:509 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.03 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.47 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 1.2, 16 Hz, 1H), 5.80 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.01 - 4.83 (m, 1H), 4.78 - 4.33 (m, 4H), 4.10 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.45 (m, 2H), 3.30 - 3.00 (m, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 1.48 (br d, J = 6.4 Hz, 3H)

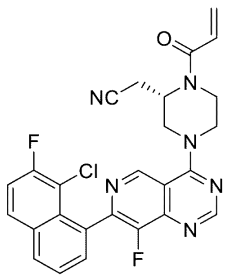
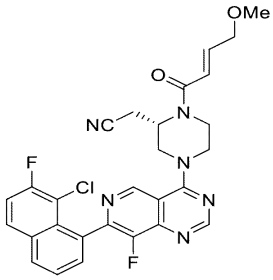
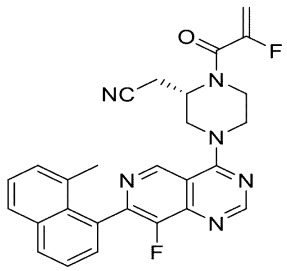
【表４－１４】

101	 (S)-2-(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-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:646 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.03 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.59 - 5.38 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.77 (m, 1H), 4.60 - 4.11 (m, 5H), 4.08 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.63 (m, 2H), 3.35 - 2.98 (m, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.76 - 1.69 (m, 2H)
102	 1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:605 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 7.6, 2.0, Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 5.2, Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 16.8, 10.4, Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.8, 2.0, Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.4, 1.6, Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 4H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 4H), 1.74 - 1.68 (m, 2H)
103	 (S)-1-(4-(7-(6-アミノ-3-クロロピリジン-2-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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:527 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.08 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 - 6.55 (m, 2H), 6.40 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (dd, J = 4.4, 10.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 6.8, 10.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 4H), 3.99 - 3.72 (m, 4H), 3.11 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 3H)
104	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:635 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 5.59 - 5.40 (m, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.97 - 4.82 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 2H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 4.37 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.55 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 2H)

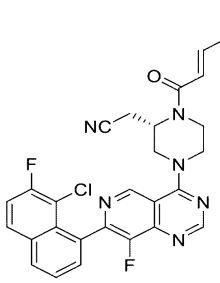
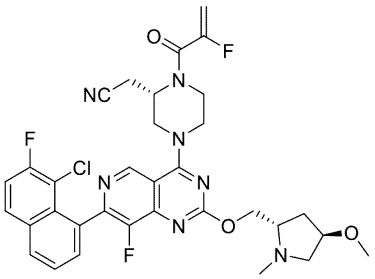
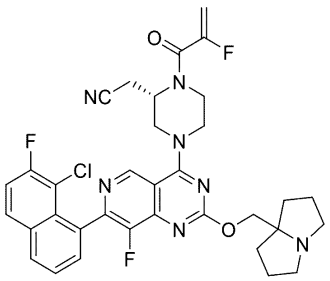
【表４－１５】

105	 1-(5-(7-(5-クロロイソキノリン-4-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)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:588 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.38 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 6.46 - 6.41 (m, 2H), 5.74 (dd, J = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 3H), 4.04 - 3.89 (m, 4H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.32 - 3.06 (m, 3H), 2.73 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 3H)
106	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:505 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 3H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 5.57 - 5.39 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.78 (m, 1H), 4.59 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.40 - 3.57 (m, 4H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 1H)
107	 2-((S)-4-(7-(3-アミノイソキノリン-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:600 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.17 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.48 (dd, J = 2.8, 47.6 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.73 (m, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 3H), 4.53 - 4.39 (m, 3H), 4.32 - 3.93 (m, 2H), 3.91 - 3.35 (m, 2H), 3.13 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 3H)
108	 (S)-2-(1-アクリロイル-4-(7-(8-クロロナフタレン-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-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:487 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.16 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.52 (m, 3H), 7.49-7.36 (m, 1H), 4.71-4.56 (m, 1H), 4.47 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.31-3.18 (m, 2H), 3.10 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.03 (br d, J = 5.6 Hz, 1H)

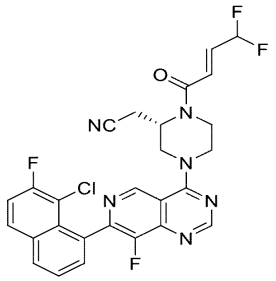
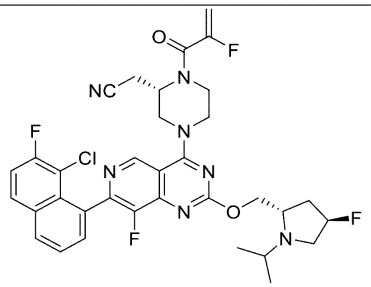
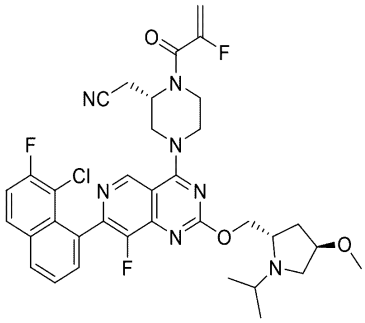
【表４－１６】

109	 (S)-2-(1-アクリロイル-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:505 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.66-6.53 (m, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 5.86 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.24-4.55 (m, 2H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.36-3.54 (m, 4H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 1H)
110	 (S,E)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(4-メトキシブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:549 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.02 (br dd, J = 2.8, 15.2 Hz, 1H), 6.63-6.51 (m, 1H), 5.17-4.55 (m, 2H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.29-3.67 (m, 6H), 3.44 (s, 3H), 3.09-2.89 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H)
111	 (S)-2-(4-(8-フルオロ-7-(8-メチルナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:485 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.29 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.58-5.38 (m, 1H), 5.36-5.23 (m, 1H), 4.86 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.66-4.41 (m, 2H), 4.38-3.94 (m, 2H), 3.93-3.45 (m, 2H), 3.09-2.92 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 1H), 2.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.62 (br s, 1H)

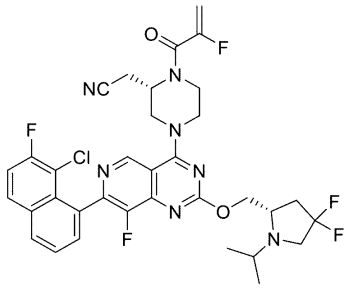
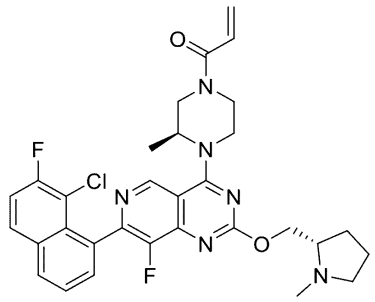
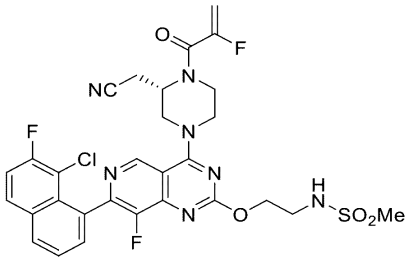
【表４－１７】

112	 (S,E)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:537 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 1H), 6.60 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.19 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.15-4.57 (m, 3H), 4.52 (dt, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 4.33-3.60 (m, 4H), 3.07-2.90 (m, 1H), 2.89-2.70 (m, 1H)
113	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,4R)-4-メトキシ-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:666 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.98 - 2.13 (m, 2 H) 2.35 (dd, J=9.11, 5.93 Hz, 1 H) 2.50 (s, 3 H) 2.80 - 3.09 (m, 3 H) 3.31 (d, J=1.10 Hz, 3 H) 3.47 (dd, J=9.90, 6.11 Hz, 1 H) 3.60 - 3.90 (m, 2 H) 3.93 - 4.11 (m, 2 H) 4.13 - 4.35 (m, 1 H) 4.40 - 4.55 (m, 3 H) 4.61 (ddd, J=11.13, 6.48, 4.52 Hz, 1 H) 4.74 - 5.04 (m, 1 H) 5.30 (dd, J=16.75, 3.42 Hz, 1 H) 5.39 - 5.62 (m, 1 H) 7.41 (td, J=8.68, 2.08 Hz, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 2 H) 7.90 (dd, J=8.74, 5.56 Hz, 1 H) 7.98 - 8.05 (m, 1 H) 9.07 (s, 1 H)
114	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:662 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (dt, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.58 - 5.36 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.76 (m, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.26 - 3.68 (m, 4H), 3.34 - 3.19 (m, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.80 - 1.66 (m, 2H)

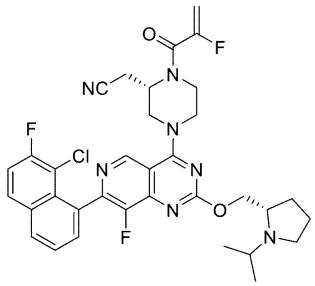
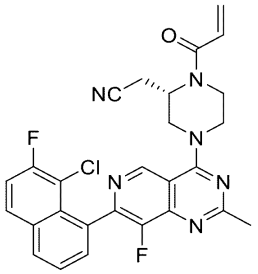
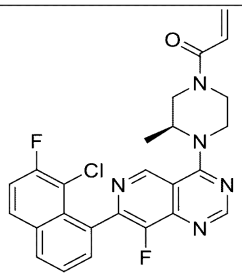
【表４－１８】

115	 (S,E)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(4,4-ジフルオロブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:555 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.21 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.03 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.63 (br s, 2H), 7.41 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94-6.71 (m, 2H), 6.48-6.11 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.70-4.45 (m, 2H), 4.25-3.14 (m, 4H), 3.11-2.69 (m, 2H)
116	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,4R)-4-フルオロ-1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:682 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.38 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.55-5.35 (m, 1H), 5.32-5.04 (m, 2H), 4.94-4.75 (m, 1H), 4.67 (td, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 4.43 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 7.2, 10.8 Hz, 1H), 4.24-3.85 (m, 2H), 3.81-3.59 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.20 (br s, 2H), 3.05-2.77 (m, 3H), 2.42-2.25 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
117	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,4R)-1-イソプロピル-4-メトキシピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:694 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05-9.04 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 5.56-5.34 (m, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.92-4.74 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 2H), 4.30-4.08 (m, 2H), 4.04-3.85 (m, 2H), 3.84-3.59 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 1H), 2.75-2.54 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

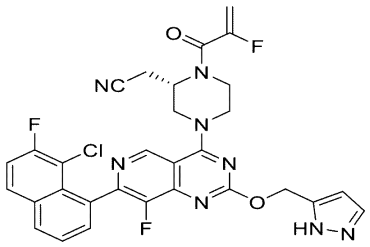
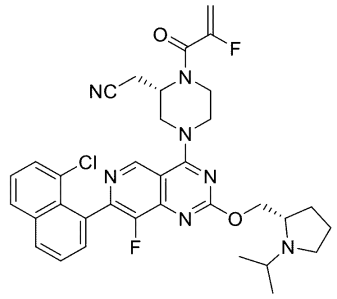
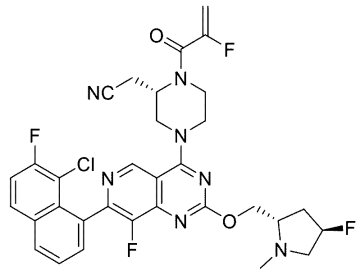
【表４－１９】

118	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-4,4-ジフルオロ-1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:700 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.90 (ddd, J = 1.6, 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.57-5.38 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.35 (ddd, J = 2.8, 8.0, 10.8 Hz, 1H), 4.29-3.93 (m, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 2H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.56-2.26 (m, 2H), 1.12 (dd, J = 1.2, 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
119	 1-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:593 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.01 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72-6.50 (m, 1H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.81 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.10-4.68 (m, 2H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 4.39 (br dd, J = 6.4, 10.8 Hz, 1H), 4.13-3.83 (m, 1H), 3.80-3.51 (m, 2H), 3.33-3.03 (m, 2H), 2.75 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.07 (dt, J = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 2.01-1.85 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 3H)
120	 (S)-N-(2-((7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-(3-(シアノメチル)-4-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)メタンスルホンアミド	LCMS [ESI, M+1]:660 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.56-5.39 (m, 1H), 5.37-5.24 (m, 2H), 4.96-4.76 (m, 1H), 4.75-4.62 (m, 2H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.38-3.94 (m, 2H), 3.86 (br d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 4H), 2.93-2.79 (m, 1H)

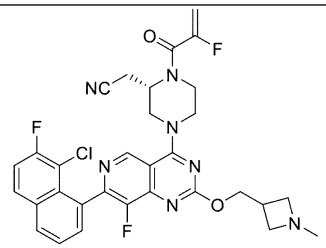
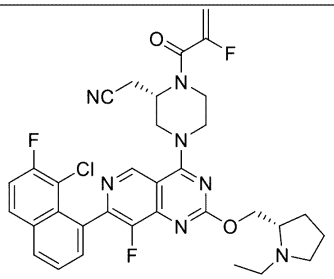
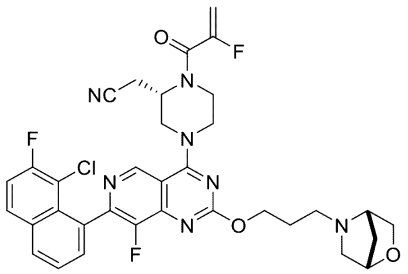
【表４－２０】

121	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:664 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86-8.70 (m, 1H), 8.03 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.43 (dt, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 5.58-5.38 (m, 1H), 5.33-5.23 (m, 1H), 4.99-4.74 (m, 1H), 4.57-4.14 (m, 5H), 4.02-3.71 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.47-3.28 (m, 1H), 3.02-2.73 (m, 4H), 2.67-2.46 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 4H), 0.96-0.78 (m, 6H)
122	 (S)-2-(1-アクリロイル-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-メチルピリド[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	LCMS [ESI, M+1]:519 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (td, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.67-6.53 (m, 1H), 6.48-6.38 (m, 1H), 5.86 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.24-4.89 (m, 1H), 4.82-4.57 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.22-3.55 (m, 4H), 2.99 (br dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 1.6 Hz, 4H)
123	 (S)-1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:480 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.17-9.12 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71-6.53 (m, 1H), 6.46-6.38 (m, 1H), 5.82 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.11-4.93 (m, 1H), 4.83-4.42 (m, 2H), 4.16-3.85 (m, 1H), 3.83-3.51 (m, 2H), 3.36-3.07 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

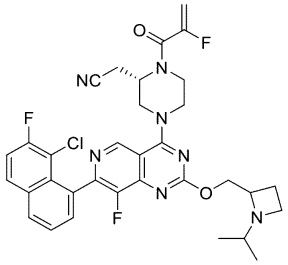
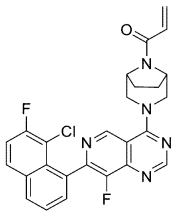
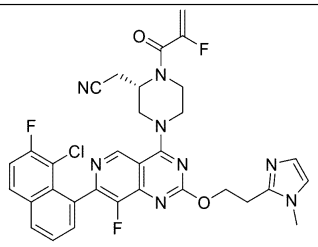
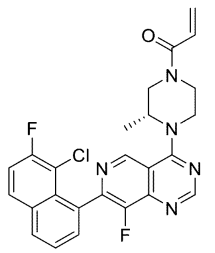
【表４－２１】

