

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B1)

(11)特許番号

特許第7511097号

(P7511097)

(45)発行日 令和6年7月4日(2024.7.4)

(24)登録日 令和6年6月26日(2024.6.26)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 C S P

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 35/00

請求項の数 10 (全465頁)

(21)出願番号 特願2023-579070(P2023-579070)

(86)(22)出願日 令和4年6月23日(2022.6.23)

(86)国際出願番号 PCT/IB2022/055827

(87)国際公開番号 WO2022/269531

(87)国際公開日 令和4年12月29日(2022.12.29)

審査請求日 令和6年3月14日(2024.3.14)

(31)優先権主張番号 63/215,435

(32)優先日 令和3年6月26日(2021.6.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/294,590

(32)優先日 令和3年12月29日(2021.12.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/350,495

最終頁に続く

(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 8 0 3 0 1 コロラド、
ボールダー、 ウォールナット ストリー
ト 3 2 0 0

(74)代理人 100133927

弁理士 四本 能尚

(74)代理人 100174447

弁理士 龍田 美幸

(74)代理人 100185960

弁理士 池田 理愛

(72)発明者 ブライアン ダニエル エリス

アメリカ合衆国 8 0 2 1 2 コロラド州
デンバー イエーツ・ストリート 2 7 3 6

最終頁に続く

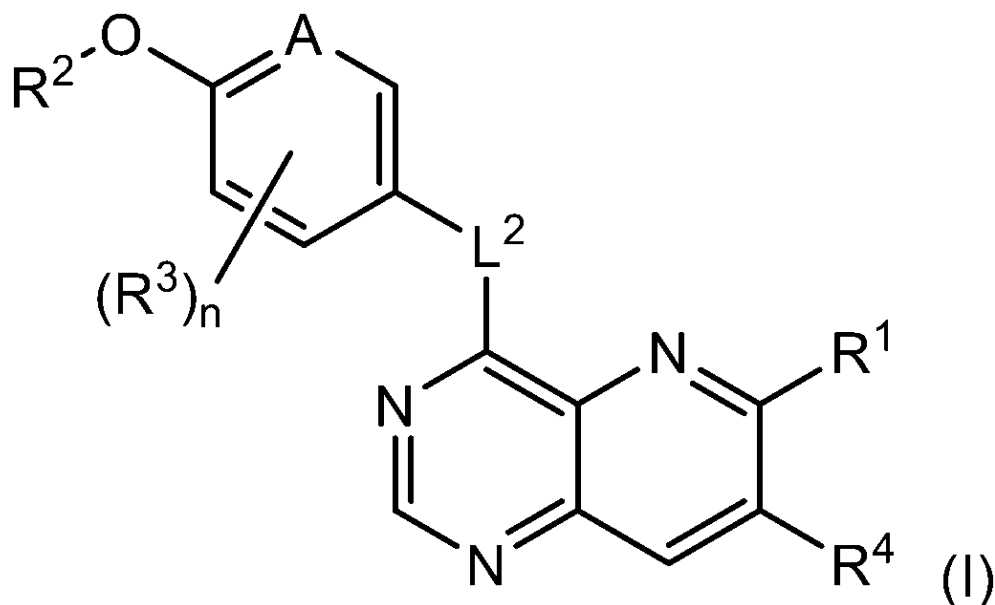
(54)【発明の名称】 H E R 2 変異阻害薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化 1】



10

またはその薬学的に許容できる塩

20

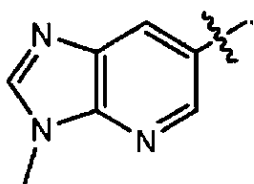
〔式中、

A は、炭素および窒素から選択され、A が炭素である場合、 R^3 は、A に結合してよく、

R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、N-メチル-3-アクリルアミド、およびプロパ-1-エン-2-イルからなる群から選択され、

R^2 は、

【化 2】



30

であり、

各 R^3 は、ハロゲン、メチル、ジフルオロメチル、およびトリフルオロメチルから独立に選択され、

R^4 は、水素、Cl、またはメトキシであり、

L^1 は、結合、 CHR^8 、O、 NR^8 および S からなる群から選択され、

L^2 は、NH および O から選択され、

R^5 は、 R^6 により置換されており、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エチニル、シクロプロピル、およびシクロブチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、N、O および S からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 4～10 員複素環であり、

40

R^6 は、シアノ、1-プロパー-2-エン-1-オン、1-(2-フルオロプロパー-2-エン-1-オン)、1-(2-メチルプロパー-2-エン-1-オン)、N-(N-メチルアクリルアミド)、1-ブター-2-イン-1-オン、ビニルスルホニル、および(ピシクロ[1.1.0]ブタン-1-イル)メタノンからなる群から選択され、

R^7 および R^8 は独立に、水素またはメチルであり、

n は、0、1 または 2 である〕。

50

【請求項 2】

R⁴が水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

各 R³が、フルオロ、クロロ、およびメチルからなる群から独立に選択され、n が、1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

R¹が、1-アクリロイルピペリジン-4-オレート、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、1- (ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ、1-アクリロイルピペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、1-アクリロイルピペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3- (トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブター-2-インアミド、N-エテンスルホンアミド、N-メチル-N-エテンスルホンアミド、N-メチル-3-アクリルアミド、N-メチル-N-アクリルアミド、プロパー-2-エン-1-オン、9-アクリロイル-3-オキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-7-イル、4-アクリロイル-3-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-エチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル、4- (ブター-2-イノイル) -3- (ジフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-6-メチルピペリジン-3-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル、2- (ブター-2-イノイル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4- (ブター-2-イノイル) -3-メチルピペラジン-1-イル、4- (ブター-2-イノイル) -3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4- (ブター-2-イノイル) -3- (メトキシメチル) ピペラジン-1-イル、4- (ブター-2-イノイル) -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、4- (ブター-2-イノイル) -3- (トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4- (2-フルオロアクリロイル) ピペラジン-1-イル、4- (ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) -3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4- (2-フルオロアクリロイル) -3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、1- (ブター-2-イノイル) -1, 6-ジアザスピ

10

20

30

40

50

ロ [3.3] ヘプタン-6-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-6-イル、8-(2-フルオロアクリロイル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、8-(ブタ-2-イノイル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、1-(ブタ-2-イノイル) アゼパン-4-イル、7-アクリロイル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-5-イル、3-アクリロイル-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル、8-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、8-(ブタ-2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、3-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル、4-シアノ-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、3-(ブタ-2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル、4-アクリロイル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル、1-アクリロイルアゼチジン-3-イル、4-アクリロイル-4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-7-イル、6-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-1-イル、4-アクリロイル-3-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)メチル、1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル、1-アクリロイル-5-シクロプロピルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-シクロブチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル、2-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル、5-アクリロイル-5, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-8-イル、5-(ブタ-2-イノイル)-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-エチニルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル、4-メタクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル、N-(1-ピロリジン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド、4-メタクリロイルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-2-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-6-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-4-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-6-イル、および8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-2-イルからなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項5】

式 (III) の化合物：

10

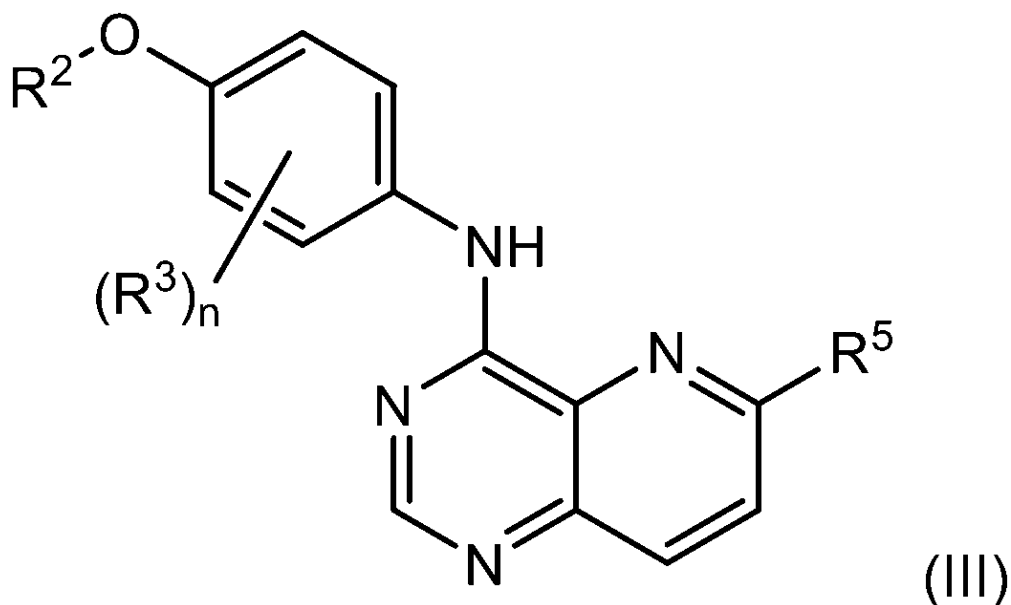
20

30

40

50

【化 4】



10

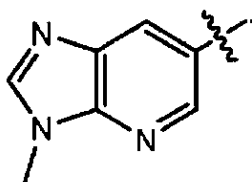
またはその薬学的に許容できる塩

20

【式中、

R²は、

【化 5】



であり、

30

各 R³は、ハロゲンおよびメチルから独立に選択され、

R⁵は、R⁶により置換されており、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エチニル、シクロプロピル、およびシクロブチルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよい、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～9員複素環であり、

R⁶は、1-プロパー-2-エン-1-オン、1-(2-フルオロプロパー-2-エン-1-オン)、1-(2-メチルプロパー-2-エン-1-オン)、および1-ブター-2-イン-1-オンからなる群から選択され、

nは、1または2である】。

【請求項 6】

40

R⁵が、1または2個の窒素ヘテロ原子を含有する6員単環式複素環であり、前記複素環が環窒素原子を介して結合しており、前記複素環がR⁶により置換されており、前記複素環が1または2個のメチル基で置換されていてもよい、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 7】

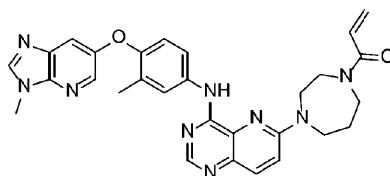
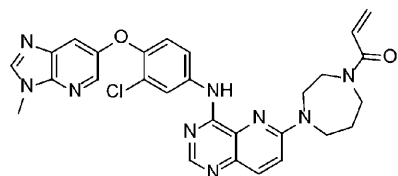
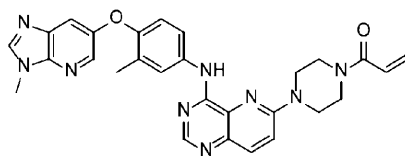
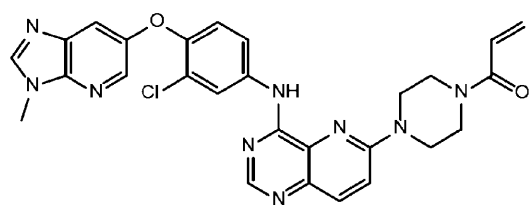
R⁶が1-プロパー-2-エン-1-オンである、請求項 5 または 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 8】

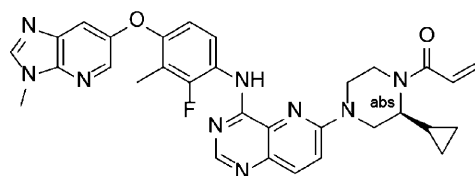
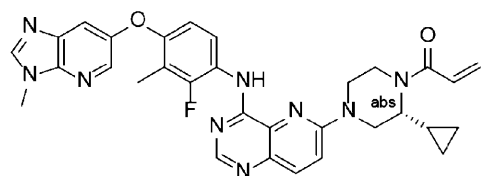
式 (I) の化合物が、

50

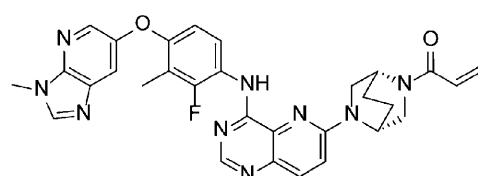
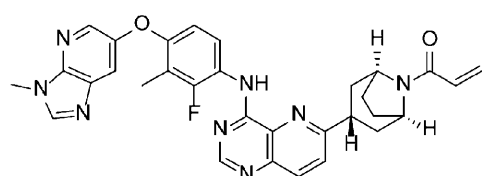
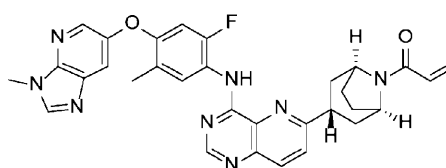
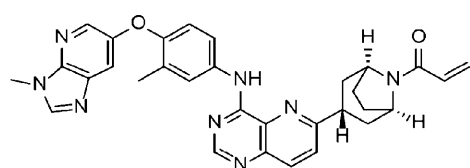
【化 6 - 1】



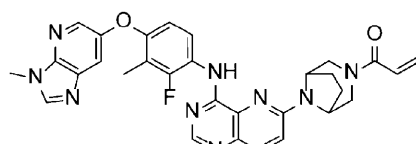
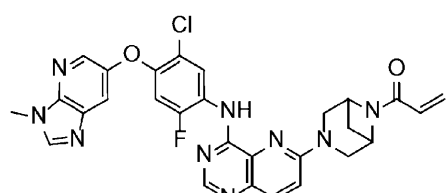
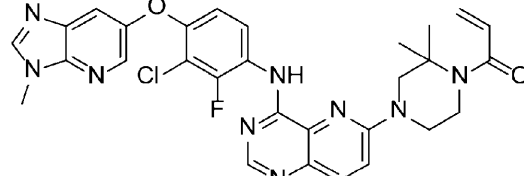
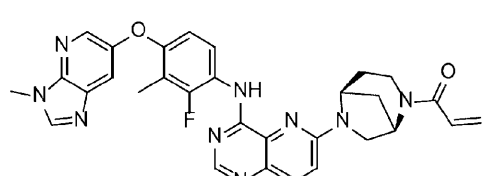
10



20



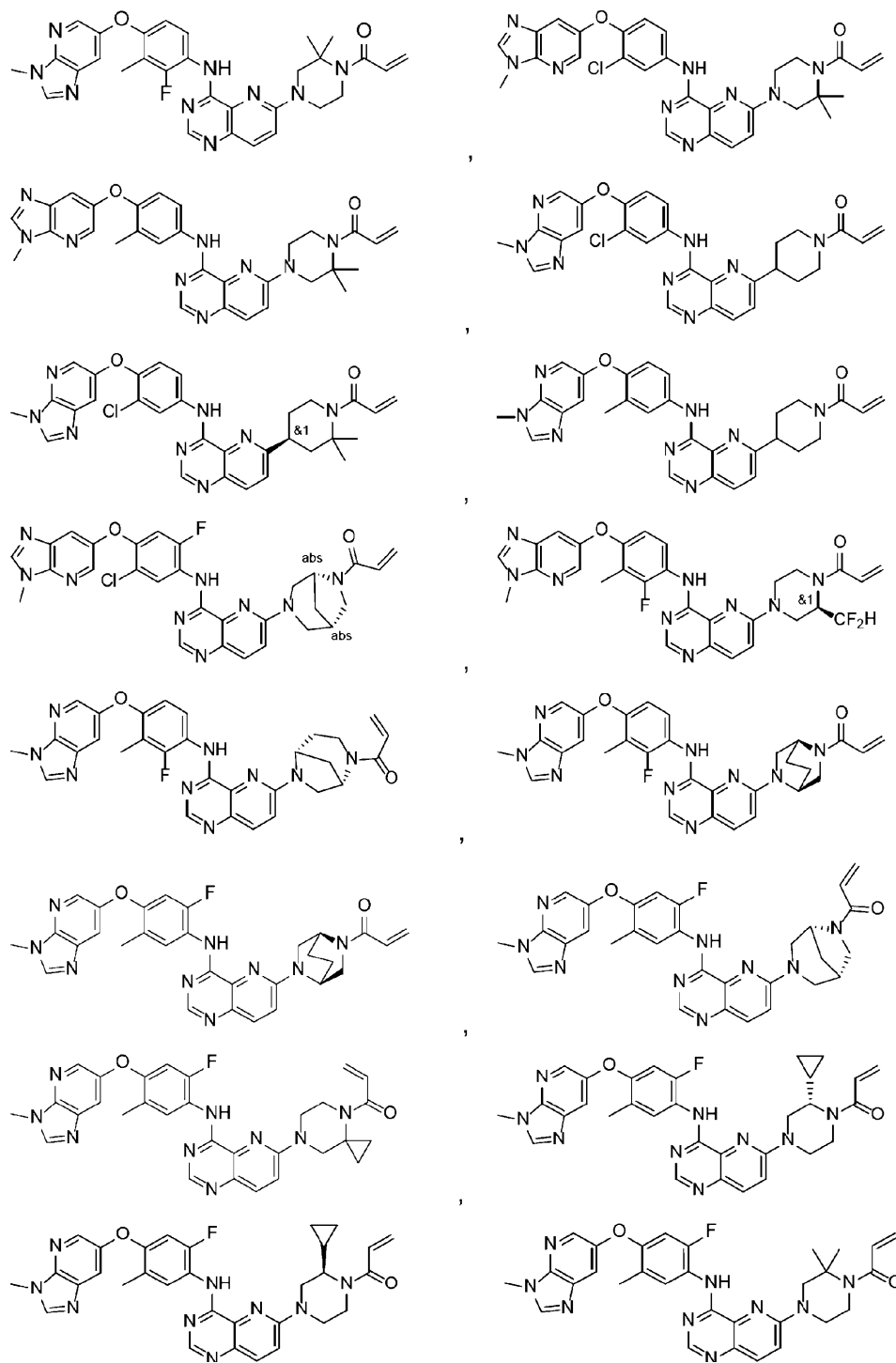
30



40

50

【化 6 - 2】



10

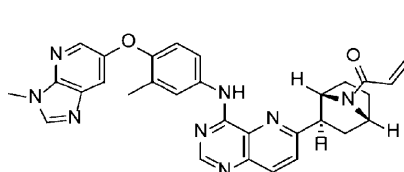
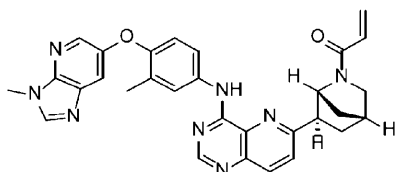
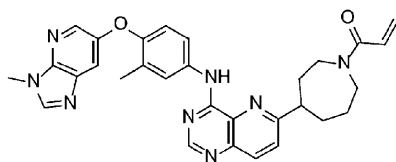
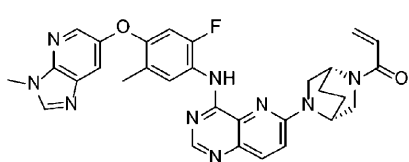
20

30

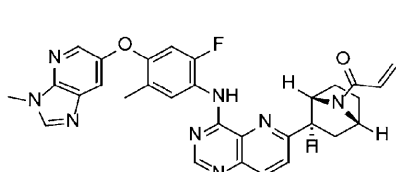
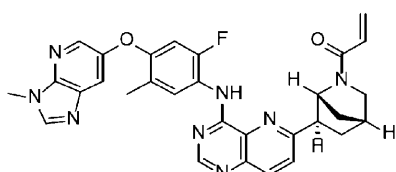
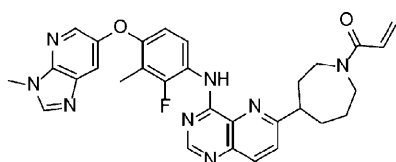
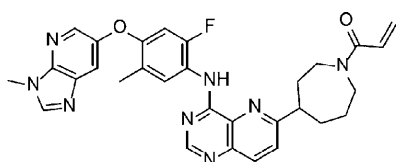
40

50

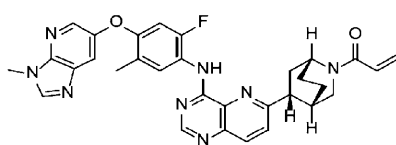
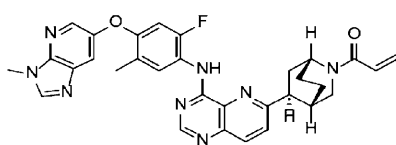
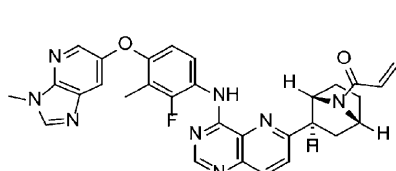
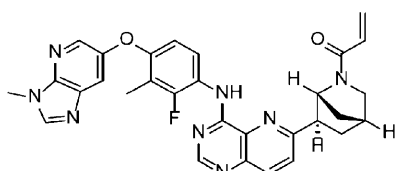
【化 6 - 3】



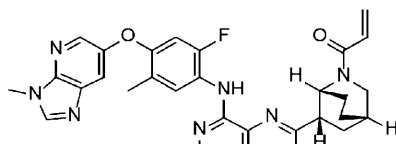
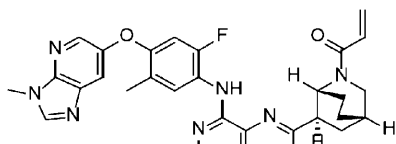
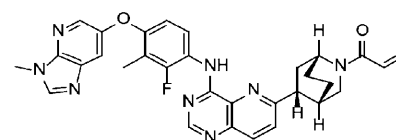
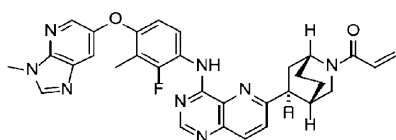
10



20



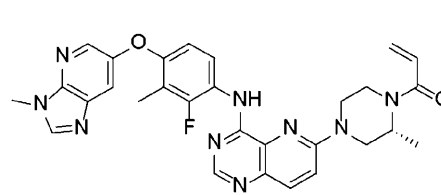
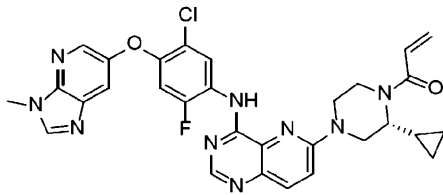
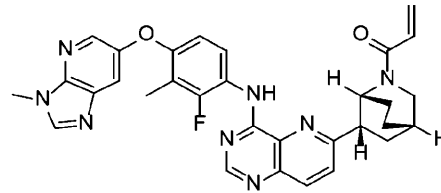
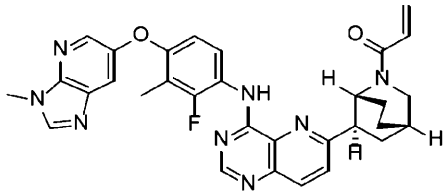
30



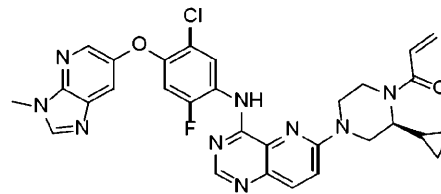
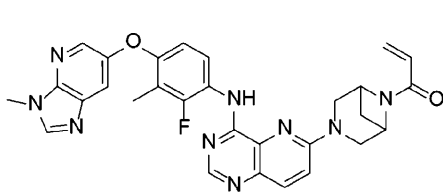
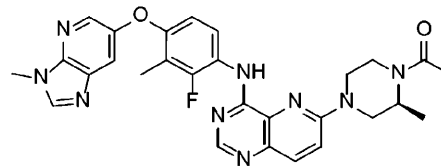
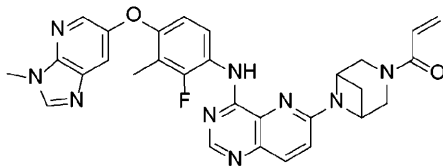
40

50

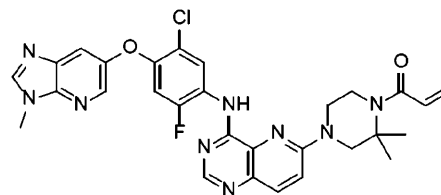
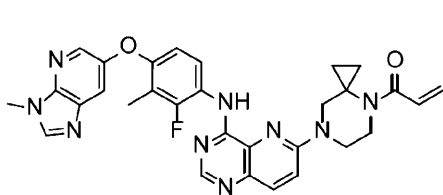
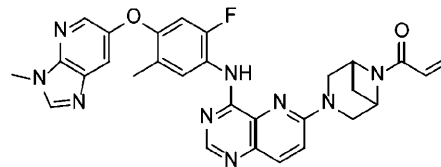
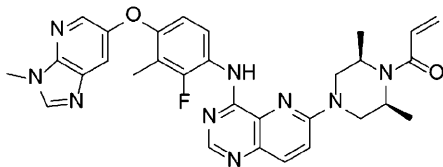
【化 6 - 4】



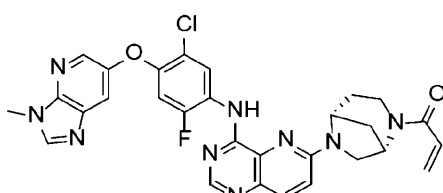
10



20



30



, および

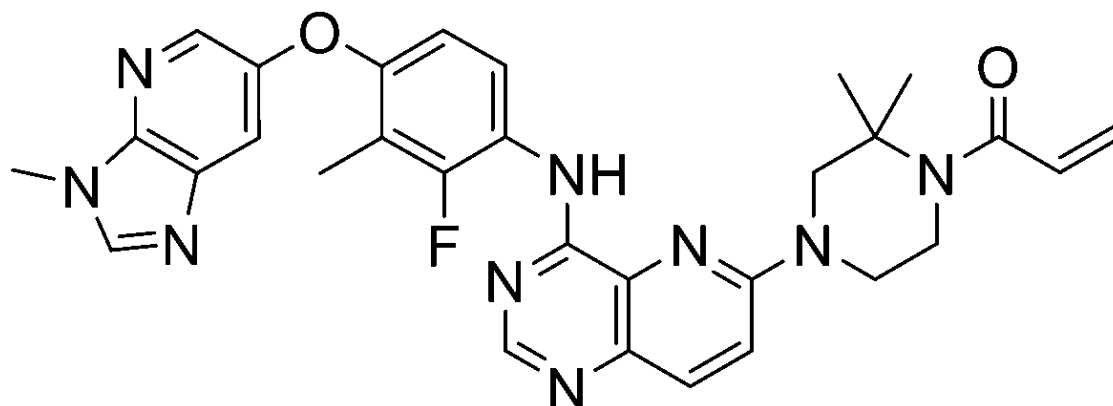
40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

下式を有する化合物：

【化 7】



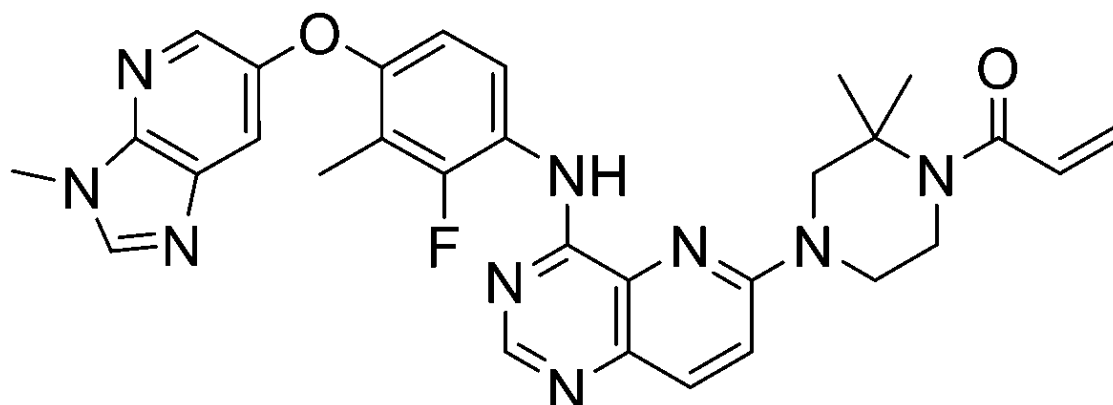
10

またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 10】

下式を有する化合物：

【化 7】



20

30

—

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表の参照

本出願は、E F S - W e b を介して電子出願されており、電子送信される配列表を、. t x t 形式で含む。 . t x t ファイルは、2022年6月13日に作成され、6KBのサイズを有する「P C 0 7 2 7 6 0 A _ S E Q _ L I S T I N G _ S T 2 5 . t x t」と標題された配列表を含む。この . t x t ファイルに含まれる配列表は、本明細書の一部であり、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0002】

発明の分野

本発明は、共有結合性 H E R 2 阻害薬として作用するピリド [3, 2-d] ピリミジン化合物に関する。本発明は、式 (I) の化合物およびその薬学的に許容できる塩、そのような化合物および塩を含む医薬組成物、ならびにその使用に関する。本発明はまた、本発明の化合物の調製およびそれらの調製における中間体、本発明の化合物を含有する組成物、ならびに対象におけるがんなどの異常な細胞増殖の処置を含む本発明の化合物の使用に関する。

【背景技術】

50

【0003】

現況技術の説明

ヒト上皮成長因子受容体2 (ErbB2、HER2としても公知) は、4つのキナーゼ (EGFR、ErbB2、ErbB3およびErbB4) のファミリーに属する受容体チロシンキナーゼである。腫瘍学におけるHER2増幅の役割は、特に乳房、胃、肺および結腸の癌において周知である。HER2増幅乳癌および肺癌は、転移して脳転移を発生させることも公知である。ツカチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、サピチニブ、ボジオチニブ、カネルチニブ、TAK-285およびバルリチニブなどのHER2阻害薬が公知であるが、それらのHER2阻害薬のすべてが選択的であるわけではない。加えて、トラスツズマブおよびペルツズマブなどのHER2陽性がんのために使用されるモノクローナル抗体が存在する。

10

【0004】

HER2遺伝子における活性化変異がますます報告されるようになっている。HER2変異の1つの共通のタイプは挿入変異である。頻繁に起こる挿入変異は、エクソン20におけるHER2 YVMA変異である。HER2変異がんは、転移して脳転移を発生させることも公知である。Subramanian, Janakiramanら、「Emergence of ErbB2 Mutation as a Biomarker and an Actionable Target in Solid Cancers」、The Oncologist. 24 (12) (2019) : e1303~e1314頁; およびOffin, Michaelら、「Frequency and outcomes of Brain Metastases in Patients with HER2-Mutant Lung Cancers」、Cancer. 125 (24) (2019) : 4380~4387頁を参照されたい。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

HER2変異がんまたは他の増殖性疾患もしくは病態を処置するために有用であり得る選択的HER2変異阻害薬などの新規の活性プロファイルを有するHER2変異阻害薬を発見することが依然として必要とされている。さらに、脳浸透性HER2変異阻害薬が、HER2変異増幅またはHER2変異陽性がんからの脳転移を含む、HER2増幅またはHER2陽性がんからの脳転移の処置において有用であり得る。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、一部では、式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩を提供する。そのような化合物は、HER2変異を含むHER2の活性を共有結合性阻害し、それにより、生物学的機能をもたらし得る。一部の実施形態では、本発明は、HER2変異について選択的である化合物を提供する。一部の実施形態では、本発明は、EGFRを阻害するためのそれらの親和性よりも大きな、HER2およびHER2変異を阻害するための親和性を有する化合物を提供する。一部の実施形態では、本発明は、HER2陽性またはHER2増幅がんからの脳転移の活性を阻害し得る化合物を提供する。さらなる一実施形態では、本発明は、HER2変異陽性またはHER2変異増幅がんからの脳転移の活性を阻害し得る化合物を提供する。本発明の化合物または塩を単独で、または追加の抗がん治療薬との組合せで含む医薬組成物および医薬も提供する。

40

【0007】

本発明はまた、一部では、本発明の化合物、薬学的に許容できる塩および組成物を調製するための方法、ならびに上述のものを使用する方法を提供する。

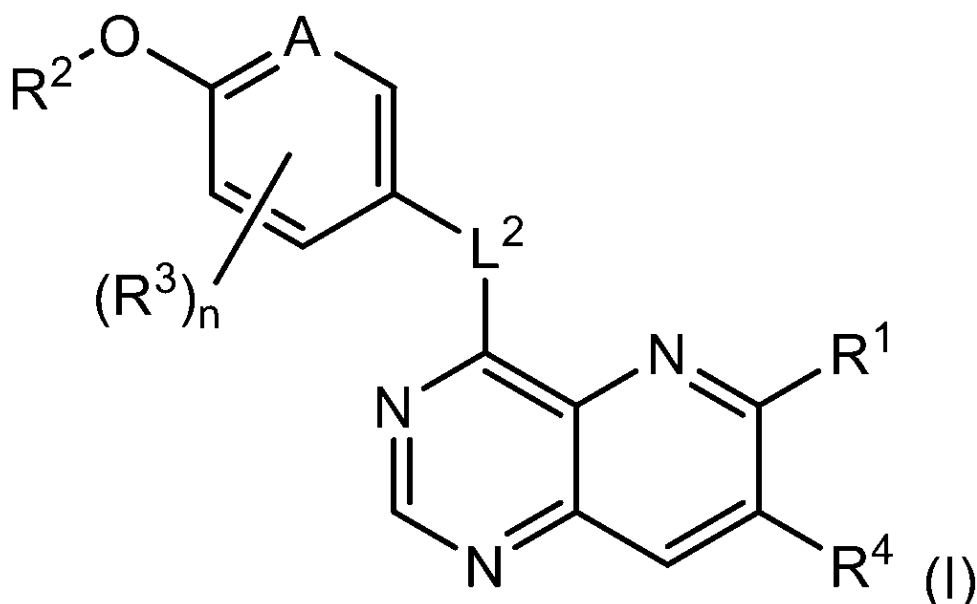
【0008】

一態様では、本発明は、式(I)の化合物：

【0009】

50

【化 1】



またはその薬学的に許容できる塩〔式中、A、L₁、L₂、R¹、R²、R³、R⁴およびnは、本明細書において定義されているとおりである〕を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。さらなる一態様では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる添加剤とを含む医薬組成物を提供する。いっそうさらなる一態様では、医薬組成物は2つ以上の薬学的に許容できる添加剤を含む。

【0011】

別の態様では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む、HER2変異の阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬組成物を提供する。

【0012】

別の態様では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む、HER2の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬組成物を提供する。さらなる一態様では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む、HER2変異の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬組成物を提供する。

【0013】

本発明はまた、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を対象に投与することを含む治療方法および使用を提供する。

【0014】

別の態様では、本発明は、そのような処置を必要とする対象の処置において使用するための、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。一部の実施形態では、本発明は、対象における異常な細胞増殖、特にがんの処置において使用するための式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0015】

別の態様では、本発明は、医薬、特に、がんなどの異常な細胞増殖を処置するための医薬として使用するための式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0016】

また別の態様では、本発明は、HER2変異の阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬を製造するための、本明細書において記載される実施形態のいずれか

において定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

【0017】

また別の態様では、本発明は、HER2の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬を製造するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかにおいて定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。さらなる一態様では、本発明は、HER2変異の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬を製造するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかにおいて定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

10

【0018】

また別の態様では、本発明は、HER2変異の阻害薬が適応とされる疾患または病態の処置において使用するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかにおいて定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0019】

また別の態様では、本発明は、HER2の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態の処置において使用するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかにおいて定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。さらなる一態様では、本発明は、HER2変異の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態の処置において使用するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかにおいて定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

20

【0020】

別の態様では、本発明は、がんの処置において使用するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかにおいて定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0021】

別の態様では、本発明は、医薬として使用するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかにおいて定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

30

【0022】

別の態様では、本発明は、治療において使用するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかにおいて定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0023】

また別の態様では、本発明は、HER2の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態の処置において使用するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかにおいて定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。さらなる一態様では、本発明は、HER2変異の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態の処置において使用するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかにおいて定義されているとおりの式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

40

【0024】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象において異常な細胞増殖、特にがんを処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。式（Ⅰ）の化合物は、単一の薬剤として投与することもできるし、または他の抗がん治療薬との、特に、特定のがんに適切な標準治療薬と組み合わせて投与することもできる。

【0025】

別の態様では、本発明は、異常な細胞増殖、特にがんを処置するための方法であって、

50

治療有効量の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0026】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者において異常な細胞増殖、特にがんを処置する、または軽快させるための方法であって、前記患者に、式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0027】

別の態様では、本発明は、対象においてHER2変異により媒介される障害を処置するための方法であって、前記対象に、式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、前記障害、特にがんを処置するために有効である量で投与することを含む方法を提供する。

10

【0028】

別の態様では、本発明は、対象においてHER2増幅またはHER2陽性がんからの脳転移により媒介される障害を処置するための方法であって、前記対象に、式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、前記障害を処置するために有効である量で投与することを含む方法を提供する。

【0029】

別の態様では、本発明は、HER2変異により調節される疾患または障害を処置または予防するための方法であって、そのような処置を必要とする哺乳類に、有効量の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

20

【0030】

別の態様では、本発明は、HER2増幅またはHER2陽性がんからの脳転移により調節される疾患または障害を処置または予防するための方法であって、そのような処置を必要とする哺乳類に、有効量の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0031】

さらなる一態様では、本発明は、それを必要とする対象において異常な細胞増殖、特にがんを処置するための方法であって、前記対象に、ある量の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ある量の追加の抗がん治療薬と組み合わせて投与することを含み、それらの量と一緒に、前記異常な細胞増殖の処置において有効である方法を提供する。

30

【0032】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者においてHER2変異活性を阻害する方法であって、前記患者に、式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0033】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者において、HER2増幅またはHER2陽性がんからの脳転移活性を阻害する方法であって、前記患者に、式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0034】

下記の本発明の化合物の実施形態のそれぞれを、組み合わせる実施形態と矛盾しない本明細書において記載される本発明の化合物の1つまたは複数の他の実施形態と組み合わせることができる。

40

【0035】

加えて、本発明を説明する下の実施形態のそれぞれが、その範囲内に、本発明の化合物の薬学的に許容できる塩を企図している。したがって、「またはその薬学的に許容できる塩」という語句は、その反対のことが明確に示されていない限り、本明細書において記載される化合物のすべての説明において暗示されている。

【0036】

ヒト処置に有用である他に、式（Ⅰ）の化合物は、コンパニオン動物、外来動物および

50

家畜の獣医学的処置にも有用である。

【発明を実施するための形態】

【0037】

本明細書に含まれる本発明の好ましい実施形態および実施例の次の詳細な説明を参照することにより、本発明はより容易に理解され得る。本明細書において使用される専門用語は、具体的な実施形態を記載することだけを目的としたものであり、限定的であることを意図したものではないことは理解されるべきである。さらに、本明細書において具体的に定義されていない限り、本明細書において使用される専門用語は、関連分野において公知のとおりその従来の意味が与えられていることは理解されるべきである。援用される文献および同様の材料の1つまたは複数、これに限定されないが、定義された用語、用語の使用、記載の技術、または同様のものを含めて、本出願と異なる、または矛盾する場合、本出願が優先される。

10

【0038】

定義

本明細書において使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、別段に示されていない限り、複数形の言及も含む。例えば、「a」置換基には、1個または複数の置換基が含まれる。

【0039】

本明細書において記載される発明は、本明細書に具体的に開示されていないいずれかの要素の非存在下でも適切に実行することができる。したがって、例えば、本明細書のそれぞれの事例において、「含む」、「から本質的になる」、および「からなる」という用語のいずれも、他の2つの用語のいずれかと交換することができる。

20

【0040】

本発明の化合物は、式(I)、式(Ia)、式(II)または式(III)の化合物、さらには実施例のすべてを意味する。

【0041】

「アルキル」は、本明細書において使用される場合、指定の数の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖基を含む飽和一価脂肪族炭化水素ラジカルを意味する。

【0042】

一部のアルキル部分、例えば、メチル(「Me」)、エチル(「Et」)、プロピル(「Pr」)およびブチル(「Bu」)は略されており、さらなる略語が、化合物の具体的な異性体、例えば、1-プロピルまたはn-プロピル(「n-Pr」)、2-プロピルまたはイソプロピル(「i-Pr」)、1-ブチルまたはn-ブチル(「n-Bu」)、2-メチル-1-プロピルまたはイソブチル(「i-Bu」)、1-メチルプロピルまたはs-ブチル(「s-Bu」)、1,1-ジメチルエチルまたはt-ブチル(「t-Bu」)および同様のものを表すために使用されている。略語は時には、元素の略語および化学構造と併せて、例えば、メタノール(「MeOH」)またはエタノール(「EtOH」)で使用される。

30

【0043】

置換基が2個の基の組合せとして定義される場合(例えば、アルコキシアルキル)、該当する部分は常に、挙げられている2個の基の2番目(この場合はアルキル)を介して結合している。したがって、例えば、エトキシメチルは $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{---O---CH}_2\text{---}$ に対応する。

40

【0044】

「複素環」または「複素環式」または「ヘテロシクリル」は、本明細書において使用される場合、指定の数の環原子を含有し、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を環員として含有し、環S原子が1または2個のオキソ基により置換されていてもよく(すなわち、qが0、1または2である S(O)_q)、複素環式環が、CまたはNであってよい環原子を介して基礎分子に連結している非芳香族飽和環系を意味するため、に互換的に使用され得る。複素環式環は、1つまたは複数の他の複素環式または炭素環式

50

環に対してスピロ環式、架橋、または縮合している環を含むが、ただし、基礎分子に対する結合点は、環系の複素環式部分の原子である。好ましくは、複素環式環は、N、O、およびS（O）_qから選択される1～4個のヘテロ原子を環員として、より好ましくは1～2個の環ヘテロ原子を含有するが、ただし、そのような複素環式環は、2個の隣接酸素原子を含有しないことを条件とする。

【0045】

複素環は典型的には、本明細書における定義に従って、3～10員ヘテロシクリル基、より好ましくは4～10または4～7員ヘテロシクリル基を含む。

【0046】

飽和複素環の例には、これに限定されないが、オキシラン（オキシラニル）、チイラン（チアラニル）、アジリジン（アジリジニル）、オキセタン（オキセタニル）、チエタン（チエタニル）、アゼチジン（アゼチジニル）、テトラヒドロフラン（テトラヒドロフラニル）、テトラヒドロチオフエン（テトラヒドロチオフエニル）、ピロリジン（ピロリジニル）、テトラヒドロピラン（テトラヒドロピラニル）、テトラヒドロチオピラン（テトラヒドロチオピラニル）、ピペリジン（ピペリジニル）、1,4-ジオキサン（1,4-ジオキサニル）、1,4-オキサチアラン（1,4-オキサチアラニル）、モルホリン（モルホリニル）、1,4-ジチアン（1,4-ジチアニル）、ピペラジン（ピペラジニル）、チオモルホリン（チオモルホリニル）、オキセパン（オキセパニル）、チエパン（チエパニル）、アゼパン（アゼパニル）、1,4-ジオキセパン（1,4-ジオキセパニル）、1,4-オキサチエパン（1,4-オキサチエパニル）、1,4-オキサアゼパン（1,4-オキサアゼパニル）、1,4-チエアゼパン（1,4-チエアゼパニル）、1,4-ジアゼパン（1,4-ジアゼパニル）、および1,4-ジチエパン（1,4-ジチエパニル）が含まれる。

【0047】

オキシ基がSに結合してスルホニル基を結合している場合、またはトリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアジンおよび同様のものなどの、ある特定のヘテロアリール環の場合を除いて、2個以下のN、OまたはS原子が通常は連続して連結していることは理解される。

【0048】

「アリール」は、本明細書において使用される場合、少なくとも1つの環が完全に共役したパイ電子系を含んでいる、芳香族性の周知の特徴を有する置換されていてもよい単環式または縮合二環式または多環式環系を意味する。

【0049】

「ヘテロアリール」は、本明細書において使用される場合、「アリール」において上で定義したとおりの指定の数の環原子を含有し、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を環員として芳香族環中に含む、芳香族性の周知の特徴を有する単環式または縮合二環式または多環式環系を意味する。ヘテロ原子の包含により、5員環、さらには6員環において芳香族性が可能になる。典型的には、ヘテロアリール基は、5～12個の環原子（「5～12員ヘテロアリール」）、より好ましくは5～10個の環原子（「5～10員ヘテロアリール」）を含有する。好ましい一実施形態では、ヘテロアリール基は、9～10員（「9～10員ヘテロアリール」）を含有する。ヘテロアリール環は、芳香族性が維持されるように、ヘテロ芳香族環の環原子を介して基礎分子に結合している。したがって、6員ヘテロアリール環は、環C原子を介して基礎分子に結合することができる一方で、5員ヘテロアリール環は、環CまたはN原子を介して基礎分子に結合することができる。ヘテロアリール基は、別のアリールもしくはヘテロアリール環に縮合している、または飽和もしくは部分不飽和の炭素環式もしくはヘテロ環式環に縮合していることもある。非置換ヘテロアリール基の例には、これに限定されないが、単環式ヘテロアリール基、例えば、ピロール（ピロリル）、フラン（フラニル）、チオフエン（チオフエニル）、ピラゾール（ピラゾリル）、イミダゾール（イミダゾリル）、イソオキサゾール（イソオキサゾリル）、オキサゾール（オキサゾリル）、イソチアゾール（イソチアゾリル）、

チアゾール（チアゾリル）、1, 2, 3-トリアゾール（1, 2, 3-トリアゾリル）、1, 3, 4-トリアゾール（1, 3, 4-トリアゾリル）、1-オキサ-2, 3-ジアゾール（1-オキサ-2, 3-ジアゾリル）、1-オキサ-2, 4-ジアゾール（1-オキサ-2, 4-ジアゾリル）、1-オキサ-2, 5-ジアゾール（1-オキサ-2, 5-ジアゾリル）、1-オキサ-3, 4-ジアゾール（1-オキサ-3, 4-ジアゾリル）、1-チア-2, 3-ジアゾール（1-チア-2, 3-ジアゾリル）、1-チア-2, 4-ジアゾール（1-チア-2, 4-ジアゾリル）、1-チア-2, 5-ジアゾール（1-チア-2, 5-ジアゾリル）、1-チア-3, 4-ジアゾール（1-チア-3, 4-ジアゾリル）、テトラゾール（テトラゾリル）、ピリジン（ピリジニル）、ピリダジン（ピリダジニル）、ピリミジン（ピリミジニル）およびピラジン（ピラジニル）、ならびに縮合ヘテロアリアル基、例えば、ベンゾフラン（ベンゾフラニル）、ベンゾチオフエン（ベンゾチオフエニル）、インドール（インドリル）、ベンゾイミダゾール（ベンゾイミダゾリル）、インダゾール（インダゾリル）、ベンゾトリアゾール（ベンゾトリアゾリル）、ピロロ [2, 3-b] ピリジン（ピロロ [2, 3-b] ピリジニル）、ピロロ [2, 3-c] ピリジン（ピロロ [2, 3-c] ピリジニル）、ピロロ [3, 2-c] ピリジン（ピロロ [3, 2-c] ピリジニル）、ピロロ [3, 2-b] ピリジン（ピロロ [3, 2-b] ピリジニル）、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン（イミダゾ [4, 5-b] ピリジニル）、イミダゾ [4, 5-c] ピリジン（イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル）、ピラゾロ [4, 3-d] ピリジン（ピラゾロ [4, 3-d] ピリジニル）、ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン（ピラゾロ [4, 3-c] ピリジニル）、ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン（ピラゾロ [3, 4-c] ピリジニル）、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン（ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル）、イソインドール（イソインドリル）、インダゾール（インダゾリル）、プリン（プリニル）、インドリジン（インドリジニル）、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン（イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン（イミダゾ [1, 5-a] ピリジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル）、ピロロ [1, 2-b] ピリダジン（ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル）、イミダゾ [1, 2-c] ピリミジン（イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル）、キノリン（キノリニル）、イソキノリン（イソキノリニル）、シンノリン（シンノリニル）、キナゾリン（キナゾリニル）、キノキサリン（キノキサリニル）、フタラジン（フタラジニル）、1, 5-ナフチリジン（1, 5-ナフチリジニル）、1, 6-ナフチリジン（1, 6-ナフチリジニル）、1, 7-ナフチリジン（1, 7-ナフチリジニル）、1, 8-ナフチリジン（1, 8-ナフチリジニル）、2, 6-ナフチリジン（2, 6-ナフチリジニル）、2, 7-ナフチリジン（2, 7-ナフチリジニル）、ピリド [3, 2-d] ピリミジン（ピリド [3, 2-d] ピリミジニル）、ピリド [4, 3-d] ピリミジン（ピリド [4, 3-d] ピリミジニル）、ピリド [3, 4-d] ピリミジン（ピリド [3, 4-d] ピリミジニル）、ピリド [2, 3-d] ピリミジン（ピリド [2, 3-d] ピリミジニル）、ピリド [2, 3-b] ピラジン（ピリド [2, 3-b] ピラジニル）、ピリド [3, 4-b] ピラジン（ピリド [3, 4-b] ピラジニル）、ピリミド [5, 4-d] ピリミジン（ピリミド [5, 4-d] ピリミジニル）、ピラジノ [2, 3-b] ピラジン（ピラジノ [2, 3-b] ピラジニル）、およびピリミド [4, 5-d] ピリミジン（ピリミド [4, 5-d] ピリミジニル）が含まれる。ヘテロアリアル基は、本明細書にさらに記載されているとおり、非置換であるか、または置換されている。

【0050】

「アクリルアミド」は、本明細書において使用される場合、 $\text{CH}_2=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 基を意味し、この基は、窒素を介して $\text{CH}_2=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$ で、または炭素を介して $-\text{CHCHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ で結合してよい。アクリルアミド基は、N-メチル-3-アクリルアミド $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ など、置換されていてもよい。

【0051】

10

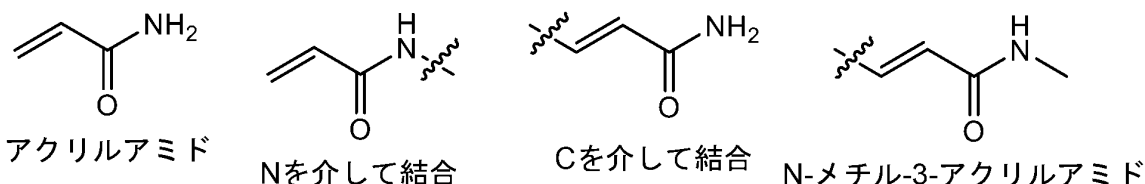
20

30

40

50

【化2】



【0052】

「ハロゲン」または「ハロ」は、本明細書において使用される場合、フルオロ、クロロ、ブromoおよびヨード（F、Cl、Br、I）を意味する。好ましくは、ハロは、フルオロまたはクロロ（FまたはCl）を指す。

10

【0053】

「オキソ」は、本明細書において使用される場合、二重結合した酸素（=O）を指す。

【0054】

「ビニルスルホニル」は、本明細書において使用される場合、 $-S(=O)_2CH=CH_2$ 基を意味する。

【0055】

「任意選択の」または「任意選択で」は、続いて記載される事象または状況が起こってもよいが、起こらなくてもよいことを意味し、その記載は、その事象または状況が起こる場合と、起こらない場合とを含む。

20

【0056】

「置換されていてもよい（optionally substituted）」および「置換または非置換」という用語は、記載されている特定の基が非水素置換基を有し得ないこと（すなわち、非置換）、またはその基が1個もしくは複数の非水素置換基を有し得ること（すなわち、置換）を示すために互換的に使用される。別段に指定されていない限り、存在し得る置換基の総数は、記載されている基の非置換形態上に存在しているH原子の数と等しい。オキソ（=O）置換基など、任意選択の置換基が二重結合を介して結合している場合、その基が2つの利用可能な原子価を占有するため、含まれる他の置換基の総数は2つ低減される。任意選択の置換基が代替物のリストから独立に選択される場合、選択される基は同じであるか、または異なる。本開示を通じて、任意選択の置換基の数および性質は、そのような置換が化学的意味を成す程度に限定されることは理解されるであろう。

30

【0057】

往々にして、「1個または複数」の置換基により置換されていてもよいと本明細書において記載される基は、1～4個のそのような置換基により置換されていてもよく、好ましくは1～3個により置換されていてもよく、より好ましくは1～2個により置換されていてもよい。ある基が、任意選択の置換基のリストの「1個または複数により置換されていてもよい」という本明細書における詳述は、そのような任意選択の置換基の「1～4個により置換されていてもよい」、「1～3個により置換されていてもよい」、「1～2個により置換されていてもよい」、「1、2、3または4個により置換されていてもよい」、「1、2または3個により置換されていてもよい」または「1または2個により置換されていてもよい」により置き換えられ得る。

40

【0058】

置換基が群から「独立に選択される」と記載されているならば、各置換基は、他とは独立して選択される。したがって、各置換基は他の置換基と同一でも、または異なってもよい。

【0059】

「薬学的に許容できる」は、本明細書において使用される場合、その物質または組成物が、製剤を構成する他の成分、および／またはそれで処置される哺乳類と化学的および／

50

または毒物学的に適合性であることを意味する。

【0060】

「HER2変異」は、本明細書において使用される場合、HER2受容体チロシンプロテインキナーゼにおける1つまたは複数の変異を意味する。ある特定の実施形態では、HER2変異は、HER2のエクソン20でのYVMA（配列番号2）挿入である（「HER2-YVMA」）。HER2変異は、HER2受容体チロシンプロテインキナーゼにおける1つまたは複数の変異を意味し得る。

【0061】

機能的に定義される受容体リガンドまたは酵素阻害薬を説明するための「選択的」は、本明細書において使用される場合、同じファミリーにおける他の受容体または酵素サブタイプと比較した場合に、定義された受容体または酵素サブタイプについて選択的であることを意味する。例えば、選択的HER2変異阻害薬は、EGFR酵素サブタイプよりも強力に、HER2-YVMA（配列番号2）挿入酵素サブタイプを阻害する化合物である。そのような選択性は、一実施形態では、少なくとも2倍（従来の結合アッセイを使用して測定された場合に）、または別の実施形態では、少なくとも10倍、または、さらなる実施形態では、少なくとも100倍である。

【0062】

本出願を通じて使用される追加の略語には、およそ（「～」）、アセチル（「Ac」）、アセトニトリル（「ACN」）、アセトキシ（「AcO」または「OAc」）、水性（「aq」）、ベンジル（「Bn」）、塩化メチレン／ジクロロメタン／CH₂Cl₂（「DCM」）、ジエチルアミン（「DEA」）、ジイソプロピルエチルアミン（「DIEA」）、N,N-ジメチルアセトアミド（「DMA」）、4-ジメチルアミノピリジン（「DMAP」）、N,N-ジメチルホルムアミド（「DMF」）、ジメチルスルホキシド（「DMSO」）、酢酸エチル（「EtOAc」）、時（「h」）、1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（「HATU」）、酢酸（「HOAc」または「AcOH」）、イソプロピルアルコール（「IPA」）、分（「min」）、質量分析法（「MS」）、メチルtert-ブチルエーテル（「MTBE」）、フェニル（「Ph」）、保持画分（「Rf」）、保持時間（「rt」）、飽和（「sat.」）、超臨界流体クロマトグラフィー（「SFC」）、プロピルホスホン酸無水物（「T3P」）、トリフルオロ酢酸（「TFA」）、テトラヒドロフラン（「THF」）、薄層クロマトグラフィー（「TLC」）が含まれる。

【0063】

環系の中に引かれている結合（明らかな頂点で連結されるのとは対照的に）は、その結合が、好適な環原子のいずれかに結合し得ることを示している。結合を横切る波線（

【0064】

【化3】



）は結合点を示している。

【0065】

HER2変異阻害薬化合物

一態様では、本発明は、式（I）の化合物：

【0066】

10

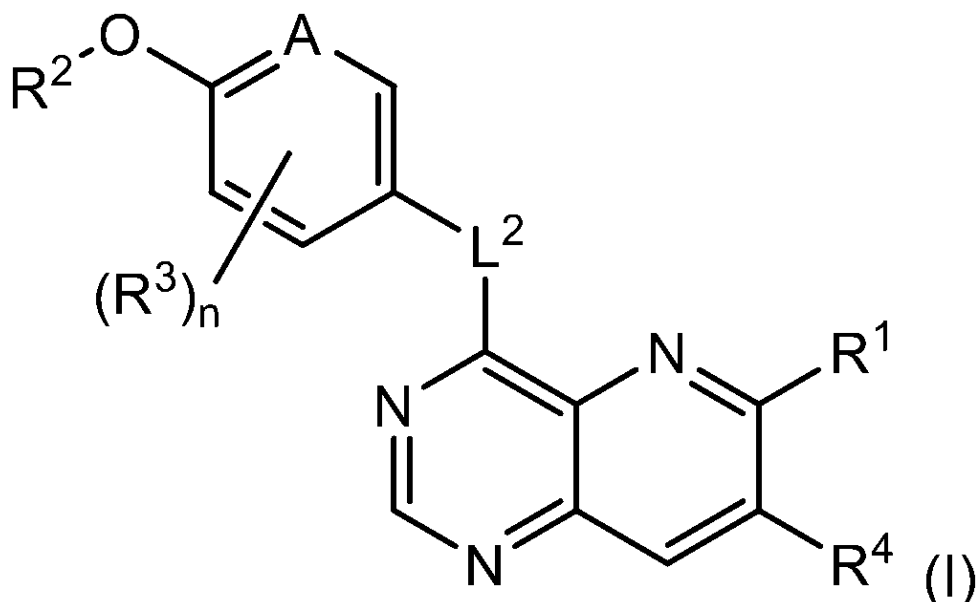
20

30

40

50

【化 4】



10

またはその薬学的に許容できる塩を提供する

20

〔式中、

A は、炭素および窒素から選択され、A が炭素である場合、 R^3 は、A に結合していてもよく、

R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、N-メチル-3-アクリルアミド、およびプロパ-1-エン-2-イルからなる群から選択され、

R^2 は、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、N、O および S から選択される 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含有する 9～10 員二環式ヘテロアリールであり、

各 R^3 は、ハロゲン、メチル、ジフルオロメチル、およびトリフルオロメチルから独立に選択され、

30

R^4 は、水素、クロロ、またはメトキシであり、

L^1 は、結合、 CHR^8 、O、 NR^8 および S からなる群から選択され、

L^2 は、NH および O から選択され、

R^5 は、1 個の R^6 により置換されており、加えて、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エチニル、シクロプロピル、およびシクロブチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、N、O および S からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 4～10 員複素環であり、

R^6 は、シアノ、1-プロパ-2-エン-1-オン、1-(2-フルオロプロパ-2-エン-1-オン)、1-(2-メチルプロパ-2-エン-1-オン)、N-(N-メチルアクリルアミド)、1-ブタ-2-イン-1-オン、ビニルスルホニル、および(ビシクロ[1.1.0]ブタン-1-イル)メタノンからなる群から選択され、

40

R^7 および R^8 は独立に、水素またはメチルであり、

n は、0、1 または 2 である〕。

【0067】

式 (I) の好ましい一実施形態では、A は、炭素であり、 R^3 は、A に結合していてもよい。

【0068】

式 (I) の好ましい一実施形態では、 L^2 は、NH である。

【0069】

50

式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 N -メチル-3-アクリルアミド、およびプロパー-1-エン-2-イルからなる群から選択される。式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレート、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル、1- (ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ、1-アクリロイルピペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、1-アクリロイルピペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3- (トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、 N -アクリルアミド、 N -ブター-2-インアミド、 N -エテンスルホンアミド、 N -メチル- N -エテンスルホンアミド、 N -メチル-3-アクリルアミド、 N -メチル- N -アクリルアミド、プロパー-2-エン-1-オン、9-アクリロイル-3-オキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-7-イル、4-アクリロイル-3-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-エチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル、4- (ブター-2-イノイル) -3- (ジフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-6-メチルピペリジン-3-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル、2- (ブター-2-イノイル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4- (ブター-2-イノイル) -3-メチルピペラジン-1-イル、4- (ブター-2-イノイル) -3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4- (ブター-2-イノイル) -3- (メトキシメチル) ピペラジン-1-イル、4- (ブター-2-イノイル) -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、4- (ブター-2-イノイル) -3- (トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4- (2-フルオロアクリロイル) ピペラジン-1-イル、4- (ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) -3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4- (2-フルオロアクリロイル) -3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、1- (ブター-2-イノイル) -1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-6-イル、8- (2-フルオロアクリロイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-

10

20

30

40

50

3-イル、8-(ブター2-イノイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、1-(ブター2-イノイル)アゼパン-4-イル、7-アクリロイル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、3-アクリロイル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、8-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、8-(ブター2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、3-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、4-シアノ-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、3-(ブター2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、4-アクリロイル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、1-アクリロイルアゼチジン-3-イル、4-アクリロイル-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル、6-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル、4-アクリロイル-3-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)メチル、1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル、1-アクリロイル-5-シクロプロピルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-シクロブチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル、2-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル、5-アクリロイル-5, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-イル、5-(ブター2-イノイル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-エチニルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル、4-メタクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル、N-(1-ピロリジン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド、4-メタクリロイルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-6-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、および8-アクリロイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イルからなる群から選択される。

【0070】

式(I)の一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、N-メチル-3-アクリルアミド、およびプロパー-1-エン-2-イルからなる群から選択される。式(I)の一実施形態では、 R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレート、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル、1-(ビシクロ[1.1.0]ブタン-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、4-アクリロイルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ、1-アクリロイルピペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-5-イル、1-アクリロイルピペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-

1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブター-2-インアミド、N-エテンスルホンアミド、N-メチル-N-エテンスルホンアミド、N-メチル-3-アクリルアミド、N-メチル-N-アクリルアミド、およびプロパー-2-エン-1-オンからなる群から選択される。

【0071】

式 (I) の好ましい一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ および $-NR^6R^7$ からなる群から選択される。式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレート、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、1-(ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ、1-アクリロイルピペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、1-アクリロイルピペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブター-2-インアミド、N-エテンスルホンアミド、N-メチル-N-エテンスルホンアミド、N-メチル-N-アクリルアミド、9-アクリロイル-3-オキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-7-イル、4-アクリロイル-3-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-エチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3-(ジ

10

20

30

40

50

フルオロメチル) ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-6-メチルピペリジン-3-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル、2-(ブタ-2-イノイル)-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3-メチルピペラジン-1-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3-(メトキシメチル) ピペラジン-1-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3-(トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロアクリロイル) ピペラジン-1-イル、4-(ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロアクリロイル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、1-(ブタ-2-イノイル)-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-6-イル、8-(2-フルオロアクリロイル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、8-(ブタ-2-イノイル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-(ブタ-2-イノイル) アゼパン-4-イル、7-アクリロイル-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-5-イル、3-アクリロイル-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、8-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、8-(ブタ-2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、3-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、4-シアノ-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、3-(ブタ-2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、4-アクリロイル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、1-アクリロイルアゼチジン-3-イル、4-アクリロイル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、6-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル、4-アクリロイル-3-(tert-ブチル) ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-(ジフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) メチル、1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) エチル、1-アクリロイル-5-シクロプロピルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-シクロブチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5-(メトキシメチル) ピロリジン-3-イル、2-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル、5-アクリロイル-5, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-8-イル、5-(ブタ-2-イノイル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-エチニルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル、4-メタクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-(メトキシメチル) ピペラジン-1-イル、N-(1-ピロリジン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド、4-メタクリロイルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-6-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-4-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、および8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イルからなる群から選択される。

【0072】

式(I)の好ましい一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ および $-NR^6R^7$ からなる群から選択される。式(I)の一実施形態では、 R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレート、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3

10

20

30

40

50

ーイル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル、1-(ピシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル、(1-アクリロイルペリジン-4-イル) チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザピシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイルペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルペラジン-1-イル、(1-アクリロイルペリジン-4-イル) (メチル) アミノ、1-アクリロイルペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、1-アクリロイルペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザピシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザピシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザピシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザピシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブタ-2-インアミド、N-エテンスルホンアミド、N-メチル-N-エテンスルホンアミド、およびN-メチル-N-アクリルアミドからなる群から選択される。

【0073】

式 (I) のさらに好ましい一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ である。式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、1-アクリロイルペリジン-4-オレート、6-アクリロイル-3, 6-ジアザピシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル、1-(ピシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル、(1-アクリロイルペリジン-4-イル) チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザピシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイルペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルペラジン-1-イル、(1-アクリロイルペリジン-4-イル) (メチル) アミノ、1-アクリロイルペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、1-アクリロイルペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザピシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザピシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザピシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-

アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル
 、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチル
 ピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2、
 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オク
 タン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イ
 ル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリ
 ロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6、6
 -ジメチルアゼパン-4-イル、9-アクリロイル-3-オキサ-9-アザビシクロ [3
 . 3. 1] ノナン-7-イル、4-アクリロイル-3-シクロプロピルピペラジン-1-
 イル、4-アクリロイル-3-エチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-2、6
 -ジメチルピペリジン-4-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3-(ジフルオロメチ
 ル) ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-6-メチルピペリジン-3-イル、5-
 アクリロイル-2、5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル、2-(ブタ
 -2-イノイル)-2、6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-(
 ブタ-2-イノイル)-3-メチルピペラジン-1-イル、4-(ブタ-2-イノイル)
 -3、3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3-(メトキ
 シメチル) ピペラジン-1-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-4、7-ジアザスピロ
 [2. 5] オクタン-7-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3-(トリフルオロメチ
 ル) ピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロアクリロイル) ピペラジン-1-イル、
 4-(ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル)-3、3-ジメチルピペラジン
 -1-イル、4-(2-フルオロアクリロイル)-3、3-ジメチルピペラジン-1-イ
 ル、1-(ブタ-2-イノイル)-1、6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル
 、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル、2-アクリロイル
 -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル、2-アクリロイル-2-アザビ
 シクロ [2. 2. 1] ヘプタン-6-イル、8-(2-フルオロアクリロイル)-8-ア
 ザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、8-(ブタ-2-イノイル)-8-アザ
 ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-(ブタ-2-イノイル) アゼパン-4
 -イル、7-アクリロイル-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、2-
 アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-5-イル、3-アクリロイル
 -3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、8-アクリロイル-3、8-ジ
 アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、8-(ブタ-2-イノイル)-3、8-
 ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、3-アクリロイル-3、8-ジア
 ザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、4-シアノ-3、3-ジメチルピペラジ
 ン-1-イル、3-(ブタ-2-イノイル)-3、8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オ
 クタン-8-イル、4-アクリロイル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル、1-ア
 クリロイル-1、6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、1-アクリロイルア
 ゼチジン-3-イル、4-アクリロイル-4、7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7
 -イル、6-アクリロイル-1、6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル、4-
 アクリロイル-3-(tert-ブチル) ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5
 、5-ジメチルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-(ジフルオロメチル) ピ
 ペラジン-1-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) メチル、1-(1-ア
 クリロイルアゼチジン-3-イル) エチル、1-アクリロイル-5-シクロプロピルピロ
 リジン-3-イル、4-アクリロイル-3-シクロブチルピペラジン-1-イル、1-ア
 クリロイル-5-(メトキシメチル) ピロリジン-3-イル、2-アクリロイル-2、6
 -ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル、5-アクリロイル-5、8-ジアザスピ
 ロ [3. 5] ノナン-8-イル、5-(ブタ-2-イノイル)-2、5-ジアザビシクロ
 [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-エチニルピペラジン-1-
 イル、6-アクリロイル-3、6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル、4
 -メタクリロイル-3、3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-(
 メトキシメチル) ピペラジン-1-イル、N-(1-ピロリジン-3-イル)-N-メチ

10

20

30

40

50

ルアクリルアミド、4-メタクリロイルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-6-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-4-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、および8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イルからなる群から選択される。式 (I) のさらに好ましい実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ である。式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレート、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、1-(ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ、1-アクリロイルピペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、1-アクリロイルピペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、および1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イルからなる群から選択される。

【0074】

式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 N -メチル-3-アクリルアミド、およびプロパー-1-エン-2-イルからなる群から選択され、 R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレートではない。式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、1-(ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ、1-アクリロイルピペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、1-アクリロイルピペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) チオ、4-アクリロイル-5, 5-

ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3- (トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブタ-2-インアミド、N-エテンスルホンアミド、N-メチル-N-エテンスルホンアミド、N-メチル-3-アクリルアミド、N-メチル-N-アクリルアミド、プロパー-2-エン-1-オン、9-アクリロイル-3-オキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-7-イル、4-アクリロイル-3-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-エチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル、4- (ブタ-2-イノイル) -3- (ジフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-6-メチルピペリジン-3-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル、2- (ブタ-2-イノイル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4- (ブタ-2-イノイル) -3-メチルピペラジン-1-イル、4- (ブタ-2-イノイル) -3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4- (ブタ-2-イノイル) -3- (メトキシメチル) ピペラジン-1-イル、4- (ブタ-2-イノイル) -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、4- (ブタ-2-イノイル) -3- (トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4- (2-フルオロアクリロイル) ピペラジン-1-イル、4- (ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) -3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4- (2-フルオロアクリロイル) -3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、1- (ブタ-2-イノイル) -1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-6-イル、8- (2-フルオロアクリロイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、8- (ブタ-2-イノイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1- (ブタ-2-イノイル) アゼパン-4-イル、7-アクリロイル-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-5-イル、3-アクリロイル-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、8-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、8- (ブタ-2-イノイル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、3-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、4-シアノ-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、3- (ブタ-2-イノイル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、4-アクリロイル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、1-アクリロイルアゼチジン-3-イル、4-アクリロイル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、6-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル、4-アクリロイル-3- (tert-ブチル) ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5, 5-ジメチルピロリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イル、4-アクリロイル-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、
 (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)メチル、1-(1-アクリロイルアゼチジン
 -3-イル)エチル、1-アクリロイル-5-シクロプロピルピロリジン-3-イル、4
 -アクリロイル-3-シクロブチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5-(メ
 トキシメチル)ピロリジン-3-イル、2-アクリロイル-2,6-ジアザスピロ[3.
 4]オクタン-6-イル、5-アクリロイル-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-
 8-イル、5-(ブタ-2-イノイル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ
 ン-2-イル、4-アクリロイル-3-エチニルピペラジン-1-イル、6-アクリロイ
 ル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル、4-メタクリロイル-3
 ,3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-(メトキシメチル)ピペ
 ラジン-1-イル、N-(1-ピロリジン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド、4
 -メタクリロイルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ[3.2.
 1]オクタン-2-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ
 ン-3-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-6-イル
 、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル、8-アクリロ
 イル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、および8-アクリロイル-
 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イルからなる群から選択される。

【0075】

式(I)の一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、N-メチル-3-ア
 クリルアミド、およびプロパー-1-エン-2-イルからなる群から選択され、 R^1 は、1
 -アクリロイルペリジン-4-オレートではない。式(I)の一実施形態では、 R^1 は
 、6-アクリロイル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、1-
 アクリロイルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル、1-(ビ
 シクロ[1.1.0]ブタン-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロ
 ール-5(1H)-イル、(1-アクリロイルペリジン-4-イル)チオ、2-アクリ
 ロイル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、4-アクリロイル
 ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル、(
 1-アクリロイルペリジン-4-イル)(メチル)アミノ、1-アクリロイルペリジ
 ン-3-イル、1-アクリロイル-6,6-ジメチルペリジン-3-イル、1-アクリ
 ロイルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-5-イル、1-アクリロイルペリジ
 ン-4-イル、3-アクリロイル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6
 -イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)チオ、4-アクリロイル-5,5-
 ジメチル-1,4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3,3-ジメチル-1,
 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]
 ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-
 イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1,4-
 ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン
 -2-イル、6-アクリロイル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-
 イル、4-アクリロイル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-
 3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジ
 ン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピ
 ペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリ
 ロイル-3-メチルペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-
 アクリロイル-2,2-ジメチルペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザス
 ピロ[2.5]オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ[3.2.1]
]オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-4
 -イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル、1-ア
 クリロイル-6,6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブタ-2
 -インアミド、N-エテンシルホンアミド、N-メチル-N-エテンシルホンアミド、N
 -メチル-3-アクリルアミド、N-メチル-N-アクリルアミド、およびプロパー-2-

10

20

30

40

50

エン-1-オンからなる群から選択される。

【0076】

式(I)の一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、N-メチル-3-アクリルアミド、およびプロパー-1-エン-2-イルからなる群から選択され、 R^1 は、アクリロイルピペラジン-1-イルではない。式(I)の一実施形態では、 R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレート、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル、1-(ビシクロ[1.1.0]ブタン-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ、1-アクリロイルピペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-5-イル、1-アクリロイルピペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブター-2-インアミド、N-エテンスルホンアミド、N-メチル-N-エテンスルホンアミド、N-メチル-3-アクリルアミド、N-メチル-N-アクリルアミド、プロパー-2-エン-1-オン、9-アクリロイル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル、4-アクリロイル-3-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-エチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-6-メチルピペリジン-3-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、2-(ブター-2-イノイル)-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3-メチルピペラジン-1-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル、4-(ブター-2-イノイル)-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-1-イル、4-(ビシクロ[1.1.0]ブタン-1-カルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロアクリロイル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、1-(ブター-2-イノイル)-1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ[2.

10

20

30

40

50

2. 1] ヘプタン-5-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-6-イル、8-(2-フルオロアクリロイル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、8-(ブタ-2-イノイル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-(ブタ-2-イノイル) アゼパン-4-イル、7-アクリロイル-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-5-イル、3-アクリロイル-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、8-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、8-(ブタ-2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、3-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、4-シアノ-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、3-(ブタ-2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、4-アクリロイル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、1-アクリロイルアゼチジン-3-イル、4-アクリロイル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、6-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル、4-アクリロイル-3-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)メチル、1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル、1-アクリロイル-5-シクロプロピルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-シクロブチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル、2-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル、5-アクリロイル-5, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-8-イル、5-(ブタ-2-イノイル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-エチニルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル、4-メタクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル、N-(1-ピロリジン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド、4-メタクリロイルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-6-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-4-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、および8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イルからなる群から選択される。

[0077]

式(I)の一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、N-メチル-3-アクリルアミド、およびプロパー-1-エン-2-イルからなる群から選択され、 R^1 は、4-アクリロイルピペラジン-1-イルではない。式(I)の一実施形態では、 R^1 は、1-アクリロイルペリジン-4-オレート、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5(1H)-イル、1-(ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5(1H)-イル、(1-アクリロイルペリジン-4-イル)チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルペリジン-4-イル)(メチル)アミノ、1-アクリロイルペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、1-アクリロイルペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1]

ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブタ-2-インアミド、N-エテンスルホンアミド、N-メチル-N-エテンスルホンアミド、N-メチル-3-アクリルアミド、N-メチル-N-アクリルアミド、およびプロパー-2-エン-1-オンからなる群から選択される。

【0078】

式(I)の一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、N-メチル-3-アクリルアミド、およびプロパー-1-エン-2-イルからなる群から選択され、 R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレートまたは4-アクリロイルピペラジン-1-イルではない。式(I)の一実施形態では、 R^1 は、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル、1-(ビシクロ[1.1.0]ブタン-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ、1-アクリロイルピペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-5-イル、1-アクリロイルピペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブタ-2-インアミド、N-エテンスルホンアミド、N-メチル-N-エテンスルホンアミド、N-メチル-3-アクリルアミド、N-メチル-N-アクリルアミド、プロパー-2-エ

10

20

30

40

50

ン-1-オン、9-アクリロイル-3-オキサ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン
 -7-イル、4-アクリロイル-3-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-アクリ
 ロイル-3-エチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-2, 6-ジメチルピペリ
 ジン-4-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-
 1-イル、1-アクリロイル-6-メチルピペリジン-3-イル、5-アクリロイル-2
 , 5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル、2-(ブタ-2-イノイル)
 -2, 6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-6-イル、4-(ブタ-2-イノイ
 ル)-3-メチルピペラジン-1-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3, 3-ジメチ
 ルピペラジン-1-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3-(メトキシメチル)ピペラ
 ジン-1-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタ
 ン-7-イル、4-(ブタ-2-イノイル)-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-
 1-イル、4-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-1-イル、4-(ビシクロ [1.1.0] ブタン-1-カルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロアクリロイル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、1-(ブタ-2-イノイル)-1, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-6-イル、8-(2-フルオロアクリロイル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、8-(ブタ-2-イノイル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、1-(ブタ-2-イノイル)アゼパン-4-イル、7-アクリロイル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-5-イル、3-アクリロイル-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル、8-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、8-(ブタ-2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、3-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル、4-シアノ-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、3-(ブタ-2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル、4-アクリロイル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル、1-アクリロイルアゼチジン-3-イル、4-アクリロイル-4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-7-イル、6-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-1-イル、4-アクリロイル-3-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)メチル、1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル、1-アクリロイル-5-シクロプロピルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-シクロブチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル、2-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル、5-アクリロイル-5, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-8-イル、5-(ブタ-2-イノイル)-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-エチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル、4-メタクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル、N-(1-ピロリジン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド、4-メタクリロイルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-2-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-6-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-4-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-6-イル、および8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-2-イルからなる群から選択される。

[0079]

式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 N -メチル-3-アクリルアミド、およびプロパー-1-エン-2-イルからなる群から選択され、 R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレートまたは4-アクリロイルピペラジン-1-イルではない。式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル、1- (ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ、1-アクリロイルピペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、1-アクリロイルピペリジン-4-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3- (トリフルオロメチル) ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、 N -アクリルアミド、 N -ブター-2-インアミド、 N -エテンスルホンアミド、 N -メチル- N -エテンスルホンアミド、 N -メチル-3-アクリルアミド、 N -メチル- N -アクリルアミド、およびプロパー-2-エン-1-オンからなる群から選択される。

[0080]

式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 N -メチル-3-アクリルアミド、およびプロパー-1-エン-2-イルからなる群から選択され、 R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレート、4-アクリロイルピペラジン-1-イル、または1-アクリロイルピペリジン-4-イルではない。式 (I) の一実施形態では、 R^1 は、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル、1- (ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ、1-アクリロイルピペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2

. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルピペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブター-2-インアミド、N-エテンシルホンアミド、N-メチル-N-エテンシルホンアミド、N-メチル-3-アクリルアミド、N-メチル-N-アクリルアミド、プロパー-2-エン-1-オン、9-アクリロイル-3-オキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-7-イル、4-アクリロイル-3-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-エチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-6-メチルピペリジン-3-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル、2-(ブター-2-イノイル)-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3-メチルピペラジン-1-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル、4-(ブター-2-イノイル)-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、4-(ブター-2-イノイル)-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-1-イル、4-(ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロアクリロイル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、1-(ブター-2-イノイル)-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-6-イル、8-(2-フルオロアクリロイル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、8-(ブター-2-イノイル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-(ブター-2-イノイル)アゼパン-4-イル、7-アクリロイル-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-5-イル、3-アクリロイル-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、8-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、8-(ブター-2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、3-アクリロイル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、4-シアノ-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、3-(ブター-2-イノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、4-アクリロイル-3-イソプロピルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、1-アクリロイルアゼチジン-3-イル、4-アクリロイル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、6-アクリロイル-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル、4-アクリロイル-3-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)メチル、1-(1-アクリロイルアゼ

10

20

30

40

50

チジン-3-イル) エチル、1-アクリロイル-5-シクロプロピルピロリジン-3-イル、4-アクリロイル-3-シクロブチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル、2-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル、5-アクリロイル-5, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-8-イル、5-(ブタ-2-イノイル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-エチニルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル、4-メタクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル、N-(1-ピロリジン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド、4-メタクリロイルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イル、6-アクリロイル-6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、2-アクリロイル-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-6-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-4-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、および8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イルからなる群から選択される。
[0081]

式(I)の一実施形態では、 R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、N-メチル-3-アクリルアミド、およびプロパ-1-エン-2-イルからなる群から選択され、 R^1 は、1-アクリロイルペリジン-4-オレート、4-アクリロイルピペラジン-1-イル、または1-アクリロイルペリジン-4-イルではない。式(I)の一実施形態では、 R^1 は、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5(1H)-イル、1-(ビシクロ [1. 1. 0] ブタン-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5(1H)-イル、(1-アクリロイルペリジン-4-イル)チオ、2-アクリロイル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、(1-アクリロイルペリジン-4-イル)(メチル)アミノ、1-アクリロイルペリジン-3-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルペリジン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル、3-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル、(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)チオ、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、5-アクリロイル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、4-アクリロイル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-3-メチルピペラジン-1-イル、4-アクリロイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、6-アクリロイル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル、1-アクリロイルピロリジン-3-イル、1-アクリロイルアゼパン-4-イル、1-アクリロイル-2-メチルペリジン-4-イル、1-アクリロイル-5-メチルピロリジン-3-イル、1-アクリロイル-3-メチルペリジン-4-イル、1-アクリロイルアゼパン-3-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルペリジン-4-イル、4-アクリロイル-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、1-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-4-イル、2-アクリロイルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イル、N-アクリルアミド、N-ブタ-2-インアミド、N-エテンシルホンアミド、N-メチル-N-エテンシルホンアミド、N-メチル-3-アクリルアミド、N-メチル-N-アクリルアミド、およびプロパ-2-エン-1-オンからなる群から選択される。
[0082]

10

20

30

40

50

式 (I) の好ましい一実施形態では、 R^1 は、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、6-アクリロイル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、および 8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イルからなる群から選択される。

【0083】

式 (I) の一実施形態では、 L^1 は、結合、O、 NR^8 および S からなる群から選択される。式 (I) の好ましい一実施形態では、 L^1 は、結合または O からなる群から選択される。さらなる好ましい一実施形態では、 L^1 は、結合である (すなわち、 R^1 は、 R^5 である)。

【0084】

式 (I) の一実施形態では、 R^5 は、1 個の R^6 により置換されており、加えて、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エチニル、シクロプロピル、およびシクロブチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、窒素および酸素から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有する 4~9 員複素環である。式 (I) の一部の実施形態では、 R^5 は、複素環中の窒素ヘテロ原子を介して L^1 に連結している。式 (I) の一部の実施形態では、 R^5 は、複素環中の炭素原子を介して L^1 に連結している。式 (I) の一実施形態では、 R^6 は、 R^5 の環窒素原子上の置換である。

【0085】

式 (I) の一実施形態では、 R^5 は、1 個の R^6 により置換されており、加えて、メチルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、1 または 2 個の窒素ヘテロ原子を含有する 4~8 員複素環である。式 (I) の一部の実施形態では、 R^5 は、複素環中の窒素ヘテロ原子を介して L^1 に連結している。式 (I) の一部の実施形態では、 R^5 は、複素環中の炭素原子を介して L^1 に連結している。式 (I) の一実施形態では、 R^6 は、 R^5 の環窒素原子上の置換である。

【0086】

式 (I) の好ましい一実施形態では、 R^5 は、1 個の R^6 により置換されており、かつ 1 または 2 個の基、メチル基でも置換されている、1 または 2 個の窒素ヘテロ原子を含有する 4~8 員複素環である。式 (I) のさらに好ましい一実施形態では、 R^5 は、1 個の R^6 により置換されており、かつ 2 個の基、メチル基でも置換されている、1 または 2 個の窒素ヘテロ原子を含有する 4~8 員複素環である。式 (I) のいっそうさらなる好ましい一実施形態では、 R^5 は、1 個の R^6 により置換されており、かつ 2 個の基、メチル基でも置換されている、1 または 2 個の窒素ヘテロ原子を含有する 6 員複素環である。式 (I) のある特定の実施形態では、 R^5 は、4-アクリロイル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-6, 6-ジメチルピペラジン-3-イル、4-アクリロイル-5, 5-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 3-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-アクリロイル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、1-アクリロイル-2, 2-ジメチルピペラジン-4-イル、および 1-アクリロイル-6, 6-ジメチルアゼパン-4-イルからなる群から選択される。

【0087】

式 (I) の好ましい一実施形態では、 L^1 は、結合であり、 R^5 は、環窒素原子を介して結合しており、1 個の R^6 により置換されており、加えて、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エチニル、シクロプロピル、およびシクロブチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、N および O からなる群から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有する 4~7 員単環式複素環である。式 (I) のさらに好ましい一実施形態では、 R^6 は、1-プロパー-2-エン-1-オンおよび 1-ブター-2-イン-1-オンから選択される。式 (I) の好ましい一実施形態では、 R^6 は、1-プロパー-2-エン-1-オンである。式 (I) のさらなる一実施形態では、 R^5 は、環窒素原子を介して結合しており、1 個の R^6 により置換されており、加えて、1 または 2 個のメチル基で置換されていても

10

20

30

40

50

よい、1または2個の窒素ヘテロ原子を含有する6員単環式複素環である。式(I)の好ましい一実施形態では、 R^5 は、環窒素原子を介して結合しており、1個の R^6 により置換されており、1または2個のメチル基で置換されている、2個の窒素ヘテロ原子を含有する6員単環式複素環である。

【0088】

式(I)の一実施形態では、 R^6 は、シアノ、1-プロパー-2-エン-1-オン($-C(=O)C(H)=CH_2$)、1-(2-フルオロプロパー-2-エン-1-オン)($-C(=O)C(F)=CH_2$)、1-(2-メチルプロパー-2-エン-1-オン)($-C(=O)C(CH_3)=CH_2$)、N-(N-メチルアクリルアミド)($-N(CH_3)C(=O)C(H)=CH_2$)、1-ブター-2-イン-1-オン($-C(=O)C\equiv CCH_3$)、ビニルスルホニル、および(ビシクロ[1.1.0]ブタン-1-イル)メタノンからなる群から選択される。式(I)の別の実施形態では、 R^6 は、1-プロパー-2-エン-1-オン、1-ブター-2-イン-1-オン、ビニルスルホニル、および(ビシクロ[1.1.0]ブタン-1-イル)メタノンからなる群から選択される。式(I)の好ましい一実施形態では、 R^6 は、1-プロパー-2-エン-1-オンである。

【0089】

別の実施形態では、本発明は、 R^2 が、1個のメチル基で置換されていてもよい、NおよびSから選択される2~3個のヘテロ原子を含有する9員二環式ヘテロアリアルである式(I)の化合物を提供する。

【0090】

式(I)の一実施形態では、本発明は、 R^2 が、それぞれハロゲンおよび $C_1\sim C_3$ アルキルから選択される1または2個の基で置換されていてもよいトリアゾロピリジン、インダゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、ベンゾイミダゾール、およびイミダゾピリダジンからなる群から選択される式(I)の化合物を提供する。式(I)のさらなる一実施形態では、 R^2 は、それぞれハロゲンおよび $C_1\sim C_3$ アルキルから選択される1個の基で置換されていてもよいトリアゾロピリジン、インダゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、ベンゾイミダゾール、およびイミダゾピリダジンからなる群から選択される。式(I)の別のさらなる実施形態では、 R^2 は、それぞれメチルおよびフッ素から選択される1または2個の基で置換されていてもよいトリアゾロピリジン、インダゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、およびベンゾイミダゾールからなる群から選択される。式(I)の別のさらなる実施形態では、 R^2 は、それぞれ1個のメチル基で置換されていてもよいトリアゾロピリジン、インダゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、およびベンゾイミダゾールからなる群から選択される。

【0091】

別の実施形態では、本発明は、 R^2 が、それぞれハロゲンおよび $C_1\sim C_3$ アルキルから選択される1または2個の基で置換されていてもよい[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル、2H-インダゾール-6-イル、ベンゾ[d]チアゾール-5-イル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル、2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル、および3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イルからなる群から選択される式(I)の化合物を提供する。式(I)のさらなる一実施形態では、 R^2 は、それぞれメチルおよびフルオロから選択される1または2個の基で置換されていてもよい[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル、2H-インダゾール-6-イル、ベンゾ[d]チアゾール-5-イル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル、2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル、およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル、および3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イルからなる群から選択される。式(I)のさらなる一実施形態では、 R^2 は、それぞれ1個のメチル基で置換