124	 (S)-2-(4-(2-((1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:619 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.09 (s, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.71-5.38 (m, 3H), 5.28 (td, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 5.00-4.76 (m, 1H), 4.46 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.35-3.70 (m, 4H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 1H)
125	 2-((S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:646 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.53 (m, 3H), 7.44 (dt, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.59-5.40 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.99-4.73 (m, 1H), 4.60-4.38 (m, 3H), 4.34-3.96 (m, 3H), 3.90-3.67 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.09-2.82 (m, 4H), 2.61-2.49 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 4H), 1.18 (br d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.12-1.04 (m, 3H)
126	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,4R)-4-フルオロ-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:654 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.90 (ddd, J = 0.8, 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.40 (td, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.59-5.37 (m, 1H), 5.33-5.07 (m, 2H), 4.86 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 3H), 4.32-3.92 (m, 2H), 3.82-3.74 (m 2H), 3.64-3.49 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 1H)

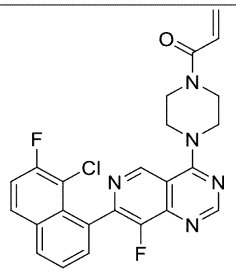
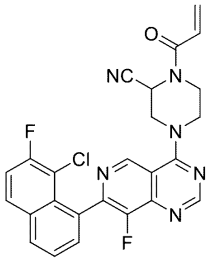
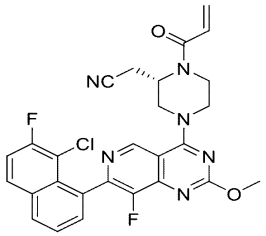
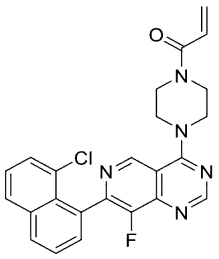
【表４－２２】

127	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:622 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 1H), 4.76-4.56 (m, 3H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.41-4.15 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 4.00 (br dd, J = 2.4, 4.4 Hz, 1H), 3.98-3.75 (m, 3H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 1H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.66 (br s, 3H)
128	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-エチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:650 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 1H), 4.76-4.56 (m, 3H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.41-4.15 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 4.00 (br dd, J = 2.4, 4.4 Hz, 1H), 3.98-3.75 (m, 3H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 1H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.66 (br s, 3H)
129	 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:678 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.58-5.38 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.88 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.68-4.57 (m, 2H), 4.53-4.42 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.33-4.15 (m, 1H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.63 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.93-2.73 (m, 3H), 2.56 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.03 (quin, J = 6.8 Hz, 2H), 1.88 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H)

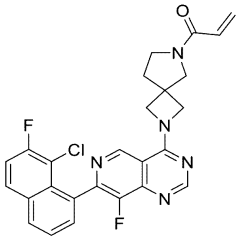
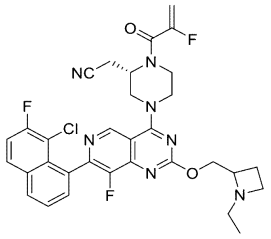
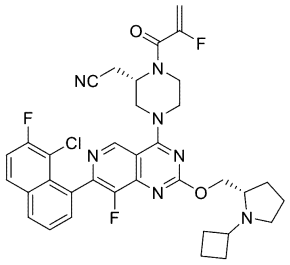
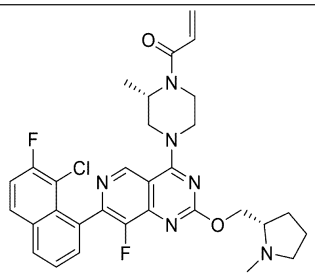
【表４－２３】

130	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-イソプロピルアゼチジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:650 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H), 8.01 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.41 (br t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.59 - 5.37 (m, 1H), 5.29 (br dd, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.78 (m, 1H), 4.70 (br dd, J = 4.4, 10.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 3H), 4.30 - 3.98 (m, 2H), 3.89 - 3.56 (m, 3H), 3.47 (br s, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.50 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.25 - 2.06 (m, 2H), 1.08 (br d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (br d, J = 6.0 Hz, 3H)
131	 1-((1R,5S)-3-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:492 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.11 (s, 1H), 8.87-8.83 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64-6.45 (m, 2H), 5.83 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 5.03-4.50 (m, 4H), 3.98-3.55 (m, 2H), 2.14-1.80 (m, 4H)
132	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:647 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (td, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.59-5.38 (m, 1H), 5.35-5.24 (m, 1H), 5.00-4.74 (m, 3H), 4.56-4.39 (m, 2H), 4.36-3.91 (m, 2H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.95-2.79 (m, 1H)
133	 (R)-1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:480 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18-9.11 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73-6.51 (m, 1H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.81 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.99 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.83-4.40 (m, 2H), 4.19-3.84 (m, 1H), 3.83-3.49 (m, 2H), 3.38-3.03 (m, 1H), 1.55 (br d, J = 6.8 Hz, 3H)

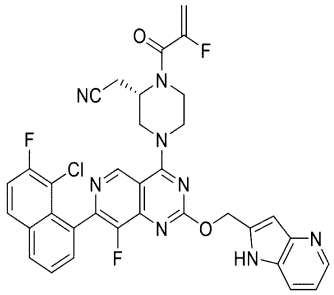
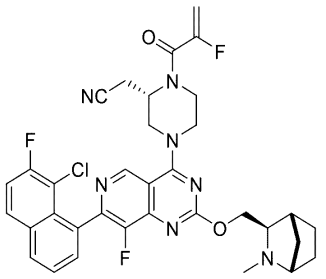
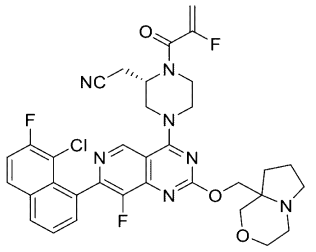
【表４－２４】

134	 1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:466 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18-9.11 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73-6.51 (m, 1H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.81 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.99 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.83-4.40 (m, 2H), 4.19-3.84 (m, 1H), 3.83-3.49 (m, 2H), 3.38-3.03 (m, 1H), 1.55 (br d, J = 6.8 Hz, 3H)
135	 1-アクリロイル-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-2-カルボニトリル	LCMS [ESI, M+1]:491 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.66-6.47 (m, 2H), 6.08-5.73 (m, 2H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.32-4.03 (m, 1H), 4.01-3.80 (m, 1H), 3.75-3.44 (m, 2H)
136	 (S)-2-(1-アクリロイル-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-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	LCMS [ESI, M+1]:535 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.01 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (br dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67-6.55 (m, 1H), 6.50-6.38 (m, 1H), 5.87 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.22-4.76 (m, 1H), 4.49 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.31-3.57 (m, 7H), 3.08-2.73 (m, 2H)
137	 1-(4-(7-(8-クロロナフタレン-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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:448 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 3H), 7.48-7.42 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 4H), 4.03-3.83 (m, 4H)

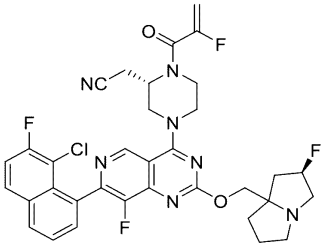
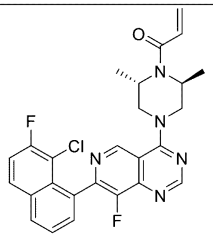
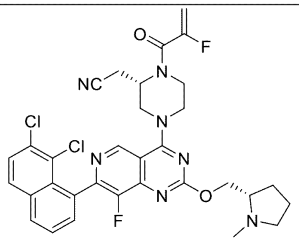
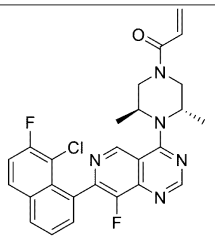
【表４－２５】

138	 1-(2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:492 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 1.2, 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54-6.36 (m, 2H), 5.80-5.70 (m, 1H), 4.59 (br s, 4H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H)
139	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((1-エチルアゼチジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:636 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30-7.98 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 4.40-4.16 (m, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.32-3.13 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.46 (s, 3H)
140	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-シクロプチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:676 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.55-5.42 (m, 1H), 5.29 (br dd, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 4.97-4.80 (m, 1H), 4.65 (br d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.33-4.00 (m, 3H), 3.89-3.71 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.17-3.00 (m, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.27-1.82 (m, 10H)
141	 1-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:593 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.45-6.36 (m, 1H), 5.84-5.75 (m, 1H), 4.61 (br dd, J = 4.4, 10.8 Hz, 1H), 4.57-4.45 (m, 2H), 4.44-4.29 (m, 3H), 3.94-3.77 (m, 1H), 3.76-3.51 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.59-2.45 (m, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.43-1.33 (m, 3H)

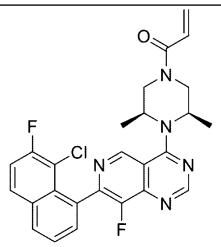
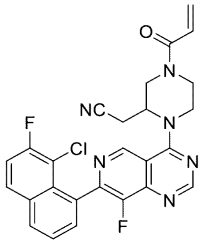
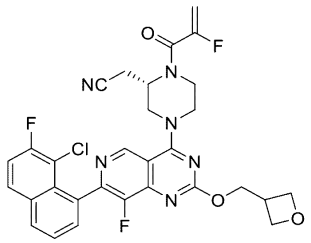
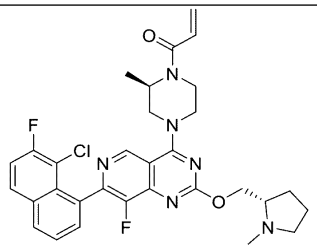
【表４－２６】

142	 (S)-2-(4-(2-((1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:669 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 5.56-5.40 (m, 1H), 5.28 (dt, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 4.93-4.73 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.32-4.04 (m, 2H), 3.99-3.78 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H)
143	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((1S,3R,4R)-2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:662 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12-9.00 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 5.57-5.39 (m, 1H), 5.36-5.24 (m, 1H), 4.99-4.76 (m, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.12-3.92 (m, 1H), 3.84 (br s, 2H), 3.23 (br s, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.44 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.41 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.80 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 3H)
144	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2((テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-8a(6H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:678 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.60-5.38 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.97-4.73 (m, 2H), 4.59-4.38 (m, 3H), 4.37-3.96 (m, 2H), 3.95-3.69 (m, 4H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.36-3.23 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.90 (quin, J = 7.2 Hz, 2H), 1.59-1.54 (m, 1H)

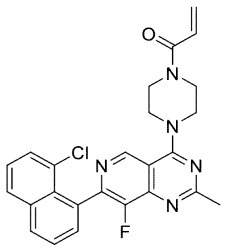
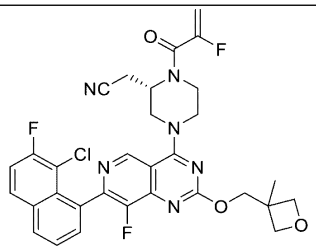
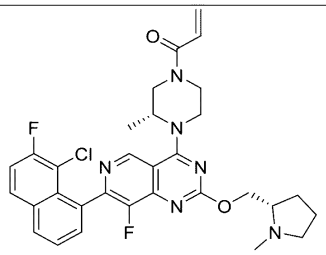
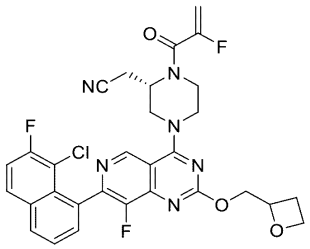
【表４－２７】

145	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:680 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 8.34-8.14 (m, 2H), 7.83-7.61 (m, 3H), 5.54-5.35 (m, 2H), 5.35-5.17 (m, 1H), 5.02-4.71 (m, 1H), 4.61-4.34 (m, 2H), 4.27-4.11 (m, 2H), 4.11-3.58 (m, 4H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.91-2.73 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.01-1.74 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 1H)
146	 1-((2S,6S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:494 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 6.68-6.58 (m, 1H), 6.56-6.48 (m, 1H), 5.83 (dt, J = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 4.94-4.30 (m, 4H), 4.22-4.08 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 6H)
147	 2-((S)-4-(7-(7,8-ジクロロナフタレン-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:652 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 5.58-5.38 (m, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 5.00-4.72 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 4.55-4.38 (m, 3H), 4.32-3.94 (m, 2H), 3.88-3.67 (m, 2H), 3.15 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.86 (ddd, J = 5.6, 11.2, 16.8 Hz, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 3H)
148	 1-((3S,5S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:494 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 6.62 (ddd, J = 1.6, 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.43 (ddd, J = 1.6, 4.4, 16.4 Hz, 1H), 5.82 (dt, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.06-3.72 (m, 4H), 1.46-1.37 (m, 6H)

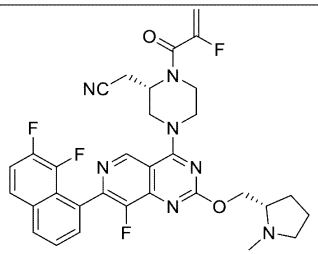
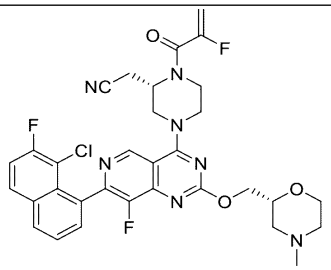
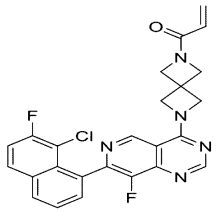
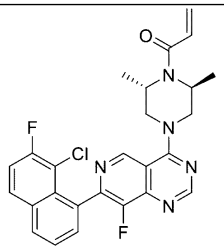
【表４－２８】

149	 1-((3R,5S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:494 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71-6.60 (m, 1H), 6.53-6.41 (m, 1H), 5.84 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 5.32-4.99 (m, 2H), 4.60-4.39 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.72-3.55 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.64 (s, 4H)
150	 2-(4-アクリロイル-1-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:505 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (s, 1H), 8.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.12-7.99 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.73-7.57 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77-6.55 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.89 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.58-5.16 (m, 1H), 4.81-4.54 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.36-3.96 (m, 1H), 3.94-3.73 (m, 1H), 3.70-3.43 (m, 1H), 3.38-2.79 (m, 3H)
151	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:609 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.41 (td, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.62-5.38 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.96-4.82 (m, 3H), 4.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.40-3.96 (m, 2H), 3.95-3.63 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 1H)
152	 1-((R)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:593 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 2.0, 5.6, 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.43-6.37 (m, 1H), 5.80 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.76-4.21 (m, 6H), 3.95-3.48 (m, 3H), 3.12 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.76 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.45-1.36 (m, 3H)

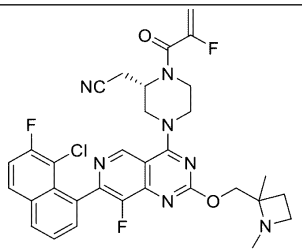
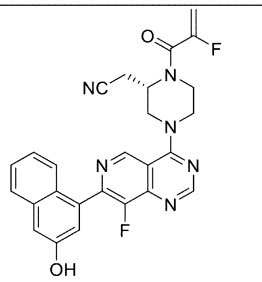
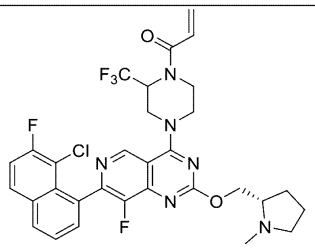
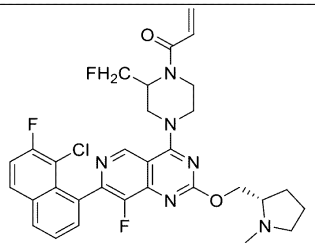
【表４－２９】