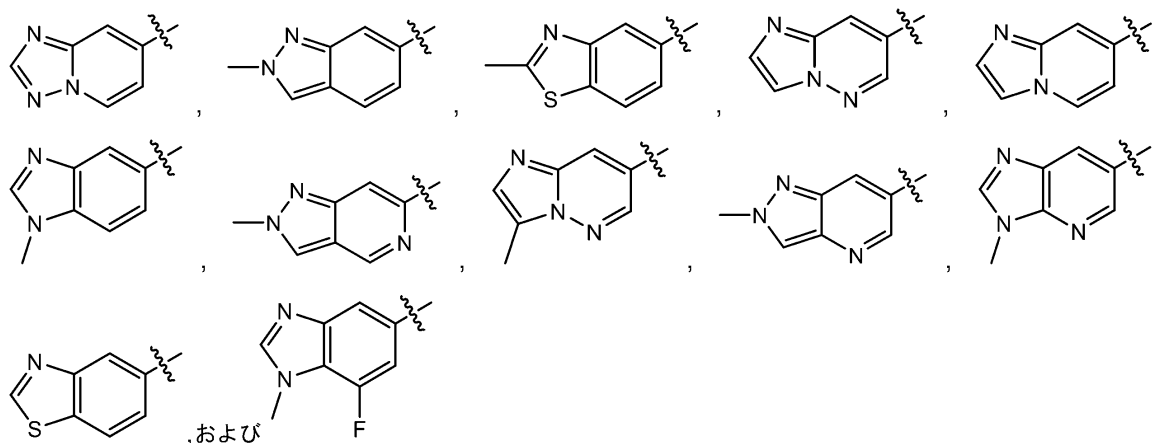
されていてもよい [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル、2H-インダゾール-6-イル、ベンゾ [d] チアゾール-5-イル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル、2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-イル、およびイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル、1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル、2H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル、および3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イルからなる群から選択される。

【0092】

好ましい一実施形態では、本発明は、 R^2 が、

【0093】

【化5】



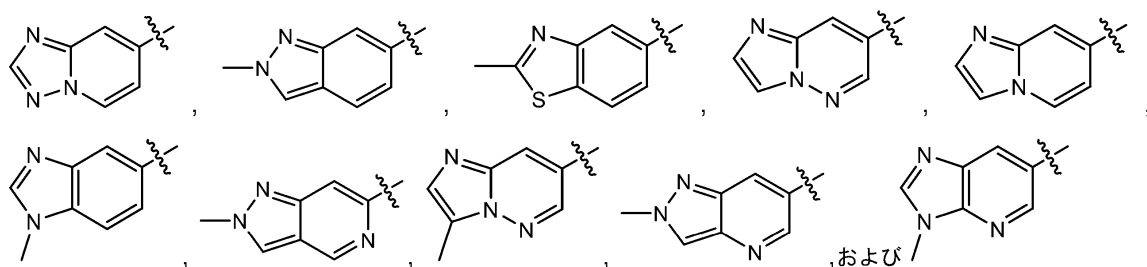
からなる群から選択される式 (I) の化合物を提供する。

【0094】

別の実施形態では、本発明は、 R^2 が、

【0095】

【化6】



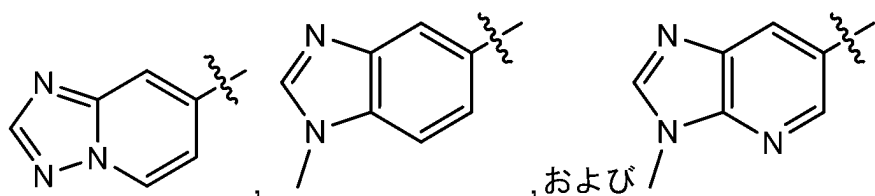
からなる群から選択される式 (I) の化合物を提供する。

【0096】

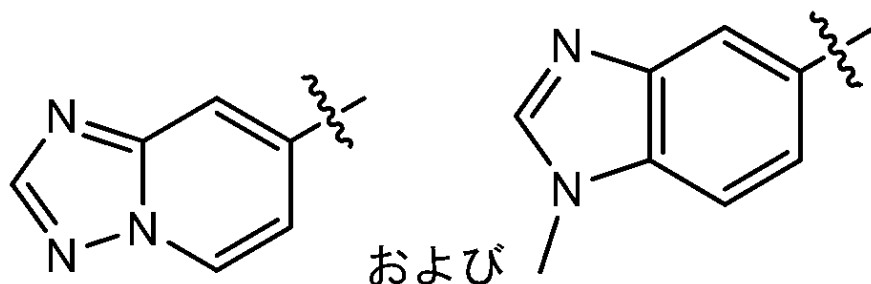
式 (I) のなおより好ましい一実施形態では、 R^2 は、

【0097】

【化7】

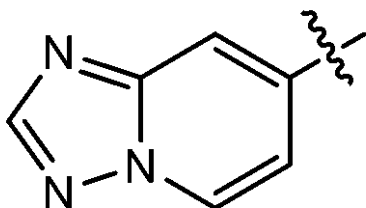


からなる群から選択される。さらなる好ましい一実施形態では、本発明は、 R^2 が、
 【0098】
 【化8】



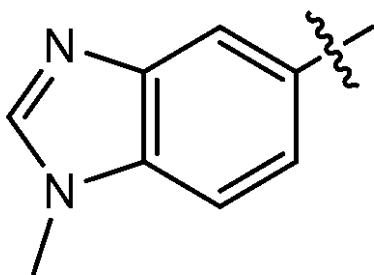
10

からなる群から選択される式 (I) の化合物を提供する。さらなる好ましい一実施形態では、本発明は、 R^2 が、
 【0099】
 【化9】



20

である式 (I) の化合物を提供する。別のさらなる好ましい実施形態では、本発明は、 R^2 が、
 【0100】
 【化10】



30

である式 (I) の化合物を提供する。
 【0101】

別の実施形態では、本発明は、各 R^3 が、フルオロ、クロロ、およびメチルからなる群から独立に選択される式 (I) の化合物を提供する。

【0102】

別の実施形態では、本発明は、 n が 1 または 2 である式 (I) の化合物を提供する。

【0103】

式 (I) の別の実施形態では、各 R^3 は、フルオロ、クロロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよびメチルからなる群から独立に選択され、 n は、1 または 2 である。さらなる一実施形態では、各 R^3 は、ハロゲンおよびメチルから独立に選択される。式 (I) の好ましい一実施形態では、各 R^3 は、フルオロ、クロロ、およびメチルからなる群

40

50

から独立に選択され、 n は、1 または 2 である。

【0104】

式 (I) の一実施形態では、 R^4 は、水素、クロロ、またはメトキシである。式 (I) の好ましい一実施形態では、 R^4 は、水素である。

【0105】

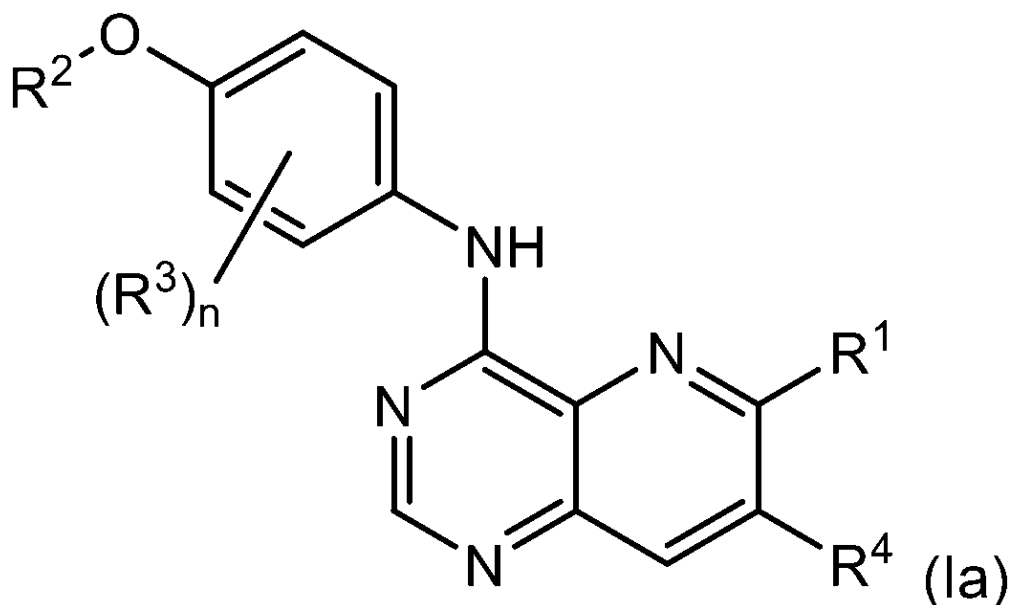
式 I の一実施形態では、実施例 1 ~ 456 の化合物を提供する。式 I の一実施形態では、実施例 1 ~ 160 の化合物を提供する。

【0106】

別の態様では、本発明は、式 (Ia) の化合物：

【0107】

【化11】



またはその薬学的に許容できる塩を提供する。式 (I) の上の実施形態は、適切な場合には式 (Ia) にも当てはまる（すなわち、 L^2 などに関する実施形態ではない）。式 (Ia) の一実施形態では、

R^1 は、 $-L^1-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 N -メチル-3-アクリルアミド、およびプロパ-1-エン-2-イルからなる群から選択され、

R^2 は、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、 N 、 O および S から選択される 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含有する 9 ~ 10 員二環式ヘテロアリールであり、

各 R^3 は、ハロゲンおよびメチルから独立に選択され、

R^4 は、水素、クロロ、またはメトキシであり、

L^1 は、結合、 O 、 NR^8 および S からなる群から選択され、

R^5 は、1 個の R^6 により置換されており、加えて、メチルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、 N 、 O および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 8 員複素環であり、

R^6 は、1-プロパー-2-エン-1-オン、1-ブター-2-イン-1-オン、ビニルスルホニル、および（ビシクロ [1.1.0] ブタン-1-イル）メタノンからなる群から選択され、

R^7 および R^8 は独立に、水素またはメチルであり、

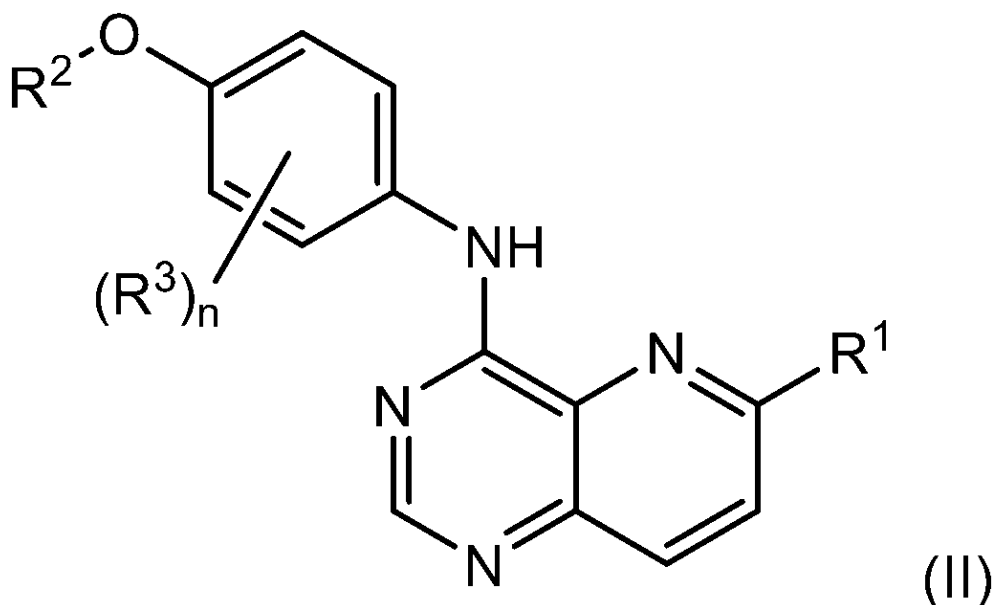
n は、0、1 または 2 である。

【0108】

別の態様では、本発明は、式 (II) の化合物：

【0109】

【化12】



10

20

またはその薬学的に許容できる塩を提供する

〔式中、

R^1 は、1-アクリロイルピペリジン-4-オレートであり、

R^2 は、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される1または2個の基で置換されていてもよい、N、OおよびSから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する9～10員二環式ヘテロアリアルであり、

各 R^3 は、ハロゲンおよびメチルから独立に選択され、

n は、0、1または2である〕。

【0110】

別の実施形態では、本発明は、

R^1 が、1-アクリロイルピペリジン-4-オレートであり、

R^2 が、それぞれ1個のメチル基で置換されていてもよい〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イル、2H-インダゾール-6-イル、ベンゾ〔d〕チアゾール-5-イル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-7-イル、2H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-6-イル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-7-イルからなる群から選択され、

各 R^3 が、フルオロ、クロロ、およびメチルからなる群から独立に選択され、

n が、1または2である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0111】

別の実施形態では、本発明は、 R^2 が、1個のメチル基で置換されていてもよい、NおよびSから選択される2～3個のヘテロ原子を含有する9員二環式ヘテロアリアルである式(II)の化合物を提供する。

【0112】

別の実施形態では、本発明は、 R^2 が、それぞれハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される1または2個の基で置換されていてもよいトリアゾロピリジン、インダゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾピリジン、およびピラゾロピリジンからなる群から選択される式(II)の化合物を提供する。さらなる一実施形態では、 R^2 は、それぞれハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される1個の基で置換されていてもよいトリアゾロピリジン、インダゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾピリジン、およびピラゾロピリジ

30

40

50

ンからなる群から選択される。別のさらなる実施形態では、 R^2 は、それぞれ1個のメチル基で置換されていてもよいトリアゾロピリジン、インダゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾピリジン、およびピラゾロピリジンからなる群から選択される。

【0113】

別の実施形態では、本発明は、 R^2 が、それぞれハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される1または2個の基で置換されていてもよい[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル、2H-インダゾール-6-イル、ベンゾ[d]チアゾール-5-イル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル、2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル、および3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イルからなる群から選択される式(II)の化合物を提供する。式(II)のさらなる一実施形態では、 R^2 は、それぞれ1個のメチル基で置換されていてもよい[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル、2H-インダゾール-6-イル、ベンゾ[d]チアゾール-5-イル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル、2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル、およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル、および3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イルからなる群から選択される。

10

【0114】

別の実施形態では、本発明は、 R^2 が、それぞれハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される1または2個の基で置換されていてもよい[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル、2H-インダゾール-6-イル、ベンゾ[d]チアゾール-5-イル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル、2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル、およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イルからなる群から選択される式(II)の化合物を提供する。さらなる一実施形態では、 R^2 は、それぞれ1個のメチル基で置換されていてもよい[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル、2H-インダゾール-6-イル、ベンゾ[d]チアゾール-5-イル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル、2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル、およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イルからなる群から選択される。

20

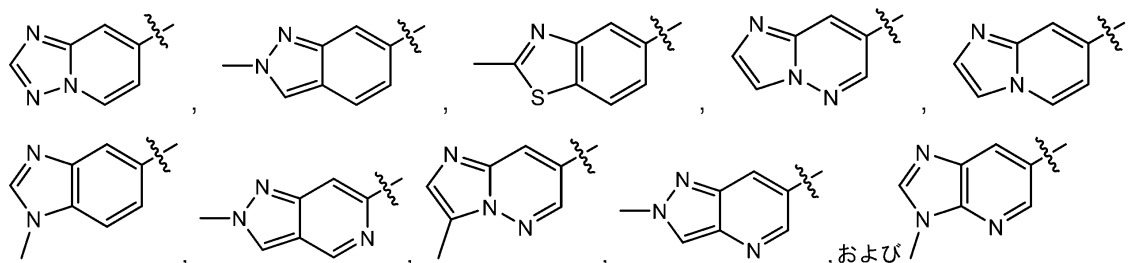
30

【0115】

一実施形態では、本発明は、 R^2 が

【0116】

【化13】



40

からなる群から選択される式(II)の化合物を提供する。

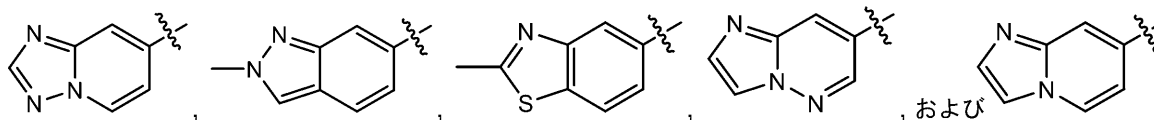
【0117】

別の実施形態では、本発明は、 R^2 が

【0118】

50

【化 1 4】



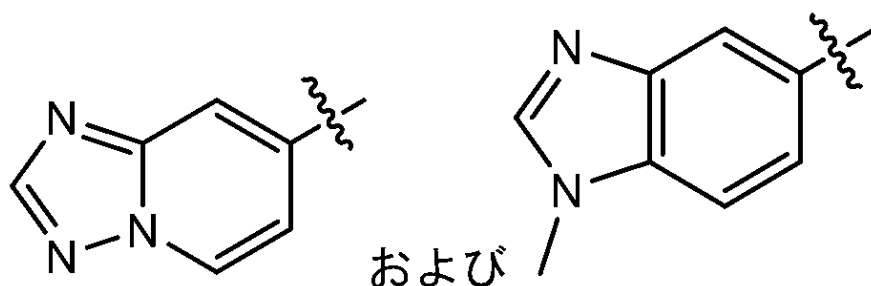
からなる群から選択される式 (I I) の化合物を提供する。

【0 1 1 9】

好ましい一実施形態では、本発明は、 R^2 が

【0 1 2 0】

【化 1 5】



からなる群から選択される式 (I I) の化合物を提供する。

【0 1 2 1】

別の実施形態では、本発明は、各 R^3 が、フルオロ、クロロ、およびメチルからなる群から独立に選択される式 (I I) の化合物を提供する。

【0 1 2 2】

別の実施形態では、本発明は、 n が 1 または 2 である式 (I I) の化合物を提供する。

【0 1 2 3】

式 (I I) の好ましい一実施形態では、各 R^3 は、フルオロ、クロロ、およびメチルからなる群から独立に選択され、 n は、1 または 2 である。

【0 1 2 4】

別の実施形態では、実施例 1 ~ 17 の化合物を提供する。

【0 1 2 5】

別の態様では、本発明は、式 (I I I) の化合物：

【0 1 2 6】

10

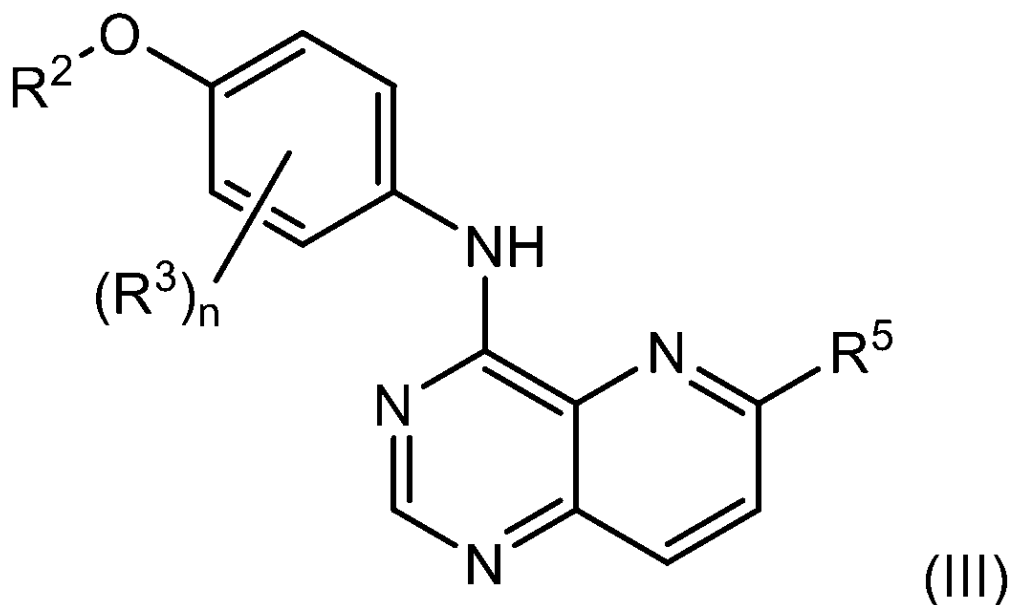
20

30

40

50

【化 16】



またはその薬学的に許容できる塩を提供する

〔式中、

R^2 は、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、N、O および S から選択される 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含有する 9 ～ 10 員二環式ヘテロアリアルであり、

各 R^3 は、ハロゲンおよびメチルから独立に選択され、

R^5 は、1 個の R^6 により置換されており、加えて、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エチニル、シクロプロピル、およびシクロブチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、N、O および S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ～ 9 員複素環であり、

R^6 は、1-プロパー-2-エン-1-オン、1-(2-フルオロプロパー-2-エン-1-オン)、1-(2-メチルプロパー-2-エン-1-オン)、および 1-ブター-2-イン-1-オンからなる群から選択され、

n は、1 または 2 である〕。

【0127】

一実施形態では、本発明は、 R^2 が

【0128】

10

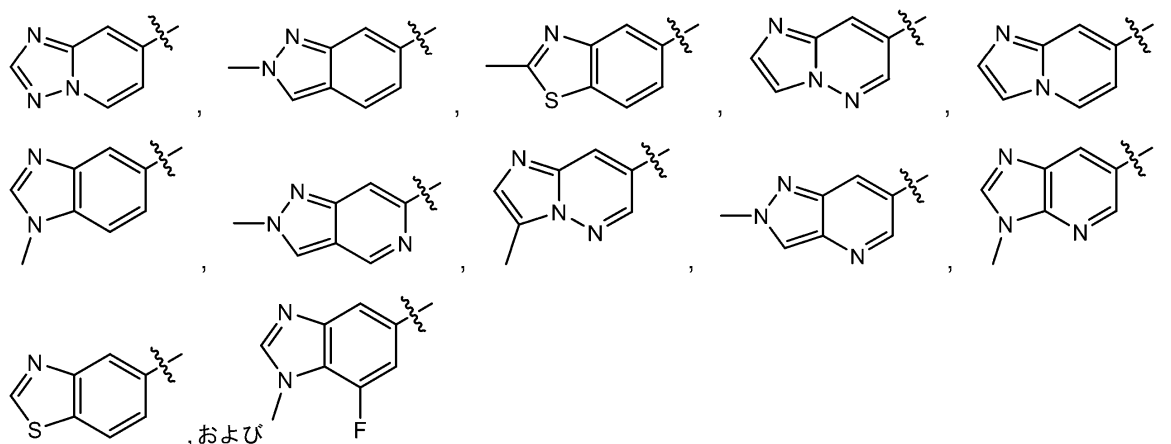
20

30

40

50

【化 17】



からなる群から選択される式 (I I I) の化合物を提供する。

【0129】

別の実施形態では、本発明は、 R^5 が、環窒素原子を介して結合しており、1 個の R^6 により置換されており、加えて、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エチニル、シクロプロピル、およびシクロブチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい、N および O からなる群から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有する 4～7 員単環式複素環である式 (I I I) の化合物を提供する。式 (I I I) のさらなる一実施形態では、 R^6 は、1-プロパー-2-エン-1-オンおよび 1-ブター-2-イン-1-オンから選択される。式 (I I I) の好ましい一実施形態では、 R^6 は、1-プロパー-2-エン-1-オンである。式 (I I I) のさらなる一実施形態では、 R^5 は、環窒素原子を介して結合しており、1 個の R^6 により置換されており、加えて、1 または 2 個のメチル基で置換されていてもよい、1 または 2 個の窒素ヘテロ原子を含有する 6 員単環式複素環である。式 (I I I) の好ましい一実施形態では、 R^5 は、環窒素原子を介して結合しており、1 個の R^6 により置換されており、1 または 2 個のメチル基で置換されている、2 個の窒素ヘテロ原子を含有する 6 員単環式複素環である。

20

30

【0130】

別段に示されていない限り、本発明の化合物についての本明細書におけるすべての言及には、その多形体、立体異性体、および同位体標識バージョンを含めて、その塩、溶媒和物、水和物および複合体、ならびにその塩の溶媒和物、水和物および複合体についての言及が含まれる。

【0131】

本発明の化合物は、本明細書において提供される式の 1 つの化合物の酸付加塩および塩基付加塩などの、薬学的に許容できる塩の形態で存在し得る。

【0132】

「薬学的に許容できる塩」は、本明細書において使用される場合、親化合物の生物学的有効性および特性を保持している塩を意味する。「薬学的に許容できる塩」という語句は、本明細書において使用される場合、別段に示されていない限り、本明細書において開示される式の化合物中に存在し得る酸性または塩基性基の塩を含む。

40

【0133】

本明細書において記載される化合物には、必ずしも薬学的に許容できる塩ではなく、本明細書において記載される化合物を調製および／または精製するための、および／または本明細書において記載される化合物の鏡像異性体を分離するための中間体として有用であり得るような化合物の他の塩も含まれる。例えば、もともと塩基性である本発明の化合物は、様々な無機および有機酸と共に広範囲の様々な塩を形成することができる。そのよう

50

な塩は、動物に投与するために薬学的に許容できなければならないが、実際問題として、反応混合物から本発明の化合物を薬学的に許容できない塩として初めは単離し、次いで、それを、アルカリ試薬で処理することによって、単純に、変換により遊離塩基化合物に戻し、続いて、その遊離塩基を薬学的に許容できる酸付加塩に変換することが多くの場合に望ましい。水性溶媒媒体中、またはメタノールもしくはエタノールなどの適切な有機溶媒中で、塩基化合物を実質的に等量の選択された無機酸または有機酸で処理することにより、本発明の塩基化合物の酸付加塩を調製することができる。溶媒を蒸発させると、所望の固体塩が得られる。また、適切な無機酸または有機酸を溶液に添加することにより、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、所望の酸塩を沈殿させることもできる。

【0134】

そのような塩基性化合物の薬学的に許容できる酸付加塩を調製するために使用することができる酸は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩および1,1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート) (すなわち、パモ酸塩) など、非毒性酸付加塩、すなわち、薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。

【0135】

塩の例には、これに限定されないが、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩 (クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、およびメトキシ安息香酸塩など)、ベシル酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、ブチン-1,4-二酸塩、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、二塩酸塩、二水素リン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、エチルコハク酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒベンズ酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、γ-ヒドロキシ酪酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル硫酸塩、一水素リン酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸塩、ナフチル酸塩、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フタル酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロパンスルホン酸塩、プロピオン酸塩、プロピオール酸塩、ピログルタミン酸塩、ピロリン酸塩、ピロ硫酸塩、サッカリン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、亜硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド、トリフルオロ酢酸塩、吉草酸塩およびキシノホ酸塩が含まれる。

【0136】

好適な塩の実例には、グリシンおよびアルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、第一級、第二級、および第三級アミン、ならびにピペリジン、モルホリンおよびピペラジンなどの環式アミンから誘導される有機塩、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから誘導される無機塩が含まれる。

【0137】

アミノ基などの塩基性部分を含む本発明の化合物は、上述の酸に加えて、様々なアミノ酸と共に薬学的に許容できる塩を形成し得る。

【0138】

別法では、もともと酸性である化合物は、様々な薬理的に許容できるカチオンと共に塩基塩を形成し得る。そのような塩の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウムおよびカリウム塩が含まれる。これらの塩はすべて、従来の技術により調製される。本発明の薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用される化学塩基は、本明細書における酸性化合物と非毒性の塩基塩を形成するものである。任意の好適な方法により、例えば、遊離酸をアミン（第一級、第二級、または第三級）、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ土類金属水酸化、または同様のものなどの無機または有機塩基で処理することにより、これらの塩を調製することができる。また、対応する酸性化合物を、所望の薬理的に許容できるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、得られた溶液を好ましくは、減圧下で蒸発乾固させることにより、これらの塩を調製することもできる。別法では、酸性化合物の低級アルカノール溶液および所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次いで、前記と同じ手法で、得られた溶液を蒸発乾固させることにより、これらを調製することもできる。いずれの場合も、反応の完了および所望の最終生成物の最大収率を確実にするために、化学量論的量の試薬を好ましくは使用する。

【0139】

もともと酸性である本発明の化合物の薬学的に許容できる塩基塩を調製するために試薬として使用することができる化学的塩基は、そのような化合物と共に非毒性塩基塩を形成するものである。そのような非毒性塩基塩には、これに限定されないが、アルカリ金属カチオン（例えば、カリウムおよびナトリウム）およびアルカリ土類金属カチオン（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）など、そのような薬理的に許容できるカチオンから誘導されるもの、N-メチルグルカミン（メグルミン）、および低級アルカノールアンモニウムなどのアンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、ならびに薬学的に許容できる有機アミンの他の塩基塩が含まれる。

【0140】

好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩が含まれる。

【0141】

酸および塩基の半塩、例えば、半硫酸塩および半カルシウム塩も形成することができる。

【0142】

好適な塩の概説については、Stahl, P. Heinrich and Camilli G. Wermuth編、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, New York: Wiley-VCH, 2011を参照されたい。本発明の化合物の薬学的に許容できる塩を作製するための、ならびに塩および遊離塩基形態を相互変換する方法は、当業者に公知である。

【0143】

本発明の塩は、当業者に公知の方法により調製することができる。本発明の化合物の薬学的に許容できる塩は、化合物の溶液および所望の酸または塩基を適切に一緒に混合することにより容易に調製することができる。塩を溶液から沈殿させ、濾取してもよいし、または溶媒の蒸発により回収してもよい。塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで様々であってよい。

【0144】

化学量論的過剰の適切な酸で処理することにより、塩基性官能基を有する遊離塩基の形態の式(I)または(II)の化合物を酸付加塩に変換することができることは、当業者に理解されるであろう。典型的には水性溶媒の存在下で、約0℃～100℃の温度で化学

10

20

30

40

50

量論的過剰の炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムなどの好適な塩基で処理することにより、本発明の化合物の酸付加塩を、対応する遊離塩基に再変換することができる。有機溶媒での抽出などの慣用の手段で、遊離塩基の形態を単離することができる。加えて、本発明の化合物の酸付加塩を、塩の差次的溶解度、酸の揮発性もしくは酸性度を利用することにより、または適切に充填されたイオン交換樹脂で処理することにより相互変換することができる。例えば、本発明の化合物の塩を、やや化学量論的過剰の、出発塩の酸性成分よりも低いpKの酸と反応させることにより、相互変換に影響を及ぼすことができる。この変換を典型的には、約0℃から、手順のための媒体として使用される溶媒の沸点の温度までの間で実施する。塩基付加塩を用いる、典型的には、遊離塩基の形態の中間体を介する、同様の変換が可能である。

10

【0145】

実施形態の一部が、様々な塩形態または遊離塩基形態で存在し得る化合物を含む一方で、他の化合物は塩を形成し得ないことも、当業者に理解されるであろう。例えば、ラパチニブは、その遊離塩基形態で、ラパチニブジトシル酸塩として、または別の塩として存在し得る。便宜的に、本発明のある特定の実施形態は、化合物をそれらの名称（例えば、式（I）もしくは（II）の化合物またはラパチニブ）により、術語「またはその塩」または「またはその薬学的に許容できる塩」と共に列挙する。そのような場合、当業者は、その文言がリスト内の化合物すべてに当てはまると考えられるとしても、リスト内の化合物の一部が様々な塩形態で、または遊離塩基（例えば、式（I）もしくは（II）の化合物またはラパチニブ）として存在し得る一方で、他の化合物（例えば、トラスツズマブ）が塩形態では存在し得ないことを認めるであろう。

20

【0146】

本発明の化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態の両方で存在し得る。溶媒または水が緊密に結合していると、複合体は、湿度とは独立に、十分に定義される化学量論組成を有するはずである。しかしながら、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物においてのように、溶媒または水の結合が弱い場合、水／溶媒含有率は、湿度および乾燥状態に左右される。そのようなケースでは、非化学量論が標準である。「溶媒和物」は、本明細書において使用される場合、式（I）または（II）の化合物と、1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えば、エタノールとを含む分子複合体を意味する。「水和物」は、本明細書において使用される場合、溶媒が水である溶媒和物を意味する。本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、水和物および溶媒和物が含まれ、結晶化の溶媒が同位体置換されていてもよく、例えば、D₂O、d₆-アセトン（（CD₃）₂CO）、d₆-DMSO（（CD₃）₂SO）であってもよい。

30

【0147】

有機水和物に関して現在認められている分類体系は、孤立部位（isolated site）、チャンネル、または金属イオン配位水和物を定義する分類体系である。Brittain, Harry G. 編、Polymorphism in Pharmaceutical Solids. New York: Informa Healthcare USA, Inc.、2016を参照されたい。孤立部位水和物は、水分子が、有機分子の介在により相互の直接的な接触から孤立している水和物である。チャンネル水和物では、水分子は格子チャンネル内に存在し、そこで他の水分子に隣接している。金属イオン配位水和物では、水分子は金属イオンに結合している。

40

【0148】

溶媒または水が緊密に結合している場合、複合体は、湿度とは独立に、十分に定義される化学量論を有し得る。しかしながら、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物においてのように、溶媒または水の結合が弱い場合、水／溶媒含有率は、湿度および乾燥状態に左右され得る。そのようなケースでは、非化学量論が標準となる。

【0149】

上述の溶媒和物とは対照的に、薬物およびホストが化学量論的または非化学量論的量で存在するクラスレート、薬物-ホスト包接錯体などの複合体も、本発明の範囲内に含まれ

50

る。化学量論的または非化学量論的量で存在してよい2つまたはそれ以上の有機および／または無機成分を含有する薬物の複合体も含まれる。得られる複合体は、イオン化、部分イオン化、または非イオン化されていてもよい。そのような複合体の総説については、その開示が全体で参照により本明細書に援用されるHaleblan, J.K. 「Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications」、J Pharm Sci. 64 (8) (1975) : 1269~1288頁を参照されたい。

【0150】

本発明はまた、本明細書において提供される式の化合物のプロドラッグに関する。したがって、それ自体は薬理活性をほとんど有さないか、または有さなくてもよい式(I)または(II)の化合物のある特定の誘導体は、患者に投与されると、例えば加水分解による切断により変換されて、所望の活性を有する本発明の化合物になり得る。そのような誘導体は、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、その開示が全体で参照により本明細書に援用されるHiguchi, T., and V. Stella編、Pro-drugs as Novel Delivery Systems. ACS Symposium Series Vol. 14, Washington DC: American Chemical Society, 1975およびRoche, Edward P. Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application., New York: Pergamon Press, 1987において見い出され得る。

【0151】

例えば、本発明の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、その開示が全体で参照により本明細書に援用されるBundgaard, Hans編、Design of Prodrugs, New York: Elsevier, 1985に記載されているとおりの「プロ部分」として当業者に公知のある特定の部分に置き換えることにより、本発明によるプロドラッグを生成することができる。

【0152】

したがって、本発明によるプロドラッグは、(a)式(I)もしくは(II)の化合物中のカルボン酸のエステルもしくはアミド誘導体；(b)式(I)もしくは(II)の化合物中のヒドロキシル基のエステル、カルボネート、カルバメート、ホスフェートもしくはエーテル誘導体；(c)式(I)もしくは(II)の化合物中のアミノ基のアミド、イミン、カルバメートもしくはアミン誘導体；(d)式(I)もしくは(II)の化合物中のチオール基のチオエステル、チオカルボネート、チオカルバメートもしくはスルフィド誘導体；または(e)式(I)もしくは(II)の化合物中のカルボニル基のオキシムもしくはイミン誘導体である。

【0153】

本発明によるプロドラッグの一部の非限定的例には、

(i) 本発明の化合物がカルボン酸官能基($-\text{COOH}$)を含有する場合、そのエステル、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルでの水素の置き換え；

(ii) 化合物がアルコール官能基($-\text{OH}$)を含有する場合、そのエーテル、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルカノイルオキシメチルでの、またはホスフェートエーテル基での水素の置き換え；および

(iii) 化合物が第一級または第二級アミノ官能基($-\text{NH}_2$ または $-\text{NHR}$ 、ここで、 $\text{R} \neq \text{H}$)を含有する場合、そのアミド、例えば、アミド、カルバメート、尿素、ホスホネート、スルホネートなどの好適に代謝不安定性な基での一方または両方の水素の置き換えが含まれる。

【0154】

上述の例による置換基のさらなる例および他のプロドラッグ種の例は、上述の参考文献において見い出すことができる。最後に、ある特定の発明の化合物は、それ自体が、本

発明の化合物の他のもののプロドラッグとして作用し得る。

【0155】

本明細書において記載される式の化合物の代謝産物、すなわち、薬物を投与すると *in vivo* で形成される化合物も、本発明の範囲内に含まれる。

【0156】

本明細書において提供される式の化合物は、置換基またはこれらの基に結合している任意選択の置換基の一部として不斉炭素原子を有することがある。そのような不斉中心において、実線は、その炭素原子で起こり得る立体異性体すべてが含まれることを示すために使用されている一方で、実線または点線のくさび形は別段に示されていない限り、示されている異性体のみが、そのような立体中心で含まれることを意味している。本明細書における式の化合物には、1種よりも多い異性を示す化合物を含めて、置換基含有 *cis* および *trans* 幾何異性体、回転異性体、アトロブ異性体、配座異性体、ならびに互変異性体が含まれ得る。

10

【0157】

対イオンが光学的に活性である酸付加塩または塩基付加塩、例えば、*d*-乳酸塩もしくは *l*-リシン、またはラセミ体、例えば、*d*-酒石酸塩もしくは *d*-アルギニンも含まれる。

【0158】

任意のラセミ体が結晶化すると、2種の異なる種類の結晶が起こり得る。第1の種類は、両方の鏡像異性体を等モル量で含有する1種の均一な形態の結晶が生じる、上で言及したラセミ化合物（真のラセミ化合物）である。第2の種類は、それぞれ単一の鏡像異性体を含む2種の形態の結晶が等モル量で生じるラセミ混合物または集合体である。

20

【0159】

本発明の化合物は、互変異性および構造異性の現象を示し得る。例えば、化合物は、エノールおよびイミンの形態や、ケトおよびエナミンの形態を含む複数の互変異性型ならびに幾何異性体、ならびにそれらの混合物で存在し得る。そのような互変異性型のすべてが、本発明の化合物の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中では互変異性セットの混合物として存在する。固体形態では、通常、1種の互変異性体が優勢である。1種の互変異性体が記載されていることがあるとしても、本発明は、提供されている式の化合物の互変異性体のすべてを含む。簡潔であるために、式（I）または（II）の化合物は、本明細書において単一の互変異性型で描かれているが、可能な互変異性型のすべてが本発明の範囲内に含まれることは強調される必要がある。

30

【0160】

加えて、本発明の化合物の一部は、アトロブ異性体（例えば、置換ビアリール）を形成し得る。アトロブ異性体は、分子の他の部分との立体的相互作用の結果として、分子中で単結合の周囲の回転が阻止されるか、または著しく減速され、かつその単結合の両端にある置換基が非対称である場合に起こる立体配座立体異性体である。アトロブ異性体の相互変換は、所定の条件下での分離および単離を可能にするのに十分にゆっくりである。熱的ラセミ化に対するエネルギー障壁は、キラル軸を形成する1つまたは複数の結合の自由回転に対する立体障害により決定され得る。

40

【0161】

1個または複数の不斉炭素原子を含有する式（I）または（II）の化合物は、2つまたはそれ以上の立体異性体として存在し得る。本発明の化合物がアルケニル基を含有する場合、幾何シス／トランス（または *Z*／*E*）異性体が起こり得る。シス／トランス異性体は、当業者に周知の従来の技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化により分離することができる。その結果として、単一の化合物が1種よりも多い異性を示し得る。

【0162】

個々の鏡像異性体を調製／単離するための従来の技術には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）または超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を使用してのラセミ体（または塩もしくは

50

誘導体のラセミ体)の分割が含まれる。

【0163】

別法では、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を好適な光学的に活性な化合物、例えば、アルコールと、または化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合には、酒石酸もしくは1-フェニルエチルアミンなどの酸もしくは塩基と反応させることができる。得られたジアステレオ異性体の混合物を、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶化により分離し、ジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者に周知の手段により、対応する純粋な鏡像異性体に変換することもできる。

【0164】

クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを不斉樹脂上で、炭化水素、典型的には、イソプロパノール0～50%、典型的には2～20%およびアルキルアミン0～5%、典型的にはジエチルアミン0.1%を含有するヘプタンまたはヘキサンからなる移動相と共に使用して、本発明のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）を鏡像異性的に濃縮された形態で得ることができる。溶離液を濃縮すると、濃縮混合物が得られる。

【0165】

立体異性体の混合物は、当業者に公知の従来の技術により分離することができる；例えば、その開示が全体で参照により本明細書に援用されるElieil, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994およびLochmuller, C. H.ら、「Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review」、J. Chromatogr., 113 (3) (1975): 283～302頁を参照されたい。

【0166】

本明細書において記載される化合物のエナンチオマ純度は、鏡像異性体過剰率（「ee」）の点において記載することができ、これは、試料が一方の鏡像異性体を他方よりも多量に含有する程度を示す。ラセミ混合物は0%のeeを有するが、単一の完全に純粋な鏡像異性体は、100%のeeを有する。同様に、ジアステレオ異性体純度は、ジアステレオ異性体過剰率（「de」）の点において記載することができる。「鏡像異性的に純粋な」または「実質的に鏡像異性的に純粋な」は、本明細書において使用される場合、化合物の一方の鏡像異性体を含み、化合物の反対の鏡像異性体を実質的に非含有である化合物を意味する。典型的な鏡像異性的に純粋な化合物は、化合物の一方の鏡像異性体約95重量%超および化合物の反対の鏡像異性体約5重量%未満、好ましくは化合物の一方の鏡像異性体約97重量%超および化合物の反対の鏡像異性体約3重量%未満、より好ましくは化合物の一方の鏡像異性体約98重量%超および化合物の反対の鏡像異性体約2重量%未満、なおより好ましくは化合物の一方の鏡像異性体約99重量%超および化合物の反対の鏡像異性体約1重量%未満を含む。

【0167】

本発明はまた、提供されている式のいずれかにおいて列挙されたものと同一であるが、1個または複数の原子が、天然に通常見い出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられているという事実のある同位体標識化合物を含む。同位体標識化合物は一般に、当業者に公知の慣用の技術により、または本明細書において記載されるプロセスと類似のプロセスにより、別の状況では使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して調製することができる。本発明の化合物中に組み込むことができる同位体の例には、これに限定されないが、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が含まれる。ある特定の同位体標識された本発明の化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち、 ^3H 、および炭素 ^{14} 、すなわち、 ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さおよび検出性において特に好ましい。さらに、ジウテリウム、すなわち、 ^2H などの

より重い同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えば、*in vivo*半減期の延長または投薬量要求の低減から生じるある特定の治療上の利点をもたらし得、したがって、一部の状況においては好ましいことがある。一般的に、同位体標識試薬を同位体標識されていない試薬の代わりに用いて、下のスキームならびに／または実施例に開示の手順を実施することにより、同位体標識された化合物を調製することができる。

【0168】

医薬的使用のために意図されている本発明の化合物は、結晶性もしくは非結晶性生成物、またはその混合物として投与することができる。それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法により、例えば、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。この目的のために、マイクロ波または高周波乾燥を使用することができる。

10

【0169】

本発明の化合物は、完全な非結晶性から完全な結晶性までの範囲の連続した固体状態で存在し得る。「非結晶性」は、本明細書において使用される場合、その物質が、分子レベルで長距離秩序を欠いていて、温度に応じて固体または液体の物理的特性を示し得る状態を意味する。典型的には、そのような物質は、特有のX線回折パターンを示さず、固体の特性を示しながらも、より形式的には液体として記載される。加熱すると、固体特性から液体特性への変化が生じ、これは、典型的には二次の状態変化により特徴づけられる（「ガラス遷移」）。「結晶性」は、本明細書において使用される場合、その物質が、分子レベルで規則的に配列している内部構造を有し、規定のピークを有する特有のX線回折パターンを示す固相を意味する。そのような物質は十分に加熱されると、液体の特性も示すが、固体から液体への変化は、典型的には一次の相変化により特徴づけられる（「融点」）。

20

【0170】

式（I）または（II）の化合物は、好適な条件に置いた場合に、中間状態（中間相または液晶）でも存在し得る。中間状態は、真の結晶状態と真の液体状態（溶融体または溶液）との中間である。温度変化の結果として生じる液晶性は、サーモトロピックと記載され、水または別の溶媒などの第2の成分を加えると生じる液晶性は、リオトロピックと記載される。リオトロピック中間相を形成する可能性のある化合物は、両親媒性と記載され、イオン性極性ヘッド基（ $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 、または $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ など）または非イオン性極性ヘッド基（ $-\text{N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ など）を持つ分子からなる。Hartshorne, N. H. and A. Stuart., *Crystals and the Polarizing Microscope*, London: Edward Arnold Publishers Ltd., 1970を参照されたい。

30

【0171】

式（I）または（II）の化合物は、多型性および／または1種もしくは複数の異性（例えば、光学、幾何、または互変異性）を示すことがある。式（I）または（II）の化合物は、同位体標識されていてもよい。そのような変形は、それらの構造的特徴を参照することによりそれらであると定義される式（I）または（II）の化合物を默示しており、したがって、本発明の範囲内である。

【0172】

化合物の合成

本明細書において記載される化合物は、化学分野において周知のプロセスと類似のプロセスを含む合成経路により、特に、本明細書に含まれる記載に照らして合成することができる。出発物質は一般に、Millipore Sigma (St. Louis, MO)、Alfa Aesar (Ward Hill, MA)、TCI (Portland, OR) または同様のものなどの市販品供給元から入手可能であるか、または当業者に周知の方法を使用して容易に調製される（例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1~23, New York: Wiley 1967-2006編 (Wiley InterScience (登録商標) ウェブサイトを介しても利用可能)、またはBeilste

40

50

eins Handbuch der organischen Chemie、第4版、Springer-Verlag、Berlin (Beilsteinオンラインデータベースを介しても利用可能) に一般に記載の方法により調製される)。

【0173】

式(I)または(II)の化合物の調製では、中間体の遠位の官能基(例えば、第一級アミン、または第二級アミンなど)の保護が必要なこともある。そのような保護の必要性は、その遠位の官能基の性質および調製方法の条件に応じて変わるはずである。好適なアミノ保護基(NH-Pg)には、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブチルオキシカルボニル(「Boc」)、ベンジルオキシカルボニル(「Cbz」)および9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(「Fmoc」)が含まれる。そのような保護の必要性は、当業者により容易に決定される。保護基およびそれらの使用の概説については、T. W. Greeneら、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience、2006を参照されたい。

【0174】

製剤および投与

典型的な製剤または組成物は、本明細書において記載される化合物と、担体または添加剤とを混合することにより調製される。好適な担体および添加剤は当業者に周知であり、例えば、Ansel, Howard C.ら、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R.ら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; および Rowe, Raymond C.、Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press、2005に詳細に記載されており、それらの開示は参照により本明細書に援用される。

【0175】

「医薬組成物」は、本明細書において使用される場合、活性成分としての式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグの1種または複数と、少なくとも1種の薬学的に許容できる添加剤との混合物を意味する。別の実施形態では、医薬組成物は、2種以上の薬学的に許容できる担体および/または添加剤を含む。別の実施形態では、医薬組成物は、固定用量組合せ、または別々の組成物としてかに関わらず少なくとも1種の追加の抗がん治療薬をさらに含む。別の実施形態では、組合せは、相加的か、相加的を超えるか、または相乗的な抗がん効果を提供する。

【0176】

一態様では、本発明は、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。さらなる一態様では、本発明は、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体または添加剤とを含む医薬組成物を提供する。別の実施形態では、医薬組成物は、2種以上の薬学的に許容できる担体および/または添加剤を含む。

【0177】

別の態様では、本発明は、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む、HER2変異の阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬組成物を提供する。

【0178】

別の態様では、本発明は、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む、HER2の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置する

10

20

30

40

50

ための医薬組成物を提供する。さらなる一態様では、本発明は、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む、HER2変異の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬組成物を提供する。

【0179】

別の態様では、本発明は、異常な細胞増殖の処置において使用するための、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。

【0180】

また別の態様では、本発明は、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む、それを必要とする対象において異常な細胞増殖の処置において使用するための医薬組成物を提供する。さらなる一態様では、本発明は、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる添加剤とを含む、それを必要とする対象において異常な細胞増殖の処置において使用するための医薬組成物を提供する。

10

【0181】

「相加的」は、本明細書において使用される場合、2種の化合物、構成成分または標的薬剤の組合せの結果が個別での各化合物、構成成分または標的薬剤の合計を上回らないことを意味する。

【0182】

「相乗効果」または「相乗的」は、本明細書において使用される場合、2種の化合物、構成成分または標的薬剤の組合せの結果が個別での各化合物、構成成分または標的薬剤の合計を上回ることを意味する。処置されている疾患、病態または障害におけるこの改善は「相乗」効果である。「相乗的量」は、相乗効果をもたらす2種の化合物、構成成分または標的薬剤の組合せの量である。

20

【0183】

1または2種の構成成分との間での相乗的相互作用の決定では、その効果に最適な範囲および効果のための各構成成分の絶対用量範囲は、種々の用量範囲、および／または用量比にわたって構成成分を、処置を必要とする患者に投与することにより最終的に測定することができる。しかしながら、*in vitro*モデルまたは*in vivo*モデルにおける相乗効果の観察で、ヒトおよび他の種における効果を予測することができ、*in vitro*モデルまたは*in vivo*モデルが、本明細書において記載されるとおり、相乗効果を測定するために存在する。そのような研究の結果を使用して、薬物動態および／または薬力学的方法の適用などにより、ヒトおよび他の種において必要とされる有効な用量および血漿中濃度比範囲ならびに絶対用量および血漿中濃度を予測することもできる。

30

【0184】

「薬学的に許容できる担体」は、本明細書において使用される場合、生体に対して有意な刺激をもたらさず、かつ投与される化合物の生物学的活性および特性を排除しない担体または希釈剤を意味する。

【0185】

薬学的に許容できる担体は、任意の従来の薬学的担体または添加剤を含み得る。担体および／または添加剤の選択は、特定の投与様式、溶解性および安定性に対する担体または添加剤の作用、ならびに剤形の性質などの因子に大きく依存することとなる。

40

【0186】

好適な薬学的担体には、不活性な希釈剤または増量剤、水、および様々な有機溶媒（水和物および溶媒和物など）が含まれる。医薬組成物は、所望の場合には、香味剤、結合剤、添加剤および同様のものなどの追加の成分を含有し得る。したがって、経口投与では、クエン酸などの様々な添加剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸およびある特定の複雑ケイ酸塩などの様々な崩壊剤と、ならびにスクロース、ゼラチンおよびアラビアゴムなどの結合剤と一緒に使用することができる。限定ではないが、添加剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖およびデンプン種、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油およびポリエチレングリコールが含まれる。加えて、ステアリン酸マグネシウム

50

、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクなどの滑沢剤が多くの場合に、製錠の目的のために有用である。同様の種類の固体組成物を、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤において使用することもできる。したがって、物質の非限定的例には、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。経口投与のために水性懸濁剤またはエリキシル剤が望ましい場合、その中の活性化合物を、様々な甘味剤または香味剤、着色剤または色素および、所望の場合には、乳化剤または懸濁化剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはそれらの組合せなどの希釈剤と一緒に組み合わせることができる。

【0187】

式(I)または(II)の化合物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法により影響を受け得る。これらの方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射(静脈内、皮下、筋肉内、血管内または輸液を含む)、局所、および直腸投与が含まれる。

10

【0188】

医薬組成物は、例えば、経口投与では錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、持続放出製剤、液剤もしくは懸濁剤として、非経口注射では滅菌液剤、懸濁剤もしくは乳剤として、局所投与では軟膏剤もしくはクリーム剤として、または直腸投与では坐剤として好適な形態であり得る。

【0189】

例示的な非経口投与形態には、滅菌水溶液、例えば、水性プロピレングリコールまたはデキストロス溶液中の活性化合物の溶液または懸濁液が含まれる。そのような剤形は、所望の場合には、適切に緩衝されていてよい。

20

【0190】

医薬組成物は、正確な投薬量の単回投与に好適な単位剤形であってよい。

【0191】

式(I)または(II)の化合物を送達するために好適な医薬組成物、およびそれらを調製する方法は、当業者には容易に分かるであろう。そのような組成物およびそれらを調製するための方法は、例えば、前出のGennaroにおいて見い出すことができる。

【0192】

本発明の化合物は、経口投与することができる。経口投与は、化合物が消化管に入るような嚥下を伴ってもよいし、または化合物が口から直接、血流に入る頬側もしくは舌下投与を使用してもよい。

30

【0193】

経口投与に好適な製剤には、錠剤などの固体製剤、微粒子、液体、粉末を含有するカプセル剤、ロゼンジ剤(液体充填を含む)、チューイング剤、マルチ微粒子およびナノ微粒子、ゲル剤、固溶体、リポソーム、フィルム剤(粘膜粘着剤を含む)、卵形剤、噴霧剤、ならびに液体製剤が含まれる。

【0194】

液体製剤には、懸濁剤、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。そのような製剤は、軟質カプセル剤または硬質カプセル剤中の充填剤として使用することもでき、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または好適なオイル、ならびに1種または複数の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液体製剤はまた、固体の復元により、例えばサシェから調製することもできる。

40

【0195】

本発明の化合物はまた、その開示が全体で参照により本明細書に援用されるLiang, Alfred C. and Li-lan H. Chen., 「Fast-dissolving intraoral drug delivery systems.」、Expert Opinion in Therapeutic Patents. Vol. 11, No. 6 (2001): 981~986頁に記載されているものなどの急速

50

溶解、急速分解剤形で使用することができる。

【0196】

錠剤剤形では、用量に応じて、薬物は、剤形の1重量%～80重量%、より典型的には剤形の5重量%～60重量%を構成してよい。薬物に加えて、錠剤は一般に、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例には、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、α化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムが含まれる。一般に、崩壊剤は、剤形の1重量%～25重量%、好ましくは5重量%～20重量%を構成する。

10

【0197】

結合剤を一般に使用して、錠剤製剤に粘着性を付与する。好適な結合剤には、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、α化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。錠剤はまた、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物および同様のもの）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、および二塩基性リン酸カルシウム二水和物などの希釈剤を含有してよい。

【0198】

錠剤はまた任意選択で、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80などの界面活性剤、ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動促進剤を含んでよい。存在する場合には、界面活性剤は典型的には、錠剤の0.2重量%～5重量%の量であり、流動促進剤は典型的には、錠剤の0.2重量%～1重量%の量である。

20

【0199】

錠剤はまた一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリルフマル酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑沢剤を含有する。滑沢剤は一般に、錠剤の0.25重量%～10重量%、好ましくは0.5重量%～3重量%の量で存在する。

【0200】

他の従来の成分には、抗酸化剤、着色剤、香味剤、防腐剤、および矯味剤が含まれる。

30

【0201】

例示的な錠剤は、薬物約80重量%まで、結合剤約10重量%～約90重量%、希釈剤約0重量%～約85重量%、崩壊剤約2重量%～約10重量%、および滑沢剤約0.25重量%～約10重量%を含有する。

【0202】

錠剤ブレンドを、直接か、ローラーにより圧縮して、錠剤を形成することができる。別法では、錠剤ブレンドまたはブレンドの一部を湿式、乾式、もしくは熔融造粒するか、熔融凝固させるか、または押し出し、その後に錠剤化することができる。最終製剤は、1つまたは複数の層を含んでよく、コーティングされていてもよいし、コーティングされていなくてもよく、またはカプセル封入されていてもよい。錠剤の製剤化は、前出のAns 1において詳細に論述されている。

40

【0203】

経口投与するための固体制剤を、即時および／または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0204】

好適な調節放出製剤は、米国特許第6,106,864号に記載されている。高エネルギー分散液および浸透性コーティングされた粒子などの他の好適な放出技術の詳細は、Verma, Rajan K., and Sanjay Garg., 「Current Status of Drug Delivery Technologies and F

50

uture Directions.」、Pharmaceutical Technology On-Line. 25 (2) (2001): 1~14 頁において見出すことができる。制御放出を達成するためにチューインガムを使用することは、WO 00/35298 に記載されている。これらの参考文献の開示は、それらの全体で参照により本明細書に援用される。

【0205】

式 (I) または (II) の化合物を、血流、筋肉、または内臓に直接投与してもよい。非経口投与に好適な手段には、静脈内、動脈内、血管周囲、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、および皮下が含まれる。非経口投与に好適なデバイスには、針（微細針を包含する）注射器、無針注射器、および点滴技術が含まれる。

10

【0206】

非経口製剤は典型的には、塩、炭水化物、および緩衝剤（好ましくは3~9のpH）などの添加剤を含有してよい水溶液であるが、いくつかの用途では、これらをより好適に、滅菌非水溶液として、または発熱物質不含の滅菌水などの好適なビヒクルと共に使用される乾燥形態として製剤化することができる。

【0207】

例えば、凍結乾燥による滅菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な製薬技術を使用して容易に達成することができる。

【0208】

非経口溶液の調製において使用される式 (I) または (II) の化合物の溶解性は、溶解性増強剤の導入などの適切な製剤技術を使用して増大させることができる。

20

【0209】

非経口投与のための製剤は、即時および／または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。したがって、本発明の化合物を、活性化合物の調節放出をもたらす移植デポ剤として投与するための固体、半固体、またはチキソトロピー液として製剤化することができる。そのような製剤の例には、薬物コーティングされたステントおよびPGLA微小球が含まれる。

【0210】

本発明の化合物は、皮膚または粘膜に局所で、すなわち、皮膚に、または経皮的に投与することもできる。この目的のための典型的な製剤には、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散布剤、包帯剤、フォーム剤、フィルム剤、皮膚貼付剤、ウェハ剤、インプラント剤、スポンジ、繊維、絆創膏、およびマイクロエマルジョン剤が含まれる。リポソームを使用することもできる。典型的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが含まれる。透過促進剤を導入することもできる。例えば、その開示が全体で参照により本明細書に援用されるFinnin, Barrie C. and Timothy M. Morgan.、「Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential.」、J Pharm Sci. 88 (10) (1999): 955~958 頁を参照されたい。局所投与の他の手段には、電気穿孔法、イオン泳動法、音波泳動法、ソノフォレーシス、および微細針または無針（例えば、Powderject（商標）、Bioject（商標）など）注射による送達が含まれる。

30

40

【0211】

局所投与のための製剤は、即時および／または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0212】

式 (I) または (II) の化合物は、鼻腔内で、または吸入により、典型的には乾燥粉末の形態（単独で、混合物として、例えば、ラクトースとの乾燥ブレンドで、または混合

50

成分粒子として、例えば、ホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合して）で、乾燥粉末吸入器から、またはエアロゾル噴霧剤として、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは、電磁流体力学を用いて微細な霧を生成するアトマイザー）、またはネブライザーから、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンもしくは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなどの好適な噴射剤を使用して、もしくは使用せずに投与することもできる。鼻腔内使用では、散剤は、生体用粘着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含んでよい。

【0213】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーは、例えば、エタノール、エタノール水溶液、または活性物質の分散、可溶化、もしくはその放出の延長に好適な代替薬剤、溶媒としての噴射剤、およびトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、もしくはオリゴ乳酸などの任意選択の界面活性剤を含む式（I）または（II）の化合物の溶液または懸濁液を含有する。

10

【0214】

乾燥粉末または懸濁液製剤で使用する前に、薬物生成物を、吸入による送達に好適なサイズ（典型的には5ミクロン未満）まで超微粉碎する。これは、スパイラルジェット粉碎、流動床ジェット粉碎、ナノ粒子を形成するための臨界流体加工、高圧均一化、または噴霧乾燥などの任意の適切な粉碎方法により達成することができる。

【0215】

吸入器または注入器で使用するためのカプセル剤（例えば、ゼラチンまたはHPMC製）、プリスター、およびカートリッジを、式（I）または（II）の化合物、ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤、およびレオイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能調節剤の粉末混合物を含有するように製剤化することができる。ラクトースは、無水であってもよいし、またはラクトース水和物の形態であってもよいが、後者が好ましい。他の好適な添加剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースが含まれる。

20

【0216】

電磁流体力学を用いて微細な霧を生成するアトマイザーで使用するために好適な溶液製剤は、動作1回当たり式（I）または（II）の化合物1 μg ~ 20 mgを含有してよく、その動作体積は、1 μL ~ 100 μL まで変動し得る。典型的な製剤は、式（I）または（II）の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムを含む。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替溶媒には、グリセロールおよびポリエチレングリコールが含まれる。

30

【0217】

メントールおよびレボメントールなどの好適な香味剤、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味剤を、吸入／鼻腔内投与を意図されている製剤に添加することができる。

【0218】

吸入／鼻腔内投与のための製剤は、例えば、ポリ（D, L-乳酸-コグリコール酸）（PLGA）を使用して、即時および／または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

40

【0219】

乾燥粉末吸入器およびエアロゾルの場合、投薬単位は、計測を送達するバルブにより決定される。本発明によるユニットは典型的には、所望の量の式（I）または（II）の化合物を含有する計測用量または「パフ」を投与するように設計される。全一日用量を単回用量で、またはより通常は、分割用量として一日を通して投与することができる。

【0220】

式（I）または（II）の化合物は、例えば、坐剤、腔坐剤、または浣腸剤の形態で直

50

腸または膣投与することができる。カカオバターが慣用的な坐剤基剤であるが、様々な代替物を適宜使用することができる。

【0221】

直腸／膣投与のための製剤は、即時および／または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出が含まれる。

【0222】

式(I)または(II)の化合物は、典型的には等張性pH調節滅菌生理食塩水中の超微粉碎された懸濁液または溶液の液滴の形態で、眼または耳に直接投与することもできる。眼および耳投与に好適な他の製剤には、軟膏剤、生分解性（例えば、吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）および非生分解性（例えば、シリコン）インプラント、ウェハ、レンズ、ならびに微粒子またはニオソームもしくはリポソームなどの小胞系が含まれ得る。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、もしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、例えば、ゲランゴムなどのポリマーを、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤と一緒に導入することができる。そのような製剤をイオン泳動法により送達することもできる。

【0223】

眼／耳投与のための製剤は、即時および／または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0224】

前述の投与方式のいずれかでの使用について、それらの溶解性、溶解速度、矯味、生物学的利用能および／または安定性を向上させるために、式(I)または(II)の化合物を、シクロデキストリンおよびその好適な誘導体などの溶解性高分子成分またはポリエチレングリコール含有ポリマーと組み合わせることができる。

【0225】

薬物-シクロデキストリン複合体は例えば、多くの剤形および投与経路に一般に有用であることが見い出されている。包接および非包接複合体の両方を使用することができる。薬物との直接的な複合体形成の代わりとして、シクロデキストリンを補助的添加剤、すなわち、担体、希釈剤、または溶解剤として使用することができる。これらの目的のために最も一般に使用されるのは、アルファ-、ベータ-、およびガンマ-シクロデキストリンであり、その例は、その開示が全体で参照により本明細書に援用されるPCT公報WO91/11172、WO94/02518、およびWO98/55148において見出すことができる。

【0226】

投与レジメンを、最適な所望の奏功が得られるように調節することができる。例えば、単一のボーラス剤を投与することができるか、複数の分割用量を経時的に投与することができるか、または用量を、治療状況の急迫により示されるとおりに比例して減少させる、または増加させることができる。投与の容易さ、および投薬量の均一性のために、非経口組成物を投薬単位形態で製剤化することが特に有利である。「投薬単位形態」は、本明細書において使用される場合、処置される哺乳類対象のための単位投薬量として適した物理的に別個の単位を意味し；各単位は、必要な医薬担体に関連して所望の治療効果が生じるように計算された所定の量の活性化合物を含有する。本発明の投薬単位形態の仕様は、(a) 治療薬の特有の特徴および達成される特定の治療または予防効果、ならびに(b) 個体の感受性を処置するためにそのような活性化合物を配合する分野に固有の制約により決定され、それらに直接依存する。

【0227】

したがって、当業者は、本明細書において提供される本開示に基づき、用量および投与レジメンが治療分野で周知の方法に従って調節されることを認めるであろう。すなわち、

最大許容用量を容易に確立することができ、患者に検出可能な治療効果を与える有効量を決定することもでき、同様に、検出可能な治療効果を与えるために各薬剤を患者に投与する時期に関する要求も決定することができる。したがって、ある特定の用量および投与レジメンを本明細書において例示するが、これらの例は、本発明を実施する際に患者に提供され得る用量および投与レジメンを何ら限定するものではない。

【0228】

緩和される病態の種類および重症度と共に投薬量の値は変動し得て、単回または複数の用量を含み得ることに注意されたい。さらに、任意の特定の対象について、具体的な投与レジメンを、個々の必要性、および組成物を投与するか、またはその投与を管理する人の専門的判断に従って経時的に調節すべきであること、および本明細書において記載される投薬量範囲は、例示に過ぎず、特許請求の範囲に記載の組成物の範囲および実行を制限することを意図したものではないことは理解されるべきである。例えば、用量を、毒性作用および／または臨床検査値などの臨床作用を含み得る薬物動態または薬力学的パラメーターに基づき調節することができる。したがって、本発明は、当業者により決定される患者内用量漸増を含む。化学療法薬を投与するための適切な投薬量およびレジメンの決定は、関連分野において周知であり、本明細書に開示の教示をいったん提供されれば、当業者により達成されることが理解されるであろう。

【0229】

投与される式（I）または（II）の化合物の量は、処置される対象、障害または病態の重症度、投与速度、化合物の性質および処方医の裁量に依存することとなる。しかしながら、有効な投薬量は、単回または分割用量で1日あたり体重1kgあたり約0.001～約100mg、好ましくは約1～約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトでは、これは、約0.05～約7g/日、好ましくは約0.1～約2.5g/日になるであろう。一部の場合には、前述の範囲の下限未満の投薬量レベルでも十分すぎ得る一方で、他の場合には、何らかの有害な副作用を引き起こすことなく、より多い用量を用いることもできるが、ただし、そのような多い用量は初めは、日中を通じて投与するために複数回の少ない用量に分割されることを条件とする。

【0230】

治療方法および使用

本発明はさらに、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を単独で、または他の治療薬または対症薬と組み合わせて投与することを含む治療方法および使用を提供する。

【0231】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象において異常な細胞増殖を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0232】

別の態様では、本発明は、異常な細胞増殖を処置するための方法であって、治療有効量の式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0233】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者において異常な細胞増殖の重症度を処置する、または軽快させるための方法であって、前記患者に、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。さらなる一実施形態では、本発明は、それを必要とする患者において異常な細胞増殖の重症度を処置するための方法であって、前記患者に、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。別のさらなる実施形態では、本発明は、それを必要とする患者において異常な細胞増殖の重症度を軽快させるための方法であって、前記患者に、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0234】

好ましい一態様では、本発明は、対象において、HER2変異により媒介される障害を処置するための方法であって、前記対象に、前記障害、特にがんを処置するために有効である量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0235】

好ましい一態様では、本発明は、対象において、HER2増幅またはHER2陽性がんからの脳転移により媒介される障害を処置するための方法であって、前記対象に、前記障害、特にがんを処置するために有効である量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。さらなる好ましい一態様では、本発明は、対象において、HER2変異増幅またはHER2変異陽性がんからの脳転移により媒介される障害を処置するための方法であって、前記対象に、前記障害、特にがんを処置するために有効である量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。好ましい一実施形態では、処置するための方法は、HER2増幅がんからの脳転移により媒介される障害を処置するための方法である。好ましい一実施形態では、処置するための方法は、HER2陽性がんからの脳転移により媒介される障害を処置するための方法である。好ましい一実施形態では、処置するための方法は、HER2変異増幅がんからの脳転移により媒介される障害を処置するための方法である。好ましい一実施形態では、処置するための方法は、HER2変異陽性がんからの脳転移により媒介される障害を処置するための方法である。

【0236】

本発明の一部の方法では、前記方法は、脳転移を処置するための方法である。これらの脳転移は、がん細胞がそれらの元の部位から脳に伝播する場合に起こる。本発明の好ましい一実施形態では、脳転移は、HER2陽性またはHER2増幅がん由来する。本発明の別の好ましい一実施形態では、脳転移は、HER2変異陽性またはHER2変異増幅がん由来する。

【0237】

別の好ましい態様では、本発明は、HER2変異により調節される疾患または障害を処置するための方法であって、そのような処置を必要とする哺乳類に、ある量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。別の好ましい態様では、本発明は、HER2変異により調節される疾患または障害を処置または予防するための方法であって、そのような処置を必要とする哺乳類に、有効量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0238】

別の好ましい態様では、本発明は、HER2増幅またはHER2陽性がんからの脳転移により調節される疾患または障害を処置または予防するための方法であって、そのような処置を必要とする哺乳類に、ある量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。さらなる好ましい一態様では、本発明は、HER2変異増幅またはHER2変異陽性がんからの脳転移により調節される疾患または障害を処置または予防するための方法であって、そのような処置を必要とする哺乳類に、有効量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。あ

る特定の実施形態では、処置または予防するための方法は、HER2増幅がんにより調節される疾患または障害である。好ましい一実施形態では、処置または予防するための方法は、HER2陽性がんにより調節される疾患または障害である。別の好ましい実施形態では、処置または予防するための方法は、HER2変異増幅がんにより調節される疾患または障害である。別の好ましい実施形態では、処置または予防するための方法は、HER2変異陽性がんにより調節される疾患または障害である。

【0239】

別の態様では、本発明は、対象において、がん細胞増殖を阻害する方法であって、前記対象に、細胞増殖を阻害するために有効な量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

10

【0240】

別の態様では、本発明は、対象においてがん細胞侵襲性を阻害する方法であって、前記対象に、細胞侵襲性を阻害するために有効な量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0241】

別の態様では、本発明は、対象において、がん細胞におけるアポトーシスを誘導する方法であって、前記対象に、アポトーシスを誘導するために有効な量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0242】

別の態様では、本発明は、対象においてがん細胞転移を阻害する方法であって、前記対象に、細胞転移を阻害するために有効な量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

20

【0243】

別の態様では、本発明は、対象において血管新生を阻害する方法であって、前記対象に、血管新生を阻害するために有効な量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0244】

一態様では、本発明は、処置において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。さらなる一態様では、本発明は、異常な細胞増殖の処置において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。別の態様では、本発明は、対象において異常な細胞増殖の処置において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

30

【0245】

別の態様では、本発明は、そのような処置を必要とする対象の処置において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。別の実施形態では、処置は、異常な細胞増殖のための処置である。

【0246】

別の態様では、本発明は、医薬として使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。さらなる一態様では、本発明は、対象において異常な細胞増殖を処置するための医薬として使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

40

【0247】

別の態様では、本発明は、治療において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。さらなる一態様では、本発明は、異常な細胞増殖を処置するための治療において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。別の態様では、本発明は、対象において異常な細胞増殖を処置するための治療において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0248】

50

一態様では、本発明は、HER2変異の阻害薬が適応とされる疾患または病態の処置において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。別の態様では、本発明は、HER2変異の阻害薬が適応とされる疾患または病態を有する対象の処置において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0249】

好ましい一態様では、本発明は、HER2の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態の処置において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。さらなる好ましい一態様では、本発明は、HER2変異の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態の処置において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。別の好ましい態様では、本発明は、HER2の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態を有する対象の処置において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。さらなる好ましい一態様では、本発明は、HER2変異の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態を有する対象の処置において使用するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

10

【0250】

別の態様では、本発明は、そのような処置を必要とする対象を処置するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。さらなる一態様では、本発明は、異常な細胞増殖を有する対象を処置するための式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

20

【0251】

また別の態様では、本発明は、処置するための医薬の製造における式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。さらなる一態様では、本発明は、対象を処置するための医薬の製造における式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。別の態様では、本発明は、対象において異常な細胞増殖を処置するための医薬の製造における式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

【0252】

別の好ましい態様では、本発明は、HER2変異の阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬の製造における式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。別の好ましい態様では、本発明は、HER2変異の阻害薬が適応とされる対象における疾患または病態を処置するための医薬の製造における式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

30

【0253】

別の好ましい態様では、本発明は、HER2の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬の製造における式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。さらなる好ましい一態様では、本発明は、HER2変異の脳浸透性阻害薬が適応とされる疾患または病態を処置するための医薬の製造における式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。別の好ましい態様では、本発明は、HER2の脳浸透性阻害薬が適応とされる対象において疾患または病態を処置するための医薬の製造における式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。さらなる好ましい一態様では、本発明は、HER2変異の脳浸透性阻害薬が適応とされる対象において疾患または病態を処置するための医薬の製造における式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

40

【0254】

「異常な細胞増殖」は、本明細書において使用される場合、別段に示されていない限り、正常な制御機構(例えば、接触阻害の喪失)とは独立している細胞増殖を意味する。異

50

常な細胞増殖は、良性（非癌性）であっても、または悪性（癌性）であってもよい。

【0255】

異常な細胞増殖には、（１）HER2変異の発現の増大を示す腫瘍細胞（腫瘍）；（２）異常なHER2変異活性化により増殖する腫瘍；（３）HER2変異の増幅または過剰発現により特徴づけられる腫瘍；および（４）HER2治療またはHER2阻害に対して耐性である腫瘍の異常な増殖が含まれる。

【0256】

本明細書において提供される方法の多くの場合に好ましい実施形態では、異常な細胞増殖はがんである。「がん」は、本明細書において使用される場合、典型的には異常か、未制御の細胞増殖により特徴づけられる哺乳類における生理学的状態を意味する。がんには、それらを形成する細胞の種類で名付けられる固形腫瘍、血液、骨髄、またはリンパ系のがんが含まれる。固形腫瘍の例には、肉腫および癌腫が含まれる。血液のがんには、これに限定されないが、白血病、リンパ腫および骨髄腫が含まれる。がんには、身体の特異的な部位に由来する原発性がん、始まった場所から身体の他の部分へと転移している転移性癌、寛解後の元の原発性がんからの再発、および後のものとは異なる種類の先行がんの履歴を有する人における新たな原発性がんである二次原発性がんも含まれる。

【0257】

別の実施形態では、提供される方法は、次の効果の１つまたは複数をもたらす：（１）がん細胞増殖の阻害；（２）がん細胞侵襲性の阻害；（３）がん細胞のアポトーシスの誘導；（４）がん細胞転移の阻害；または（５）血管新生の阻害。

【0258】

「軽快させること」は、本明細書において使用される場合、化合物を投与していない場合と比較して、本明細書において記載される化合物で処置した場合の１つまたは複数の症状の軽減または改善を意味する。軽快させることにはまた、症状の持続期間の短縮または減少が含まれる。

【0259】

本明細書において使用される場合、薬物、化合物または医薬組成物の「有効投薬量」または「有効量」は、疾患、疾患の発生中に現れるその合併症および中間病的表現型の、生化学的、組織学的および／または行動症状を含む、任意の１つまたは複数の有利な、または所望の症状に影響を及ぼすために十分な量である。治療用途では、「治療有効量」は、処置される障害の症状の１つまたは複数がある程度軽減するであろう、投与される化合物の量を指す。がんの処置に関連して、治療有効量は、患者において（１）腫瘍のサイズを縮小する、（２）腫瘍転位を阻害する（すなわち、ある程度減速させる、好ましくは停止させる）、（３）腫瘍増殖または腫瘍侵襲性がある程度阻害する（すなわち、ある程度減速させる、好ましくは停止させる）、（４）がんに関連する１つまたは複数の徴候または症状がある程度軽減する（または、好ましくは、除去する）、（５）疾患を処置するために必要とされる他の薬物の用量を減少させる、および／または（６）別の薬物の効果を強化する、および／または（７）疾患の進行を遅延させる効果を有する量を指す。

【0260】

有効な投薬量を、１回または複数の投与で投与することができる。本発明の目的では、薬物、化合物、または医薬組成物の有効な投薬量は、直接的に、または間接的に予防的または治療的処置を達成するために十分な量である。臨床の状況で理解されたとおり、薬物、化合物または医薬組成物の有効な投薬量を、別の薬物、化合物、または医薬組成物と併せて達成してもよいし、または達成しなくてもよい。

【0261】

がんを有すると診断されているか、またはその疑いのある対象に適用される場合の「腫瘍」は、任意のサイズの悪性または潜在的に悪性の新生物または組織腫瘍を指し、原発性腫瘍および続発性新生物を含む。固形腫瘍は、嚢胞または液体領域を通常は含まない組織の異常な増殖または腫瘍である。固形腫瘍の例は、肉腫、癌腫、およびリンパ腫である。白血病（血液のがん）は一般的に、固形腫瘍を形成しない。

【0262】

「腫瘍量」または「腫瘍細胞量」は、本明細書において使用される場合、全身に分布している腫瘍物質の全量を意味する。腫瘍量は、リンパ節および骨髄を含む全身のがん細胞の総数または腫瘍の全体サイズを指す。腫瘍量は、例えば、キャリパーを使用する、または体内にある間に撮像技術、例えば、超音波、骨スキャン、コンピュータ断層撮影法（CT）、もしくは磁気共鳴画像法（MRI）スキャンを使用するなどの当技術分野で公知の様々な方法により決定することができる。

【0263】

「腫瘍サイズ」は、本明細書において使用される場合、腫瘍の長さおよび幅として測定され得る腫瘍の全体サイズを意味する。腫瘍サイズは、例えば、対象から除去した際に腫瘍の寸法を、例えば、キャリパーを使用して測定する、または体内にある間に、撮像技術、例えば、骨スキャン、超音波、CRもしくはMRIスキャンを使用するなどの当技術分野で公知の様々な方法により決定することができる。

10

【0264】

「哺乳類」は、本明細書において使用される場合、本明細書において記載される疾患を有するか、またはそれを発生するリスクがある温血動物を意味し、これに限定されないが、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスター、およびヒトを含む霊長類を含む。

【0265】

「対象」は、本明細書において使用される場合、ヒトまたは動物対象を意味する。別の実施形態では、対象は哺乳類である。好ましい一実施形態では、対象はヒトである。

20

【0266】

「処置する」または「処置すること」は、本明細書において使用される場合、式（I）または（II）の化合物を、処置される病態を有する対象に投与して、少なくとも1つのプラスの治療効果を達成することを意味する。例えば、がんを処置することは、式（I）または（II）の化合物を、がんを有するか、またはがんと診断されている対象に投与して、例えば、がん細胞の数の減少、腫瘍サイズの縮小、末梢器官へのがん細胞浸潤の速度の減少、または腫瘍転移もしくは腫瘍成長の速度の減少、そのような用語が適用される障害または病態、もしくはそのような障害もしくは病態の1つもしくは複数の症状の進行の好転、緩和、もしくは阻害などの少なくとも1つのプラスの治療効果を達成することを意味する。「処置すること」がすぐ上で定義されたとおり、「処置」という用語は、本明細書において使用される場合、別段に示されていない限り、処置する行動を意味する。「処置すること」という用語にはまた、対象のアジュバントおよびネオアジュバント処置が含まれる。

30

【0267】

本発明の目的では、有利な、または所望の臨床結果には、これに限定されないが、次の1つまたは複数が含まれる：新生物またはがん性細胞の増殖の減少（またはその破壊）；転移性または新生細胞の阻害；腫瘍のサイズの縮小または減少；がんの寛解；がんから生じる症状の軽減；がんに罹患しているものの生活の質の向上；がんを処置するために必要とされる他の薬物の用量の減少；がんの進行の遅延；がんの治療；がんの1つまたは複数の抵抗性機構の克服；および／またはがん患者の生存の延長。がんにおけるプラスの治療効果はいくつかの方法で測定することができる（例えば、Weber, Wolfgang A., 「Assessing Tumor Response to Therapy.」、J. Nucl. Med. 50 Suppl. 1 (2009) : 1S~10Sを参照されたい）。

40

【0268】

別の実施形態では、式（I）または（II）の化合物により達成される処置は、部分奏功（PR）、完全奏功（CR）、全体奏功（OR）、無増悪生存（PFS）、無病生存（DFS）および全生存期間（OS）のいずれかに対する言及により定義される。「腫瘍進行までの時間」とも称されるPFSは、がんが成長していない処置中およびその後の時間

50

の長さを示し、患者がCRまたはPRを経験している時間量、さらには患者が安定している疾患（SD）を経験している時間量を含む。DFSは、患者が無病を維持している処置中およびその後の時間の長さを指す。OSは、ナীবまたは未処置対象または患者と比較した場合の平均余命の延長を指す。別の実施形態では、本発明の組合せに対する応答は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）1.1 奏功基準を使用して評価されるPR、CR、PFS、DFS、ORまたはOSのいずれかである。

【0269】

がん患者を処置するために有効である式（I）または（II）の化合物のための処置レジメンは、患者の病態、年齢、および体重、ならびに対象において抗がん応答を誘発する治療の能力などの因子により変動し得る。本発明の態様のいずれかの実施形態が、プラスの治療効果の達成においてあらゆる対象で有効であり得るというわけではないが、スチューデントt検定、chi²検定、MannおよびWhitneyによるU検定、Kruskal-Wallis検定（H検定）、Jonckheere-Terpstra検定およびWilcoxon検定などの当技術分野で公知の任意の統計検定により決定して、統計学的に有意な数の対象において有効であるべきである。

【0270】

「処置レジメン」、「投薬プロトコル」および「投薬レジメン」という用語は、単独か、または別の治療薬と組み合わせた式（I）または（II）の各化合物の用量および投与時期を指すために互換的に使用される。

【0271】

本明細書において記載される化合物、組成物、方法および使用の好ましい一実施形態では、式（I）または（II）の化合物は、EGFR阻害よりもHER2変異の阻害について選択的である。好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、EGFRよりもHER2-YVMA（配列番号2）について選択的である。

【0272】

本明細書において提供される方法の多くの実施形態では、異常な細胞増殖はがんである。別の実施形態では、がんは、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、子宮癌、前立腺癌、肺癌（NSCLC、SCLC、扁平上皮細胞癌または腺癌を含む）、食道癌、頭頸部癌、結腸直腸癌、腎臓癌（RCCを含む）、肝臓癌（HCCを含む）、膵臓癌、胃（stomach）（すなわち、胃（gastric））癌または甲状腺癌から選択される。本明細書において提供される方法のさらなる実施形態では、がんは、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、子宮癌、前立腺癌、肺癌、食道癌、肝臓癌、膵臓癌、または胃癌である。

【0273】

好ましい一実施形態では、がんは、乳癌、肺癌、結腸癌、卵巣癌、および胃癌から選択される。好ましい一実施形態では、がんは、乳癌、肺癌、および結腸癌から選択される。好ましい一実施形態では、がんは乳癌である。好ましい一実施形態では、がんは肺癌である。好ましい一実施形態では、がんは結腸癌である。好ましい一実施形態では、がんは卵巣癌である。好ましい一実施形態では、がんは胃癌である。

【0274】

別の実施形態では、がんは、例えば、ER陽性／HR陽性、HER2陰性乳癌；ER陽性／HR陽性、HER2陽性乳癌；三重陰性乳癌（TNBC）；または炎症性乳癌を含む乳癌である。好ましい一実施形態では、乳癌は、内分泌抵抗性乳癌、トラスツズマブ抵抗性乳癌、またはHER2阻害に対して一次もしくは後天性抵抗性を示す乳癌である。別の実施形態では、乳癌は、進行性または転移性乳癌である。上述のそれぞれの好ましい一実施形態では、乳癌は、HER2変異またはHER2-YVMA（配列番号2）の増幅または過剰発現により特徴づけられる。

【0275】

本明細書において提供される方法の別の実施形態では、がんは、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、子宮癌、前立腺癌、肺癌（SCLCまたはNSCLCを含む）、食道癌、肝臓癌、膵臓

10

20

30

40

50

癌、または胃癌である。

【0276】

好ましい一実施形態では、がんはHER2陽性である。別の好ましい実施形態では、がんは、HER2変異陽性である。

【0277】

好ましい一実施形態では、がんはHER2増幅している。別の好ましい実施形態では、がんはHER2変異増幅している。

【0278】

本明細書において提供される方法の好ましい一実施形態では、異常な細胞増殖は、HER2変異の増幅または過剰発現により特徴づけられるがんである。本明細書において提供される方法の別の好ましい実施形態では、対象は、HER2変異の増幅または過剰発現により特徴づけられるがんを有すると同定される。

10

【0279】

本明細書において提供される方法の好ましい一実施形態では、異常な細胞増殖は、脳における転移により特徴づけられるがんである。本明細書において提供される方法の別の好ましい実施形態では、対象は、脳における転移により特徴づけられるがんを有すると同定される。

【0280】

本明細書において提供される方法の好ましい一実施形態では、異常な細胞増殖は、HER2変異の増幅または過剰発現を有する脳における転移により特徴づけられるがんである。本明細書において提供される方法の別の好ましい実施形態では、対象は、HER2変異の増幅または過剰発現を有する脳における転移により特徴づけられるがんを有すると同定される。

20

【0281】

別の実施形態では、がんは、乳癌、肺癌、結腸癌、卵巣癌、および胃癌からなる群から選択される。好ましいそのような実施形態では、がんは、HER2変異の増幅または過剰発現により特徴づけられる乳癌、肺癌、結腸癌、卵巣癌または胃癌である。別の好ましい実施形態では、がんは、(a) 乳癌もしくは卵巣癌であるか；(b) HER2変異の増幅もしくは過剰発現により特徴づけられるか；または(c) (a) および(b) の両方である。

30

【0282】

好ましい一実施形態では、がんは、HER2の増幅または過剰発現により特徴づけられる他のがんに起因する脳における転移である。さらなる好ましい一実施形態では、がんは、HER2変異の増幅または過剰発現により特徴づけられる他のがんに起因する脳における転移である。

【0283】

好ましい一実施形態では、がんは、HER2の増幅または過剰発現により特徴づけられる他のがんに起因する、HER2の増幅または過剰発現により特徴づけられる脳における転移である。さらなる好ましい一実施形態では、がんは、HER2変異の増幅または過剰発現により特徴づけられる他のがんに起因する、HER2変異の増幅または過剰発現により特徴づけられる脳における転移である。

40

【0284】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を第一選択療法として投与する。別の実施形態では、式(I)または(II)の化合物を第2(またはそれより後の)選択治療として投与する。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、トラスツズマブでの処置の後に、第2(またはそれより後の)選択治療として投与する。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、トラスツズマブ、ペルツズマブおよびパクリタキセルまたはドセタキセルのいずれかでの処置の後に、第2(またはそれより後の)選択治療として投与する。別の実施形態では、式(I)もしくは

50

は (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、モノクローナル抗体 (トラスツズマブ、ペルツズマブまたはマルゲツキシマブなど)、抗体-薬物コンジュゲート (a d o - トラスツズマブ・エムタンシン (「t - d m 1」)、サシツズマブまたはゴビテカン - h z i y など)、H E R 2 阻害薬 (ネラチニブ、ラパチニブまたはツカチニブなど)、C D K 4 / 6 阻害薬 (パルボシクリブ、リボシクリブまたはアベマシクリブなど)、m T O R 阻害薬 (エベロリムスなど)、P I 3 K 阻害薬 (アルペリシブなど) または P A R P 阻害薬 (オラパリブまたはタラゾパリブなど) での処置の後に、第 2 (またはそれより後の) 選択治療として投与する。別の実施形態では、式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、トラスツズマブ、ペルツズマブまたはマルゲツキシマブなどのモノクローナル抗体での処置の後に、第 2 (またはそれより後の) 選択治療として投与する。別の実施形態では、式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、t - d m 1、サシツズマブまたはゴビテカン - h z i y などの抗体-薬物コンジュゲートでの処置の後に、第 2 (またはそれより後の) 選択治療として投与する。別の実施形態では、式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ネラチニブ、ラパチニブまたはツカチニブなどの H E R 2 阻害薬での処置の後に、第 2 (またはそれより後の) 選択治療として投与する。別の実施形態では、式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、パルボシクリブ、リボシクリブまたはアベマシクリブなどの C D K 4 / 6 阻害薬での処置の後に、第 2 (またはそれより後の) 選択治療として投与する。別の実施形態では、式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、エベロリムスなどの m T O R 阻害薬での処置の後に、第 2 (またはそれより後の) 選択治療として投与する。別の実施形態では、式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、アルペリシブなどの P I 3 K 阻害薬での処置の後に、第 2 (またはそれより後の) 選択治療として投与する。別の実施形態では、式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、オラパリブまたはタラゾパリブなどの P A R P 阻害薬での処置の後に、第 2 (またはそれより後の) 選択治療として投与する。

【0285】

併用治療

式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩は、単一の薬剤として投与することもできるし、または他の抗がん治療薬、特に、特定のがんに適切な標準治療薬と組み合わせて投与することもできる。別の実施形態では、方法および使用は、少なくとも 1 種の他の抗がん治療薬と同時投与される式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む。さらなる一実施形態では、前記方法および使用は、異常な細胞増殖を処置する、または軽快させるための少なくとも 1 種の他の抗がん治療薬と共に同時投与される式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む。別のさらなる実施形態では、前記方法および使用は、異常な細胞増殖を処置するための少なくとも 1 種の他の抗がん治療薬と共に同時投与される式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む。

【0286】

「併用治療」または「同時投与」は、本明細書において使用される場合、式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、少なくとも 1 種の追加の医薬または治療薬 (例えば、抗がん薬) と一緒に投与するが、前記式 (I) または (I I) の化合物と前記追加の医薬または治療薬とが同じか、または別々の剤形の一部であり、同じか、または異なる投与経路で、同じか、または異なるスケジュールで投与されることを意味する。

【0287】

上述のとおり、本発明の化合物を、1 種または複数の追加の抗がん薬と組み合わせて使用することができる。ある特定の腫瘍における式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の有効性を、他の承認されているか、または実験的ながん治療、例えば、放射線、外科手術、化学療法薬、標的治療、腫瘍において調節不全とされた

10

20

30

40

50

他のシグナル伝達経路を阻害する薬剤、ならびにPD-1アンタゴニストおよび同様のものなどの他の免疫増強薬との組合せにより増強することができる。

【0288】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象において異常な細胞増殖を処置するための方法であって、前記対象に、ある量の式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ある量の追加の治療薬(例えば、抗がん治療薬)と組み合わせて投与することを含み、その量が、前記異常な細胞増殖の処置において一緒に有効である方法を提供する。

【0289】

併用治療を用いる場合、1種または複数の追加の抗がん薬を式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と連続的に、または同期で投与することができる。一実施形態では、追加の抗がん薬を哺乳類(例えば、ヒト)に、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与の前に投与する。別の実施形態では、追加の抗がん薬を哺乳類に、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与の後に投与する。別の実施形態では、追加の抗がん薬を哺乳類(例えば、ヒト)に、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与と同期で投与する。

【0290】

本発明はまた、ある量の、水和物、溶媒和物および多形体を含む式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、1種または複数(好ましくは1、2、または3種)の追加の抗がん治療薬との組合せで含む、ヒトを含む哺乳類において異常な細胞増殖を処置するための医薬組成物に関する。

【0291】

「追加の抗がん治療薬」は、本明細書において使用される場合、がんの処置において使用されるか、または使用され得る、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外の任意の1種または複数の治療薬を意味する。別の実施形態では、そのような追加の抗がん治療薬には、次のクラス：有糸分裂阻害薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、抗腫瘍抗生物質、抗血管新生薬、トポイソメラーゼIおよびII阻害薬、植物アルカロイド、ホルモン薬およびアンタゴニスト、成長因子阻害薬、放射線、タンパク質チロシンキナーゼおよび／またはセリン／トレオニンキナーゼの阻害薬などのシグナル伝達阻害薬、細胞周期阻害薬、生体応答修飾物質、酵素阻害薬、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体、細胞傷害薬、免疫腫瘍薬、ならびに同様のものから誘導される化合物が含まれる。別の実施形態では、追加の抗がん治療薬は、標準治療薬である。別の実施形態では、追加の抗がん治療薬は、モノクローナル抗体、抗体-薬物コンジュゲート、HER2阻害薬、CDK4/6阻害薬、mTOR阻害薬、PI3K阻害薬、PARP阻害薬、化学療法、抗PD-1モノクローナル抗体、アロマターゼ阻害薬、内分泌療法、化学療法薬、および抗HER2薬など、この併用治療セクションにおいて下で論述される。

【0292】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、モノクローナル抗体(トラスツズマブ、ペルツズマブまたはマルゲツキシマブなど)、抗体-薬物コンジュゲート(t-dm1、サシツズマブまたはゴビテカン-hzyなど)、HER2阻害薬(ネラチニブ、ラパチニブまたはツカチニブなど)、CDK4/6阻害薬(バルボシクリブ、リボシクリブまたはアベマシクリブなど)、mTOR阻害薬(エベロリムスなど)、PI3K阻害薬(アルペリシブなど)、PARP阻害薬(オラパリブまたはタラゾパリブなど)、およびその薬学的に許容できる塩、またはそれらの組合せと共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、モノクローナル抗体(トラスツズマブ、ペルツズマブまたはマルゲツキシマブなど)、抗体-薬物コンジュゲート(t-dm1、サシツズマブまたはゴビテカン-hzyなど)、HER2阻害薬(ネラチニブ、ラパチニブま

たはツカチニブなど)、CDK4/6阻害薬(パルボシクリブ、リボシクリブまたはアベマシクリブなど)、mTOR阻害薬(エベロリムスなど)、PI3K阻害薬(アルペリシブなど)またはPARP阻害薬(オラパリブまたはタラゾパリブなど)、およびその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、モノクローナル抗体(トラスツズマブ、ペルツズマブまたはマルゲツキシマブなど)、抗体-薬物コンジュゲート(t-dm1、サシツズマブまたはゴビテカン-hzyなど)、HER2阻害薬(ネラチニブ、ラパチニブまたはツカチニブなど)、CDK4/6阻害薬(パルボシクリブ、リボシクリブまたはアベマシクリブなど)、mTOR阻害薬(エベロリムスなど)、PI3K阻害薬(アルペリシブなど)、PARP阻害薬(オラパリブまたはタラゾパリブなど)、およびその薬学的に許容できる塩、またはそれらの組合せと共に投与することができる。

10

【0293】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、標準治療薬と組み合わせて投与することができる。

【0294】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、トラスツズマブと共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)または(II)の化合物を、トラスツズマブ、ドキソルビシン、シクロフォスファミドおよびパクリタキセルまたはドセタキセルのいずれかと共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、トラスツズマブ、ドセタキセルおよびカルボプラチンと共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、トラスツズマブおよびパクリタキセルと共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、トラスツズマブ、シスプラチンおよびカペシタビンまたは5-フルオロウラシルのいずれかと共に投与することができる。

20

【0295】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ペルツズマブと共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ペルツズマブおよびトラスツズマブと共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ペルツズマブ、トラスツズマブおよびドセタキセルと共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ペルツズマブ、トラスツズマブおよび化学療法と共に投与することができる。

30

【0296】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、マルゲツキシマブと共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、マルゲツキシマブおよび化学療法と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、マルゲツキシマブおよび抗PD-1モノクローナル抗体と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、マルゲツキシマブならびにセンプリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブおよびアテゾリズマブからなる群から選択される抗PD-1モノクローナル抗体と共に投与することができる。

40

【0297】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、t-dm1と共に投与することができる。

【0298】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容でき

50

る塩を、サシツズマブ・ゴビテカン—h z i yと共に投与することができる。

【0299】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ネラチニブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ネラチニブおよびカペシタビン、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

【0300】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ラパチニブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ラパチニブおよびカペシタビン、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ラパチニブおよびレトロゾール、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

10

【0301】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ツカチニブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ツカチニブ、トラスツズマブおよびカペシタビン、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

20

【0302】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、パルボシクリブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、パルボシクリブおよびフルベストラント、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、パルボシクリブおよびアロマターゼ阻害薬、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、パルボシクリブならびにアミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、1,4,6-アンドロスタトリエン-3,17-ジオン(「ATD」)および4-アンドロステン-3,6,17-トリオン(「6-OXO」)からなる群から選択されるアロマターゼ阻害薬、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

30

【0303】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、リボシクリブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、リボシクリブおよびフルベストラント、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、リボシクリブおよびアロマターゼ阻害薬、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、リボシクリブならびにアミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、ATDおよび6-OXOからなる群から選択されるアロマターゼ阻害薬、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

40

【0304】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容でき

50

る塩を、アベマシクリブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、アベマシクリブおよびフルベストラント、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、アベマシクリブおよびアロマターゼ阻害薬、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、アベマシクリブならびにアミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、A T D および 6-O X O からなる群から選択されるアロマターゼ阻害薬、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

10

【0305】

別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、エベロリムスと共に投与することができる。別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、エベロリムスおよびエキセメスタンと共に投与することができる。別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、エベロリムスおよびスニチニブまたはソラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、エベロリムスおよびスニチニブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、エベロリムスおよびソラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

20

【0306】

別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、アルパリブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、アルパリブおよびフルベストラント、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

【0307】

別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、オラパリブと共に投与することができる。別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、オラパリブおよびペバシズマブと共に投与することができる。

30

【0308】

別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、タラゾパリブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

【0309】

別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ルカパリブ、またはその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

40

【0310】

別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、パクリタキセルまたはドセタキセルと共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、パクリタキセルと共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ドセタキセルと共に投与することができる。

【0311】

別の実施形態では、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、ドセタキセルおよびカルボプラチンと共に投与することができる。

50

【0312】

別の実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、カルボプラチンと共に投与することができる。

【0313】

別の実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、シスプラチンおよびカペシタビンまたは5-フルオロウラシルのいずれかと共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、シスプラチンおよびカペシタビンと共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、シスプラチンおよび5-フルオロウラシルと共に投与することができる。

10

【0314】

別の実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、シスプラチンと共に投与することができる。

【0315】

別の実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、5-フルオロウラシルと共に投与することができる。

【0316】

別の実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、カペシタビンと共に投与することができる。

20

【0317】

別の実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、レトロゾールと共に投与することができる。

【0318】

別の実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、トラスツズマブおよびカペシタビンと共に投与することができる。

【0319】

別の実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、化学療法と共に投与することができる。別の実施形態では、化学療法は、シクロフォスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ビンORELビン、ドキソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ブレオマイシン、ビンBLラスチン、ダカルバジン、ムスチン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、エトポシド、シスプラチン、カルボプラチン、エピルビシン、カペシタビン、フォリン酸およびオキサリプラチンからなる群から選択される。別の実施形態では、化学療法は、シクロフォスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ビンORELビン、およびドキソルビシンからなる群から選択される。

30

【0320】

別の実施形態では、式（I）もしくは（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩をトラスツズマブ、ペルツズマブ、マルゲツキシマブ、t-DM1、サシツズマブ・ゴビテカン-hzy、ネラチニブ、ラパチニブ、ツカチニブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、エベロリムス、アルペリシブ、オラパリブ、タラゾパリブ、化学療法（シクロフォスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ビンORELビン、ドキソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ブレオマイシン、ビンBLラスチン、ダカルバジン、ムスチン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、エトポシド、シスプラチン、カルボプラチン、エピルビシン、カペシタビン、フォリン酸およびオキサリプラチンなど）、抗PD-1モノクローナル抗体（セミブリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブおよびアテゾリズマブなど）、アロマターゼ阻害薬（アミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、ATDおよび6-OXOなど）、フルベストラント、スニチニブ、ソラフェニブ、ペバシズマブ、およびその薬

40

50

学的に許容できる塩、またはそれらの組合せと共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、トラスツズマブ、ペルツズマブ、マルゲツキシマブ、 $t-dm1$ 、サシツズマブ・ゴビテカン- $hzly$ 、ネラチニブ、ラパチニブ、ツカチニブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、エベロリムス、アルペリシブ、オラパリブ、タラゾパリブ、シクロフォスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ビノレルビン、ドキシソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、ムスチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、エトポシド、シスプラチン、カルボプラチン、エピルビシン、カペシタビン、フォリン酸、オキサリプラチン、セミプリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、ATD、6-OXO、フルベストラント、スニチニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、およびその薬学的に許容できる塩、またはそれらの組合せと共に投与することができる。別の実施形態では、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、トラスツズマブ、ペルツズマブ、マルゲツキシマブ、 $t-dm1$ 、サシツズマブ・ゴビテカン- $hzly$ 、ネラチニブ、ラパチニブ、ツカチニブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、エベロリムス、アルペリシブ、オラパリブ、タラゾパリブ、シクロフォスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ビノレルビン、ドキシソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、ムスチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、エトポシド、シスプラチン、カルボプラチン、エピルビシン、カペシタビン、フォリン酸、オキサリプラチン、セミプリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、ATD、6-OXO、フルベストラント、スニチニブ、ソラフェニブおよびベバシズマブ、およびその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

【0321】

別の実施形態では、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、化学療法（シクロフォスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ビノレルビン、ドキシソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、ムスチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、エトポシド、シスプラチン、カルボプラチン、エピルビシン、カペシタビン、フォリン酸およびオキサリプラチンなど）、抗PD-1モノクローナル抗体（セミプリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブおよびアテゾリズマブなど）、アロマターゼ阻害薬（アミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、ATDおよび6-OXOなど）、フルベストラント、スニチニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、およびその薬学的に許容できる塩、またはそれらの組合せと共に投与することができる。さらなる一実施形態では、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、シクロフォスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ビノレルビン、ドキシソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、ムスチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、エトポシド、シスプラチン、カルボプラチン、エピルビシン、カペシタビン、フォリン酸、オキサリプラチン、セミプリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、ATD、6-OXO、フルベストラント、スニチニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、およびその薬学的に許容できる塩、またはそれらの組合せと共に投与することができる。別の実施形態では、式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、シク

10

20

30

40

50

ロフォスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ビノレルビン、ドキシソルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、ムスチン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、エトポシド、シスプラチン、カルボプラチン、エピルビン、カペシタビン、フォリン酸、オキサリプラチン、セミプリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、ATD、6-OXO、フルベストラント、スニチニブ、ソラフェニブおよびベバシズマブ、およびその薬学的に許容できる塩と共に投与することができる。

【0322】

別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、内分泌療法、例えば、レトロゾール、フルベストラント、タモキシフェン、エキセメスタン、またはアナストロゾールなどの薬剤と組み合わせて投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、化学療法薬、例えば、ドセタキセル、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、カペシタビン、ゲムシタビンまたはビノレルビンと組み合わせて投与することができる。別の実施形態では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、抗HER2薬、例えば、トラスツズマブおよび／またはペルツズマブと組み合わせて投与することができる。

【0323】

別の実施形態では、追加の抗がん治療薬は、例えば、VEGF阻害薬、VEGFR阻害薬、TIE-2阻害薬、PDGFR阻害薬、アンギオポイエチン阻害薬、PKCβ阻害薬、COX-2(シクロオキシゲナーゼII)阻害薬、インテグリン(アルファ-v/ベータ-3)、MMP-2(マトリックスメタロプロテイナーゼ2)阻害薬、およびMMP-9(マトリックスメタロプロテイナーゼ9)阻害薬を含む抗血管新生薬である。好ましい抗血管新生薬には、スニチニブ(Sutent(商標))、ベバシズマブ(アバステン(商標))、アキシチニブ(AG13736)、SU14813(Pfizer)、およびAG13958(Pfizer)が含まれる。追加の抗血管新生薬には、バタラニブ(CGP79787)、ソラフェニブ(Nexavar(商標))、ペガブタニブオクタナトリウム(Macugen(商標))、バンデタニブ(Zactima(商標))、PF-0337210(Pfizer)、SU14843(Pfizer)、AZD2171(AstraZeneca)、ラニビズマブ(Lucentis(商標))、Neovastat(商標)(AE941)、テトラチオモリブデータ(Coprex(商標))、AMG706(Amgen)、VEGF Trap(AVE0005)、CEP7055(Sanofi-Aventis)、XL880(Exelixis)、テラチニブ(BAY57-9352)、およびCP-868,596(Pfizer)が含まれる。他の抗血管新生薬には、エンザスタウリン(LY317615)、ミドスタウリン(CGP41251)、ペリホシン(KRX0401)、テプレノン(Selbex(商標))およびUCN01(Kyowa Hakko)が含まれる。抗血管新生薬の他の例には、セレコキシブ(Celebrex(商標))、パレコキシブ(Dynastat(商標))、デラコキシブ(SC59046)、ルミラコキシブ(Preige(商標))、バルデコキシブ(Bextra(商標))、ロフェコキシブ(Vioxx(商標))、イグラチモド(Careram(商標))、IP751(Invedus)、SC-58125(Pharmacia)およびエトリコキシブ(Arcoxia(商標))が含まれる。またさらなる抗血管新生薬には、エキシスリンド(Aptosyn(商標))、サルサラート(Amigestic(商標))、ジフルニサル(Dolobid(商標))、イブプロフェン(Motrin(商標))、ケトプロフェン(Orudis(商標))、ナブメトン(Relafen(商標))、ピロキシカム(Feldene(商標))、ナプロキセン(Aleve(商標))、ナプロシン(商標)、ジクロフェナク(Voltaren(商標))、インドメタシン(Indocin(商標))、スリンダク(Clinori

10

20

30

40

50

l (商標))、トルメチン (Tolectin (商標))、エトドラク (Lodine (商標))、ケトロラック (Toradol (商標))、およびオキサプロジン (Daypro (商標)) が含まれる。またさらなる抗血管新生薬には、ABT510 (Abbott)、アプラタスタット (TMI005)、AZD 8955 (AstraZeneca)、インサイクリニド (Metastat (商標))、およびPCK 3145 (Procyon) が含まれる。またさらなる抗血管新生薬には、アシトレチン (Neotigason (商標))、プリチデブシン (aplidine (商標))、シレンギチド (cilengtide) (EMD121974)、コンプレスタチンA4 (CA4P)、フェンレチニド (4HPR)、ハロフギノン (Tempostatatin (商標))、Panzem (商標) (2-メトキシエストラジオール)、PF-03446962 (Pfizer)、レビマスタット (BMS275291)、カツモキソマブ (Removab (商標))、レナリドマイド (Revlimid (商標))、スクアラミン (EVIZON (商標))、サリドマイド (Thalomid (商標))、Ukrain (商標) (NSC631570)、Vitaxin (商標) (MEDI522)、およびゾレドロン酸 (ゾメタ (商標)) が含まれる。

【0324】

別の実施形態では、追加の抗がん治療薬は、シグナル伝達阻害薬である (例えば、細胞増殖、分化、および生存の基本的なプロセスを管理する調節分子が細胞内で伝達し合う手段を阻害する)。シグナル伝達阻害薬には、低分子、抗体、およびアンチセンス分子が含まれる。シグナル伝達阻害薬には、例えば、キナーゼ阻害薬 (例えば、チロシンキナーゼ阻害薬またはセリン／トレオニンキナーゼ阻害薬) および細胞周期阻害薬が含まれる。より具体的には、シグナル伝達阻害薬には、例えば、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害薬、EGF阻害薬、ErbB-1 (EGFR) 阻害薬、ErbB2阻害薬、pan-ErbB阻害薬、IGF1R阻害薬、MEK阻害薬、c-Kit阻害薬、FLT-3阻害薬、K-Ras阻害薬、PI3キナーゼ阻害薬、JAK阻害薬、STAT阻害薬、Rafキナーゼ阻害薬、Akt阻害薬、mTOR阻害薬、P70S6キナーゼ阻害薬、WNT経路の阻害薬、および複数標的キナーゼ阻害薬が含まれる。本明細書において記載される式 (I) または (II) の化合物および医薬組成物と併せて使用することができるシグナル伝達阻害薬の追加の例には、BMS214662 (Bristol-Myers Squibb)、ロナファルニブ (Sarasar (商標))、ペリトレキソール (AG2037)、マツズマブ (EMD7200)、ニモツズマブ (TheraCIM h-R3 (商標))、パニツムマブ (Vectibix (商標))、バンデタニブ (Zactima (商標))、パゾパニブ (SB786034)、ALT110 (Alteris Therapeutics)、BIBW2992 (Boehringer Ingelheim)、およびCervene (商標) (TP38) が含まれる。シグナル伝達阻害薬の他の例には、ゲフィチニブ (Iressa (商標))、セツキシマブ (Erbix (商標))、エルロチニブ (Tarceva (商標))、トラスツズマブ (Herceptin (商標))、スニチニブ (Sutent (商標))、イマチニブ (Gleevec (商標))、ツカチニブ (Tukysa (商標))、クリゾチニブ (Pfizer)、ロルラチニブ (Pfizer)、ダコミチニブ (Pfizer)、ボスチニブ (Pfizer)、ゲダトリシブ (Pfizer)、カネルチニブ (CI1033)、ペルツズマブ (Omnitarg (商標))、ラパチニブ (Tykerb (商標))、ペリチニブ (EKB569)、ミルテホシン (Miltefosin (商標))、BMS599626 (Bristol-Myers Squibb)、ラプロイセル-T (Neuvange (商標))、NeuVax (商標) (E75がんワクチン)、Osidem (商標) (IDM1)、ムブリチニブ (TAK-165)、CP-724,714 (Pfizer)、パニツムマブ (Vectibix (商標))、セルメチニブ (AstraZeneca)、エベロリムス (Certican (商標))、ゾタロリムス (Endeavor (商標))、テムシロリムス (Torisel (商標))、AP23573 (ARIAD)、VX 680 (Vertex)、XL647 (Exelixis)、ソラフェニブ (Nexava

10

20

30

40

50

r (商標))、LE-AON (Georgetown University)、GI-4000 (Globelimmune)、ビニメチニブ、およびエンコラフェニブが含まれる。他のシグナル伝達阻害薬には、ABT751 (Abbott)、アルボシジブ (フラボピリドール)、BMS387032 (Bristol Myers)、EM1421 (Erimos)、インディスラム (E7070)、セリシクリブ (CYC200)、BIO112 (Onc Bio)、BMS387032 (Bristol-Myers Squibb)、パルボシクリブ (Pfizer)、およびAG024322 (Pfizer) が含まれる。

【0325】

別の実施形態では、追加の抗がん治療薬は、古典的抗新生物薬である。古典的抗新生物薬には、これに限定されないが、ホルモン薬、抗ホルモン薬、アンドロゲンアゴニスト、アンドロゲンアンタゴニストおよび抗エストロゲン治療薬などのホルモン調節薬、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害薬、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害薬、サイレンシング薬または遺伝子活性化薬、リボヌクレアーゼ、プロテオミクス、トポイソメラーゼI阻害薬、カンプトテシン誘導体、トポイソメラーゼII阻害薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ1 (PARP-1) 阻害薬 (例えば、タラゾパリブ、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、ベリパリブなど)、マイクロチューブリン阻害薬、抗生物質、植物由来の紡錘体阻害薬、白金錯体化合物、遺伝子治療薬、アンチセンスオリゴヌクレオチド、血管標的薬 (VTA)、およびスタチンが含まれる。任意選択で1種または複数の他の薬剤も伴う式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩との併用治療において使用される古典的な抗新生物薬の例には、これに限定されないが、グルココルチコイド、例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニソロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、およびプロゲステロン、例えばメドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール (Megace)、ミフェプリストン (RU-486)、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM; タモキシフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、アフィモキシフェン (afimoxifene)、アルゾキシフェン、バゼドキシフェン、フィスペミフェン (fispemifene)、オルメロキシフェン、オスペミフェン、テスミリフェン (tesmiliifene)、トレミフェン、およびCHF4227 (Cheisi) など)、トリロスタン、選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (SERD; フルベストラントなど)、エキセメスタン (Aromasin)、アナストロゾール (Arimidex)、アタメスタン、ファドロゾール、レトロゾール (Femara)、フォルメスタン、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH; 一般には黄体形成ホルモン放出ホルモン [LHRH] と称される) アゴニスト、例えば、ブセレリン (Suprefact)、ゴセレリン (Zoladex)、ロイプロレリン (Lupron)、およびトリプトレリン (Trelstar)、アバレリクス (Plenaxis)、シプロテロン、フルタミド (Eulexin)、メゲストロール、ニルタミド (Nilandron)、およびオサテロン、デュタステリド、エプリステリド、フィナステリド、ノコギリヤシ、PHL00801、アバレリクス、ゴセレリン、ロイプロレリン、トリプトレリン、ビカルタミド、抗アンドロゲン薬、例えば、エンザルタミド、アビラテロン酢酸エステル、ビカルタミド (Casodex)、ならびにこれらの組合せが含まれる。式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用される古典的な抗新生物薬の他の例には、これに限定されないが、スベロラニリド (suberolaniide) ヒドロキサム酸 (SAHA、Merck Inc. / Aton Pharmaceutical)、デブシペプチド (FR901228またはFK228)、G2M-777、MS-275、ピバロイルオキシメチル酪酸塩およびPXD-101、オンコナーゼ (ランピルナーゼ)、PS-341 (MLN-341)、ベルケイド (ボルテゾミブ)、9-アミノカンプトテシン、ベロテカン、BN-80915 (Roche)、カンプトテシン、ジフロモテカン、エドテカリン、エキサテカン (Daiichi)、ギマテカン、10-ヒドロキシカンプトテシン、イリノテカンHCl (Campotosar)、ラルトテカン

10

20

30

40

50

、Orathecin (ルビテカン、Supergen)、SN-38、トポテカン、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、イリノテカン、エドテカリン、トポテカン、アクリルビシン、アドリアマイシン、アモナフィド、アムルビシン、アンナマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エルサミトルシン、エピルビシン、エトポシド、イダルビシン、ガラルビシン、ヒドロキシカルバミド、ネモルビシン、ノバントロン (ミトキサントロン)、ピラルビシン、ピクサントロン、プロカルバジン、レベッカマイシン、ソブゾキサン、タフルポシド、バルルビシン、ザインカード (デクスラゾキサン)、ナイトロジェンマスタードN-オキシド、シクロフォスファミド、AMD-473、アルトレタミン、AP-5280、アパジコン、ブロスタリシン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルボコン、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジン、エストラムスチン、ホテムスチン、グルフォスファミド、イホスファミド、KW-2170、ロムスチン、マホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、マイトマイシンC、ミトキサトロン (mitoxatrone)、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、および白金配位アルキル化合物、例えば、シスプラチン、パラプラチン (カルボプラチン)、エプタプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、エロキサチン (オキサリプラチン、Sanofi)、サトラプラチン、ストレプトゾシン、ならびにこれらの組合せが含まれる。

【0326】

さらに別の実施形態では、追加の抗がん治療薬は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害薬、例えば、メトトレキサートおよびNeuTrexin (グルクロン酸トリメトレセート)、プリンアンタゴニスト、例えば、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、6-チオグアニン、クラドリビン、クロファラビン (Clolar)、フルダラビン、ネララビン、およびラルチトレキセド、ピリミジンアンタゴニスト、例えば、5-フルオロウラシル (5-FU)、Alimta (プレメトレキセド二ナトリウム、LY231514、MTA)、カペシタビン (Xeloda (商標))、シトシンアラビノシド、Gemzar (商標) (ゲムシタビン)、テガフル (UFT OrzelまたはUforal ならびにテガフル、ギメスタットおよびオトスタット (otostat) のTS-1組合せを含む)、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン (オクホスフェート、ホスフェートステアレート、持続放出およびリポソーム形態を含む)、エノシタビン、5-アザシチジン (Vidaza)、デシタビン、およびエチニルシチジン、ならびに他の代謝拮抗薬、例えば、エフロルニチン、ヒドロキシ尿素、ロイコボリン、ノラトレキシド (チミタク)、トリアピン、トリメトレキセート、ラルチトレキセド、AG-014699 (Pfizer Inc.)、ABT-472 (Abbott Laboratories)、INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals)、KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) およびGPI18180 (Guilford Pharm Inc)、ならびにこれらの組合せである。

【0327】

古典的抗新生物細胞傷害性薬物の他の例には、これに限定されないが、アブラキサン (Abraxis BioScience, Inc.)、バタブリン (Amgen)、EP0906 (Novartis)、ビンフルニンVinflunine (Bristol-Myers Squibb Company)、アクチノマイシンD、ブレオマイシン、マイトマイシンC、ネオカルチノスタチン (チノスタチン)、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン (Navelbine)、ドセタキセル (Taxotere (商標))、オルタタキセル、パクリタキセル (タキソブレキシン、DHA/パクリタキセル共役体を含む)、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン (エロキサチン)、サトラプラチン、カンプトサル、カペシタビン (ゼローダ)、オキサリプラチン (エロキサチン)、タキソテールアリトレチノイン、カンフォスファミド (Telcyta (商標))、DMXAA (Antisoma)、イバンドロン酸、L-アスパラギナーゼ、ペグアスパラガーゼ (Oncaspar (商標))、エファプロキシラル (Efaproxyn (商標))、ベキサロテン (Targretin (商標))

10

20

30

40

50

、テスミリフェン、Theratope (商標) (Biomira)、トレチノイン (Vesanoïd (商標))、チラパザミン (Trizaone (商標))、モテクサフィンガドリニウム (Xcytrin (商標))、Cotara (商標) (mAb)、NBI-3001 (Protox Therapeutics)、ポリグルタメート化パクリタキセル (Xyotax (商標)) ならびにこれらの組合せが含まれる。古典的抗新生物薬のさらなる例には、これに限定されないが、アドベキシン (ING201)、TNFエレード (TNFerade) (GeneVec)、RB94 (ベイラー医科大学 (Baylor College of Medicine))、ジェナセンス (オブリメルセン、Genta)、コンプレタスタチンA4P (CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZT-1027、アトルバスタチン、プロバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン、ナイアシン、ベシル酸アムロジピンおよびアトルバスタチンカルシウム、トルセトラピブ、ならびにこれらの組合せが含まれる。

【0328】

別の実施形態では、追加の抗がん治療薬は、エピジェネティクス調節薬 (epigenetic modulator)、例えば、EZH2、SMARCA4、PBRM1、ARID1A、ARID2、ARID1B、DNMT3A、TET2、MLL1/2/3、NSD1/2、SETD2、BRD4、DOT1L、HKMTsanti、PRMT1-9、LSD1、UTX、IDH1/2またはBCL6の阻害薬である。

【0329】

さらなる実施形態では、追加の抗がん治療薬は、CTLA-4、PD-1またはPD-L1 (例えば、ペムブロリズマブ、ニボルマブまたはアベルマブ)、LAG-3、TIM-3、TIGIT、4-1BB、OX40、GITR、CD40の阻害薬などの免疫調節薬、またはCAR-T細胞治療である。

【0330】

キットオブパーツ

例えば、特定の疾患または病態を処置する目的で、活性化化合物の組合せを投与することが望まれ得る限り、そのうちの少なくとも1種が式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含有する2種またはそれ以上の医薬組成物を、それらの組成物の同時投与に適したキットの形態で好都合に組み合わせることができることは本発明の範囲内である。したがって、本発明のキットは、そのうちの少なくとも1種が式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含有する2種またはそれ以上の別個の医薬組成物と、前記組成物を別々に保持するための容器、分割ボトル、または分割ホイルパケットなどの手段とを含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤、および同様のものを包装するために使用される熟知されているブリスターパックである。

【0331】

本発明のキットは、異なる剤形を例えば経口および非経口で投与するために、異なる投与間隔で別個の組成物を投与するために、または相互に別個の組成物を用量決定するために特に好適である。服薬遵守を助けるために、キットは典型的には、投与指示書を含み、メモリーエイドを装備してよい。

【実施例】

【0332】

本発明がより良好に理解され得るように、次の実施例を記述する。これらの実施例は説明を目的としたものに過ぎず、本発明の範囲を何らかの手法で限定するものと解釈されるべきではない。当業者は、記載の化学反応を本明細書において記載される多くの他の化合物を調製するために容易に適合させることができること、およびそれらの化合物を調製するための代替の方法は本発明の範囲内であると考えられることを理解するであろう。例えば、例示されていない化合物の合成は、当業者には明らかな変更により、例えば、干渉する基を適切に保護することにより、記載のもの以外の当技術分野で公知の他の好適な試薬

を利用することにより、および／または反応条件をルーチン的に変更することにより成功裏に行うことができる。別法では、本明細書に開示されているか、または当技術分野で公知の他の反応は、本明細書において記載される他の化合物を調製するための適応性を有すると理解されるであろう。

【0333】

下記の実施例では、別段に示されていない限り、すべての温度は摂氏温度で記述されている。試薬は、Millipore Sigma、Alfa Aesar、TCIなどの商用供給者から購入され、別段に示されていない限り、さらに精製せずに使用された。

【0334】

下に記述の反応は一般に、窒素またはアルゴンの正圧下で、または乾燥管（別段に述べられていない限り）を用いて無水溶媒中で行い、反応フラスコに典型的には、シリンジを介して基質および試薬を導入するためのゴム隔膜を取り付けた。ガラス器具をオープン乾燥し、および／または熱乾燥した。

【0335】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを有するBiotageシステム（製造者：Dyax Corporation）で、またはシリカSep Pakカートリッジ（Waters）（別段に述べられていない限り）で行った。¹H NMRスペクトルを、400 MHzで運転されるVarian機器で記録した。¹H-NMRスペクトルは、CDCl₃、CD₃OD、D₂O、(CD₃)₂SO、(CD₃)₂CO、C₆D₆、CD₃CN溶液（ppmで報告される）として、テトラメチルシラン（0.00 ppm）または残留溶媒（CDCl₃：7.26 ppm；CD₃OD：3.31 ppm；D₂O：4.79 ppm；(CD₃)₂SO：2.50 ppm；(CD₃)₂CO：2.05 ppm；C₆D₆：7.16 ppm；CD₃CN：1.94 ppm）を参照標準として使用して得た。ピーク多重性が報告される場合、次の略語が使用される：s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、q（四重線）、m（多重線）、br（ブロード）、dd（二重二重線）、dt（二重三重線）。結合定数は、示されている場合、ヘルツ（Hz）で報告される。

【0336】

本明細書において記載される化合物および中間体は、ChemDraw Professional、Version 19.0.0.22（Perkin Elmer Informatics, Inc., Waltham, Mass.）が備えた命名規則を使用して命名された。

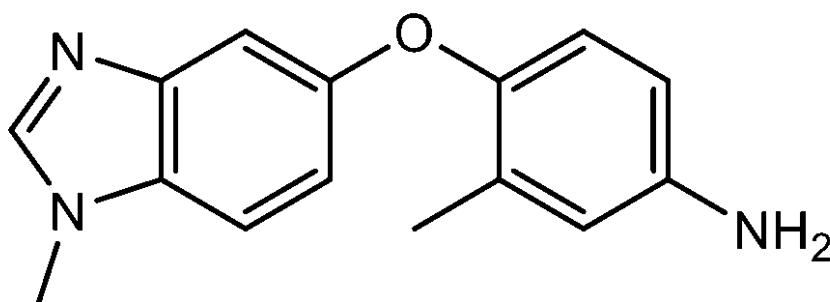
【0337】

いずれの実施例またはその薬学的に許容できる塩も、個別に、または任意の数の本明細書において記載されるいずれもすべての実施形態との任意の組合せと一緒にグループとして請求され得る。

（中間体実施例A）

【0338】

【化18】



3-メチル-4-（（1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）オキシ）アニリン

ステップA：1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン（1.05 g、6.75 mmol）および1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-オール（1.0 g、6.75 mmol）のDMF（22 mL）中溶液を、Cs₂CO₃（4.40 g、13.5 mmol）で処理した。混合物を50℃に加熱し、2時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、次いでEtOAcで希釈した。次いで混合物をブライン（2×）で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、1-メチル-5-（2-メチル-4-ニトロフェノキシ）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（1.9 g、定量的）を得た。m/z（APCI-pos）M⁺1=284.1。

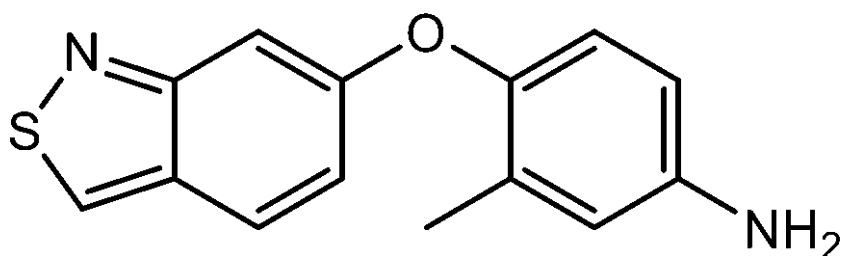
【0339】

ステップB：1-メチル-5-（2-メチル-4-ニトロフェノキシ）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（2.2 g、7.8 mmol）のMeOH（78 mL）中溶液を、炭素担持水酸化パラジウム（2.0 g、10重量%）で処理した。次いで混合物に水素ガスを用いて吸引／パージサイクルを3回行った。次いで混合物を風船圧下5.5時間撹拌を保持した。反応混合物をアルゴンでパージし、濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄した。次いで濾液を濃縮して、3-メチル-4-（（1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）オキシ）アニリン（1.5 g、76%）を固体として得、これを引き続くステップに直接使用した。m/z（APCI-pos）M⁺1=254.1。

（中間体実施例B）

【0340】

【化19】



4-（ベンゾ[c]イソチアゾール-6-イルオキシ）-3-メチルアニリン

ステップA：塩化チオニル（28.6 mL、394.3 mmol）を、メタンスルホンアミド（25 g、263 mmol）のベンゼン（45.0 mL）中溶液に加え、混合物を90℃で16時間還流させた。次いでベンゼンを減圧下で除去した。残渣を0.3 mmのHg圧にて99～100℃で蒸留して、N-（オキソ-λ⁴-スルファニリデン）メタンスルホンアミド（28 g、収率75%）を液体として得た。m/z（M⁺）=141.0（GC-MS）。

【0341】

ステップB：N-（オキソ-λ⁴-スルファニリデン）メタンスルホンアミド（20.6 g、146 mmol、ベンゼン20 mL中）を、5-メトキシ-2-メチルアニリン（5 g、36.4 mmol）のベンゼン（20 mL）中溶液に加え、これに続いてピリジン（5.9 mL、72.9 mmol、ベンゼン10 mL中）を加えた。混合物を90℃で48時間還流させた。次いでベンゼンを減圧下での蒸発により除去し、残渣を氷水およびDCMで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して粗製物質を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10～12% EtOAc／ヘキサン）により精製して、6-メトキシベンゾ[c]イソチアゾール（1.2 g、収率20%）を油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, (CD₃)₂SO）δ 9.05 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 2H); m/z（M⁺）= 165.1。

【0342】

ステップC：BBr₃（2.85 mL、30.12 mmol）を、0℃で6-メトキシ

ベンゾ [c] イソチアゾール (1 g、6.02 mmol) の DCM (8 mL) 中攪拌溶液に加え、混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、反応混合物を氷水および DCM で希釈した。有機層を分離し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を他のバッチ (バッチサイズ 200 mg) と混合し、合わせた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40~45% EtOAc / ヘキサン) により精製して、ベンゾ [c] イソチアゾール-6-オール (850 mg、収率 78%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 10.37 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92-6.91 (m, 2H); m/z (M⁺) = 151.0.

【0343】

ステップ D: ベンゾ [c] イソチアゾール-6-オール (0.05 g、0.33 mmol) および 1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (0.062 g、0.4 mmol) の DMF (3.3 mL) 中溶液を、Cs₂CO₃ (0.22 g、0.66 mmol) で処理した。混合物を 100℃ に加温し、17 時間攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、EtOAc および H₂O で希釈した。水性層を EtOAc (2×) で抽出した。有機物をブライン (3×) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、6-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾ [c] イソチアゾール (0.095 g、定量的) を得た。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 287.

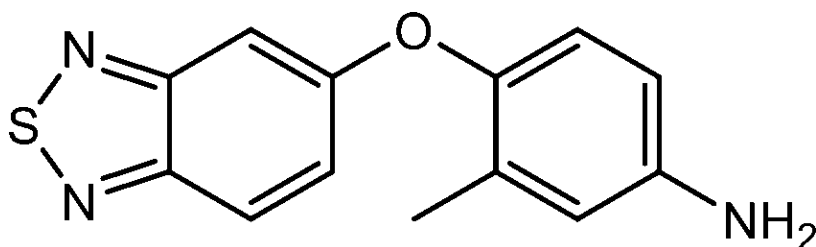
【0344】

ステップ E: 6-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾ [c] イソチアゾール (0.33 g、5.1 mmol) の THF (5.1 mL) 中溶液を、塩化アンモニウム水溶液 (5.1 mL) で処理し、0℃ に冷却した。亜鉛末 (0.22 g、3.3 mmol) を混合物に加えた。混合物を周囲温度に加温した。48 時間後、混合物を H₂O および EtOAc で希釈し、濾過した。濾過ケーキを EtOAc で洗浄した。水性層を EtOAc (3×) で抽出し、有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。生成物を順相クロマトグラフィー (0 から 40% EtOAc / ヘキサン) により精製した。所望の生成物を含むフラクションをプールし、濃縮して、4-(ベンゾ [c] イソチアゾール-6-イルオキシ)-3-メチルアニリン (0.053 g、20%) を得た。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 257.1.

(中間体実施例 C)

【0345】

【化20】



4-(ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール-5-イルオキシ)-3-メチルアニリン

ステップ A: ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール-5-オール (0.25 g、1.64 mmol) および 1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (0.305 g、1.97 mmol) の DMA (8.2 mL) 中溶液を、Cs₂CO₃ (1.07 g、3.29 mmol) で処理した。混合物を 50℃ に加熱し、6 時間攪拌した。混合物をブラインで希釈し、EtOAc (2×) で抽出し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。生成物を順相クロマトグラフィー (5 から 75% EtOAc / ヘキサン) により精製した。所望の生成物を含むフラクションをプールし、濃縮して、5-(2-メチル-4-ニトロフ

エノキシ) ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール (0.326 g、69.1%) を固体として得た。

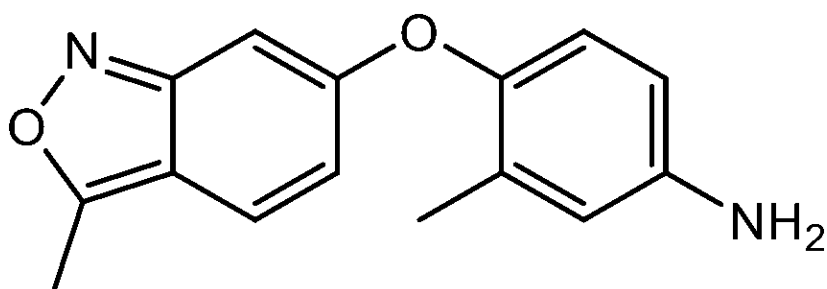
【0346】

ステップB: 5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール (0.326 g、1.13 mmol) のTHF (10 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) 中溶液を、亜鉛末 (0.742 g、11.3 mmol) で処理した。混合物を周囲温度で1.5時間攪拌した。混合物をH₂OおよびEtOAcで希釈し、濾過した。濾液をEtOAc (2×) で抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、4-(ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール-5-イルオキシ)-3-メチルアニリン (0.291 g、99.7%) を固体として得た。m/z (APCI-pos) M⁺+1=257.1。

(中間体実施例D)

【0347】

【化21】



3-メチル-4-((3-メチルベンゾ [c] イソオキサゾール-6-イル) オキシ) アニリン

ステップA: tert-ブチル (4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) カルバメート (0.175 g、0.784 g) および1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル) エタン-1-オン (0.144 g、0.784 mmol) のDMF (7.8 mL) 中溶液を、Cs₂CO₃ (0.511 g、1.57 mmol) で処理した。混合物を50℃に加熱し、17時間攪拌した。混合物をH₂OおよびDCMで希釈した。水性層をDCM (3×) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、tert-ブチル (4-(4-アセチル-3-ニトロフェノキシ)-3-メチルフェニル) カルバメート (0.300 g、99.1%) を固体として得、これを生成せずに引き続きステップに使用した。m/z (APCI-pos) M⁻Boc=287.1。

【0348】

ステップB: tert-ブチル (4-(4-アセチル-3-ニトロフェノキシ)-3-メチルフェニル) カルバメート (0.0814 g、0.211 mmol) の1:1 EtOAc/MeOH (2 mL) 中溶液を、ジクロロ-I2-スタンナンニ水和物 (0.143 g、0.632 mmol) で処理した。混合物を周囲温度で19時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。水性層をEtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、tert-ブチル (3-メチル-4-((3-メチルベンゾ [c] イソオキサゾール-6-イル) オキシ) フェニル) カルバメート (0.0792 g、定量的) を固体として得た。m/z (APCI-pos) M+1=355.2。

【0349】

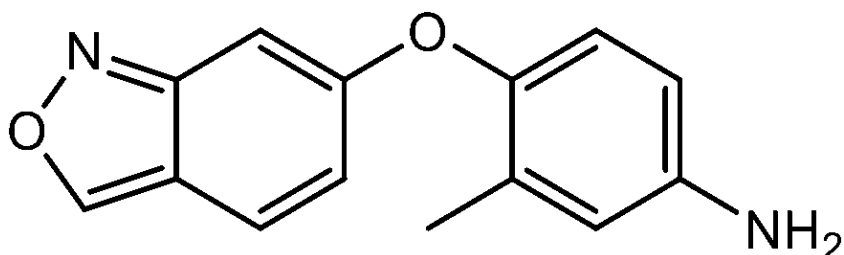
ステップC: トリフルオロ酢酸 (1.19 mL、15.5 mmol) を、tert-ブチル (3-メチル-4-((3-メチルベンゾ [c] イソオキサゾール-6-イル) オキシ) フェニル) カルバメート (0.11 g、0.31 mmol) のDCM (3.1 mL) 中溶液に加えた。反応混合物を周囲温度で90分間攪拌した。反応混合物を10%炭酸力

リウム水溶液で希釈し、10分間撹拌した。水性層をDCM(3×)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、3-メチル-4-((3-メチルベンゾ[c]イソオキサゾール-6-イルオキシ)アニリン(0.020g、25.3%)を得た。 m/z (APCI-pos) $M^+1=255.1$ 。

(中間体実施例E)

【0350】

【化22】



10

4-(ベンゾ[c]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-3-メチルアニリン

ステップA: tert-ブチル(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)カルバメート(0.51g、2.3mmol)、4-フルオロ-2-ニトロベンズアルデヒド(0.39g、2.3mmol)、DMF(23mL)および炭酸セシウム(1.5g、4.6mmol)の混合物を、60℃に2時間加熱し、周囲温度に冷却した。混合物を水/ブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc、5~15%)により、tert-ブチル(4-(4-ホルミル-3-ニトロフェノキシ)-3-メチルフェニル)カルバメート(0.31g、36%)を得た。 m/z (APCI-pos) $M^+1=273.1$ 。

20

【0351】

ステップB: tert-ブチル(4-(4-ホルミル-3-ニトロフェノキシ)-3-メチルフェニル)カルバメート(0.31g、0.82mmol)、SnCl₂·2H₂O(0.55g、2.5mmol)およびメタノール/EtOAc 1:1(8mL)の混合物を、室温で20時間撹拌した。混合物を10%炭酸カリウム水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(5%EtOAc/ヘキサンから50%EtOAc/ヘキサン)により、tert-ブチル(4-(ベンゾ[c]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-3-メチルフェニル)カルバメート(0.19g、67%)を得た。 m/z (APCI-pos) $M^+1=341.1$ 。

30

【0352】

ステップC: tert-ブチル(4-(ベンゾ[c]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-3-メチルフェニル)カルバメート(0.19g、0.55mmol)、DCM(5mL)およびTFA(20当量)の混合物を、室温で30分間撹拌した。次いで混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、4-(ベンゾ[c]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-3-メチルアニリン(0.12g、94%)を得た。 m/z (APCI-pos) $M^+1=241.1$ 。

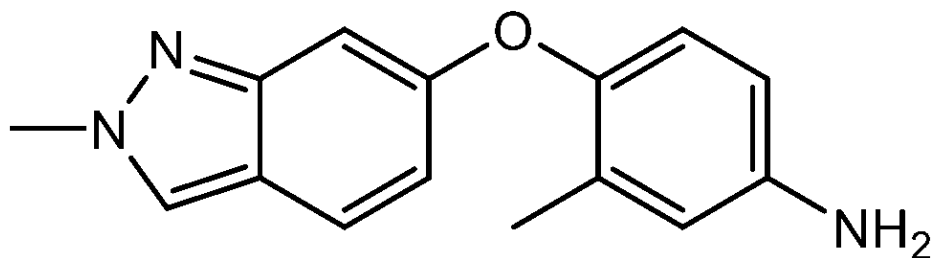
40

(中間体実施例F)

【0353】

50

【化 2 3】



3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)アニリン
 ステップA：オルトギ酸トリメチル(20.4 mL、186.6 mmol)およびH₂SO₄(1 mL)を、1H-インダゾール-6-オール(5 g、37.3 mmol)のトルエン(150 mL)中撹拌溶液に加えた。反応混合物を16時間還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水中に注ぎ入れ、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-メチル-2H-インダゾール-6-オール(1.2 g、収率22%)を固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 148.8$ 。

【0354】

ステップB：1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(523 mg、3.37 mmol)およびK₂CO₃(933 mg、6.74 mmol)を、2-メチル-2H-インダゾール-6-オール(500 mg、3.37 mmol)のDMSO(15 mL)中撹拌溶液に加えた。反応混合物を80℃で6時間加熱した。反応液を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-メチル-6-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-2H-インダゾール(800 mg、収率84%)を固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 284$ 。

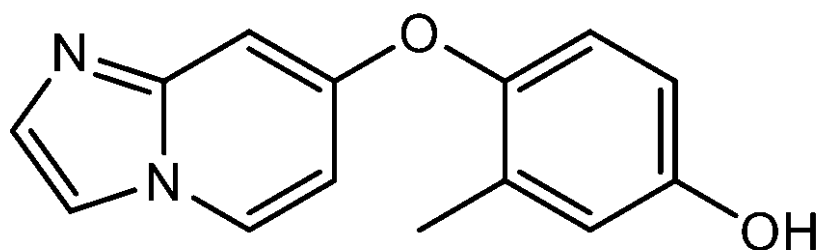
【0355】

ステップC：Pd/C(50 mg、10%含水)を、2-メチル-6-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-2H-インダゾール(500 mg、1.76 mmol)のTHF(10 mL)中撹拌溶液に加え、N₂で10分間パージした。反応混合物をH₂風船圧下室温で16時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をセライト(登録商標)ベッドに通して濾過し、DCMで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)アニリン(粗製物)を固体として得、これを更には精製せずに直接使用した。 m/z (ESI) $M^+1 = 253.9$ 。

(中間体実施例G)

【0356】

【化 2 4】



4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェノール
 ステップA：三塩基酸カリウムホスフェート(2.15 g、10.2 mmol)、ヨウ

化銅 (I) (0.193 g、1.02 mmol)、4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェノール (2.17 g、10.2 mmol)、7-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (1.0 g、5.08 mmol)、ジメチルグリシン (0.314 g、3.05 mmol) および DMSO (10.2 mL) を、攪拌子を装着した 20 mL のガラス製マイクロ波容器に入れた。混合物を 90 °C で終夜攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで H₂O および NH₄Cl で希釈した。水性層を CHCl₃ (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (5×) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮して、油状物を得た。カラムクロマトグラフィー (Redi sep 40 g、50~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、7-(4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェノキシ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (1.09 g、65%) を得た。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 331.1。

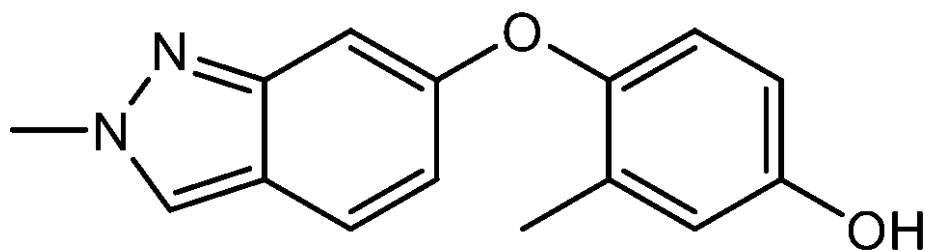
【0357】

ステップ B: 7-(4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェノキシ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (1.09 g、3.45 mmol)、ジヒドロキシパラジウム (0.8 g、1.14 mmol) および MeOH (34.5 mL、3.45 mmol) を、攪拌子を装着した 100 mL の丸底フラスコに入れた。混合物を N₂ 雰囲気下に置き、室温で攪拌した。混合物を二重壁の風船およびサブラインを介して H₂ で 2 分間パージした。窒素注入口を除去し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を窒素でスパージし、MeOH で希釈し、濾過した。有機物を真空で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (Redi sep 40 g、0~20% MeOH/DCM) により精製して、4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェノール (0.284 g、34%) を得た。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 241.1。

(中間体実施例 H)

【0358】

【化25】



3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェノール
ステップ A において 6-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾールを 5-ブロモ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾールの代わりに用い、実施例 23、ステップ A および B に従って、3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェノールを調製した。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 255.1。

(中間体実施例 I)

【0359】

10

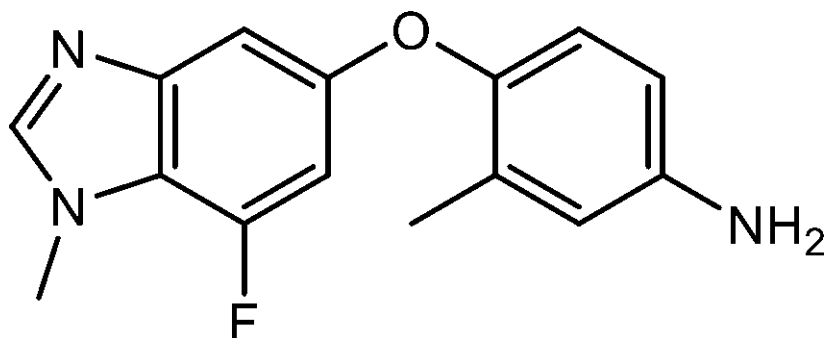
20

30

40

50

【化 2 6】



10

4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3-メチルアニリン

ステップA：粉状の炭酸カリウム（0.96 g、1.5 mmol）を、5-ブロモ-7-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（1.0 g、4.7 mmol）のDMA（23 mL）中混合物に加え、続いてMeI（0.86 g、1.3 mmol）を加えた。この混合物を室温で48時間攪拌した。混合物を水／ブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（1% TFA緩衝剤を含む5から85% ACN／H₂O）により精製した。位置異性体を含むフラクションを別々にプールし、次いで10% K₂CO₃水溶液で処理した。次いで混合物を20% IPA／CH₂Cl₂で抽出し、抽出物を合わせ、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、最初に溶出する所望の5-ブロモ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを含む2種の位置異性体（0.19 g、17%）を得た。m/z（APCI-pos）M⁺1 = 255.1。所望しない位置異性体を収率23%（0.25 g）で単離した。

20

【0360】

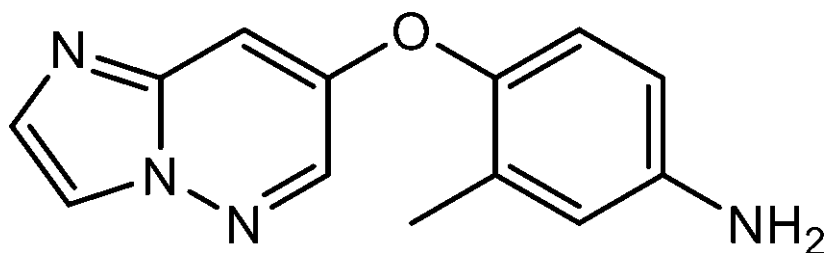
ステップB：tert-ブチル（4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル）カルバメートを4-（ベンジルオキシ）-2-メチルフェノールの代わりにおよび5-ブロモ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを5-ブロモ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに用い、実施例24、ステップAに従った手順に従うことにより、4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3-メチルアニリンを単離した。m/z（APCI-pos）M⁺1 = 272.1。

30

（中間体実施例J）

【0361】

【化 2 7】



40

4-（イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イルオキシ）-3-メチルアニリン

7-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン（0.36 g、2.35 mmol）、tert-ブチル（4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル）カルバメート（0.58 g、2.61 mmol）および炭酸セシウム（2.55 g、7.83 mmol）のDMF（5.

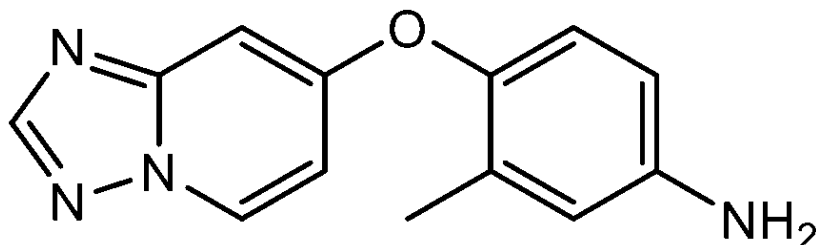
50

22 mL) 中溶液を、100℃に18時間加熱した。周囲温度に冷却した時点で、混合物をEtOAcとNH₄Cl(飽和、水溶液)との間で分配した。相を分離し、水性相をEtOAc(2×)で更に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。C18逆相HPLC(0.1%TFA緩衝剤を含む10~95%水/MeCN)により精製して、4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン(0.99g、収率11%)を得た。
m/z (APCI-pos) M⁺1=241.1。

(中間体実施例K)

【0362】

【化28】



4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルアニリン

ステップA: TEA (0.25 mL、1.65 mmol) を、6-クロロピリド [3,2-d] ピリミジン-4-オール (150 mg、0.83 mmol) のトルエン (3.0 mL) 中攪拌溶液に加え、続いて塩化ホスホリル (0.39 mL、4.13 mmol) を加えた。混合物を120℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を蒸発乾固した。粗生成物を0℃で飽和NaHCO₃水溶液にて中和した。反応混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、4,6-ジクロロピリド [3,2-d] ピリミジン (122 mg、粗製物) を得、これを更には精製せずに引き続く反応に使用した。m/z (esi) M⁺1=199.0。

【0363】

ステップB: K₂CO₃ (484.7 mg、3.51 mmol) を、[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-オール塩酸塩 (200 mg、1.17 mmol) のDMSO:THF (1:2) 溶液 (4.5 mL) 中攪拌溶液に加え、混合物を室温で5分間攪拌した。1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (181.3 mg、1.17 mmol) を混合物に加え、混合物を80℃で4時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を冷水続いてブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35% EtOAc / ヘキサン) により精製して、7-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン (220 mg、収率70%) を固体として得た。m/z (esi) M⁺1=271.2。

【0364】

ステップC: 亜鉛粉末 (675.5 mg、10.3 mmol) を、0℃で7-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン (280 mg、1.03 mmol) のTHF (5.0 mL) 中攪拌溶液に加えた。水 (1.0 mL) 中のNH₄Cl (552.7 mg、10.3 mmol) を、0℃で溶液に加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を焼結漏斗に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をEtOAcに溶解し、水次いでブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧

10

20

30

40

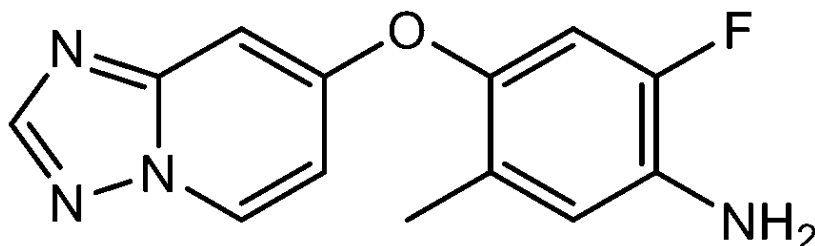
50

下で濃縮して、4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリンを得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。m/z (esi) M+1=241.2。

(中間体実施例 L)

【0365】

【化29】



10

4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルアニリン

ステップA: 7-クロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (300 mg、1.95 mmol) および 4-ブromo-5-フルオロ-2-メチルフェノール (600.79 mg、2.93 mmol) の DMA (6 mL) 中攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (1.27 g、3.90 mmol) および CsF (593. mg、3.90 mmol) を加えた。容器を密封し、反応混合物を 150 °C で 3 時間加熱した。次いで反応混合物を水で希釈し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (15% EtOAc-ヘキサン) により精製して、7-(4-ブromo-5-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (350 mg、収率 56%) を固体として得た。m/z (esi) M+1=321.9。

20

【0366】

ステップB: 7-(4-ブromo-5-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (350 mg、1.09 mmol) のジオキサン (3 mL) 中攪拌溶液に、Boc-NH₂ (191 mg、1.63 mmol) および Cs₂CO₃ (708 mg、2.17 mmol) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下 5 分間脱気した。最後に、Pd₂dba₃ (199 mg、0.21 mmol) および X-Phos (103.6 mg、0.21 mmol) を加え、混合物を更に 5 分間脱気し、次いで 100 °C で 16 時間加熱した。次いで反応混合物を EtOAc で希釈し、混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過した。有機濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% EtOAc/Hex) により精製して、tert-ブチル (4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) カルバメート (210 mg、収率 54%) を固体として得た。m/z (esi) M+1=359.0。

30

【0367】

ステップC: tert-ブチル (4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) カルバメート (210 mg、0.58 mmol) の DCM (2 mL) 中攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下 TFA (0.6 mL) を加えた。反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮し、次いで残渣を 5% MeOH-DCM で希釈し、H₂O 続いて飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルアニリン (150 mg、粗製物) を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。m/z (

40

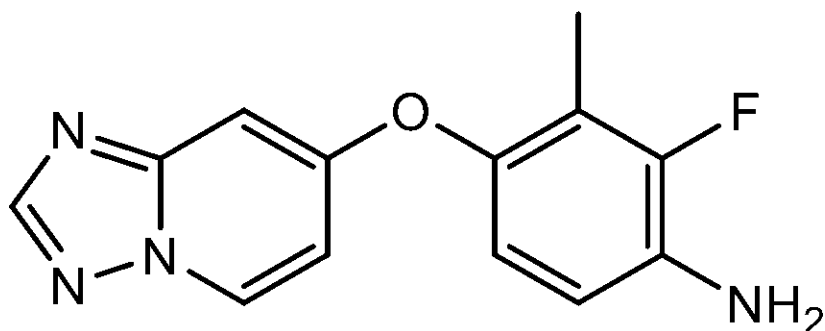
50

e s i) $M+1=258.8$ 。

(中間体実施例M)

【0368】

【化30】



4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルアニリン

ステップA：7-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(400 mg、2.61 mmol)および4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルフェノール(504 mg、2.48 mmol)のDMA(4 mL)中攪拌溶液に、 Cs_2CO_3 (1.7 g、5.22 mmol)および CsF (790 mg、5.22 mmol)を加え、混合物を150℃で4時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水続いてブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15~20% EtOAc -ヘキサン)により精製して、7-([4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルフェノキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(350 mg、収率42%)を固体として得た。 m/z (e s i) $M+1=321.7$ 。

【0369】

ステップB：7-([4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルフェノキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(500 mg、1.55 mmol)およびtert-ブチルカルバメート(547 mg、4.67 mmol)のジオキサン(5 mL)中攪拌溶液に、 Cs_2CO_3 (1.51 g、4.67 mmol)を加え、次いでアルゴンで5分間脱気した。 Xphos (148 mg、0.31 mmol)および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (285 mg、0.31 mmol)を加え、混合物を更に5分間脱気した。反応混合物を密封管中100℃で16時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を濃縮し、粗製の残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(20~30% EtOAc -ヘキサン)により精製して、tert-ブチル(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバメート(400 mg、収率71%)をゴム状液体として得た。 m/z (e s i) $M+1=358.6$ 。

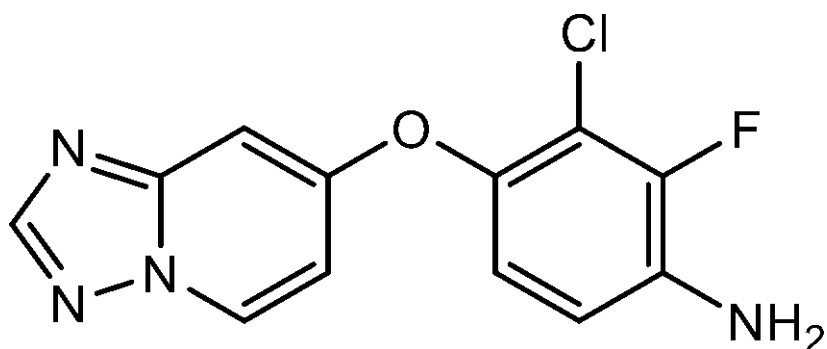
【0370】

ステップC：tert-ブチル(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバメート(400 mg、1.11 mmol)のDCM(5 mL)中攪拌溶液に、0℃でTFA(3 mL)を加え、1時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を飽和 NaHCO_3 溶液で希釈し、10% MeOH -DCMで2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濃縮して、4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルアニリン(260 mg、収率90%)を固体として得た。 m/z (e s i) $M+1=259.0$ 。

(中間体実施例N)

【0371】

【化31】



10

4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロアニリン

ステップA：[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-オール（50 mg、0.37 mmol）および2-クロロ-1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン（71.7 mg、0.37 mmol）のDMSO（1 mL）中攪拌溶液に、 K_2CO_3 （102.2 mg、0.74 mmol）を加え、混合物を100℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水続いてブラインで洗淨し、乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-（2-クロロ-3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンの異性体混合物（50 mg、異性体の混合物）を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=309.0$ および 309.2 。

20

【0372】

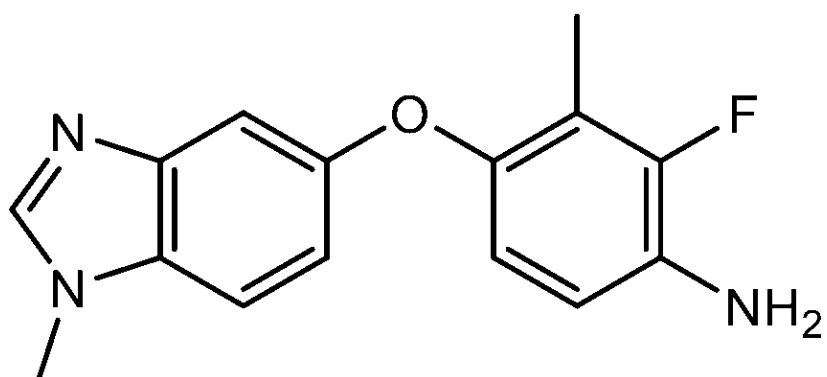
ステップB：7-（2-クロロ-3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンの異性体混合物（150 mg、0.49 mmol）のTHF： H_2O （5：1）（6 mL）中攪拌溶液に、0℃で亜鉛（331.2 mg、4.87 mmol）および NH_4Cl （263 mg、4.87 mmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を焼結漏斗に通して濾過し、固体をEtOAcで洗淨した。濾液を水で洗淨し、乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～2% MeOH/DCM）により精製して、4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロアニリン（120 mg、収率88%）を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=278.9$ 。

30

（中間体実施例O）

【0373】

【化32】



40

50

2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)アニリン

ステップA: 2-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-1-ニトロベンゼン (10.0 g、52.7 mmol) および1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-オール (7.8 g、52 mmol) のDMA (45 mL) 中攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (42.8 g、131.9 mmol) を加え、混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して粗製物質を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~2% MeOH-DCM) により精製して、5-(3-クロロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (14.5 g、収率85%) を固体として得た。m/z (ESI) M+1=317.4。

【0374】

ステップB: 5-(3-クロロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (2.0 g、6.3 mmol) のDMSO (25.2 mL) 中攪拌溶液に、CsF (9.5 g、63.1 mmol) を加え、110℃で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~1% MeOH-DCM) により精製して、5-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (1.4 g、不純物含) を固体として得た。m/z (ESI) M+1=301.6。

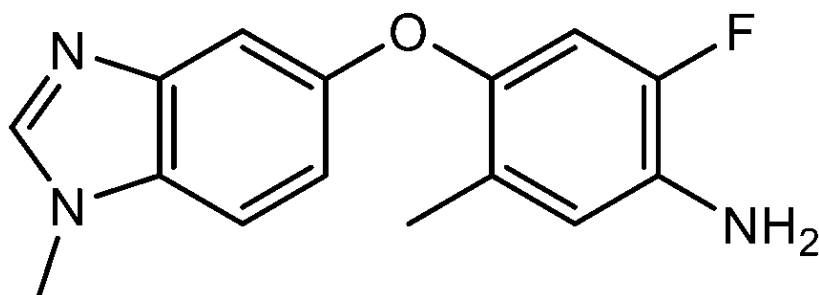
【0375】

ステップC: 5-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (1.4 g、4.65 mmol) のMeOH (10.0 mL) 中攪拌溶液に、Pd/C (900 mg) を加えた。反応混合物をH₂でパージし、次いで水素雰囲気下3時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) に通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0~1% MeOH-DCM) により精製し、次いでジエチルエーテルで摩砕して、2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)アニリン (800 mg、2ステップで収率47%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.62 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). m/z (ESI) M+1=272.09.

(中間体実施例P)

【0376】

【化33】



2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)アニリン

ステップA: 1-クロロ-5-フルオロ-4-メチル-2-ニトロベンゼン (10 g、52.743 mmol) および1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-オール (7.8 g、52.7 mmol) のDMA (500 mL) 中攪拌溶液に、Cs₂CO₃

(34.4 g、105.485 mmol)を加え、混合物を80℃に2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。混合物を水続いてブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を10% EtOAc／ヘキサンで摩砕し、固体を減圧乾固して、5-(5-クロロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(14 g、収率84%)を固体として得た。m/z (esi) M+1=317.4。

【0377】

ステップB：5-(5-クロロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(5.0 g、15.8 mmol)のDMSO(64 mL)中攪拌溶液に、CsF(23.9 g、157.7 mmol)を加え、110℃で16時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。次いで混合物を水続いてブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1~2% MeOH／DCM)で精製して、5-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(3.2 g、収率67%)を固体として得た。m/z (esi) M+1=302.0。

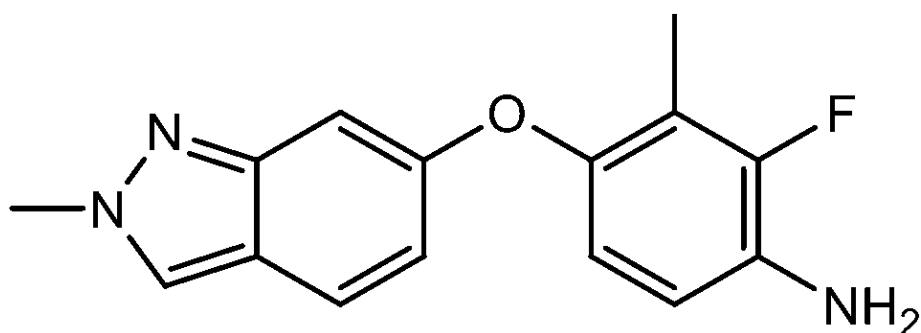
【0378】

ステップC：5-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(2.0 g、6.645 mmol)のMeOH(20 mL)およびTHF(2 mL)中攪拌溶液に、Pd/C(1.0 g)を加えた。次いで混合物を水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。次いで反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2~3% MeOH／DCM)により精製して、2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)アニリン(1.2 g、収率67%)を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 11.0, 15.2 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). m/z (esi) M+1 = 272.20.

(中間体実施例Q)

【0379】

【化34】



2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)アニリン

ステップA：6-メトキシ-1H-インダゾール(1.0 g、6.75 mmol)のDMF(7.0 mL)中攪拌溶液に、0℃でK₂CO₃(1.8 g、13.5 mmol)およびMeI(0.9 mL、13.5 mmol)を加え、混合物を50℃で1時間攪拌した。冷却した反応混合物をEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10~25% EtOAc-ヘキサン)により精製して、6-メ

トキシ-2-メチル-2H-インダゾール (350 mg、収率32%) を液体として得た。 m/z (esi) $M+1=162.9$ 。

【0380】

ステップB: 6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール (1.4 g、8.6 mmol) のDCM (8 mL) 中溶液に、アルゴン雰囲気下0℃でDCM中 BBr_3 (17.0 mL、17.2 mmol) を加え、反応混合物を室温で3時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮し、反応を飽和 $NaHCO_3$ 溶液の添加によりクエンチした。次いで混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (10~50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、2-メチル-2H-インダゾール-6-オール (1.0 g、収率78%) を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=148.8$ 。

10

【0381】

ステップC: 2-メチル-2H-インダゾール-6-オール (2.7 g、18.24 mmol) のDMSO (16 mL) 中撹拌溶液に、 K_2CO_3 (7.5 g、54.73 mmol) および1,3-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (3.47 g、20.07 mmol) を加えた。反応混合物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで粗製の反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20~50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、6-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メチル-2H-インダゾール (4.0 g、2種の可能な異性体の混合物) を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=302.2$ 。

20

【0382】

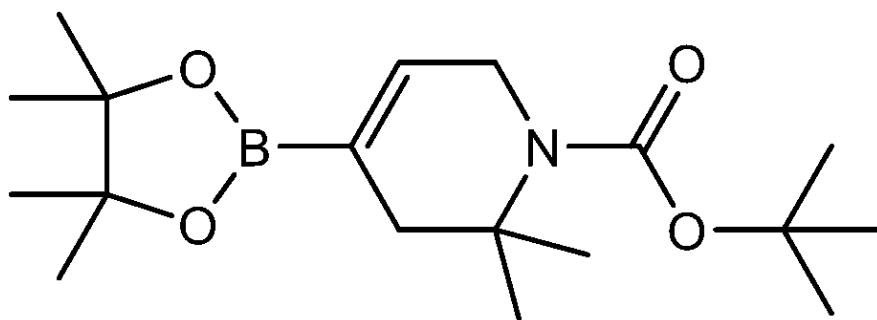
ステップD: 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メチル-2H-インダゾール (4.0 g、13.3 mmol) のTHF (40.0 mL) 中撹拌溶液に、0℃で亜鉛粉末 (8.7 g、132.9 mmol) を加え、続いて水 (10 mL) 中の NH_4Cl (7.1 g、132.9 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗製の混合物を得、これをEtOAcで抽出し、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取SFC (45~55% CO_2 : (MeOH中0.3% イソプロピルアミン)、25 g/分) により精製して、2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリンの所望の異性体 (900 mg、2ステップで収率18%) を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=272.0$ 。

30

(中間体実施例R)

【0383】

【化35】



40

tert-ブチル2,2-ジメチル-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)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

50

ステップA：攪拌子を装着した丸底フラスコに、窒素雰囲気下 *tert*-ブチル 2, 2-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、2.20 mmol) および乾燥 THF (22 mL) を入れた。この混合物を -78℃ に冷却し、LiHMDS (2.86 mL、THF 中 1 M) を注射器により加え、混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。この時点で、フェニルトリフルアミドの THF 溶液 (1.02 g、2.86 mmol、THF (10 mL) 中) を注射器により加えた。添加が完了した時点で、混合物を -78℃ で 15 分間攪拌し、次いで室温に加温した。室温で 2 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、水で希釈し、EtOAc で抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製により、*tert*-ブチル 2, 2-ジメチル-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (477 mg、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (ddd, J = 3.7, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 4.07 (dt, J = 3.7, 2.6 Hz, 2H), 2.39 (td, J = 2.5, 1.1 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.46 (s, 9H).

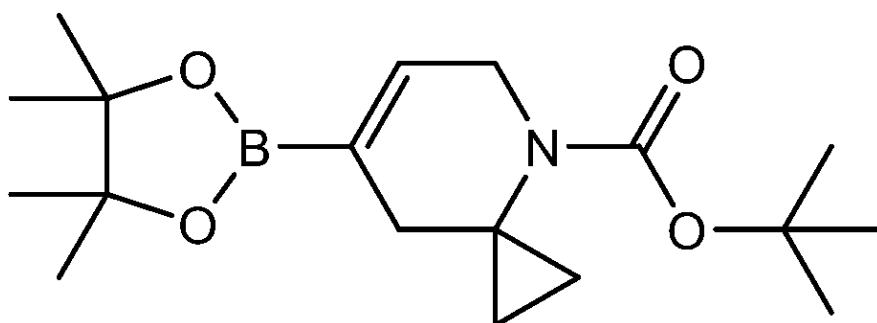
【0384】

ステップB：*tert*-ブチル 2, 2-ジメチル-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (475 mg、1.32 mmol) を含む圧力管に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (839 mg、3.30 mmol)、ジオキサン (13 mL)、KOAc (389 mg、3.97 mmol) および PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (108 mg、0.132 mmol) を入れた。混合物をアルゴンで数分間パージし、管を密封し、混合物を 100℃ に 16 時間加温し、次いで室温に冷却した。混合物を EtOAc/水で希釈し、GF/F 濾紙に通して濾過した。濾液を EtOAc で抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製により、*tert*-ブチル 2, 2-ジメチル-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)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (187 mg、42%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.68 - 6.61 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 3.8, 1.8 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.38 (s, 6H), 1.27 (s, 12H).

(中間体実施例 S)

【0385】

【化36】



tert-ブチル 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)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-エン-4-カルボキシレート

ステップA：攪拌子および窒素注入口を装着した丸底フラスコに、*tert*-ブチル 7-オキソ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート (576 mg、2.56 mmol) および乾燥 THF (25 mL) を入れた。この混合物を -78℃ に冷却し、次いで LiHMDS (3.32 mL、3.32 mmol、1 M THF 溶液) を注射器により加えた。添加が完了した時点で、混合物を -78℃ で 45 分間攪拌した。この時

点で、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミドのTHF溶液(1.19 g、3.32 mmol、THF(10 mL)中)を加え、混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いで室温に加温した。次いで混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、水で希釈し、EtOAcで抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル7-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-4-アザスピロ[2.5]オクタ-6-エン-4-カルボキシレート(746 mg、82%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (tt, J = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.76 (s, 2H).

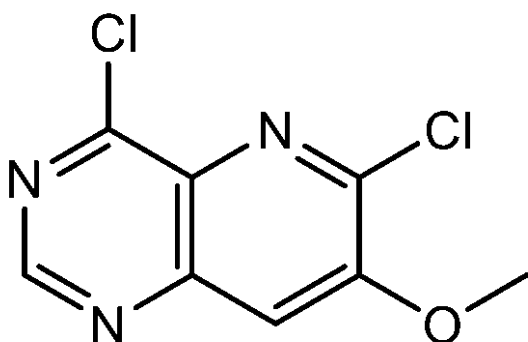
【0386】

ステップB: tert-ブチル7-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-4-アザスピロ[2.5]オクタ-6-エン-4-カルボキシレート(745 mg、2.08 mmol)を含む圧力管に、ジオキサン(21 mL)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(1.06 g、4.17 mmol)、KOAc(614 mg、6.25 mmol)およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(170 mg、4.17 mmol)を入れた。この混合物をアルゴンで数分間パージし、管を密封し、混合物を100℃に16時間加温し、次いで室温に冷却した。混合物をEtOAc/水で希釈し、GF/F濾紙に通して濾過した。濾液をEtOAcで抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製により、tert-ブチル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)-4-アザスピロ[2.5]オクタ-6-エン-4-カルボキシレート(557 mg、80%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.54 (s, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (d, J = 1.5 Hz, 12H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.66 - 0.58 (m, 2H).

(中間体実施例T)

【0387】

【化37】



4, 6-ジクロロ-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン

ステップA: 3-アミノ-6-クロロ-5-メトキシピコリン酸(4.9 g、24 mmol)およびホルムアミド(31 mL)を、攪拌子を装着した125 mLの丸底フラスコに入れた。混合物を150℃に30時間加熱した。反応液を水で希釈し、固体を吸引濾過により集めた。固体を水、酢酸エチルで洗浄し、高真空で100℃にて終夜乾燥して、6-クロロ-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-オール(3.6 g、70%)を得、粗製物のまま使用した。 m/z (APCI-pos) $M^+1 = 212.1$.

【0388】

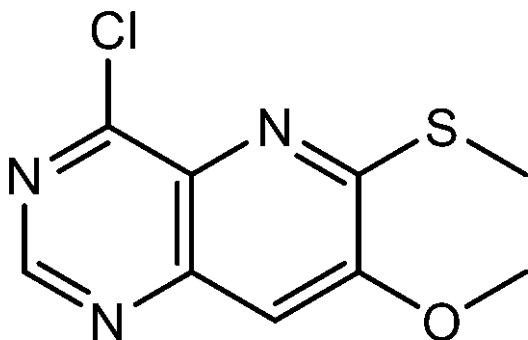
ステップB: 6-クロロ-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-オール(0.28 g、1.3 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.34 g、2.7 mmol)

を、攪拌子を装着した25 mLの丸底フラスコ中で POCl_3 (6.6 mL、1.32 mmol)に加えた。混合物を110℃に2.5時間加熱し、次いで真空で濃縮し、EtOAcで希釈した。有機物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中0から40% EtOAc）により精製して、4,6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3,2-d] ピリミジン (0.16 g、53%)を得た。 m/z (APCI-pos) $M^+1 = 230.1$ 。

(中間体実施例U)

【0389】

【化38】



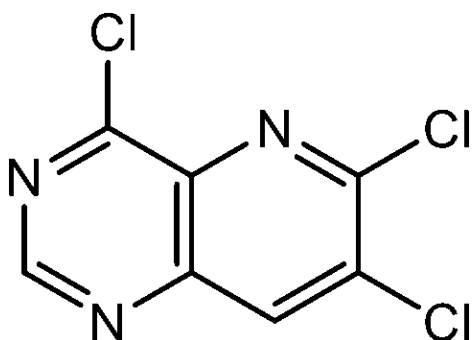
4-クロロ-7-メトキシ-6-(メチルチオ)ピリド [3,2-d] ピリミジン

攪拌子を装着した50 mLのナスフラスコに、ヒューニツヒ塩基 (0.78 mL、4.5 mmol)、7-メトキシ-6-(メチルチオ)ピリド [3,2-d] ピリミジン-4-オール (0.50 g、2.2 mmol) および POCl_3 (11 mL、2.2 mmol)を入れた。混合物に冷水冷却器を装着し、110℃に1.5時間加熱した。揮発物を真空で除去し、混合物を酢酸エチルに溶解した。有機物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空で濃縮した。粗製の残渣をヘプタン中0%から20% EtOAcの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ24 g上で精製して、4-クロロ-7-メトキシ-6-(メチルチオ)ピリド [3,2-d] ピリミジン (0.30 g、56%)を得た。 m/z (APCI-pos) $M^+1 = 242.1$ 。

(中間体実施例V)

【0390】

【化39】



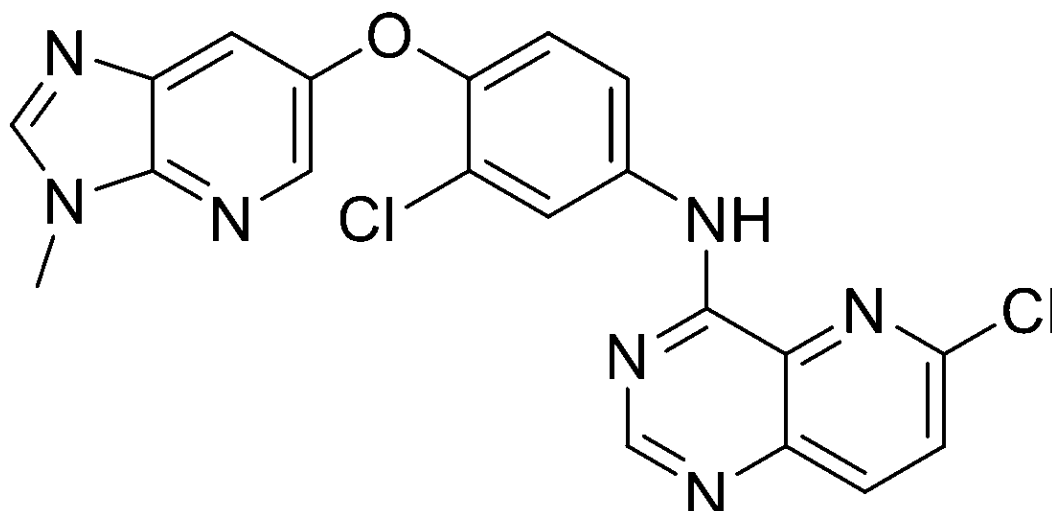
4,6,7-トリクロロピリド [3,2-d] ピリミジン

ステップAにおいて3-アミノ-5,6-ジクロロピコリン酸を3-アミノ-6-クロロ-5-メトキシピコリン酸の代わりに用い、中間体実施例Tの方法で合成して、4,6,7-トリクロロピリド [3,2-d] ピリミジン (50 mg、13%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

(中間体実施例W)

【0391】

【化40】



6-クロロ-N-(3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

ステップA: 3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-オール(431mg、1当量、2.89mmol)を、65℃で16時間2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(507mg、1当量、2.89mmol)およびCs₂CO₃(1.88g、2当量、5.78mmol)のDMSO(29mL)中撹拌溶液に加え、次いで室温に冷却した。反応液を水とEtOAcとの間で分配した。有機層を水/ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、6-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(756mg、86%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=305.20。

【0392】

ステップB: 亜鉛(1.62g、10当量、24.8mmol)を、6-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(756mg、1当量、2.48mmol)および飽和塩化アンモニウム溶液(12mL)のTHF(12mL)中撹拌溶液に加えた。この混合物を室温で16時間撹拌した。反応液を水とEtOAcとの間で分配し、GF/F濾紙に通して濾過した。濾液をEtOAcで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン(127mg、19%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=275.20。

【0393】

ステップC: 3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン(55mg、1当量、0.20mmol)を、4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン(40mg、1当量、0.20mmol)の2-プロパノール(2mL)中撹拌溶液に加えた。この混合物を65℃に3時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物をDCMで希釈し、10%k-carb水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、6-クロロ-N-(3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(77.5mg、88%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=438.1。

(中間体実施例X)

【0394】

10

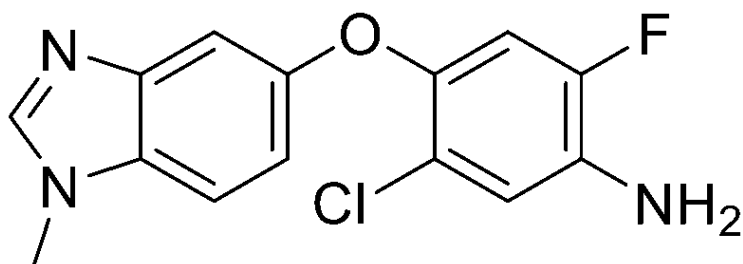
20

30

40

50

【化 4 1】



5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)アニリン

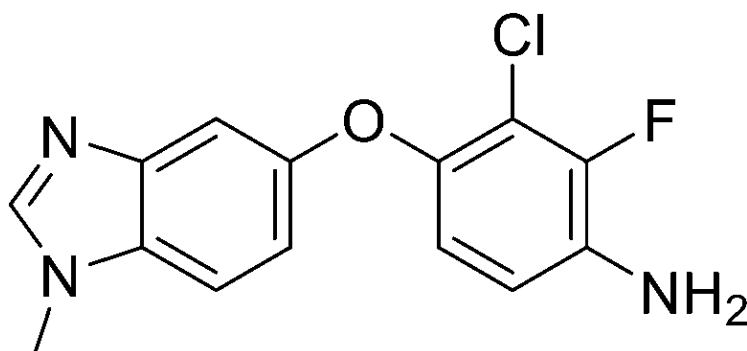
ステップA: 1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-オール (5.00 g、33.8 mmol) および 1-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン (7.82 g、40.5 mmol) の ACN (50 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (17.62 mL、101.4 mmol) を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、次いで EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、純粋な 5-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (2.90 g、収率 27%) を固体として得た。m/z (esi) M+1 = 322.02。【0395】

ステップB: 5-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (3.5 g、10.90 mmol) の THF:H₂O (4:1、35 mL) 中混合物に、0℃で亜鉛 (6.11 g、109 mmol) および NH₄Cl (5.83 g、109 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc により希釈し、セライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮して、5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)アニリン (1.8 g、収率 57%) を固体として得た。化合物の構造を HMB C により確認した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 5.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H). m/z (esi) M+1 = 292.18.