153	 1-(4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:462 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.45-6.37 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 4H), 4.01-3.81 (m, 4H), 2.75 (s, 3H)
154	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:623 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.41 (td, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.59-5.39 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 4H), 4.60-4.43 (m, 4H), 4.40-3.99 (m, 2H), 3.94-3.55 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 1H), 1.49 (s, 3H)
155	 1-((R)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:593 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71-6.51 (m, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 5.81 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.06-4.88 (m, 1H), 4.78-4.41 (m, 4H), 4.12-3.83 (m, 1H), 3.80-3.52 (m, 2H), 3.35-3.06 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.55-1.45 (m, 3H)
156	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(オキセタン-2-イルメトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:609 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.08-7.96 (m, 1H), 7.95-7.83 (m, 1H), 7.69-7.52 (m, 2H), 7.41 (td, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.57-5.38 (m, 1H), 5.29 (br dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 5.24-5.16 (m, 1H), 5.01-4.82 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 4H), 4.58-4.42 (m, 2H), 4.34-3.95 (m, 2H), 3.93-3.59 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.94-2.65 (m, 3H)

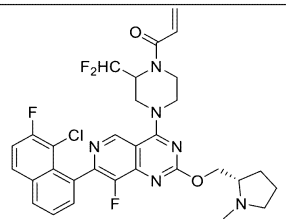
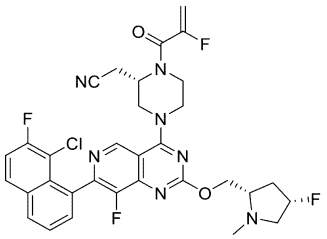
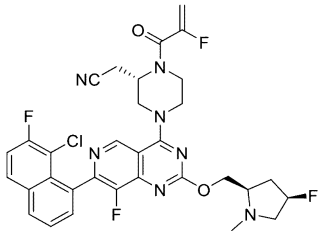
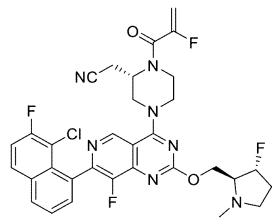
【表４－３０】

157	 2-((S)-4-(7-(7,8-ジフルオロナフタレン-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:620 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11-9.05 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 5.59-5.38 (m, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.98-4.78 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 3H), 4.34-4.15 (m, 1H), 4.11-3.94 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 4H)
158	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:652 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.57-5.39 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.4, 16.7 Hz, 1H), 4.94-4.78 (m, 1H), 4.69-4.35 (m, 5H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.00-2.99 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H)
159	 1-(6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:478 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.09-7.96 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46-6.35 (m, 1H), 6.27-6.13 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.93-4.69 (m, 4H), 4.57-4.38 (m, 4H)
160	 1-((2S,6S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:494 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 6.68-6.58 (m, 1H), 6.56-6.48 (m, 1H), 5.83 (dt, J = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 4.94-4.30 (m, 4H), 4.22-4.08 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 6H)

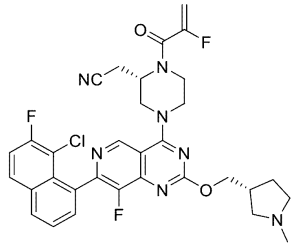
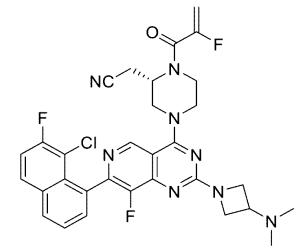
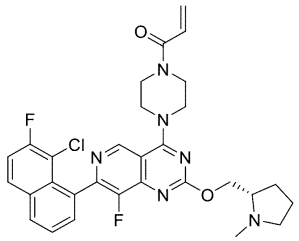
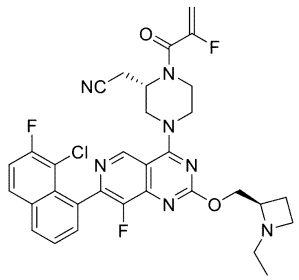
【表４－３１】

161	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((1,2-ジメチルアゼチジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:636 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13-9.07 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (td, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.58-5.38 (m, 1H), 5.29 (br dd, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 5.10-4.94 (m, 1H), 4.92-4.62 (m, 3H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.28-4.05 (m, 2H), 3.98-3.62 (m, 3H), 3.31-3.08 (m, 1H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.75 (br d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.37-2.18 (m, 2H), 1.77 (s, 3H)
162	 (S)-2-(4-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:487 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.25 (br s, 1H), 5.56-5.36 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.89-4.71 (m, 1H), 4.57-4.34 (m, 2H), 4.22-3.37 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 1H)
163	 1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:647 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 1H), 6.72-6.52 (m, 1H), 6.51-6.37 (m, 1H), 5.95-5.80 (m, 1H), 5.62-5.44 (m, 1H), 4.94-4.70 (m, 1H), 4.66-4.50 (m, 2H), 4.48-4.35 (m, 1H), 4.16-3.27 (m, 4H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H)
164	 1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-(フルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:611 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23-9.00 (m, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.71-7.56 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (br dd, J = 16.0, 10.8 Hz, 1H), 6.41 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.83 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.35-4.35 (m, 8H), 4.19-3.33 (m, 6H), 2.91 (br s, 3H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 3H)

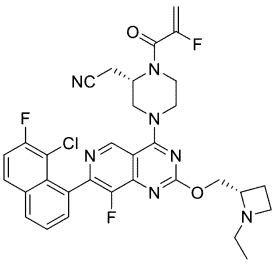
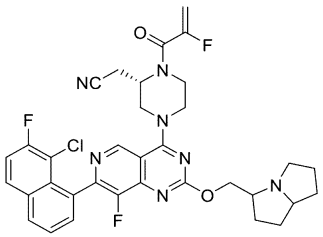
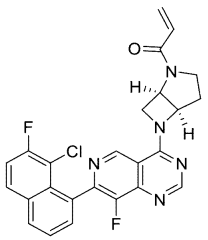
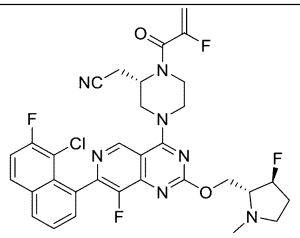
【表４－３２】

165	 1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:629 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16-9.00 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 6.68-6.57 (m, 1H), 6.48-6.39 (m, 1H), 6.30-5.95 (m, 1H), 5.87 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.15-4.41 (m, 5H), 4.19-3.81 (m, 2H), 3.79-3.16 (m, 3H), 2.96-2.79 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 3H)
166	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,4S)-4-フルオロ-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:654 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1 H) 8.06-7.98 (m, 1 H) 7.90 (ddd, J=0.8, 5.6, 9.2 Hz, 1 H) 7.67-7.57 (m, 2 H) 7.41 (td, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H) 5.60-5.40 (m, 1 H) 5.29 (dd, J=2.4, 16.8 Hz, 1 H) 5.24-5.04 (m, 1 H) 4.87 (br s, 1 H) 4.69 (ddd, J=2.0, 4.8, 10.8 Hz, 1 H) 4.58-4.41 (m, 3 H) 4.38-3.97 (m, 2 H) 3.80 (br s, 2 H) 3.37 (ddd, J=1.6, 11.6, 18.0 Hz, 1 H) 3.10-2.98 (m, 1 H) 2.94-2.76 (m, 2 H) 2.59-2.37 (m, 5 H) 2.22-2.04 (m, 1 H)
167	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,4R)-4-フルオロ-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:654 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1 H) 8.12-7.83 (m, 2 H) 7.71-7.57 (m, 2 H) 7.41 (td, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H) 5.63-5.37 (m, 1 H) 5.29 (dd, J=3.2, 16.4 Hz, 1 H) 5.24-5.04 (m, 1 H) 4.98-4.77 (m, 1 H) 4.67 (dt, J=4.0, 10.8 Hz, 1 H) 4.58-4.41 (m, 3 H) 4.36-3.95 (m, 2 H) 3.92-3.61 (m, 2 H) 3.36 (br dd, J=11.6, 18.0 Hz, 1 H) 3.10-2.97 (m, 1 H) 2.93-2.73 (m, 2 H) 2.61-2.36 (m, 5 H) 2.22-2.03 (m, 1 H)
168	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,3R)-3-フルオロ-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:654 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.63-5.39 (m, 1H), 5.36-5.07 (m, 2H), 4.99-4.76 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.55-4.36 (m, 3H), 4.33-3.95 (m, 2H), 3.80 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.16-2.78 (m, 4H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27-1.92 (m, 2H)

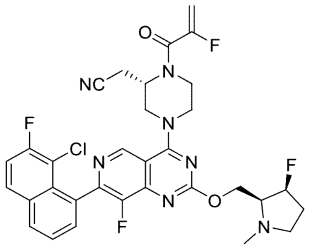
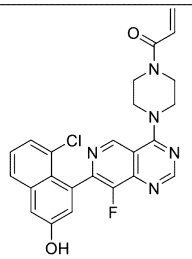
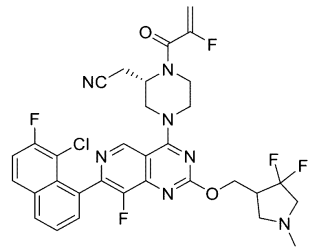
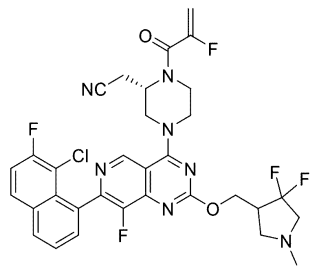
【表４－３３】

169	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:636 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1 H), 8.07-7.98 (m, 1 H), 7.90 (dd, J=5.6, 8.8 Hz, 1 H), 7.67-7.55 (m, 2 H), 7.47-7.35 (m, 1 H), 5.59-5.39 (m, 1 H), 5.30 (dd, J=3.6, 16.8 Hz, 1 H), 5.01-4.81 (m, 1 H), 4.58-4.40 (m, 4 H), 4.35-3.95 (m, 2 H), 3.90-3.60 (m, 2 H), 3.09-2.97 (m, 1 H), 2.94-2.68 (m, 3 H), 2.62 (td, J=5.6, 8.4 Hz, 1 H), 2.57-2.46 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.17-2.02 (m, 1 H), 1.73-1.65 (m, 1 H)
170	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:621 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1 H) 7.97 (br d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.87 (br dd, J=8.8, 5.6 Hz, 1 H) 7.58 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 7.38 (br t, J=8.8 Hz, 1 H) 5.59-5.36 (m, 1 H) 5.28 (br d, J=13.6 Hz, 1 H) 4.93 (br d, J=9.29 Hz, 1 H) 4.53 (br d, J=15.04 Hz, 1 H) 4.41-4.23 (m, 4 H) 4.21-3.96 (m, 2 H) 3.62 (br s, 3 H) 3.22 (br s, 1 H) 3.06-2.94 (m, 1 H) 2.91-2.76 (m, 1 H) 2.24 (s, 6 H)
171	 (S)-1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:579 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17-9.09 (m, 1 H) 8.19-8.13 (m, 1 H) 8.11-8.04 (m, 1 H) 7.72-7.63 (m, 2 H) 7.57-7.49 (m, 1 H) 6.88-6.74 (m, 1 H) 6.35-6.23 (m, 1 H) 5.88-5.76 (m, 1 H) 4.55-4.46 (m, 2 H) 4.26-4.16 (m, 4 H) 4.02-3.91 (m, 4 H) 3.17-3.04 (m, 1 H) 2.87-2.73 (m, 1 H) 2.55-2.47 (m, 3 H) 2.44-2.28 (m, 1 H) 2.18-2.04 (m, 1 H) 1.88-1.69 (m, 3 H)
172	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((R)-1-エチルアゼチジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:636 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.07-7.96 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 3.2, 47.6 Hz, 1H), 5.29 (ddd, J = 1.6, 4.0, 16.8 Hz, 1H), 5.00-4.78 (m, 1H), 4.65-4.41 (m, 4H), 4.35-3.96 (m, 2H), 3.92-3.63 (m, 2H), 3.59-3.39 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.94-2.68 (m, 3H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

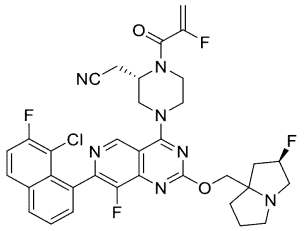
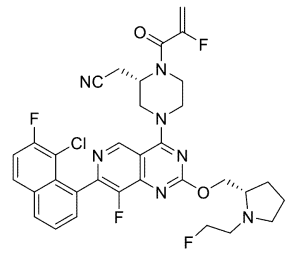
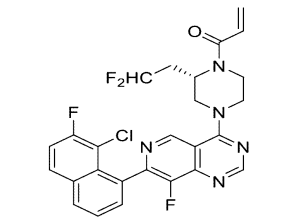
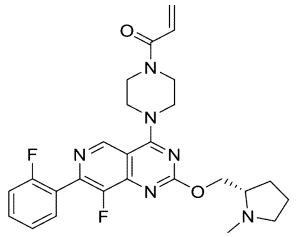
【表４－３４】

173	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-エチルアゼチジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:636 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 3.2, 47.6 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 2.8, 16.0 Hz, 1H), 4.98-4.78 (m, 1H), 4.67-4.40 (m, 4H), 4.36-3.96 (m, 2H), 3.89-3.69 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.94-2.70 (m, 3H), 2.51-2.37 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
174	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:662 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.67-.58 (m, 2H), 7.42 (td, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.59-5.41 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 5.03-4.76 (m, 1H), 4.65-4.36 (m, 4H), 4.31-3.95 (m, 2H), 3.89-3.60 (m, 3H), 3.27-2.98 (m, 3H), 2.96-2.79 (m, 2H), 2.28-2.03 (m, 2H), 1.99-1.77 (m, 4H), 1.54-1.42 (m, 2H)
175	 1-((1R,5R)-6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:478 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.88-8.77 (m, 1H), 8.08-7.96 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63-6.36 (m, 2H), 5.82 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.71-5.49 (m, 1H), 5.22-4.84 (m, 2H), 4.52-4.11 (m, 2H), 4.04-3.71 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 1H)
176	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,3S)-3-フルオロ-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:654 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.41 (td, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.62-5.39 (m, 1H), 5.35-5.08 (m, 2H), 4.99-4.77 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 4.58-4.38 (m, 3H), 4.35-3.93 (m, 2H), 3.91-3.61 (m, 2H), 3.34-2.95 (m, 3H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.79-2.51 (m, 4H), 2.28-2.01 (m, 2H)

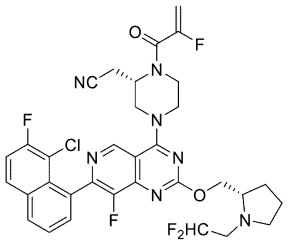
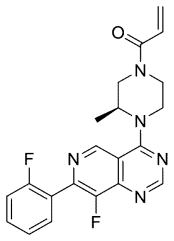
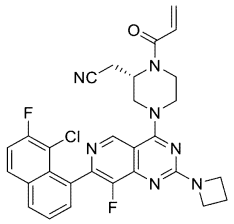
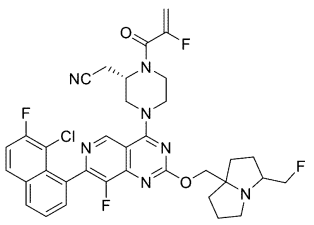
【表４－３５】

177	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,3S)-3-フルオロ-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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:654 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.60-5.41 (m, 1H), 5.40-5.21 (m, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.60-4.41 (m, 2H), 4.33-4.06 (m, 1H), 4.03-3.68 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 1H), 3.13-2.96 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.28-1.97 (m, 3H), 1.39-1.22 (m, 2H)
178	 1-(4-(7-(8-クロロ-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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:464 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.30 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.21-4.04 (m, 4H), 3.99-3.75 (m, 4H)
179	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((4,4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	1 番目は、キラル SFC により異性体を溶出 LCMS [ESI, M+1]:672 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.94-7.72 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (td, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.60-5.37 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 4.98-4.72 (m, 2H), 4.62-4.40 (m, 3H), 4.36-3.94 (m, 2H), 3.93-3.62 (m, 2H), 3.26-2.97 (m, 4H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)
180	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((4,4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	2 番目は、キラル SFC により異性体を溶出 LCMS [ESI, M+1]:672 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2 H), 7.40 (td, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.44-5.37 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 4.98-4.72 (m, 2H), 4.62-4.40 (m, 3H), 4.36-3.94 (m, 2H), 3.93-3.62 (m, 2H), 3.26-2.97 (m, 4H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.39 (s, 3H)

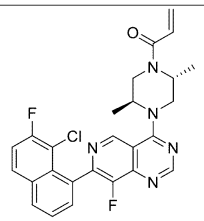
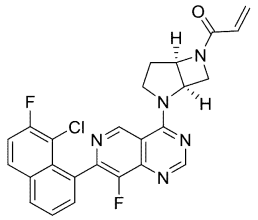
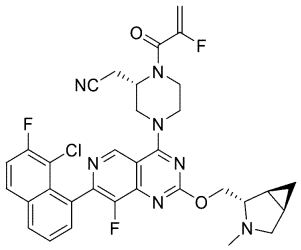
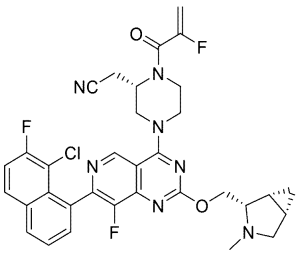
【表４－３６】

181	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:680 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 5.57-5.23 (m, 3H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.30 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.20-3.95 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.53 (br dd, J = 12.0, 19.6 Hz, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.03-1.69 (m, 5H)
182	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-(2-フルオロエチル)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-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:668 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H), 8.01 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (br dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.41 (br t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.59-5.37 (m, 1H), 5.29 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.89-4.76 (m, 1H), 4.64-4.29 (m, 7H), 4.28-3.93 (m, 2H), 3.87-3.72 (m, 1H), 3.39-3.18 (m, 2H), 3.13-2.96 (m, 2H), 2.94-2.71 (m, 2H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 3H)
183	 (S)-1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(2,2-ジフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:530 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.71-9.50 (m, 1H), 9.05-8.91 (m, 1H), 8.27-8.12 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.81-7.38 (m, 3H), 6.91-6.68 (m, 1H), 6.47-6.33 (m, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.93-5.75 (m, 1H), 5.25-4.59 (m, 3H), 3.55 (br d, J = 12.4 Hz, 4H), 2.57-2.25 (m, 2H)
184	 (S)-1-(4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:495 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.08 (s, 1H), 7.69 (td, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.32 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 6.4, 10.8 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 4H), 3.98-3.80 (m, 4H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 3H)

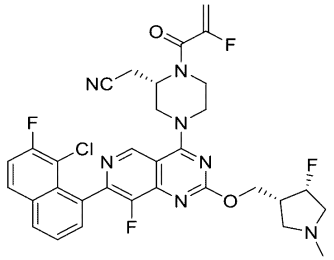
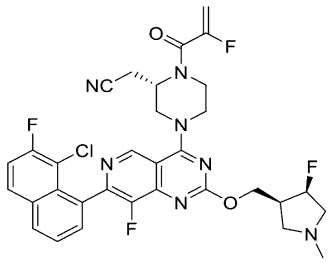
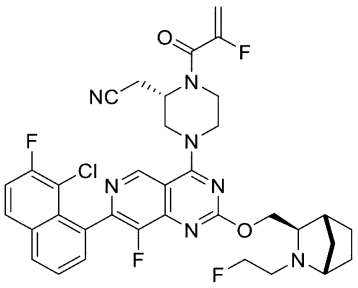
【表４－３７】

185	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:686 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 8.07-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (td, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.09-5.73 (m, 1H), 5.55-5.40 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 5.01-4.74 (m, 1H), 4.61-4.42 (m, 3H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.32-3.93 (m, 2H), 3.91-3.64 (m, 2H), 3.48-3.30 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.96-2.79 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 3H)
186	 (S)-1-(4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:396 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.17 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.72 (td, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.34 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.70-6.51 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 5.04-4.86 (m, 1H), 4.78-4.43 (m, 2H), 4.11-3.81 (m, 1H), 3.77-3.51 (m, 2H), 3.29-3.01 (m, 1H), 1.52 (br d, J = 5.2 Hz, 3H)
187	 (S)-2-(1-アクリロイル-4-(2-(アゼチジン-1-イル)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:560 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.38 (td, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.72-6.53 (m, 1H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.85 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.23-4.62 (m, 1H), 4.59-3.95 (m, 7H), 3.94-3.31 (m, 3H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H)
188	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:694 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.62-5.40 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 4.98-4.58 (m, 3H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.39-3.93 (m, 3H), 3.92-3.55 (m, 2H), 3.34-2.97 (m, 5H), 2.95-2.77 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.04-1.74 (m, 7H)

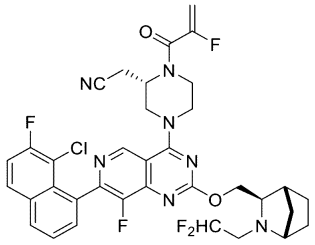
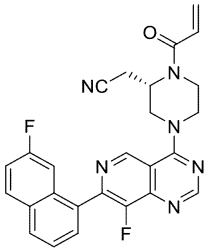
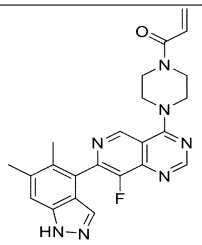
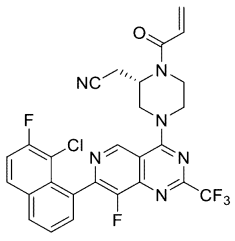
【表４－３８】

189	 1-((2R,5S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:694 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.62-5.40 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 4.98-4.58 (m, 3H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.39-3.93 (m, 3H), 3.92-3.55 (m, 2H), 3.34-2.97 (m, 5H), 2.95-2.77 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.04-1.74 (m, 7H)
190	 1-((1R,5R)-2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:478 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38-9.11 (m, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56-6.09 (m, 2H), 5.87-5.70 (m, 1H), 5.50-5.17 (m, 2H), 4.98-4.49 (m, 2H), 4.37-4.14 (m, 1H), 4.13-3.87 (m, 1H), 2.92-2.46 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 1H)
191	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((1S,2S,5R)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:648 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1 H), 8.07-7.95 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 3.2, 16.4 Hz 1H), 4.96-4.79 (m, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.29-3.96 (m, 2H), 3.93-3.68 (m, 2H), 3.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.72 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.56-1.42 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 1H), 0.52-0.47 (m, 1H)
192	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((1R,2S,5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:648 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J=5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 4.96-4.82 (m, 1H), 4.69 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56-4.37 (m, 3H), 4.32-3.96 (m, 1H), 4.30-3.94 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.14 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.09-2.82 (m, 3H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 0.84-0.75 (m, 1H), 0.42-0.36 (m, 1H)

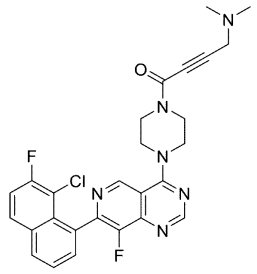
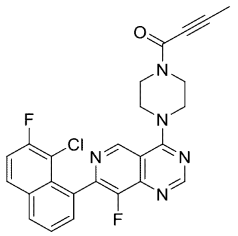
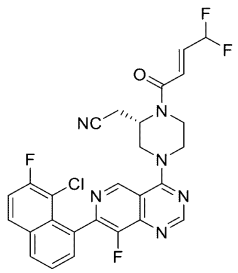
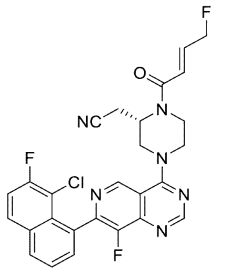
【表４－３９】

193	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((3R,4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:654 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.90 (br dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.41 (br t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57-5.38 (m, 1H), 5.38-5.19 (m, 2H), 4.97-4.72 (m, 2H), 4.64-4.41 (m, 3H), 4.33-3.90 (m, 2H), 3.82-3.63 (m, 2H), 3.14-2.66 (m, 7H), 2.43 (s, 3H)
194	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((3S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:654 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (td, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 5.39-5.19 (m, 2H), 4.94-4.72 (m, 2H), 4.61-4.41 (m, 3H), 4.33-3.94 (m, 2H), 3.89-3.74 (m, 2H), 3.16-2.65 (m, 7H), 2.44 (s, 3H)
195	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((1S,3R,4R)-2-(2-フルオロエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:694 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.68-7.55 (m, 2 H), 7.41 (td, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.61-5.38 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 4.96-4.80 (m, 1H), 4.77-4.38 (m, 5H), 4.35-3.91 (m, 3H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.48-3.33 (m, 1H), 3.14-2.78 (m, 4H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.47 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 2H)

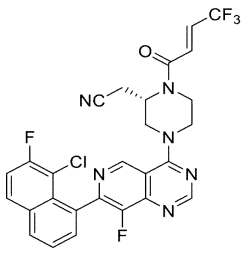
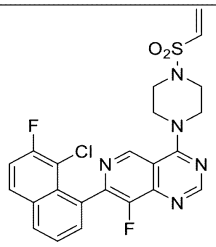
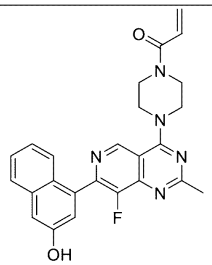
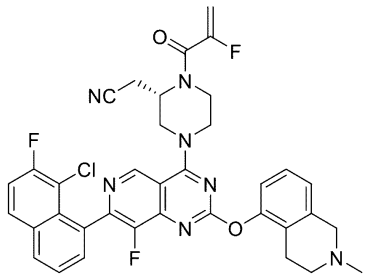
【表４－４０】

196	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((1S,3R,4R)-2-(2,2-ジフルオロエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:712 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.06-7.96 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.40 (td, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.15-5.76 (m, 1H), 5.59-5.37 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 4.94-4.76 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 2H), 4.37 (ddd, J = 1.6, 4.8, 10.8 Hz, 1H), 4.33-3.90 (m, 3H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.10-2.93 (m, 3H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.44 (br s, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H)
197	 (S)-2-(1-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)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	LCMS [ESI, M+1]:471 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37-9.29 (m, 1H), 8.96-8.92 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 6.67-6.54 (m, 1H), 6.49-6.38 (m, 1H), 5.87 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.20-4.88 (m, 1H), 4.67-4.47 (m, 2H), 3.88 (br s, 4H), 3.10-2.72 (m, 2H)
198	 1-(4-(7-(5,6-ジメチル-1H-インダゾール-4-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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:432 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.67-6.57 (m, 1H), 6.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H), 4.05-3.79 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (d, J = 1.6 Hz, 3H)
199	 (S)-2-(1-アクリロイル-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)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	LCMS [ESI, M+1]:573 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11-7.99 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.43 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.68-6.54 (m, 1H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.96-5.83 (m, 1H), 5.14-4.83 (m, 1H), 4.77-4.52 (m, 2H), 4.50-3.85 (m, 4H), 3.19-2.92 (m, 1H), 2.90-2.66 (m, 1H)

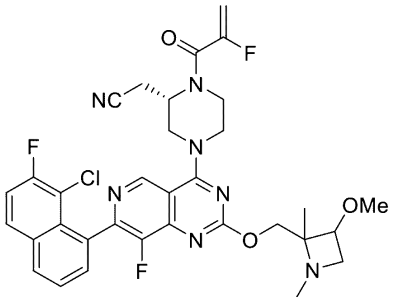
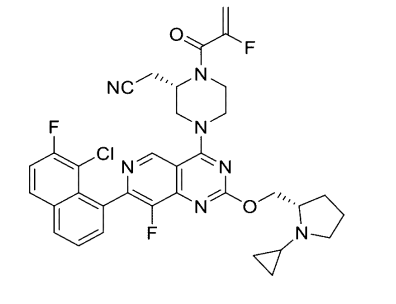
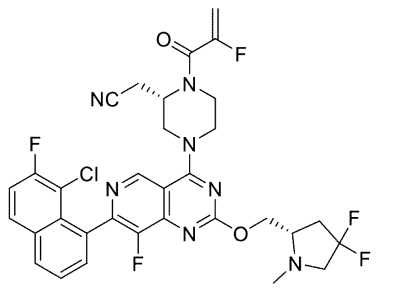
【表４－４１】

200	 1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-イン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:521 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.03 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.42 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 6H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)
201	 1-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)ブタ-2-イン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:478 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17-3.97 (m, 6H), 3.95-3.86 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)
202	 (S,E)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(4,4-ジフルオロブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:516 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24-9.13 (m, 1H), 8.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09-7.97 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.92-6.73 (m, 2H), 6.50-6.13 (m, 1H), 4.14 (br d, J = 2.4 Hz, 4H), 4.04-3.81 (m, 4H)
203	 (S,E)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:498 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.92-8.88 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08-6.94 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 1.6, 15.6 Hz, 1H), 5.21-5.06 (m, 2H), 4.20-4.09 (m, 4H), 4.05-3.86 (m, 4H)

【表４－４２】

204	 (S,E)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:534 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.0, 15.2 Hz, 1H), 6.94-6.76 (m, 1H), 4.15 (br d, J = 3.6 Hz, 4H), 4.05-3.81 (m, 4H)
205	 7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-4-(4-(ビニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン	LCMS [ESI, M+1]:502 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 6.38-6.31 (m, 1H), 6.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.24-4.10 (m, 4H), 3.43 (t, J = 5.2 Hz, 4H)
206	 1-(4-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:444 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 3H), 6.82 (dd, J = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.87-5.78 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 4H), 3.95 (br s, 4H), 2.68 (s, 3H)
207	 (S)-2-(4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)オキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:684 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 1.6, 5.6, 9.0 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 5.59-5.36 (m, 1H), 5.27 (td, J = 1.6, 18.8 Hz, 1H), 4.81-4.53 (m, 1H), 4.49-4.04 (m, 3H), 4.00-3.48 (m, 5H), 2.92-2.51 (m, 6H), 2.48 (s, 3H)