(中間体実施例 Y)

【0396】

【化 4 2】



3-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)アニリン

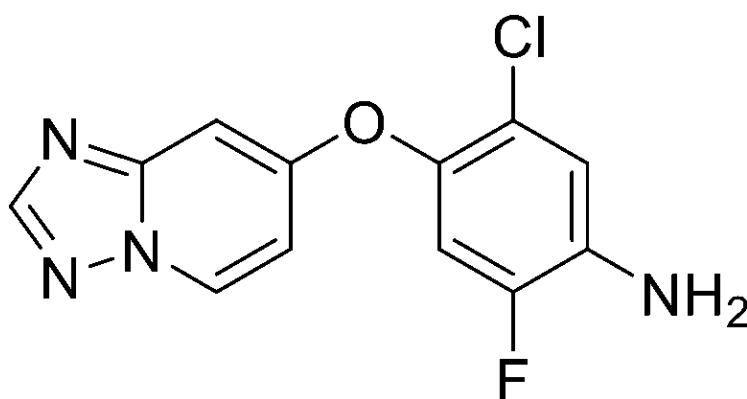
ステップA: 炭酸セシウム (776 mg、2.38 mmol) を、2,3-ジクロロ-

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (250 mg、1.19 mmol) および 1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-オール (176 mg、1.19 mmol) の DMA (11.9 mL) 中撹拌溶液に加えた。混合物を 80 °C に加温し、2 時間撹拌した後、室温に冷却した。反応液を H₂O と EtOAc との間で分配した。有機層を H₂O および ブライン (2×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を CH₂Cl₂ 中 10% MeOH で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(2,3-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (299 mg) を得た。m/z (APCI-pos) M+1=338.00。
【0397】

ステップ B: オープン乾燥したバイアル中、5-(2,3-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (200 mg、591 μmol) および フッ化セシウム (359 mg、2.37 mmol) を、窒素下乾燥 DMF 中で懸濁させた。反応混合物を 100 °C で 4 時間撹拌した後、室温に冷却した。反応液をクロロホルムで希釈し、固体を濾別した。濾液を NaHCO₃ および H₂O で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を 1 から 8% (MeOH/CH₂Cl₂) の濃度勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (95.8 mg) を得た。m/z (ESI) M+1 322.0。
【0398】

ステップ C: パールマン触媒 (13 mg) を、5-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (30 mg、93 μmol) のメタノール (0.93 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応混合物を水素風船に 45 °C で 1 時間供した。混合物を窒素でパージし、メタノールで希釈し、セライト (登録商標) に通して濾過して、3-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) アニリン (27 mg) を得た。m/z (APCI-pos) M+1=292.05。
(中間体実施例 Z)
【0399】

【化 43】



4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロアニリン

ステップ A: [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-オール (10 g、51.82 mmol) および 1-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン (7 g、51.82 mmol) の DMF (50 mL) 中撹拌溶液に、DIPEA (27 mL、155.46 mmol) を加え、25 °C で 7 時間撹拌した。反応が完了した後、これを EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/ヘキサン) で精製して、7-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-[1

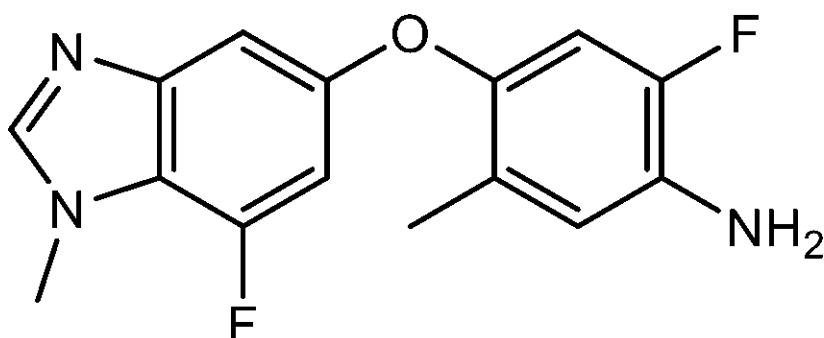
， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピリジン化合物と 7-（4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ）- [1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピリジンとの混合物（11.0 g、収率 69%）を固体として得た。m/z (esi) M+1 = 309.0。
【0400】

ステップ B：7-（2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）- [1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピリジンおよび 7-（4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ）- [1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピリジン（11 g、35.71 mmol）の THF：H₂O（120 mL）中攪拌溶液に、亜鉛末（23.21 g、357.13 mmol）および NH₄Cl（19.10 g、357.13 mmol）を加え、反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、これをセライト（登録商標）のベッドに通して濾過し、濾液を水で洗浄し、EtOAc を使用して抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20～65% EtOAc / ヘキサン）続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～1.5% MeOH / DCM）により精製して、4-（[1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-5-クロロ-2-フルオロアニリン（4.60 g、収率 63%）を固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.27 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 6.2 Hz, 2H). m/z (esi) M+1 = 279.15.

（中間体実施例 A B）

【0401】

【化 4 4】



2-フルオロ-4-（（7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル）オキシ）-5-メチルアニリン

ステップ A：5-ブロモ-1，2-ジフルオロ-3-ニトロベンゼン（8 g、33.61 mmol）およびメチルアミン（84.04 mL、168.07 mmol）の THF（15 mL）中攪拌溶液に、密封した丸底フラスコ中 DIPEA（11.71 mL、67.23 mmol）を加え、混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。完了した後、反応混合物を濃縮して、4-ブロモ-2-フルオロ-N-メチル-6-ニトロアニリン（7.1 g、収率 85%）を固体として得た。

【0402】

ステップ B：4-ブロモ-2-フルオロ-N-メチル-6-ニトロアニリン（5.1 g、20.47 mmol）の THF（42 mL）および H₂O（8 mL）中攪拌溶液に、亜鉛粉末（13.38 g、204.78 mmol）および NH₄Cl（10.95 g、204.78 mmol）を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。完了した後、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液の有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1% MeOH / DCM）により精製して、4-ブロモ-6-フルオロ-N-1-メチルベンゼン-1，2-ジアミン（3.8 g、収率 85%）を固体とし

て得た。 m/z (esi) $M+1=219.1$ 。

【0403】

ステップC：オルトギ酸エチル（6.83 mL、41.08 mmol）およびPTSA（35 mg、0.20 mmol）を、アルゴン下4-ブロモ-6-フルオロ-N-1-メチルベンゼン-1,2-ジアミン（4.5 g、20.54 mmol）のトルエン（50 mL）中混合物に加え、得られた溶液を2時間加熱還流した。冷却した反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1% MeOH-DCM）により精製して、5-ブロモ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（3.8 g、収率82%）を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=229.2$ 。

【0404】

ステップD：5-ブロモ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（6.5 g、28.37 mmol）および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（14.41 g、56.75 mmol）のジオキサン（80 mL）中攪拌溶液に、KOAc（5.57 g、56.75 mmol）を加え、アルゴン雰囲気下5分間脱気した。最後に、Pd(dppf)Cl₂·DCM（3.47 g、4.25 mmol）を加え、更に5分間脱気し、90℃で5時間加熱した。完了した後、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、濾液を濃縮した。粗製物質をEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1% MeOH-DCM）により精製して、7-フルオロ-1-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（5.9 g、収率75%）を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=276.9$ 。

【0405】

ステップE：7-フルオロ-1-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（5.5 g、19.91 mmol）のTHF/H₂O（1:1）（100 mL）中攪拌溶液に、過ホウ酸ナトリウム四水和物（15.32 g、99.59 mmol）を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。完了した後、反応混合物を濃縮した。粗製物質を酢酸エチルに溶解し、水続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-オール（3.0 g、粗製物）を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

【0406】

ステップF：7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-オール（4.5 g、27.08 mmol）および1,5-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン（4.65 g、29.79 mmol）のDMSO（50 mL）中攪拌溶液に、K₂CO₃（11.21 g、81.24 mmol）を加え、室温で4時間攪拌した。反応が完了した後、これをEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1% MeOH-DCM）により精製して、7-フルオロ-5-（5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ）-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールと他の位置異性体との混合物（7.2 g、異性体の混合物）を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=319.8$ 。

【0407】

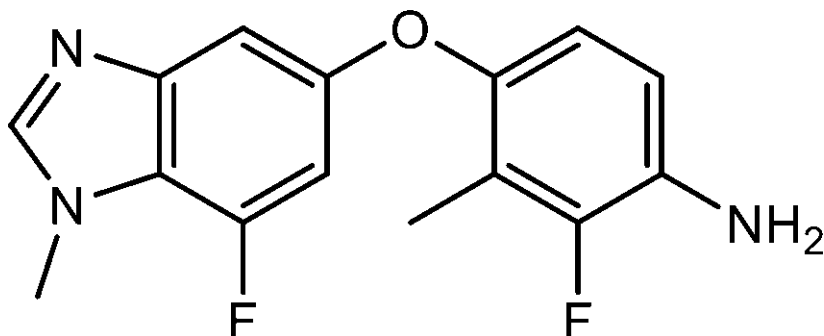
ステップG：7-フルオロ-5-（5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ）-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールおよび他の位置異性体（異性体の混合物）（250 mg、0.78 mmol）のTHF（4 mL）およびH₂O（1 mL）中攪拌溶液に、亜鉛粉末（510.33 mg、7.80 mmol）、NH₄Cl（417.52 mg、7.80 mmol）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。完了した後、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した。

有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製物質を分取HPLCを用いる逆相（30～95%ACN：水（20mM重炭酸アンモニウム））により精製して、2-フルオロ-4-（（7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）オキシ）-5-メチルアニリン（50mg、2ステップで収率22%）を固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, MeOD） δ 8.18 (s, 1H), 6.79 (dd, $J_1 = 1.84$ Hz, $J_2 = 12.36$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.53-6.49 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). m/z (esi) $M+1 = 289.8$.

（中間体実施例A C）

【0408】

【化45】



2-フルオロ-4-（（7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）オキシ）-3-メチルアニリン

ステップA：7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-オール（200mg、1.35mmol）および1,3-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン（261mg、1.35mmol）のDMSO（10mL）中攪拌溶液に、密封管中 K_2CO_3 （373mg、2.70mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、これをEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～22% EtOAc／ヘキサン）で精製して、7-フルオロ-5-（3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ）-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを他の位置異性体と共に得た。 ^1H NMRおよびLC/MSは、物質が両方の位置異性体の混合物であることを示した。更には精製せずに固体として次のステップに進めた（300mg、異性体の混合物）。 m/z (esi) $M+1 = 319.9$.

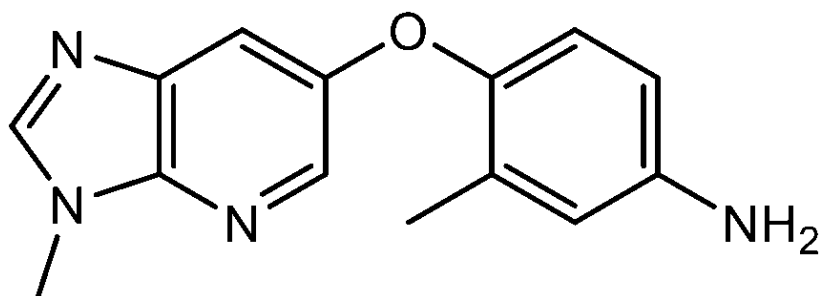
【0409】

ステップB：他の位置異性体を伴う7-フルオロ-5-（3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ）-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（300mg、0.94mmol）のTHF： H_2O （4：1）（5mL）中攪拌溶液に、亜鉛末（611.15mg、9.40mmol）および NH_4Cl （502.93mg、9.40mmol）を加え、反応液を25℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、これをセライト（登録商標）のベッドに通して濾過し、濾液をEtOAcで洗浄した。濾液の有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取HPLCを用いる逆相クロマトグラフィー（Xterra C18（250×19mm、10 μ ）、30～95%ACN：水（20mM重炭酸アンモニウム）、16mL／分）により精製して、2-フルオロ-4-（（7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）オキシ）-3-メチルアニリン（70mg、収率26%、2ステップ）を固体として得た。所望の異性体の構造をHMB Cにより確認した。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.13 (s, 1H), 6.80 - 6.57 (m, 4H), 4.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). m/z (esi) $M+1 = 290.1$.

(中間体実施例 A D)

【0410】

【化46】



10

3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン

ステップA：密封管中で、3-メチル-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)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(2.5 g、9.65 mmol)、過ホウ酸ナトリウム四水和物(7.42 g、48.24 mmol)、THF(36 mL)および水(36 mL)を合わせて溶液を得た。反応液を25℃で4時間攪拌し、次いで濃縮した。得られた粗製物質を酢酸エチルに溶解し、水続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-オール(300 mg)を得た。次いで水性層を濃縮乾固し、得られた固体をテトラヒドロフランで処理し、3時間激しく攪拌した。次いで混合物を濾過して、追加の3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-オール(1 g)を得た。この物質を更には精製せずに固体として次のステップに使用した(1.3 g、粗製物)。m/z (esi) M+1=150.0。

20

【0411】

ステップB：1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(1.5 g、9.68 mmol)および3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-オール(1.44 g、9.68 mmol)のDMSO(10 mL)中攪拌溶液に、K₂CO₃(4.01 g、29.03 mmol)を加え、80℃で4時間攪拌した。反応が完了した後、これをEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~20% EtOAc/ヘキサン)で精製して、3-メチル-6-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(1.8 g、収率65%、2ステップ)を固体として得た。m/z (esi) M+1=285.0。

30

【0412】

ステップC：3-メチル-6-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(2 g、7.04 mmol)のTHF:H₂O(4:1)(30 mL)中攪拌溶液に、亜鉛末(4.58 g、70.42 mmol)およびNH₄Cl(3.77 mg、70.42 mmol)を加え、反応液を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、これをセライト(登録商標)のベッドに通して濾過し、セライト(登録商標)をEtOAcおよび水で洗浄した。濾液の有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1~2% MeOH/DCM)により精製して、3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン(1.6 g、収率89%)を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36(s, 1H), 8.12(d, J=2.1 Hz, 1H), 7.30(d, J=2.2 Hz, 1H), 6.68(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.50(d, J=1.6 Hz, 1H), 6.42(dd, J=2.6, 8.5 Hz, 1H), 4.93(s, 2H), 3.81(s, 3H), 2.02(s, 3H). m/z (esi) M+1=255.

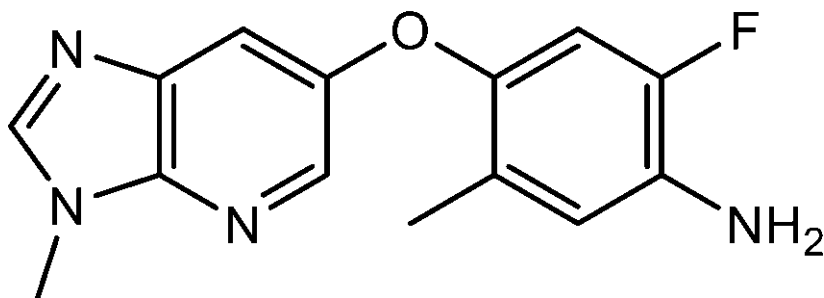
40

50

(中間体実施例 A E)

【0413】

【化47】



10

2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン

ステップA: 3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-オール (2 g、13.42 mmol) および 1,5-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (2.32 g、13.42 mmol) の DMSO (20 mL) 中攪拌溶液に、 K_2CO_3 (5.55 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応が完了した後、これを EtOAc で希釈し、水続いてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1~2% MeOH/DCM) で精製して、6-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを他の位置異性体と共に得た。 ^1H NMR および LCM S は、物質が両方の位置異性体の混合物であることを示した。更には精製せずにゴム状物として次のステップに進めた (3 g、異性体の混合物)。 m/z (esi) $M+1 = 303.0$ 。

20

【0414】

ステップB: 他の位置異性体を伴う 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (6 g、19.86 mmol) の THF : H_2O (4 : 1) (80 mL) 中攪拌溶液に、亜鉛末 (12.9 g、198.67 mmol) および NH_4Cl (10.62 g、198.67 mmol) を加え、反応液を 25℃ で2時間攪拌した。反応が完了した後、これをセライト (登録商標) のベッドに通して濾過し、セライト (登録商標) を EtOAc で洗浄した。濾液の有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルコンビフラッシュ (0.5~1% MeOH/DCM) で精製して、2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン (3.9 g、収率 72%、2ステップ) を固体として得た。所望の異性体の構造を HMB C により確認した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 6.7, 11.0$ Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). m/z (esi) $M+1 = 273.2$ 。

30

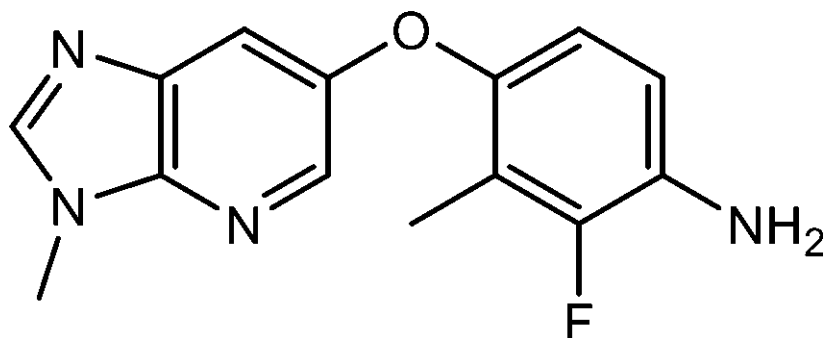
40

(中間体実施例 A F)

【0415】

50

【化 4 8】



10

2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン

ステップA：3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-オール（7.7 g、51.68 mmol）および1,3-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン（9.77 g、51.68 mmol）のDMSO（60 mL）中攪拌溶液に、 K_2CO_3 （14.26 g、103.35 mmol）を加え、室温で16時間攪拌した。完了した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、冷水続いてブラインで洗浄した。有機部分を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～1% MeOH-DCM）により精製して、6-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン（10 g、2種の位置異性体をの混合物）を固体として得た。 m/z (ESI) $M+1=302.8$ 。

20

【0416】

ステップB：6-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン（2種の位置異性体の混合物）（9.5 g、31.46 mmol）のTHF： H_2O （5：1）（120 mL）中攪拌溶液に、0℃で亜鉛（21.4 g、314.5 mmol）および NH_4Cl （16.98 g、314.5 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。完了した後、反応混合物を焼結漏斗に通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を水で洗浄し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製物質を分取SFC（50% CO_2 + 50% (MeOH)、60 g/分）により精製して、2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン（1.5 g、2ステップで11%）を固体として得た。 m/z (ESI) $M+1=273.1$ 。（注釈：構造はHMB Cにより確認した）

30

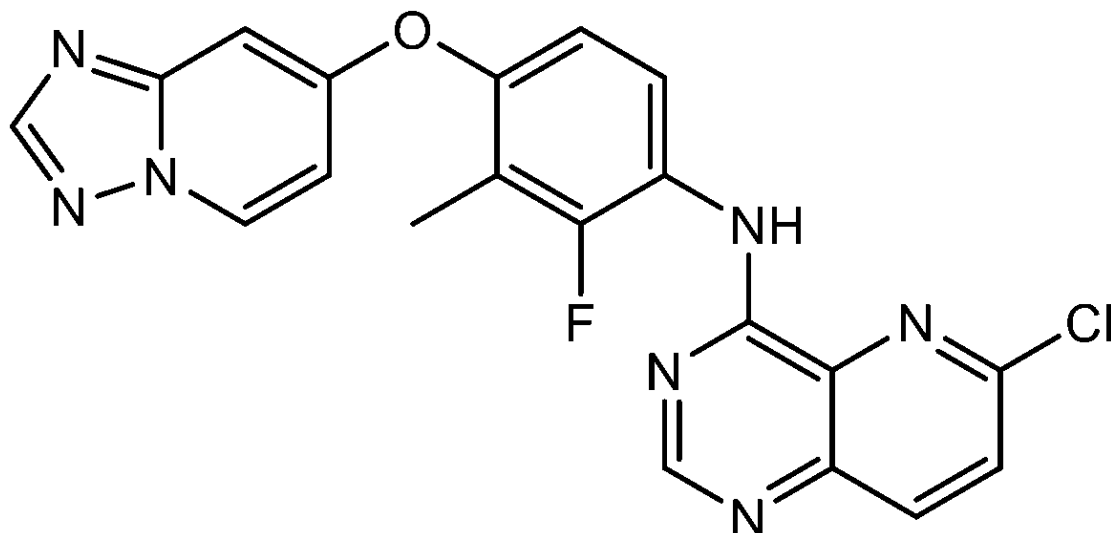
（中間体実施例AG）

【0417】

40

50

【化 4 9】



N-（4-（〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5-a〕ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-クロロピリド〔3，2-d〕ピリミジン-4-アミン

4-（〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5-a〕ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルアニリン（0.302 g、1.17 mmol）および4，6-ジクロロピリド〔3，2-d〕ピリミジン（257 mg、1.29 mmol）のIPA（11.7 mL）中混合物を70℃に加熱し、ここでこれを4時間攪拌した。次いで混合物を周囲温度に冷却し、水および飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。得られた固体を吸引濾過により単離した。次いで固体をCH₂Cl₂に溶解し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー（1～5% MeOH／CHCl₃）により精製して、所望の生成物（466 mg、94%）を固体として得た。m/z（APCI-pos）M+1=422.1。

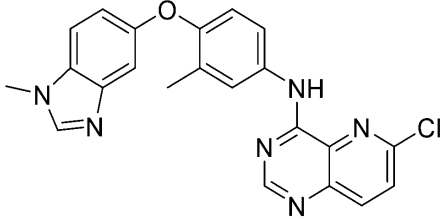
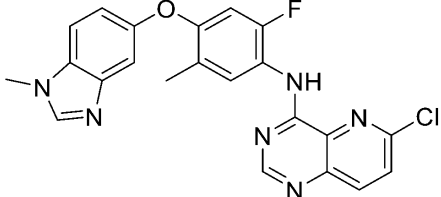
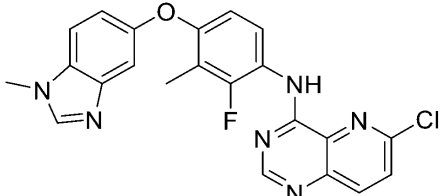
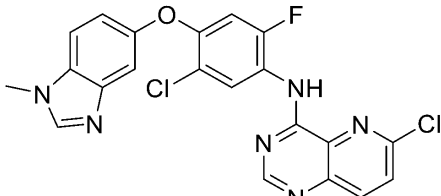
【0418】

表1における化合物を、適切な中間体を使用し、中間体実施例AGにて使用した方法と同様の方法を使用して調製した。

【0419】

【表 1 - 1】

表 1

実施例 番号	構造	名称	LCMS M ⁺ 1
AH		6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	416.8
AI		6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	435.2
AJ		6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	434.7
AK		6-クロロ-N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	455.1

【 0 4 2 0 】

10

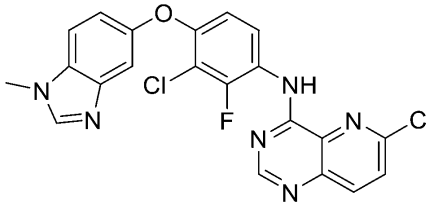
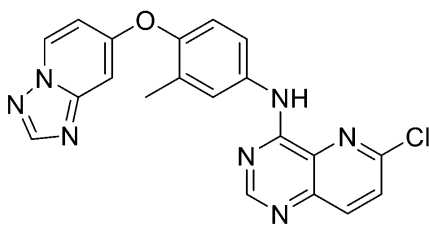
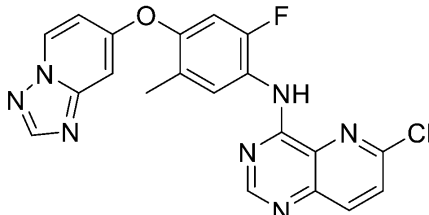
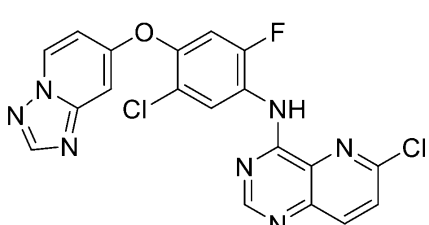
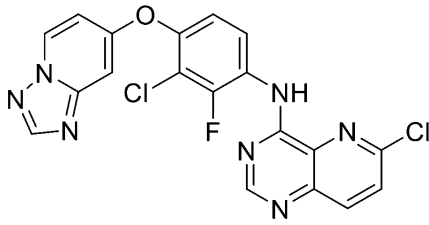
20

30

40

50

【表 1 - 2】

AL		6-クロロ-N-(3-クロロ-2-フルオ ロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-5-イル)オキシ) フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミ ジン-4-アミン	455.1
AM		N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メ チルフェニル)-6-クロロピリド [3,2-d]ピリミジン-4-アミン	404.0
AN		N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フ ルオロ-5-メチルフェニル)-6- クロロピリド[3,2-d]ピリミジ ン-4-アミン	422.0
AO		N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-5-ク ロロ-2-フルオロフェニル)-6- クロロピリド[3,2-d]ピリミジ ン-4-アミン	442.0
AP		N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-ク ロロ-2-フルオロフェニル)-6- クロロピリド[3,2-d]ピリミジ ン-4-アミン	442.1

【 0 4 2 1】

10

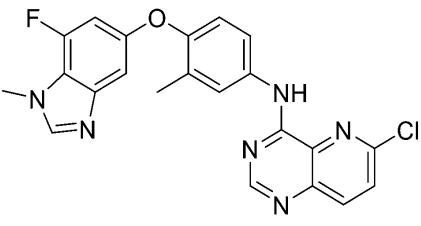
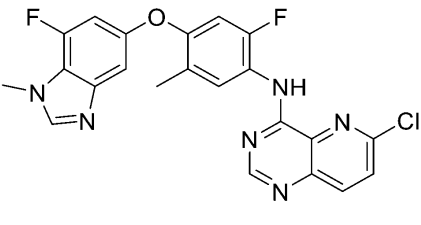
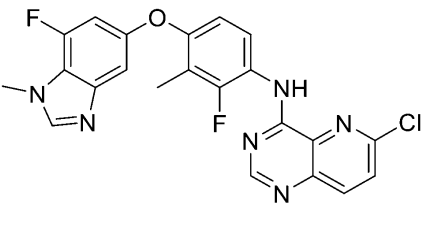
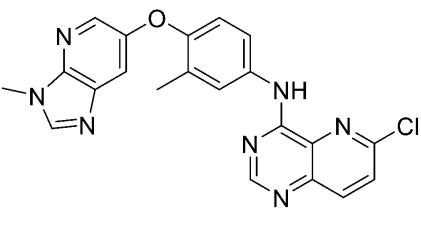
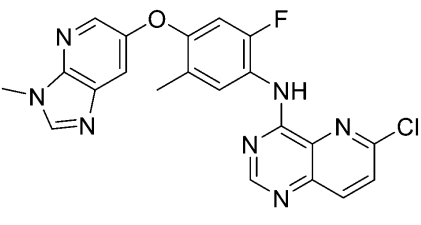
20

30

40

50

【表 1 - 3】

AQ		6-クロロ-N-(4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	435.1
AR		6-クロロ-N-(2-フルオロ-4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-メチルフェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	453.1
AS		6-クロロ-N-(2-フルオロ-4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	453.1
AT		6-クロロ-N-(3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	418.1
AU		6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	436.1

【 0 4 2 2 】

10

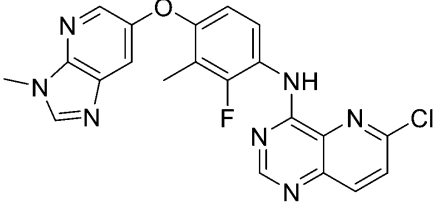
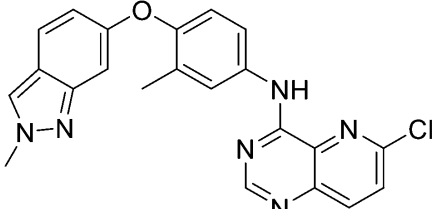
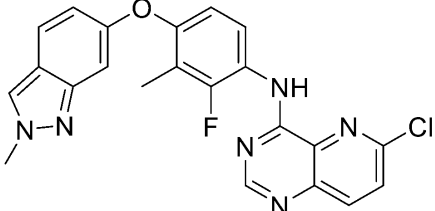
20

30

40

50

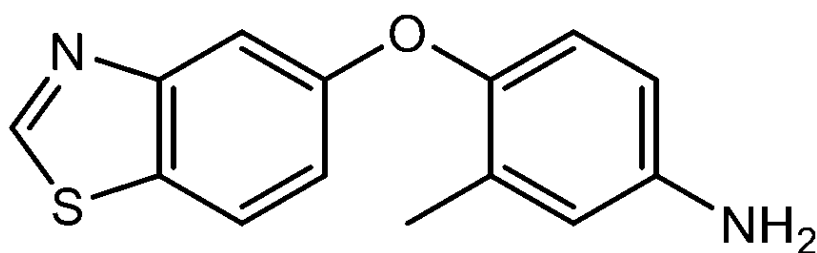
【表 1 - 4】

AV		6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	436.0
AW		6-クロロ-N-(3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	417.0
AX		6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン	435.2

(中間体実施例 A Y)

【0423】

【化50】



4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルオキシ)-3-メチルアニリン

ステップA：1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン（1.710 g、11 mmol）、ベンゾ[d]チアゾール-5-オール（2.000 g、13.23 mmol）、炭酸カリウム（3.047 g、22 mmol）およびDMSO（26 mL）を、撹拌子を装着した250 mLの丸底フラスコに入れた。周囲温度で2時間撹拌した後、反応を水でクエンチした。反応混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、固体を得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中0から8% MeOH）により精製して、生成物、5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゾ[d]チアゾール（2.7522 g、87%）を固体として得た。m/z (esi) M+1=287.1。

【0424】

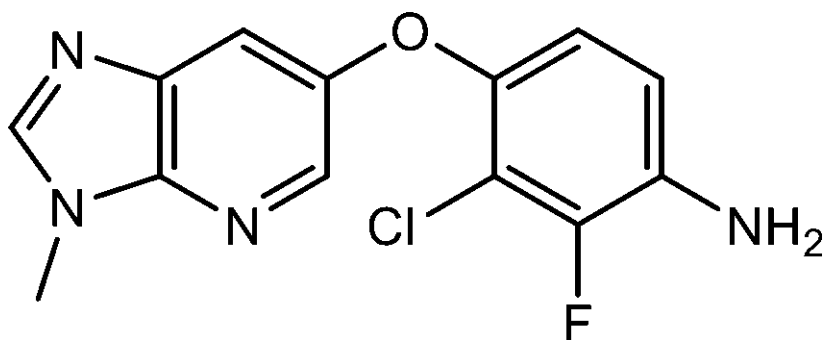
ステップB：500 mLの丸底フラスコに、5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)

）ベンゾ[d]チアゾール（2.7522 g、9.6 mmol）、飽和塩化アンモニウム水溶液（2.7 mL）およびTHF（48 mL）を入れた。反応混合物を0℃に冷却し、亜鉛（6.285 g、96.1 mmol）を一度に加えた。5分後、フラスコを氷浴から取り出し、周囲温度で24時間攪拌した。反応混合物をGF/F紙上で濾過した。濾過パッドをEtOAcで数回洗浄した。合わせた有機層を集め、水およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、濃厚油状物を得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘプタン中10から60% EtOAc）により精製して、4-（ベンゾ[d]チアゾール-5-イルオキシ）-3-メチルアニリン（1.7099 g、69%）を得た。m/z (esi) M+1 = 257.1。

（中間体実施例AZ）

【0425】

【化51】



3-クロロ-2-フルオロ-4-（（3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル）オキシ）アニリン

ステップA：250 mLの丸底フラスコに、2-クロロ-1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン（882 mg、4.56 mmol）、炭酸セシウム（2.97 g、9.12 mmol）およびDMSO（23 mL）を入れた。3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-オール（0.680 g、4.56 mmol）を一度に加えた。反応混合物を周囲温度で17時間攪拌した。混合物を水（150 mL）の添加によりクエンチした。混合物をEtOAc（50 mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、濃厚油状物を得た。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM中0から8% MeOH）により精製して、位置異性体の混合物、6-（2-クロロ-3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび6-（2-クロロ-3-フルオロ-6-ニトロフェノキシ）-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン（1.059 g、72%）を得た。m/z (esi) M+1 = 323.1。

【0426】

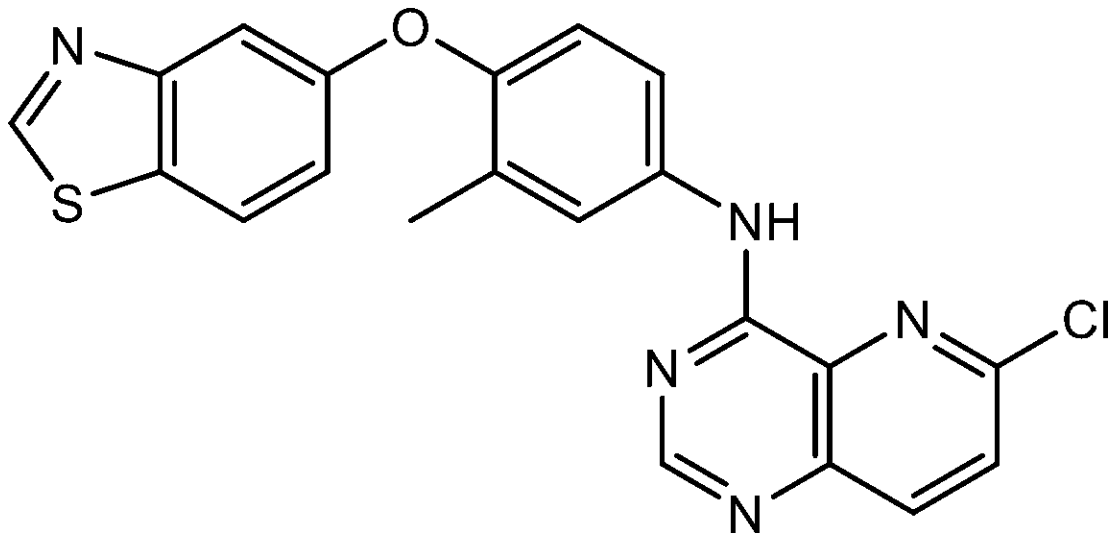
ステップB：ステップAからの混合物（1.059 g）を、250 mLのフラスコに入れた。THF（16 mL）および飽和塩化アンモニウム水溶液（1 mL）を加えた。亜鉛（2.146 g、33 mmol）を周囲温度で一度に加えた。17時間攪拌した後、反応混合物をGF/F紙に通して濾過した。濾過パッドをEtOAcで数回洗浄した。有機層を集め、ブライン（25 mL）で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc中0から5% MeOH）に供した。混合したフラクションを2回目のシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc中0から15% MeOH）により更に精製して、生成物、3-クロロ-2-フルオロ-4-（（3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル）オキシ）アニリン（32.6 mg、3%）を得た。m/z (esi) M+1 = 293.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 - 6.61 (m, 2H), 4.39 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H).

(中間体実施例 B A)

【0427】

【化52】



10

N-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

20

4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルオキシ)-3-メチルアニリン(449mg、1.75mmol)および4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン(350mg、1.75mmol)のIPA(8.75mL)中混合物を、70℃に加熱し、ここでこれを75分間攪拌した。次いで混合物を周囲温度に冷却し、揮発物を減圧下で除去した。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0から16%MeOH)により精製して、固体のN-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(547mg、74%)を得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=420.1$ 。

(実施例1)

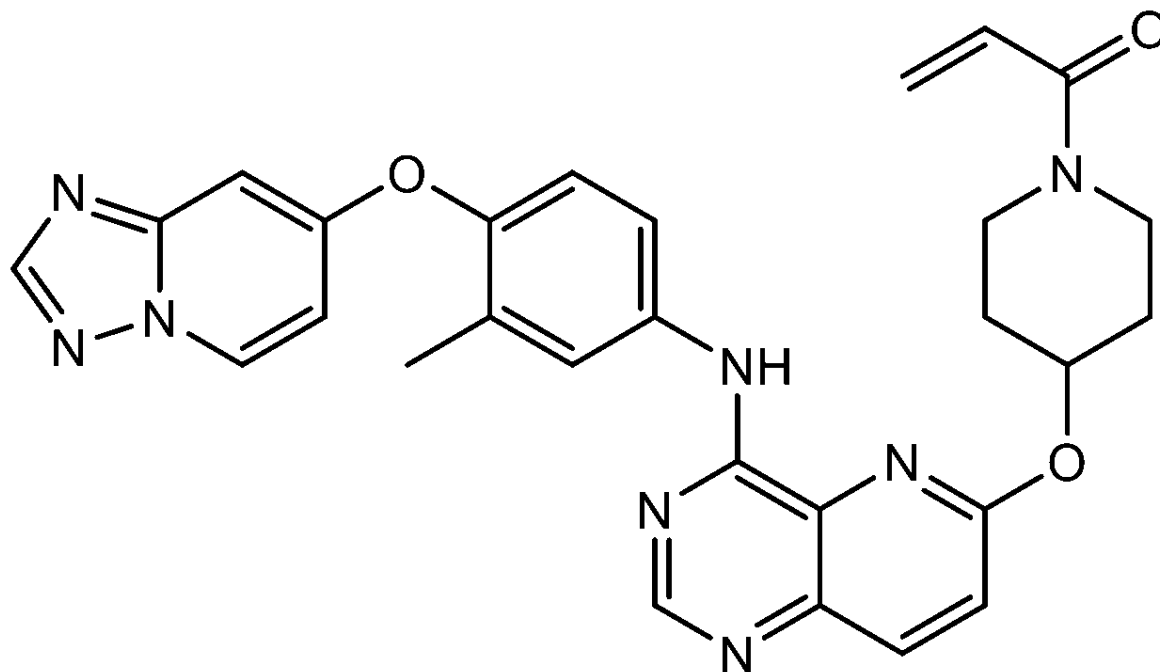
30

【0428】

40

50

【化 5 3】



1- (4- ((4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ペリリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン

ステップA: 4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルアニリン (80 mg、0.33 mmol) のイソプロピルアルコール (3.0 mL) 中攪拌溶液に、4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (93.45 mg、0.47 mmol) を加え、反応混合物を85℃で1時間還流させた。完了した後、反応混合物を蒸発乾固して、粗生成物を得た。粗生成物をn-ペンタンで洗浄して、N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンを固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。m/z (esi) M⁺1 = 404.0。

【0429】

ステップB: 水素化ナトリウム (鉱油中60%分散液) (57 mg、1.42 mmol) を、tert-ブチル4-ヒドロキシペリリジン-1-カルボキシレート (286.58 mg、1.42 mmol) のDMA (0.5 mL) 中攪拌溶液に加え、反応混合物をN₂雰囲気下室温で15分間攪拌した。N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (230 mg、0.57 mmol) を反応混合物に加え、反応混合物を120℃で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物をEtOAcに溶解し、冷水続いてブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~1% MeOH/D₂CM) により精製して、tert-ブチル4- ((4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ペリリジン-1-カルボキシレート (250 mg、3ステップで収率57%) を固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 569.4。

【0430】

ステップC: 1, 4-ジオキサン中HCl (4M) (2.5 mL) を、0℃でtert-ブチル4- ((4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7

1- (4- ((4- ((2, 5-ジクロロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 1, 4-ジクロロ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼン (282.4 mg、1.35 mmol) および K_2CO_3 (559.5 mg、4.05 mmol) を、室温で2-メチル-2H-インダゾール-6-オール (200 mg、1.35 mmol) のTHF (3 mL) およびDMSO (1.5 mL) 中撹拌溶液に加え、次いで80℃に加温し、ここでこれを16時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、6- (2, 5-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾール (410 mg、収率90%) を固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 337.8$ 。

【0433】

ステップB: NH_4Cl (666.8 mg、12.46 mmol) を、室温で6- (2, 5-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾール (420 mg、1.25 mmol) のTHF: H_2O (5:1) (10 mL) 中撹拌溶液に加えた。亜鉛末 (815.1 mg、12.46 mmol) を加え、混合物を同一温度で15分間撹拌した。完了した後、反応混合物をセライト (登録商標) のベッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣を水および CH_2Cl_2 に溶解し、混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の2, 5-ジクロロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリン (335 mg、粗製物) を固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。 m/z (ESI) $M+1 = 308.0$ 。

【0434】

ステップC: 2, 5-ジクロロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリン (45 mg、0.15 mmol) および4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (40.84 mg、0.21 mmol) のイソプロピルアルコール (1 mL) 中撹拌溶液を80℃に加熱し、1時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH/DCM) により精製して、6-クロロ-N- (2, 5-ジクロロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (60 mg、収率87%) を固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 292.0$ 。

【0435】

ステップD: NaH (鉱油中60%分散液) (20.39 mg、0.53 mmol) を、0℃で6-クロロ-N- (2, 5-ジクロロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (100 mg、0.21 mmol) およびtert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (85.53 mg、0.43 mmol) のDMA (2 mL) 中撹拌溶液に加えた。混合物を0℃で10分間撹拌し、次いで130℃で16時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機部分を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH/DCM) により精製して、tert-ブチル4- ((4- ((2, 5-ジクロロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (90 mg、収率66%) を粘着性物として得た。 m/z (ESI) $M^-1 = 649.4$ 。

【0436】

ステップE: 1, 4-ジオキササン中HCl (4N) (2 mL) を、0℃でtert-ブチル4- ((4- ((2, 5-ジクロロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (90 mg、収率66%) を粘着性物として得た。 m/z (ESI) $M^-1 = 649.4$ 。

シ) ピペリジン-1-カルボキシレート (90 mg、0.14 mmol) の DCM (2 mL) 中攪拌溶液に加え、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗製の N-(2, 5-ジクロロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。m/z (esi) $M^+1 - HCl = 549.0$ 。

【0437】

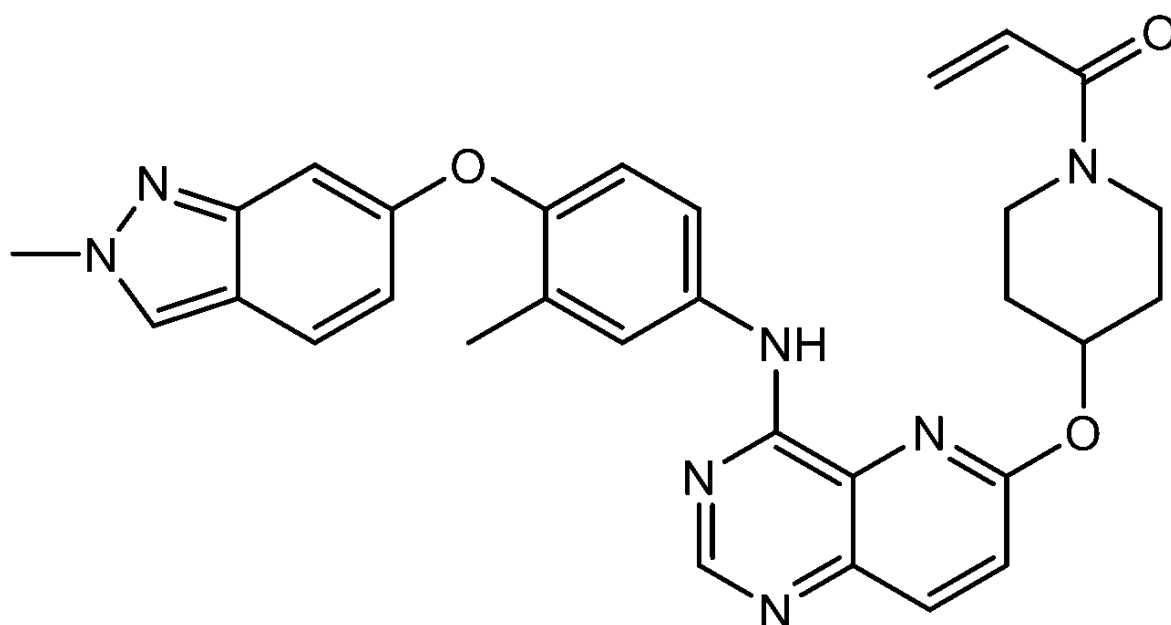
ステップ F: DIPEA (0.05 mL、0.28 mmol) を、0°C で N-(2, 5-ジクロロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (81 mg、0.14 mmol) の DMF (1 mL) 中攪拌溶液に加え、続いてアクリル酸 (0.011 mL、0.16 mmol) および T₃P (EtOAc 中 50%) (0.1 mL、0.17 mmol) を加えた。混合物を同一温度で 1 時間攪拌した。次いでこれを EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆分取 HPLC (40~95% ACN: 水 (20 mM 重炭酸アンモニウム)) により精製して、1-(4-((4-((2, 5-ジクロロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンを固体として得た (8 mg、2 ステップで 10%)。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 9.51 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.11 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 2H); m/z (esi) $M^+1 = 590.1$ 。

(実施例 3)

【0438】

【化 55】



1-(4-((4-((3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

ステップA：4，6-ジクロロピリド [3，2-d] ピリミジン (154 mg、0.77 mmol) を、3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリン (150 mg、0.59 mmol) のイソプロピルアルコール (5 mL) 中攪拌溶液に加え、混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH/DCM) により精製して、6-クロロ-N-(3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン (230 mg、収率92%) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 417.0$ 。

【0439】

ステップB：NaH (パラフィン中60重量%) (40 mg、0.96 mmol) を、tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (193 mg、0.96 mmol) のDMA (5 mL) 中攪拌溶液に加え、混合物を室温で10分間攪拌した。6-クロロ-N-(3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン (200 mg、0.48 mmol) を加え、混合物を130℃で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH-DCM) により精製して、tert-ブチル4-((4-((3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3，2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (130 mg、収率46%) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 582.0$ 。

【0440】

ステップC：1，4-ジオキサン中HCl (4M) (3 mL) を、0℃でtert-ブチル4-((4-((3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3，2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (120 mg、0.20 mmol) のDCM (1 mL) 中攪拌溶液に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮乾固し、粗生成物をEt₂Oで摩砕して、N-(3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (105 mg、粗製物) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 - HCl = 482.0$ 。

【0441】

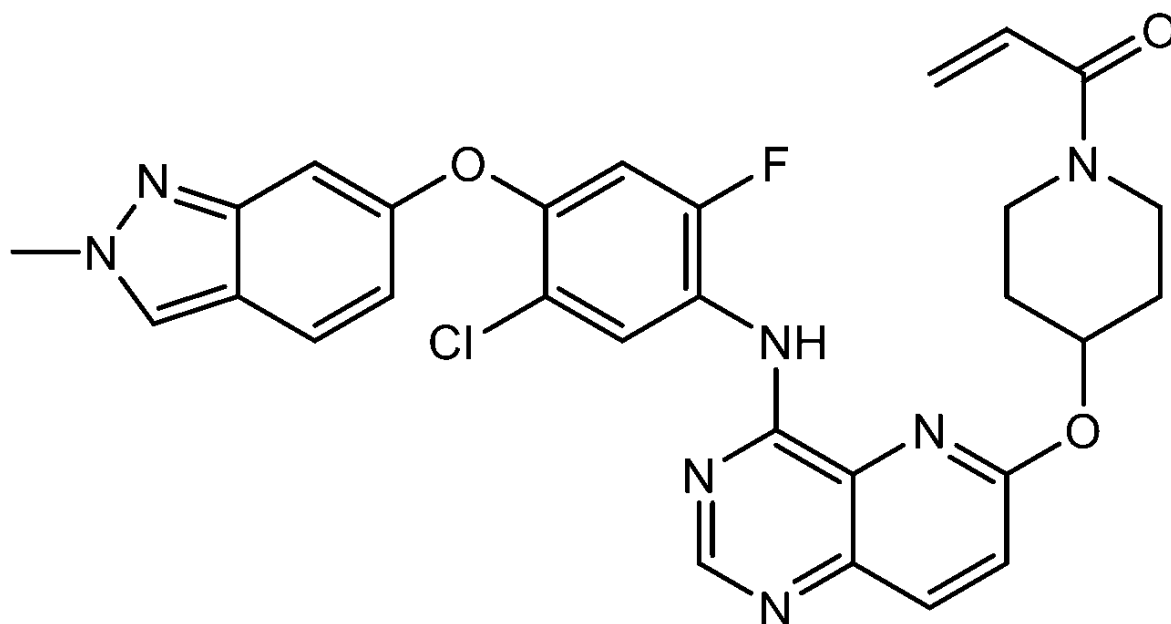
ステップD：DIPEA (0.33 mL、1.80 mmol) を、0℃でN-(3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (100 mg、0.18 mmol) のDCM (2 mL) 中攪拌溶液に加え、続いてDCM (0.2 mL) 中の塩化アクリロイル (16 mg、0.18 mmol) に加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷でクエンチし、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC (30~75% ACN：水 (20 mM 重炭酸アンモニウム)、16 mL/分) により精製して、1-(4-((4-((3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3，2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (30 mg、2ステップで収率31%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 9.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.82 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.03 - 3.79 (m, 2H), 3.68 - 3.41 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 2H); m/z (esi) $M^+1 = 536.3$ 。

(実施例 4)

【0442】

【化56】



1- (4- ((4- ((5-クロロ-2-フルオロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA：1-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン (652 mg、3.37 mmol) および K_2CO_3 (933 mg、6.74 mmol) を、2-メチル-2H-インダゾール-6-オール (500 mg、3.37 mmol) のDMSO (15 mL) 中攪拌溶液に加え、混合物を80℃に加熱し、1時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン) により精製して、2種の異性体6- (2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾールおよび6- (4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾールの混合物 (600 mg) を固体として得、これを次のステップに直接使用した。 m/z (ESI) $M^+1 = 322$ 。

【0443】

ステップB：塩化アンモニウム (711 mg、11 mmol) および亜鉛粉末 (608 mg、11 mmol) を、0℃で2相溶媒THF / 水 (3:1) 中の6- (2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾールと6- (4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾールとの混合物 (350 mg、1.08 mmol) に加えた。次いで反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をセライト (登録商標) に通して濾過し、DCMで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣をDCMに溶解し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を分取HPLC (SFC) (NP) により精製して、所望の化合物5-クロロ-2-フルオロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリン (120 mg、38%) を固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 291.8$ 。

【0444】

ステップC：4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (75 mg、0.4 mmol) を、5-クロロ-2-フルオロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリン (100 mg、0.34 mmol) のIPA (4 mL) 中攪拌

溶液に加え、反応混合物を80℃で1時間加熱した。次いで溶媒を蒸発させ、粗製の混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1% MeOH / DCM）上で精製して、6-クロロ-N-（5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-メチル-2H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（130 mg、収率83%）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 455.1$ 。

【0445】

ステップD: t-BuOK（220 mg、1.97 mmol）を、tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（442 mg、2.2 mmol）のDMSO（2 mL）中溶液に加え、30分間攪拌した。6-クロロ-N-（5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-メチル-2H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（100 mg、0.22 mmol）を加え、混合物を100℃に加熱し、1.5時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（90% EtOAc / ヘキサン）により精製して、tert-ブチル4-（（4-（（5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-メチル-2H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（85 mg、収率62%）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 620.3$ 。

【0446】

ステップE: 1, 4-ジオキサン中HCl（4 M）（3 mL）を、0℃でtert-ブチル4-（（4-（（5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-メチル-2H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（60.0 mg、0.09 mmol）のDCM（2 mL）中攪拌溶液に加え、次いで混合物を室温に加熱し、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗製の固体をEt₂Oで摩砕して、N-（5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-メチル-2H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）-6-（ピペリジン-4-イルオキシ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩（70 mg、粗製物）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 - HCl = 520.4$ 。

【0447】

ステップF: DIPEA（0.2 mL、1.44 mmol）を、0℃でN-（5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-メチル-2H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）-6-（ピペリジン-4-イルオキシ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩（80 mg、0.144 mmol）のDCM（2 mL）中攪拌溶液に加え、続いて塩化アクリロイル（13 mg、0.144 mmol）を加え、混合物を0℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を逆相分取HPLC（30～95% ACN: 水（20 mM 重炭酸アンモニウム）、16 mL / 分）により精製して、1-（4-（（4-（（5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-メチル-2H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）オキシ）ピペリジン-1-イル）プロパ-2-エン-1-オン（20 mg、20%）を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 9.44 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.74-5.60 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.08-3.87 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.22-2.01 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H); m/z (esi) $M^+1 = 574.1$ 。

（実施例5）

【0448】

10

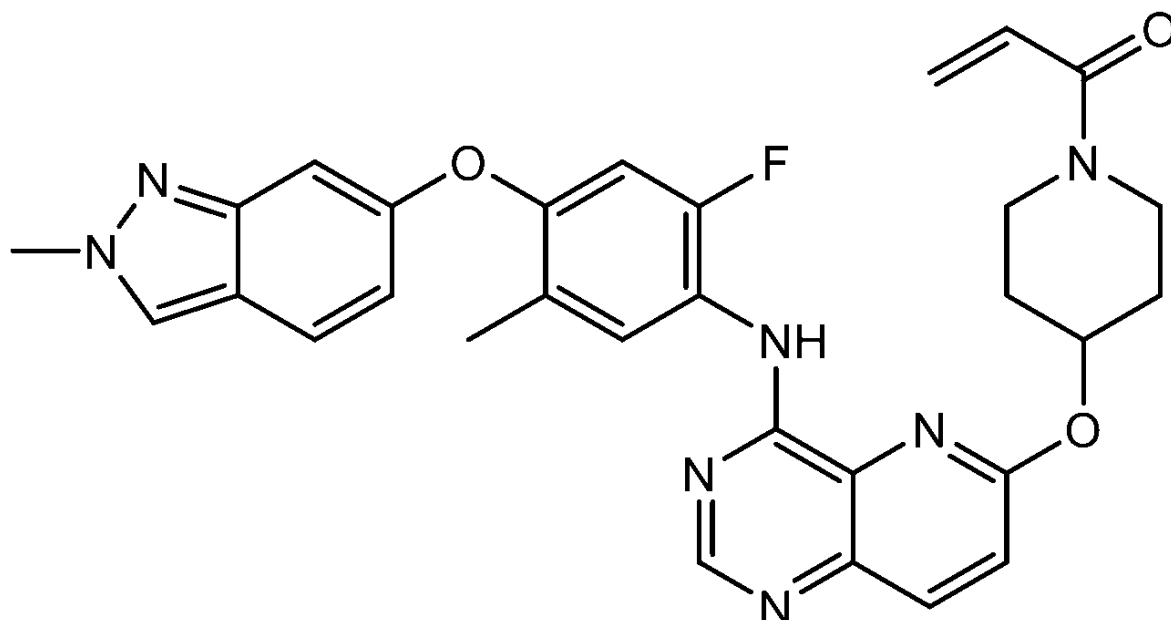
20

30

40

50

【化 5 7】



1- (4- ((4- ((2-フルオロ-5-メチル-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: K_2CO_3 (431mg、3.12mmol) を、1, 5-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (180.0mg、1.04mmol)、2-メチル-2H-インダゾール-6-オール (154.03mg、1.04mmol) のDMSO (2mL) 中攪拌溶液に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄し、次いで濃縮した。粗生成物を同一のプロセスにより得られた他のバッチの粗生成物 (化合物1, 5-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン60mg) と混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50~55% EtOAc/ヘキサン) により精製して、6- (5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾール (347mg、収率83%) を固体として得た。単離した化合物は2種の可能な異性体を含んでいた。 m/z (ESI) $M^+1=302.2$ 。

【0449】

ステップB: 亜鉛末 (577.44mg、8.83mmol) を、0℃で6- (5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾール (他の異性体と共に) (266.0mg、0.883mmol) のTHF (3mL) および水 (0.6mL) 中攪拌溶液に加え、続いて NH_4Cl (472.37mg、8.829mmol) を加えた。次いで混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを他のバッチ (化合物6- (5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾール50mg) と混合した。合わせた物質を分取HPLC SFC (Chiralpak IG (250×21mm) 5 μ 55% CO_2 +45% (メタノール中0.3% イソプロピルアミン)、25g/分)、ABPR: 110bar、温度: 35℃) により精製して、2-フルオロ-5-メチル-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリン、所望の異性体 (210mg、収率69%) を半固体として得た。化合物の構造をHMBCにより確認した。 m/z (ESI) $M^+1=272.4$ 。

【0450】

ステップC: 4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (119.44mg、0.597mmol) を、2-フルオロ-5-メチル-4- ((2-メチル-2H-イン

ダゾール-6-イル) オキシ) アニリン (162 mg、0.597 mmol) のIPA (3 mL) 中攪拌溶液に加え、次いで混合物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM) により精製して、6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (258 mg、収率99%) を半固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 435.2$ 。

【0451】

ステップD: NaH (鉱油中60%、24 mg、0.575 mmol) を、不活性雰囲気下0℃でtert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (115.71 mg、0.575 mmol) のDMA (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を周囲温度に加温し、15分間攪拌した。6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (100.0 mg、0.23 mmol) を溶液に加え、反応混合物を140℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。混合物を水続いてブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2~3% MeOH/DCM) により精製して、tert-ブチル4-((4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (110 mg、収率80%) を固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 600.2$ 。

【0452】

ステップE: 1, 4-ジオキサン中HCl (4M) (3 mL) を、0℃でtert-ブチル4-((4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (110.0 mg、0.184 mmol) のDCM (3 mL) 中攪拌溶液に加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (91 mg、粗製物) を固体として得、これをもっとは精製せずに次のステップに使用した。 m/z (ESI) $M^+1 = 500.4$ 。

【0453】

ステップF: DIPEA (0.08 mL、0.48 mmol) を、0℃でN-(2-フルオロ-5-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (80.0 mg、0.16 mmol) およびアクリル酸 (12.69 mg、0.176 mmol) のDMF (1 mL) 中攪拌溶液に加え、続いてT₃P (EtOAc 中50%) (0.06 mL、0.192 mmol) を加え、混合物を1時間攪拌した。次いで混合物をEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄した。混合物を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを他のバッチ (化合物N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 90 mg) と混合し、合わせた物質を逆相分取HPLC (20~95% ACN: 水 (20 mM 重炭酸アンモニウム)、16 mL/分) により精製して、1-((4-((4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン (25 mg、2ステップで収率11%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J =

10

20

30

40

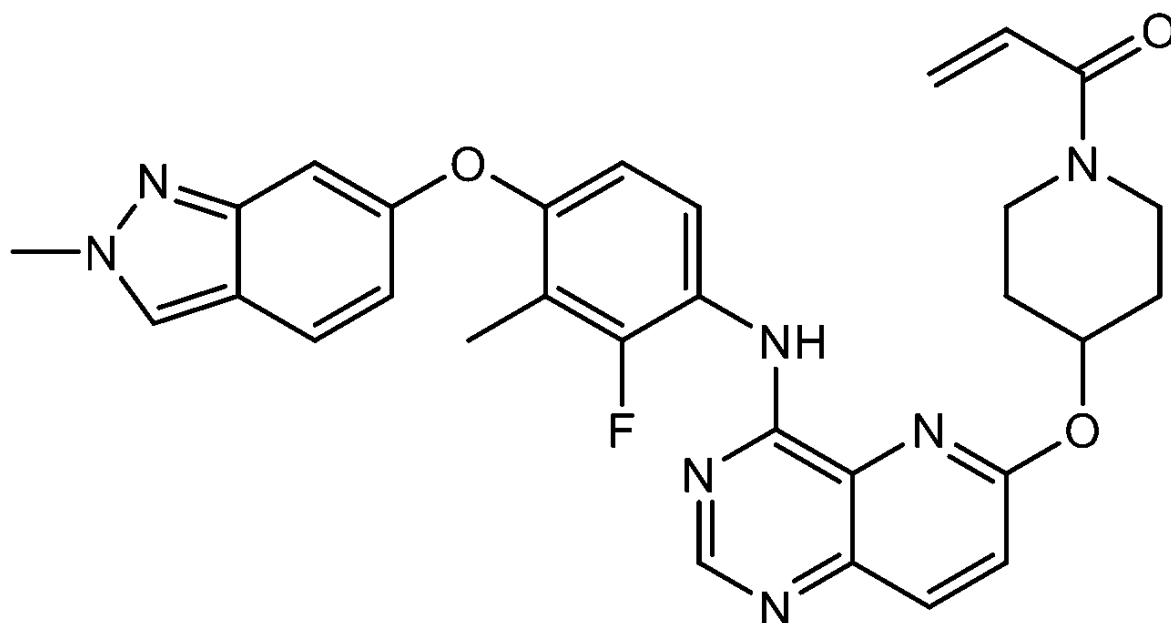
50

9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.12 (dd, $J = 2.5$, 16.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 2.8$, 10.7 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 2H); m/z (esi) $M^+1 = 554.2$.

(実施例 6)

【0454】

【化58】



1-((4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: K_2CO_3 (839.2 mg, 6.08 mmol) を、2-メチル-2H-インダゾール-6-オール (300 mg, 2.03 mmol) のDMSO (4 mL) 中
 攪拌溶液に加え、続いて1, 3-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (346
 .62 mg, 2.03 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次い
 で混合物を減圧下で濃縮し、粗製の反応混合物をEtOAcで希釈した。有機相を水およ
 びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40~55% EtOAc/ヘキサン) により精
 製して、6-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メチル-2H-
 インダゾール (520 mg, 2種の異性体化合物の混合物) を固体として得た。 m/z
 (esi) $M^+1 = 302.2$ 。

【0455】

ステップB: 亜鉛粉末 (1130 mg, 17.28 mmol) を、0℃で6-(3-フル
 オロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メチル-2H-インダゾール (52
 0 mg, 1.73 mmol) のTHF (7.5 mL) 中攪拌溶液に加え、続いて水 (1.
 5 mL) 中の NH_4Cl (924 mg, 17.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温
 で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成
 物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を無水 Na_2SO_4
 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを他のバッチ (6-(3-フル
 オロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メチル-2H-インダゾール 310 m
 gのバッチサイズ) と混合した。合わせた物質を分取HPLC (SFC) (MeOH中0
 .3% イソプロピルアミン) により精製して、2-フルオロ-3-メチル-4-((2-
 メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)アニリンの所望の異性体 (180 mg

、27%、2ステップで)を固体として他の所望しない異性体(520mg)と共に得た。 m/z (esi) $M^+1 = 272.0$ 。所望の化合物の構造はHMBC NMRにより確認した。

【0456】

ステップC: 4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (97mg、0.48mmol) を、2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)アニリン (110mg、0.405mmol) のIPA (2mL) 中攪拌溶液に加え、反応混合物を80℃で1時間還流させた。反応混合物を蒸発乾固して粗生成物を得、これをペンタンで洗浄して、6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンを固体として得(210mg、粗製物)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。 m/z (esi) $M^+1 = 435.2$ 。

【0457】

ステップD: NaH (鉱油中60%分散液) (24mg、0.58mmol) を、Ar 雰囲気下室温でtert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (100mg、0.23mmol) のDMA (1.5mL) 中攪拌溶液に加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンを溶液に加え、混合物を140℃で5時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% MeOH/DCM) により精製して、tert-ブチル4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (135mg、83%、2ステップ) を粘着性固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 600.4$ 。

【0458】

ステップE: 1, 4-ジオキサン中HCl (4M) (3.0mL) を、0℃でtert-ブチル4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (270mg、0.45mmol) のDCM (3.0mL) 中攪拌溶液に加えた。次いで反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、固体をペンタンで洗浄して、N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (230mg、粗製物) を固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。 m/z (esi) $M^+1 - HCl = 500.2$ 。

【0459】

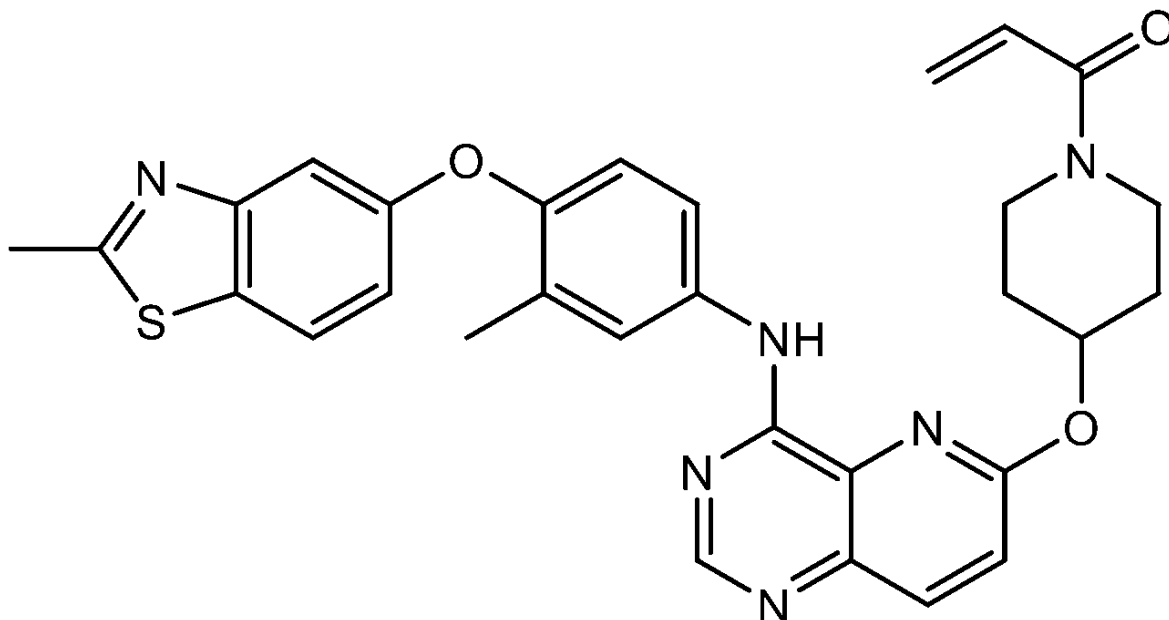
ステップF: DIPEA (0.1mL、0.6mmol) を、0℃でN-(2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (160mg、0.3mmol) のDMF (1.4mL) 中攪拌溶液に加え、反応混合物を2分間攪拌した。次いでアクリル酸 (0.02mL、0.33mmol) およびT₃P (EtOAc中50%) (0.2mL、0.36mmol) を0℃で反応混合物に加え、0℃で2時間攪拌した。反応を1滴の水でクエンチし、反応混合物を蒸発乾固して粗生成物を得、これを他のバッチ (N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 50.0mg のバッチサイズ) と混合した。合わせた物質を逆相分取HPLC (10~90% ACN: 水 (TFA 50μL)) により精製して、1-((4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-

((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (15 mg、2ステップで収率10%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.22-8.11 (m, 2H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96-6.77 (m, 5H), 6.22 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 2.0, 10.6 Hz, 1H), 5.67 (dt, J = 4.0, 7.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.11-3.93 (m, 2H), 3.66 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.28-2.11 (m, 4H), 2.00-1.81 (m, 2H); m/z (esi) M⁺1 = 554.2.

(実施例7)

【0460】

【化59】



1- (4- ((4- ((3-メチル-4- ((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (282 mg、1.82 mmol) およびK₂CO₃ (502.4 mg、3.67 mmol) を、2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-オール (300 mg、1.82 mmol) のDMSO (10 mL) 中溶液に加えた。混合物を40℃で3時間加熱した。完了した後、水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30~40% EtOAc / ヘキサン) により精製して、2-メチル-5- (2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾ [d] チアゾール (500 mg、収率90%) を固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 300.9。

【0461】

ステップB: 塩化アンモニウム (446 mg、8.33 mmol) および鉄粉 (930.6 mg、1.7 mmol) を、室温で2-メチル-5- (2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾ [d] チアゾール (500 mg、1.7 mmol) のメタノール/水の混合物 (1:1、6 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応混合物を80℃で2時間還流させた。完了した後、反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、DCMで洗浄し、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得、これを水で希釈し、DCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させて、3-メチル-4- ((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) アニリン (

410 mg、収率90%)を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 271.3$ 。

【0462】

ステップC: 4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (97.25 mg、0.48 mmol) を、3-メチル-4-((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) アニリン (120 mg、0.444 mmol) のIPA (4 mL) 中搅拌溶液に加え、反応混合物を80℃で2時間加熱した。反応溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~1% MeOH/DCM) により精製して、6-クロロ-N-(3-メチル-4-((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (84 mg、収率43%) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 433.7$ 。

【0463】

ステップD: NaH (37 mg、0.92 mmol) を、tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (747.28 mg、3.69 mmol) のDMA (5 mL) 中溶液に加え、混合物を30分間搅拌した。6-クロロ-N-(3-メチル-4-((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (200 mg、0.462 mmol) を加え、120℃で16時間加熱した。反応が完了した後、水を加えた。混合物をEtOAcで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー上でのクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM) により精製して、tert-ブチル4-((4-((3-メチル-4-((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg、54%) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 598.9$ 。

【0464】

ステップE: ジオキササン中4M HCl (5 mL) を、0℃でtert-ブチル4-((4-((3-メチル-4-((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (150.0 mg、0.24 mmol) のDCM (3 mL) 中搅拌溶液に加え、1時間搅拌した。反応混合物を濃縮し、エーテルで摩砕して、粗製のN-(3-メチル-4-((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (140 mg、粗製物) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 - HCl = 498.9$ 。

【0465】

ステップF: 塩化アクリロイル (20.33 mg、0.225 mmol) を、0℃でN-(3-メチル-4-((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (120 mg、0.24 mmol) のDCM (2 mL) およびDIPEA (0.41 mL、2.24 mmol) 中搅拌溶液に加え、3時間搅拌した。反応混合物を濃縮し、粗製物質を分取HPLC (20~80% ACN: H₂O (20 mM 重炭酸アンモニウム)) により精製して、1-((4-((4-((3-メチル-4-((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン (15.17 mg、2ステップで12%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.46 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 2H), 3.70 - 3.40 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 2H);

10

20

30

40

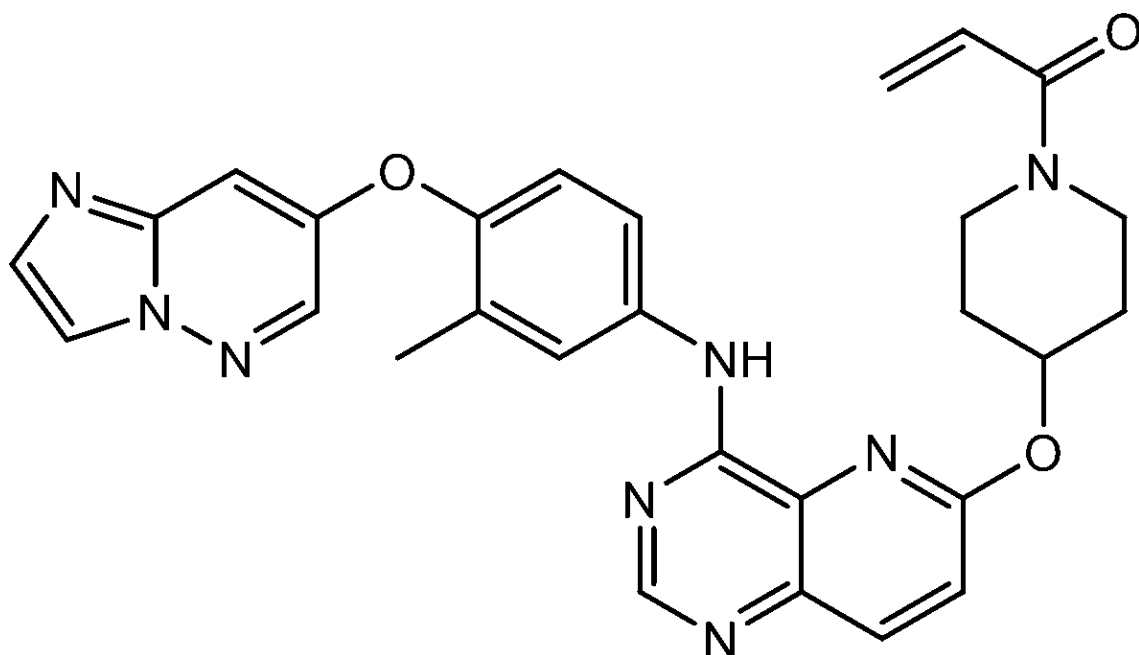
50

m/z (esi) $M^+1 = 553.20$.

(実施例 8)

【0466】

【化60】



1-((4-((4-((4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

ステップA: K_2CO_3 (612.74 mg, 4.44 mmol) を、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-オール (400 mg, 2.96 mmol) および 1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (505.12 mg, 3.25 mmol) の DMSO (4 mL) 中撹拌溶液に加え、混合物を 80℃ で 4 時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を (0~5% MeOH/DCM) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン (500 mg, 62%) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 270.6$ 。

【0467】

ステップB: 7-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン (500 mg, 1.85 mmol) の MeOH (10 mL) 中撹拌溶液に、10% Pd/C (50% 含水, 250 mg) を加え、 H_2 雰囲気下 2 時間撹拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、10% MeOH-DCM で洗浄した。濾液を濃縮して、4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (400 mg, 収率 90%) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 241.2$ 。

【0468】

ステップC: 4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン (182 mg, 0.91 mmol) を、4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (200 mg, 0.83 mmol) の IPA (4 mL) 中撹拌溶液に加え、80℃ で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ペンタンおよびエーテルで摩砕して、6-クロロ-N-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (320 mg, 収率 95%) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 404.0$ 。

【0469】

ステップD: NaH (パラフィン中60重量%、60mg、1.55mol)を、tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (311mg、1.55mmol)のDMA (3mL)中攪拌溶液に加え、混合物を室温で10分間攪拌した。6-クロロ-N-(4-(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (250mg、0.62mol)を加え、混合物をマイクロ波中130℃に1時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水で希釈した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~1% MeOH-DCM)により精製して、tert-ブチル4-(4-(4-(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (90mg、21%)をゴム状固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 569.2。

10

【0470】

ステップE: ジオキサン-HCl (4M、1mL)を、0℃でtert-ブチル4-(4-(4-(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (90mg、1.58mmol)のDCM (1mL)中攪拌溶液に加え、混合物を1時間攪拌した。完了した後、反応混合物を濃縮した。粗製物質を飽和NaHCO₃水溶液で塩基性化し、10% MeOH-DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH/DCM)により精製して、N-(4-(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (50mg、67%)を固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 469.1。

20

【0471】

ステップF: DCM (1mL)中の塩化アクリロイル (10mg、0.11mmol)を、0℃でN-(4-(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (50mg、0.09mmol)のDCM (2mL)およびDIPEA (0.04mL、0.24mmol)中攪拌溶液に加え、1時間攪拌した。反応混合物を氷でクエンチし、濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC (5~95% ACN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃))により精製して、1-(4-(4-(4-(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (7mg、13%)を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.49 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.96 - 5.82 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.78 (m, 2H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 2H); m/z (esi) M⁺1 = 523.1。

30

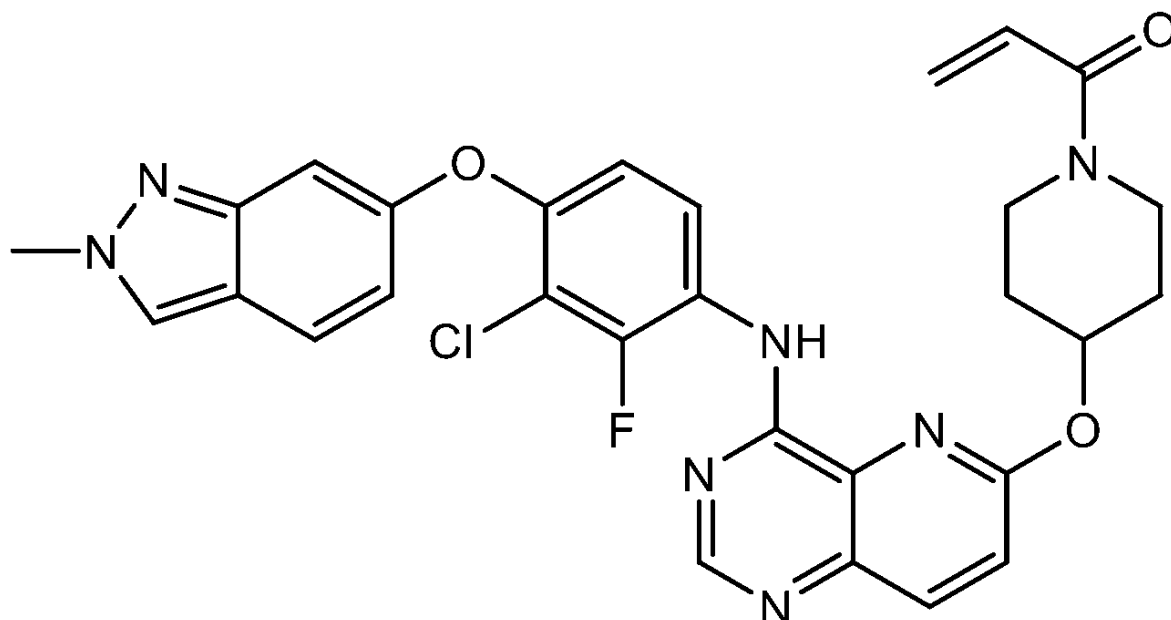
40

(実施例9)

【0472】

50

【化 6 1】



1 - (4 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン

ステップ A : 2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン (652.03 mg、3.38 mmol) および K_2CO_3 (699.32 mg、5.07 mmol) を、2 - メチル - 2 H - インダゾール - 6 - オール (500 mg、3.38 mmol) の DMSO (4.0 mL) 中撹拌溶液に加え、混合物を 80 °C で 4 時間撹拌した。次いで反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 1 % MeOH / DCM) により精製して、6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メチル - 2 H - インダゾール (750 mg、2 種の異性体の混合物) を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=322.2$ 。

【0473】

ステップ B : 亜鉛粉末 (3.26 g、49.84 mmol) および NH_4Cl (2.67 g、49.84 mmol) を、6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メチル - 2 H - インダゾール (他の異性体と共に、1.6 g、5.0 mmol) の THF (15 mL) および H_2O (3 mL) 中溶液に加えた。反応液を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を焼結漏斗に通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液層を分離し、有機相を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を SFC (C アミロース A (250 × 30 mm) 5 μ 、120 bar、35 °C、50 % CO_2 + 50 % (MeOH 中 0.3 % イソプロピルアミン) により精製して、3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (350 mg、収率 24 %) を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=292.1$ 。所望の異性体の構造は HMB C により確認した。

【0474】

ステップ C : カリウム *tert*-ブトキシド (153 mg、1.3 mmol) を、3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (200 mg、0.68 mmol) および 4, 6 - ジクロロピリド [3, 2 - d] ピリミジン (150 mg、0.75 mmol) の DMSO (3 mL) 中撹拌溶液に加え、80 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗生成物を (0 ~ 2 % MeOH - DCM) を使

用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-クロロ-N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(280mg、収率45%)を半固体として得た。 m/z (esi) $M+1=455.0$ 。

【0475】

ステップD: NaH (パラフィン中60重量%、22mg、0.54mmol)を、0℃でtert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(100mg、0.22mmol)のDMA(1.5mL)中攪拌溶液に加え、混合物を30分間攪拌した。次いで6-クロロ-N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(132mg、0.65mmol)を反応混合物に加え、これを60℃で16時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を氷冷水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~1% MeOH-DCM)により精製して、tert-ブチル4-((4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(130mg、収率80%)を半固体として得た。 m/z (esi) $M+1=620.2$ 。

【0476】

ステップE: 1, 4-ジオキサン中4N HCl(1.5mL)を、tert-ブチル4-((4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(45mg、0.07mmol)のDCM(1mL)中攪拌溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。粗製物質をジエチルエーテルで摩砕して固体化合物を得、これを吸引濾過により単離し、次いで真空乾固して、N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(45mg、粗製物)を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=520.0$ 。

【0477】

ステップF: DCM(1mL)中の塩化アクリロイル(11mg、0.12mmol)を、0℃でN-(3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(70mg、0.12mmol)のDCM(1mL)およびDIPEA(0.3mL、1.3mmol)中攪拌溶液に加え、30分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、10% MeOH-DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC(20~95% ACN:H₂O(20mM重炭酸アンモニウム))により精製して、1-(4-((4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン(12mg、収率15%、2ステップ)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.54 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.1, 21.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 2.6, 16.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.7, 10.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.07 - 3.86 (m, 2H), 3.60 - 3.35 (m, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 2H); m/z (esi) $M+1=574.2$ 。(実施例10)

【0478】

10

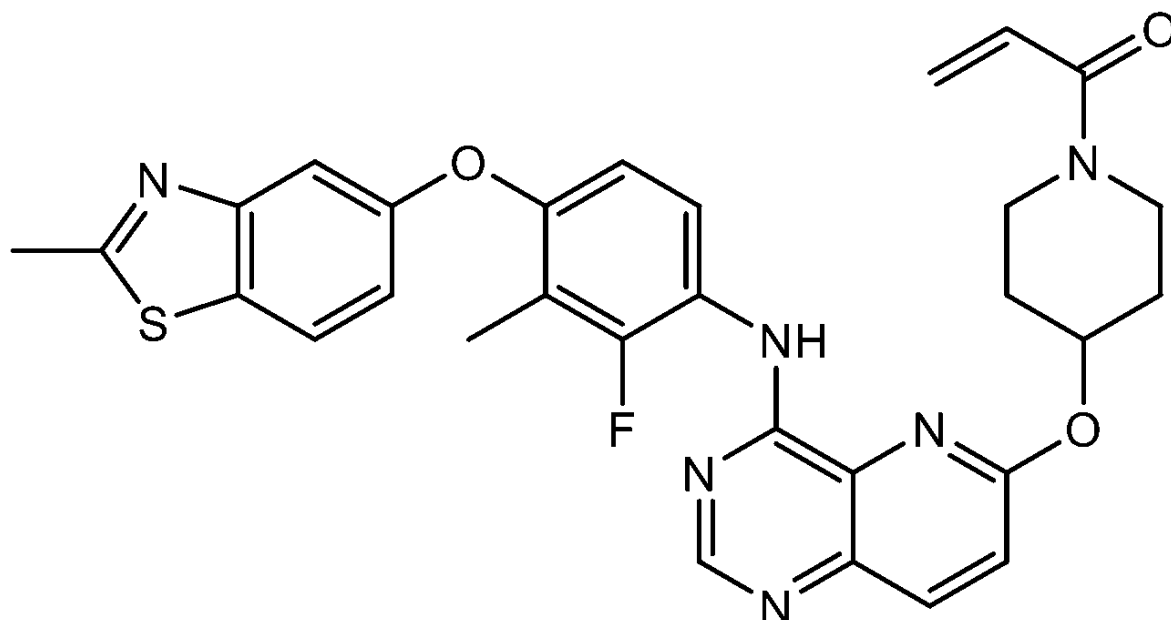
20

30

40

50

【化 6 2】



10

1-((4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

20

ステップA: K_2CO_3 (5 g、36.36 mmol) および 1,3-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (2.3 g、13.33 mmol) を、2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-オール (2.0 g、12.21 mmol) の DMSO (10 mL) 中撹拌溶液に加えた。混合物を周囲温度で 16 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、次いで冷水続いて冷ブライン溶液で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10~20% EtOAc-ヘキサン) により精製して 2 種の異性体の混合物を得、これは 5-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メチルベンゾ[d]チアゾール (3.3 g、2 種の異性体の混合物) を固体として含んでいた。m/z (ESI) $M^+1 = 319$ 。

30

【0479】

ステップB: NH_4Cl (5.89 g、110.06 mmol) および亜鉛末 (7.2 g、110.06 mmol) を、5-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メチルベンゾ[d]チアゾールの 2 種の異性体 (3.5 g、11.01 mmol) の THF:H₂O (5:1、36 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応液を 0℃で 1 時間撹拌した。次いで反応液をセライト (登録商標) ベッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮し、次いで水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、異性体の混合物 (3 g) を固体として得た。2 種の異性体を分取 SFC (50% CO_2 + 50% MeOH、25 g/分) により分離して、所望の生成物、2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)アニリン (520 mg、収率 15%、2 ステップ) を固体として得た。m/z (ESI) $M^+1 = 289.0$ 。所望の異性体の構造を HMB C により確認した。

40

【0480】

ステップC: 4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン (114 mg、0.6 mmol) を、2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)アニリン (150 mg、0.52 mmol) の IPA (3.0 mL) 中溶液に加えた。混合物を 90℃に加熱し、ここでこれを 1 時間撹拌した。次いで反応混合物を蒸発乾固して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30

50

～50% EtOAc／ヘキサン) により精製して、6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(190mg、82%)を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 452.0$ 。

【0481】

ステップD: t-BuOK (75mg、0.67mmol) を、tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (155mg、0.78mmol) のTHF (2mL) 中撹拌溶液に加え、室温で30分間撹拌した。6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (50mg、0.11mmol) を加え、混合物を100℃に加熱し、ここでこれを16時間撹拌した。反応液を周囲温度に冷却し、水で希釈した。反応液を5% MeOH-DCMで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、tert-ブチル4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (200mg、粗製物) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 617.2$ 。

【0482】

ステップE: 1, 4-ジオキサン中HCl (4M) (3.0mL) を、0℃でtert-ブチル4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (200mg、0.33mmol) のDCM (3.0mL) 中撹拌溶液に加え、1時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮した。残渣を5% MeOH-DCMに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10～15% MeOH-DCM) により精製して、N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (60mg、2ステップで収率40%) を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 517.0$ 。

【0483】

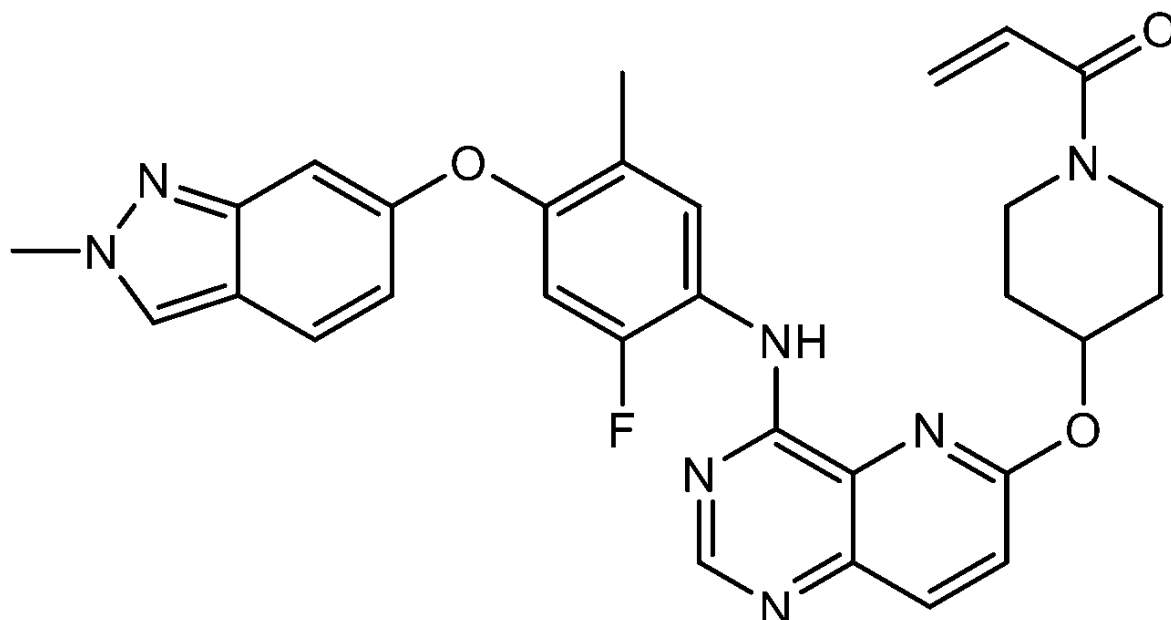
ステップF: 塩化アクリロイル (18mg、0.20mmol) を、N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (105mg、0.20mmol) のDCM (2mL) およびDIPEA (0.1mL、0.4mmol) 中撹拌溶液に加え、混合物を0℃で1時間撹拌した。次いで反応液を氷でクエンチし、混合物を濃縮乾固した。粗生成物を分取HPLC (20～95% ACN: H₂O (20mM重炭酸アンモニウム)) により精製して、1-(4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (37mg、収率32%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 9.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.3, 10.6 Hz, 2H), 4.09 - 3.86 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 2H); m/z (esi) $M^+1 = 571.5$ 。

(実施例11)

【0484】

【化 6 3】



1- (4- ((4- ((2-フルオロ-5-メチル-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: K_2CO_3 (431mg、3.12mmol) を、1, 5-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (180.0mg、1.04mmol) および2-メチル-2H-インダゾール-6-オール (154.03mg、1.04mmol) のDMSO (2mL) 中撹拌溶液に加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。次いで混合物をEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄した。次いで有機相を濃縮して粗生成物を得、これを他のバッチの粗製物質 (合わせた粗製物質450mg) と合わせた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50~55% EtOAc / ヘキサン) により精製して、6- (5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾール (347mg) を固体として得た。単離した化合物は2種の可能な異性体を含んでいた。 m/z (ESI) $M^+1=302.2$ 。

【0485】

ステップB: 亜鉛末 (577.44mg、8.83mmol) を、0℃で6- (5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾール (他の異性体と共に、266.0mg、0.883mmol) のTHF (3mL) および水 (0.6mL) 中撹拌溶液に加え、続いて NH_4Cl (472.37mg、8.829mmol) を加え、1時間撹拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を他のバッチの粗製物質 (追加の粗製物質50mg) と混合し、合わせたロットを分取HPLC-SFC (Chiralpak IG (250×21mm) 5 μ 55% CO_2 + 45% (メタノール中0.3% イソプロピルアミン)、25g/分)、ABPR: 110bar、温度: 35℃) により精製して、2-フルオロ-5-メチル-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリン、所望の異性体 (210mg、収率69%) を半固体として得た。化合物の構造をHMBcにより確認した。 m/z (ESI) $M^+1=272.4$ 。

【0486】

ステップC: 4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (119.44mg、0.597mmol) を、2-フルオロ-5-メチル-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリン (162mg、0.597mmol) のIPA (3mL) 中撹拌溶液に加え、混合物を90℃で1時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮

し、粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～10% MeOH/DCM）により精製して、6-クロロ-N-（2-フルオロ-5-メチル-4-（（2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（258 mg、収率99%）を半固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 435.2$ 。

【0487】

ステップD：NaH（鉱油中60%、24 mg、0.575 mmol）を、不活性雰囲気下0℃でtert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（115.71 mg、0.575 mmol）のDMA（1 mL）中攪拌溶液に加え、次いで室温で15分間攪拌した。6-クロロ-N-（2-フルオロ-5-メチル-4-（（2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（100 mg、0.23 mmol）を溶液に加え、混合物を140℃に加温し、ここでこれを5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。混合物を水続いてブラインで洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（2～3% MeOH/DCM）により精製して、tert-ブチル4- { [4-（ {2-フルオロ-5-メチル-4-（（2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル} アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-カルボキシレート（110 mg、収率80%）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 600.2$ 。

【0488】

ステップE：1, 4-ジオキサン中HCl（4 M）（3 mL）を、0℃でtert-ブチル4-（（4-（（2-フルオロ-5-メチル-4-（（2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（110.0 mg、0.184 mmol）のDCM（3 mL）中攪拌溶液に加え、0℃で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、N-（2-フルオロ-5-メチル-4-（（2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）-6-（ピペリジン-4-イルオキシ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩（91 mg、粗製物）を固体として得、更には精製せずに次のステップに使用した。 m/z (esi) $M^+1 = 500.4$ 。

【0489】

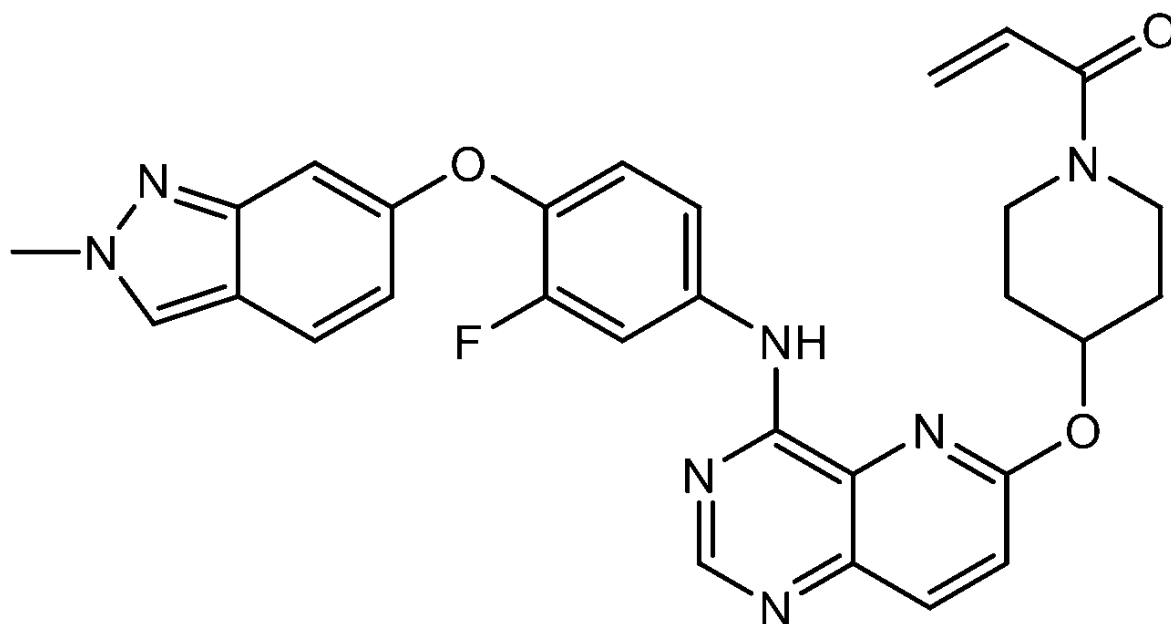
ステップF：DIPEA（0.08 mL、0.48 mmol）を、0℃でN-（2-フルオロ-5-メチル-4-（（2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）-6-（ピペリジン-4-イルオキシ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩（80.0 mg、0.16 mmol）およびアクリル酸（12.69 mg、0.176 mmol）のDMF（1 mL）中攪拌溶液に加え、続いてT3P（EtOAc中50%、0.06 mL、0.192 mmol）を加え、0℃で1時間攪拌した。混合物をEtOAcに溶解し、水続いてブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を他のバッチの物質（追加の90 mgを加えた）と混合し、合わせた物質を逆相分取HPLC（20～95% ACN：水（20 mM重炭酸アンモニウム）、16 mL/分）により精製して、1-（4-（（4-（（2-フルオロ-5-メチル-4-（（2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）オキシ）ピペリジン-1-イル）プロパ-2-エン-1-オン（25 mg、2ステップで収率11%）を固体として得た。¹H NMR（400 MHz, (CD₃)₂SO）

δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.8, 10.7 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 2H); m/z (esi) $M^+1 = 554.2$ 。

(実施例 12)

【0490】

【化64】



1- (4- ((4- ((3-フルオロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 1, 2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (430 mg、2.7 mmol) および K_2CO_3 (746 mg、5.4 mmol) を、2-メチル-2H-インダゾール-6-オール (400 mg、2.7 mmol) の DMSO (15 mL) 中撹拌溶液に加え、反応混合物を 40℃ に加温し、ここでこれを 1 時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、水を加え、混合物を酢酸エチル (3×) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: 50% EtOAc-ヘキサン) により精製して、6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾール (550 mg、70%) を固体として得た。m/z (ESI) $M^+1 = 288.0$ 。

【0491】

ステップB: 塩化アンモニウム (205 mg、3.82 mmol) および鉄粉 (1.07 g、0.35 mmol) を、室温で 6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -2-メチル-2H-インダゾール (550 mg、1.9 mmol) のメタノール/水の混合物 (1:1) 中溶液に加え、反応混合物を 80℃ で 2 時間還流した。次いで反応混合物を周囲温度に冷却し、セライト (登録商標) に通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗製の残渣を得、これを水で希釈し、ジクロロメタン (3×30 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-フルオロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリン (450 mg、90%) を固体として得た。m/z (ESI) $M^+1 = 258.1$ 。

【0492】

ステップC: 4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (103 mg、0.5 mmol) を、3-フルオロ-4- ((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) オキシ) アニリン (120 mg、0.46 mmol) の IPA (4 mL) 中撹拌溶液に加え、反応混合物を 80℃ に加熱し、ここでこれを 1 時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却した。溶媒を蒸発させ、粗製物をシリカゲル (100~200) フラッシュカラムクロマ

トグラフィー（溶出液：１％MeOH－ジクロロメタン）により精製して、６－クロロ－N－（３－フルオロ－４－（（２－メチル－２H－インダゾール－６－イル）オキシ）フェニル）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－４－アミン（１８０mg、９０％）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 421.0$ 。

【０４９３】

ステップD：tert-BuOK（２４０mg、２．１４mmol）を、tert-ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（４７８mg、２．３７mmol）のDMSO（２mL）中溶液に加え、室温で３０分間撹拌した。６－クロロ－N－（３－フルオロ－４－（（２－メチル－２H－インダゾール－６－イル）オキシ）フェニル）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－４－アミン（１００mg、０．２３mmol）を加え、反応液を１００℃で１時間加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：７０％EtOAc－ヘキサン）により精製して、tert-ブチル４－（（４－（（３－フルオロ－４－（（２－メチル－２H－インダゾール－６－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（７０mg、５０％）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 586.1$ 。

【０４９４】

ステップE：ジオキサン中（４M）HCl（４mL）を、０℃でtert-ブチル４－（（４－（（３－フルオロ－４－（（２－メチル－２H－インダゾール－６－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（７０．０mg、０．１２mmol）のジクロロメタン（２mL）中撹拌溶液に加え、１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣をジエチルエーテルで摩砕して、N－（３－フルオロ－４－（（２－メチル－２H－インダゾール－６－イル）オキシ）フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－４－アミンHCl塩（７２mg）を粗製の固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 - HCl = 485.9$ 。

【０４９５】

ステップF：塩化アクリロイル（１２．５mg、０．１３mmol）を、０℃でN－（３－フルオロ－４－（（２－メチル－２H－インダゾール－６－イル）オキシ）フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－４－アミンHCl塩（７２．０mg、０．１３８mmol）のジクロロメタン（２mL）およびDIPEA（０．２５mL、１．３８mmol）中撹拌溶液に加え、ここでこれを３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を逆相分取HPLC（３０～９５％ACN：水（１６mL／分の流速で２０mM重炭酸アンモニウム））により精製して、１－（４－（（４－（（３－フルオロ－４－（（２－メチル－２H－インダゾール－６－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロパー２－エン－１－オン（１８mg、２４％、２ステップ）を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 9.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.7, 22.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 3H), 6.12 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.95 - 5.82 (m, 1H), 5.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.04 - 3.79 (m, 2H), 3.66 - 3.40 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 2H);

m/z (esi) $M^+1 = 540.12$.