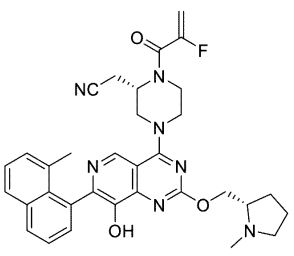
【表４－４３】

208	 2-((2S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-メトキシ-1,2-ジメチルアゼチジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:666 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.89 (ddd, J = 1.2, 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.39 (dt, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.56-5.38 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 5.00-4.75 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 2H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.37-3.87 (m, 2H), 3.77 (br dd, J = 4.4, 6.0 Hz, 3H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.35 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 1.6 Hz, 3H)
209	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-シクロプロピルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:662 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (td, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 5.00-4.69 (m, 2H), 4.54-3.97 (m, 5H), 3.91-3.54 (m, 2H), 3.30-2.97 (m, 3H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 4H), 0.79-0.21 (m, 4H)
210	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-4,4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:672 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.58-5.39 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 3.6, 17.2 Hz, 1H), 4.97-4.79 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 3H), 4.34-4.00 (m, 2H), 3.90-3.69 (m, 2H), 3.44 (dt, J = 5.6, 11.6 Hz, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.71 (dt, J = 12.0, 16.8 Hz, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43-2.27 (m, 1H)

【０８４４】

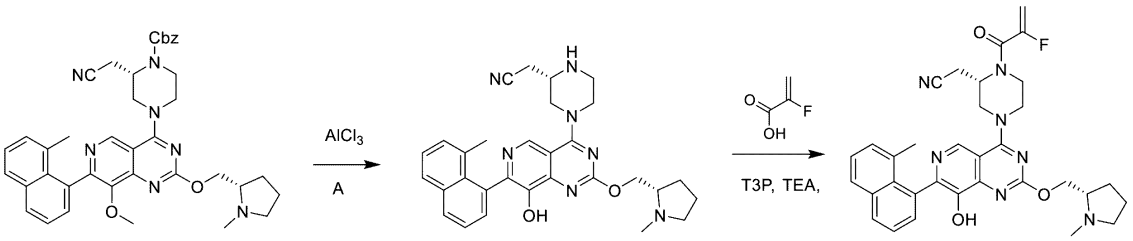
実施例２１１

【化３７８】



２－（（Ｓ）－１－（２－フルオロアクリロイル）－４－（８－ヒドロキシ－７－（８－メチルナフタレン－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３７９】



実施例211

ステップＡ：トルエン（２．０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－［８－メトキシ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（０．１ｇ、１４９μｍｏｌ、１．０当量）およびＡｌＣｌ$_3$（１１９ｍｇ、８９３μｍｏｌ、４８．８μＬ、６．０当量）の溶液に、６０℃で２時間撹拌した。続いて、混合物を水（５．０ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$（２００ｍｇ）で中和し、酢酸エチル（３×５．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５．０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］および分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）；ＡＣＮ：３０％～６０％、１０分］により精製して、２－［（２Ｓ）－４－［８－ヒドロキシ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（３．４３ｍｇ、６．５３μｍｏｌ、収率４．４％、純度９９．７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５２４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ８．９６（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．５０（ｍ，３Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，３Ｈ）。

【０８４５】

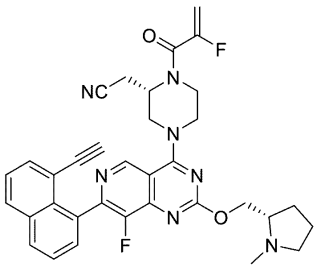
実施例２１１：酢酸エチル（２．０ｍＬ）中の２－［（２Ｓ）－４－［８－ヒドロキシ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－２－イル］アセトニトリル（３０ｍｇ、５７．３μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（１０．３ｍｇ、１１５μｍｏｌ、２．０当量）、およびＴＥＡ（４６．４ｍｇ、４５８μｍｏｌ、６３．８μＬ、８．０当量）の混合物に、Ｔ３Ｐ（２１９ｍｇ、３４４μｍｏｌ、２０４μＬ、酢酸エチル中５０％溶液、６．０当量）を加えた。室温で０．５時間撹拌した後、混合物をＨ$_2$Ｏ（５．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５．０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］および分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ

Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）；ＡＣＮ：３０％～６０％、１０分］により精製して、２－［（２Ｓ）－１－（２－フルオロプロプ－２－エノイル）－４－［８－ヒドロキシ－７－（８－メチル－１－ナフチル）－２－［［（２Ｓ）－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（５．７５ｍｇ、９．４９μｍｏｌ、収率１７％、純度９８．３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５９６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ９．００（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５９－５．４０（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６４－４．４７（ｍ，３Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．８４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２１－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．６１（ｍ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８１（ｍ，３Ｈ）。

【０８４６】

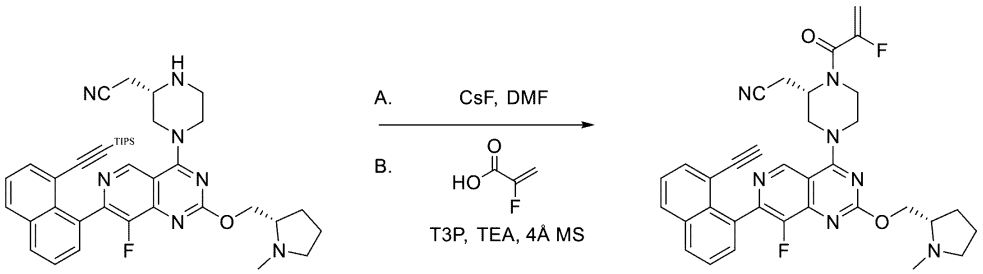
実施例２１２

【化３８０】



２－（（Ｓ）－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）－１－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化３８１】



実施例212

ステップＡ：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の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－（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－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、粗製）およびＣｓＦ（１１０ｍｇ、７２３μｍｏｌ、２６．６μＬ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。続いて、混合物を酢酸エチル（５．０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Al_2O_3、酢酸エチル／メタノール、１０：１）および分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ

Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）；ＡＣＮ：３２％～５２％、１０分］により精製して、２－（（Ｓ）－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－２－イル）アセトニトリル（１６．２ｍｇ、３０．１μｍｏｌ、２つのステップで収率２４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５３６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ９．０１（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝７．６，１２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４３（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．４９（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．２８－３．０４（ｍ，４Ｈ），２．７７－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．９３－１．７４（ｍ，３Ｈ）。

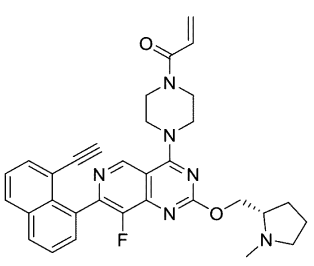
【０８４７】

実施例２１２：酢酸エチル（２ｍＬ）中の２－（（Ｓ）－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－２－イル）アセトニトリル（４０ｍｇ、７４．７μｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロプロプ－２－エン酸（２０．２ｍｇ、２２４μｍｏｌ、３．０当量）、ＴＥＡ（９０．７ｍｇ、８９６μｍｏｌ、１２５μＬ、１２当量）、および４Å分子篩（２０ｍｇ）の混合物に、Ｔ３Ｐ（２８５ｍｇ、４４８μｍｏｌ、２６６μＬ、酢酸エチル中５０％、６．０当量）を加えた。１５℃で０．５時間撹拌した後、混合物を酢酸エチル（５．０ｍＬ）で希釈し、水（３．０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）；ＡＣＮ：４３％～７３％、１０分）により精製し、凍結乾燥して、２－（（Ｓ）－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）－１－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（３．３５ｍｇ、５．４７μｍｏｌ、収率７．３％、純度９９．２％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６０８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ９．０６（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０３－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５６－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，Ｊ＝４．０，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６０（ｄｔ，Ｊ＝４．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．３８（ｍ，３Ｈ），４．１６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．８２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．１３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０９－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７０（ｍ，３Ｈ）。

【０８４８】

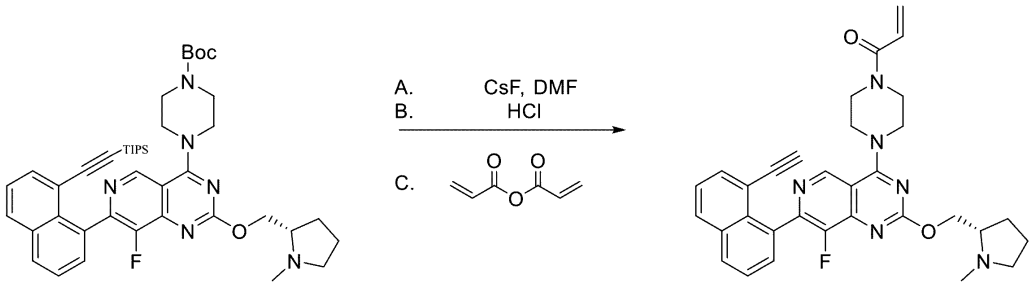
実施例２１３

【化３８２】



（Ｓ）－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）プロプ－２－エン－１－オン

【化３８３】



実施例 213

ステップＡ：ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の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（８０．０ｍｇ、１０６μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、フッ化セシウム（８０．７ｍｇ、５３１μｍｏｌ、１９．６μＬ、５．００当量）を加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（２．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空中で除去して、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（７０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５９７．３。

【０８４９】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中の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（７０．０ｍｇ、１１７μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、０．５ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１０分間撹拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（３．０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空中で除去して、（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（５０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝９．０１（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．９６（ｍ，４Ｈ），３．１８－３．０６（ｍ，５Ｈ），２．８２－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７８（ｍ，４Ｈ）。

【０８５０】

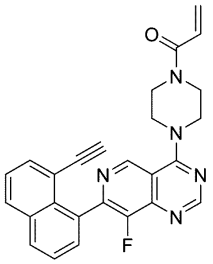
実施例２１３：酢酸エチル（１．０ｍＬ）中の（Ｓ）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（４７ｍｇ、９４．６μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＴＥＡ（２８．７ｍｇ、２８４μｍｏｌ、３９．５μＬ、３．００当量）およびプロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（１７．９ｍｇ

、１４２μｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で加えた。混合物をこの温度で１５分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）；ＡＣＮ：２８％～５８％、１０分］により精製して、（Ｓ）－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）プロプ－２－エン－１－オン（１８．４ｍｇ、収率３５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．０５（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，１Ｈ），６．６６－６．５７（ｍ，１Ｈ），６．４４－６．３６（ｍ，１Ｈ），５．８４－５．７８（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．９９－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５５１．３。

【０８５１】

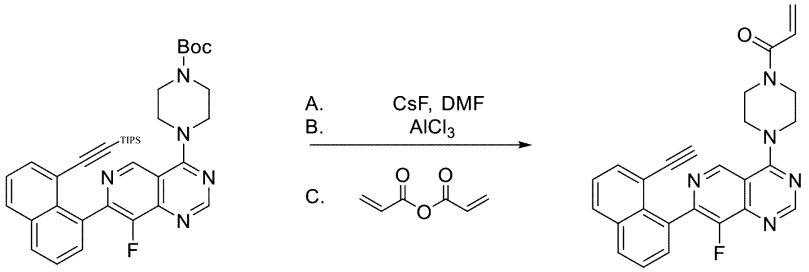
実施例２１４

【化３８４】



１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－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）プロプ－２－エン－１－オン

【化３８５】



実施例 214

ステップＡ：ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－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（２３０ｍｇ、３５９μｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＣｓＦ（５４６ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ、１０当量）を２５℃で一度に加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；水（０．１％ＦＡ）；ＡＣＮ：５５％～８５％、１０分］により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニルナフタレン－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（１４０ｍｇ、２６１μｍｏｌ、収率７３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４８４。

【０８５２】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の４－（７－（８－エチニルナフタレン－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（４０ｍｇ、８２．７μｍｏｌ、１当量）の混合物に、$AlCl_3$（３３．１ｍｇ、２４８μｍｏｌ、３当量）を２５℃で一度に加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）；ＡＣＮ：２３％～５０％、１０分］により精製して、７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－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（１４．７ｍｇ、３７．６μｍｏｌ、収率２０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５５（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．６９（ｓ，１Ｈ），３．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：３８４。

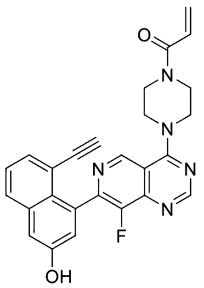
【０８５３】

実施例２１４：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－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（６５ｍｇ、１７０μｍｏｌ、１当量）およびプロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（６４．１ｍｇ、５０８μｍｏｌ、３当量）の混合物に、ＴＥＡ（５１．５ｍｇ、５０９μｍｏｌ、７０．８μＬ、３当量）を０℃で一度に加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；水（０．０５体積／体積％水酸化アンモニウム）；ＡＣＮ：２６％～５６％、１０分］により精製して、１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－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）プロプ－２－エン－１－オン（２２．１ｍｇ、４９．６μｍｏｌ、収率２９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ９．２５（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝１．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７８－５．７３（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．９４－３．７５（ｍ，４Ｈ），３．６８（ｓ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：４３８。

【０８５４】

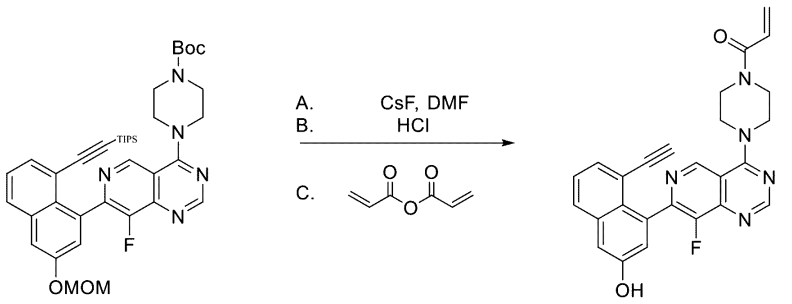
実施例２１５

【化３８６】



１－（４－（７－（８－エチニル－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）プロプ－２－エ

ン－１－オン
【化３８７】



実施例 **215**

ステップＡ：ＤＭＦ（３．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（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（１２０ｍｇ、１７２μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、ＣｓＦ（２３４ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、９．００当量）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌し、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１：１、Ｒｆ＝０．２４）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニル－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（９０．０ｍｇ、１６６μｍｏｌ、収率９６％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５４４．２。

【０８５５】

ステップＢ：酢酸エチル（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニル－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（５０．０ｍｇ、９１．９μｍｏｌ、１当量）の混合物に、酢酸エチル（４Ｍ、２３．０μＬ、１．０当量）中のＨＣｌを加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌し、減圧下で濃縮して、５－エチニル－４－（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）ナフタレン－２－オール（４０．０ｍｇ、粗製、純度５０％、ＨＣｌ塩）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４００．１。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４３６．１（不純物）。

【０８５６】

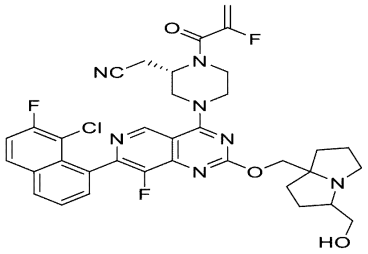
実施例２１５：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の５－エチニル－４－（８－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（４０．０ｍｇ、５５．１μｍｏｌ、１．００当量、ＨＣｌ塩）の混合物に、ＴＥＡ（２２．３ｍｇ、２２０μｍｏｌ、３０．７μＬ、４．０当量）および５－プロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（１０．１ｍｇ、７９．８μｍｏｌ、１．４５当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次いでH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ １００＊３０ｍｍ＊５μｍ；水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）；ＡＣＮ：１５％～４５％、１０分］により精製して、１－（４－（７－（８－エチニル－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）プロプ－２－エン－１－オン（７．８２ｍｇ、１６．６２μｍｏｌ、収率３０％、純度９６．４％）を淡黄色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ９．１４（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝２．４

Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３－６．５７（ｍ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），４．０２－３．７５（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｓ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４５４．１。

【０８５７】

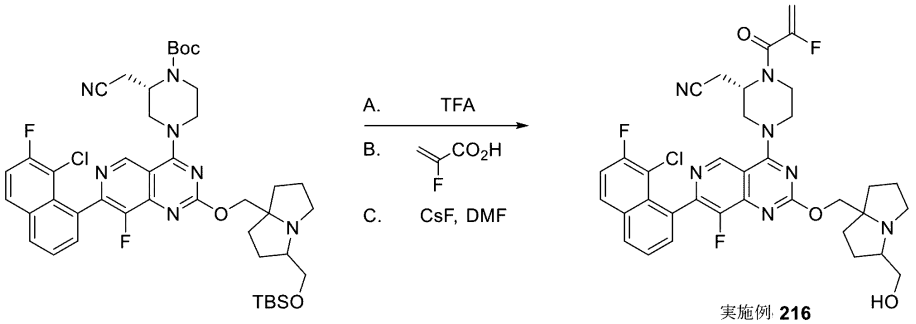
実施例２１６

【化３８８】



２－（（２Ｓ）－４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（３－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化３８９】



実施例 216

ステップＡ：ジクロロメタン（１．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（２－（（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０．０ｍｇ、５３．３μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５ｍｍｏｌ、１．０ｍＬ、２５３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次いで水（４．０ｍＬ）で希釈した。固体$NaHCO_3$を使用してｐＨを約８に調整し、混合物を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－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－２－イル）アセトニトリル（４０．０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。R_f＝０．２０［石油エーテル／酢酸エチル／エタノール（２％NH_4OH）、４：３：１］。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：７３４。

【０８５８】

ステップＢ：酢酸エチル（１．０ｍＬ）中の２－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－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－２－イル）アセトニトリル（４０．０ｍｇ、４１．９μｍｏｌ、１．０当量）および２－フルオロプロプ－２－エン酸（１１．３ｍｇ、１２６μｍｏｌ、３当量）の混合物に、ＴＥＡ（６３．７ｍｇ、６２９μｍｏｌ、８７．６μＬ、１５．０当量）およびＴ３Ｐ（１０７ｍｇ、１６８μｍｏｌ、９９．８μＬ、ＥｔＯＡｃ中５０％、４．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．２５時間撹拌し、次いで水（５．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×８ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（３４．０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。R_f＝０．３０［石油エーテル／酢酸エチル／エタノール（２％ NH_4OH）、４：３：１］。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：８０。

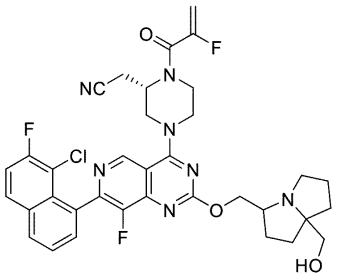
【０８５９】

実施例２１６：ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の２－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（３４．０ｍｇ、４２．２μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＣｓＦ（１９．２ｍｇ、１２６ｕｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１０時間撹拌した。続いて、ＴＦＡ（７７０ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、１６０当量）を加え、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を水（４．０ｍＬ）で希釈し、固体$NaHCO_3$を使用して、ｐＨを約８に調整した。得られた混合物を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８ １５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）；ＡＣＮ：２４％～５４％、１０分］により精製して、２－（（２Ｓ）－４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（３－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（４．５９ｍｇ、収率１５％）を白色固体として得た。R_f＝０．０５［石油エーテル／酢酸エチル／エタノール（２％ NH_4OH）、４：３：１］。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．０５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄｔ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５８－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０１－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．９３－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８７（ｍ，５Ｈ），１．６７－１．５６（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６９２。

【０８６０】

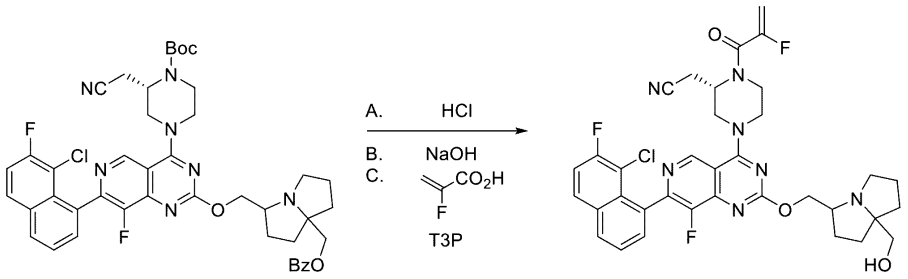
実施例２１７

【化３９０】



２－（（２Ｓ）－４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（７ａ－（ヒドロキシメチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－３－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化３９１】



実施例 **217**

ステップＡ：ＣＨ$_3$ＣＮ（１．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（２－（（７ａ－（（ベンゾイルオキシ）メチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－３－イル）メトキシ）－７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９３．０ｍｇ、１１３μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．０ｍＬ、３５．４当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次いで水（５．０ｍＬ）で希釈し、固体Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$を使用してｐＨを１０に調整した。得られた混合物を酢酸エチル（３×８ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、（３－（（（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４－（（Ｓ）－３－（シアノメチル）ピペラジン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）安息香酸メチル（７５ｍｇ、収率９２％）を黄色固体として得た。Ｒ$_f$＝０．２０（ジクロロメタン／メタノール、１０：１）。

【０８６１】

ステップＢ：ＣＨ$_3$ＣＮ（２．０ｍＬ）中の（３－（（（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４－（（Ｓ）－３－（シアノメチル）ピペラジン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）安息香酸メチル（５０．０ｍｇ、６９．０μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｈ$_2$Ｏ（２．０ｍＬ）中のＮａＯＨ（２７．６ｍｇ、６９０μｍｏｌ、１０．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで、水（８．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２－（（２Ｓ）－４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（７ａ－（ヒドロキシメチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－３－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（５０．０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６２０。

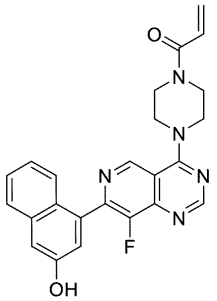
【０８６２】

実施例２１７：酢酸エチル（１．０ｍＬ）中の２－（（２Ｓ）－４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（７ａ－（ヒドロキシメチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－３－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（５０．０ｍｇ、８０．６μｍｏｌ、１．０当量）および２－フルオロプロプ－２－エン酸（２１．８ｍｇ、２４２μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、Ｔ３Ｐ（２０５ｍｇ、３２２μｍｏｌ、１９２μＬ、ＥｔＯＡｃ中５０％、４．０当量）およびＴＥＡ（１２２ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１６８μＬ、１５．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで、水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）；ＡＣＮ：２４％～５４％、１０分］により精製して、２－（（２Ｓ）－４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（７ａ－（ヒドロキシメチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－３－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（２－フルオロアクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（５．９０ｍｇ、収率９．９％）を黄色固体として得た。R_f＝０．２０（ジクロロメタン／メタノール、１０：１）；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．０８（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄｔ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．６２－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．３４－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．５４（ｍ，３Ｈ），３．４７－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝３．２，６．４，９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．５７（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：６９４。

【０８６３】

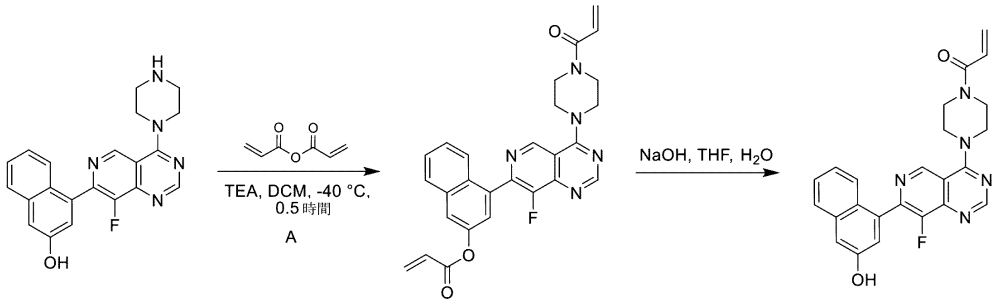
実施例２１８

【化３９２】



１－（４－（８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン

【化３９３】



実施例 218

ステップＡ；ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（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）ナフタレン－２－オール（１３０ｍｇ、３４６μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、４Å ＭＳ（２００ｍｇ）およびＴＥＡ（１４０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、４．０当量）の溶液に、プロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（４８．０ｍｇ、３８１μｍｏｌ、１．１当量）を－４０℃で加えた。反応混合物を－４０℃で０．５時間撹拌し、－４０℃で水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、分離した。水層をＤＣＭ ｍＬ（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８ １５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）；ＡＣＮ：３０％～６０％、１０分］により精製して、４－（４－（４－アクリロイルピペラジン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルアクリレート（４５ｍｇ、６３．２９μｍｏｌ、収率１８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４８４。

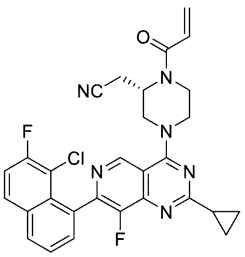
【０８６４】

実施例２１８：ＴＨＦ（５ｍＬ）中の４－（４－（４－アクリロイルピペラジン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルアクリレート（３０．０ｍｇ、６２．０μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、H_2O（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（４．９６ｍｇ、１２４．１０μｍｏｌ、２．０当量）の溶液に２５℃で加えた。反応混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで２５℃で水（５ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８ １５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）；ＡＣＮ：１８％～４８％、１０分］により精製して、１－（４－（８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（６．５０ｍｇ、１５．１μｍｏｌ、収率２４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．６２－６．５２（ｍ，１Ｈ），６．４４－６．３６（ｍ，１Ｈ），５．８４－５．７８（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．９５－３．７１（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４３０。

【０８６５】

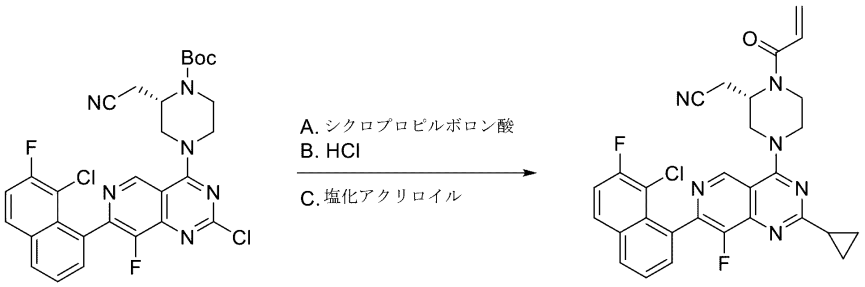
実施例２１９

【化３９４】



（Ｓ）－２－（１－アクリロイル－４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－シクロプロピル－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化３９５】



実施例 **219**

ステップＡ：ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－クロロ－７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、５１２μｍｏｌ、１．０当量）およびシクロプロピルボロン酸（２６４ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ、６．０当量）の溶液に、K_3PO_4（３２６ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、３．０当量）および$Pd(dppf)Cl_2$（５６．２ｍｇ、７６．９μｍｏｌ、０．１５当量）を加えた。混合物を９０℃で３時間撹拌し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ＦＡ、０～４０％ＡＣＮ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－シクロプロピル－８－フルオロピリド［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（１８０ｍｇ、収率５５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５９１．１。

【０８６６】

ステップＢ：ＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－シクロプロピル－８－フルオロピリド［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（１４０ｍｇ、２３７μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．５ｍＬ）を加えた。混合物を０℃で１時間撹拌し、次いでH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、固体$NaHCO_3$でｐＨを７に調整した。混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル－２－シクロプロピル－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１２０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４９１．１。

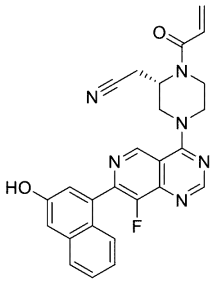
【０８６７】

実施例２１９：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－シクロプロピル－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１２０ｍｇ、２４４ｕｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（７４．２ｍｇ、７３３μｍｏｌ、１０２μＬ、３．０当量）およびプロプ－２－エノイルクロリド（４４．２ｍｇ、４８９μｍｏｌ、３９．９μＬ、２当量）を－４０℃で加えた。混合物を－４０℃で０．５時間撹拌した。続いて、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；水（１０ｍＭNH_4HCO_3）；ＡＣＮ：３４％～６４％、１０分］により精製して、（Ｓ）－２－（１－アクリロイル－４－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－シクロプロピル－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（３０．８ｍｇ、２つのステップで２３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．０９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｔｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７１－６．５２（ｍ，１Ｈ），６．５０－６．３６（ｍ，１Ｈ），５．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．３２－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．０７－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３１（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．１０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５４５．１。

【０８６８】

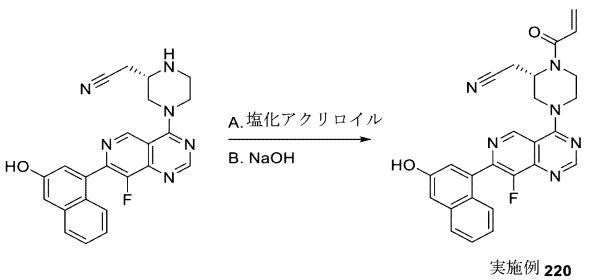
実施例２２０

【化３９６】



（Ｓ）－２－（１－アクリロイル－４－（８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－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

【化３９７】



実施例 220

ステップＡ：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－（８－フルオロ－７－

（３－ヒドロキシナフタレン－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（１４０ｍｇ、３３８μｍｏｌ、１．０当量）およびＴＥＡ（２７３ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、３７６μＬ、８．０当量）の溶液に、プロプ－２－エノイルクロリド（６１．２ｍｇ、６７６μｍｏｌ、５５．１μＬ、２．０当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌し、水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（Ｓ）－４－（４－（４－アクリロイル－３－（シアノメチル）ピペラジン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルアクリレート（１８０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：５２３．２。

【０８６９】

実施例２２０：ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－４－（４－（４－アクリロイル－３－（シアノメチル）ピペラジン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルアクリレート（１８０ｍｇ、３４５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、H_2O（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（２７．６ｍｇ、６８９μｍｏｌ、２．０当量）の溶液を加えた。混合物を２０℃で０．５時間撹拌し、水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０＊５０ｍｍ＊１μｍ；水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）；ＡＣＮ：２０％～５０％、１０分］により精製して、（Ｓ）－２－（１－アクリロイル－４－（８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－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、３つのステップで収率２２％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．２０（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．２２（ｍ，３Ｈ），６．５６－６．４４（ｍ，１Ｈ），６．４３－６．３３（ｍ，１Ｈ），５．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．６２－３．２１（ｍ，６Ｈ），３．０３－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．４，１６．８Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４６９．２。