（実施例１３）

【０４９６】

10

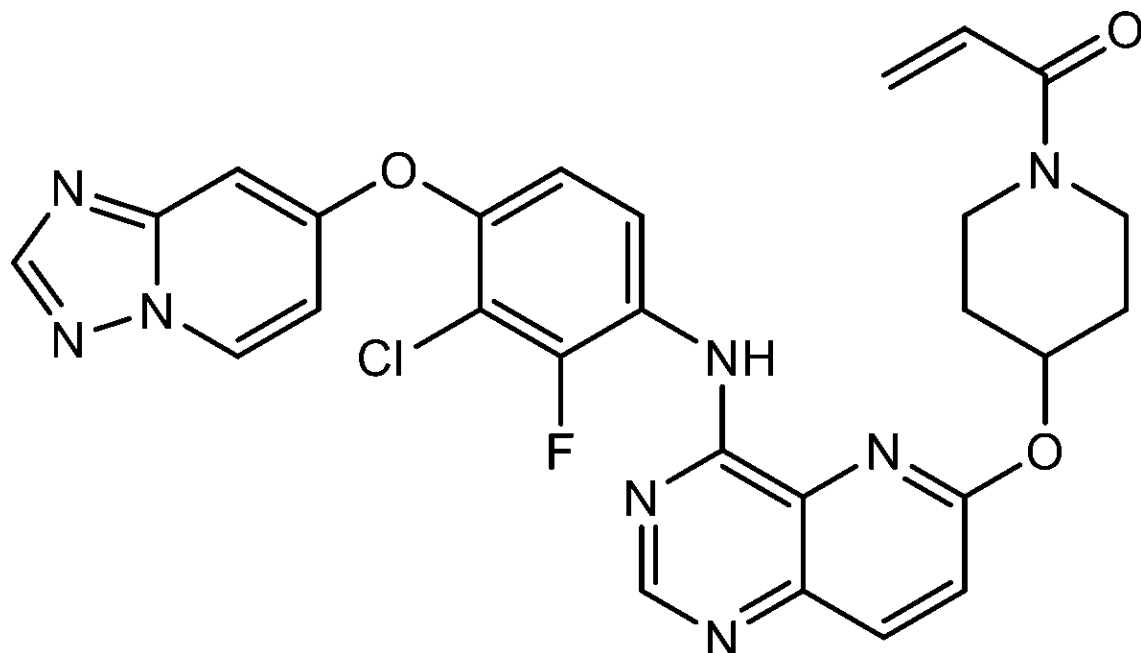
20

30

40

50

【化 6 5】



1- (4- ((4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン

ステップA: 2-クロロ-1, 3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (112 mg、0.58 mmol) および K_2CO_3 (241 mg、1.75 mmol) を、室温で [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-オール塩酸塩 (100 mg、0.58 mmol) の THF (1.4 mL) および DMSO (0.7 mL) 中攪拌溶液に加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を周囲温度に冷却し、水で希釈した。反応混合物を EtOAc で抽出した。合わせた層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の異性体混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20~60% EtOAc / ヘキサン) で精製し、7- (2-クロロ-3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンの2種の異性体を固体として分離した (各々45 mg および 35 mg)。m/z (esi) $M^+1 = 309$ 、m/z (esi) $M^+1 = 308$ 。8。

【0497】

ステップB: NH_4Cl (347.4 mg、6.49 mmol) を、室温で 7- (2-クロロ-3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (200 mg、0.65 mmol) の THF : H_2O (5:1、3.6 mL) 中攪拌溶液に加え、反応混合物を0℃に冷却した。次いで亜鉛末 (424.68 mg、6.49 mmol) を加え、混合物を同一温度で1時間攪拌した。完了した後、混合物をセライト (登録商標) ベッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を水で処理し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、次いでジエチルエーテルで摩砕して、4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロアニリン (154 mg、収率85%) を固体として得た。構造はHMB Cにより確認した。m/z (esi) $M^+1 = 279$ 。1。

【0498】

ステップC: 4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロアニリン (150 mg、0.54 mmol) および 4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (161.06 mg、0.81 mmol)

のIPA (5 mL) 中攪拌溶液を、80℃で1時間加熱した。次いで反応混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5～10% MeOH/DCM) により精製して、N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (200 mg、収率83%) を固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 442.0。

【0499】

ステップD: NaH (鉱油中60%、30 mg、0.79 mmol) を、0℃でtert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (319.05 mg、1.58 mmol) のDMA (1 mL) 中攪拌溶液に加え、30分間攪拌した。次いでN-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (70 mg、0.16 mmol) を加え、混合物を60℃に加熱し、ここでこれを16時間攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、次いで飽和NH₄Cl水溶液を加えた。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0～2% MeOH/DCM) で精製して、tert-ブチル4-((4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (50 mg、収率52%) を粘着性物として得た。m/z (esi) M⁺1 = 607.4。

【0500】

ステップE: ジオキサン中4N HCl (0.5 mL) を、0℃でtert-ブチル4-((4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.08 mmol) のDCM (0.5 mL) 中攪拌溶液に加え、1時間攪拌した。次いで混合物を濃縮し、ジエチルエーテルで摩砕して、N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (40 mg、粗製物) を固体として得、これを次のステップに使用した。m/z (esi) M⁺1 = 507.0。

【0501】

ステップF: DCM (0.2 mL) 中の塩化アクリロイル (6.63 mg、0.07 mmol) を、0℃でN-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (40 mg、0.07 mmol) のDCM (0.8 mL) およびDIPEA (0.05 mL、0.3 mmol) 中攪拌溶液に加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLCクロマトグラフィー (20～80% ACN: 水 (20 mM 重炭酸アンモニウム) により精製して、1-((4-((4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (7 mg、2ステップで収率15%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

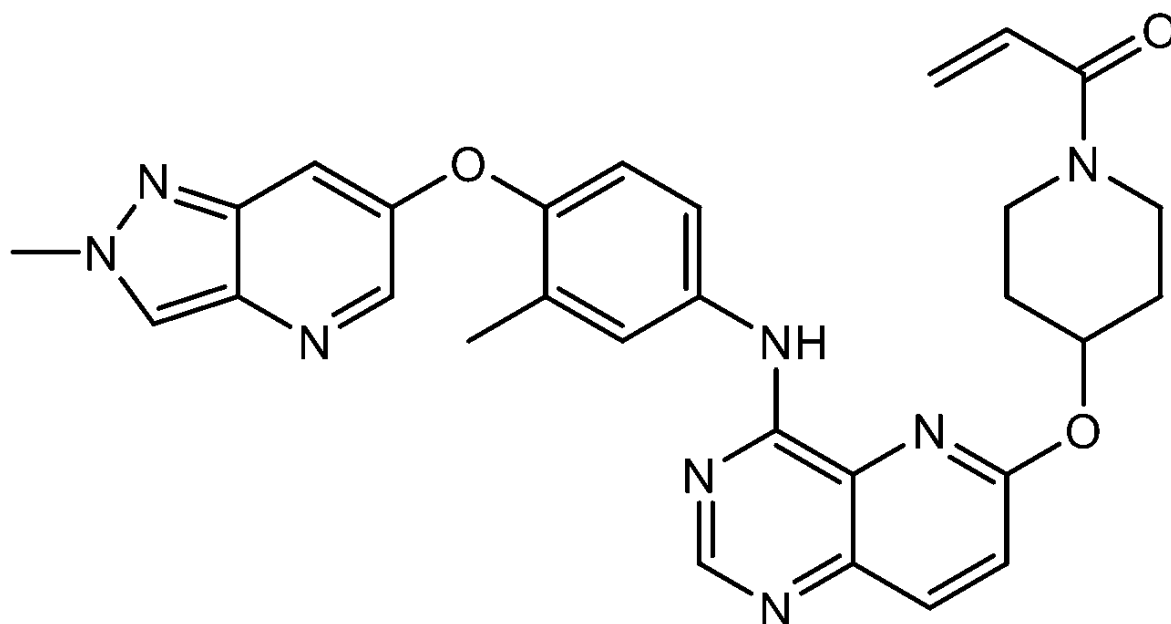
δ 9.55 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.4, 16.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.4, 10.3 Hz, 2H), 4.10 - 3.81 (m, 2H), 3.65 - 3.36 (m, 2H), 2.25 - 2.03 (m, 2H), 1.82 - 1.62 (m, 2H); m/z (esi) M⁺1

= 561.08.

(実施例 14)

【0502】

【化66】



1- (4- ((4- ((3-メチル-4- ((2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-b]) ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA：トリメチルオクソニウムテトラフルオロボレート (1.45 g、9.84 mmol) を、6-ブロモ-2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (1.5 g、7.57 mmol) の EtOAc (30 mL) 中撹拌溶液に加えた。混合物を N₂ 雰囲気下室温で5時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を分離し、水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10~50% EtOAc / ヘキサン) により精製して、6-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (600 mg、収率37%) を固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 212.2。

【0503】

ステップB：水酸化カリウムを、6-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (450 mg、2.12 mmol) の1, 4-ジオキサン：水 (2 : 1、9 mL) 中撹拌溶液に加え、反応混合物を、アルゴンを吹き込みながら15分間脱気した。次いで t-BuXPhos および Pd₂(dba)₃ を反応混合物に加え、更に10分間 Ar パージを続けた。反応混合物を100℃で4時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を n-ペンタンおよびジエチルエーテルで摩砕して、着色した不純物および非極性スポットを除去して、粗製の2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-オール (350 mg、収率71%) を固体として得、これを次のステップに直接使用した。m/z (esi) M⁺1 = 150.0。

【0504】

ステップC：1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (312 mg、2.01 mmol) および K₂CO₃ (556 mg、4.02 mmol) を、2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-オール (300 mg、2.01 mmol) の DMF (5 mL) 中撹拌溶液に加え、混合物を80℃で4時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水

し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20～50% EtOAc-ヘキサン）により精製して、2-メチル-6-（2-メチル-4-ニトロフェノキシ）-2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン（370mg、収率65%）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 285.2$ 。

【0505】

ステップD：亜鉛末（644mg、9.85mmol）およびNH₄Cl（527mg、9.85mmol）を、0℃で2-メチル-6-（2-メチル-4-ニトロフェノキシ）-2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン（280mg、0.98mmol）のTHF-H₂O（5：1、12mL）中溶液に加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のベッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。水を残渣に加え、混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～2% MeOH/DCM）により精製して、3-メチル-4-（（2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル）オキシ）アニリン（240mg、収率95%）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 254.6$ 。

【0506】

ステップE：4, 6-ジクロロピリド[3, 2-d]ピリミジン（77mg、0.386mmol）を、3-メチル-4-（（2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル）オキシ）アニリン（90mg、0.354mmol）のIPA（5mL）中攪拌溶液に加え、混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をn-ペンタンおよびジエチルエーテルで摩砕して、所望の化合物6-クロロ-N-（3-メチル-4-（（2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル）オキシ）フェニル）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン（90mg、収率60%）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 418.12$ 。

【0507】

ステップF：t-BuOK（1.135g、10.12mmol）を、tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（2.263g、11.24mmol）のDMSO（10mL）中溶液に加え、混合物を30分間攪拌した。6-クロロ-N-（3-メチル-4-（（2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル）オキシ）フェニル）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン（470mg、1.12mmol）を加え、反応液を100℃で1時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～5% MeOH-DCM）により精製して、tert-ブチル4-（（4-（（3-メチル-4-（（2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（350mg、収率53%）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 = 583.1$ 。

【0508】

ステップG：ジオキササン中（4M）HCl（5mL）を、0℃でtert-ブチル4-（（4-（（3-メチル-4-（（2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（350mg、0.60mmol）のDCM（5mL）中攪拌溶液に加え、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで摩砕して、N-（3-メチル-4-（（2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-イル）オキシ）フェニル）-6-（（ピペリジン-4-イルオキシ）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩（350mg、粗製物）を固体として得た。 m/z (esi) $M^+1 - HCl = 482.9$ 。

【0509】

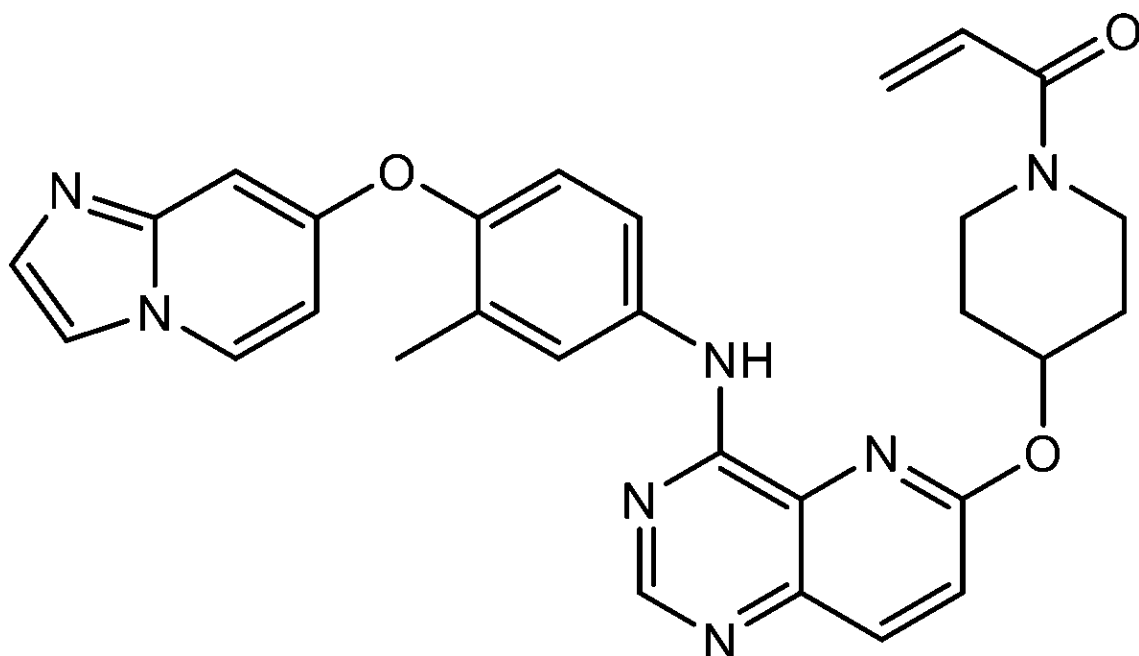
ステップH：塩化アクリロイル（34.87mg、0.385mmol）を、0℃でN

- (3-メチル-4-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(200mg、0.385mmol)のDCM(3mL)およびDIPEA(0.71mL、3.85mmol)中攪拌溶液に加え、0℃で1時間攪拌した。完了した後、反応混合物を氷でクエンチし、次いで濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC(20~95%ACN:水(20mM重炭酸アンモニウム))により精製して、1-(4-((4-((3-メチル-4-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン(28mg、2ステップで収率14%)を粘着性固体として得た。¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.47 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 10.4, 16.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.05 - 3.82 (m, 2H), 3.66 - 3.42 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.57 (m, 2H); m/z (esi) M⁺1 = 537.2.

(実施例15)

【0510】

【化67】



1-(4-((4-((4-((イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン

ステップA: 1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(347mg、2.23mmol)およびK₂CO₃(618mg、4.47mmol)を、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-オール(300mg、2.23mmol)のDMSO(10mL)中攪拌溶液に加え、反応混合物を40℃で1時間加熱した。周囲温度に冷却した後、水を加え、混合物を酢酸エチル(3×)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル(100~200)フラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液: 50% EtOAc-ヘキサン)により精製して、7-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(400mg、

66%)を固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 269.7$ 。

【0511】

ステップB：塩化アンモニウム (378mg、7.06mmol) および鉄粉 (789mg、14.12mmol) を、室温で7-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (380mg、1.4mmol) のメタノール/水の混合物 (1:1) 中溶液に加え、反応混合物を80℃で2時間還流させた。周囲温度に冷却した後、反応混合物をセライト (登録商標) に通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣を水で処理し、混合物をジクロロメタン (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルアニリン (300mg、88%) を固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 239.8$ 。

【0512】

ステップC：4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (110mg、0.55mmol) を、4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルアニリン (120mg、0.50mmol) のIPA (4mL) 中攪拌溶液に加え、反応混合物を80℃で1時間加熱した。次いで混合物を濃縮し、粗製物質をシリカゲル (100~200) フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液：1% MeOH-ジクロロメタン) により精製して、6-クロロ-N-(4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (130mg、64%) を固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 403$ 。

【0513】

ステップD：t-BuOK (201mg、1.79mmol) を、tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (402mg、1.99mmol) のDMSO (3mL) 中溶液に加え、30分間攪拌した。6-クロロ-N-(4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (80mg、0.2mmol) を加え、反応液を100℃で加熱し、ここでこれを1.5時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル (100~200) フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液：70% EtOAc-ヘキサン) により精製して、tert-ブチル4-((4-((4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (70mg、50%) を固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 = 568.6$ 。

【0514】

ステップE：ジオキサン中 (4M) HCl (4mL) を、0℃でtert-ブチル4-((4-((4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (70.0mg、0.12mmol) のジクロロメタン (2mL) 中攪拌溶液に加え、1時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルで摩砕して、N-(4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンHCl塩 (55mg) を粗製の固体として得た。 m/z (ESI) $M^+1 - HCl = 468.4$ 。

【0515】

ステップF：塩化アクリロイル (11mg、0.12mmol) を、0℃でN-(4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンHCl塩 (60mg、0.12mmol) のジクロロメタン (2mL) およびDIPEA (0.22

10

20

30

40

50

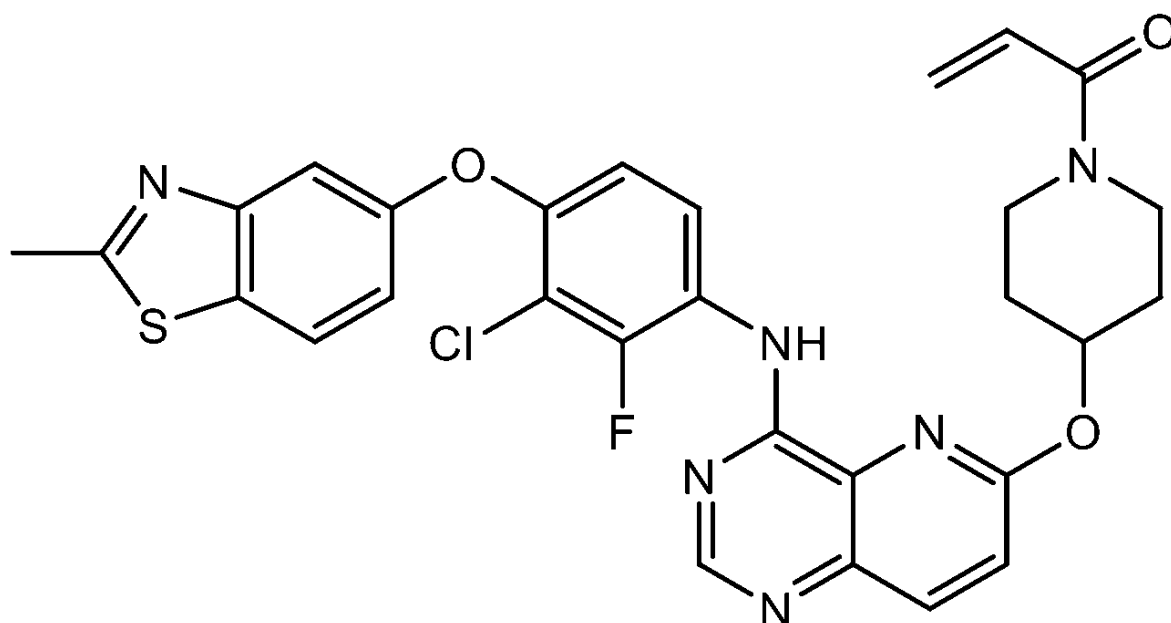
mL、1.2 mmol) 中攪拌溶液に加え、ここでこれを3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を逆相分取HPLC (30~100% ACN:水 (16 mL/分の流速で20 mM重炭酸アンモニウム)) により精製して、1-(4-((4-((4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (10.27 mg、16%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 9.48 (s, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 2H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 6.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.6, 16.8 Hz, 1H), 5.94 - 5.80 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 2.6, 10.4 Hz, 1H), 4.07 - 3.81 (m, 2H), 3.68 - 3.41 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 2H). m/z (esi) M⁺1 = 522.38.

(実施例16)

【0516】

【化68】



1-(4-((4-((4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: K₂CO₃ (2.50 g、18.2 mmol) を、2-メチルベンゾ [d] チアゾール-5-オール (1.0 g、6.06 mmol) のDMSO (5.0 mL) 中攪拌溶液に加え、5分間攪拌した。2-クロロ-1, 3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (1.28 g、6.7 mmol) を溶液に加え、室温で16時間攪拌した。次いで反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を冷水続いてブライン溶液で洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10~20% EtOAc-ヘキサン) により精製して、5-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メチルベンゾ [d] チアゾール (1.6 g、異性体の混合物) を固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 338.6. 【0517】

ステップB: 亜鉛粉末 (3.3 g、50.2 mmol) を、0℃で5-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メチルベンゾ [d] チアゾール (1.7 g、5.02 mmol) のTHF (16 mL) 中攪拌溶液に加えた。水 (4 mL) 中のNH

4 Cl (2.7 g、50.2 mmol) を 0℃ で溶液に加え、1 時間撹拌した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) ベッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物 (1.5 g) を得た。粗製の 2 種の異性体の混合物を、分取 SFC (70% CO₂ + 30% (EtOH 中 0.5% イソプロピルアミン)、25 g/分) により分離して、3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)アニリン (250 mg、収率 14%、2 ステップ) を固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 308.9。

【0518】

ステップ C: 4,6-ジクロロピリド [3,2-d] ピリミジン (116 mg、0.6 mmol) を、3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)アニリン (150 mg、0.58 mmol) の IPA (3 mL) 中撹拌溶液に加え、90℃ で 1 時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1~5% MeOH/DCM) により精製して、6-クロロ-N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (205 mg、収率 87%) を固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 472.0。

【0519】

ステップ D: t-BuOK (53 mg、0.49 mmol) を、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (107 mg、0.53 mmol) の THF (2.0 mL) 中撹拌溶液に加え、室温で 30 分間撹拌した。6-クロロ-N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (50 mg、0.11 mmol) を溶液に加え、100℃ で 16 時間加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物をアミンシリカゲルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~15% DCM-ヘキサン) により精製して、tert-ブチル 4-((4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (25 mg、収率 35%) を粘着性固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 637.2。

【0520】

ステップ E: ジオキサン中 HCl (4 M) (1.0 mL) を、0℃ で tert-ブチル 4-((4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg、0.1 mmol) の DCM (1.0 mL) 中撹拌溶液に加え、1 時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、次いでペンタンで洗浄して、N-(3-クロロ-4-((3-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)アリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (60 mg、粗製物) を粘着性固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 537.2。

【0521】

ステップ F: 塩化アクリロイル (14 mg、0.15 mmol) を、0℃ で N-(3-クロロ-4-((3-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)アリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (85 mg、0.15 mmol) の DCM (2.0 mL) および DIPEA (0.05 mL、0.3 mmol) 中撹拌溶液に加え、反応液を 0℃ で 1 時間撹拌した。反応液を氷でクエンチし、濃縮乾固して粗生成物を得、これを逆相分取 HPLC ((30%~95% ACN: 水)、20 mM NH₄HCO₃) により精製して、1-((4-((4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (25 mg、収率 35%) を粘着性固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 637.2。

10

20

30

40

50

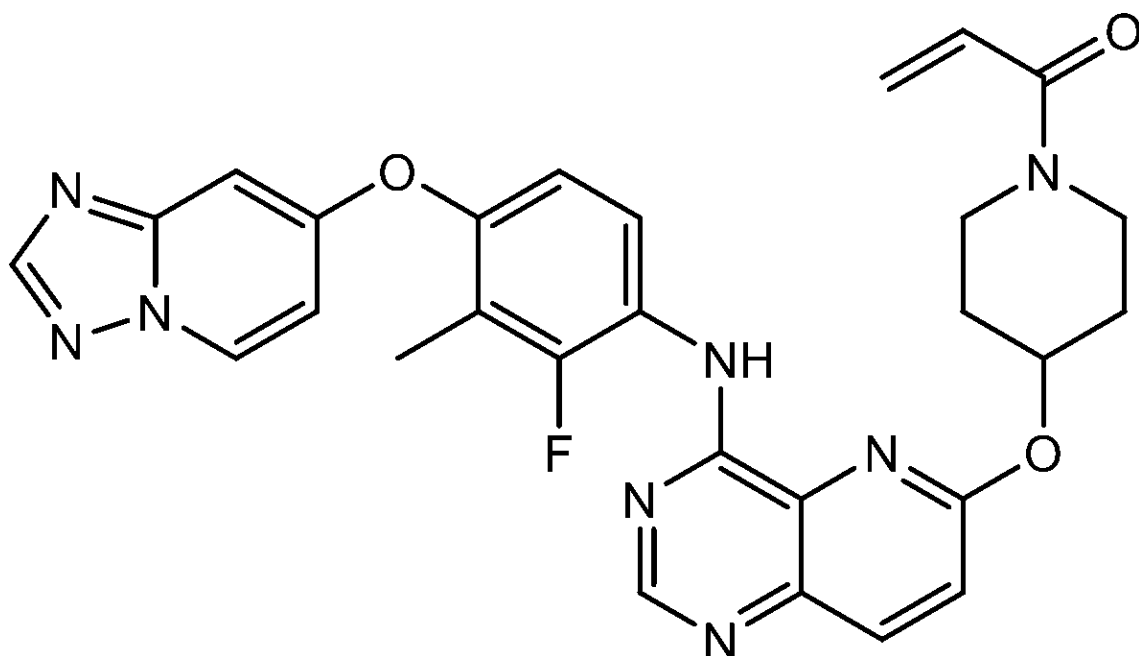
ール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (19 mg、収率 21 %、2 ステップで) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 9.55 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.9, 17.2 Hz, 2H), 7.87 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.79 - 5.63 (m, 2H), 4.06 - 3.83 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 1.70 (s, 2H); m/z (esi) M⁺1 = 591.04.

(実施例 17)

【0522】

【化69】



1-(4-((4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-オール (1.0 g、7.4 mmol) のDMSO (8 mL) 中攪拌溶液に、K₂CO₃ (3.0 g、2.22 mmol) および1, 3-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (1.4 g、8.15 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で2時間攪拌した。完了した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、冷水、ブラインで洗浄した。有機部分をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー (0~30% EtOAc-ヘキサン) により精製して、7-(3-フルオロ-2-メチル-6-ニトロフェノキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (900 mg、収率 44%) および7-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (220 mg、収率 10%) を固体として得た。m/z (Esi) M⁺1 = 289.3。

【0523】

ステップB: 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (200 mg、0.69 mmol) のTHF:H₂O (5.0 mL) 中攪拌溶液に、氷冷条件で亜鉛 (456 mg、6.9 mmol)、NH₄Cl (371 mg、6.94 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。完了した後

、反応混合物をEtOAcを用いるセライト（登録商標）に通して濾過し、濾液部分をブラインで洗浄した。有機部分をNa₂SO₄で脱水し、蒸発乾固して、4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルアニリン（170mg、粗製物）を粘着性固体として得た。 m/z (esi) $M+1=259.3$ 。注釈：構造はHMBCにより確認した。

【0524】

ステップC：4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルアニリン（200mg、0.77mmol）のIPA（3mL）中攪拌溶液に、4, 6-ジクロロピリド[3, 2-d] ピリミジン（154mg、0.775mmol）を加え、80℃で1時間攪拌した。完了した後、反応混合物を蒸発乾固し、5%MeOH-DCMで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機部分をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0~2%MeOH-DCM）により精製して、N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-クロロピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（230mg、2ステップで収率66%）を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=421.4$ 。

【0525】

ステップD：tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（716mg、3.56mmol）のTHF（6mL）中攪拌溶液に、KOt-Bu（360mg、3.20mmol）を加え、30分間攪拌した。この後、N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-クロロピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（150mg、0.36mmol）を加え、80℃で16時間攪拌した。完了した後、反応混合物を5%MeOH-DCMで希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機部分をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、tert-ブチル4-（（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（150mg、粗製物）を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=587.2$ 。

【0526】

ステップE：tert-ブチル4-（（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（150mg、0.26mmol）のDCM（3mL）中攪拌溶液に、氷冷条件でジオキサン中4M HCl（2.0mL）を加え、反応混合物を1時間攪拌した。完了した後、反応混合物を濃縮し、5%MeOH-DCMで希釈し、NaHCO₃溶液で洗浄した。有機部分をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して粗製物を得、これをアミン結合シリカゲルカラムクロマトグラフィー（0~5%MeOH-DCM）により精製して、N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（ピペリジン-4-イルオキシ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（68mg、2ステップで収率39%）を固体として得た。 m/z (esi) $M+1=486.8$ 。

【0527】

ステップF：N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（ピペリジン-4-イルオキシ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（60mg、0.12mmol）のDCM（1.5mL）中攪拌溶液に、0℃でDIPEA（0.04mL、0.24mmol）を加え、反応混合物を5分間攪拌した。DCM（0.5mL）中の塩化アクロリル（11mg、0.12mmol）を溶液に加え、0℃で1時間攪拌した。完了した後、反応液をひとつまみの氷でクエンチし、蒸発乾固して粗製物を得、これを分取HPLC（30~70%ACN：H₂O（20mM重炭酸アンモニウム））により精製して、1-（4-（（

10

20

30

40

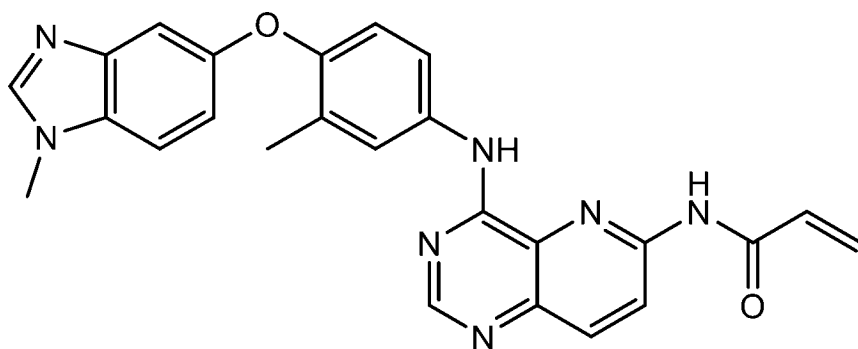
50

4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (30 mg、44%) を粘着性固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.7, 7.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.81 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 2H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 3.63 - 3.33 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 5H), 1.72 (s, 2H). m/z (esi) M+1 = 541.3.

(実施例 18)

【0528】

【化70】



N-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) アクリルアミド

ステップA: K₂CO₃ (1957 mg、14 mmol) を、1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (700 mg、4.73 mmol)、1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-オール (733 mg、4.73 mmol) のTHF:DMSO (2:1、9 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応混合物を80℃で16時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、水続いてブラインで洗浄し、次いで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30~55 EtOAc/ヘキサン) により精製して、1-メチル-5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (1.24 g、収率93%) を固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 283.8。

【0529】

ステップB: 10% Pd/C (300 mg) を、1-メチル-5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (600 mg、2.12 mmol) のMeOH (12 mL) 中溶液に加えた。反応液を水素雰囲気下室温で2時間撹拌した。次いで反応混合物を焼結漏斗に通して濾過し、10% MeOH-DCMで洗浄した。濾液を濃縮して、3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) アニリン (500 mg、収率93%) を固体として得た。m/z (esi) M⁺1 = 254.1。

【0530】

ステップC: 4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (432 mg、2.17 mmol) を、3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) アニリン (500 mg、1.98 mmol) のIPA (3 mL) 中撹拌溶液に加え、80℃で1時間撹拌した。次いで反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAcに溶解し、水続いて飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~4% M

e OH / DCM) により精製して、6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(750 mg、収率91%)を固体として得た。m/z (esi) $M^+1 = 416.8$ 。

【0531】

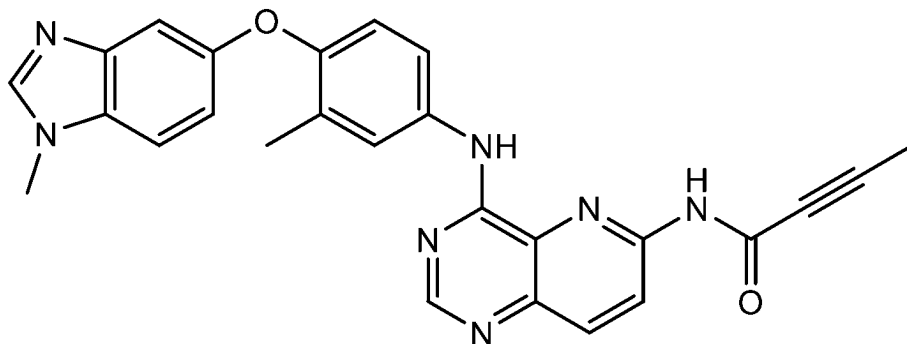
ステップD: KOtBu(80.92 mg、0.72 mmol)を、6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(150 mg、0.361 mmol)およびアクリルアミド(61.29 mg、0.721 mmol)の1, 4-ジオキサン中攪拌溶液に加えた。混合物をアルゴンで5分間吹き込んで脱気した。Xantphos(42 mg、0.072 mmol)およびPd₂(dba)₃(33 mg、0.036 mmol)を加え、混合物をアルゴンで更に5分間脱気した。反応混合物を100℃で8時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を蒸発させ、粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2~5% MeOH / DCM) 続いて逆相分取HPLC(20~95% ACN: 水(20 mM 重炭酸アンモニウム))により精製して、N-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)アクリルアミド(14 mg、収率9%)を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 11.15 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). m/z (esi) $M^+1 = 452.0$.

(実施例19)

【0532】

【化71】



N-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)ブター-2-インアミド

ステップA: エチルブター-2-イノエート(5 g、44.64 mmol)に0℃でNH₄OH(17 mL)を加え、周囲温度に徐々に加温しながら、混合物を6時間攪拌した。得られた白色固体を吸引濾過により集め、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3~5% MeOH-DCM)により精製して、ブター-2-インアミド(1.6 g、収率43%)を固体として得た。

【0533】

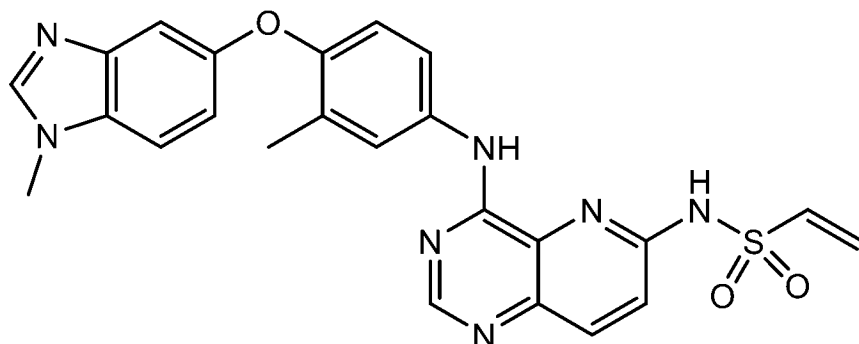
ステップB: 6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-

アミン (200 mg、0.48 mmol) およびブター-2-インアミド (200 mg、2.40 mmol) のジオキサン (6 mL) 中攪拌溶液に、KO^tBu (108 mg、0.96 mmol) を加え、混合物をアルゴンで5分間吹き込んで脱気した。t-Bu Brettphosphalladacycle Gen-3 (131 mg、0.14 mmol) を加え、混合物をアルゴンで更に5分間脱気した。反応混合物を100℃に加熱し、ここでこれを8時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物をセライトのパッドに通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を蒸発させ、粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1~2% MeOH-DCM) により精製して生成物 (約50 mg) を単離し、これを分取HPLC (20~90% ACN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃)) により更に精製して、N-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ブター-2-インアミド (11 mg、収率5%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). m/z (esi) M+1 = 464.3.

(実施例20)

【0534】

【化72】



N-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)エテンスルホンアミド

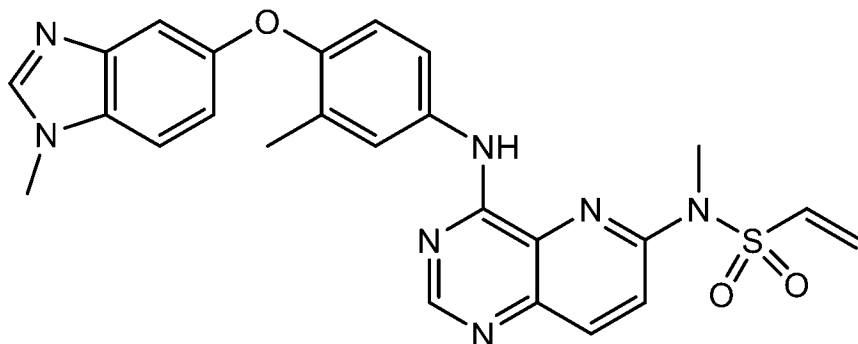
6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (200 mg、0.481 mmol) およびエテンスルホンアミド (103 mg、0.962 mmol) の1,4-ジオキサン中攪拌溶液に、KO^tBu (107.89 mg、0.962 mmol) を加え、混合物をアルゴンで5分間吹き込んで脱気した。Xantphos (55.57 mg、0.096 mmol) およびPd₂(dba)₃ (43.99 mg、0.048 mmol) を加え、混合物をアルゴンで更に5分間脱気した。反応混合物を100℃で8時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2~5% MeOH/DCM) 続いて逆相分取HPLC (20~95% ACN:水 (20 mM 重炭酸アンモニウム)) により精製し、続いて凍結乾燥して、N-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)エテンスルホンアミド (26 mg、収率11%) を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 - 11.37 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d,

$J = 8.9$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 9.9, 16.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). m/z (esi) $M+1 = 488.3$.

(実施例 21)

【0535】

【化73】



10

N-メチル-N-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)エテンスルホンアミド

20

ステップA: 3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)アニリン(500mg、1.98mmol)のIPA(3mL)中撹拌溶液に、4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン(432.6mg、2.17mmol)を加え、混合物を80℃で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAcに溶解し、水続いて飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~4%MeOH/DCM)により精製して、6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(750mg、収率91%)を固体として得た。 m/z (esi) $M+1 = 416.8$.

30

【0536】

ステップB: 6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.24mmol)およびN-メチルエテンスルホンアミド(58.18mg、0.481mmol)のジオキサン中撹拌溶液に、KOt-Bu(54mg、0.48mmol)を加え、混合物をアルゴンを5分間吹き込んで脱気した。Xantphos(27.78mg、0.048mmol)およびPd₂dba₃(21.99mg、0.024mmol)を加え、混合物をアルゴンで更に5分間脱気した。反応混合物を100℃で10時間撹拌した。次いで混合物を濃縮し、残渣を5%MeOH/DCMに溶解し、水続いてブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2~4%MeOH/DCM)続いて逆相分取HPLC(LYMC Triart C18(250×4.6mm、5μ))20~95%ACN:水(20mM重炭酸アンモニウム)、16mL/分)により精製して、N-メチル-N-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)エテンスルホンアミド(4mg、収率3%)を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 - 8.09 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 9.1$

40

Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15

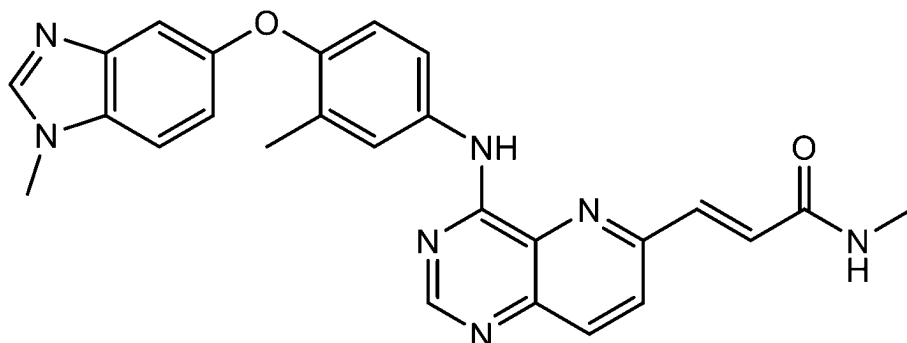
50

- 7.05 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.37 - 6.23 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). m/z (esi) $M+1 = 502.39$.

(実施例 22)

【0537】

【化74】



10

(E)-N-メチル-3-(4-(3-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アクリルアミド

6-クロロ-N-(3-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (150 mg、0.36 mmol) および N-メチルアクリルアミド (61 mg、0.48 mmol) のジオキサン (5 mL) 中攪拌溶液に、KOt-Bu (81 mg、0.72 mmol) を加え、反応混合物を、アルゴンを 5 分間吹き込んで脱気した。Xantphos (42 mg、0.07 mmol) および Pd₂(dba)₃ (33 mg、0.04 mmol) を加え、混合物をアルゴンで更に 5 分間脱気した。反応混合物を密封管中 100 °C で 8 時間攪拌した。完了した後、反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、DCM で洗浄した。濾液を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 ~ 3 % MeOH-DCM) により精製して生成物を得、これを分取 HPLC (12 ~ 90 % ACN : H₂O (0.1 % NH₄HCO₃)) により更に精製して、(E)-N-メチル-3-(4-(3-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アクリルアミド (15 mg、収率 19 %) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H). m/z (esi) $M+1 = 466.43$.

(実施例 23)

【0538】

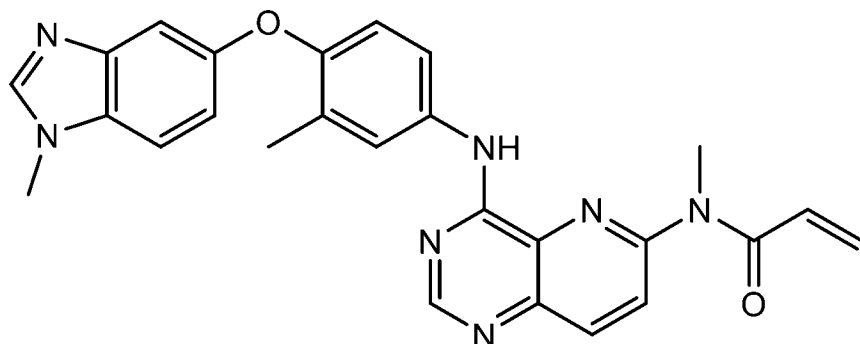
20

30

40

50

【化 7 5】



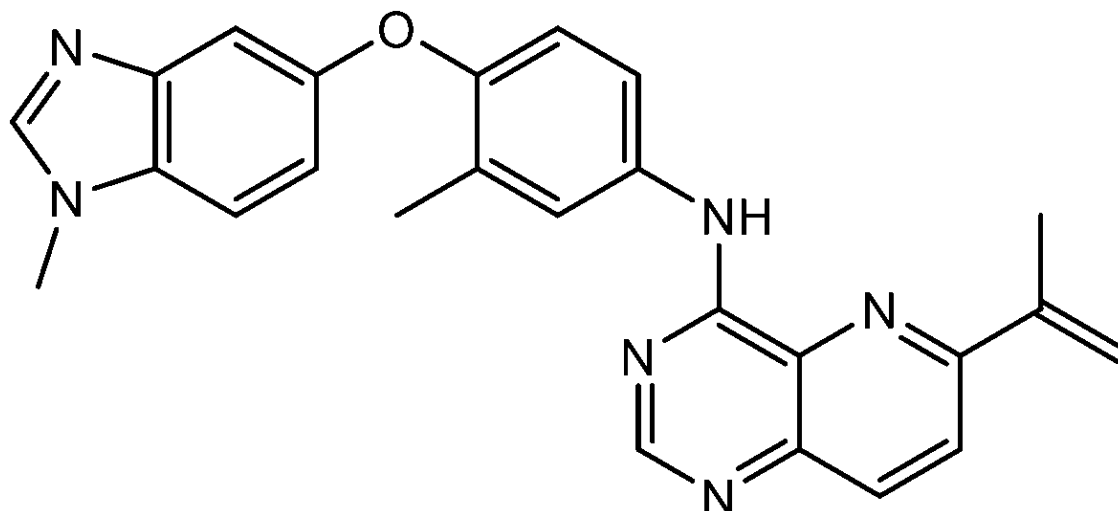
N-メチル-N-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アクリルアミド

6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(400 mg、0.96 mmol)およびN-メチルアクリルアミド(163 mg、1.92 mmol)のジオキサン(5 mL)中攪拌溶液に、KOtBu(215 mg、1.92 mmol)を加え、混合物をアルゴンを5分間吹き込んで脱気した。Xantphos(111 mg、0.19 mmol)およびPd₂(dba)₃(88 mg、0.09 mmol)を加え、混合物をアルゴンで更に5分間脱気した。反応混合物を100℃で8時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2~3% MeOH-DCM)により精製して生成物を得、これを分取HPLC(7~65% ACN:H₂O(0.1% NH₄HCO₃))により更に精製して、N-メチル-N-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アクリルアミド(22 mg、収率5%)を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 2.2, 16.7 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). m/z (esi) M⁺1 = 466.2.

(実施例 24)

【0539】

【化 7 6】



N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-6-(プロパー-1-エン-2-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

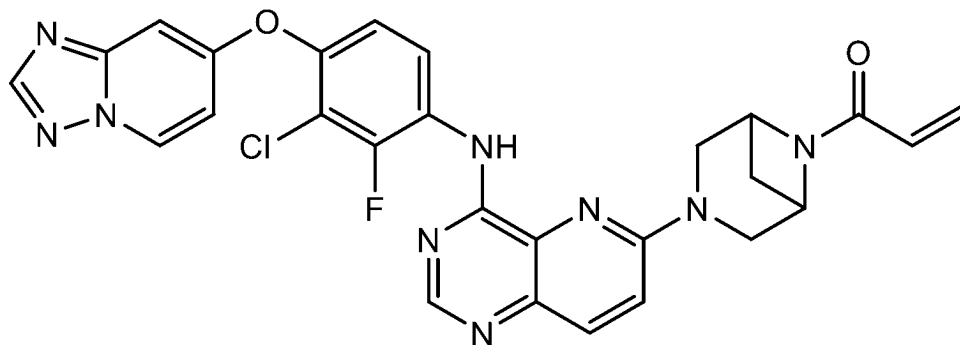
6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(0.060 g、0.14 mmol)、カリウムトリフルオロ(プロパー-1-エン-2-イル)ボレート(0.021 g、0.14 mmol)、炭酸カリウム(2 M水溶液)(0.22 mL、0.43 mmol)、パラジウムテトラキス(0.017 g、0.014 mmol)およびジオキサン(1.4 mL、0.14 mmol)を、攪拌子を装着した10 mLのガラス製マイクロ波容器に入れた。混合物をアルゴンでスパージし、密封し、100℃に終夜加熱した。混合物を水および酢酸エチルで希釈した。有機層を酢酸エチルで3回抽出し、有機物を合わせ、Na₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(Redisepp 12 g、2% NH₄OHを含む0から10% MeOH/DCM)により精製して、N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-6-(プロパー-1-エン-2-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(45.0 mg、収率74%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J =

8.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 423.2.

(実施例 25)

【0540】

【化 7 7】



1 - (3 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

ステップ A: 1 ドラムのバイアルに、tert - ブチル 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6 - カルボキシレート (67 mg、0.34 mmol)、N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - クロロピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (0.050 g、0.11 mmol) および DMSO (1.1 mL) を入れた。バイアルを密栓し、100℃に2時間加熱し、この時点で混合物を EtOAc と K₂CO₃ (飽和、水溶液) との間で分配した。相を分離し、有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、12 g、0~6% MeOH / DCM) により精製して、tert - ブチル 3 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6 - カルボキシレート (46 mg、67%) を得た。m/z (APCI - pos) M + 1 = 604.2。

【0541】

ステップ B: 1 ドラムのバイアルに、tert - ブチル 3 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6 - カルボキシレート (46 mg、76 μmol) および DCM (0.50 mL) を入れた。混合物を 0℃に冷却し、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (0.17 mL、2.3 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、反応混合物を DCM で希釈し、K₂CO₃ (飽和、水溶液、2×) およびブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (40 mg、定量的) を得た。更なる精製は行わなかった。m/z (APCI - pos) M + 1 = 504.2。

【0542】

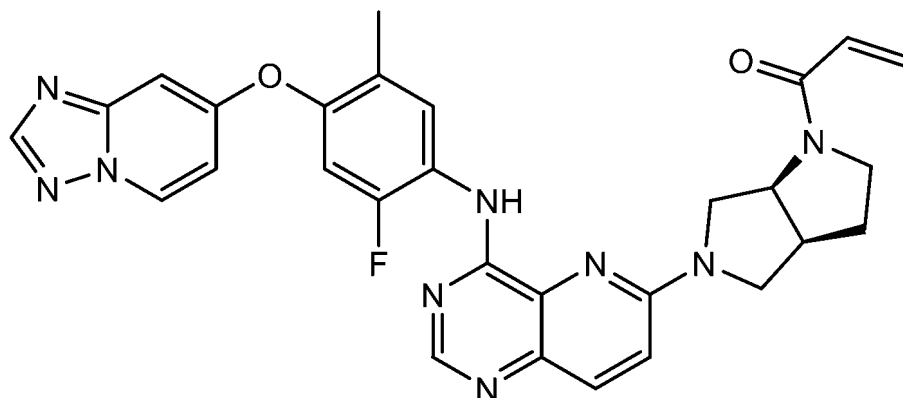
ステップ C: 1 ドラムのバイアルに、N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (40 mg、79 μmol)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (34 μL、200 μmol) および DCM (0.80 mL) を入れた。フラスコの内容物を、氷 / 水浴で 0℃に冷却し、塩化アクリロイル (5.2 μL、34 μmol) を一度で加えた。バイアルを密栓し、2 時間攪拌し、この時点で混合物を DCM と K

2 C O₃ (飽和、水溶液) との間で分配した。相を分離し、有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、12 g、0~8% MeOH / DCM) により精製して、1- (3- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) プロパー-2-エン-1-オン (29 mg、収率 65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.8, 6.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H); m/z (APCI-pos) M+1 = 558.2.

(実施例 26)

【0543】

【化78】



1- ((3aS, 6aS) -5- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H) -イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルアニリン (120 mg、0.46 mmol) および 4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (139.4 mg、0.69 mmol) を、IPA (3 mL) 中で懸濁させた。反応混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮乾固し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75% EtOAc - Hex) により精製して、N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (150 mg、2 ステップで収率 61%) を固体として得た。m/z (esi) M+1 = 421.8.

【0544】

ステップB: N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (50 mg、0.11 mmol) および tert-ブチル (3aS, 6aS) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレート (37.7 mg、0.17 mmol) の DMSO (1 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (0.04 mg、0.23 mmol) を加えた。反応混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5%

MeOH-DCM) により精製して、tert-ブチル (3aS, 6aS) - 5 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレート (55 mg、収率 78%) を固体として得た。m/z (esi) M+1 = 598.4。

【0545】

ステップC: tert-ブチル (3aS, 6aS) - 5 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレート (50 mg、0.08 mmol) のDCM (2 mL) 中攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下TFA (0.3 mL) を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。次いで反応混合物を回転蒸発器中で濃縮し、残渣を5% MeOH-DCMで希釈し、H₂O続いて飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) - 6 - (3aS, 6aS) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (40 mg、粗製物) を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。m/z (esi) M+1 = 498.2。

【0546】

ステップD: N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) - 6 - (3aS, 6aS) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H) -イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (40 mg、0.07 mmol) のDCM (1 mL) 中攪拌溶液に、0℃でDIPEA (0.13 mL、0.79 mmol) を加え、続いてDCM (1 mL) 中の塩化アクリロイル (7.1 mg、0.07 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷でクエンチし、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC精製 (30~55% ACN: 水 (20 mM 重炭酸アンモニウム)) により精製して、1 - (3aS, 6aS) - 5 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H) -イル) プロパ-2-エン-1-オン (25.1 mg、収率 55%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.87 (t, J = 10.4, 10.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.56 (m, 4H), 3.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H). m/z (esi) M+1 = 552.2。

(実施例 27)

【0547】

10

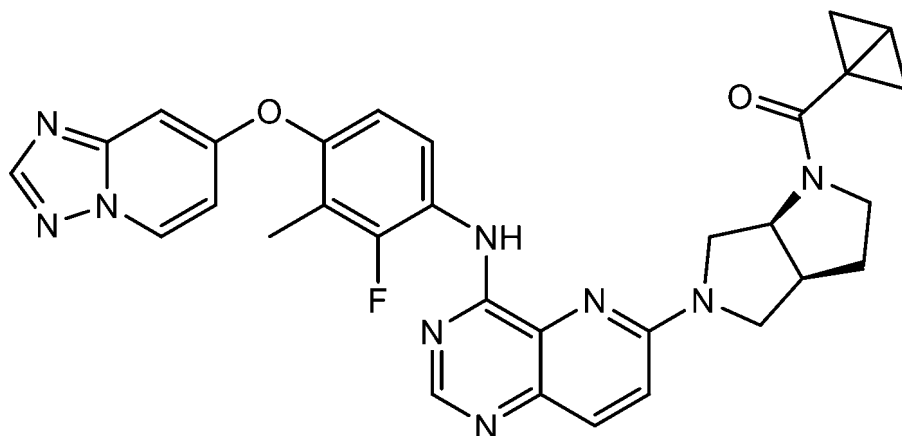
20

30

40

50

【化 7 9】



10

((3 a S , 6 a S) - 5 - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) ピリド [3
 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 1 (2
 H) - イル) (ビシクロ [1 . 1 . 0] ブタン - 1 - イル) メタノン

N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) -
2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - ((3 a S , 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ
 [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - ア
ミン (5 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) およびカリウムビス(1 . 1 . 0) ブタン - 1
 - カルボキシレート (2 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l) の DMF (1 m L) 中攪拌溶液に、
DIPEA (0 . 1 0 m L 、 0 . 5 0 m m o l) を、続いて T₃P (EtOAc 中 5 0 %
溶液、127 mg、0.20 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を
水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生
成物を逆相分取 HPLC 精製 (2 0 ~ 9 5 % A C N : 水 (2 0 m M 重炭酸アンモニウム)
) により精製して、((3 a S , 6 a S) - 5 - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリア
ゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)
アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b
] ピロール - 1 (2 H) - イル) (ビシクロ [1 . 1 . 0] ブタン - 1 - イル) メタノン
(1 5 m g 、 収率 2 6 %) を固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO-*d*₆) δ 9.10
(s , 1 H) , 8.85 (d , J = 7.4 H z , 1 H) , 8.53 - 8.43 (m , 2 H) , 8.32

20

(s , 1 H) , 7.94 (d , J = 9.2 H z , 1 H) , 7.26 (d , J = 9.3 H z , 1 H) , 7.11 (dd , J = 1.7 ,
8.9 H z , 1 H) , 7.00 (dd , J = 2.6 , 7.4 H z , 1 H) , 6.96 (d , J = 2.6 H z , 1 H) , 4.73 (s ,
1 H) , 4.01 - 3.81 (m , 3 H) , 3.80 - 3.66 (m , 2 H) , 3.59 (dd , J = 5.2 , 11.4 H z , 1 H) ,
3.24 - 3.11 (m , 1 H) , 2.31 - 2.06 (m , 7 H) , 1.98 - 1.85 (m , 1 H) , 1.08 (dd , J =
2.3 , 14.6 H z , 2 H) . m / z (esi) M + 1 = 578.4 .

30

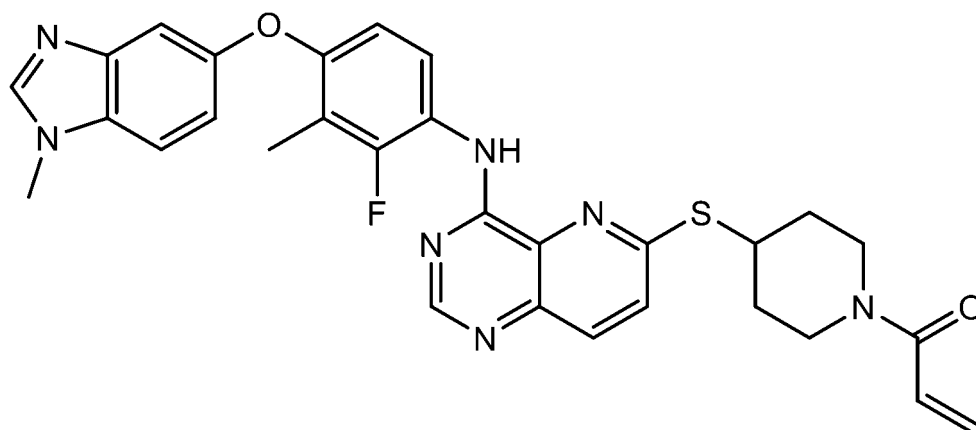
(実施例 2 8)

【 0 5 4 8 】

40

50

【化 80】



1- (4- ((4- ((2-フルオロ-3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) チオ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 6-クロロ-N- (2-フルオロ-3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (40 mg、92 μmol) およびtert-ブチル4-メルカプトピペリジン-1-カルボキシレート (30 mg、0.14 mmol) の乾燥DMF (0.46 mL) 中溶液に、 Cs_2CO_3 (60 mg、0.18 mmol) を加えた。次いで混合物を80℃に加熱し、ここでこれを1.5時間攪拌した。次いで反応液を周囲温度に冷却し、水 (5 mL) および飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) の添加でクエンチした。混合物を5分間攪拌し、固体を吸引濾過により単離した。次いで固体をEtOAcに溶解し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を次のステップにそのまま使用した。 m/z (APCI-pos) $M+1=616.2$ 。

【0549】

ステップB: tert-ブチル4- ((4- ((2-フルオロ-3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) チオ) ピペリジン-1-カルボキシレート (57 mg、93 μmol) を含むバイアルに、 CH_2Cl_2 (0.62 mL) を加え、溶液をトリフルオロ酢酸 (0.14 mL、1.9 mmol) で処理した。次いで混合物を周囲温度で1.5時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、得られた混合物を CHCl_3 (3 $\times$) で抽出した。次いで合わせた抽出物を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を引き続くステップに直接使用した。 m/z (APCI-pos) $M+1=516.2$ 。

【0550】

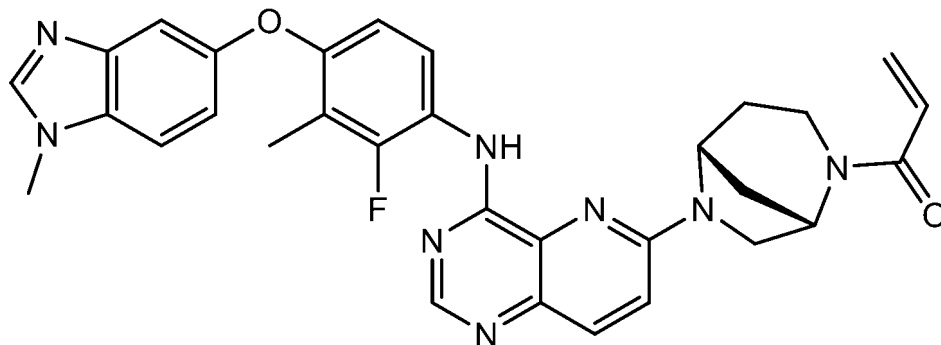
ステップC: バイアルに、N- (2-フルオロ-3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) -6- (ピペリジン-4-イルチオ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (47 mg、91 μmol)、 CH_2Cl_2 (0.91 mL) およびヒューニツヒ塩基 (32 μL 、0.18 mmol) を加えた。混合物を氷/水浴中で0℃に冷却し、次いで塩化アクリロイル (7.4 μL 、91 μmol) を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液で処理した。混合物を CHCl_3 (3 $\times$) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー (2から5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により精製して、1- (4- ((4- ((2-フルオロ-3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) チオ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (37 mg、68%) を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4

00 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.29 (tt, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.30 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.85 (q, J = 10.0 Hz, 2H). m/z (APCI-pos) M+1 = 570.1.

(実施例 29)

【0551】

【化81】



1 - ((1S, 5R) - 6 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン

ステップA: バイアルに、6 - クロロ - N - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (28 mg、64 μmol) および tert - ブチル ((1S, 5R) - 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (27 mg、0.13 mmol) を、続いて DMSO (0.43 mL) を加えた。次いで混合物を 100 °C に加温し、ここでこれを 3 時間攪拌した。次いで混合物を周囲温度に冷却し、水で希釈した。固体を吸引濾過により単離した。次いで固体を CH₂Cl₂ に溶解し、濾液を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー (1 ~ 8% MeOH / CHCl₃) により精製して、tert - ブチル ((1S, 5R) - 6 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (34 mg、86%) を固体として得た。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 611.2。

【0552】

ステップB: tert - ブチル ((1S, 5R) - 6 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (34 mg、56 μmol) を含むバイアルに、CH₂Cl₂ (0.56 mL) を加え、溶液を TFA (86 μL、1.1 mmol) で処理した。次いで混合物を周囲温度で 1.5 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、得られた混合物を CHCl₃ (3 ×) で抽出した。次いで合わせた抽出物を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物 (27 mg、95%) を引き続くステップに直接使用した。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 511.2。

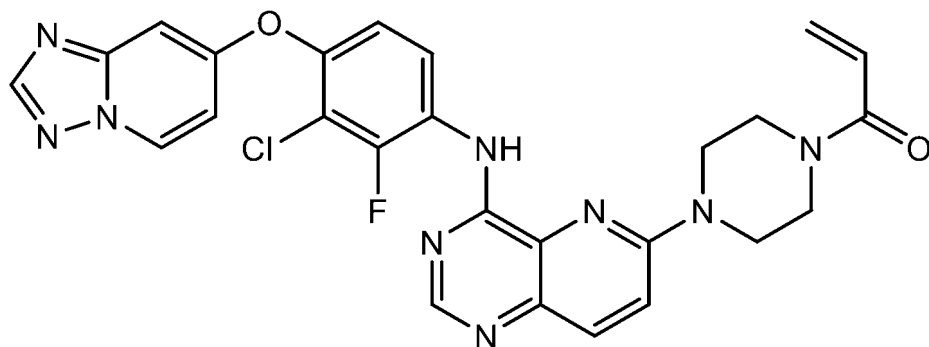
【0553】

ステップC：バイアルに、6-((1S, 5R)-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(27mg、53 μ mol)、CH₂Cl₂(1.1mL)およびi-Pr₂EtN(18 μ L、0.11mmol)を加えた。混合物を氷/水浴中で0℃に冷却し、次いで塩化アクリロイル(4.8mg、53 μ mol)を加えた。次いで混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで混合物を飽和NaHCO₃水溶液で処理し、混合物をCHCl₃(3 $\times$)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー(2から5%MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、1-((1S, 5R)-6-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン(19mg、64%)を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.61 - 8.51 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.71 - 6.49 (m, 1H), 6.38 - 6.27 (m, 1H), 5.75 (dd, J = 17.5, 10.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.41 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.51 (m, 1H), 3.37 - 2.80 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.28 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 2H). m/z (APCI-pos) M⁺1 = 565.2.

(実施例30)

【0554】

【化82】



1-((4-((4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

ステップA：4, 6-ジクロロピリド[3, 2-d]ピリミジン(72.5mg、362 μ mol)を、密封管下80℃で4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロアニリン(0.101g、362 μ mol)の2-プロパノール(4mL)中攪拌溶液に加えた。1時間後、反応混合物を濃縮して、N-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(160mg、99.8%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 442.0.

【0555】

ステップB：ヒューニツヒ塩基(0.07g、0.6mmol)を、密封管下100℃でtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.06g、0.3mmol)

およびN-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.05 g、0.1 mmol) のDMSO (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。4時間30分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、反応混合物を濃縮した。この粗製物質をCH₂Cl₂中0から30% CH₂Cl₂中20% MeOHの濃度勾配を使用する順相クロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.046 g、70%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 592.1。

【0556】

ステップC：2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.18 g、1.6 mmol) を、周囲温度でtert-ブチル4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.046 g、78 μmol) のDCM (2 mL) 中攪拌溶液に加えた。2時間後、反応混合物を濃縮して、N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.038 g、99%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 492.1。

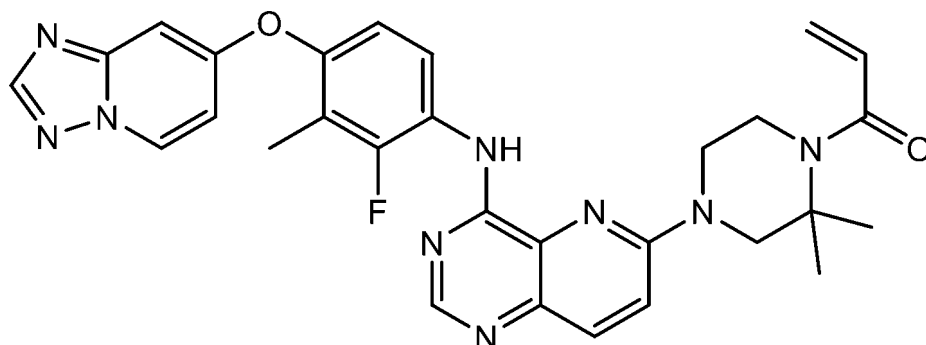
【0557】

ステップD：塩化アクリロイル (4.6 μL、57 μmol) を、0℃でヒューニツヒ塩基 (0.18 g、1.4 mmol) およびN-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.035 g、71 μmol) のCH₂Cl₂ (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。15分後、反応混合物を濃縮し、DCM中0から50% DCM中20% MeOHの濃度勾配を使用する順相クロマトグラフィー (40 g、SiO₂) により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、1-(4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ピペラジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (0.011 g、収率28%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (m, 1H), 9.00 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (dd, J=7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.86 (m, 8H); m/z (APCI-pos) M+1 = 546.1。

(実施例31)

【0558】

【化83】



1-(4-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: tert-ブチル 2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (73 mg、0.34 mmol) を、密封管中 100 °C で N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (0.050 g、0.11 mmol) の DMSO 中攪拌溶液に加えた。48 時間後、反応混合物を 120 °C に加熱した。72 時間後、物質を水および DCM で希釈し、水性相および有機相を分離した。水性相を DCM (2×) で抽出し、合わせた有機相をブライン (3×) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (40.6 mg、69 %) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 520.2。

【0559】

ステップB: 塩化アクリロイル (8.1 μL、100 μmol) を、0 °C で N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (80.9 mg、626 μmol) および N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (0.0625 g、125 μmol) の DCM (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。15 分後、反応混合物を濃縮した。得られた粗製の油状物を、CH₂Cl₂ 中 0 から 50 % CH₂Cl₂ 中 20 % MeOH の濃度勾配を使用する順相クロマトグラフィー (24 g、SiO₂) により精製して、1-(4-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (0.007 g、収率 10 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.84 (t, J=9.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51

(dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.21 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.63 (s, 6H); m/z (APCI-pos); M+1 = 554.3.

(実施例 32)

【0560】

10

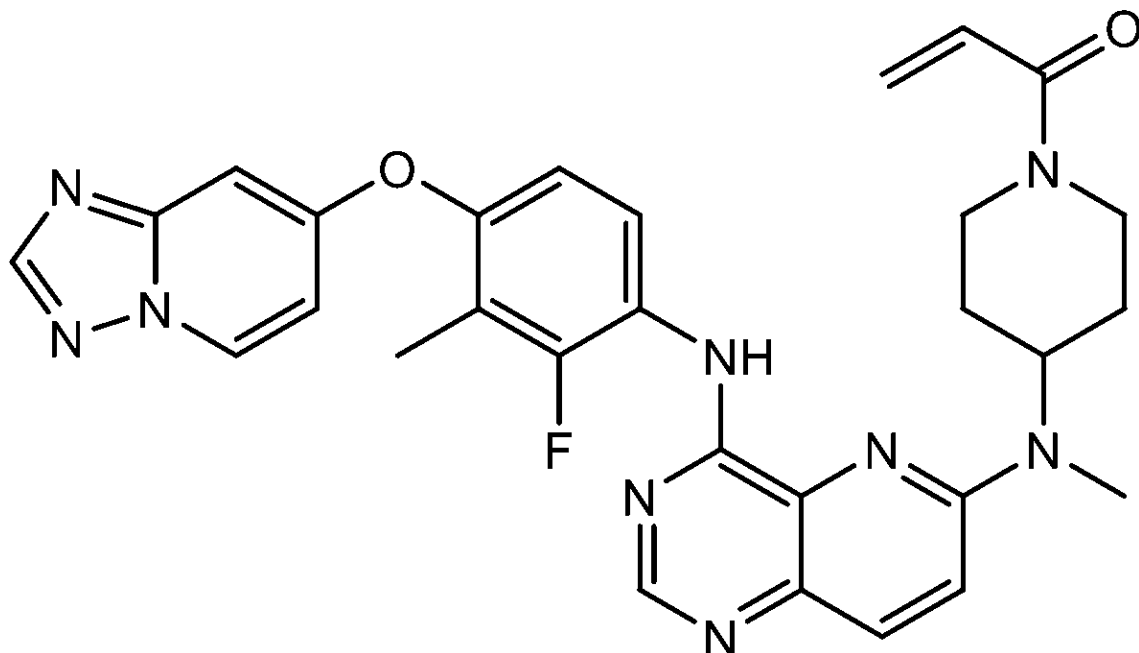
20

30

40

50

【化 8 4】



1- (4- ((4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) (メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン

ステップA：N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（1.55 mL、8.91 mmol）を、密封管下100℃でN-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（0.376 g、8.91 μmol）およびtert-ブチル4-（メチルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.91 g、8.91 mmol）のDMSO（1 mL）中攪拌溶液に加えた。反応液を水とCHCl₃との間で分配した。合わせた有機層をブライン（5×）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空で濃縮して、tert-ブチル4-（（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.53 g、99%）を得た。m/z（APCI-pos）M+1=600.3。

【0561】

ステップB：2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（1.37 mL、17.8 mmol）を、周囲温度でtert-ブチル4-（（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.535 g、892 μmol）のDCM（10 mL）中攪拌溶液に加えた。1時間後、追加の20当量のTFAを加えた（合計40当量）。21時間後、追加の40当量のTFAを加えた（80当量）。更に23時間後、反応混合物をDCMで希釈し、10% K₂CO₃（水溶液）の添加によりクエンチした。10分後、水溶液をCHCl₃（3×）で抽出し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた粗製の固体を、65分かけて10から50% ACN（0.1% TFA）／水（0.1% TFA）の濃度勾配を使用する逆相クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、10% K₂CO₃（水溶液）で処理した。10分後、水溶液をCHCl₃（3×）で抽出し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、N4-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピ

リジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-N6-メチル-N6-(ピペリジン-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4,6-ジアミン(0.225g、50.5%)を得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=500.3$ 。

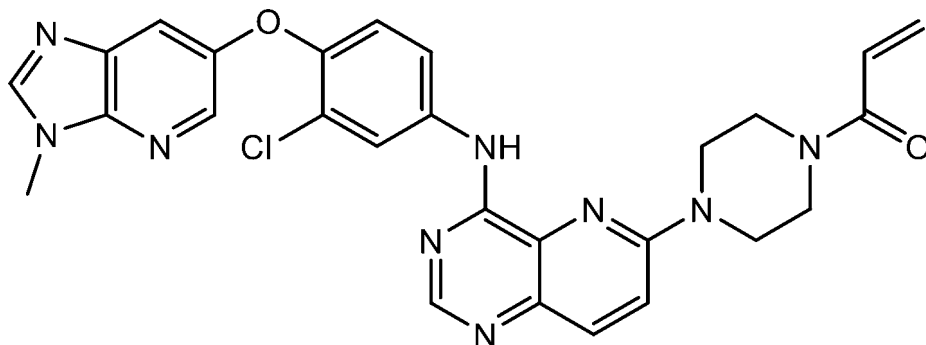
【0562】

ステップC: 塩化アクリロイル(37.1 μ L、456 μ mol)を、0℃でN4-(4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-N6-メチル-N6-(ピペリジン-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4,6-ジアミン(0.228g、456 μ mol)および塩化アクリロイル(37.1 μ L、456 μ mol)のDCM(5mL)中攪拌溶液に加えた。10分後、反応混合物をDCMで希釈し、10% K_2CO_3 (水溶液)(2 $\times$)、続いてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。粗製の残渣を、65分かけて5から50%ACN(0.1%TFA)/水(0.1%TFA)の濃度勾配を使用する逆相クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、10%飽和 K_2CO_3 (水溶液)で処理した。10分後、水溶液を $CHCl_3$ (5 $\times$)で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、1-(4-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(0.114g、収率45%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19(d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.92(t, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.51(dd, $J=7.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.98(d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.20(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.01(dd, $J=9.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.88(m, 2H), 6.67(dd, $J=16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.35(dd, $J=16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.74(dd, $J=10.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.95(m, 2H), 4.24(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.06(s, 3H), 2.84(m, 1H), 2.21(d, $J=2.1$ Hz, 3H), 1.97(m, 2H), 1.80(m, 2H); m/z (APCI-pos) $M+1=554.3$ 。

(実施例33)

【0563】

【化85】



1-(4-(4-(4-(3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-オール(892mg、5.98mmol)を、65℃で16時間2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.05g、5.98mmol)および Cs_2CO_3 (3.90g、12.0mmol)のDMSO(60mL)中攪拌溶液に加え、次いで室温に冷却した。反応混合物を水とEtOAcとの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、6-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(1.75g、96%)を得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=305.1$ 。

【0564】

ステップB: $\text{SnCl}_2(\text{H}_2\text{O})$ (3.7 g、16 mmol) を、70℃で6-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (1.0 g、3.3 mmol) のメタノール (33 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を70℃で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた粗製物を $\text{EtOAc}/1\text{N NaOH}$ 水溶液に溶解し、有機物を単離し、硫酸ナトリウムで脱水し、次いで減圧下で濃縮して、3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン (708 mg、79%) を得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=275.0$ 。

【0565】

ステップC: 3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン (91 mg、0.33 mmol) を、60℃で1.5時間4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン (66 mg、0.33 mmol) の2-プロパノール (3 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を EtOAc で希釈し、10% k-carb 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、6-クロロ-N-(3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (131 mg、91%) を得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=438.0$ 。

【0566】

ステップD: *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (96 mg、0.51 mmol) を、100℃で20時間6-クロロ-N-(3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (75 mg、0.17 mmol) のDMSO (1.7 mL) 中攪拌溶液に加え、次いで室温に冷却した。反応液を水と EtOAc との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製により、*tert*-ブチル4-(4-((3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (74.3 mg、74%) を得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=588.3$ 。

【0567】

ステップE: TFA (0.48 mL、6.3 mmol) を、25℃で2時間*tert*-ブチル4-(4-((3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (74 mg、0.13 mmol) のDCM (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を EtOAc で希釈し、10% k-carb 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、N-(3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (56.3 mg、92%) を得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=488.2$ 。

【0568】

ステップF: 塩化アクリロイル (7.5 μL 、92 μmol) を、0℃でN-(3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (56 mg、0.11 mmol) およびDIEA (40 μL 、0.23 mmol) のDCM (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、10% k-carb 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製により、1-(4-(4-((3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン (23 mg、37%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.36 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=$

10

20

30

40

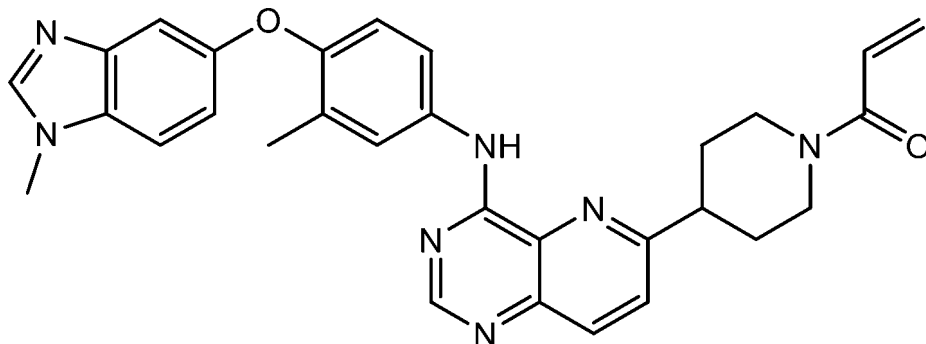
50

2.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 7H), 3.82 - 3.61 (m, 4H). m/z (APCI-pos) M+1 = 542.2.

(実施例 34)

【0569】

【化86】



1 - (4 - (4 - (3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン

ステップ A: 攪拌子を装着した圧力管に、6 - クロロ - N - (3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (250 mg、0.6 mmol)、tert - ブチル 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) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (556 mg、1.8 mmol)、ジオキサン (6 mL)、2 M K - carb 水溶液 (0.9 mL) および Pd (PPH₃)₄ (69.3 mg、0.06 mmol) を入れた。この混合物をアルゴンで数分間パージし、管を密封し、混合物を 100 °C に終夜加温し、次いで室温に冷却した。混合物を EtOAc で希釈し、水 / ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製により、tert - ブチル 4 - (4 - (3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (264 mg、78%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 564.3。

【0570】

ステップ B: tert - ブチル 4 - (4 - (3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (164 mg、0.291 mmol) を含む圧力管に、メタノール 3 mL およびパールマン触媒 150 mg を入れた。管を密封し、混合物を 45 °C に加温しながら水素の風船に供した。3.5 時間後、混合物を室温に冷却し、窒素でパージした。混合物にメタノールおよびセライト (登録商標) を加え、混合物を攪拌し、GF / F 濾紙に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、tert - ブチル 4 - (4 - (3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (130 mg、79%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 566.3。

【0571】

ステップ C: tert - ブチル 4 - (4 - (3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 -

d] ピリミジン-6-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (130 mg、0.23 mmol) を含む丸底フラスコ中、DCM (2 mL) に溶解した。これに TFA (25 当量) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで混合物を EtOAc で希釈し、10% K₂CO₃ 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (93.4 mg、87%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 466.3。【0572】

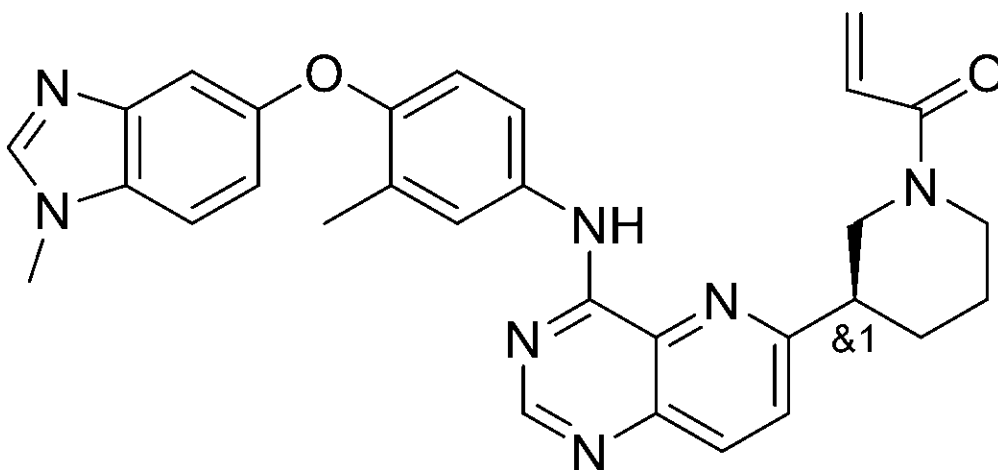
ステップ D: 塩化アクリロイル (2.8 μL、34 μmol) を、0℃で N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (20 mg、43 μmol) および DIEA (15 μL、86 μmol) の DCM (0.5 mL) 中攪拌溶液に加えた。温度を 0℃で 30 分間維持した。次いで混合物を EtOAc で希釈し、10% K₂CO₃ 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製により、1-(4-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-オン-1-オン (9.6 mg) を得た。¹H NMR δ 1H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.79 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.80 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 2H). m/z (APCI-pos) M+1 = 520.3.

(実施例 35)

【0573】

【化 87】



1-(3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-オン-1-オン

ステップ A: 6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (100 mg、0.24 mmol)、tert-ブチル 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (223 mg、0.72 mmol)、ジオキサン (2.4

mL)、3当量の2M *k-carb*水溶液およびPd(PPh₃)₄(27.7mg、0.024mmol)を含む圧力管。この混合物をアルゴンで数分間パージし、管を密封し、混合物を100℃に16時間加温し、次いで室温に冷却した。混合物をEtOAc/水で希釈し、EtOAcで抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製により、tert-ブチル5-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(111mg、82%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=564.30。

【0574】

ステップB：ギ酸アンモニウム(90mg、1.4mmol)を、圧力管中75℃で1時間tert-ブチル5-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(80mg、0.14mmol)および10%Pd/C(80mg)のMeOH(1.4mL)中攪拌溶液に加えた。混合物を室温に冷却した。混合物をメタノールで希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた物質をCHCl₃で摩砕し、再度濾過して、Pd固体を完全に除去した。濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(70mg、87%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=566.30。

【0575】

ステップC：TFA(0.19mL、2.5mmol)を、20℃で2時間tert-ブチル3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(70mg、0.12mmol)のDCM(1.2mL)中攪拌溶液に加えた。次いで混合物をEtOAcで希釈し、10%*k-carb*水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-3-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(49mg、85%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=466.25。

【0576】

ステップD：塩化アクリロイル(6.8μL、84μmol)を、窒素下0℃でN-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-3-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(49mg、0.11mmol)およびDIEA(27mg、0.21mmol)のDCM(1.1mL)中攪拌溶液に加えた。30分後、混合物をEtOAcで希釈し、10%*k-carb*水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製により、1-(3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン(35mg、64%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.01 - 9.63 (m, 1H), 8.62 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 8.09 - 7.75 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.79 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.69 - 5.59 (m, 1H), 4.44 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.71 (m, 4H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.05 - 2.88 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.02 - 1.74 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 2H). m/z (APCI-pos) M+1 = 520.30。

(実施例36)

【0577】

10

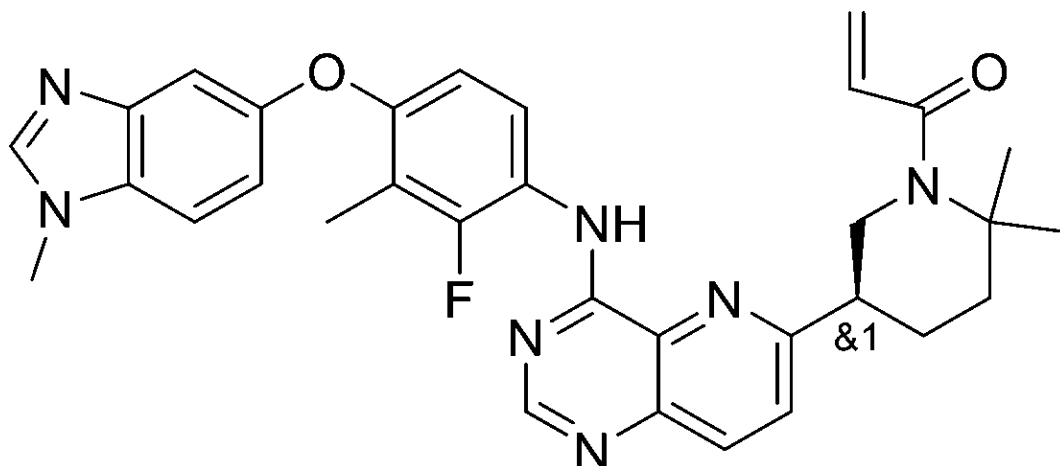
20

30

40

50

【化 8 8】



1 - (5 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

ステップ A : Ir p p y₂ d t b b p y (1. 3 mg、1. 4 μmol)、Ni Br₂ d t b b p y (3. 4 mg、6. 9 μmol)、キヌクリジン (0. 02 g、0. 2 mmol) および 6 - クロロ - N - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (40 mg、92 μmol) を含む 8 mL のバイアルに、DMA (1. 0 mL) に溶解 / 懸濁させた。5, 7 - ジ - tert - ブチル - 3 - フェニル - 3 - (テトラフルオロ - l 5 - ボラネイル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 3 - イウム - 2 - イド (63 mg、0. 16 mmol) および tert - ブチル 5 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (35 mg、0. 15 mmol) を含む 8 mL の別のバイアルに、窒素下脱気した MTBE (1. 0 mL) を加えた。1 分間攪拌した後、ピリジン (12 μL、0. 15 mmol) を激しく攪拌しながらセプタムに通して加えた。10 分間攪拌した後、溶液を注射器中に入れ、シリンジフィルターに通してニッケルおよびイリジウム成分を含む反応バイアル中に濾過した。次いでバイアルを密栓し、窒素で 10 分間スパージし、パラフィルムで被覆し、組み込まれた光反応器中 450 nm 光で 4 時間照射した (強度 100%、攪拌 1200 rpm、最大のファン速度)。反応液を真空中で濃縮し、粗製の残渣を DCM 中 1 から 10% MeOH の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 12 g 上で精製して、tert - ブチル 5 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (33. 0 mg、59%) を固体として得た。m/z (APCI - pos) M + 1 = 612. 30。

【0578】

ステップ B : TFA (0. 21 mL、2. 7 mmol) を、tert - ブチル 5 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (33 mg、54 μmol) の DCM (0. 54 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した。反応液を EtOAc と 10% K₂CO₃ との間で分配した。水性相を EtOAc (×3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を更には精製せずに次の反応にそのまま使用した。6 - (6, 6 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) - N - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (25. 4

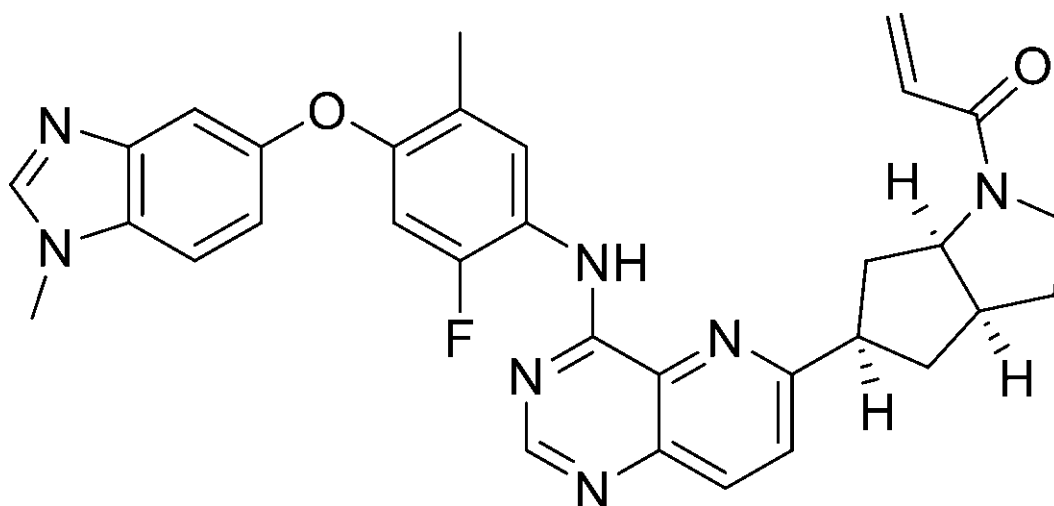
mg、92%)を固体として得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=512.30$ 。
【0579】

ステップC：塩化アクリロイル (75 μ L、0.5モル濃度 CH_2Cl_2 、38 μ mol) を、0°Cで6-(6,6-ジメチルピペリジン-3-イル)-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (24 mg、47 μ mol) およびDIPEA (16 μ L、94 μ mol) のDCM中攪拌溶液に加えた。反応液を30分間攪拌した。反応液をDCMと10% K_2CO_3 との間で分配した。水性相をDCM (×3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をDCM中1%から10% MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4g上で精製して、1-(5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン (13.5 mg、51%)を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.10 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 1H), 6.50 (dd, $J=16.9, 10.5$ Hz, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.60 - 5.52 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=14.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (dd, $J=14.2, 10.1$ Hz, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 2.30 (d, $J=2.1$ Hz, 3H), 2.24 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.71 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1=566.2$ 。

(実施例37)

【0580】

【化89】



1-(5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル)プロパン-2-エン-1-オン

ステップA：tert-ブチル5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート (100 mg、0.45 mmol) を無水THF (2.2 mL)に加え、0°Cに冷却した。この溶液にLiHMDS (0.488 mL、0.49 mmol)をTHF中1M溶液として、続いてComin's試薬 (174 mg、0.44 mmol)を2回に均等に分けて加えた。0°Cで60分後、TLC分析は、出発物質が消費されていることを示した。反応液をブラインでクエンチし、EtOAcおよびH₂Oで希釈した。層を分離し、水性層をEtOAc (3×)で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナ

トリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、油状物を得た。粗製の残渣をヘプタン中0%から30% EtOAcの濃度勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル5-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,3a,6,6a-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート(138.6mg、87.4%)を得、これを直ちに使用した。

【0581】

ステップB: tert-ブチル5-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,3a,6,6a-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート(138.6mg、387.9 μ mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(108.3mg、426.7 μ mol)、酢酸カリウム(114.2mg、1.164mmol)、1,4-ジオキサン(3.879mL)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(9.5mg、11.64 μ mol)およびdppf(6.45mg、11.64 μ mol)を合わせ、反応液をアルゴンで10分間パージした。反応液を密封し、60℃で16時間攪拌した。反応液をブラインでクエンチし、EtOAcと水との間で分配した。水性相をEtOAc(×3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をヘプタン中0%から60% EtOAcの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、tert-ブチル5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,3a,6,6a-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート(126mg、376 μ mol、96.9%)を得た。

【0582】

ステップC: 6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.11mmol)、tert-ブチル5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,3a,6,6a-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート(77mg、0.23mmol)、Pd(PPh₃)₄(13mg、11 μ mol)およびK₂CO₃(0.17mL、2モル濃度水溶液、0.34mmol)を、1,4-ジオキサン(1.1mL)に溶解した。反応混合物をアルゴンで15分間スパージした後、反応容器を密封し、100℃で16時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、次いでCHCl₃とH₂Oとの間で分配した。水性相をCHCl₃(×3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をDCM中1%から10% MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4g上で精製して、tert-ブチル5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,3a,6,6a-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート(62.2mg、102 μ mol、89%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=608.2。

【0583】

ステップD: Pd/C(109mg、10重量%、102 μ mol)およびギ酸アンモニウム(64.5mg、1.02mmol)を、tert-ブチル5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,3a,6,6a-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート(62.2mg、102 μ mol)のメタノール(1.02mL)中攪拌溶液に加え、64℃で1時間攪拌した後、室温に冷却した。反応液をセライトに通して濾過し、濃縮した。粗製物を最少量のCHCl₃に溶解して、多少残っているギ酸アンモニウムを沈殿させ、濾過した。生成物tert-ブチル5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ

）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレート (50.5 mg, 81%) を、更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (APCI-pos) M+1 = 610.3。

【0584】

ステップE: TFA (0.13 mL, 1.6 mmol) を、tert-ブチル5-(4-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレート (50 mg, 82 μmol) のDCM (0.82 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応液を室温で2時間撹拌した。反応液を10% K₂CO₃でクエンチし、EtOAcで抽出した。生成物N-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル)-6-(オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (36.3 mg, 87%) を、更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (APCI-pos) M+1 = 510.2。

【0585】

ステップF: 塩化アクリロイル (0.12 mL, 0.4 mol濃度, 47 μmol) を、0°CでN-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル)-6-(オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (30 mg, 59 μmol) およびDIPEA (21 μL, 0.12 mmol) のDCM (0.59 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応液をこの温度で30分間撹拌した。反応液を10% K₂CO₃でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣を0.1% TFAを含む水中0%から40% 0.1% TFAを含むアセトニトリルの濃度勾配で溶出する逆相分取HPLCで精製して、1-(5-(4-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H) -イル) プロパー-2-エン-1-オン (4.8 mg, 8.5 μmol, 14%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 - 9.15 (m, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 1H), 8.62 - 8.53 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 1H), 6.60 - 6.42 (m, 1H), 6.36 (ddd, J = 19.0, 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (ddd, J = 12.2, 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 3.11 - 2.67 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 - 1.80 (m, 4H) [NMRはアミドの回転異性体を示す]; m/z (APCI-pos) M+1 = 564.2.

(実施例38)

【0586】

10

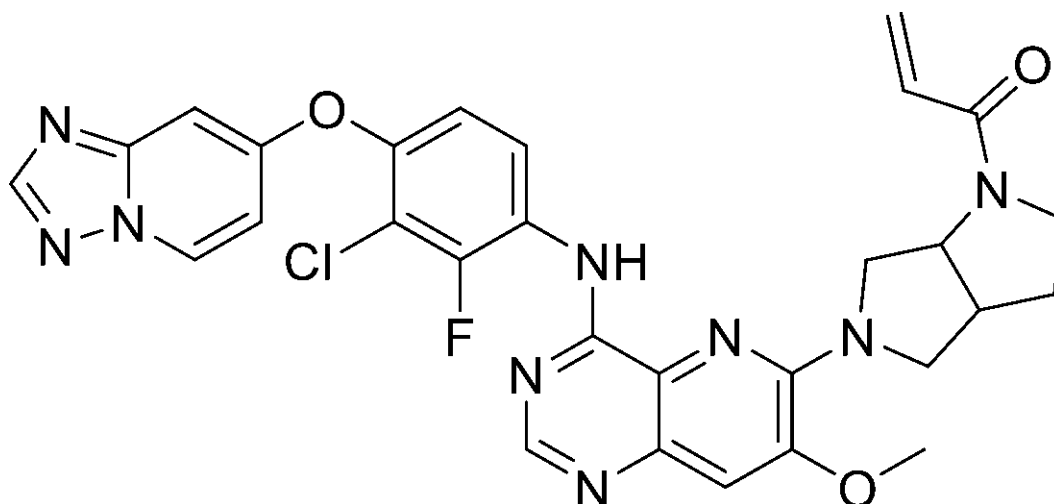
20

30

40

50

【化 90】



1- (5- (4- (([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) -7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H) -イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 4-クロロ-7-メトキシ-6- (メチルチオ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン (0.15 g、0.63 mmol)、4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロアニリン (0.18 g、0.63 mmol) およびプロパン-2-オール (3.1 mL) を、25 mL の丸底フラスコに入れた。混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで25% IPA/CHCl₃ で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機物をNa₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (0から10% MeOH/DCM) により精製して、N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7-メトキシ-6- (メチルチオ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.29 g、95%) を得た。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 484.1。

【0587】

ステップB: N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7-メトキシ-6- (メチルチオ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.16 g、0.33 mmol) およびDCM (3.3 mL、0.33 mmol) を、25 mL の丸底フラスコに入れ、攪拌しながら0℃に冷却した。m-CPBA (水中70重量%、94 mg、0.38 mmol) をフラスコに加え、混合物を0℃で90分間攪拌した。反応液をDCMで希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で1回、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄した。有機物をNa₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7-メトキシ-6- (メチルスルフィニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.19 g、112%) をスルホン (25%)、スルホキシド (75%) および不純物の混合物として得、粗製物を使用した。

【0588】

ステップC: N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7-メトキシ-6- (メチルスルフィニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (25 mg、50 μmol)、DMA (0.20 mL)、ヒューニツヒ塩基 (44 μL、0.25 mmol) およびtert-ブチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレート

、HCl (37 mg、0.15 mmol) を、撹拌子を装着した1ドラムのバイアルに入れた。混合物を140℃に2時間加熱した。物質をシリカゲル上にドライローディングし、カラムクロマトグラフィー (0から10% MeOH / DCM) により精製して、tert-ブチル5-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート (8.4 mg、26%) を得た。m/z (APCI-pos) $M^+1 = 648.2$ 。

【0589】

ステップD: tert-ブチル5-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート (8 mg、12 μ mol) およびDCM (0.12 mL) を、撹拌子を装着した1ドラムのバイアルに入れた。混合物を0℃に冷却し、TFA (19 μ L、0.25 mmol) を撹拌溶液に加えた。氷浴を除去し、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。有機物をNa₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (7 mg、100%) を得た。m/z (APCI-pos) $M^+1 = 548.2$ 。

【0590】

ステップE: N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (9 mg、16 μ mol)、DCM (0.16 mL) およびヒューニツヒ塩基 (3.4 μ L、20 μ mol) を、1ドラムのバイアルに入れた。溶液を撹拌し、0℃に冷却し、この時点で塩化アクリロイル (12 μ L、12 μ mol) を滴下添加した。混合物を室温に加温し、4時間撹拌した。反応液をシリカゲル上にドライローディングし、カラムクロマトグラフィー (0から10% MeOH / DCM) により精製して、1-(5-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン (1.42 mg、13%) を得た。m/z (APCI-pos) $M^+1 = 602.2$. ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.96 - 8.90 (m, 2H), 8.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.22 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.53 - 6.36 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 4H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 3H), 3.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H).

(実施例39)

【0591】

10

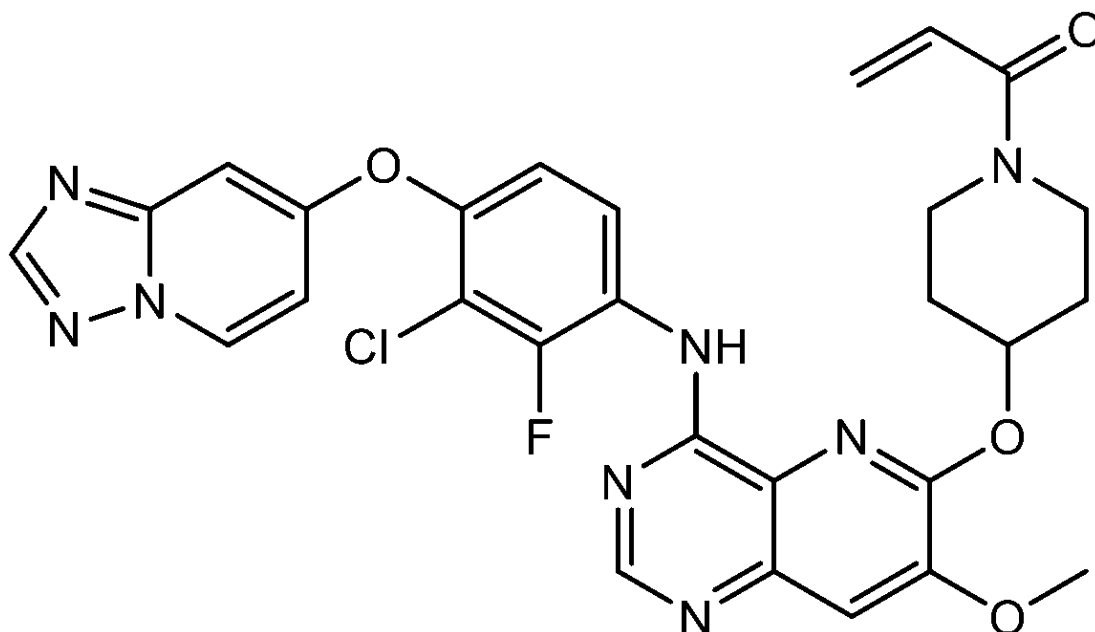
20

30

40

50

【化 9 1】



1- (4- ((4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) -7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7-メトキシ-6- (メチルスルフィニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (25 mg、50 μmol)、DMA (0.20 mL) および tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (81 mg、0.40 mmol) を、攪拌子を装着した1ドラムのバイアルに入れた。混合物を0℃に冷却し、NaH (鉱油中60重量%) (8.0 mg、0.20 mmol) を攪拌溶液に加えた。氷浴を除去し、混合物を40℃で2時間次いで50℃で1時間攪拌した。物質をシリカゲル上にドライローディングし、カラムクロマトグラフィー (Redi sep 12 g、0から10% MeOH / DCM) により精製して、tert-ブチル 4- ((4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) -7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (17 mg、52%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 637.2。

【0592】

実施例38、ステップD~Eに従って合成して、1- (4- ((4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) -7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (5.9 mg、30%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 591.3. ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.97 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.84 - 8.78 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.58 - 5.49 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 2H).

(実施例40)

【0593】

10

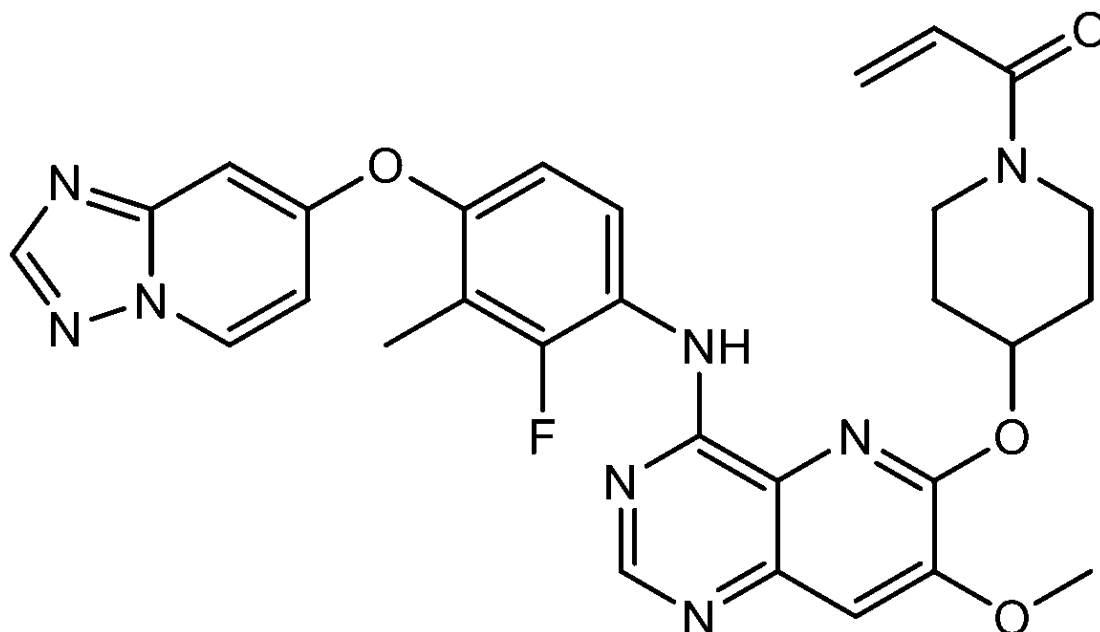
20

30

40

50

【化 9 2】



1-(4-((4-((4-([1,2,4] triazolo [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 4, 6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (98 mg、0.43 mmol)、IPA (2.1 mL) および 4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルアニリン (0.11 g、0.43 mmol) を、攪拌子を装着した 25 mL の丸底フラスコに入れた。混合物を 60℃ に 2 時間加熱した。物質を 25% IPA/CHCl₃ で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0 から 10% MeOH/DCM) により精製して、N-(4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.19 g、99%) を得た。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 452.1。

【0594】

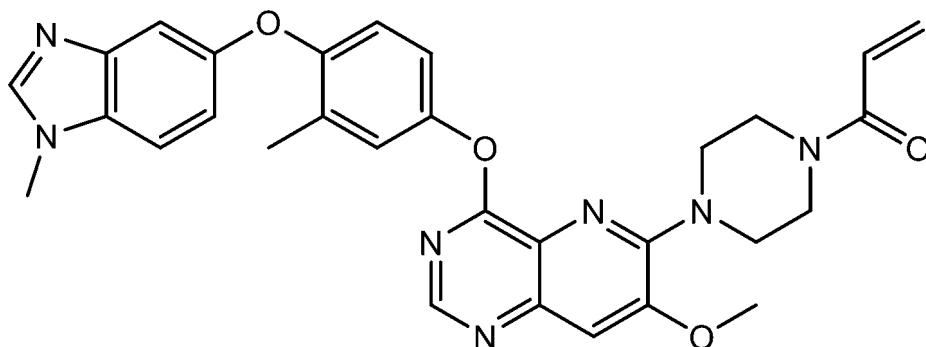
ステップAにおいてN-(4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(メチルスルフィニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの代わりに用い、実施例39に従って合成して、1-(4-((4-((4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (3.8 mg、45%) を得た。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 571.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 - 8.78 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.60 - 5.50 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.32 -

2.13 (m, 6H), 2.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

(実施例 41)

【0595】

【化93】



10

1-(4-(7-methoxy-4-(3-methyl-4-((1-methyl-1H-benzod[e]imidazol-5-yl)oxy)phenoxy)pyridine-3,2-d)pyrimidin-6-yl)piperazine-1-yl)propyl 2-oxo-3-methylbut-3-enoate

ステップA: 4, 6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (0.15 g, 0.65 mmol)、3-メチル-4-((1-methyl-1H-benzod[e]imidazol-5-yl)oxy)フェノール (0.17 g, 0.65 mmol)、DMA (3.3 mL) および Cs₂CO₃ (0.43 g, 1.3 mmol) を、丸底フラスコに入れた。混合物を攪拌しながら 80℃ に 4 時間加熱し、次いで水で希釈した。得られた固体を吸引濾過により集めて、6-クロロ-7-メトキシ-4-(3-メチル-4-((1-methyl-1H-benzod[e]imidazol-5-yl)oxy)phenoxy)pyridine-3,2-d)pyrimidin-6-yl)piperazine-1-yl)propyl 2-oxo-3-methylbut-3-enoate (0.19 g, 63%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 448.2。

20

【0596】

6-クロロ-7-メトキシ-4-(3-メチル-4-((1-methyl-1H-benzod[e]imidazol-5-yl)oxy)phenoxy)pyridine-3,2-d)pyrimidin-6-yl)piperazine-1-yl)propyl 2-oxo-3-methylbut-3-enoate を N-(4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyrimidin-7-yl)oxy)-3-chloro-2-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(methylsulfinyl)pyridine-3,2-d)pyrimidin-4-amine の代わりに用い、実施例 38、ステップ C~E に従って合成して、1-(4-(7-methoxy-4-(3-methyl-4-((1-methyl-1H-benzod[e]imidazol-5-yl)oxy)phenoxy)pyridine-3,2-d)pyrimidin-6-yl)piperazine-1-yl)propyl 2-oxo-3-methylbut-3-enoate (1.8 mg, 61%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 552.3. ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

30

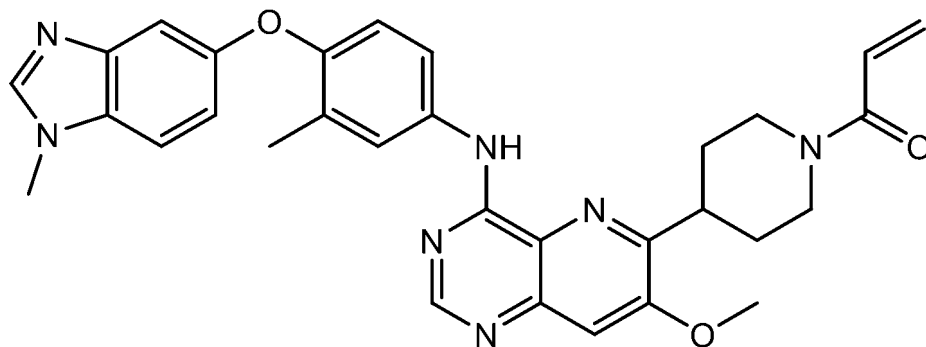
40

(実施例 42)

【0597】

50

【化 9 4】



10

1- (4- (7-メトキシ-4- ((3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ピペリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン

ステップA: 3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) アニリン (0.18 g、0.72 mmol)、4, 6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (0.17 g、0.72 mmol) および2-プロパノール (3.6 mL) を、撹拌子を装着した25 mLの丸底フラスコに入れた。混合物を70℃で1時間撹拌し、次いで25% IPA/CHCl₃で希釈した。有機物を2 M飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、6-クロロ-7-メトキシ-N- (3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.32 g、定量的) を得た。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 447.2。

20

【0598】

ステップB: tert-ブチル 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) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (28 mg、90 μmol)、6-クロロ-7-メトキシ-N- (3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (20 mg、45 μmol)、1, 4-ジオキサソ (0.45 mL)、K₂CO₃ (19 mg、0.13 mmol) およびPd (PPh₃)₄ (7.8 mg、6.7 μmol) を、円錐形ガラス製マイクロ波容器に入れた。混合物をアルゴンでスパージし、次いで100℃に16時間加熱した。物質をカラムクロマトグラフィー (0から10% MeOH/DCM) により直接精製して、tert-ブチル 4- (7-メトキシ-4- ((3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (19 mg、72%) を得た。m/z (APCI-pos) M⁺1 = 594.4。

30

【0599】

ステップC: tert-ブチル 4- (7-メトキシ-4- ((3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (19 mg、32 μmol)、メタノール (0.32 mL)、ギ酸アンモニウム (20 mg、0.32 mmol) およびパラジウム (炭素担持10重量%、34 mg、32 μmol) を、撹拌子を装着したバイアルに入れた。混合物を70℃に1時間加熱した。物質をDCMで希釈し、濾過して、tert-ブチル 4- (7-メトキシ-4- ((3-メチル-4- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (19 mg、100%) を得、これを更には精製せずに引き続くス

40

50

テップに使用した。m/z (APCI-pos) $M^+1 = 596.3$ 。

【0600】

tert-ブチル4-(7-メトキシ-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートをtert-ブチル5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレートの代わりに用い、実施例38、ステップD~Eに従って、残ったステップを行って、1-(4-(7-メトキシ-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン(1.3 mg、28%)を得た。m/z (APCI-pos) $M^+1 = 550.3$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (d, $J = 13.0$ Hz, 3H).

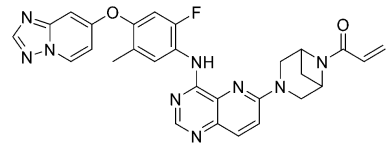
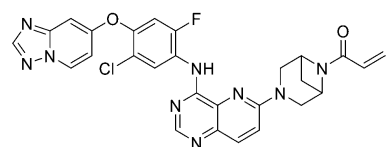
【0601】

本発明の追加の化合物を、上記例示した方法の修飾により調製し、下記表2に示す。表2における方法は、表中の化合物を実施例と同様の手順で、適切な中間体または反応物質に変更して調製した、上記実施例番号手順を参照にしている。

【0602】

【表 2 - 1】

表 2

実施例 番号 (方法)	構造; IUPAC名	LCMS M ⁺ 1	¹ H NMR (ppm); ¹⁹ F NMR (ppm); 旋光度; キラルHPLC/SFC条件
43 (実施例 25)	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 20.7 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 17.5, 10.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.76 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H)
44 (実施例 25)	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	558.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 1.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H)

【 0 6 0 3 】

10

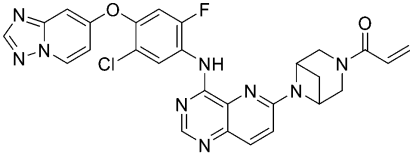
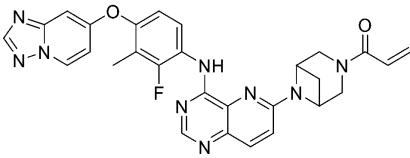
20

30

40

50

【表 2 - 2】

45 (実施例 25)	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	558.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (dd, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.46 (dd, $J = 16.7, 10.2$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 16.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.95 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)
46 (実施例 25)	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.79 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.47 (dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 16.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.42 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 2.95 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)

【 0 6 0 4 】

10

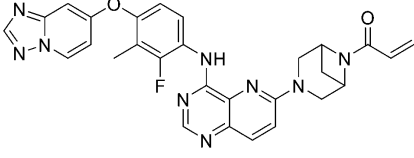
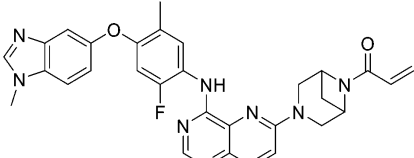
20

30

40

50

【表 2 - 3】

47 (実施例 25)	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.84 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.38 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 16.9, 9.9$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 9.9, 2.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)
48 (実施例 25)	 1-(3-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 16.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 16.9, 10.0$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 9.9, 2.1$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)

【 0 6 0 5 】

10

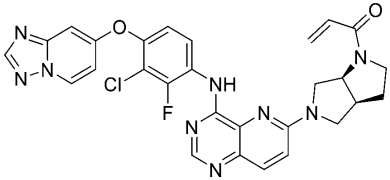
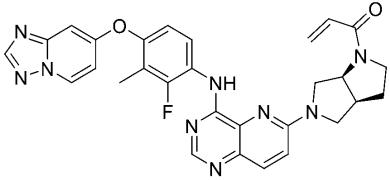
20

30

40

50

【表 2 - 4】

49 (実施例 26)	 1-((3a<i>S</i>,6a<i>S</i>)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-<i>a</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-<i>b</i>]ピロール-1(2<i>H</i>)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.2	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 3H), 7.95 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.77 - 6.53 (m, 1H), 6.27 - 6.13 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 4.89 - 4.51 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.25 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.77 (m, 1H).
50 (実施例 26)	 1-((3a<i>S</i>,6a<i>S</i>)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-<i>a</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-<i>b</i>]ピロール-1(2<i>H</i>)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.39	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.73 - 6.52 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.59 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.88 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.21 (s, 4H), 1.93 (s, 1H)

【 0 6 0 6 】

10

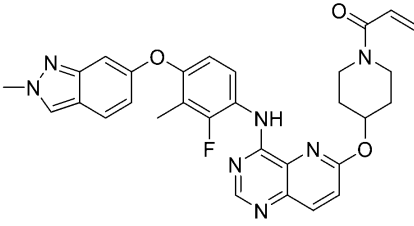
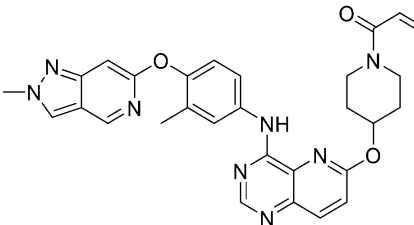
20

30

40

50

【表 2 - 5】

51 (実施例 26)	 1-(4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2<i>H</i>-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.4	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.80 (m, 4H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.73 - 5.65 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.07 - 3.87 (m, 2H), 3.61 - 3.35 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.78 - 1.62 (m, 2H)
52 (実施例 26)	 1-(4-((4-((3-メチル-4-((2-メチル-2<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	537.2	¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 10.6, 16.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.09 - 3.87 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.83 (m, 2H)

【 0 6 0 7 】

10

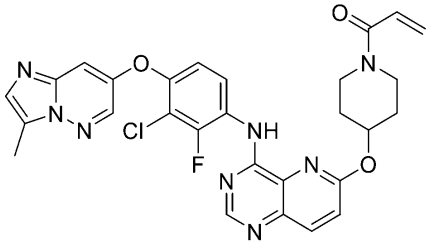
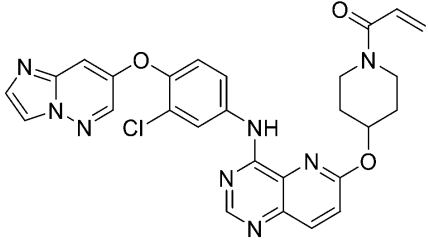
20

30

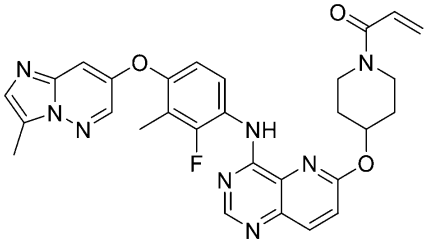
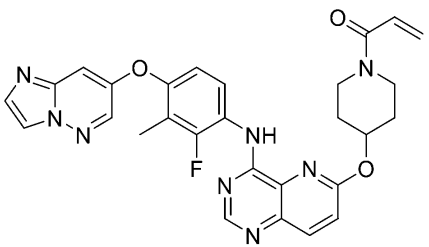
40

50

【表 2 - 6】

53 (実施例 26)	 1-(4-((4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	575.2	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.51 - 12.09 (m, 2H), 9.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 10.5, 16.7 Hz, 2H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 2H), 4.07 - 3.83 (m, 2H), 3.61 - 3.36 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H)
54 (実施例 26)	 1-(4-((4-((3-クロロ-4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	543.3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.36 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.93 - 5.85 (m, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 4.04 - 3.80 (m, 2H), 3.74 - 3.40 (m, 2H), 2.22 - 1.99 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 2H)

【表 2 - 7】

55 (実施例 26)	 1-(4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチルイミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン-7-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	555.3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.23 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 2H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.73 - 5.65 (m, 2H), 4.07 - 3.85 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 2.30 - 2.02 (m, 9H), 1.80 - 1.62 (m, 2H)
56 (実施例 26)	 1-(4-((4-((2-フルオロ-4-(イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン-7-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	541.32	¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.31 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 2.1, 16.9 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 2.0, 10.7 Hz, 1H), 5.70 - 5.61 (m, 1H), 4.12 - 3.90 (m, 2H), 3.65 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.91 (s, 2H)

【 0 6 0 9 】

10

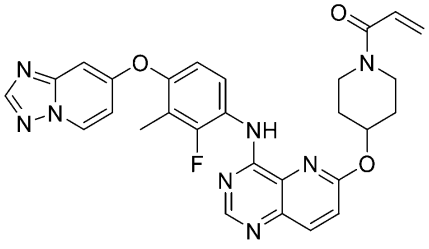
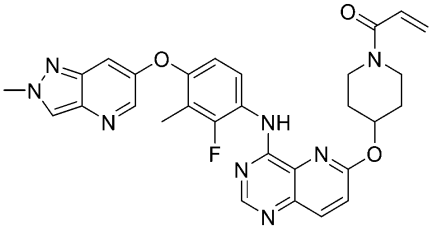
20

30

40

50

【表 2 - 8】

57 (実施例 26)	 1-(4-((4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	541.3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 2.7, 7.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.81 (m, 2H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 2H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 3.63 - 3.33 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 5H), 1.72 (s, 2H)
58 (実施例 26)	 1-(4-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 2H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 2.6, 10.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.09 - 3.86 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H)

【 0 6 1 0 】

10

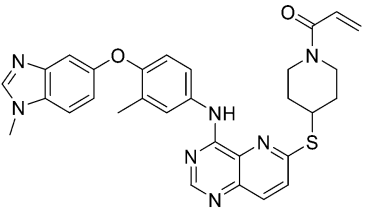
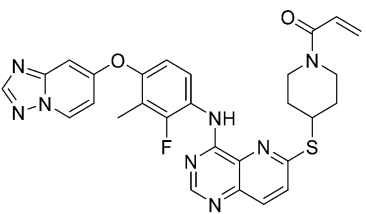
20

30

40

50

【表 2 - 9】

59 (実施例 28)	 1-(4-((4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)チオ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 6.0, 3.4 Hz, 2H), 1.90 (ddt, J = 14.2, 9.5, 4.7 Hz, 2H)
60 (実施例 28)	 1-(4-((4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-<i>a</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)チオ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	557.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.91 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 2H)

【 0 6 1 1】

10

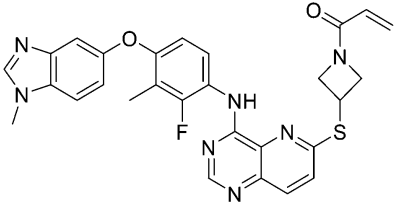
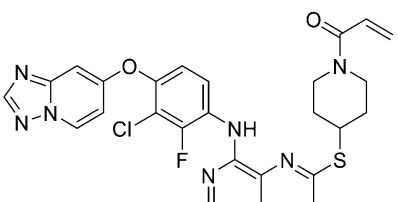
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

61 (実施例 28)	 1-(3-((4-((2-フルオロ-3-メチル-4- ((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)チオ)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	542.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 2H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, <i>J</i> = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H)
62 (実施例 28)	 1-(4-((4-((1,2,4)トリアゾロ[1,5-<i>a</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)チオ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	577.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 9.06 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (dd, <i>J</i> = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, <i>J</i> = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.51 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.34 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H)

【 0 6 1 2 】

10

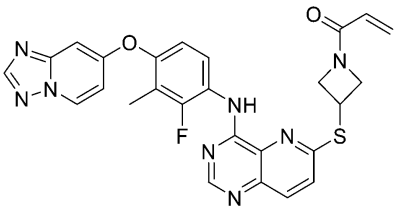
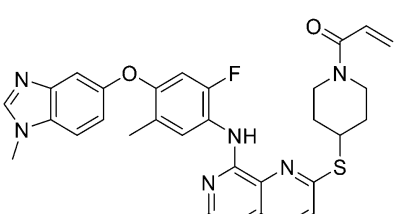
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

63 (実施例 28)	 1-(3-((4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)チオ)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	529.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.87 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.68 (tt, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 2.1 Hz, 3H)
64 (実施例 28)	 1-(4-((4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)チオ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	570.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.23 (tt, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.19 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 2H)

【 0 6 1 3 】

10

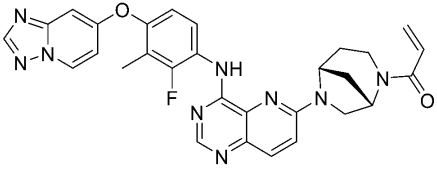
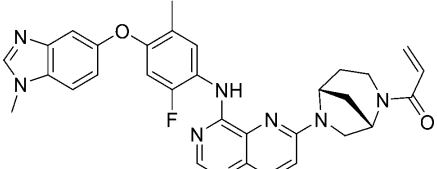
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

65 (実施例 29)	 1-((1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (s, 1H), 8.84 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 7.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.71 - 6.51 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 5.00 - 4.45 (m, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.36 - 2.85 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 2.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 2.05 - 1.81 (m, 2H)
66 (実施例 29)	 1-((1S,5R)-6-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.95 - 4.42 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.53 (m, 2H), 3.32 - 2.86 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.77 (m, 2H)

【 0 6 1 4】

10

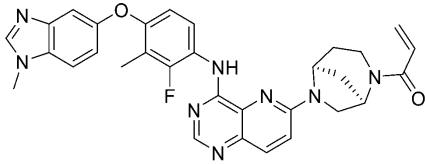
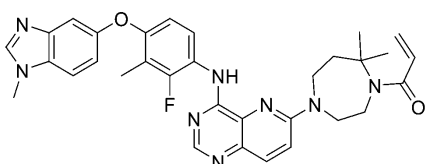
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

67 (実施例 29)	 1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-6-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.70 - 6.51 (m, 1H), 6.35 - 6.29 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 4.93 - 4.45 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 - 3.58 (m, 1H), 3.35 - 2.86 (m, 1H), 2.28 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.80 (m, 2H)
68 (実施例 29)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-7,7-ジメチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	581.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.59 - 8.52 (m, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.59 (dd, <i>J</i> = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.83 (不明確なm, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.29 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.55 (s, 6H)

【 0 6 1 5 】

10

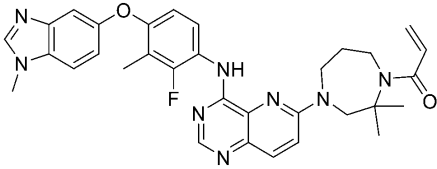
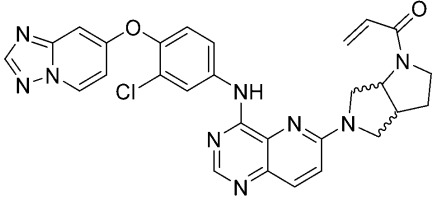
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

69 (実施例 29)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	581.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.61 (s, 6H)
70 (実施例 30)	 1-(5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-<i>a</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-<i>b</i>]ピロール-1(2<i>H</i>)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.47 (m, 2H), 5.75 (dd, J=8.9, 3.3 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.86 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.03 (s, 1H)

【 0 6 1 6 】

10

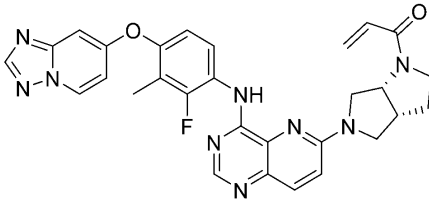
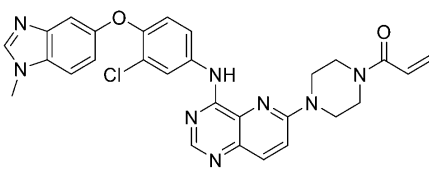
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

71 (実施例 30)	 1-((3aR,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.62 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.47 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.87 (m, 6H), 3.21 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.20 (d, J= 2.1 Hz, 3H), 2.08 (m, 1H)
72 (実施例 30)	 1-(4-(4-((3-クロロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	541.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.7 Hz, 1H), 7.02 (m, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 6H)

【 0 6 1 7 】

10

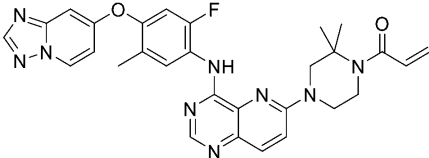
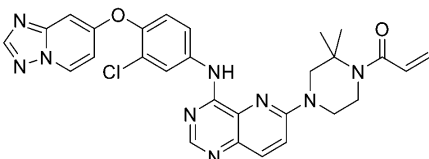
20

30

40

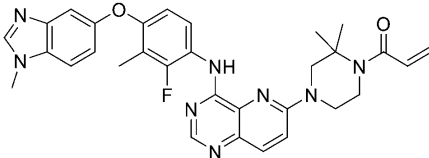
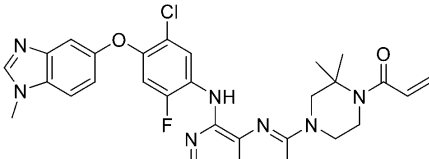
50

【表 2 - 1 6】

73 (実施例 31)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.57 (dd, $J=16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J=16.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J=10.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.84 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.27 (d, 3H), 1.61 (s, 6H)
74 (実施例 31)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, $J=7.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.58 (dd, $J=16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J=16.8, 10.6$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J=10.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J=10.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.87 (m, 4H), 1.63 (s, 6H)

【 0 6 1 8 】

【表 2 - 1 7】

75 (実施例 31)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	567.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.57 (m, 2H), 7.98 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (m, 5H), 2.29 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H)
76 (実施例 31)	 1-(4-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	587.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.94 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.79 (d, J=11.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (t, J=3.8 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H)

【 0 6 1 9】

10

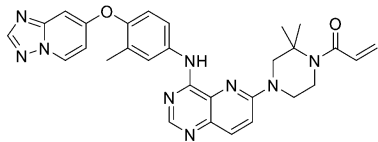
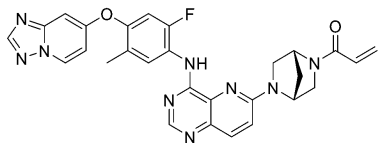
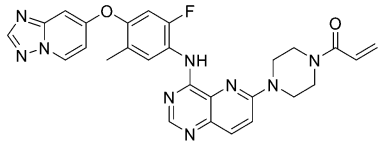
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

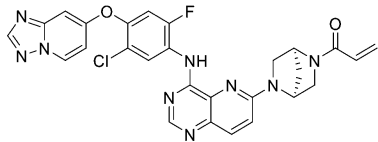
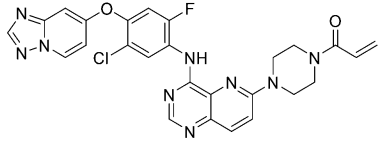
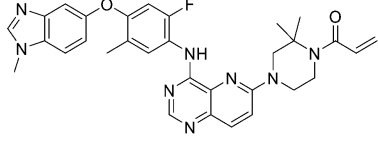
77 (実施例 31)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	536.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.62, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=17.2, 9.0 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H) 3.89 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)	10
78 (実施例 30)	 1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05 (m, 1H), 8.88 (dd, J=9.0, 4.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (dd, J=9.2, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.28 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=10.3, 1.9 Hz, 1H), 3.76 (m, 4H) 3.64 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (m, 3H)	20
79 (実施例 30)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	526.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=11.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.64 (dd, J=16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.86 (m, 8H) 2.27 (s, 3H)	30

40

【 0 6 2 0 】

50

【表 2 - 1 9】

80 (実施例 30)	 1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	558.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 9.10 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.39 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.77 (m, 4H) 2.14 (m, 3H)
81 (実施例 30)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	546.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J=10.9, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.64 (dd, J=16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 8H)
82 (実施例 31)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	567.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.63 (m, 2H), 7.98 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.3 Hz, 1H) 7.05 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=11.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.87 (m, 5H), 3.81 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)

【 0 6 2 1】

10

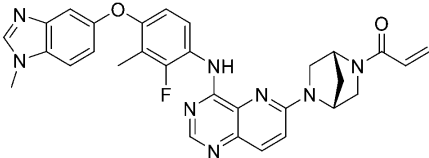
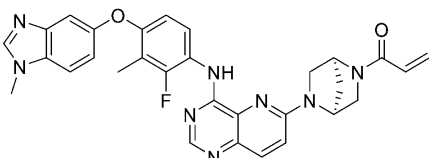
20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

83 (実施例 30)	 1-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i>=2.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i>=8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i>=2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i>=8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i>=16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i>=6.7 Hz, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i>=16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.67 (ddd, <i>J</i>=22.3, 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.01 (s, <i>J</i>=1.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 2.23 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 3H), 2.06 (m, 2H)
84 (実施例 30)	 1-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i>=2.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i>=8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i>=2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i>=8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i>=16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i>=6.7 Hz, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i>=16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.67 (ddd, <i>J</i>=22.3, 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.01 (s, <i>J</i>=1.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 2.23 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 3H), 2.06 (m, 2H)

【 0 6 2 2 】

10

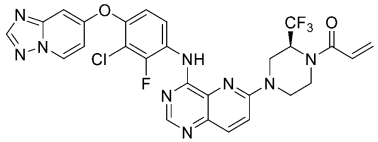
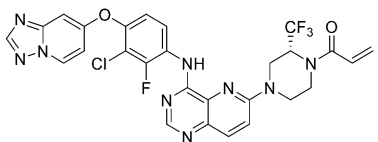
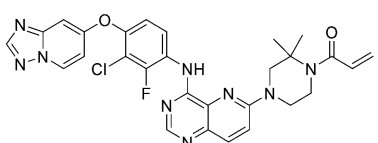
20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

85 (実施例 30)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	614.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (d, J=3.4 Hz, 1H), 9.00 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.45 (dd, J=16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J=10.5 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.57 (m, 4H)
86 (実施例 30)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	614.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (d, J=3.4 Hz, 1H), 9.00 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.45 (dd, J=16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J=10.5 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.57 (m, 4H)
87 (実施例 31)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	574.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (d, J=3.5 Hz, 1H), 9.01 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 6H), 1.62 (s, 6H)

【 0 6 2 3 】

10

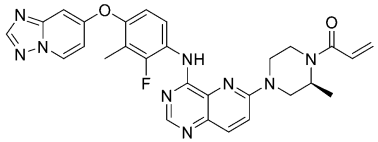
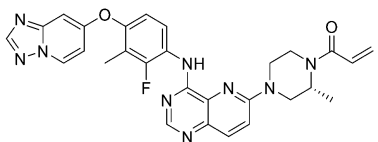
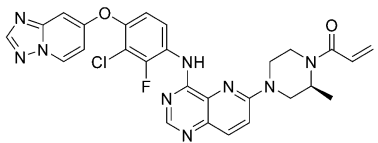
20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

88 (実施例 30)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	540.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J=9.02 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.3, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (dd, J=9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.33 (m, 3H), 3.37 (m, 4H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H)
89 (実施例 30)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	540.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J=9.02 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.3, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (dd, J=9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.33 (m, 3H), 3.37 (m, 4H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H)
90 (実施例 30)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	560.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (d, J=3.4 Hz, 1H), 9.00 (t, J=8.92 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.41 (m, 4H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H)

【 0 6 2 4 】

10

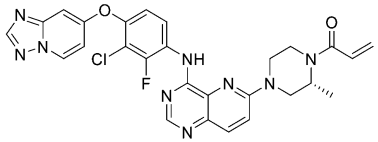
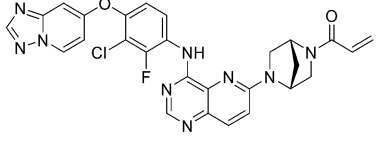
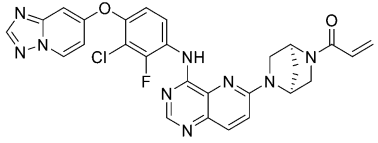
20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

91 (実施例 30)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	560.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (d, J=3.4 Hz, 1H), 9.00 (t, J=8.92 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.41 (m, 4H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H)
92 (実施例 30)	 1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	558.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.13 (m, 1H), 9.00 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.42 (dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.13 (m, 4H)
93 (実施例 30)	 1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	558.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.13 (m, 1H), 9.00 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.42 (dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.13 (m, 4H)

【 0 6 2 5 】

10

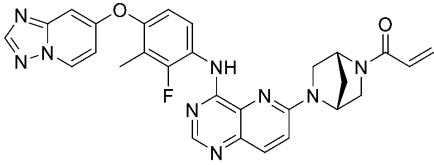
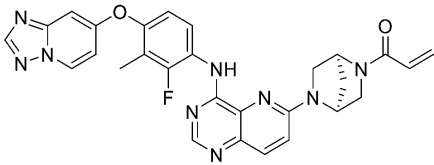
20

30

40

50

【表 2 - 2 4】

94 (実施例 30)	 1-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-<i>a</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i>=9.3 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.55 (dd, <i>J</i>=16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i>=16.9, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i>=16.8, 10.1 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.18 (m, 4H), 2.07 (m, 1H)
95 (実施例 30)	 1-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-<i>a</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i>=9.3 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.55 (dd, <i>J</i>=16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i>=16.9, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i>=16.8, 10.1 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.18 (m, 4H), 2.07 (m, 1H)

【 0 6 2 6 】

10

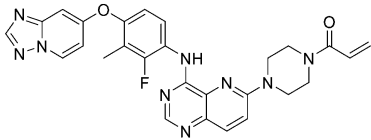
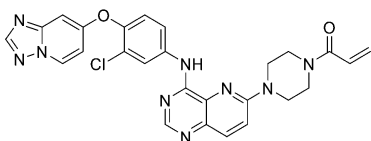
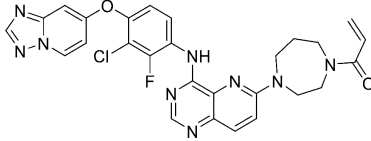
20

30

40

50

【表 2 - 2 5】

96 (実施例 30)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	526.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (m, 1H), 8.81 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.3, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.65 (dd, J=16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, 1H), (m, 1H), 3.85 (m, 8H), 2.21 (m, 3H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 526.2
97 (実施例 30)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	528.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (dd, J=7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.6, 0.8 Hz, 1H), 3.88 (m, 8H)
98 (実施例 30)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	560.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.40 (dd, J=16.6, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 3.96 (m, 6H), 3.58 (m, 2H), 2.16 (m, 2H)

【 0 6 2 7 】

10

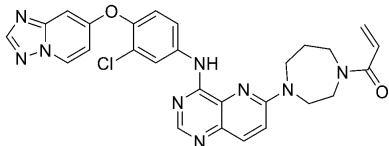
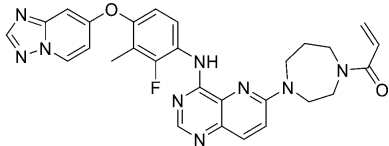
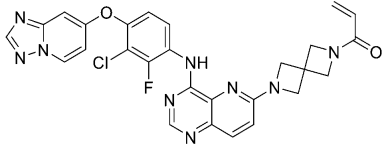
20

30

40

50

【表 2 - 2 6】

99 (実施例 30)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	542.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.45 (m, 3H), 8.12 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.10 (dd, J=16.6, 2.5 Hz, 1H), 5.65 (dd, J=10.3, 2.5 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.82 (m, 5H), 3.52 (m, 3H)
100 (実施例 30)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	540.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.12 (m, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 3.92 (m, 6H), 3.57 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 2.15 (m, 2H)
101	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	558.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (m, 1H), 8.98 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.38 (dd, J=17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, J=17.0, 10.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.41 (m, 8H)

【 0 6 2 8】

10

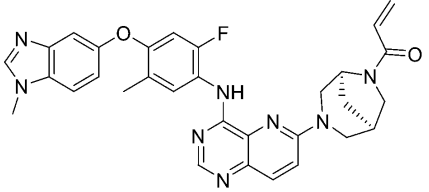
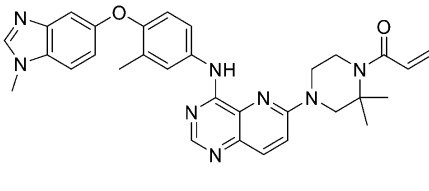
20

30

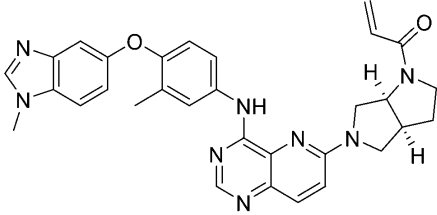
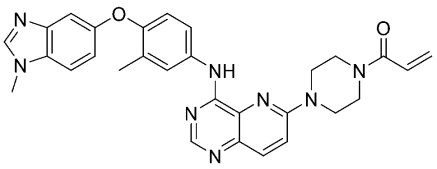
40

50

【表 2 - 2 7】

102 (実施例 33)	 1-((1R,5S)-3-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.90	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.68 - 8.55 (m, 2H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.61 - 6.33 (m, 2H), 5.77 - 5.63 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.55 - 4.08 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.28 (m, 3H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.71 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 1H).
103 (実施例 33)	 1-(2,2-ジメチル-4-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	549.30	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 - 8.56 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2fH), 7.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 7H), 2.34 (s, 2H), 1.61 (s, 6H).

【表 2 - 2 8】

104 (実施例 33)	 <i>rac</i>-1-((3<i>aR</i>,6<i>aR</i>)-5-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-<i>b</i>]ピロール-1(2<i>H</i>)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	547.30	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 - 9.14 (m, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 3H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 10.8, 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.56 (m, 1H), 6.26 - 6.13 (m, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 4.83 - 4.49 (m, 1H), 4.21 - 3.79 (m, 5H), 3.79 - 3.47 (m, 3H), 3.29 - 3.00 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.78 (m, 1H).
105 (実施例 33)	 1-(4-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	521.30	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 9.0, 5.3 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.17 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 7H), 3.78 - 3.67 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).

【 0 6 3 0 】

10

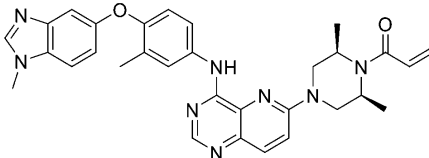
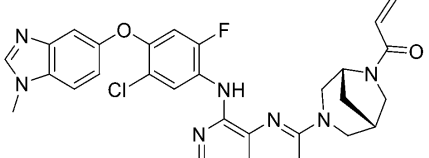
20

30

40

50

【表 2 - 2 9】

106 (実施例 33)	 1-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-2,6-ジメチル-4-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	549.30	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 - 8.56 (m, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, <i>J</i> = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (dd, <i>J</i> = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
107 (実施例 33)	 1-((1<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	585.30	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 - 9.02 (m, 1H), 8.92 - 8.85 (m, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.03 - 7.84 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 6.63 - 6.28 (m, 2H), 5.77 - 5.63 (m, 1H), 4.92-4.08 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.49 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.94 - 2.72 (m, 1H), 2.28 - 1.80 (m, 2H).

【 0 6 3 1 】

10

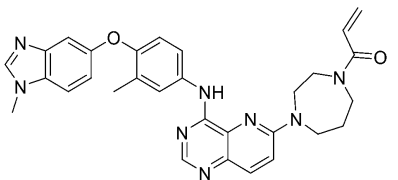
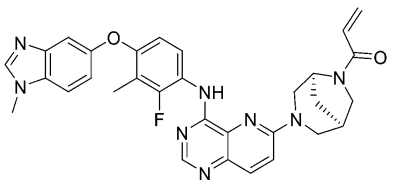
20

30

40

50

【表 2 - 3 0】

108 (実施例 33)	 1-(4-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	535.3	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 - 7.72 (m, 3H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (dt, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.63 (m, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.4 Hz, 0.5H), 5.85 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 0.5H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 0.5H), 5.45 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 0.5H), 4.16 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 5H), 3.77 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.51 (dt, <i>J</i> = 18.0, 6.0 Hz, 2H), 2.25 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 1.98 - 1.79 (m, 3H).
109 (実施例 33)	 1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.30	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.60 - 8.56 (m, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.66 - 6.31 (m, 2H), 5.86 - 5.53 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.63 - 4.11 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.33 (m, 3H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.73 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 3H), 2.25 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H).

【 0 6 3 2】

10

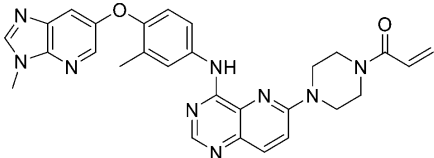
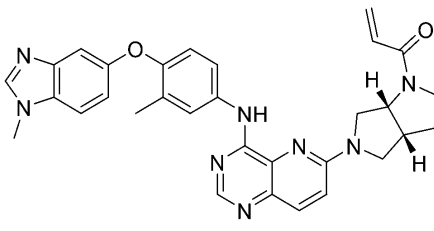
20

30

40

50

【表 2 - 3 1】

110 (実施例 33)	 1-(4-(4-((3-メチル-4-((3-メチル-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	521.75	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 6.17 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 7H), 3.75 - 3.71 (m, 4H), 2.29 (s, 3H).
111 (実施例 33)	 1-((3<i>aR</i>,6<i>aR</i>)-5-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-<i>b</i>]ピロール-1(2<i>H</i>)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	547.30	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 - 9.14 (m, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 3H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 10.8, 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, ¹H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.56 (m, 1H), 6.26 - 6.13 (m, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 4.87 - 4.49 (m, 1H), 4.22 - 3.80 (m, 5H), 3.80 - 3.47 (m, 4H), 3.25 - 3.03 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 1H).

【 0 6 3 3 】

10

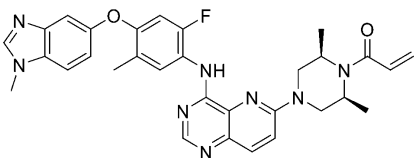
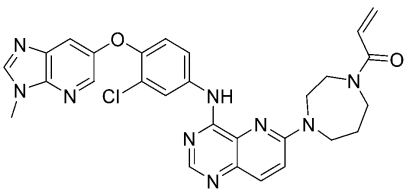
20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

112 (実施例 33)	 1-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	567.30	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (dd, <i>J</i> = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
113 (実施例 33)	 1-(4-(4-((3-クロロ-4-((3-メチル-3<i>H</i>-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	556.15	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 2H), 7.70 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (ddd, <i>J</i> = 26.8, 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.4 Hz, 0.5H), 5.84 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 0.5H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 0.5H), 5.44 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 0.5H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 5H), 3.77 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.51 (dt, <i>J</i> = 18.4, 6.0 Hz, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H).

【 0 6 3 4】

10

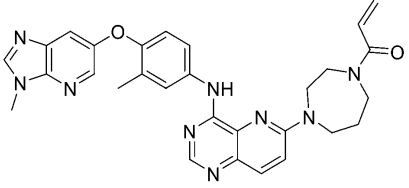
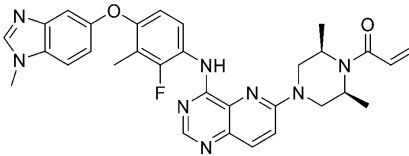
20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

114 (実施例 33)	 1-(4-(4-((3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	536.30	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 - 9.18 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.92 - 7.74 (m, 3H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.63 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 0.5 H), 5.84 (dd, J = 16.7, 2.1 Hz, 0.5H), 5.65 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 0.5H), 5.45 (d, J = 10.7 Hz, 0.5H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 5H), 3.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.51 (dt, J = 17.9, 6.0 Hz, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 2H).
115 (実施例 33)	 1-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	567.30	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.61 - 8.54 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【 0 6 3 5】

10

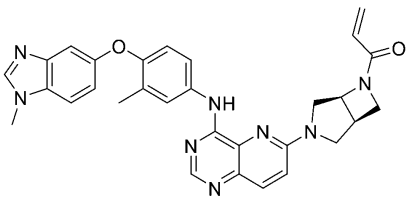
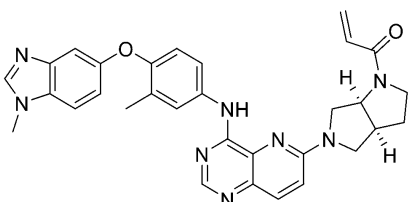
20

30

40

50

【表 2 - 3 4】

116 (実施例 33)	 1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	533.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 - 9.24 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 0.5H), 6.27 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 0.5H), 6.13 (ddd, J = 21.0, 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.81 - 5.57 (m, 0.5H), 5.25 - 5.18 (m, 0.5H), 5.01 - 4.93 (m, 0.5H), 4.50 - 4.26 (m, 2.5H), 4.15 - 4.07 (m, 0.5H), 3.92 (d, 0.5H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 10.2, 3.7 Hz, 0.5H), 3.42 - 3.23 (m, 3H), 2.25 (s, 3H).
117 (実施例 33)	 1-((3<i>aS</i>,6<i>aS</i>)-5-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-<i>b</i>]ピロール-1(2<i>H</i>)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	547.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 - 7.69 (m, 3H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.28 - 6.82 (m, 4H), 6.79 - 6.51 (m, 1H), 6.32 - 6.07 (m, 1H), 5.86 - 5.57 (m, 1H), 4.88 - 4.48 (m, 1H), 4.25 - 3.52 (m, 8H), 2.33 - 1.66 (m, 4H).

【 0 6 3 6 】

10

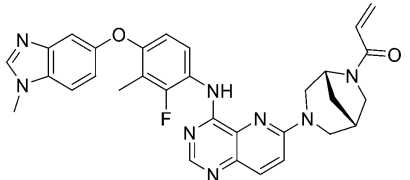
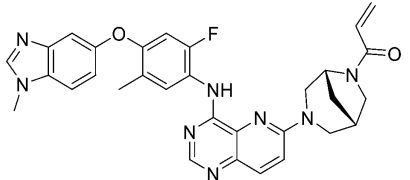
20

30

40

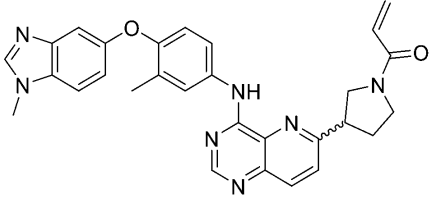
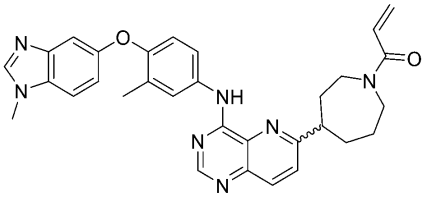
50

【表 2 - 3 5】

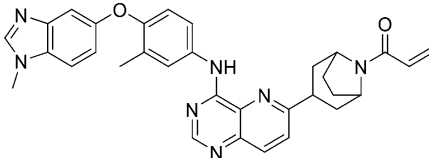
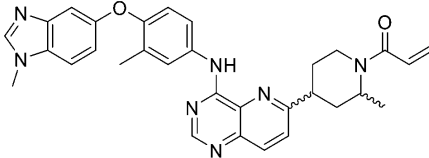
118 (実施例 33)	 1-((1S,5R)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.30	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.61 - 8.44 (m, 2H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.33 (m, 2H), 5.82 - 5.60 (m, 1H), 4.84 - 4.83 (m, 1H), 4.57 - 4.12 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 - 3.50 (m, 2H), 3.38 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 1H), 2.98 - 2.75 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 1H).
119 (実施例 33)	 1-((1S,5R)-3-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.3	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 2H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.61 - 6.31 (m, 2H), 5.79 - 5.61 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.54 - 4.25 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.26 - 3.07 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H).

【 0 6 3 7 】

【表 2 - 3 6】

120 (実施例 34)	 <i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	506.3	¹H NMR δ ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 7.97 - 7.72 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (ddd, J = 29.4, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.60 (m, 6H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).
121 (実施例 34)	 1-(4-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	534.20	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.78 - 9.70 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.72 (m, 2H), 6.15 (ddd, J = 16.6, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 5.78 - 5.63 (m, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 3.96 - 3.44 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 2.23 - 1.64 (m, 6H).

【表 2 - 3 7】

122 (実施例 35)	 1-(3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	546.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.78 - 9.64 (m, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 1H), 8.24 - 7.97 (m, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.84 - 6.71 (m, 1H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 4.77 - 4.45 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.14 - 1.87 (m, 8H)
123 (実施例 35)	 1-(2-メチル-4-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	533.90	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 - 8.97 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.58 (m, 1H), 6.44 - 6.26 (m, 1H), 5.80 - 5.64 (m, 1H), 5.30 - 3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.28 - 2.94 (m, 1H), 2.42 - 1.74 (m, 7H), 1.51 - 1.20 (m, 3H).

【 0 6 3 9 】

10

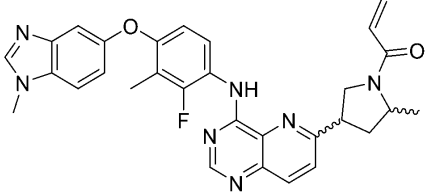
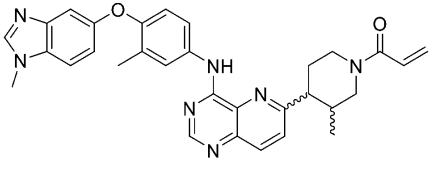
20

30

40

50

【表 2 - 3 8】

124 (実施例 35)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.30	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.37 - 9.14 (m, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.56 - 8.30 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.63 - 6.31 (m, 2H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.65 - 3.90 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), j3.76 - 3.64 (m, 1H), 2.96 - 2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 - 1.97 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 3H).
125 (実施例 35)	 1-((3<i>RS</i>,4<i>R</i>[*])-3-メチル-4-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	534.30	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 - 8.97 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.48 (m, 1H), 6.39 - 6.29 (m, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 5.08 - 4.56 (m, 1H), 4.38 - 3.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 - 3.06 (m, 2H), 3.01 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.25 (m, 6H), 2.12 - 1.82 (m, 1H), 0.92 - 0.63 (m, 3H).

【 0 6 4 0 】

10

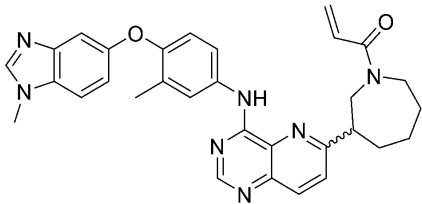
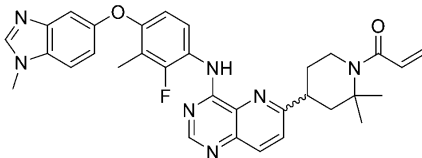
20

30

40

50

【表 2 - 3 9】

126 (実施例 35)	 1-(3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	534.30	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.34 - 8.88 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.93 - 7.53 (m, 4H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.69 - 6.60 (m, 1H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 5.77 - 5.68 (m, 1H), 4.35 - 4.05 (m, 1H), 3.96 - 3.58 (m, 5H), 3.57 - 3.19 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 1.46 (m, 7H).
127 (実施例 35)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.30	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 4H), 3.47 (ddd, J = 13.6, 8.7, 3.8 Hz, 1H), 3.35 (ddt, J = 13.0, 9.7, 4.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 13.8, 2.7 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

【 0 6 4 1 】

10

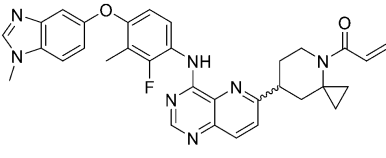
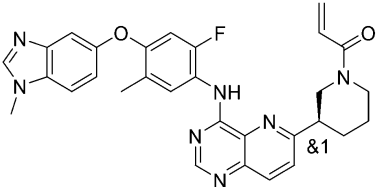
20

30

40

50

【表 2 - 4 0】

128 (実施例 35)	 1-(7-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.30	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.54 - 1.33 (m, 3H), 1.21 - 1.09 (m, 1H), 0.86 - 0.74 (m, 2H).
129 (実施例 37)	 <i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.28 - 9.35 (m, 1H), 9.07 - 8.66 (m, 2H), 8.66 - 8.46 (m, 1H), 8.41 - 8.10 (m, 1H), 7.84 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.42 - 6.08 (m, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 4.80 - 4.16 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 - 3.43 (m, 2H), 3.37 - 2.80 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 1H).

【 0 6 4 2 】

10

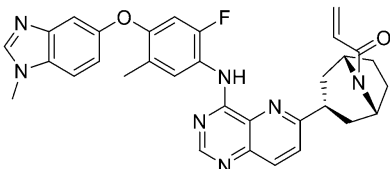
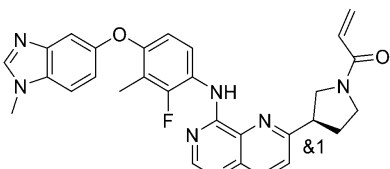
20

30

40

50

【表 2 - 4 1】

130 (実施例 37)	 <i>rac</i>-1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.53 - 9.37 (m, 1H), 8.86 - 8.78 (m, 1H), 8.72 - 8.47 (m, 1H), 8.44 - 8.28 (m, 1H), 7.84 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.83 - 6.72 (m, 1H), 6.63 - 6.51 (m, 1H), 6.49 - 6.34 (m, 1H), 5.83 - 5.66 (m, 1H), 5.04 - 4.78 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H), 3.71 - 3.23 (m, 1H), 2.74 - 2.39 (m, 1H), 2.32 (s, 4H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 3H).
131 (実施例 37)	 <i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	524.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.24 (s, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.44 (td, <i>J</i> = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.75 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.55 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.0, 4.6 Hz, 1H), 6.43 (dt, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dt, <i>J</i> = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.64 (m, 1H), 2.60 - 2.43 (m, 2H), 2.38 - 2.18 (m, 4H).

【 0 6 4 3 】

10

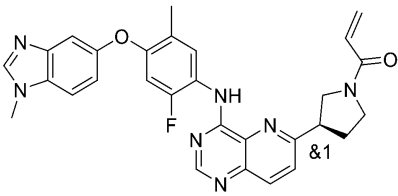
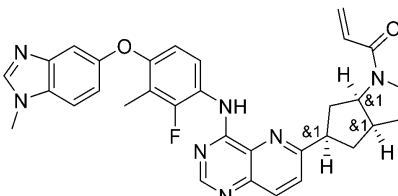
20

30

40

50

【表 2 - 4 2】

132 (実施例 37)	 <i>rac</i>- (R)-1-(3-(4-((2-フルオロ-5-メチ ル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ア ミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イ ル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エ ン-1-オン	524.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 6.51 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.1, 4.3 Hz, 1H), 6.40 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 - 3.62 (m, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 1H).
133 (実施例 37)	 <i>rac</i>-1-((3<i>aR</i>,5<i>R</i>,6<i>aR</i>)-5-(4-((2-フル オロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベ ンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキ シ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピ リミジン-6-イル)ヘキサヒドロシク ロペンタ[<i>b</i>]ピロール-1(2<i>H</i>)-イル)プ ロパ-2-エン-1-オン	564.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 - 9.28 (m, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.61 - 6.32 (m, 2H), 5.73 - 5.63 (m, 1H), 4.75 - 4.42 (m, 1H), 4.19 - 3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.63 - 3.43 (m, 1H), 3.08 - 2.67 (m, 2H), 2.50 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H), 2.24 - 1.85 (m, 4H).

【 0 6 4 4 】

10

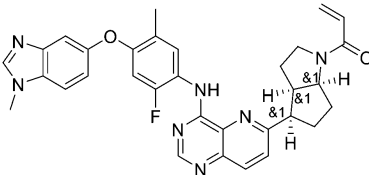
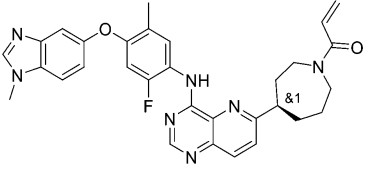
20

30

40

50

【表 2 - 4 3】

134 (実施例 37)	 <i>rac</i>-1-((3<i>aR</i>,4<i>R</i>,6<i>aS</i>)-4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[<i>b</i>]ピロール-1(2<i>H</i>)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 - 9.21 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.57 - 6.32 (m, 2H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 4.73 - 4.48 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 3.39 - 3.17 (m, 1H), 2.57 - 2.26 (m, 4H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.50 (m, 2H).
135 (実施例 36)	 <i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 - 9.19 (m, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.50 (td, <i>J</i> = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 16.5, 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 42.0, 8.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, <i>J</i> = 5.8, 2.2 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 1H), 6.48 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.38 - 3.25 (m, 1H), 2.31 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.23 - 1.95 (m, 3H), 1.95 - 1.76 (m, 1H).

【 0 6 4 5 】

10

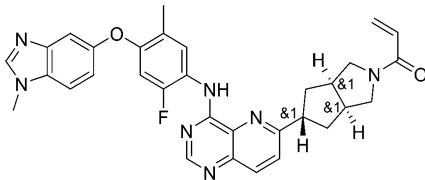
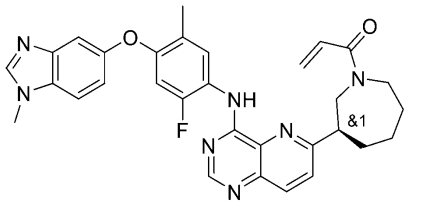
20

30

40

50

【表 2 - 4 4】

136 (実施例 36)	 1-((3aR,5s,6aS)-5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.2	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.32 - 9.15 (m, 1H), 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 6.38 - 6.28 (m, 1H), 5.72 - 5.59 (m, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.43 (m, 5H), 3.17 - 2.78 (m, 2H), 2.54 - 2.23 (m, 6H), 2.17 - 1.76 (m, 3H).
137 (実施例 36)	 <i>rac</i>-(R)-1-(3-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.37 - 9.14 (m, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 6.51 - 6.32 (m, 1H), 5.87 - 5.60 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.91 - 3.68 (m, 4H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 3.37 - 3.16 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 3H), 2.17 - 1.93 (m, 4H), 1.93 - 1.74 (m, 1H).

【 0 6 4 6 】

10

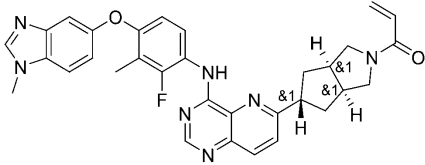
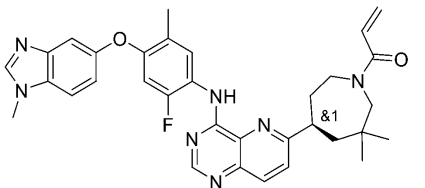
20

30

40

50

【表 2 - 4 5】

138 (実施例 36)	 1-((3aR,5s,6aS)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.2	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 6.44 - 6.34 (m, 1H), 5.74 - 5.64 (m, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 5H), 3.79 - 3.41 (m, 3H), 3.15 - 2.86 (m, 1H), 2.61 - 2.21 (m, 5H), 2.16 - 1.80 (m, 3H).
139 (実施例 36)	 <i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,3-ジメチルアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	580.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (s, 1H), 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.61 - 8.51 (m, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.75 - 6.60 (m, 2H), 6.39 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.72 (ddd, <i>J</i> = 10.5, 4.8, 2.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 3.59 - 3.33 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.62 (m, 4H), 1.11 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).

【 0 6 4 7】

10

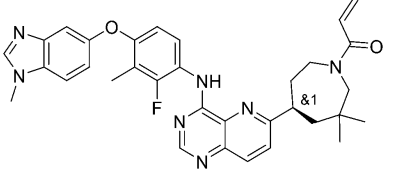
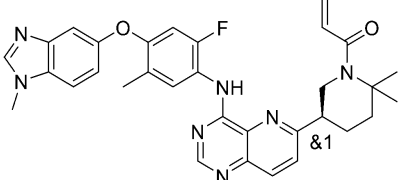
20

30

40

50

【表 2 - 4 6】

140 (実施例 36)	 <i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(5-(4-((2-フルオロ-3-メチ ル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ア ミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イ ル)-3,3-ジメチルアゼパン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン	580.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.80 - 6.62 (m, 2H), 6.41 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 7.3, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (ddd, <i>J</i> = 10.0, 7.3, 2.1 Hz, 1H), 3.99 - 3.67 (m, 5H), 3.60 - 3.35 (m, 1H), 3.33 - 3.17 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 5H), 2.27 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.66 (m, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).
141 (実施例 36)	 <i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(5-(4-((2-フルオロ-5-メチ ル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ア ミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イ ル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-イ ル)プロパ-2-エン-1-オン	566.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.53 (dd, <i>J</i> = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 14.2, 4.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 14.2, 10.0 Hz, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

【 0 6 4 8 】

10

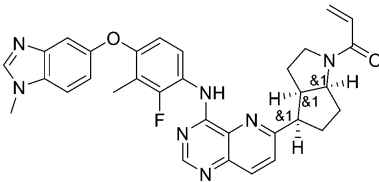
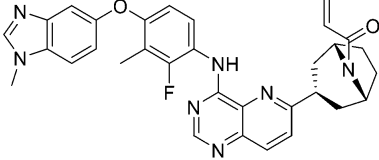
20

30

40

50

【表 2 - 4 7】

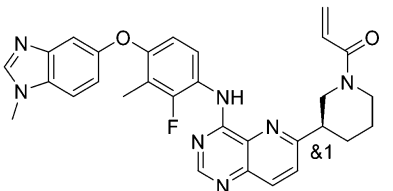
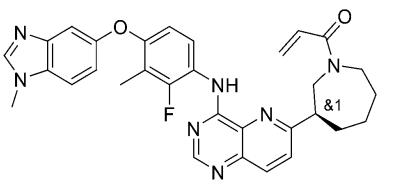
142 (実施例 37)	 <i>rac</i>-1-((3aR,4R,6aS)-4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.39 - 9.34 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 - 8.47 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.68 - 6.28 (m, 2H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 4.81 - 4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.17 (m, 1H), 2.56 - 2.28 (m, 4H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 2H).	10
143 (実施例 37)	 <i>rac</i>-1-((1R,5S)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.40 - 9.18 (m, 1H), 8.86 - 8.62 (m, 1H), 8.61 - 8.36 (m, 1H), 8.19 - 7.96 (m, 1H), 7.84 - 7.56 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 1H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 5.75 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.80 (m, 1H), 4.67 - 4.43 (m, 1H), 3.86 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.68 - 3.25 (m, 1H), 2.79 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 4.1, 2.2 Hz, 4H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 1H).	20

30

40

【 0 6 4 9 】

【表 2 - 4 8】

144 (実施例 37)	 <i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((2-フルオロ-3-メチ ル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ア ミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イ ル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エ ン-1-オン	538.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 - 9.33 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.61 - 8.06 (m, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 6.70 - 6.58 (m, 1H), 6.30 (t, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i> = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.80 - 4.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69 - 3.35 (m, 2H), 3.28 - 2.76 (m, 2H), 2.29 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 2.18 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.61 (m, 2H).
145 (実施例 36)	 <i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((2-フルオロ-3-メチ ル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ア ミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イ ル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン- 1-オン	552.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 - 9.19 (m, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.50 (td, <i>J</i> = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 16.5, 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 42.0, 8.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, <i>J</i> = 5.8, 2.2 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 6.49 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.38 - 3.25 (m, 1H), 2.31 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.23 - 1.95 (m, 3H), 1.95 - 1.77 (m, 1H).

【 0 6 5 0 】

10

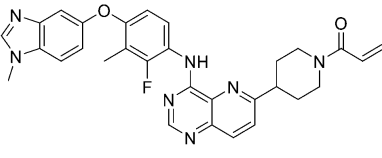
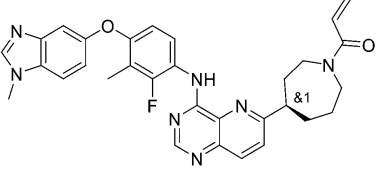
20

30

40

50

【表 2 - 4 9】

146 (実施例 37)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 3.21 (tt, <i>J</i> = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.31 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 2H).
147 (実施例 37)	 <i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.52 - 8.40 (m, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 10.4, 6.8 Hz, 1H), 6.41 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dt, <i>J</i> = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 - 3.52 (m, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 4H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 2H).

【 0 6 5 1】

10

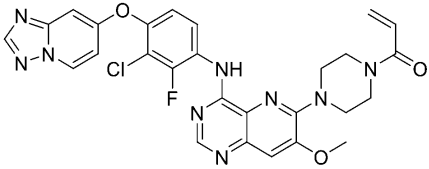
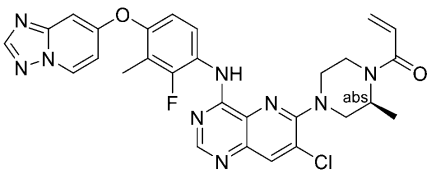
20

30

40

50

【表 2 - 5 0】

148 (実施例 38)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	576.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 - 8.92 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 4H).
149 (実施例 39)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)-7-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	574.1	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.98 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.23 (m, 2H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.15 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

【 0 6 5 2】

10

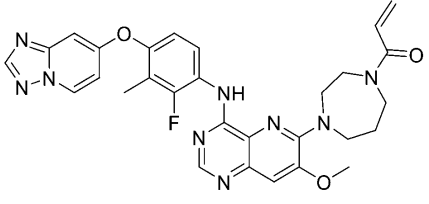
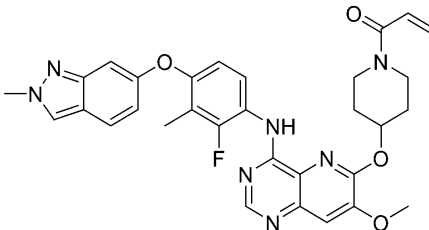
20

30

40

50

【表 2 - 5 1】

150 (実施例 38)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	570.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (dd, J = 18.9, 3.7 Hz, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 1H), 8.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.50 (dt, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.99 (dt, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 6.47 - 6.19 (m, 1H), 5.78 - 5.62 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 8H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 2H).
151 (実施例 40)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	583.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 4H), 4.03 - 3.99 (m, 4H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 5H), 2.07 - 1.94 (m, 2H).