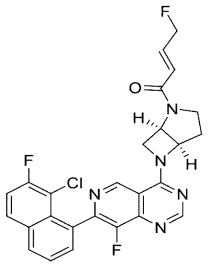
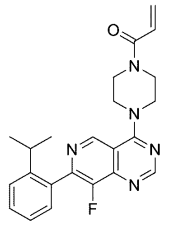
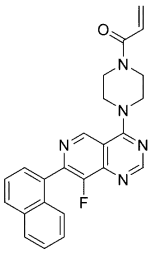
【０８７０】

実施例２２１～２４５は、一般反応スキーム、上記の実施例１～２０、および本明細書に開示される中間体の教示に従って調製された。実施例２２１～２４５を、表４に列挙する。

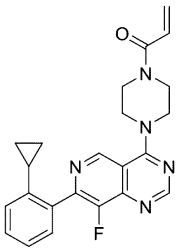
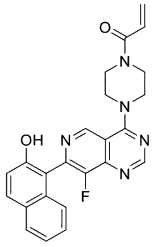
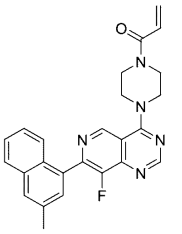
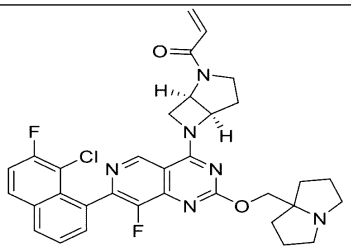
【表５－１】

表４

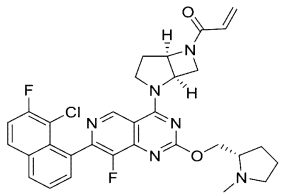
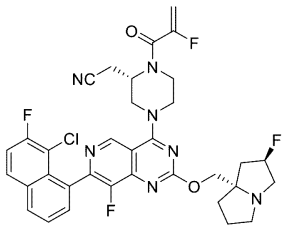
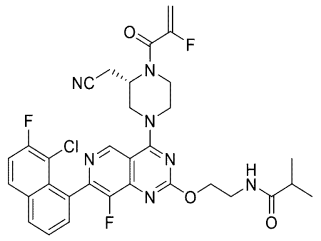
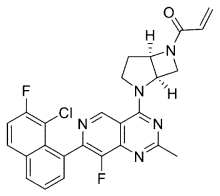
実施例２２１～２４４

実施例番号	構造	特性データ
221	 (E)-1-((1R,5R)-6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)-4-フルオロブタ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:510 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13-6.98 (m, 1H), 6.60-6.34 (m, 1H), 5.73-5.49 (m, 1H), 5.23-4.91 (m, 4H), 4.52-4.15 (m, 2H), 4.02-3.69 (m, 1H), 2.85-2.62 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H)
222	 1-(4-(8-フルオロ-7-(2-イソプロピルフェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:406 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.20 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.43-6.35 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 4H), 4.00-3.79 (m, 4H), 2.92 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
223	 1-(4-(8-フルオロ-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-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:414 ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): δ = 9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.06-7.92 (m, 2H), 7.81 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 6.7-6.55 (m, 1H), 6.44-6.38(m, 1H), 5.82 (dd, J = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.24-4.08 (m, 4H), 4.05-3.81 (m, 4H)

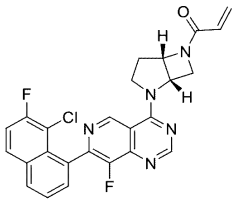
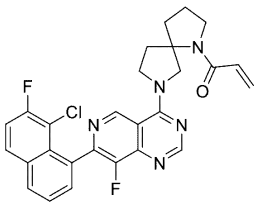
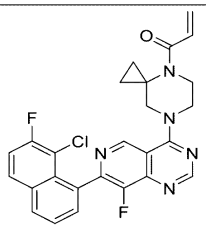
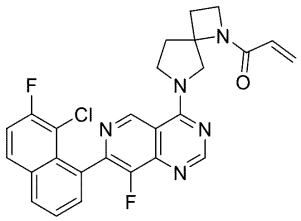
【表５－２】

224	 1-(4-(7-(2-シクロプロピルフェニル)-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)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:404 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.22 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 4.0, 6.4 Hz, 4H), 3.99-3.79 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 1H), 0.83-0.73 (m, 2H), 0.69-0.56 (m, 2H)
225	 1-(4-(8-フルオロ-7-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:430 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.91 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70-6.54 (m, 1H), 6.48-6.35 (m, 1H), 5.83 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.29-3.81 (m, 8H)
226	 1-(4-(8-フルオロ-7-(3-メチルナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:428 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.30 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 5.83 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.26-4.14 (m, 4H), 4.06-3.82 (m, 4H), 2.59 (s, 3H)
227	 1-((1R,5R)-6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:617 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60-6.33 (m, 2H), 5.80 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.69-5.44 (m, 1H), 5.22-4.77 (m, 2H), 4.50-3.63 (m, 6H), 3.22-3.03 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.64 (td, J = 6.8, 10.0 Hz, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 3H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H)

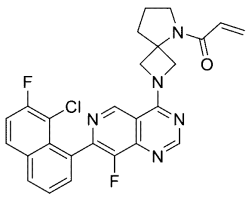
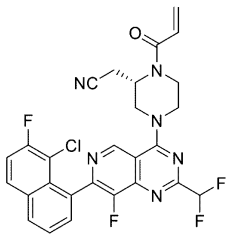
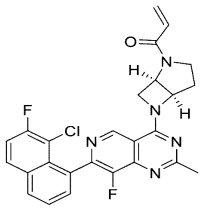
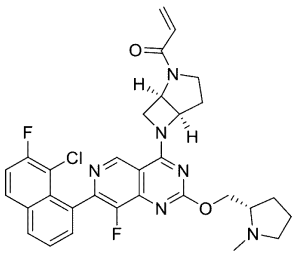
【表５－３】

228	 1-((1R,5R)-2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:591 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.34-8.92 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53-6.07 (m, 2H), 5.85-5.68 (m, 1H), 5.47-5.17 (m, 2H), 4.97-4.46 (m, 3H), 4.39 (ddd, J = 3.6, 6.4, 10.4 Hz, 1H), 4.29-3.87 (m, 2H), 3.18 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.88-2.69 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 3H)
229	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-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)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:680 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.90 (ddd, J = 1.2, 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 5.38-5.19 (m, 2H), 4.99-4.73 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 2H), 4.38-4.12 (m, 3H), 4.09-3.89 (m, 1H), 3.87-3.58 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 3H)
230	 (S)-N-(2-((7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-(3-(シアノメチル)-4-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)イソブチルアミド	LCMS [ESI, M+1]:652 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1H), 8.11-7.96 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.35-6.26 (m, 1H), 5.59-5.40 (m, 1H), 5.38-5.24 (m, 1H), 4.94-4.78 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 4.57 (br s, 2H), 4.41-3.94 (m, 2H), 3.93-3.64 (m, 4H), 3.12-2.82 (m, 2H), 2.37 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
231	 1-((1R,5R)-2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:492 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.20 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53-6.37 (m, 1H), 6.36-6.13 (m, 1H), 5.84-5.70 (m, 1H), 5.49-5.18 (m, 2H), 5.00-4.72 (m, 1H), 4.70-4.48 (m, 1H), 4.31-4.12 (m, 1H), 4.11-3.88 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.36-2.16 (m, 1H)

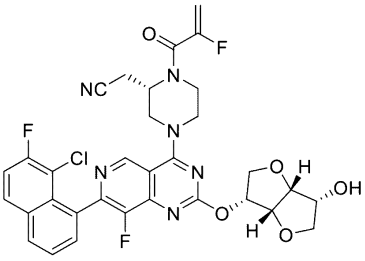
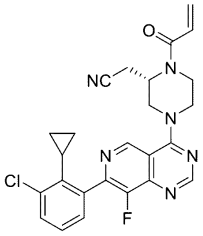
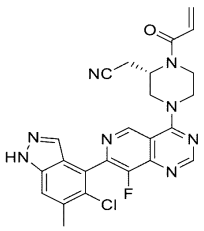
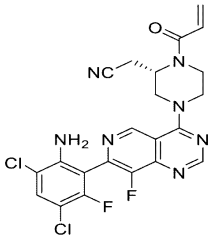
【表５－４】

232	 1-((1S,5S)-2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:478 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.38-9.12 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57-6.11 (m, 2H), 5.87-5.69 (m, 1H), 5.51-5.18 (m, 2H), 5.00-4.49 (m, 2H), 4.37-3.86 (m, 2H), 2.91-2.48 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 1H)
233	 1-(7-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:506 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 1H), 6.56-6.45 (m, 1H), 6.42-6.33 (m, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 5.08-4.63 (m, 1H), 4.48-4.24 (m, 1H), 4.19-3.92 (m, 1H), 3.91-3.62 (m, 3H), 3.54-3.35 (m, 1H), 2.23-1.82 (m, 5H)
234	 1-(7-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:492 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.03-8.01 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.93-7.89 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.44-7.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98-6.68 (m, 1H), 6.47-6.42 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.83-5.77 (m, 1H), 4.20 (br s, 2H), 4.10-3.97 (m, 4H), 1.15 (br s, 4H)
235	 1-(6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:492 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.40-9.37 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.80-8.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04-7.99 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.91-7.87 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.42-7.38 (dt, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.44-6.33 (m, 1H), 6.25-6.11 (m, 1H), 5.76-5.67 (m, 1H), 4.87-4.68 (m, 1H), 4.67-4.43 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.60-2.39 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 1H)

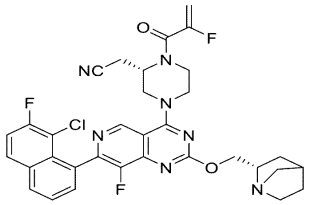
【表５－５】

236	 1-(2-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:492 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 6.55-6.36 (m, 2H), 5.82-5.72 (m, 1H), 5.70-5.55 (m, 1H), 5.36-5.15 (m, 1H), 4.67-4.43 (m, 1H), 4.40-4.19 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 2H)
237	 (S)-2-(1-アクリロイル-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(ジフルオロメチル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:555 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.43 (td, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.39 (m, 1H), 6.63-6.40 (m, 2H), 5.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.64-4.51 (m, 1H), 4.40-3.73 (m, 4H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 1H)
238	 1-((1R,5R)-6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:492 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.01-8.94 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62-6.39 (m, 2H), 5.81 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.70-5.47 (m, 1H), 5.13 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.99-4.79 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.00-3.68 (m, 1H), 2.70 (s, 4H), 2.32-2.08 (m, 1H)
239	 1-((1R,5R)-6-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-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)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS [ESI, M+1]:591 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95-8.83 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62-6.34 (m, 2H), 5.81 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.70-5.49 (m, 1H), 5.19-4.74 (m, 2H), 4.63 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 4.50-4.10 (m, 3H), 4.00-3.67 (m, 1H), 3.15 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.84-2.59 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.91-1.71 (m, 4H)

【表５－６】

240	 2-((S)-4-(7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-ヒドロキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)オキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:667 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.09 (s, 1H), 8.10-7.96 (m, 1H), 7.91 (ddd, J = 1.2, 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.67-5.58 (m, 1H), 5.57-5.41 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.96-4.74 (m, 1H), 4.60 (td, J = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.33 (ddd, J = 6.8, 9.2, 12.8 Hz, 3H), 4.15-3.94 (m, 3H), 3.91-3.62 (m, 3H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.69 (br d, J = 8.0 Hz, 1H)
241	 (S)-2-(1-アクリロイル-4-(7-(3-クロロ-2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:477 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 6.59 (br dd, J = 10.4, 16.0 Hz, 1H), 6.45-6.37 (m, 1H), 5.86 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.14-4.92 (m, 1H), 4.62-4.45 (m, 2H), 4.23-3.70 (m, 4H), 3.05-2.71 (m, 2H), 2.19-1.96 (m, 1H), 0.71 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.13 (br s, 2H)
242	 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(7-(5-クロロ-6-メチル-1H-インダゾール-4-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-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:491 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.38-10.09 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.69-6.53 (m, 1H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.87 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.21-4.44 (m, 3H), 4.32-3.72 (m, 4H), 3.12-2.70 (m, 2H), 2.67-2.53 (m, 3H)
243	 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(7-(2-アミノ-3,5-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:504 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.25 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66-6.53 (m, 1H), 6.50-6.38 (m, 1H), 5.92-5.83 (m, 1H), 4.95 (br s, 3H), 4.65-4.46 (m, 2H), 4.25-3.96 (m, 2H), 3.95-3.71 (m, 2H), 3.03-2.85 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H)

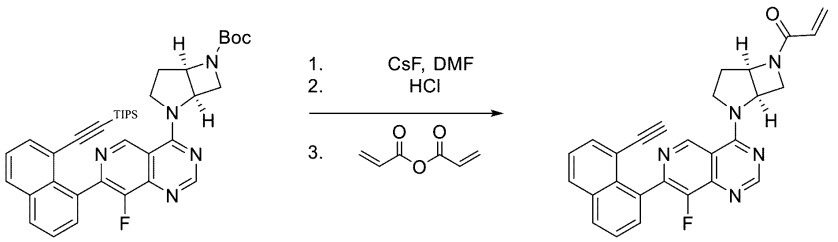
【表５－７】

244	 2-((2S)-4-(2-(((2S)-1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル	LCMS [ESI, M+1]:648 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.57-5.38 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 4.96-4.77 (m, 1H), 4.76-4.58 (m, 2H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.34-3.96 (m, 2H), 3.93-3.65 (m, 3H), 3.33-3.15 (m, 1H), 3.06 (br dd, J = 7.2, 17.2 Hz, 1H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 1H), 1.31-1.13 (m, 1H), 0.90 (ddd, J = 2.8, 6.0, 8.8 Hz, 1H)

【０８７１】

実施例２４５

【化３９８】



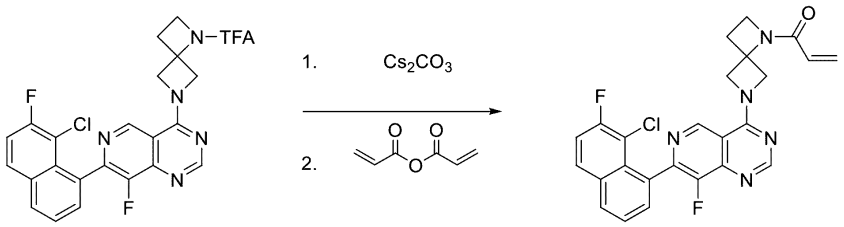
ＤＭＦ（３．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ）－２－（８－フルオロ－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－カルボキシレート（１８０ｍｇ、２７６μｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＣｓＦ（４１９ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ、１０．０当量）を加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌し、次いで水（５．０ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュ［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ）－２－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－カルボキシレート（９０ｍｇ、収率６５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４９６。

【０８７２】

ＭｅＣＮ（４．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ）－２－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－カルボキシレート（８０ｍｇ、１６１μｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、８．００ｍＬ、１９８当量）を加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌し、飽和Na_2CO_3水溶液（０．５ｍＬ）で希釈し、固体重炭酸ナトリウムでさらに中和した。得られた混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］により直接精製して、４－（（１Ｒ，５Ｒ）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（４０ｍｇ、収率６１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３９６。