【 0 6 5 3 】

10

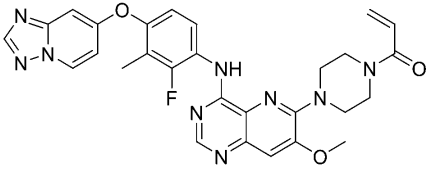
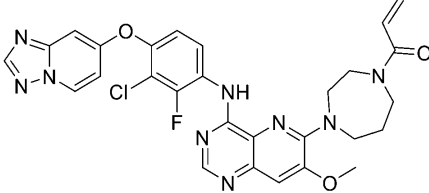
20

30

40

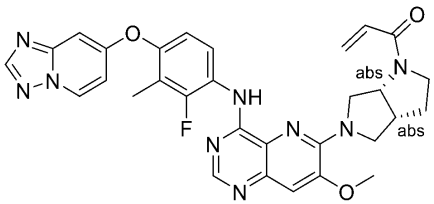
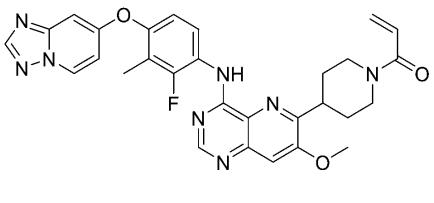
50

【表 2 - 5 2】

152 (実施例 38)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	556.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.79 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).	10
153 (実施例 38)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	590.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 - 7.92 (m, 1H), 7.59 - 7.35 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.42 - 6.21 (m, 1H), 5.76 - 5.62 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 3.88 (m, 5H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H).	20 30

【 0 6 5 4】

【表 2 - 5 3】

154 (実施例 38)	 1-((3aR,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	582.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.72 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.58 - 6.36 (m, 2H), 5.83 - 5.68 (m, 1H), 4.75 - 4.55 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 4.12 - 3.92 (m, 4H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.25 - 3.01 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 4H), 2.17 - 1.84 (m, 1H).
155 (実施例 42)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	555.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.17 - 9.01 (m, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.94 - 6.80 (m, 3H), 6.51 (dd, $J = 16.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 16.8, 10.3$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 2H), 2.24 - 2.17 (m, 3H), 1.80 - 1.76 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H).

【 0 6 5 5 】

10

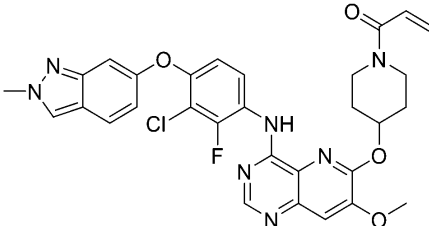
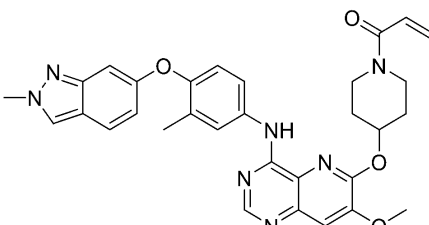
20

30

40

50

【表 2 - 5 4】

156 (実施例 40)	 1-(4-((4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	604.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.76 - 5.69 (m, 1H), 5.60 - 5.50 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 4H), 4.04 - 3.91 (m, 4H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H).
157 (実施例 40)	 1-(4-((7-メトキシ-4-((3-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 5.63 - 5.55 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.00 - 3.78 (m, 4H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 1.95 (m, 4H).

【 0 6 5 6 】

10

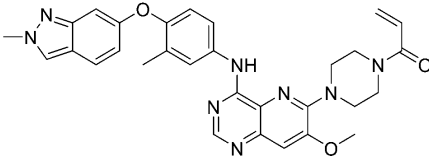
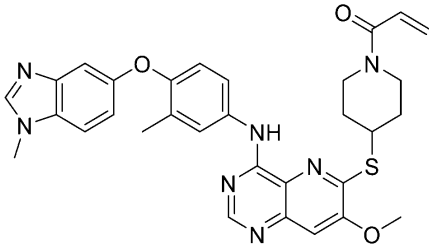
20

30

40

50

【表 2 - 5 5】

158	 1-(4-(7-メトキシ-4-((3-メチル-4-((2-メチル-2<i>H</i>-インダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 2.30 (s, 3H).
159 (実施例 38)	 1-(4-((7-メトキシ-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)チオ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	582.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 5H), 1.90 (dtd, J = 13.1, 9.1, 3.7 Hz, 2H), 1.71 - 1.35 (m, 4H).

【 0 6 5 7】

10

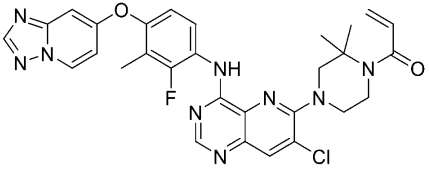
20

30

40

50

【表 2 - 5 6】

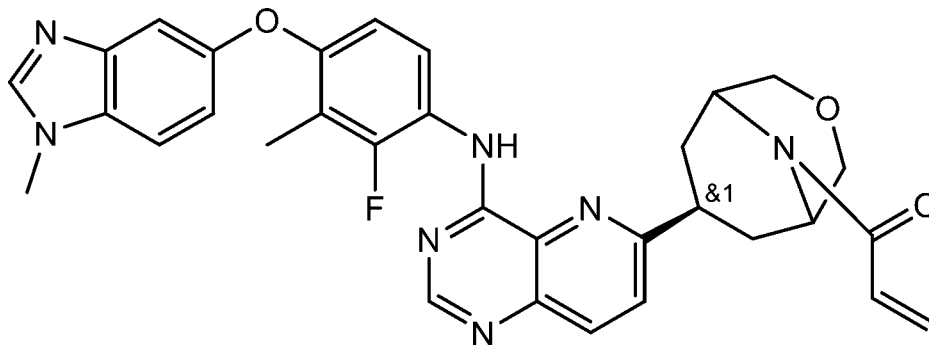
160 (実施例 38)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)-7-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	588.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.79 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.20 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.65 (s, 6H).

10

(実施例 161)

【0658】

【化95】



20

30

1 - (7 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 9 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

ステップ A: 6 - クロロ - N - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (100 mg、0.23 mmol) を含む圧力管に、tert - ブチル 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) - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 6 - エン - 9 - カルボキシレート (121 mg、0.345 mmol)、ジオキサン (2.3 mL)、2 M k - carb 水溶液 (0.345 mL、3 当量) および Pd (PPh₃)₄ (26.6 mg、0.023 mmol) を入れた。混合物をアルゴンで数分間パージし、管を密封した。混合物を 100 °C に 16 時間加熱し、次いで室温に冷却した。次いで混合物を EtOAc / 水で希釈し、EtOAc で抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM から 10 % MeOH - DCM) により、tert - ブチル 7 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6

40

50

－イル)－3－オキサ－9－アザビシクロ [3.3.1] ノナ－6－エン－9－カルボキシレート (91.3 mg、64%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 624.30。

【0659】

ステップB: tert-ブチル7-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)－3－オキサ－9－アザビシクロ [3.3.1] ノナ－6－エン－9－カルボキシレート (91.3 mg、0.146 mmol) を含む圧力管に、メタノール (1.5 mL)、ギ酸アンモニウム (92.3 mg、1.46 mmol) および10% Pd/C (90 mg) を入れた。管を密封し、混合物を75℃に1.5時間加温し、次いで室温に冷却した。混合物をMeOHで希釈し、注射器の末端に取り付けたアクロディスクフィルターに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をEtOAc/10%炭酸カリウム水溶液に溶解し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル7-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)－3－オキサ－9－アザビシクロ [3.3.1] ノナ－9－カルボキシレート (61 mg、67%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 626.35。

【0660】

ステップC: TFA (0.22 g、20当量、1.9 mmol) を、20℃で2時間 tert-ブチル7-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)－3－オキサ－9－アザビシクロ [3.3.1] ノナ－9－カルボキシレート (61 mg、97 μmol) のDCM (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。次いで混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、6-(3-オキサ－9－アザビシクロ [3.3.1] ノナ－7-イル)－N-(2-フルオロ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (43.1 mg、84%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 526.30。

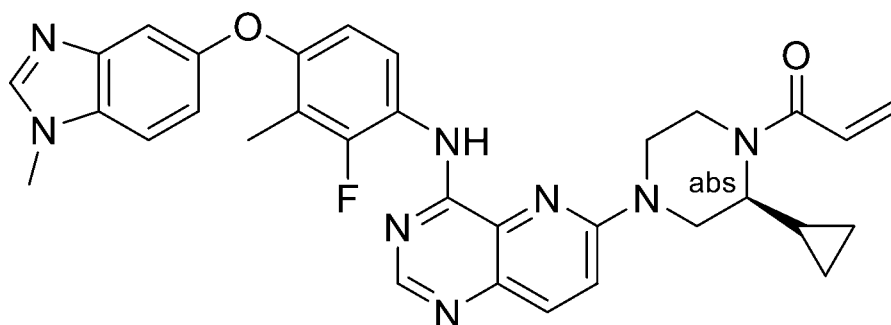
【0661】

ステップD: 塩化アクリロイル (5.9 mg、0.8当量、65 μmol) を、窒素下0℃で30分間6-(3-オキサ－9－アザビシクロ [3.3.1] ノナ－7-イル)－N-(2-フルオロ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (43 mg、1当量、82 μmol) およびDIEA (21 mg、2当量、0.16 mmol) のDCM (0.8 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCMから10% MeOH-DCM) により、1-(7-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)－3－オキサ－9－アザビシクロ [3.3.1] ノナ－9-イル) プロパー-2-エン-1-オン (45 mg、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 - 9.27 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.57 (m, 1H), 6.48 - 6.39 (m, 1H), 5.85 - 5.76 (m, 1H), 5.02 - 4.77 (m, 1H), 4.64 - 4.05 (m, 2H), 4.02 - 3.56 (m, 7H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.59 - 2.39 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 5H). m/z (APCI-pos) M+1 = 580.35。

(実施例162)

【0662】

【化96】



10

(S)-1-(2-cyclopropyl-4-(4-((2-fluoro-3-methyl-4-((1-methyl-1H-benzod[e]imidazol-5-yl)oxy)phenyl)amino)pyridine-3,2-d)pyrimidin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

ステップA: tert-ブチル(S)-2-cyclopropylpiperazine-1-carboxylate (59 mg, 1.5当量、0.26 mmol)を、100℃で16時間6-クロロ-N-(2-fluoro-3-methyl-4-((1-methyl-1H-benzod[e]imidazol-5-yl)oxy)phenyl)pyridine-3,2-d)pyrimidin-4-amin (75 mg, 1当量、0.17 mmol) およびDIEA (67 mg, 3当量、0.52 mmol) のDMSO (1.7 mL) 中攪拌溶液に加え、次いで室温に冷却した。反応液を水とEtOAcとの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより、tert-ブチル(S)-2-cyclopropylpiperazine-1-carboxylate (67 mg, 62%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=625.30。

20

【0663】

ステップB: TFA (0.24 g, 20当量、2.1 mmol)を、20℃で2時間tert-ブチル(S)-2-cyclopropylpiperazine-1-carboxylate (67 mg, 1当量、0.11 mmol) のDCM (1.1 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、(S)-6-(3-cyclopropylpiperazine-1-yl)-N-(2-fluoro-3-methyl-4-((1-methyl-1H-benzod[e]imidazol-5-yl)oxy)phenyl)pyridine-3,2-d)pyrimidin-4-amin (35.5 mg, 63%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=525.30。

30

【0664】

ステップC: 塩化アクリロイル (4.9 mg, 0.8当量、54 μmol)を、窒素下0℃で30分間(S)-6-(3-cyclopropylpiperazine-1-yl)-N-(2-fluoro-3-methyl-4-((1-methyl-1H-benzod[e]imidazol-5-yl)oxy)phenyl)pyridine-3,2-d)pyrimidin-4-amin (36 mg, 1当量、68 μmol) およびDIEA (26 mg, 3当量、0.20 mmol) のDCM (0.8 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより、(S)-1-(2-cyclopropylpiperazine-4-(4-((2-fluoro-3-methyl-4-((1-methyl-1H-benzod[e]imidazol-5-yl)oxy)phenyl)amino)pyridine-3,2-d)pyrimidin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4.9 mg, 0.8当量、54 μmol)を得た。

40

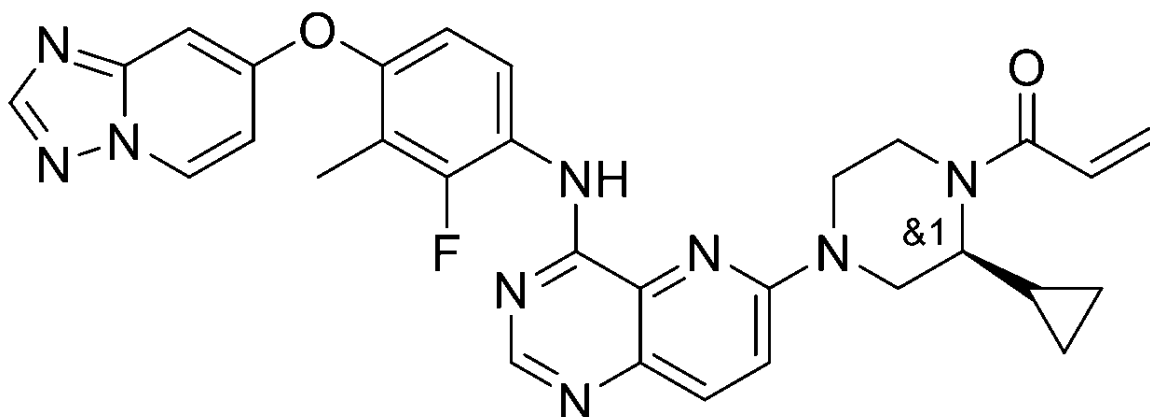
50

ロパー-2-エン-1-オン (21.8 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.68 - 8.42 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 6.36 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.88 - 2.89 (m, 7H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.40 - 1.16 (m, 1H), 0.74 - 0.30 (m, 4H). m/z (APCI-pos) M+1 = 579.30.

(実施例 163)

【0665】

【化97】



rac-1-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d]] ピリミジン-6-イル) -2-シクロプロピルピペラジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: tert-ブチル 2-シクロプロピルピペラジン-1-カルボキシレート (132 mg、2 当量、585 μmol) を、100℃で16時間 N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3, 2-d]] ピリミジン-4-アミン、HCl (134 mg、1 当量、292 μmol) および DIEA (151 mg、4 当量、1.17 mmol) の DMSO (3 mL) 中攪拌溶液に加え、次いで室温に冷却した。混合物を EtOAc で希釈し、ブライン/水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより、rac-tert-ブチル (R) -4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d]] ピリミジン-6-イル) -2-シクロプロピルピペラジン-1-カルボキシレート生成物 (106 mg、59%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 612.30.

【0666】

ステップB: TFA (395 mg、20 当量、3.47 mmol) を、20℃で2時間 tert-ブチル 4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d]] ピリミジン-6-イル) -2-シクロプロピルピペラジン-1-カルボキシレート (106 mg、1 当量、173 μmol) の DCM (1.7 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を EtOAc で希釈し、10% k-carb 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、rac-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6-(3-シクロプロピルピペラジン-1-イル) ピリド [3, 2-d]] ピリミジン-4-アミン (79 mg、89%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 512.20.

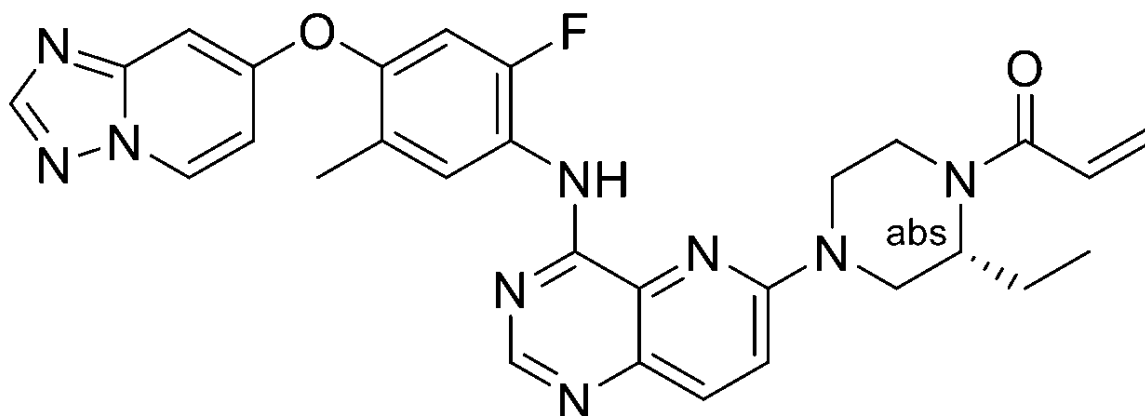
【0667】

ステップC：塩化アクリロイル（6.49mg、1当量、71.7 μ mol）を、窒素下0℃で30分間N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（3-シクロプロピルピペラジン-1-イル）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（36.7mg、1当量、71.7 μ mol）およびDIEA（27.8mg、3当量、215 μ mol）のDCM（0.7mL）中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（DCMから10%MeOH-DCM）により、rac-1-（4-（4-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-シクロプロピルピペラジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン（24.6mg）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.11 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 16.7, 1.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 13.1, 3.6 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.43 - 1.17 (m, 1H), 0.77 - 0.36 (m, 4H). m/z (APCI-pos) M+1 = 566.20.

（実施例164）

【0668】

【化98】



（R）-1-（4-（4-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-5-メチルフェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-エチルピペラジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン

ステップA：tert-ブチル（R）-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート（76mg、2当量、0.36mmol）を、100℃で16時間N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-5-メチルフェニル）-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（75mg、1当量、0.18mmol）およびDIEA（92mg、4当量、0.71mmol）のDMSO（1.7mL）中攪拌溶液に加え、次いで室温に冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、水／ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（DCMから10%MeOH-DCM）により、tert-ブチル（R）-4-（4-（4-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-5-メチルフェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート（74mg、69%

)を得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=600.30$ 。

【0669】

ステップB: TFA (0.42 g、30当量、3.7 mmol) を、20℃で16時間 tert-ブチル (R)-4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート (74 mg、1当量、0.12 mmol) のDCM (1.2 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、(R)-N-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6-(3-エチルピペラジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (62 mg、100%) を得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=500.30$ 。

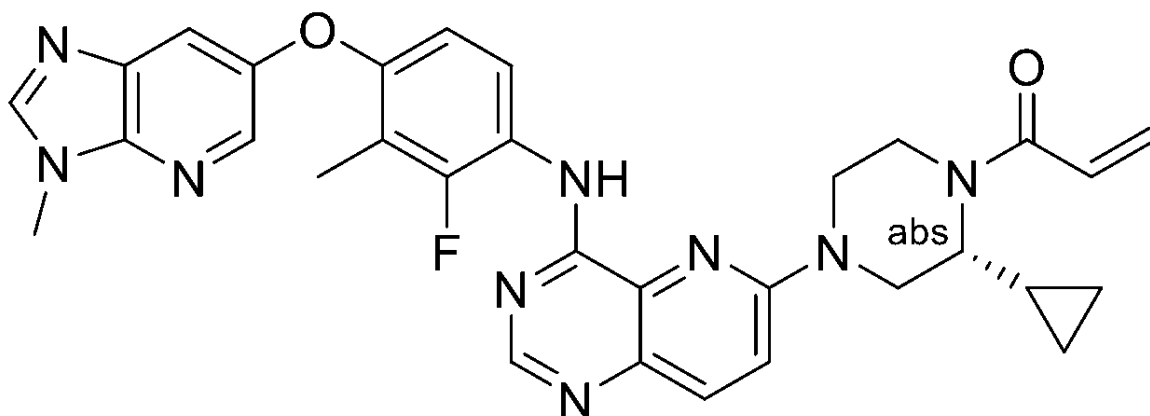
【0670】

ステップC: 塩化アクリロイル (11 mg、1当量、0.12 mmol) を、0℃で30分間 (R)-N-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6-(3-エチルピペラジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (62 mg、1当量、0.12 mmol) およびDIEA (48 mg、3当量、0.37 mmol) のDCM (1.2 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCM から10% MeOH-DCM) により、(R)-1-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-エチルピペラジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (41.5 mg、60%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, $J=6.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.95 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.64 (dd, $J=16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J=10.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.04 - 3.79 (m, 4H), 3.68 - 2.98 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). m/z (APCI-pos) $M+1=554.30$ 。

(実施例165)

【0671】

【化99】



(R)-1-(2-シクロプロピル-4-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-(3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ピペラジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: *tert*-ブチル (R) - 2-シクロプロピルピペラジン-1-カルボキシレート塩酸塩 (90 mg、2当量、0.34 mmol) を、100℃で16時間6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (75 mg、1当量、0.17 mmol) およびDIEA (89 mg、4当量、0.69 mmol) のDMSO (1.7 mL) 中攪拌溶液に加え、次いで室温に冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、ブライン/水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCMから10% MeOH-DCM) により、*tert*-ブチル (R) - 2-シクロプロピル-4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (48.3 mg、45%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 626.35。

【0672】

ステップB: TFA (264 mg、30当量、2.32 mmol) を、20℃で16時間*tert*-ブチル (R) - 2-シクロプロピル-4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (48.3 mg、1当量、77.2 μmol) のDCM (0.8 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、(R) - 6-(3-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (34.5 mg、85%) を得た。この物質を次のステップに直接用いた。

【0673】

ステップC: 塩化アクリロイル (5.94 mg、1当量、65.6 μmol) を、窒素下0℃で30分間(R) - 6-(3-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (34.5 mg、1当量、65.6 μmol) およびDIEA (25.5 mg、3当量、197 μmol) のDCM (0.7 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCMから10% MeOH-DCM) により、(R) - 1-(2-シクロプロピル-4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン (24.4 mg、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 - 8.98 (m, 1H), 8.66 - 8.57 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.36 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.02 - 3.00 (m, 7H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45 - 1.13 (m, 1H), 0.77 - 0.33 (m, 4H). m/z (APCI-pos) M+1 = 580.30.

(実施例166)

【0674】

10

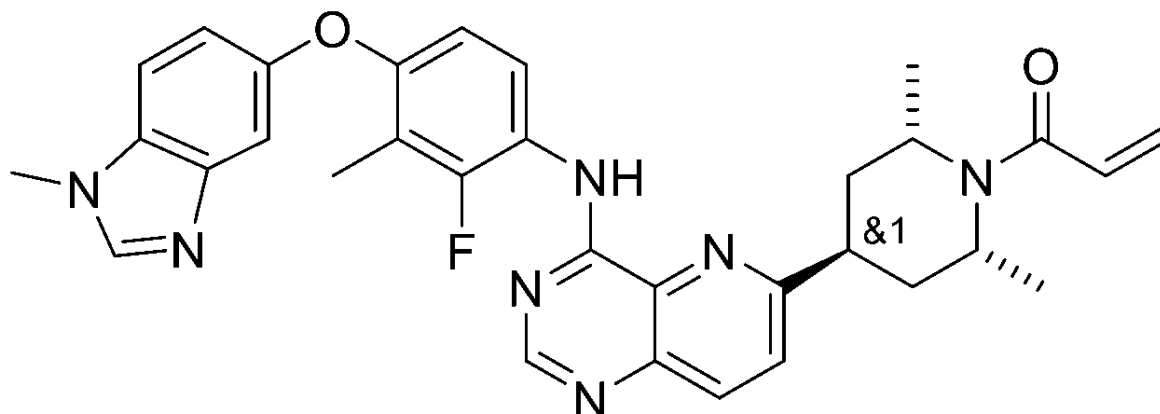
20

30

40

50

【化100】



10

1-((2R, 4SR, 6S)-4-(4-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン

ステップA: (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン)ビス[2-(2-ピリジニル-kN)フェニル-kC]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(1.6mg、1.7μmol)、(SP-4-2)-[4, 4'-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-2, 2'-ビピリジン-kN1, kN1']ジブロモニックル(4.2mg、8.6μmol)、キヌクリジン(26mg、0.23mmol)、フタルイミド(3.8mg、0.026mmol)および6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.11mmol)を含む8mLのバイアル中、DMA(1mL)に溶解した。8mLの別のバイアルに、窒素下5, 7-ジ-tert-ブチル-3-フェニル-3-(テトラフルオロ-15-ボラネイル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-3-イウム-2-イド(95mg、0.24mmol)、tert-ブチル(2S, 4r, 6R)-4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート(53mg、0.23mmol)および乾燥MTBE(1mL)を加えた。1分撹拌した後、ピリジン(19μL、0.23mmol)を加え、混合物を5分間激しく撹拌した。次いでこの混合物を注射器中に入れ、アクロディスクに通して最初のバイアル中に濾過した。このバイアルを密栓し、窒素で数分間パージし、パラフィルムで被覆し、光反応器中450nm光で4時間照射した(強度100%、撹拌750rpm、最大速度のファン)。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで数回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCMから10%MeOH-DCM)により、tert-ブチル(2R, 4SR, 6S)-4-(4-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート(32mg、45%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=612.40。

20

30

40

【0675】

ステップB: TFA(0.17g、30当量、1.5mmol)を、20℃で5時間tert-ブチル(2R, 4SR, 6S)-4-(4-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート(30mg、1当量、49μmol)のDCM(0.5mL)中撹拌溶液に加えた。次いで混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、6-((2R, 4SR, 6S)-2, 6-

50

ージメチルピペリジン-4-イル)-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(24mg、96%)を得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=512.30$ 。

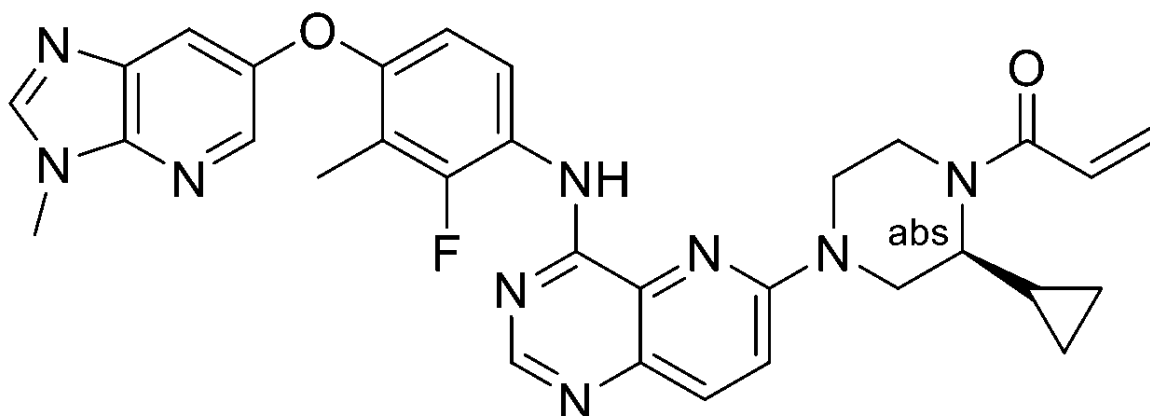
【0676】

ステップC：塩化アクリロイル(3.4mg、0.8当量、38 μ mol)を、窒素下0℃で30分間6-((2R,4SR,6S)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル)-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(24mg、1当量、47 μ mol)およびDIEA(18mg、3当量、0.14mmol)のDCM(0.5mL)中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCMから10%MeOH-DCM)により、1-((2R,4SR,6S)-4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(12mg、45%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 9.42 - 9.25 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 - 8.43 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.80 - 6.62 (m, 2H), 6.43 - 6.31 (m, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 5.21 - 4.32 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 - 2.99 (m, 1H), 2.57 - 1.90 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 1.54 - 1.38 (m, 6H). m/z (APCI-pos) $M+1=566.30$. この物質はジアステレオマー6:1比であった。

(実施例167)

【0677】

【化101】



(S)-1-(2-シクロプロピル-4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

ステップA：(S)-2-シクロプロピルピペラジン塩酸塩(86mg、2.5当量、0.43mmol)を、100℃で16時間6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(75mg、1当量、0.17mmol)およびDIEA(0.11g、5当量、0.86mmol)のDMSO(1.7mL)中攪拌溶液に加え、次いで室温に冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、ブライン/水次いで10%k-carb水溶液(2×)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、

減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（DCMから20%MeOH/DCM）により、（S）-6-（3-シクロプロピルピペラジン-1-イル）-N-（2-フルオロ-3-メチル-4-（（3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル）オキシ）フェニル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（34.3mg、38%）を得た。 m/z （APCI-pos） $M+1=526.20$ 。

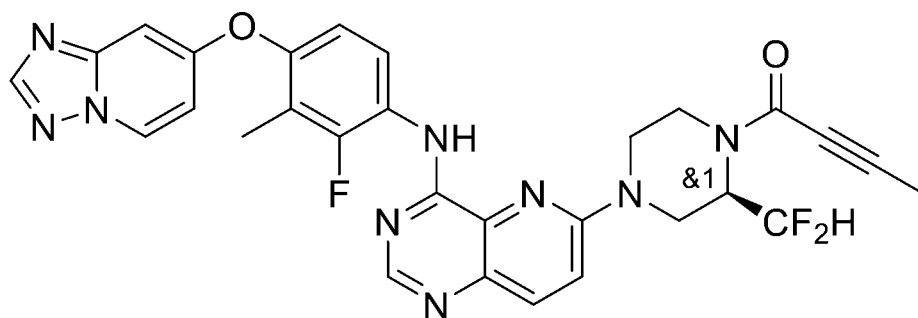
【0678】

ステップB：塩化アクリロイル（5.91mg、1当量、65.3 μ mol）を、窒素下0℃で30分間（S）-6-（3-シクロプロピルピペラジン-1-イル）-N-（2-フルオロ-3-メチル-4-（（3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル）オキシ）フェニル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（34.3mg、1当量、65.3 μ mol）およびDIEA（25.3mg、3当量、196 μ mol）のDCM（0.7mL）中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（DCMから10%MeOH/DCM）により、（S）-1-（2-シクロプロピル-4-（4-（（2-フルオロ-3-メチル-4-（（3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル）ピペラジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン（20mg、53%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.01 (s, 1H), 8.66 - 8.57 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.95 - 2.94 (m, 7H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45 - 1.11 (m, 2H), 0.75 - 0.32 (m, 4H). m/z (APCI-pos) $M+1 = 580.3$.

（実施例168）

【0679】

【化102】



rac-1-（4-（4-（（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル）-2-（ジフルオロメチル）ピペラジン-1-イル）ブター-2-イン-1-オン

ステップA：rac-tert-ブチル（R）-2-（ジフルオロメチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（140mg、2当量、593 μ mol）を、100℃で16時間N-（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（125mg、1当量、296 μ mol）およびDIEA（153mg、4当量、1.19mmol）のDMSO（2.4mL）中攪拌溶液に加えた。更に1当量のピペラジンおよび2当量のDIEAを加え、混合物を100℃で更に24時間攪拌し、次いで室温に冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、水/ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（DCMから10%MeOH/DCM）により、rac-tert-ブチル（R）-4-（4-（（4-（[1,2

， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3， 2-d] ピリミジン-6-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 (128 mg、70%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1=622.3。

【0680】

ステップB：TFA (0.27 g、30当量、2.4 mmol) を、20℃で16時間 rac-tert-ブチル (R)-4-(4-(4-([1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3， 2-d] ピリミジン-6-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 (49 mg、1当量、79 μmol) のDCM (0.8 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、rac-(R)-N-(4-([1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(3-(ジフルオロメチル) ピペラジン-1-イル) ピリド [3， 2-d] ピリミジン-4-アミン (41 mg、100%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1=522.20。

【0681】

ステップC：2， 4， 6-トリプロピル-1， 3， 5， 2， 4， 6-トリオキサトリホスフィナン2， 4， 6-トリオキシド (0.13 g、50重量%、2.5当量、0.20 mmol) を、20℃で16時間 rac-(R)-N-(4-([1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(3-(ジフルオロメチル) ピペラジン-1-イル) ピリド [3， 2-d] ピリミジン-4-アミン (41 mg、1当量、79 μmol)、ブター2-イン酸 (9.9 mg、1.5当量、0.12 mmol) およびDIEA (51 mg、0.39 mmol) のDMF (0.8 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、水/ブライン (3×)、10%k-carb水溶液 (1×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCMから10%MeOH/DCM) により、rac-1-(4-(4-(4-([1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3， 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-(ジフルオロメチル) ピペラジン-1-イル) ブター2-イン-1-オン (32 mg、69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.1, 9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.26 - 5.82 (m, 1H), 5.09 - 4.78 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.29 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.56 (ddd, J = 14.3, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.28 (m, 1H), 3.25 - 3.05 (m, 1H), 2.21 (t, J = 1.7 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 1.6 Hz, 3H). m/z (APCI-pos) M+1 = 588.20。

(実施例169)

【0682】

10

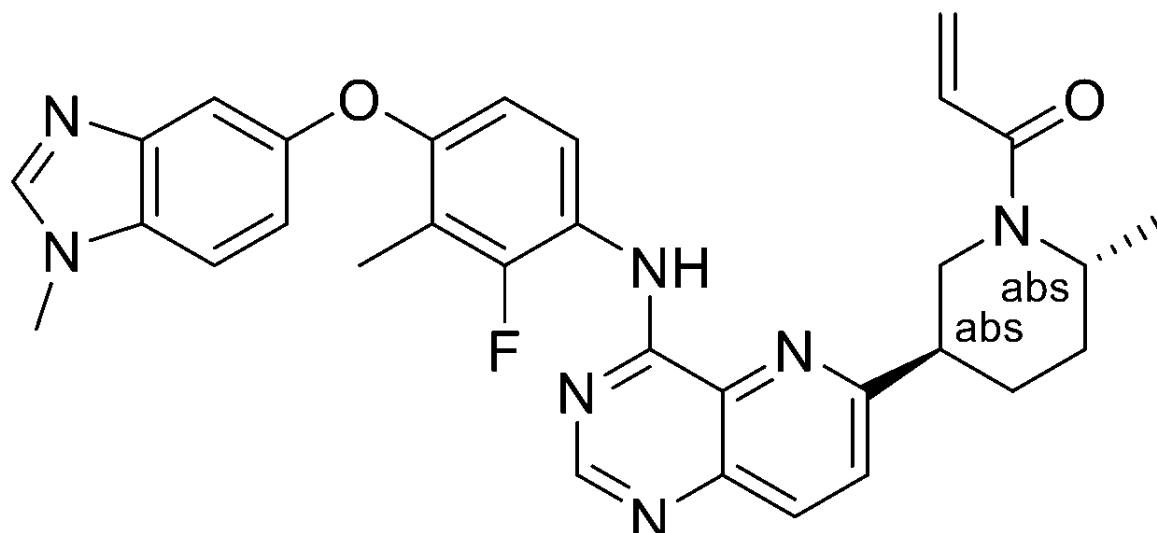
20

30

40

50

【化 103】



10

1-((2R, 5R)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパー-2-エノン-1-オン

20

ステップA: 6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.23mmol)を含む圧力管に、tert-ブチル(R)-2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(149mg、0.460mmol)、ジオキサン(2.3mL)、2M K-carb水溶液(0.345mL、3当量)およびPd(PPh₃)₄(26.6mg、0.023mmol)を入れた。混合物をアルゴンで数分間パージし、管を密封し、混合物を100℃に16時間加熱し、次いで室温に冷却した。次いで混合物をEtOAc/水で希釈し、EtOAcで抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCMから10% MeOH/DCM)により、tert-ブチル(R)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチル-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(79.5mg、58%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=596.30。【0683】

30

ステップB: tert-ブチル(R)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチル-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(79.5mg、0.133mmol)を含む圧力管に、メタノール(1.3mL)、ギ酸アンモニウム(84.2mg、1.33mmol)および10% Pd/C(80mg)を入れた。管を密封し、混合物を75℃に2時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物をメタノールで希釈し、注射器の末端に取り付けたアクロディスクフィルターに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をEtOAc/10%炭酸カリウム水溶液に溶解し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、ジアステレオマーの混合物(56.1mg)を得た。ジアステレオマーをキラルOD-Hクロマトグラフィー(MeOH:IPA:DEA、80:20:0.01、16分かけて5%~70%)で分離して、tert-ブチル(2R, 5R)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

40

50

－5－イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン－6－イル) －2－メチルピペリジン－1－カルボキシレート (20.7 mg、ピーク1) および tert-ブチル (2R, 5S)－5－(4－((2-フルオロ－3－メチル－4－((1-メチル－1H-ベンゾ [d] イミダゾール－5－イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン－6－イル) －2－メチルピペリジン－1－カルボキシレート (17.7 mg、ピーク2、全体で70%) を得た。ピーク1に関してm/z (APCI-pos) M+1=598.40 およびピーク2に関してm/z (APCI-pos) M+1=598.35。

【0684】

ステップC: TFA (79.0 mg、53.4 μ L、20当量、693 μ mol) を、20℃で2時間 tert-ブチル (2R, 5R)－5－(4－((2-フルオロ－3－メチル－4－((1-メチル－1H-ベンゾ [d] イミダゾール－5－イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン－6－イル) －2－メチルピペリジン－1－カルボキシレート (20.7 mg、0.1モル濃度、1当量、34.6 μ mol) のDCM (0.4 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、N－(2-フルオロ－3－メチル－4－((1-メチル－1H-ベンゾ [d] イミダゾール－5－イル) オキシ) フェニル)－6－((3R, 6R)－6-メチルピペリジン－3-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン－4-アミン (12.7 mg、74%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1=498.30。

【0685】

ステップD: 塩化アクリロイル (1.85 mg、0.8当量、20.4 μ mol) を、窒素下0℃で30分間N－(2-フルオロ－3－メチル－4－((1-メチル－1H-ベンゾ [d] イミダゾール－5－イル) オキシ) フェニル)－6－((3R, 6R)－6-メチルピペリジン－3-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン－4-アミン (12.7 mg、1当量、25.5 μ mol) およびDIEA (9.90 mg、3当量、76.6 μ mol) のDCM (0.3 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCMから10% MeOH/DCM) により、1－((2R, 5R)－5－(4－((2-フルオロ－3－メチル－4－((1-メチル－1H-ベンゾ [d] イミダゾール－5－イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン－6－イル) －2－メチルピペリジン－1-イル) プロパー2-エン-1-オン (7.2 mg、51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47 - 3.24 (m, 2H), 2.43 - 2.22 (m, 5H), 1.91 - 1.42 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H). m/z (APCI-pos) M+1 = 552.30.

(実施例170)

【0686】

10

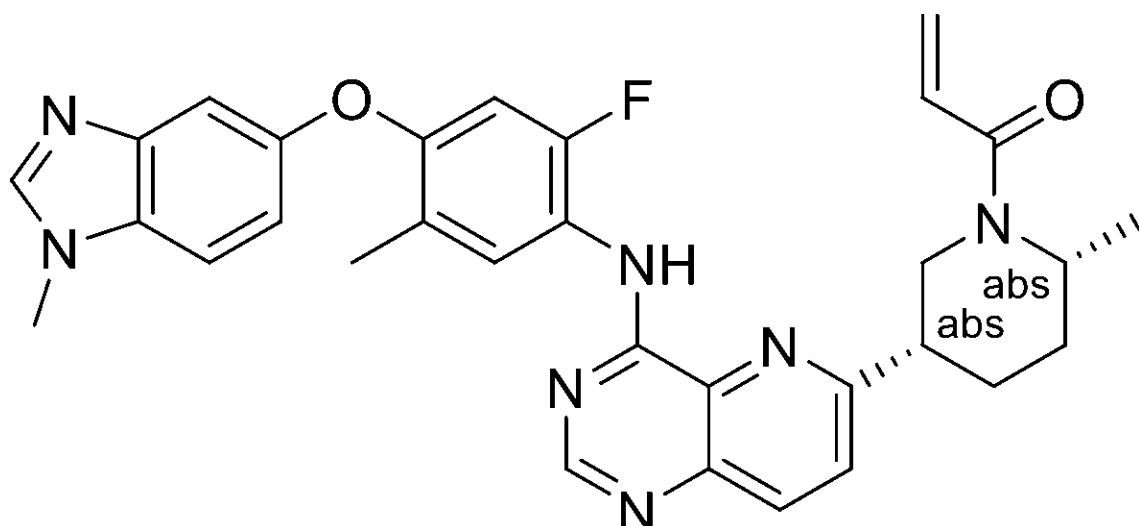
20

30

40

50

【化 104】



10

1 - ((2 R , 5 S) - 5 - (4 - ((2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

20

ステップ A : T F A (7 6 . 7 m g 、 3 0 当量、 6 7 3 μ m o l) を、 2 0 ° C で 2 時間 t e r t - ブチル (2 R , 5 S) - 5 - (4 - ((2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 3 . 4 m g 、 1 当量、 2 2 . 4 μ m o l 、 実施例 1 6 9 、 ステップ B) の D C M (0 . 2 m L) 中 攪拌 溶液 に 加 えた。混合物を E t O A c で希釈し、 1 0 % 炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、N - (2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 6 - ((3 S , 6 R) - 6 - メチルピペリジン - 3 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (7 . 8 m g 、 7 0 %) を得た。m / z (A P C I - p o s) M + 1 = 4 9 8 . 3 0 。

30

【 0 6 8 7 】

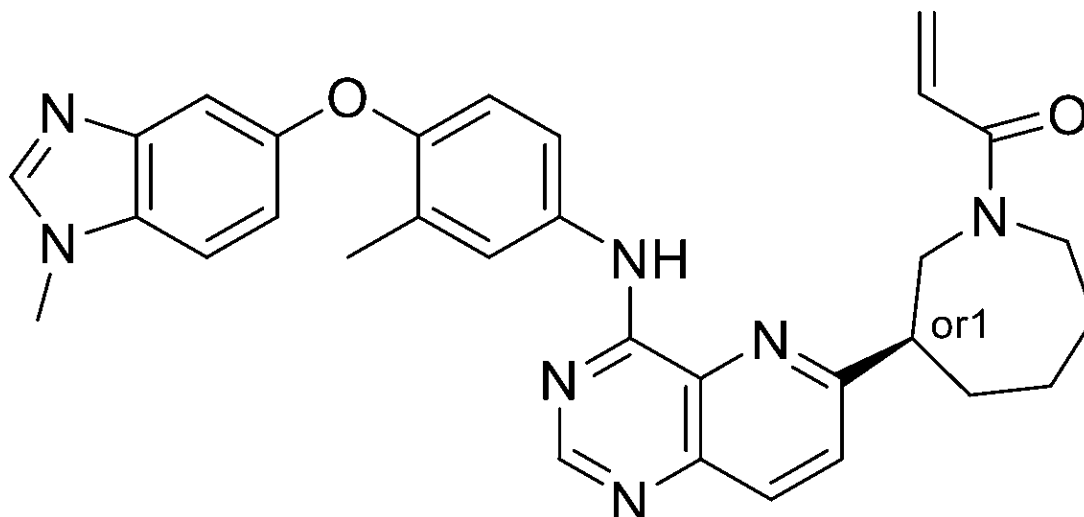
ステップ B : 塩化アクリロイル (1 . 1 m g 、 0 . 8 当量、 1 3 μ m o l) を、窒素下 0 ° C で 3 0 分間 N - (2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 6 - ((3 S , 6 R) - 6 - メチルピペリジン - 3 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (7 . 8 m g 、 1 当量、 1 6 μ m o l) および D I E A (6 . 1 m g 、 3 当量、 4 7 μ m o l) の D C M (0 . 1 6 m L) 中 攪拌 溶液 に 加 えた。混合物を E t O A c で希釈し、 1 0 % 炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (D C M から 1 0 % M e O H / D C M) により、 (2 . 4 m g 、 2 8 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9.25 (s , 1 H) , 8.80 (s , 1 H) , 8.67 - 8.52 (m , 1 H) , 8.21 - 8.03 (m , 1 H) , 7.88 (s , 1 H) , 7.66 (d , J = 8.6 H z , 1 H) , 7.40 - 7.33 (m , 2 H) , 7.07 (d , J = 8.6 H z , 1 H) , 6.74 - 6.59 (m , 2 H) , 6.34 - 6.22 (m , 1 H) , 5.74 - 5.64 (m , 1 H) , 5.20 - 4.77 (m , 1 H) , 4.49 - 4.07 (m , 1 H) , 3.87 (s , 3 H) , 3.71 - 2.93 (m , 2 H) , 2.38 (s , 3 H) , 2.26 - 1.71 (m , 4 H) , 1.47 - 1.22 (m , 3 H) . m / z (A P C I - p o s) M + 1 = 552.25 . (実施例 1 7 1)

40

【 0 6 8 8 】

50

【化 105】



10

rel-(R)-1-(3-(4-((3-methyl-4-((1-methyl-1H-benzimidazole-5-yl)oxy)phenyl)amino)pyridin-2-yl)pyrimidin-6-yl)azepan-1-yl)propyl-2-en-1-yl

20

ステップA: 6-クロロ-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(110mg、0.264mmol)を含む圧力管に、tert-ブチル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)-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート(128mg、0.396mmol)、ジオキサン(2.6mL)、k-carb水溶液(3当量の2M溶液)およびPd(PPh₃)₄(30.5mg、0.0264mmol)を入れた。この混合物をアルゴンで数分間パージし、管を密封し、混合物を100℃に16時間加温し、次いで室温に冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、水/ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCMから10%MeOH/DCM)により、rel-(R)-1-(3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(101mg、66%)を得た。m/z(APCI-pos)M+1=578.30。

30

【0689】

ステップB: tert-ブチル6-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート(101mg、0.175mmol)を含む圧力管に、メタノール(1.75mL)、ギ酸アンモニウム(110mg、1.75mmol)および10%Pd/C(100mg)を入れた。管を密封し、混合物を75℃に1時間加温し、次いで室温に冷却した。混合物をMeOHで希釈し、注射器に取り付けたアクロディスクフィルターを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗製物質をEtOAc/10%炭酸カリウム水溶液に溶解し、EtOAcで抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、rac-tert-ブチル-3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-カルボキシレート(67.4mg、67%)を得た。m/z(APCI-pos)M+1=580.30。キラル分離((AS-H(2×25cm)20%メタノール(0.1%DEA)/CO₂,100bar60mL/分、220nm 注入量:0.5mL、2mg/mL DCM:メタノール)によ

40

50

り、rel-tert-ブチル-(R)-3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-カルボキシレート(29mg)およびrel-tert-ブチル-(S)-3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-カルボキシレート(27mg)を得た。両方の異性体に関してm/z (APCI-pos) M+1=580.30。

【0690】

ステップC: TFA(0.17g、30当量、1.5mmol)を、20℃で2時間rel-tert-ブチル(R)-3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-カルボキシレート(29mg、1当量、50μmol)のDCM(0.5mL)中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、rel-(R)-6-(アゼパン-3-イル)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(20.8mg、87%)を得た。m/z (APCI-pos) M+1=480.30。

【0691】

ステップD: 塩化アクリロイル(3.93mg、1当量、43.4μmol)を、窒素下0℃で30分間rel-(R)-6-(アゼパン-3-イル)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(20.8mg、1当量、43.4μmol)およびDIEA(16.8mg、3当量、130μmol)のDCM(0.5mL)中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCMから10%MeOH/DCM)により、rel-(R)-1-(3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(11.3mg、49%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 - 8.90 (m, 1H), 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.81 - 7.57 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.46 - 6.37 (m, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.34-4.10; 3.83-3.60; 3.52-3.22 (m, 5H), 3.88 - 3.83 (m, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 3H), 2.22 - 1.76 (m, 5H), 1.69 - 1.48 (m, 1H). m/z (APCI-pos) M+1 = 534.30.

(実施例172)

【0692】

10

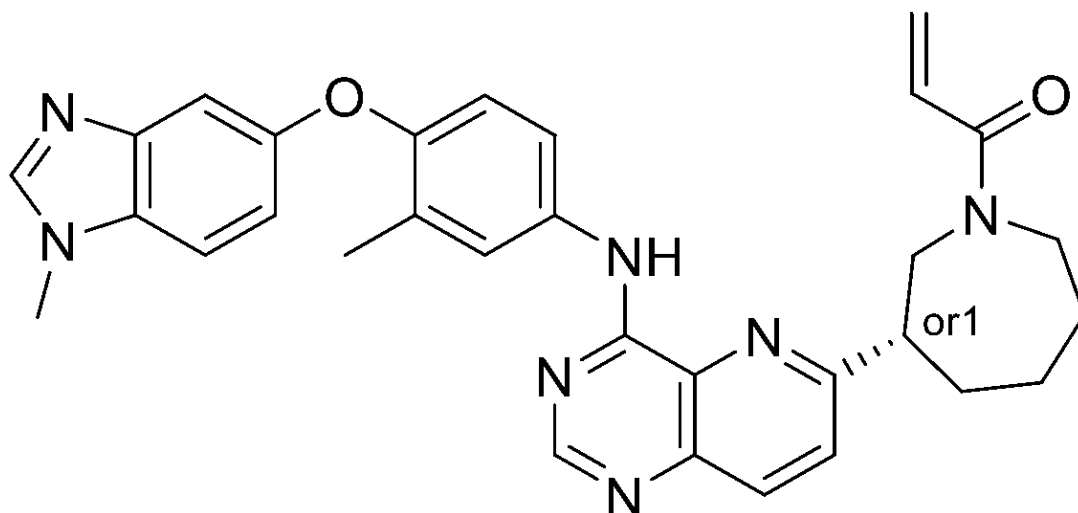
20

30

40

50

【化106】



rel-(S)-1-(3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

ステップA：TFA（0.16g、30当量、1.4mmol）を、20℃で2時間rel-tert-ブチル（R）-3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-カルボキシレート（27mg、1当量、47μmol、実施例171、ステップB）のDCM（0.4mL）中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、rel-(S)-6-(アゼパン-3-イル)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（20mg、90%）を得た。m/z（APCI-pos）M+1=480.30。

【0693】

ステップB：塩化アクリロイル（3.8mg、1当量、42μmol）を、窒素下0℃で30分間rel-(R)-6-(アゼパン-3-イル)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（20mg、1当量、42μmol）およびDIEA（16mg、3当量、0.13mmol）のDCM（0.5mL）中攪拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（DCMから10%MeOH/DCM）により、rel-(S)-1-(3-(4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン（11.7mg、53%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.29 - 8.90 (m, 1H), 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.58 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.46 - 6.37 (m, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.34 - 4.10; 3.83 - 3.60; 3.52 - 3.22 (m, 5H), 3.87 - 3.83 (m, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 3H), 2.23 - 1.75 (m, 5H), 1.70 - 1.49 (m, 1H). m/z（APCI-pos）M+1=534.30.（実施例173）

【0694】

10

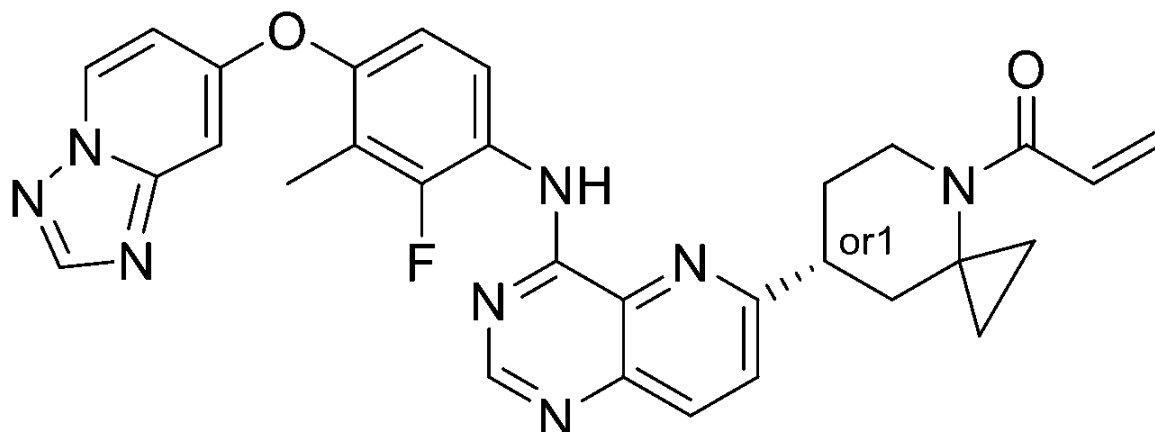
20

30

40

50

【化107】



10

rel-tert-butyl(R)-7-(4-((4-([1,2,4] triazolo [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ [2.5] オクタン-4-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン) ビス [(2-ピリジニル) フェニル] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (6.51 mg、0.0071 mmol)、(SP-4-2)-[4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル)-2, 2'-ビピリジン-κN1, κN1'] ジブromoニッケル (17.3 mg、0.0356 mmol)、キヌクリジン (105 mg、0.948 mmol)、フタルイミド (15.7 mg、0.107 mmol) およびN-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (200 mg、0.474 mmol) を含む8 mLのバイアル中、DMA (2.0 mL) に溶解した。8 mLの別のバイアルに、窒素下5, 7-ジ-tert-ブチル-3-フェニル-3-(テトラフルオロ-15-ボラネイル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-3-イウム-2-イド (394 mg、0.996 mmol)、tert-ブチル7-ヒドロキシ-4-アザスピロ [2.5] オクタン-4-カルボキシレート (216 mg、0.948 mmol) および乾燥MTBE (3.0 mL) を加えた。1分撹拌した後、ピリジン (76.4 μL、0.948 mmol) を加え、混合物を5分間激しく撹拌した。この混合物を注射器に入れ、アクロディスクに通して最初のバイアル中に濾過した。このバイアルを密栓し、窒素で数分間パージし、パラフィルムで被覆し、光反応器中450 nm光で8時間照射した (強度100%、撹拌750 rpm、最大速度のファン)。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで数回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCMから10% MeOH/DCM) により、rel-tert-butyl(R)-7-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ [2.5] オクタン-4-カルボキシレート (83 mg、29%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1=597.20。この物質のキラル分離 (ChiralTech Chiralcel (登録商標) OD-H、250 (L) × 20 (ID) mm、CO₂を含む40% i-PrOH (0.1% DEA)) により、rel-tert-butyl(R)-7-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ [2.5] オクタン-4-カルボキシレート (34 mg) およびrel-tert-butyl(S)-7-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ [2.5] オクタン-4-カルボキシレート (34 mg) を得た。

20

30

40

50

ル) - 4-アザスピロ [2.5] オクタン-4-カルボキシレート (35 mg) を得た。
【0695】

ステップB: TFA (0.19 g、30当量、1.7 mmol) を、20℃で16時間
rel-tert-ブチル (R)-7-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル) -4-アザスピロ [2.5] オクタン-4-カルボキシレート (34 mg、1当量、57 μmol) のDCM (0.6 mL) 中撹拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、rel-(R)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6-(4-アザスピロ [2.5] オクタン-7-イル) ピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (21.2 mg、75%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 497.25。

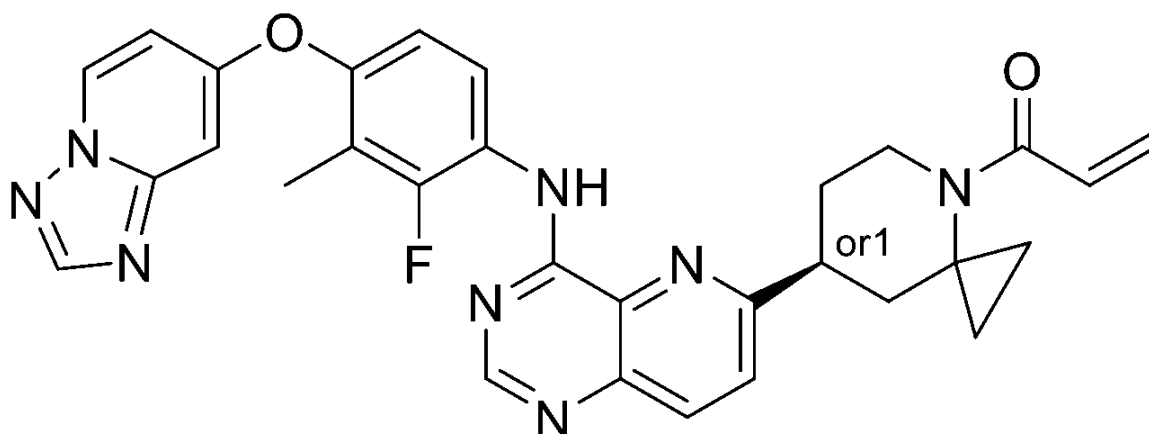
【0696】

ステップC: 塩化アクリロイル (3.86 mg、1当量、42.7 μmol) を、窒素下0℃で30分間rel-(R)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6-(4-アザスピロ [2.5] オクタン-7-イル) ピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (21.2 mg、1当量、42.7 μmol) およびDIEA (16.6 mg、3当量、128 μmol) のDCM (0.5 mL) 中撹拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCMから10%MeOH/DCM) により、rel-(R)-1-(7-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル) -4-アザスピロ [2.5] オクタン-4-イル) プロパー-2-エン-1-オン (16.1 mg、69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 4.93 - 4.70 (m, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 1H), 3.20 - 2.99 (m, 1H), 2.54 - 2.31 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.17 - 1.85 (m, 2H), 1.52 - 1.05 (m, 3H), 0.93 - 0.69 (m, 2H). m/z (APCI-pos) M+1 = 551.20.

(実施例174)

【0697】

【化108】



rel-(S)-1-(7-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a]

ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: TFA (0.20 g、30当量、1.8 mmol)を、20℃で16時間 *rel-tert*-ブチル(R)-7-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート (35 mg、1当量、59 μ mol) のDCM (0.6 mL) 中撹拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、*rel*-(S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (20.2 mg、69%) を得た。m/z (APCI-pos) M+1 = 497.30。

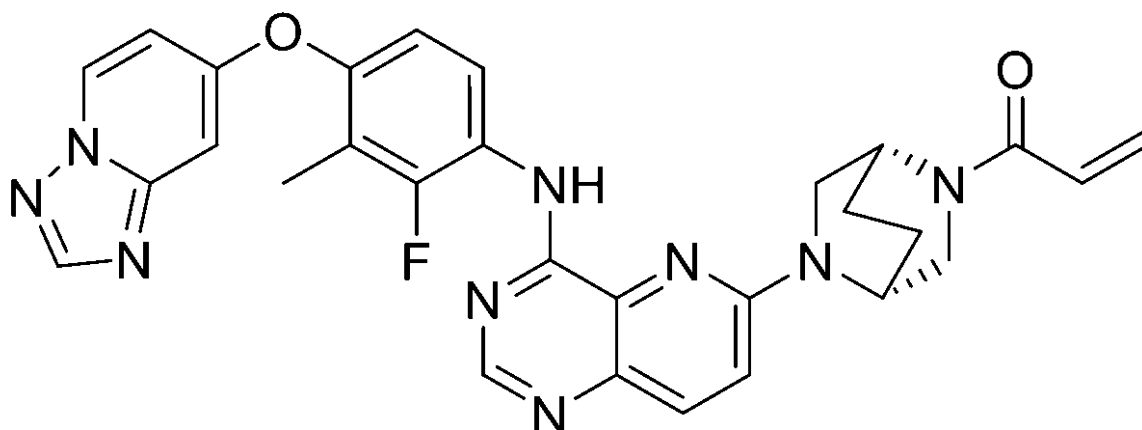
【0698】

ステップB: 塩化アクリロイル (3.68 mg、1当量、40.7 μ mol) を、窒素下0℃で30分間 *rel*-(S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (20.2 mg、1当量、40.7 μ mol) およびDIEA (15.8 mg、3当量、122 μ mol) のDCM (0.5 mL) 中撹拌溶液に加えた。混合物をEtOAcで希釈し、10% *k-carb* 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCMから10% MeOH/DCM) により、*rel*-(S)-1-(7-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパー-2-エン-1-オン (16.5 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.92 - 4.68 (m, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 1H), 3.22 - 2.95 (m, 1H), 2.51 - 2.32 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.16 - 1.83 (m, 2H), 1.52 - 1.07 (m, 3H), 0.91 - 0.69 (m, 2H). m/z (APCI-pos) M+1 = 551.30.

(実施例175)

【0699】

【化109】



1-((1R, 4R)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: バイアルに、N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (35 mg、83 μ mol) および (1R, 4R)-tert-ブチル 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-カルボキシレート (35 mg、0.17 mmol) を、続いて DMSO (0.83 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (22 μ L、0.12 mmol) を加えた。次いで混合物を 100°C に加温し、ここでこれを 4 時間攪拌した。次いで混合物を周囲温度に冷却し、水で希釈した。次いで混合物を CHCl₃ (3×) で抽出し、合わせた抽出物を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー (1~8% MeOH/CHCl₃) により精製して、tert-ブチル (1R, 4R)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-カルボキシレート (42 mg、85%) を固体として得た。m/z (APCI-pos) M+1=598.2。

【0700】

ステップB: tert-ブチル (1R, 4R)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-カルボキシレート (42 mg、70 μ mol) を含むバイアルに、CH₂Cl₂ (1.4 mL) を加え、溶液を TFA (0.11 mL、1.4 mmol) で処理した。次いで混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、得られた混合物を 20% IPA/CHCl₃ (3×) で抽出した。次いで合わせた抽出物を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物 (32 mg) を引き続くステップに直接使用した。m/z (APCI-pos) M+1=498.2。

【0701】

ステップC: 次いで粗生成物を CH₂Cl₂ (1.4 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (24 μ L、0.14 mmol) に溶解した。混合物を氷/水浴中で 0°C に冷却し、次いで塩化アクリロイル (5.7 μ L、70 μ mol) を加えた。次いで混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌した。次いで混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理し、混合物を CHCl₃ (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー (2 から 8% MeOH/CH₂Cl₂) により精製して、1-((1R, 4R)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル) プロパー-2-エン-1-オン (26 mg、2 ステップで 59%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.82 (td, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.64 - 6.36 (m, 2H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 4.76 (d, J = 260.6 Hz, 2H), 4.02 - 3.68 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 5H), 2.09 - 1.92 (m, 2H). (NMRにおいてアミド回転異性体が存在) m/z (APCI-pos) M+1 = 552.2.

(実施例 176)

【0702】

10

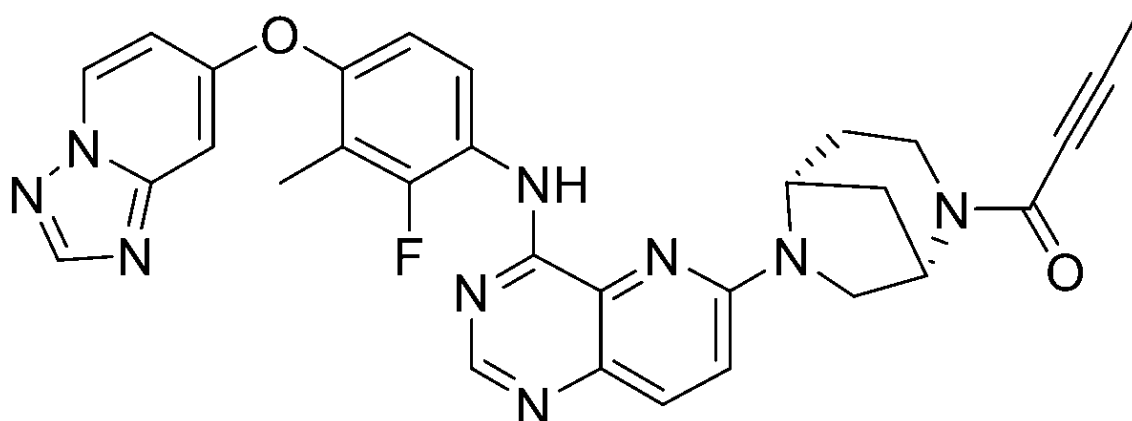
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

1-((1S, 5R)-6-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridine[3, 2-d]pyrimidin-6-yl)-2, 6-giazabicyclo[3. 2. 1]octan-2-yl)butanoate

ステップA：バイアルに、N-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)-6-chloropyridine[3, 2-d]pyrimidin-4-amine (100mg, 237 μmol) および (1S, 5R)-2, 6-giazabicyclo[3. 2. 1]octan-2-carboxylic acid tert-butyl ester (101mg, 474 μmol) を、続いてDMSO (1.58mL) を加えた。次いでN, N-isopropylethylamine (82.6 μL , 474 μmol) を加え、次いで混合物を100℃に加温し、ここでこれを3時間攪拌した。次いで混合物を周囲温度に冷却し、水で希釈した。固体を吸引濾過により単離し、水で洗浄した。次いで固体を CH_2Cl_2 に溶解し、濾液を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー (1~8% MeOH/ CHCl_3) により精製して、tert-butyl (1S, 5R)-6-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridine[3, 2-d]pyrimidin-6-yl)-2, 6-giazabicyclo[3. 2. 1]octan-2-carboxylate (135mg, 95%) を固体として得た。 m/z (APCI-pos) $M+1=598.3$ 。

20

30

【0703】

ステップB：tert-butyl (1S, 5R)-6-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridine[3, 2-d]pyrimidin-6-yl)-2, 6-giazabicyclo[3. 2. 1]octan-2-carboxylate (135mg, 226 μmol) を含むバイアルに、 CH_2Cl_2 (4.52mL) を加え、溶液をTFA (348 μL , 4.52mmol) で処理した。次いで混合物を周囲温度で1時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、得られた混合物を20% IPA/ CHCl_3 (3×) で抽出した。次いで合わせた抽出物を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物 (118mg) を引き続くステップに直接使用した。 m/z (APCI-pos) $M+1=498.2$ 。

40

【0704】

ステップC：次いで粗生成物を CH_2Cl_2 (4.52mL) およびN, N-isopropylethylamine (157 μL , 904 μmol) に溶解した。次いで混合物にbutanoic acid (22.8mg, 271 μmol) を、続いてHATU (94.5mg, 248 μmol) を加えた。次いで混合物を0.5時間攪拌した。次いで混合物を1:1水:飽和 NaHCO_3 水溶液で処理し、混合物を CHCl_3 (3×) で抽出した。合わせた有

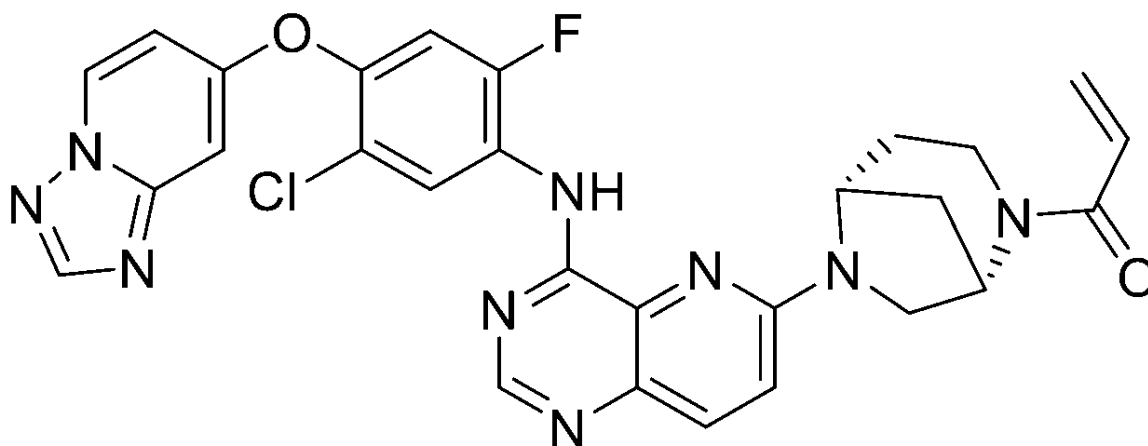
50

機抽出物を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー（2から8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）により精製して、1-（（1S, 5R）-6-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-2-イル）ブター-2-イン-1-オン（108mg、2ステップで97%）を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (dd, $J = 7.9, 3.6$ Hz, 1H), 8.84 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.52 - 5.30 (m, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.38 (ddd, $J = 66.0, 14.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 26.0, 10.8$ Hz, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.32 - 2.80 (m, 1H), 2.36 - 2.10 (不明確なm, 2H), 2.22 - 2.18 (m, 3H), 2.05 (d, $J = 30$ Hz, 3H), 2.00 - 1.78 (m, 2H). (NMRにおいてアミド回転異性体が存在) m/z (APCI-pos) $M+1 = 564.2$.

(実施例177)

【0705】

【化111】



1-（（1S, 5R）-6-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-5-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-2-イル）プロパー-2-エン-1-オン

ステップA：バイアルに、N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-5-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-クロロピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（35mg、79 μmol ）およびtert-ブチル（1S, 5R）-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-2-カルボキシレート（30mg、0.14mmol）およびDMSO（0.53mL）を、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン（21 μL 、0.12mmol）を加えた。次いで混合物を100℃に加温し、ここでこれを5時間攪拌した。次いで混合物を周囲温度に冷却し、水で希釈した。固体を吸引濾過により単離し、水で洗浄した。次いで固体を CH_2Cl_2 に溶解し、濾液を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー（1~8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）により精製して、tert-ブチル（1S, 5R）-6-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-5-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-2-カルボキシレート（49mg、定量的）を固体として得た。 m/z (APCI-pos) $M+1 = 618.2$.

【0706】

ステップB: tert-ブチル (1S, 5R) - 6 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキシレート (49 mg、79 μ mol) を含むバイアルに、CH₂Cl₂ (1.6 mL) を加え、溶液をTFA (0.12 mL、1.6 mmol) で処理した。次いで混合物を周囲温度で1時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、得られた混合物を20% IPA/CHCl₃ (3×) で抽出した。次いで合わせた抽出物をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物 (40 mg) を引き続くステップに直接使用した。m/z (APCI-pos) M+1 = 518. 2. [0707]

10

ステップC: 次いで粗生成物をCH₂Cl₂ (1.6 mL) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (28 μ L、0.16 mmol) に溶解した。混合物を氷/水浴中で0℃に冷却し、次いで塩化アクリロイル (6.4 μ L、79 μ mol) を加えた。次いで混合物を0℃で0.5時間攪拌した。次いで混合物を飽和NaHCO₃水溶液で処理し、CHCl₃ (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー (2から8% MeOH/CH₂Cl₂) により精製して、1 - ((1S, 5R) - 6 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イル) プロパー-2-エン-1-オン (36 mg、2ステップで75%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 - 8.51 (m, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.49 (m, 1H), 6.33 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 5.61 - 4.88 (m, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.53 - 3.85 (m, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.36 - 2.86 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.81 (m, 2H). (NMRにおいてアミド回転異性体が存在) m/z (APCI-pos) M+1 = 572.2.

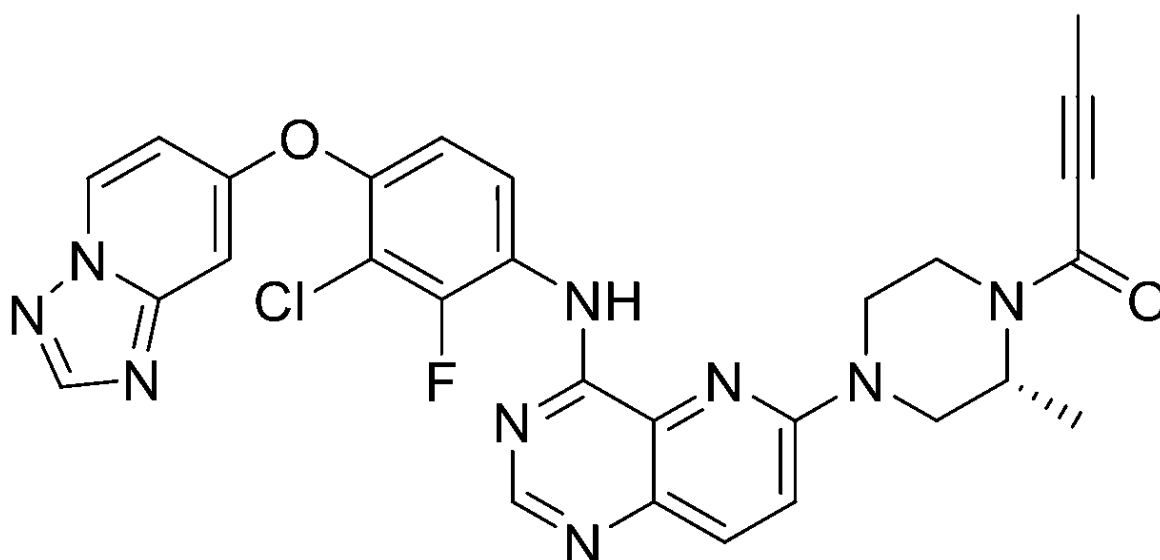
20

(実施例178)

[0708]

30

[化112]



40

(R) - 1 - (4 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 2-メチルピペラジン-1-イル) ブター-2-イン-1-オン

50

ステップA：バイアルに、N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（50 mg、0.11 mmol）、tert-ブチル（2R）-2-メチル-1-ピペラジンカルボキシレート（45 mg、0.23 mmol）およびDMSO（0.75 mL）を、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン（30 μ L、0.17 mmol）を加えた。次いで混合物を90℃に加熱し、ここでこれを16時間撹拌した。次いで混合物を周囲温度に冷却し、水で希釈し、固体を吸引濾過により単離した。次いで固体をCH₂Cl₂に溶解し、濾液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製のtert-ブチル（R）-4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（68 mg、99%）は十分に純粋であり、更には精製せずに引き続くステップに使用した。m/z（APCI-pos）M+1=606.2。

【0709】

ステップB：tert-ブチル（R）-4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（68 mg、0.11 mmol）を含むバイアルに、CH₂Cl₂（2.2 mL）を加え、溶液をTFA（0.17 mL、2.2 mmol）で処理した。次いで混合物を周囲温度で2時間撹拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、得られた混合物を20%IPA/CHCl₃（3×）で抽出した。次いで合わせた抽出物をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を引き続くステップに直接使用した。m/z（APCI-pos）M+1=506.1。

【0710】

ステップC：次いで粗生成物をDMF（0.56 mL）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（98 μ L）に溶解した。次いで混合物に2-ブチン酸（15 μ L、0.17 mmol）続いてプロピルホスホン酸無水物（0.17 mL、50重量%、0.28 mmol）を加えた。次いで混合物を5時間撹拌した。次いで混合物を飽和NaHCO₃水溶液で処理し、混合物をCHCl₃（3×）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー（2から8%MeOH/CH₂Cl₂）続いて逆相クロマトグラフィー（0.1%TFA緩衝剤を含む10から70%ACN/H₂O）により精製した。次いで透明な生成物を含むフラクションを濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で処理し、次いでCHCl₃（3×）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、（R）-1-（4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-メチルピペラジン-1-イル）ブター-2-イン-1-オン（24 mg、2ステップで35%）を固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 4.60 - 4.12 (m, 3H), 3.67 - 3.16 (m, 3H), 2.08 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.33 (dd, J = 38.3, 6.8 Hz, 3H). m/z (APCI-pos) M+1 = 572.2.

（実施例179）

【0711】

10

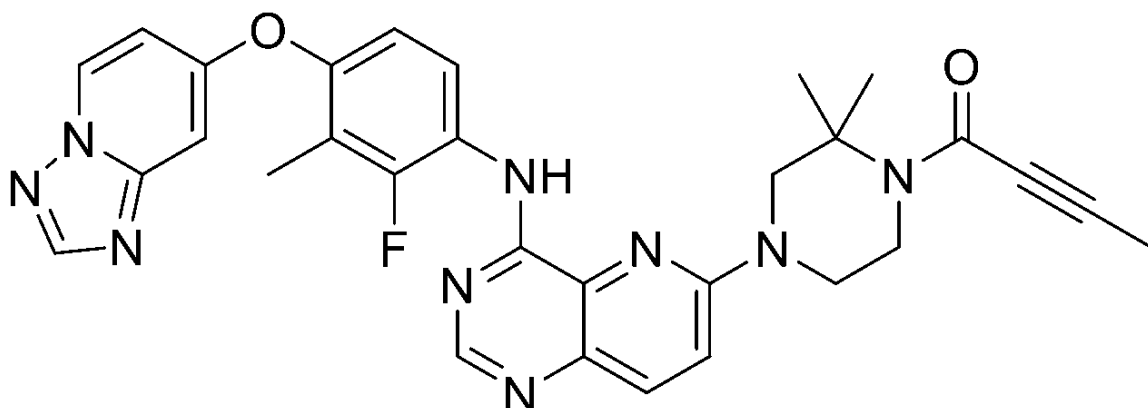
20

30

40

50

【化 1 1 3】



1- (4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル) ブター-2-イン-1-オン

ステップA: DIPEA (0.11 g、0.87 mmol) を、密封管下 100 °C で N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (0.080 g、0.17 mmol) および tert-ブチル 2, 2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.11 g、0.52 mmol) の DMSO (1.5 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応液を水と CH₂Cl₂ との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣を CH₂Cl₂ 中 0 % から 50 %、CH₂Cl₂ 中 20 % MeOH の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 12 g 上で精製して、tert-ブチル-4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2, 2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.078 g、0.13 mmol、75 %) を得た。m/z (APCI-pos) M+1=600.3。

【0712】

ステップB: トリフルオロ酢酸 (0.30 g、2.6 mmol) を、tert-ブチル-4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2, 2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.078 g、0.13 mmol) の DCM 中撹拌溶液に加えた。反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ の添加によりクエンチした。10 分撹拌した後、水性相および有機相を分離し、水性層を DCM で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6- (3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (58.7 mg、118 μmol、90 %) を得た。m/z (APCI-pos) M+1=500.2。

【0713】

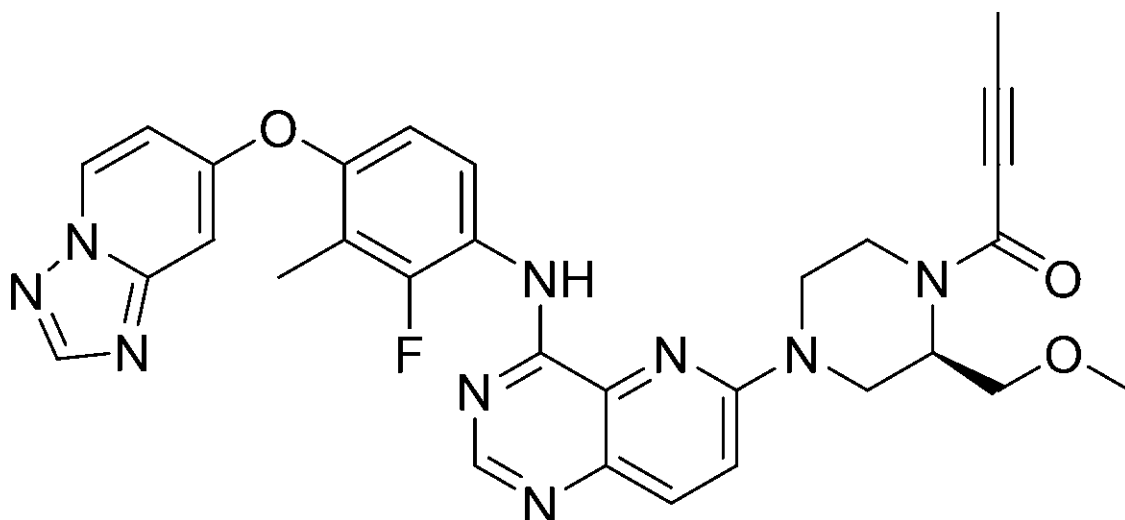
ステップC: 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド (0.16 g、0.15 mL、50 重量%、2.5 当量、0.25 mmol) を、DIPEA (65 mg、0.50 mmol)、N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6- (3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.050 g、0.10 mmol)、ブター-2-イン酸 (13 mg、0.15 mmol) の DMF (1.5 mL) 中撹拌溶液に加えた。16 時

間後、反応混合物を水および EtOAc で希釈した。水性層および有機層を分離した。水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。得られた粗製の油状物を CH₂Cl₂ 中 0% から 50%、CH₂Cl₂ 中 20% MeOH の濃度勾配を使用する順相クロマトグラフィー (12 g、SiO₂) により精製して、1- (4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル) ブター-2-イン-1-オン (9.1 mg、16 μmol、16%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.84 (t, J=9.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 4.25 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.55 (s, 6H). m/z (esi) M+1 = 566.2.

(実施例 180)

【0714】

【化114】



(R)-1- (4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d]] ピリミジン-6-イル) -2- (メトキシメチル) ピペラジン-1-イル) ブター-2-イン-1-オン

ステップ A: N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (46 mg、0.36 mmol) を、密封管下 100 °C で N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.050 g、0.12 mmol) および tert-ブチル (R)-2- (メトキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (55 mg、0.24 mmol) の DMSO (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応液を水と EtOAc との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣を CH₂Cl₂ 中 5% から 50%、CH₂Cl₂ 中 20% MeOH の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 12 g 上で精製して、tert-ブチル (R)-4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2- (メトキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (57 mg、93 μmol、78%) を得た。m/z (esi) M+1 = 616.3.

【0715】

10

20

30

40

50

ステップB：トリフルオロ酢酸（0.21g、1.9mmol）を、tert-ブチル（R）-4-（4-（（4-（[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3,2-d] ピリミジン-6-イル）-2-（メトキシメチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（57mg、93μmol）のDCM（1mL）中攪拌溶液に加えた。反応液を飽和NaHCO₃とCH₂Cl₂との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、（R）-N-（4-（[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（3-（メトキシメチル）ピペラジン-1-イル）ピリド[3,2-d] ピリミジン-4-アミン（45mg、94%）を得た。m/z（esi）M+1=516.2。

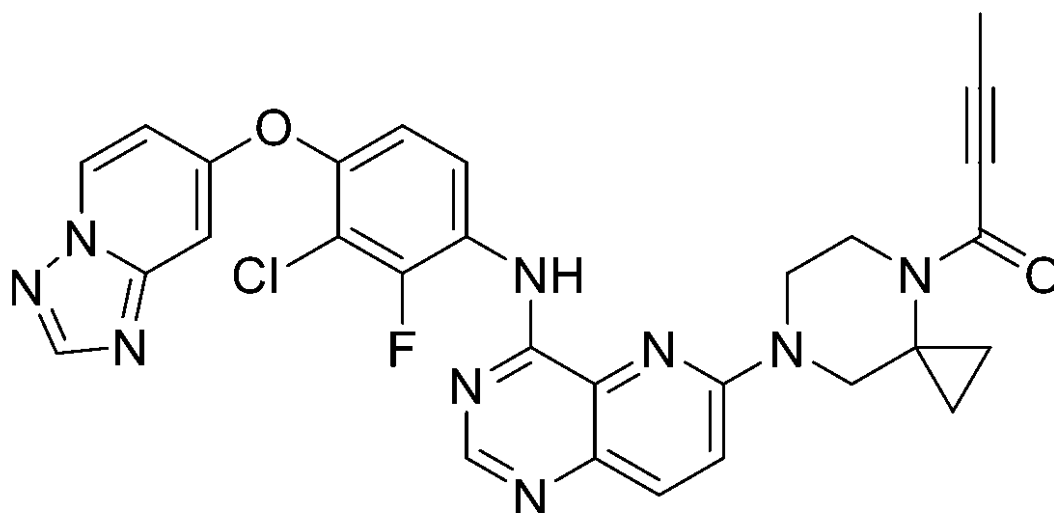
【0716】

ステップC：2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド（0.14g、0.22mmol）を、ブター-2-イン酸（11mg、0.13mmol）、DIPEA（56mg、0.44mmol）および（R）-N-（4-（[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（3-（メトキシメチル）ピペラジン-1-イル）ピリド[3,2-d] ピリミジン-4-アミン（45mg、87μmol）のDCM（1mL）中攪拌溶液に加えた。反応液を水とEtOAcとの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂中5%から50%、CH₂Cl₂中20%MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、（R）-1-（4-（4-（（4-（[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3,2-d] ピリミジン-6-イル）-2-（メトキシメチル）ピペラジン-1-イル）ブター-2-イン-1-オン（13.3mg、22.9μmol、26%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.08（dd, J=6.3, 3.6 Hz, 1H），8.82（td, J=9.0, 3.2 Hz, 1H），8.65（s, 1H），8.51（d, J=7.3 Hz, 1H），8.24（s, 1H），8.00（dd, J=9.3, 3.0 Hz, 1H），7.32（d, J=9.4 Hz, 1H），7.01（m, 1H），6.89（m, 2H），4.58（m, 4H），3.49（m, 2H），3.33（m, 4H），3.13（m, 1H），2.21（d, J=2.2 Hz, 3H），2.07（d, J=1.5 Hz, 3H）。m/z（esi）M+1=582.2。

（実施例181）

【0717】

【化115】



1-（7-（4-（（4-（[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）ピリド[3,2-d] ピリミ

ジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)ブター-2-イン-1-オン

ステップA: N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.07g、0.5mmol)を、密封管下100℃でN-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(0.05g、0.1mmol)およびtert-ブチル4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート(0.07g、0.3mmol)のDMSO(1.5mL)中攪拌溶液に加えた。反応液を水とEtOAcとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂中5%から50%、CH₂Cl₂中20%MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、tert-ブチル-7-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-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(59mg、95μmol、90%)を得た。m/z(es i) M+1=618.2。[0718]

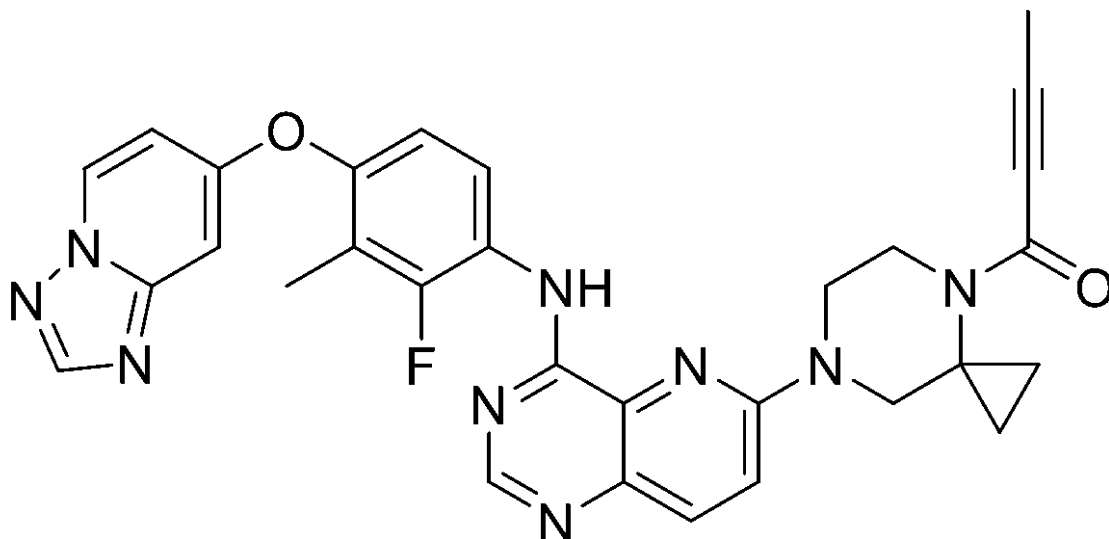
ステップB: トリフルオロ酢酸(0.16g、1.4mmol)を、tert-ブチル7-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート(0.059g、95μmol)のDCM(1mL)中攪拌溶液に加えた。45分後、反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃の添加によりクエンチした。10分攪拌した後、水性層および有機層を分離し、水性層をDCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(48mg、93μmol、97%)を得た。m/z(es i) M+1=518.2。[0719]

ステップC: 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(0.15g、0.23mmol)を、ブター-2-イン酸(12mg、1.5当量、0.14mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(60mg、0.46mmol)およびN-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(48mg、93μmol)のDMF(1mL)中攪拌溶液に加えた。反応液を水とEtOAcとの間で分配した。有機層をブライン(2×)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂中5%から50%、CH₂Cl₂中20%MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、1-(7-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)ブター-2-イン-1-オン(9.6mg、16μmol、18%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.01(m, 2H), 8.66(d, J=1.0 Hz, 1H), 8.53(dd, J=7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.00(dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 7.15(dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.92(m, 2H), 4.06(m, 1H), 3.95(m, 2H), 3.82(m, 1H), 3.75(s, 1H), 3.63(s, 1H), 2.09(s, 3H), 1.34(m, 1H), 1.23(m, 1H), 1.11(m, 1H) 1.02(m, 1H). m/z(es i) M+1 = 584.2。

(実施例182)

[0720]

【化 1 1 6】



1- (7- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-4-イル) ブター-2-イン-1-オン

ステップA: DIPEA (0.07 g、0.5 mmol) を、密封管下100℃でN-(4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (0.05 g、0.1 mmol) およびtert-ブチル4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-4-カルボキシレート (0.07 g、0.3 mmol) のDMSO (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応液を水とEtOAcとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂中5%から50%、CH₂Cl₂中20% MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12 g上で精製して、tert-ブチル-7- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-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 (57 mg、95 μmol、90%) を得た。m/z (esi) M+1=598. 3。

【0721】

ステップB: トリフルオロ酢酸 (0.16 g、1.4 mmol) を、tert-ブチル7- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-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 (0.057 g、95 μmol) のDCM (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応液を飽和NaHCO₃とCH₂Cl₂との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、N-(4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6- (4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (39 mg、78 μmol、82%) を得た。m/z (esi) M+1=498. 2。

【0722】

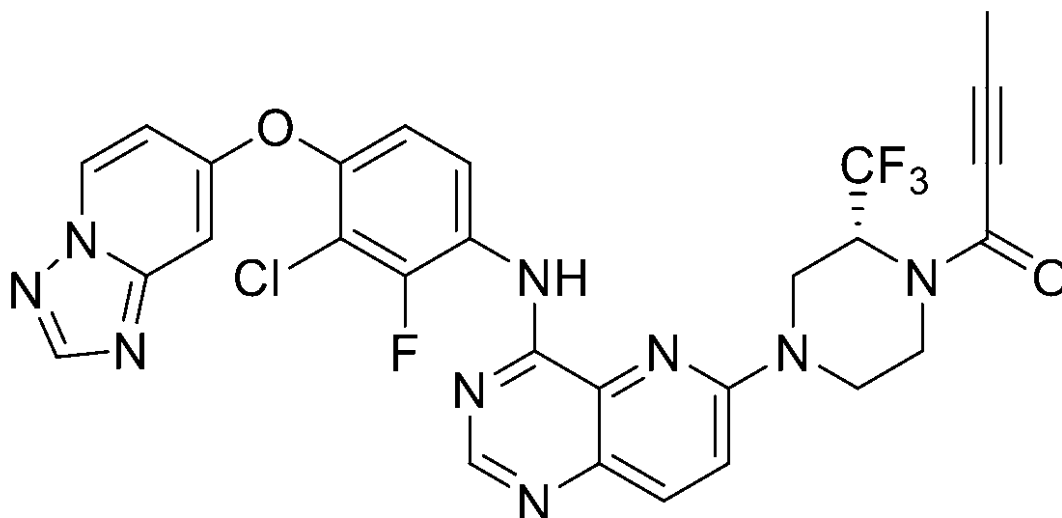
ステップC: 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン2, 4, 6-トリオキシド (0.12 g、0.20 mmol) を、ブター-2-イン酸 (9.9 mg、0.12 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (51 mg、0.39 mmol) およびN-(4- ([1, 2, 4] トリアゾロ

〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(4, 7-ジアザスピロ〔2.5〕オクタン-7-イル)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-アミン(39mg、78 μ mol)のDMF(1mL)中撹拌溶液に加えた。反応液を水とEtOAcとの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂中5%から50%、CH₂Cl₂中20%MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、1-(7-(4-(4-(〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル)-4, 7-ジアザスピロ〔2.5〕オクタン-4-イル)ブター-2-イン-1-オン(11.9mg、21.1 μ mol、27%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (m, 1H), 8.82 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J=9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.06 (m, 1H) 3.94 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.21 (d, J= 2.1 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.03 (m, 1H). m/z (esi) M+1 = 564.2.