【０８７３】
ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の４－（（１Ｒ，５Ｒ）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３０ｍｇ、７５．９μｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、Et_3N（６１．４ｍｇ、６０７μｍｏｌ、８４．５μＬ、８．０当量）を加え、続いてＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のプロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（２８．７ｍｇ、２２８μｍｏｌ、３．０当量）を－４０℃で加えた。溶液をこの温度で３０分間撹拌した後、水（３．０ｍＬ）で希釈した。水相をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５．０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウム）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：２２％～５２％］により精製して、１－（（１Ｒ，５Ｒ）－２－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）プロプ－２－エン－１－オン（１３ｍｇ、収率３８％）を黄色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．３８－９．１６（ｍ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．０８－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．４３（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．３９（ｍ，１Ｈ），６．３８－６．１５（ｍ，１Ｈ），５．８８－５．７２（ｍ，１Ｈ），５．４４－５．１２（ｍ，２Ｈ），４．９４－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．１３－３．９１（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２１（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４５０。

【０８７４】
実施例２４６
【化３９９】



ＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）中の１－（６－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン（５０ｍｇ、９６．２μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Cs_2CO_3（３１．３ｍｇ、９６．２μｍｏｌ、１．０当量）および水（０．０６３ｍＬ）を２５℃で加えた。混合物を４０℃で２．５時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに取り、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－４－（１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５５ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４２４。

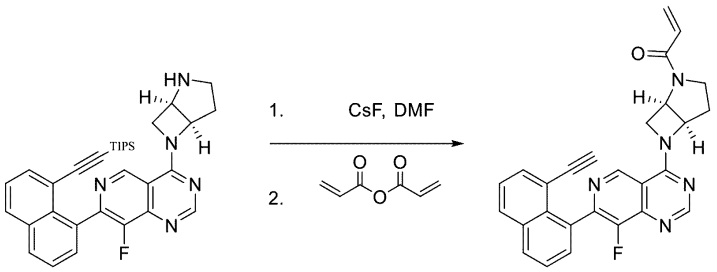
【０８７５】
ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－４－（１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５５ｍｇ、１３０μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（３９．４ｍｇ、３９０μｍｏｌ、５４．２μＬ、３．０当量）を－４０℃で加え、続いてジクロロメタン（０．２ｍＬ）中のプロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（２４．５ｍｇ、１９５μｍｏｌ、１．５当量）の溶液を滴加した。撹拌をこの温度で３０分間続けた後、メタノール（０．２ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）を加えた。水相を酢酸エチル

（３×２．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０ｍｍ×５０ｍｍ×１０μｍ、Ａ：水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：３０％～６０％）により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、１－（６－（７－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（１２．６ｍｇ、２つのステップで１８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４７８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．０４（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．０１－７．９９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．９１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．４０（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４５－６．４０（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２３－６．１５（ｍ，１Ｈ），５．７８－５．７５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７０－５．１４（ｍ，２Ｈ），４．８８－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．７０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）。

【０８７６】

実施例２４７

【化４００】



ＤＭＦ（２０．０ｍＬ）中の４－（（１Ｒ，５Ｒ）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）－８－フルオロ－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（４３０ｍｇ、７７９μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＣｓＦ（１．１８ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、１０当量）を２５℃で加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した後、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（（１Ｒ，５Ｒ）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（４１７ｍｇ、粗製）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３９６。

【０８７７】

ＤＣＭ（４０．０ｍＬ）中の４－（（１Ｒ，５Ｒ）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（４１７ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（６７８ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ、９１４μＬ、５．０当量）およびプロプ－２－エノイルプロプ－２－エノエート（２６５ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、２．０当量）を－４０℃で加えた。混合物をこの温度で３０分間撹拌した後、水（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｍｍ×２５ｍｍ×５μｍ、Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウム）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：２４％～５４％）により精製して、１－（（１Ｒ，５Ｒ）－６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－イル）プロプ－２－エン－１－オン（７５．９ｍｇ、２つのステップで２２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４５０

。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ９．０９－９．００（ｍ，１Ｈ），８．８２－８．７４（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８０－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６２－６．３３（ｍ，２Ｈ），５．８６－５．７７（ｍ，１Ｈ），５．７５－５．５１（ｍ，１Ｈ），５．２６－４．８８（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．７０（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０８７８】

実施例Ａ

ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ修飾アッセイ

この実施例は、例示的な本発明の化合物がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃに共有結合することを示すために、ＬＣＭＳアッセイを使用して、例示的な化合物とＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃとの共有結合付加体を検出するために使用することができる手順を例示する。

【０８７９】

ＧＤＰをロードしたＫ－Ｒａｓ（１～１６９）Ｇ１２Ｃ、Ｃ５１Ｓ、Ｃ８０Ｌ、Ｃ１１８Ｓ、およびＧＴＰをロードしたＫ－Ｒａｓ（１～１６９）Ｇ１２Ｃ、Ｃ５１Ｓ、Ｃ８０Ｌ、Ｃ１１８Ｓ、Ｑ６１Ｈのタンパク質濃度を、Ｋ－Ｒａｓアッセイ緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ、１５０ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭのＭｇＣｌ$_{2}$、および１０ｍＭのオクチルβ－グルコピラノシド、ｐＨ７．５）中で２μＭに調節する。次いで、各タンパク質溶液の１０μＬのアリコートを、３８４ウェルマイクロタイタープレートに移す。最初の化合物ストックは、ＤＭＳＯ中で所望の最終アッセイ濃度の５０倍で調製する。

【０８８０】

式（Ｉ）の例示的な化合物をＫ－Ｒａｓアッセイ緩衝液で２５倍に希釈し、最終的にそれらの最終濃度の２倍とする。次いで、各希釈化合物溶液の１０μＬのアリコートを、マイクロタイタープレート中のタンパク質溶液の各々に加え、反応を開始する。典型的な、最終化合物濃度は、３．０、５．０、および２５．０μＭである。各時点で、２０μＬの２５ｍＭの酢酸溶液で反応物をクエンチする。通常のアッセイエンドポイントは、１５、１８０、および１４４０分である。全ての反応をクエンチしたら、プレートをヒートシールし、データ取得のために試料をＬＣ／ＭＳシステムに注入した。

【０８８１】

データ収集は、Ａｇｉｌｅｎｔ　６５２０　Ｑ－ＴＯＦ　Ａｃｃｕｒａｔｅ　Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｅｒで行われ得る。試料を液相でＣ－３逆相カラムに注入し、アッセイ緩衝液を除去し、質量分析計用の試料を調製する。アセトニトリル勾配液を使用してタンパク質をカラムから溶出し、質量分析計に直接供給した。最初の生データ解析は、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＭａｓｓＨｕｎｔｅｒソフトウェアによりデータ取得直後に行われ得る。

【０８８２】

インタクトなタンパク質の生データ解析は、Ｍａｓｓ　Ｈｕｎｔｅｒに提供される最大エントロピーデコンボリューションを使用した、溶液中の各タンパク質の多価チャージ状態のデコンボリューションのみとする。複雑さを最小限にするために、限られた質量範囲を超えるデータのみを分析のために考慮し、１ダルトン質量ステップ間隔を最小とする。生データ解析中に特定された全ての質量の高さは、Ｓｐｏｔｆｉｒｅ（登録商標）データ解析ソフトウェアでさらに分析するために出力される。

【０８８３】

最終データ解析は、Ｓｐｏｔｆｉｒｅ（登録商標）データ解析ソフトウェアパッケージにおける多段階プロセスである。簡単に説明すると、各タンパク質質量は、その試料の総シグナルのパーセントとして計算され、そのパーセントは、次いで、反応性化合物の非存在下でのタンパク質のシグナルのパーセンテージに対し正規化される。これらの正規化シグナルは、正規化対照パーセント（ＰＯＣ）として報告される。増大したＰＯＣ値は、所与の条件で、同一条件下のその他の化合物に比較して、より高い程度の修飾を示す化合物を示す。式（Ｉ）の例示的な化合物は、５μＭの濃度で３時間試験される。

【０８８４】
実施例Ｂ
ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ依存性細胞増殖の阻害
　この実施例は、本発明の例示的な化合物がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃを発現する腫瘍細胞株の増殖を阻害することを示す。
【０８８５】
　本発明の例示的な化合物によるＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの細胞阻害を、ＫＲａｓ活性の下流マーカーであるリン酸化ＥＲＫ（「ホスホＥＲＫ」）の量を測定することにより決定した。
【０８８６】
　ＮＣＩ－Ｈ３５８細胞（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－５８０７）は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃを発現しており、１０％ウシ胎仔血清、ペニシリン／ストレプトマイシンおよび１０ｍＭのＨＥＰＥＳを補足したＲＰＭＩ培地中で増殖させた。細胞をポリ－Ｄ－リシンコート９６ウェルプレートに５０，０００細胞／ウェルの濃度で播き、８～１２時間付着させた。次いで、０．５％ＤＭＳＯの最終濃度の希釈した化合物を加えた。３時間後、培地を取り除き、１５０μＬの４％ホルムアルデヒドを加え、プレートを２０分間インキュベートした。プレートをＰＢＳで洗浄し、１５０μＬの氷冷した１００％のメタノールを使用して１０分間透過処理を行った。１００μＬのＬｉｃｏｒブロッキング緩衝液（Ｌｉ－Ｃｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｌｉｎｃｏｌｎ　ＮＥ）を室温で１時間使用してプレートに対する非特異的抗体結合をブロックした。基本的には、陽性対照試料および細胞を含まない試料を、試験試料と並列処理した。
【０８８７】
　ホスホＥＲＫの量は、リン酸化型のＥＲＫに特異的な抗体を使用して、ＧＡＰＤＨの量と比較して決定された。検出に使用される一次抗体は、以下のように添加された：１：５００に希釈されたホスホＥＲＫ（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇのｃｓ９１０１）およびＬｉｃｏｒ　ｂｌｏｃｋ＋０．０５％ツイーン２０中で１：５０００に希釈されたＧＡＰＤＨ（ＭｉｌｌｉｐｏｒｅのＭＡＢ３７４）。プレートを室温で２時間インキュベートした。プレートを、ＰＢＳ＋０．０５％のＴｗｅｅｎ　２０で洗浄した。
【０８８８】
　一次抗体を可視化するために使用される二次抗体は、以下のように添加された：１：１０００に希釈された抗ウサギ６８０、およびＬｉｃｏｒ　ｂｌｏｃｋ＋０．０５％Ｔｗｅｅｎ　２０で１：１０００に希釈され、室温で１時間インキュベートされた抗マウス８００。プレートを、ＰＢＳ＋０．０５％のＴｗｅｅｎ　２０で洗浄した。ＰＢＳの１００μＬのアリコートを各ウェルに加え、プレートをＬＩＣＯＲ　ＡＥＲＩＵＳプレートリーダーで読み取った。
【０８８９】
　ｐＥＲＫ（Ｔｈｒ２０２／Ｔｙｒ２０４）シグナルをＧＡＰＤＨシグナルで正規化し、ＤＭＳＯ対照値のパーセントを計算した。用量反応曲線の４パラメータフィットを使用してＩＣ$_{50}$値を生成した。式（Ｉ）の例示的な化合物の結果を表１に示す。

【表６－１】

表１

例示的な化合物によるＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ媒介性細胞増殖の阻害

実施例番号	IC_{50}	実施例番号	IC_{50}
1	1917	124	1766
2	325	125	42
3	16000	126	15
4	3430	127	243
5	45	128	15
6	300	129	73
7	7	130	26
8	132	131	10000
9	142	132	145
10	2	133	10000
11	84	134	10000
12	31	135	6050
13	127	136	92
14	119	137	3350
15	50	138	7171
16	118	139	37
17	59	140	14

【表６－２】

18	50	141	50
19	2	142	1251
20	3	143	13
21	105	144	35
22	38	145	2
23	18	146	10000
24	109	147	23
25	13	148	6283
26	55	149	10000
27	30	150	10000
28	260	151	256
29	85	152	322
30	131	153	10000
31	33	154	221
32	137	155	585
33	79	156	134
34	45	157	23
35	27	158	68
36	44	159	10000
37	168	160	10000
38	338	161	11
39	544	162	590
40	496	163	110
41	216	164	153
42	18	165	158
43	4	166	26
44	15	167	60
45	205	168	65
46	94	169	60
47	30	170	19
48	270	171	22
49	62	172	18
50	53	173	31
51	19	174	20
52	23	175	134
53	17	176	30
54	14	177	51
55	90	178	63
56	28	179	224

【表６－３】

57	58	180	362
58	330	181	4
59	60	182	27
60	127	183	10000
61	70	184	10000
62	18	185	145
63	2845	186	10000
64	376	187	74
65	36	189	10000
66	12	190	10000
67	21	191	15
68	86	192	38
69	58	193	67
70	456	194	64
71	13	195	31
72	31	196	1727
73	593	197	165
74	1352	198	8000
75	1186	199	3396
76	3000	200	410
77	2	201	10000
78	13	202	10000
79	675	203	10000
80	2522	204	10000
81	1101	205	10000
82	618	206	1685
83	3500	207	6847
84	765	208	4
85	519	209	46
86	14	210	49
87	4376	211	2
88	77	212	7
89	28	213	62
90	26	214	2108
91	29	215	31
92	11	216	121
93	366	217	11
94	360	218	711
95	14	219	538

【表６－４】

96	200	220	22
97	2519	221	1931
98	10000	222	10000
99	444	223	10000
100	10000	224	10000
101	43	225	4927
102	12	226	10000
103	10000	227	5
104	699	228	230
105	10000	229	1
106	1541	230	1848
107	156	231	4283
108	37	232	10000
109	21	233	10000
110	725	234	10000
111	3918	235	10000
112	218	236	10000
113	13	237	230
114	2	238	379
115	76	239	5
116	31	240	10000
117	18	241	111
118	329	242	187
119	39	243	1205
120	976	244	88
121	63	245	4044
122	32	246	6470
123	3963	247	105

【０８９０】

本発明をその特定の実施形態と関連付けて説明してきたが、その実施形態はさらに修正が可能であり、本出願は、一般的に、本発明の原理に従った本発明の任意の変形、使用、または改変を包含することが意図され、本発明が属する技術内の既知のまたは日常的な実施の範囲に入り、上記に示されるおよび以下の添付の請求項の範囲に入る本質的な特徴に適用され得る本開示からの乖離を含むものと理解されよう。

フロントページの続き

(51)国際特許分類
C07D 519/00 (2006.01)

FI
A61K 31/519
C07D 519/00 311
C07D 519/00 301

(72)発明者 マークス，マシュー・アーノルド
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92127、サン・ディエゴ、ローン・ダブ・ストリート・10231
(72)発明者 クリステンセン，ジェームズ・ゲイル
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92130、サン・ディエゴ、カーウッド・コート・4276
(72)発明者 スミス，クリストファー・ロナルド
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92130、サン・ディエゴ、ウィンドブレイク・コート・3316
(72)発明者 フィッシャー，ジョン・ピー
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド気付
(72)発明者 バーンズ，アーロン・クレイグ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92128、サン・ディエゴ、マンレサ・コート・16954

審査官 石田 傑

(56)参考文献 特表2017－528488（JP，A）
国際公開第2018／064510（WO，A1）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，DB名)
C07D
CAplus／REGISTRY（STN）