(実施例183)

〔0723〕

〔化117〕



(R)-1-(4-(4-(4-(4-(〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ブター-2-イン-1-オン

ステップA: DIPEA(0.09g、0.7mmol)を、密封管下100℃で(R)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン二塩酸塩(0.05g、0.2mmol)およびN-(4-(〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-クロロピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-アミン(0.05g、0.1mmol)のDMSO(1mL)中撹拌溶液に加えた。反応液を水とEtOAcとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂中5%から50%、CH₂Cl₂中20%MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、(R)-N-(4-(〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-アミン(50.7mg、90.6 μ mol、80%)を得た。m/z (esi) M+1 = 560.2.

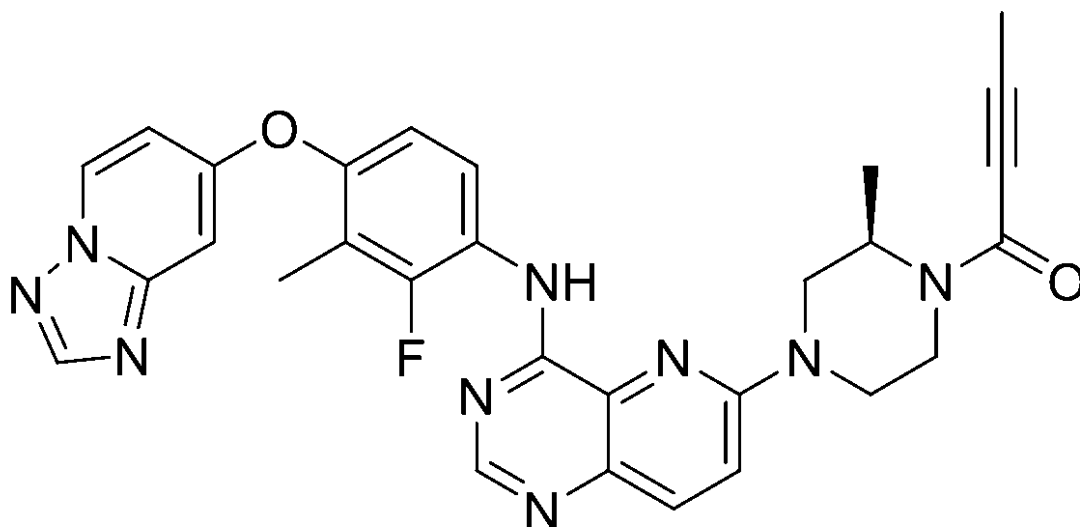
【0724】

ステップB：2，4，6-トリプロピル-1，3，5，2，4，6-トリオキサトリホスフィナン2，4，6-トリオキシド（144mg、226 μ mol）を、ブター2-イン酸（11.4mg、136 μ mol）、DIPEA（58.5mg、453 μ mol）および（R）-N-（4-（[1，2，4] トリアゾロ [1，5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-（3-（トリフルオロメチル）ピペラジン-1-イル）ピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン（0.0507g、90.6 μ mol）のDMF（1mL）中攪拌溶液に加えた。反応混合物を水とEtOAcとの間で分配し、水性層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂中5%から50%、CH₂Cl₂中20%MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、（R）-1-（4-（4-（4-（[1，2，4] トリアゾロ [1，5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）ピリド [3，2-d] ピリミジン-6-イル）-2-（トリフルオロメチル）ピペラジン-1-イル）ブター2-イン-1-オン（5.1mg、8.1 μ mol、9.0%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.11 (m, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (dd, J=9.3, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.13 (d, J=4.8 Hz, 3H). m/z (esi) M+1 = 626.2.

（実施例184）

【0725】

【化118】



（R）-1-（4-（4-（4-（[1，2，4] トリアゾロ [1，5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド [3，2-d] ピリミジン-6-イル）-2-メチルピペラジン-1-イル）ブター2-イン-1-オン

ステップA：N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（212mg、1.64mmol）を、密封管下100℃でN-（4-（[1，2，4] トリアゾロ [1，5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-クロロピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩（0.150g、327 μ mol）およびtert-ブチル（R）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（197mg、982 μ mol）のDMSO（3mL）中攪拌溶液に加えた。反応液を水とCH₂Cl₂との間で分配した。水性層をDCMで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂中0%から50%、CH₂Cl₂中20%MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、t

tert-ブチル(R)-4-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(129mg、220μmol、67.3%)を得た。 m/z (esi) $M+1=586.3$ 。
【0726】

ステップB: トリフルオロ酢酸(502mg、4.41mmol)を、tert-ブチル(R)-4-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(129mg、220μmol)のDCM(2mL)中攪拌溶液に加えた。反応液をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃でクエンチした。10分攪拌した後、水性層および有機層を分離し、水性層をDCMで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、(R)-N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(86mg、0.18mmol、80%)を得た。 m/z (esi) $M+1=486.3$ 。

【0727】

ステップC: 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(0.13g、0.20mmol)を、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(87mg、0.67mmol)、ブタ-2-イン酸(28mg、0.33mmol)および(R)-N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(65mg、0.13mmol)のDMF(1mL)中攪拌溶液に加えた。反応液を水とEtOAcとの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂中5%から50%、CH₂Cl₂中20%MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、(R)-1-(4-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン(13.4mg、24.3μmol、18%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.08(d, J=3.6 Hz, 1H), 8.84(t, J=8.8 Hz, 1H), 8.66(s, 1H), 8.53(dd, J=7.4, 0.9 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.30(m, 1H), 7.02(dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.90(m, 2H), 4.89(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.41(m, 1H), 4.22(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.23(d, J=2.1 Hz, 3H), 2.09(d, J=4.2 Hz, 3H), 1.35(d, J=6.8 Hz, 3H). m/z (esi) $M+1=552.2$ 。

(実施例185)

【0728】

10

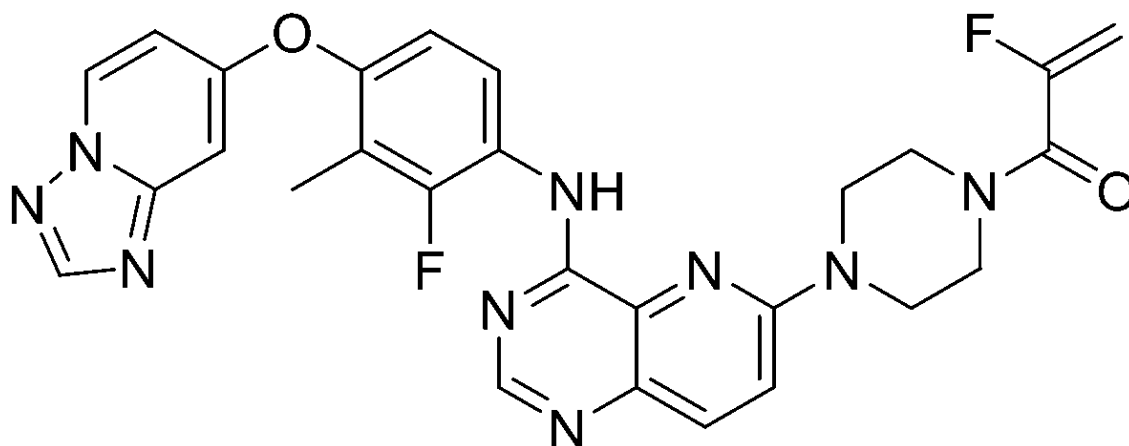
20

30

40

50

【化 1 1 9】



10

1-((4-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridin-3-yl)pyrimidin-6-yl)piperidin-1-yl)-2-fluoropropan-1-one

ステップA: DIPEA (212 mg、1.64 mmol) を、密封管下 100℃ で N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)-6-chloropyridin-3-ylpyrimidin-4-ylamine 塩酸塩 (0.150 g、327 μmol) および tert-butyl piperidin-1-carboxylate (183 mg、982 μmol) の DMSO (3.5 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応液を水と CH₂Cl₂ との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣を CH₂Cl₂ 中 0% から 50%、CH₂Cl₂ 中 20% MeOH の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 24 g 上で精製して、tert-butyl 4-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridin-3-yl)pyrimidin-6-yl)piperidin-1-carboxylate (0.100 g、175 μmol、53.4%) を得た。m/z (esi) M+1=572.3。

20

30

【0729】

ステップB: 三フルオロ酢酸 (399 mg、3.50 mmol) を、tert-butyl 4-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridin-3-yl)pyrimidin-6-yl)piperidin-1-carboxylate (0.100 g、175 μmol) の DCM (1.5 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応液を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ の添加によりクエンチした。10分撹拌した後、水性層および有機層を分離し、水性層を DCM で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)-6-((piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrimidin-4-ylamine (68 mg、0.14 mmol、82%) を得た。m/z (esi) M+1=472.2。

40

【0730】

ステップC: 2-fluoroacrylic acid (41 mg、0.46 mmol) を、2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxido (0.58 g、0.91 mmol)、N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)-6-((piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrimidin-4-ylamine (0.043 g、91 μmol) および N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.24 g、1.8 mmol) の DCM (1 mL) 中撹拌溶液に加えた。20分後、反応混合物

50

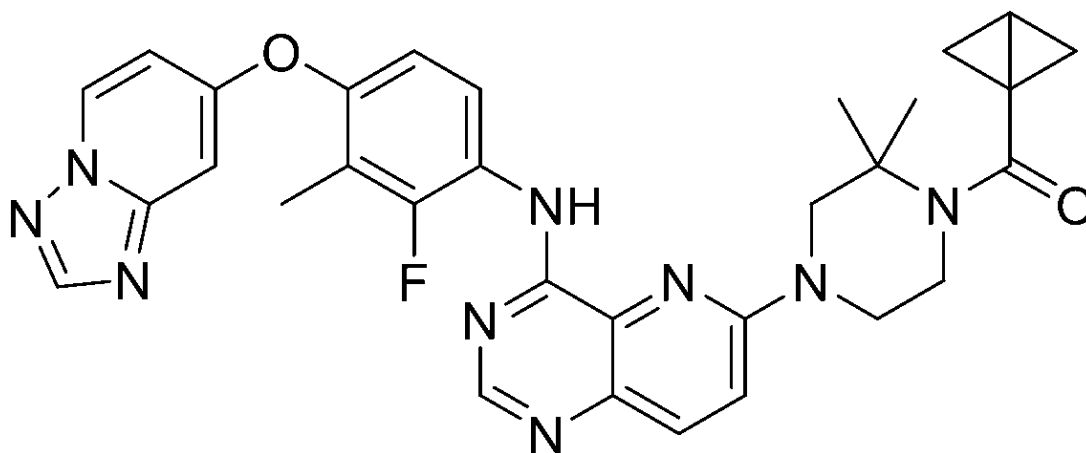
を50℃に加熱した。40分後、反応混合物をEtOAcおよび水で希釈した。水性層および有機層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗製物質をCH₂Cl₂中5から50%、CH₂Cl₂中20%MeOHの濃度勾配を使用する順相クロマトグラフィー(12g、SiO₂)により精製して、1-(4-(4-(4-(4-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-フルオロプロパン-2-エン-1-オン(0.9mg、2μmol、2%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.09(d, J=3.6 Hz, 1H), 8.85(t, J=9.0 Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.53

(dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.05(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.33(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.03(dd, J=9.2, 1.7 Hz, 1H), 6.91(m, 2H), 5.41(dd, J=47.5, 3.6 Hz, 1H), 5.25(dd, J=16.8, 3.6 Hz, 1H) 3.88(s, 8H), 2.23(d, J=2.1 Hz, 3H). m/z (esi) M+1 = 544.2.

(実施例186)

【0731】

【化120】



(4-(4-(4-(4-(4-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)(ビスクロ[1.1.0]ブタン-1-イル)メタノン

ステップA: DIPEA(0.11g、0.87mmol)を、密封管下100℃でN-(4-(4-(4-(4-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(0.080g、0.17mmol)およびtert-ブチル-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.11g、0.52mmol)のDMSO(1.5mL)中攪拌溶液に加えた。反応液を水とCH₂Cl₂との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製の残渣をCH₂Cl₂中0から50%、CH₂Cl₂中20%MeOHの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、tert-ブチル-4-(4-(4-(4-(4-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.078g、0.13mmol、75%)を得た。m/z (esi) M+1=600.3.

【0732】

ステップB: トリフルオロ酢酸(0.30g、2.6mmol)を、tert-ブチル-4-(4-(4-(4-(4-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキ

シ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2, 2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.078 g, 0.13 mmol) のDCM中攪拌溶液に加えた。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃の添加によりクエンチした。10分攪拌した後、水性相および有機相を分離し、水性層をDCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6-(3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (58.7 mg, 118 μmol, 90%) を得た。
m/z (esi) M+1 = 500.2.

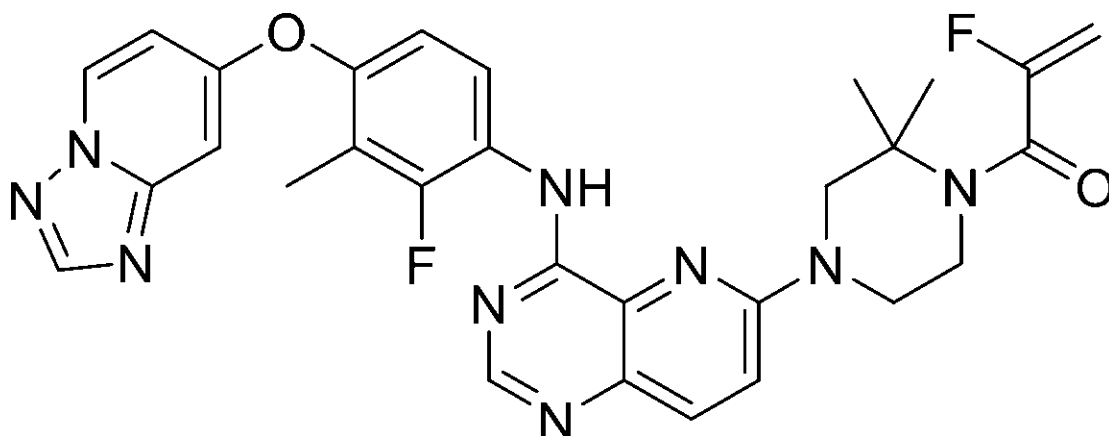
[0733]

ステップC: 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン2, 4, 6-トリオキシド (80 mg, 0.25 mmol) を、N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6-(3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (50 mg, 0.10 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (65 mg, 0.50 mmol) およびカリウムビシクロ [1.1.0] ブタン-1-カルボキシレート (20 mg, 0.15 mmol) のDMF (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣をCH₂Cl₂中5から50%、CH₂Cl₂中20% MeOHの濃度勾配を使用する順相クロマトグラフィー (12 g, SiO₂) により精製して、(4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル) (ビシクロ [1.1.0] ブタン-1-イル) メタノン (5.3 mg, 9.1 μmol, 9.1%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.86 (t, J=9.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.28 (d, J=3.5 Hz, 2H), 2.23 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.61 (s, 6H). m/z (esi) M+1 = 580.3.

(実施例187)

[0734]

[化121]



1-(4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル) -2-フルオロプロパン-2-エン-1-オン

ステップA: DIPEA (0.11 g, 0.87 mmol) を、密封管下100℃でN

－（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－クロロピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－４－アミン塩酸塩（０．０８０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．１１ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）中撹拌溶液に加えた。反応液を水とＣＨ₂Ｃｌ₂との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をＣＨ₂Ｃｌ₂中０％から５０％、ＣＨ₂Ｃｌ₂中２０％ＭｅＯＨの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ１２ｇ上で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル－４－（４－（（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）アミノ）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．０７８ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、７５％）を得た。ｍ／ｚ（ｅｓｉ） $M+1=600.3$ 。

【０７３５】

ステップＢ：トリフルオロ酢酸（０．３０ｇ、２．６ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）アミノ）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．０７８ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中撹拌溶液に加えた。反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ₃の添加によりクエンチした。１０分撹拌した後、水性相および有機相を分離した。水性層をＤＣＭで抽出し、合わせた有機層をＮａ₂ＳＯ₄で脱水し、濃縮して、Ｎ－（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－４－アミン（５８．７ｍｇ、１１８μｍｏｌ、９０％）を得た。ｍ／ｚ（ｅｓｉ） $M+1=500.2$ 。

【０７３６】

ステップＣ：２－フルオロアクリル酸（０．０５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、５０℃でＮ－（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－４－アミン（０．０５ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．３ｇ、２ｍｍｏｌ）、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（０．６ｇ、１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に加えた。１時間後、反応液を水と２５％ＩＰＡ／ＣＨＣｌ₃との間で分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で脱水し、濃縮した。得られた粗製物質をＣＨ₂Ｃｌ₂中０％から５０％、ＣＨ₂Ｃｌ₂中２０％ＭｅＯＨの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィー（１２ｇ、ＳｉＯ₂）により精製して、１－（４－（４－（（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）アミノ）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロプロパン－２－エン－１－オン（１０．８ｍｇ、１８．９μｍｏｌ、２０％）を得た。¹H NMR（４００ MHz，ＣＤＣｌ₃） δ 9.17 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.86 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 5.31 (dd, J=47.7, 3.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=16.9, 3.5 Hz, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.87 (m, 2H) 2.23 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.63 (s, 6H). m/z (esi) $M+1=572.2$ 。

（実施例１８８）

【０７３７】

10

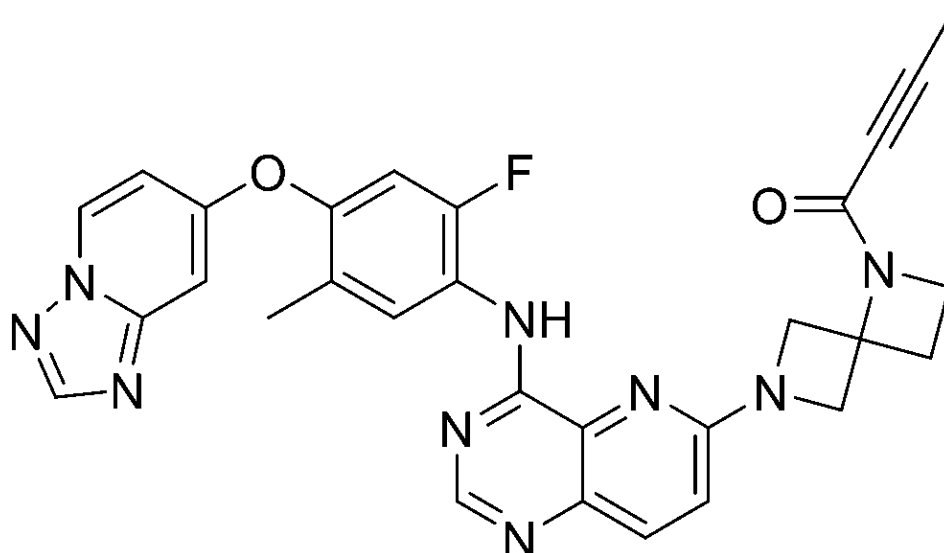
20

30

40

50

【化 1 2 2】



1 - (6 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 1, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 1 - イル) ブター - 2 - イ - ン - 1 - オン

ステップA: tert-ブチル 1, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 1 - カルボキシレート (50 mg、0. 25 mmol) を、密封管下 100 °C で N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 6 - クロロピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (0. 053 g、0. 13 mmol) および DIPEA (49 mg、0. 38 mmol) の DMSO (1. 5 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応液を水と EtOAc との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣を CH₂Cl₂ 中 5 % から 50 %、CH₂Cl₂ 中 20 % MeOH の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 12 g 上で精製して、tert-ブチル - 6 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 1, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 1 - カルボキシレート (46. 6 mg、79. 8 μmol、64 %) を得た。m/z (esi) M + 1 = 584. 3。

【0738】

ステップB: トリフルオロ酢酸 (182 mg、1. 60 mmol) を、tert-ブチル - 6 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 1, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 1 - カルボキシレート (46. 6 mg、1 当量、79. 8 μmol) の DCM (1 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応液を飽和 NaHCO₃ と EtOAc との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 6 - (1, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (37. 5 mg、77. 6 μmol、97. 1 %) を得た。m/z (esi) M + 1 = 484. 2。

【0739】

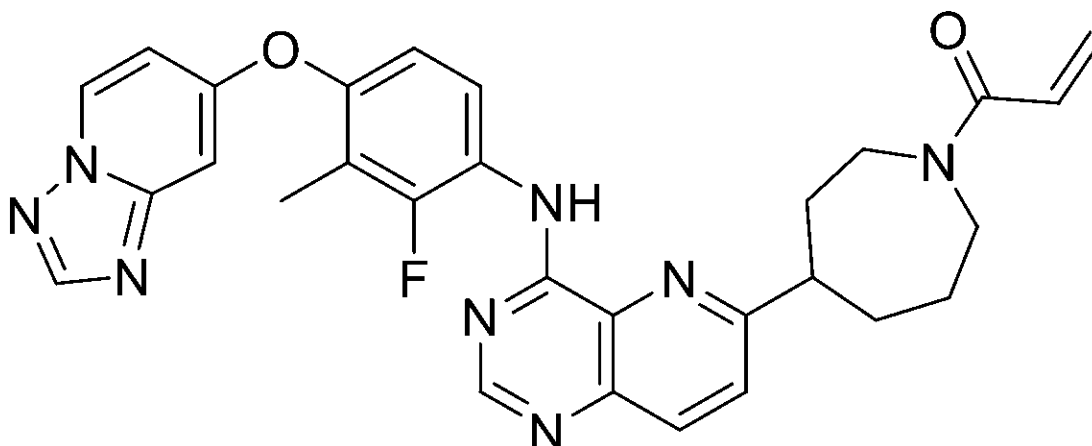
ステップC: 2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6 - トリオキシド (123 mg、194 μmol) を、ブター - 2 - イ

ン酸 (9.78 mg、116 μmol)、N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6-(1, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (37.5 mg、77.6 μmol) および DIPEA (50.1 mg、388 μmol) の DMF (1 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応液を水と EtOAc との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣を CH_2Cl_2 中 5% から 50%、 CH_2Cl_2 中 20% MeOH の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 12 g 上で精製して、1-(6-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-1, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-1-イル) ブター-2-イン-1-オン (20.2 mg、36.8 μmol 、47.4%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 6.91 (m, 4H), 4.97 (m, 1H), 4.41 (dd, $J=9.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.65 (m, 2H) 2.27 (d, $J=3.1$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H). m/z (esi) $M+1 = 550.2$.

(実施例 189)

【0740】

【化123】



1-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) アゼパン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップ A: (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン) ビス [(2-ピリジニル) フェニル] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (1.3 mg、1.4 μmol)、(SP-4-2)-[4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル)-2, 2'-ビピリジン- $\kappa\text{N}1, \kappa\text{N}1'$] ジブロモ-ニッケル (3.5 mg、7.1 μmol)、キヌクリジン (21 mg、0.19 mmol)、フタルイミド (3.1 mg、0.02 mmol) および N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (40 mg、0.10 mmol) を含む 8 mL のバイアルに、DMA (1.0 mL) 中で溶解/懸濁させた。5, 7-ジ-tert-ブチル-3-フェニル-3-(テトラフルオロ- $\text{l}5$ -ボラネイル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-3-イウム-2-イド (79 mg、0.20 mmol) および tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (41 mg、0.19 mmol) を含む 8 mL の別のバイアルに、窒素下脱気した MTBE (1.0 mL) を加えた。5 分間攪拌した後、ピリジン (15 μL 、0.19 mmol) を加えた。追加の 10 分間攪拌

した後、溶液を注射器中に入れ、シリンジフィルターに通してニッケルおよびイリジウム成分を含む反応バイアル中に濾過した。次いでバイアルを密栓し、窒素で10分間スパージし、パラフィルムで被覆し、組み込まれた光反応器中450nm光で6時間照射した（強度100%、攪拌1200rpm、最大のファン速度）。反応液を真空中で濃縮し、粗製の残渣を1~10%MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、tert-ブチル4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）アゼパン-1-カルボキシレート（16.4mg、30%）を鏡像異性体の混合物として得た。 m/z (esi) $M+1=585.2$ 。
【0741】

10

ステップB：トリフルオロ酢酸（43μL、0.56mmol）を、tert-ブチル4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）アゼパン-1-カルボキシレート（16.4mg、0.04μmol）のDCM（0.4mL）中攪拌溶液に加えた。反応液を23℃で2時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、10%K₂CO₃でクエンチした。水性相をEtOAc（3×）で抽出し、合わせた有機層を10%K₂CO₃で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（アゼパン-4-イル）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（12.0mg、88%）を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。 m/z (esi) $M+1=485.2$ 。
【0742】

20

ステップC：塩化アクリロイル（40μL、0.02mmol）をDCM中0.5M溶液として、0℃で得られたN-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（アゼパン-4-イル）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（12.0mg、0.03mmol）およびDIPEA（8.6μL、0.05mmol）のDCM（0.4mL）中攪拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で10分間攪拌した後、10%K₂CO₃とDCMとの間で分配した。水性相をDCM（3×）で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮し、粗製の残渣を1~10%MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4g上で精製して、1-（4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）アゼパン-1-イル）プロパ-2-エン-1-オン（4.9mg、37%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.00 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.20 (m, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 3H), 2.03 - 1.80 (m, 2H). m/z (esi) $M+1=539.2$ 。

30

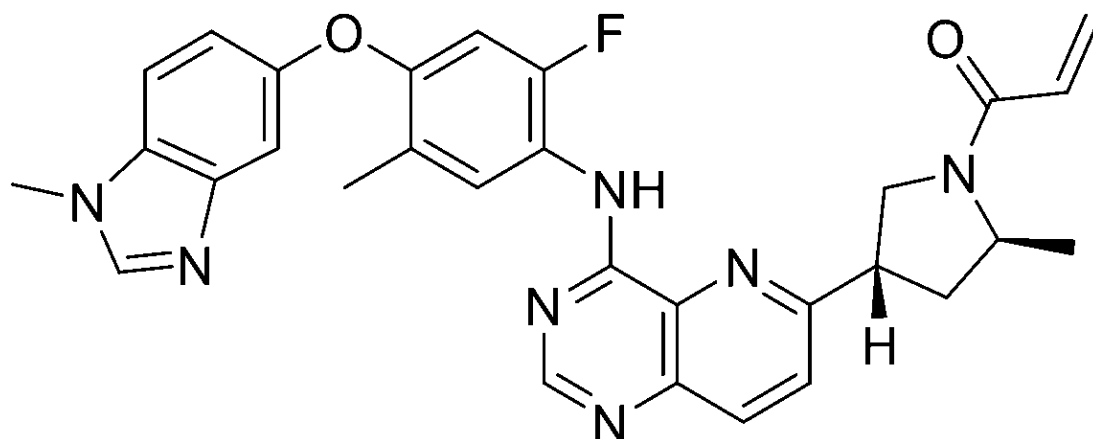
（実施例190）

40

【0743】

50

【化 1 2 4】



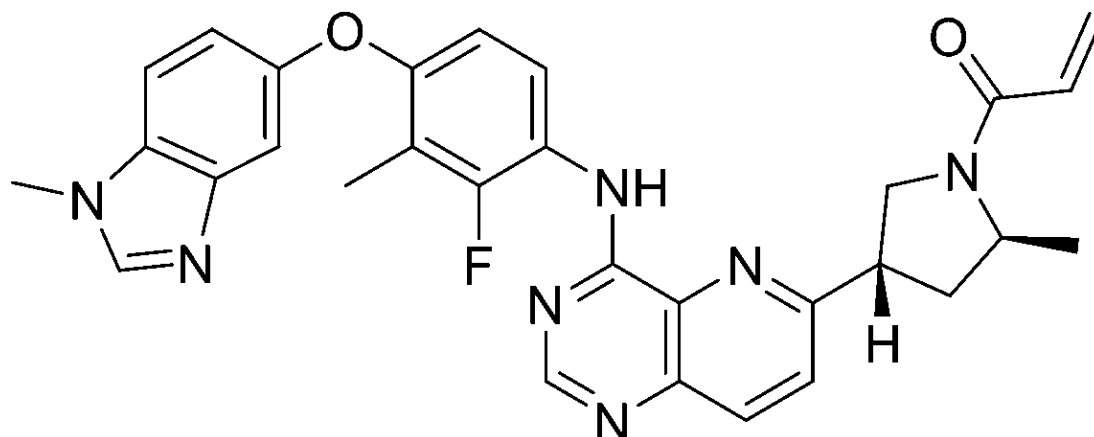
1-((2S, 4S)-4-(4-(2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレートをtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、1-((2S, 4S)-4-(4-(2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(10.2mg、52%)を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 9.26 - 9.04 (m, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 6.59 - 6.33 (m, 2H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 4.62 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.60 (m, 4H), 2.85 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 4H), 2.29 - 1.95 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 3H). m/z (esi) M+1 = 538.2.

(実施例191)

【0744】

【化 1 2 5】



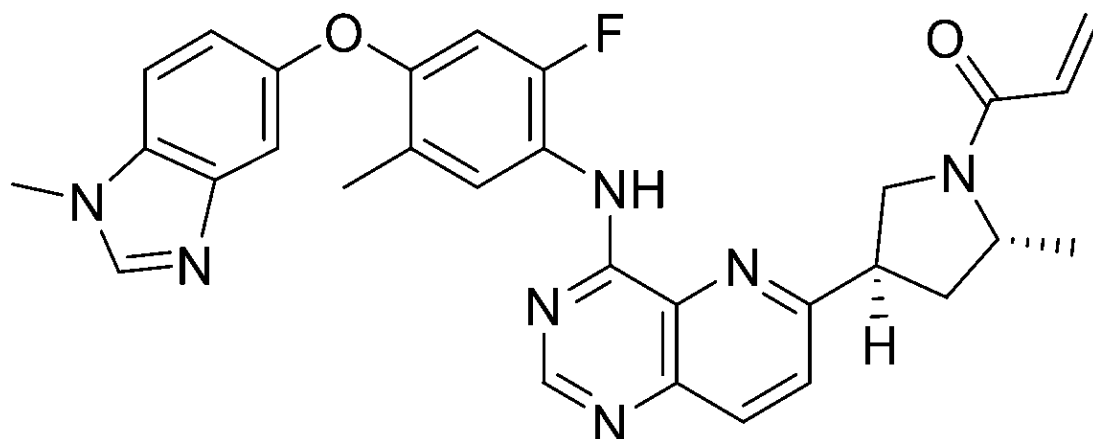
1 - ((2 S , 4 S) - 4 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン

6 - クロロ - N - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンを N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル オキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンの代わりにおよび tert - ブチル (2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート を tert - ブチル 4 - ヒドロキシアゼパン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 1 8 9 での手順に従って調製して、1 - ((2 S , 4 S) - 4 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (1 6 . 2 m g 、 6 6 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9.38 - 9.14 (m , 1 H) , 8.77 - 8.72 (m , 1 H) , 8.56 - 8.32 (m , 1 H) , 8.17 - 8.11 (m , 1 H) , 7.86 (s , 1 H) , 7.69 - 7.63 (m , 1 H) , 7.39 - 7.32 (m , 2 H) , 7.10 - 7.04 (m , 1 H) , 6.79 - 6.71 (m , 1 H) , 6.66 - 6.32 (m , 2 H) , 5.78 - 5.68 (m , 1 H) , 4.66 - 4.32 (m , 1 H) , 4.23 - 3.95 (m , 2 H) , 3.94 - 3.63 (m , 4 H) , 2.88 - 2.39 (m , 1 H) , 2.36 - 2.28 (m , 3 H) , 2.28 - 1.94 (m , 1 H) , 1.51 - 1.37 (m , 3 H) . m / z (esi) M + 1 = 538.1.

(実施例 1 9 2)

【 0 7 4 5 】

【化 1 2 6】



10

1-((2R, 4R)-4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレートをtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、1-((2R, 4R)-4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(14.7mg、66%)を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 9.26 - 9.04 (m, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 6.59 - 6.33 (m, 2H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 4.62 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.60 (m, 4H), 2.85 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 4H), 2.29 - 1.95 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 3H). m/z (esi) M+1 = 538.2.

20

30

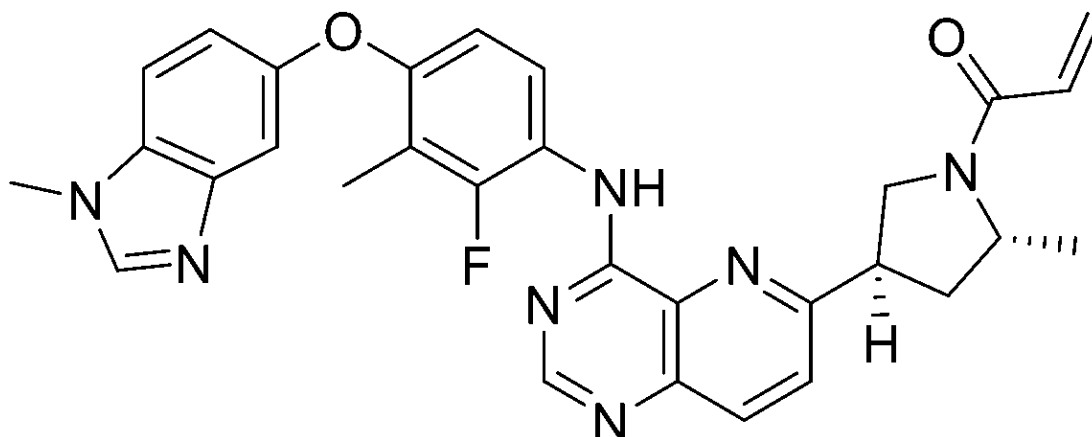
(実施例193)

【0746】

40

50

【化 1 2 7】



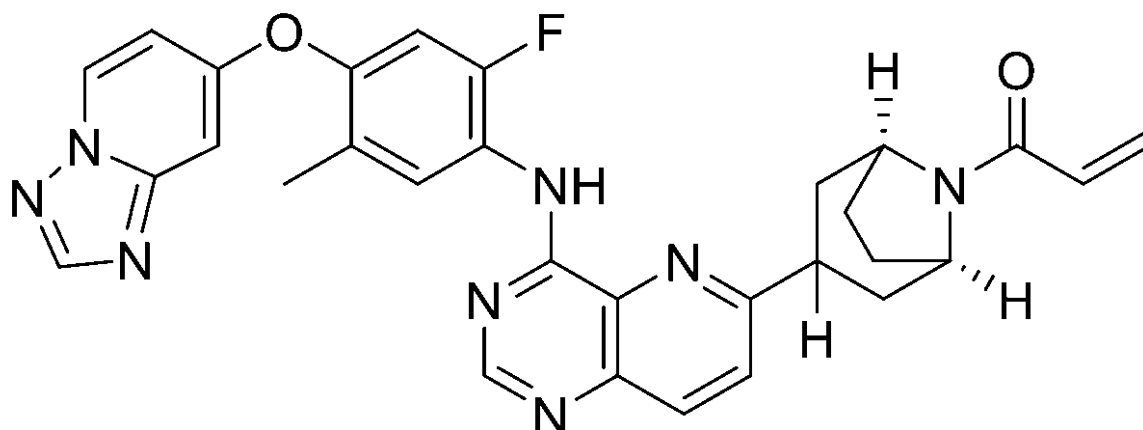
1 - ((2 R , 4 R) - 4 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン

6 - クロロ - N - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンを N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル オキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンの代わりにおよび tert - ブチル (2 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレートと tert - ブチル 4 - ヒドロキシアゼパン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 1 8 9 での手順に従って調製して、1 - ((2 R , 4 R) - 4 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (1 2 . 6 m g 、 5 8 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9.38 - 9.14 (m , 1 H) , 8.77 - 8.72 (m , 1 H) , 8.56 - 8.32 (m , 1 H) , 8.17 - 8.11 (m , 1 H) , 7.86 (s , 1 H) , 7.69 - 7.63 (m , 1 H) , 7.39 - 7.32 (m , 2 H) , 7.10 - 7.04 (m , 1 H) , 6.79 - 6.71 (m , 1 H) , 6.66 - 6.32 (m , 2 H) , 5.78 - 5.68 (m , 1 H) , 4.66 - 4.32 (m , 1 H) , 4.23 - 3.95 (m , 2 H) , 3.94 - 3.63 (m , 4 H) , 2.88 - 2.39 (m , 1 H) , 2.36 - 2.28 (m , 3 H) , 2.28 - 1.94 (m , 1 H) , 1.51 - 1.37 (m , 3 H) . m / z (esi) M + 1 = 538.1.

(実施例 1 9 4)

【 0 7 4 7 】

【化 1 2 8】



1-((1R, 5S)-3-(4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン

ステップA：攪拌子を装着したバイアルに、N-(4-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.12mmol)、tert-ブチル3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート(79mg、0.24mmol)、Pd(Ph₃P)₄(14mg、0.01mmol)、2M K₂CO₃水溶液(0.18mL、0.36mmol)および1, 4-ジオキサン(1.2mL)を入れた。この混合物をアルゴンで10分間パージし、管を密封した。混合物を100℃に16時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を水/DCMで希釈し、DCMで抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を1~10% MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート(55.2mg、78%)を得た。m/z(es i) M+1=595.2。

【0748】

ステップB：10% Pd/C(98mg、0.09mmol)およびギ酸アンモニウム(58mg、0.92mmol)を、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート(55mg、0.09mmol)のMeOH(1.0mL)中攪拌溶液に加えた。反応液を64℃で1時間攪拌した後、室温に冷却した。反応液を濾過し、濃縮した。過剰のギ酸アンモニウムを除去するため、残渣を最少量のCHCl₃に溶解し、濾過し、濃縮した。生成物、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(16.9mg、31%)を、更には精製せずに直接使用した。m/z(es i) M+1=597.2。

【0749】

ステップC：トリフルオロ酢酸(45μL、0.57mmol)を、攪拌したDCM(

0.4 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-*d*] ピリミジン-6-イル) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (16.9 mg、0.03 mmol) に加えた。反応液を 23°C で 2 時間攪拌した後、EtOAc で希釈し、10% K₂CO₃ でクエンチした。水性相を EtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機層を 10% K₂CO₃ で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) - 6 - ((1*R*, 5*S*) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) ピリド [3, 2-*d*] ピリミジン-4-アミン (13.7 mg、97%) を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (esi) M+1 = 497.2。

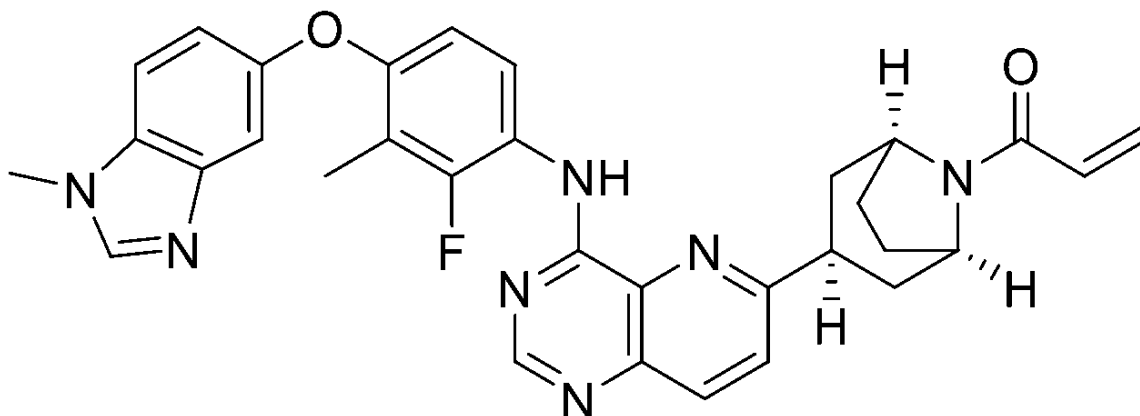
【0750】

ステップ D: 塩化アクリロイル (42 μL、0.02 mmol) を DCM 中 0.5 M 溶液として、0°C で得られた N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) - 6 - ((1*R*, 5*S*) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) ピリド [3, 2-*d*] ピリミジン-4-アミン (13.0 mg、0.03 mmol) および DIPEA (9.1 μL、0.05 mmol) の DCM (0.5 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌した後、10% K₂CO₃ と DCM との間で分配した。水性相を DCM (3×) で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の残渣を 1~10% MeOH / DCM の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 4 g 上で精製して、1 - ((1*R*, 5*S*) - 3 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-*d*] ピリミジン-6-イル) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) プロパ-2-エン-1-オン (5.4 mg、37%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 - 9.24 (m, 1H), 8.92 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.24

(s, 1H), 8.15 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.70 - 3.25 (m, 1H), 2.73 - 2.35 (m, 2H), 2.28 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 2.26 - 1.77 (m, 6H). m/z (esi) M+1 = 551.2. (実施例 195)

【0751】

【化 129】



1 - ((1*R*, 3*S*, 5*S*) - 3 - (4 - ((2-フルオロ-3-メチル-4 - ((1-メチル-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリ

ド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 攪拌子を装着したバイアルに、6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (150mg、0.35mmol)、tert-ブチル 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エン-8-カルボキシレート (231mg、0.69mmol)、Pd(PH₃P)₄ (40mg、0.04mmol)、2M K₂CO₃水溶液 (0.52mL、1.0mmol) および 1, 4-ジオキササン (3.5mL) を入れた。この混合物をアルゴンで10分間パージし、管を密封し、混合物を100℃に16時間加温し、次いで室温に冷却した。混合物を水/DCMで希釈し、DCMで抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を1~10% MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ12g上で精製して、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エン-8-カルボキシレート (180.7mg、86%) を得た。
m/z (esi) M+1=608.2。

【0752】

ステップB: 10% Pd/C (316mg、0.30mmol) およびギ酸アンモニウム (188mg、3.0mmol) を、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エン-8-カルボキシレート (180.7mg、3.0mmol) のMeOH (3.0mL) 中攪拌溶液に加えた。反応液を64℃で1時間攪拌した後、室温に冷却した。反応液を濾過し、濃縮した。過剰のギ酸アンモニウムを除去するため、残渣を最少量のCHCl₃に溶解し、濾過し、濃縮した。生成物 tert-ブチル (1R, 3sr, 5S)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (166.5mg、92%) を、更には精製せずに直接使用した。
m/z (esi) M+1=610.2。

【0753】

ステップC: トリフルオロ酢酸 (0.4mL、5.2mmol) を、攪拌したDCM (2.7mL) 中の tert-ブチル (1R, 3sr, 5S)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (160mg、0.26mmol) に加えた。反応液を23℃で2時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、10% K₂CO₃でクエンチした。水性相をEtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機層を10% K₂CO₃で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣を0.1% TFAを含む水中0.1% TFAを含む0%から50% アセトニトリルの濃度勾配で溶出するHPLCを使用して精製して、少量のジアステレオマー 6-((1R, 3, 2, 5S)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (7.3mg、5.5%) を得た。
m/z (esi) M+1=510.2。

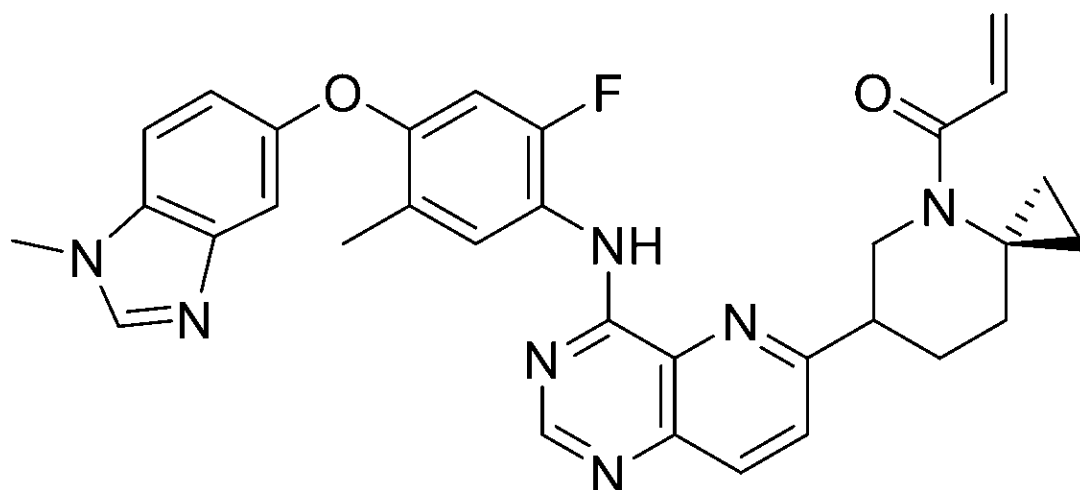
【0754】

ステップD: 塩化アクリロイル (28μL、0.01μmol) をDCM中0.5M溶液として、0℃で得られた 6-((1R, 3, 2, 5S)-8-アザビシクロ [3. 2.

1] オクタン-3-イル)-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(7.3 mg、0.01 mmol)およびDIPEA(4.9 μL、0.03 mmol)のDCM(0.4 mL)中攪拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で10分間攪拌した後、10%K₂CO₃とDCMとの間で分配した。水性相をDCM(3×)で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の残渣を1~10%MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4 g上で精製して、1-((1R, 3s, 5S)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン(6.4 mg、80%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 - 9.24 (m, 1H), 8.92 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.70 - 3.25 (m, 1H), 2.73 - 2.35 (m, 2H), 2.28 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 2.26 - 1.77 (m, 6H). m/z (esi) M+1 = 564.2. (実施例196)

【0755】

【化130】



1-(6-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン

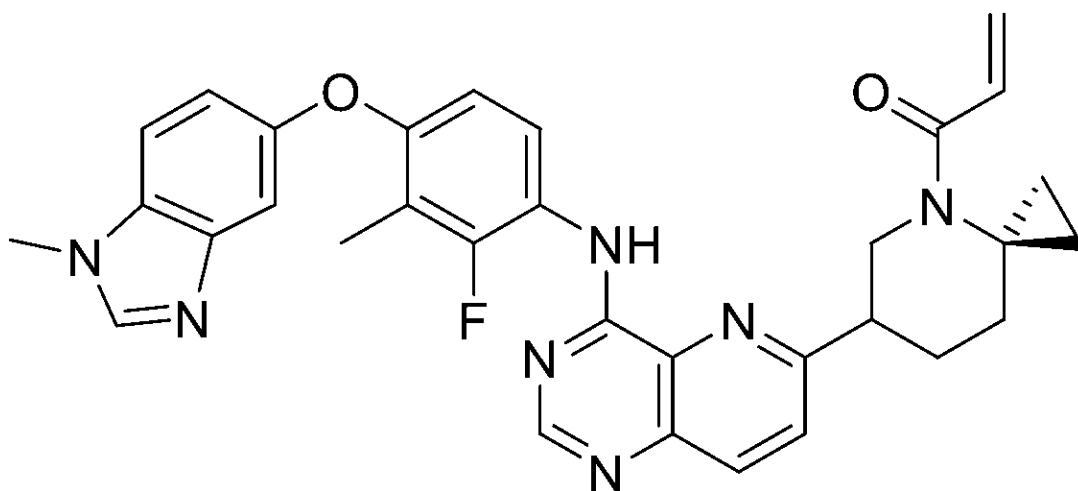
6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル6-ヒドロキシ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレートとtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、1-(6-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン(9.3 mg、70%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 - 9.21 (m,

1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 - 8.40 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.40 - 6.32 (m, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 - 1.92 (m, 3H), 1.28 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.92 - 0.68 (m, 2H). m/z (esi) M+1 = 564.2.

(実施例 197)

【0756】

【化131】



1 - (6 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 4 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

6 - クロロ - N - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンを N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル オキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - クロロピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンの代わりにおよび tert - ブチル 6 - ヒドロキシ - 4 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 4 - カルボキシレートと tert - ブチル 4 - ヒドロキシアゼパン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、1 - (6 - (4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 4 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (14.0 mg、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.42 - 6.34 (m, 1H), 5.75 - 5.68 (m, 1H), 5.00 - 4.66 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47 - 3.05 (m, 2H), 2.31 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.44 - 1.28 (m, 2H), 1.19 - 1.04 (m, 1H), 0.94 - 0.67 (m, 2H). m/z (esi) M+1 = 564.2.

(実施例 198)

【0757】

10

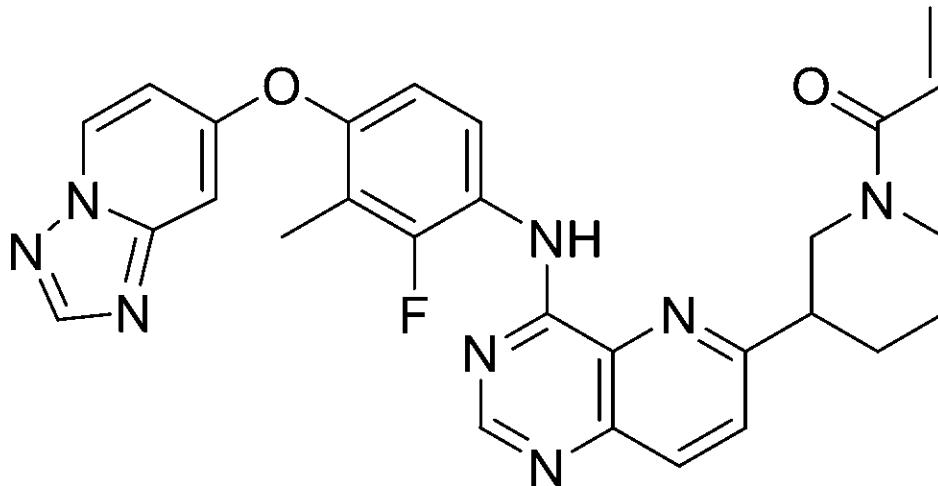
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

1 - (3 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イ
ルオキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミ
ジン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン

tert - ブチル 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、tert - ブチ
ル 4 - ヒドロキシアゼパン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 の
手順に従って調製して、1 - (3 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5
- a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) ピリ
ド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1
- オン (12.3 mg, 54%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 - 9.39
(m, 1H), 8.87 - 8.66 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.24
(s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 -
6.87 (m, 2H), 6.72 - 6.60 (m, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 1H), 5.75 - 5.68 (m, 1H),
4.91 - 4.67 (m, 1H), 4.44 - 3.96 (m, 1H), 3.65 - 3.25 (m, 1H), 3.23 - 2.77 (m,
2H), 2.44 - 2.15 (m, 4H), 2.13 - 1.82 (m, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 1H). m/z (esi)
M+1 = 525.2.

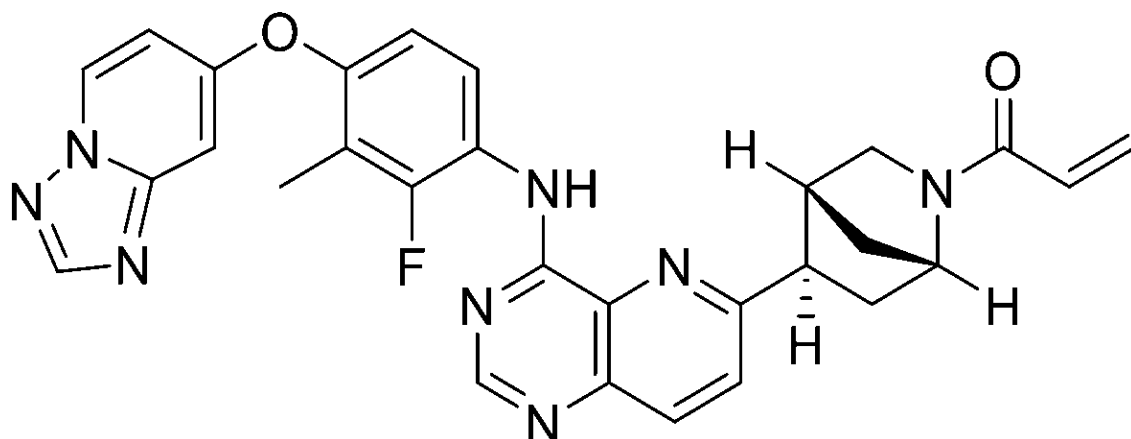
20

30

(実施例 199)

【0 7 5 8】

【化 1 3 3】



40

rac - 1 - ((1 S, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ
[1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) アミ
ノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘ

50

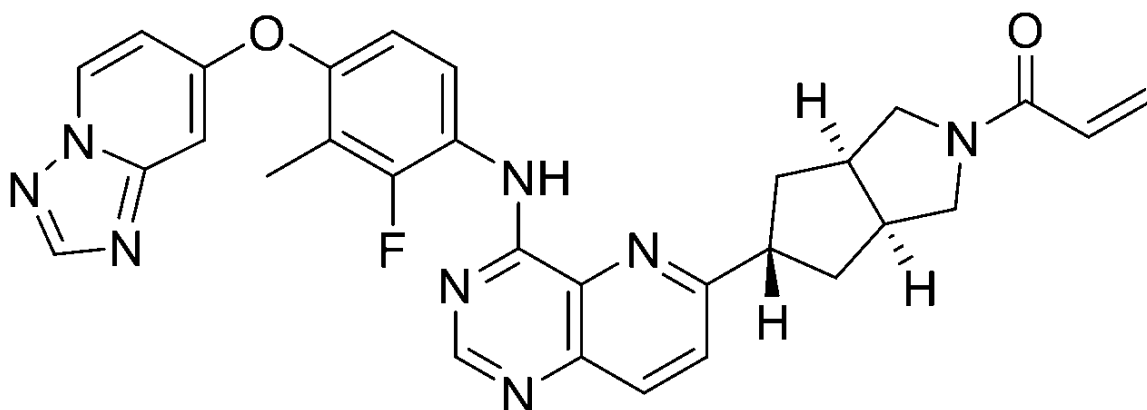
ブタン-2-イル) プロパ-2-エン-1-オン

tert-ブチル5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボキシレートを *tert*-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、*rac*-1-((1*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-*d*] ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) プロパ-2-エン-1-オン (16.6 mg、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1H), 8.88 - 8.77 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 7.88 - 7.57 (m, 1H), 7.11 - 6.83 (m, 3H), 6.70 - 6.32 (m, 2H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 4.96 - 4.63 (m, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 3H), 2.16 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.64 (m, 1H). *m/z* (esi) *M*+1 = 537.2.

(実施例200)

【0759】

【化134】



1-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-*d*] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-イル) プロパ-2-エン-1-オン

tert-ブチル5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレートを *tert*-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、1-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-*d*] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-イル) プロパ-2-エン-1-オン (6.8 mg、25%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 - 9.47 (m, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.58 - 6.45 (m, 1H), 6.45 - 6.33 (m, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 3.95 - 3.48 (m, 5H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.59 - 2.26 (m, 2H), 2.22 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 2.20 - 1.87 (m, 2H). *m/z* (esi) *M*+1 = 551.1.

(実施例201)

【0760】

10

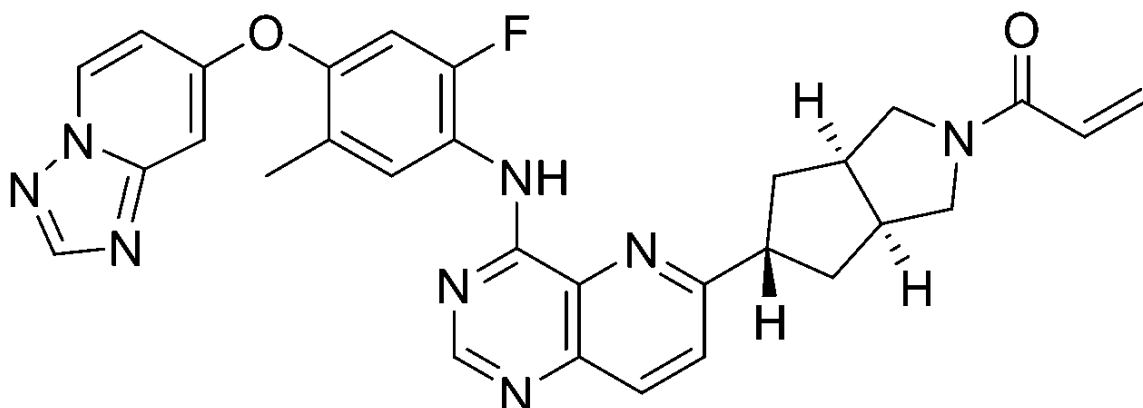
20

30

40

50

【化 1 3 5】



10

1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)amino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-yl)propan-2-yl 1-oxo-2-methylprop-1-en-1-ylcarbamate

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)-6-chloropyrido[3,2-d]pyrimidin-4-aminをN-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)-6-chloropyrido[3,2-d]pyrimidin-4-aminの代わりにおよびをtert-ブチル5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートとtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)amino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-yl)propan-2-yl 1-oxo-2-methylprop-1-en-1-ylcarbamate (15.1mg、50%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 - 9.39 (m, 1H), 8.90 - 8.80 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.56 - 6.33 (m, 2H), 5.74 - 5.62 (m, 1H), 3.99 - 3.45 (m, 4H), 3.20 - 2.98 (m, 2H), 2.61 - 2.29 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 3H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 1H). m/z (esi) M+1 = 551.

20

30

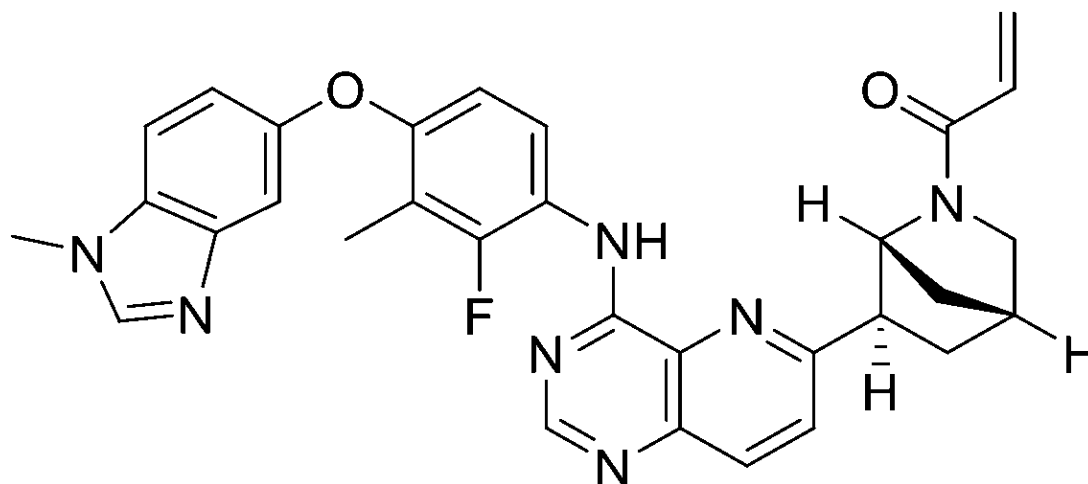
(実施例202)

【0761】

40

50

【化 1 3 6】



rac-1-((1R, 4R, 6R)-6-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパー-2-エン-1-オン

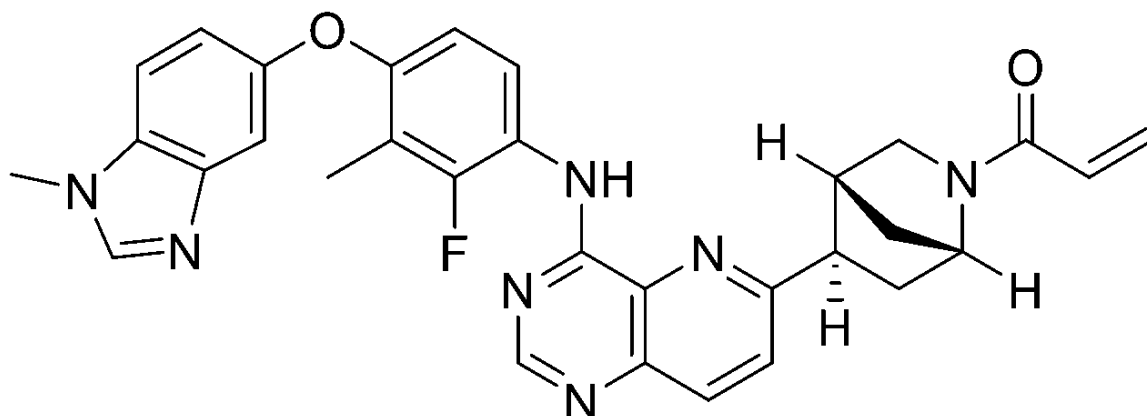
6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル6-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートをtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、rac-1-((1R, 4R, 6R)-6-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパー-2-エン-1-オン(8.7mg、50%)を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 9.35 - 9.30 (m, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.15

- 8.09 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.63 - 6.32 (m, 2H), 5.76 - 5.69 (m, 1H), 4.97 - 4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 1H), 2.52 - 2.21 (m, 6H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H). m/z (esi) M+1 = 550.2.

(実施例203)

【0762】

【化 1 3 7】



10

rac-1-((1*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-*d*]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン

6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-*d*]ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-*d*]ピリミジン-4-アミンの代わりにおよび *tert*-ブチル 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレートと *tert*-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、*rac*-1-((1*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-*d*]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン (12. 3 mg、51%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.35 - 9.31 (m, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.17

20

30

- 8.08 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.68 - 6.34 (m, 2H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 4.93 - 4.63 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.72 - 2.33 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 3H), 2.16 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.59 (m, 1H). *m/z* (esi) *M*+1 = 550.2.

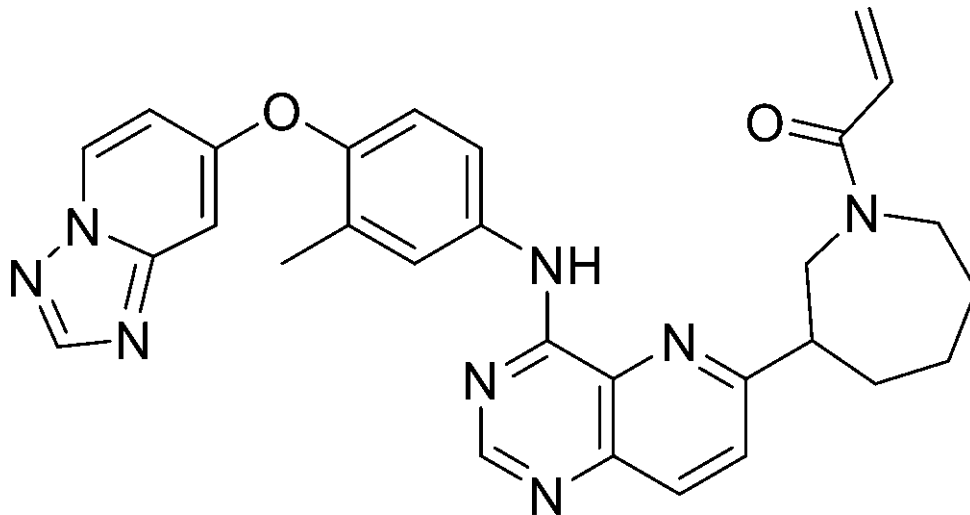
(実施例 204)

【0 7 6 3】

40

50

【化 1 3 8】



1 - (3 - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イ
ルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル
) アゼパン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン

N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) -
3 - メチルフェニル) - 6 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンを N -
(4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フ
ルオロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミ
ンの代わりにおよび *tert*-ブチル 3 - ヒドロキシアゼパン - 1 - カルボキシレートを
tert-ブチル 4 - ヒドロキシアゼパン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、実
施例 1 8 9 での手順に従って調製して、1 - (3 - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリ
アゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) ピリ
ド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) アゼパン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 -
オン (1 8 . 1 m g 、 6 7 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9.57 - 9.00 (

(m , 1 H) , 8.82 - 8.75 (m , 1 H) , 8.53 - 8.46 (m , 1 H) , 8.22

(s , 1 H) , 8.20 - 8.11 (m , 1 H) , 8.05 - 7.83 (m , 2 H) , 7.77 - 7.59 (m , 1 H) , 7.19 -

7.10 (m , 1 H) , 6.94 - 6.83 (m , 2 H) , 6.71 - 6.59 (m , 1 H) , 6.47 - 6.37 (m , 1 H) ,

5.78 - 5.67 (m , 1 H) , 4.27 - 3.93 (m , 2 H) , 3.85 - 3.64 (m , 2 H) , 3.57 - 3.21 (m ,

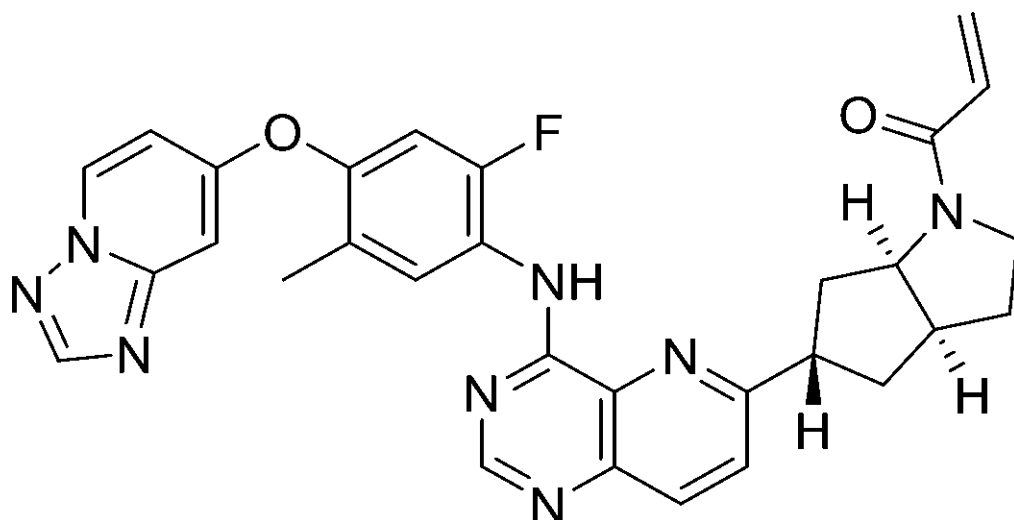
1 H) , 2.28 (d , J = 3.9 H z , 3 H) , 2.21 - 1.78 (m , 5 H) , 1.66 - 1.59 (m , 1 H) . m / z

(esi) M + 1 = 521.2 .

(実施例 2 0 5)

【 0 7 6 4 】

【化 1 3 9】



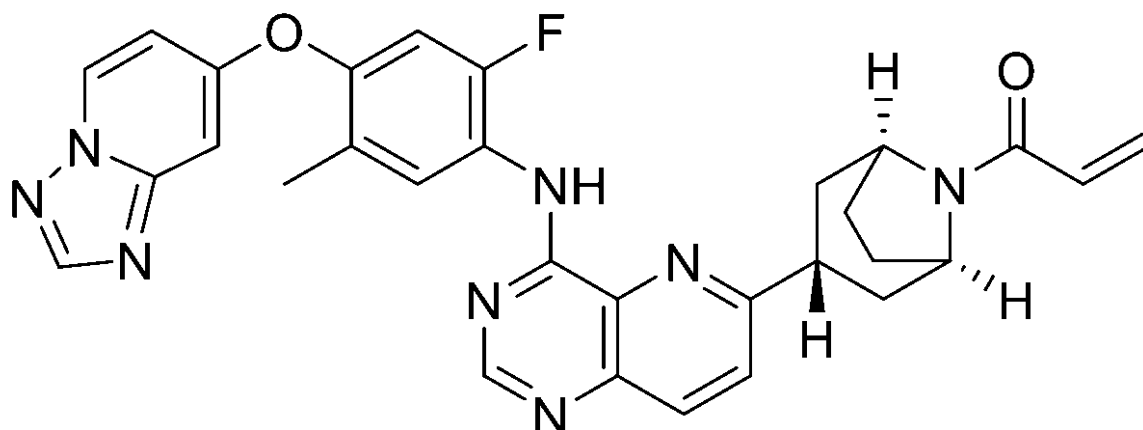
rac-1-((3aR, 5S, 6aR)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H) -イル) プロパー-2-エン-1-オン

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンをN-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル (3aS, 6aR)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレートをtert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、rac-1-((3aR, 5S, 6aR)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H) -イル) プロパー-2-エン-1-オン (29.0 mg, 74%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 - 9.39 (m, 1 H), 8.91 - 8.79 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.64 - 6.48 (m, 1H), 6.46 - 6.34 (m, 1H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.45 (m, 2H), 3.22 - 2.96 (m, 1H), 2.60 - 2.26 (m, 6H), 2.25 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 1H). m/z (esi) M+1 = 551.2.

(実施例 206)

【0765】

【化 1 4 0】



10

1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)amino)pyridine[3, 2-d]pyrimidin-6-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl 2-ene-1-one

N-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)-6-chloropyridine[3, 2-d]pyrimidin-4-aminをN-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)-6-chloropyridine[3, 2-d]pyrimidin-4-aminの代わりにおよびtert-ブチル3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートをtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、

20

1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)amino)pyridine[3, 2-d]pyrimidin-6-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl 2-ene-1-one (15.3 mg, 68%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.84 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 5H), 2.06 - 1.90 (m, 3H). m/z (esi) M+1 = 551.2.

30

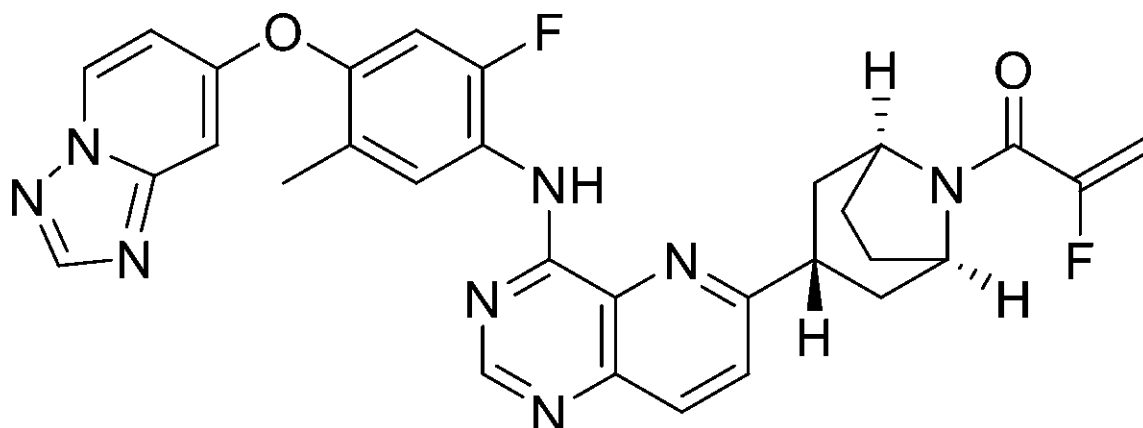
(実施例207)

【0766】

40

50

【化 1 4 1】



10

1-((1R, 3r, 5S)-3-((4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)amino)pyridine-3, 2-d)pyrimidin-6-yl)-8-azabicyclo[3.2.1] octan-8-yl)-2-fluoro-5-methylphenyl)-2-oxo-1-ene

ステップA: Ir(dtbppy)(ppy)₂ (6.5mg、7.1μmol)、NiBr₂·dtbppy (17.3mg、36μmol)、キヌクリジン (105mg、0.95mmol)、フタルイミド (15.7mg、0.11mmol) およびN-(4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)-6-chloropyridine-3, 2-d)pyrimidin-4-amine (200mg、0.47mmol)を含む40mLのバイアルに、DMA (4.8mL) 中で溶解／懸濁させた。5, 7-gerterterbutyl-3-phenyl-3-(tetrafluorol-5-boranyl)-2, 3-dihydrobenzo[d]oxazole-3-ium-2-ide (394mg、1.0mmol)、terterbutyl-3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1] octan-8-carboxylate (216mg、0.95mmol)を含む40mLの別のバイアルに、窒素下脱気したMTBE (4.8mL)を加えた。5分間攪拌した後、ピリジン (76μL、0.95mmol)を加えた。追加の10分間攪拌した後、溶液を注射器中に入れ、シリンジフィルターに通してニッケルおよびイリジウム成分を含む反応バイアル中に濾過した。次いでバイアルを密栓し、窒素で10分間スパージし、パラフィルムで被覆し、組み込まれた光反応器中450nm光で12時間照射した (強度100%、攪拌750rpm、最大のファン速度)。反応液を真空中で濃縮し、粗製の残渣を1~10% MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ40g上で精製して、terterbutyl(1R, 3r, 5S)-3-((4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)amino)pyridine-3, 2-d)pyrimidin-6-yl)-8-azabicyclo[3.2.1] octan-8-carboxylate (105.4mg、37%)を得た。m/z (esi) M+1=597.2。

20

30

40

【0767】

ステップB: トリフルオロ酢酸 (262μL、3.4mmol)を、terterbutyl(1R, 3r, 5S)-3-((4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)amino)pyridine-3, 2-d)pyrimidin-6-yl)-8-azabicyclo[3.2.1] octan-8-carboxylate (101.5mg、0.17mmol)のDCM (1.7mL)中攪拌溶液に加えた。反応液を23℃で2時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、10%K₂CO₃でクエンチした。水性相をEtOAc (3×)で抽出し、合わせた有機層を10%K₂CO₃で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、N-(4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-

50

フルオロ-5-メチルフェニル)-6-((1R, 3r, 5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(84.3mg、100%)を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (esi) M+1=497.2。

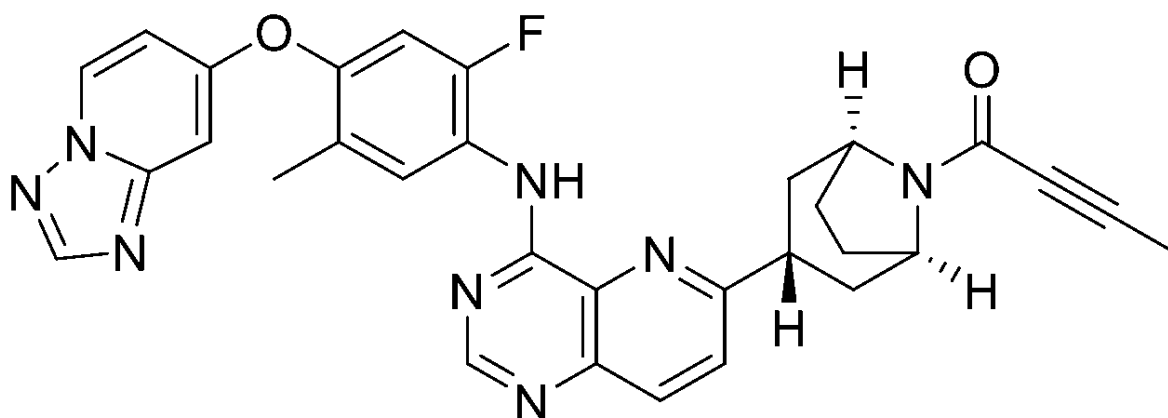
【0768】

ステップC: DMF (240 μ L、0.40 mmol) 中の2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン2, 4, 6-トリオキシド(50重量%)を、空気下23°CでDIPEA (0.14 mL、0.81 mmol)、N-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6-((1R, 3r, 5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(20mg、0.04 mmol)および2-フルオロアクリル酸(18mg、0.20 mmol)のDMF (0.75 mL)中攪拌溶液に加えた。50°Cで1時間後、反応混合物を室温に冷却し、水およびEtOAcで希釈し、水性層をEtOAc (3 $\times$)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3 $\times$)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空で濃縮した。粗製の残渣を1~10% MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4g上で精製して、1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-フルオロプロパン-2-エン-1-オン(5.0mg、22%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.84 - 8.78 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 5.51 (dd, J = 47.3, 3.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 16.5, 3.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 3.57 (tt, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 2.13 - 1.90 (m, 5H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.05 (dd, J = 47.2, 16.6 Hz, 1F), -130.09 (t, J = 10.0 Hz, 1F). m/z (esi) M+1 = 569.2.

(実施例208)

【0769】

【化142】



1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ブタン-2-イン-1-オン

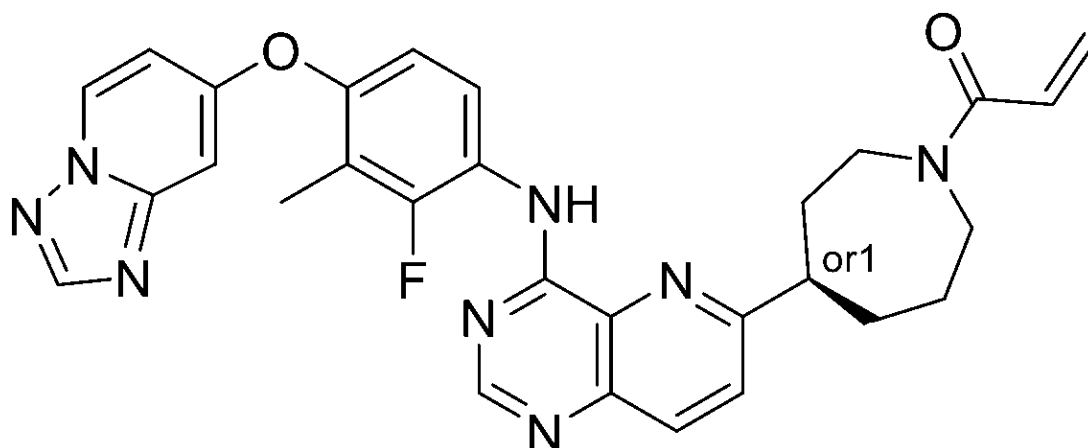
ブタン-2-イン酸を2-フルオロアクリル酸の代わりに使用し、実施例207での手順に従って調製して、1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-((4-([1, 2, 4]

トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ブター-2-イン-1-オン (7. 5 mg、33%) を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 4.85 (dt, J = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 3.57 (tt, J = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 3H).
m/z (esi) M+1 = 563.2.

(实施例 209)

【 0 7 7 0 】

【化 1 4 3】



rel- (R) -1- (4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) アゼパン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン) ビス [(2-ピリジニル) フェニル] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (6.5 mg、7.1 μmol)、(SP-4-2) - [4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -2, 2'-ビピリジン-κN1, κN1'] ジブromoニッケル (17.2 mg、36 μmol)、キヌクリジン (105 mg、0.95 mmol)、フタルイミド (15.7 mg、0.11 mmol) およびN- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-3-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (中間体S、200 mg、0.47 mmol) を含む40 mLのバイアル中、DMA (4.8 mL) に溶解／懸濁させた。5, 7-ジ-tert-ブチル-3-フェニル-3- (テトラフルオロ-15-ボラネイル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-3-イウム-2-イド (394 mg、1.0 mmol) およびtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (204 mg、0.95 mmol) を含む20 mLの別のバイアルに、窒素下脱気したMTBE (4.8 mL) を加えた。5分間攪拌した後、ピリジン (76 μL、0.95 mmol) を加えた。追加の10分間攪拌した後、溶液を注射器中に入れ、シリンジフィルターに通してニッケルおよびイリジウム成分を含む反応バイアル中に濾過した。次いでバイアルを密栓し、窒素で10分間スパージし、パラフィルムで被覆し、組み込まれた光反応器中450 nm光で12時間照射した (強度100%、攪拌750 rpm、最大のファン速度)。反応液を真空中で濃縮し、粗製の残渣を1~10% MeOH / DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ40 g上で精製して、rac-tert-ブチル (R) -4- (4- ((4-

50

－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）アミノ）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）アゼパン－１－カルボキシレートを得た。その後鏡像異性体の混合物をキラル分取ＳＦＣ（３０％ＥｔＯＨ／ＣＯ₂、６０ｍＬ／分、２ｃｍ×２５ｃｍＷｈｅｌｋ－０１ＲＲカラムを用いて、出口圧力１００ｂａｒ）により分離して、ｒｅｌ－ｔｅｒ－ｔ－ブチル（Ｒ）－４－（４－（（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）アミノ）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）アゼパン－１－カルボキシレート（３８ｍｇ、１４％）を得た。ｍ／ｚ（ｅｓｉ）Ｍ＋１＝５８５．３。

【０７７１】

ステップＢ：トリフルオロ酢酸（０．１０ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を、ｒｅｌ－ｔｅｒ－ｔ－ブチル（Ｒ）－４－（４－（（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）アミノ）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）アゼパン－１－カルボキシレート（３８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．７ｍＬ）中攪拌溶液に加えた。反応液を２３℃で２時間攪拌した後、ＥｔＯＡｃで希釈し、１０％Ｋ₂ＣＯ₃でクエンチした。水性相をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出し、合わせた有機層を１０％Ｋ₂ＣＯ₃で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、ｒｅｌ－（Ｒ）－Ｎ－（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－（アゼパン－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－４－アミン（１９．９ｍｇ、６３％）を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。ｍ／ｚ（ｅｓｉ）Ｍ＋１＝４８５．２。

【０７７２】

【数１】

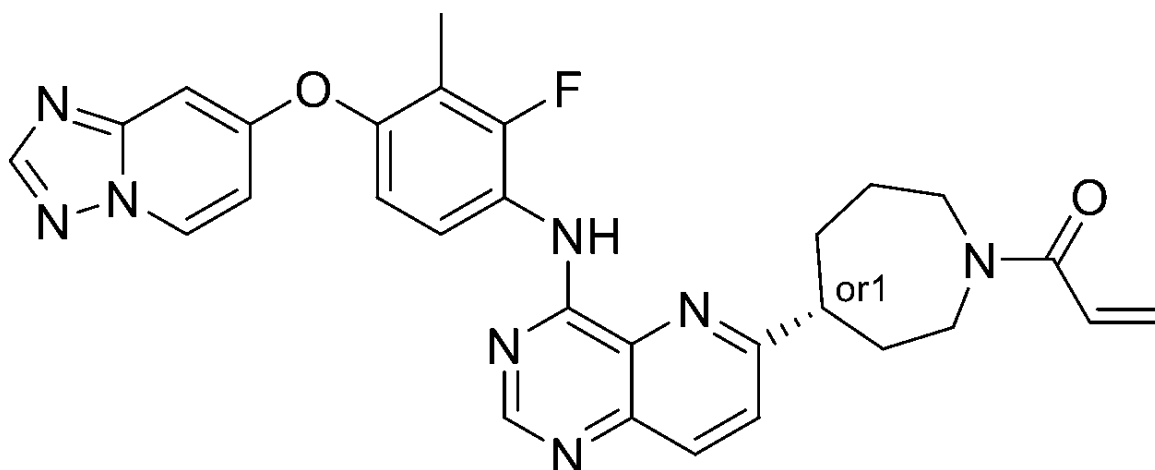
$$[\alpha]_D^{23} = -4.6$$

【０７７３】

ステップＣ：塩化アクリロイル（２５μＬ、０．０１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ中０．５Ｍ溶液として、０℃でｒｅｌ－（Ｒ）－Ｎ－（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－（アゼパン－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－４－アミン（７．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５．５μＬ、０．０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．４ｍＬ）中攪拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で１０分間攪拌した後、１０％Ｋ₂ＣＯ₃とＤＣＭとの間で分配した。水性相をＤＣＭ（３×）で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の残渣を１～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ４ｇ上で精製して、ｒｅｌ－（Ｒ）－１－（４－（４－（（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）アミノ）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）アゼパン－１－イル）プロパー２－エン－１－オン（５．６ｍｇ、６６％）を得た。¹H NMR（４００ MHz, CDCl₃）δ 9.44 (s, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.00 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 3H), 2.03 - 1.75 (m, 2H). m/z (esi) M+1 = 539.2.

（実施例２１０）

【化 1 4 4】



ステップA: (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン) ビス [(2-

【 0 7 7 5 】

ステップB：トリフルオロ酢酸（0.11mL、1.4mmol）を、rel-ter

ｵｰﾌﾞﾁﾙ (S) - 4 - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] ﾂﾘｱｿﾞﾛ [1 , 5 - a] ﾋﾞﾘｼﾞﾝ - 7 - ﾐﾙｵｷｼ) - 2 - ﾌﾙｵﾛ - 3 - ﾒﾁﾙﾌｴﾆﾙ) ﾁﾐﾉ) ﾋﾞﾘﾄﾞ [3 , 2 - d] ﾋﾞﾘﾐｼﾞﾝ - 6 - ﾐﾙ) ﾁｾﾊﾟﾝ - 1 - ﾀﾞﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ (40 mg、0.07 mmol) の DCM (0.7 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応液を 23℃で 2 時間撹拌した後、EtOAc で希釈し、10% K₂CO₃ でクエンチした。水性相を EtOAc (3 ×) で抽出し、合わせた有機層を 10% K₂CO₃ で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、rel - (S) - N - (4 - ([1 , 2 , 4] ﾂﾘｱｿﾞﾛ [1 , 5 - a] ﾋﾞﾘｼﾞﾝ - 7 - ﾐﾙｵｷｼ) - 2 - ﾌﾙｵﾛ - 3 - ﾒﾁﾙﾌｴﾆﾙ) - 6 - (ﾁｾﾊﾟﾝ - 4 - ﾐﾙ) ﾋﾞﾘﾄﾞ [3 , 2 - d] ﾋﾞﾘﾐｼﾞﾝ - 4 - ﾁﾐﾝ (29.1 mg、88%) を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (esi) M+1 = 485.2。

【0776】

【数2】

$$[\alpha]_D^{23} = +6.4$$

【0777】

ステップ C : 塩化アクリロイル (33 μL、0.02 mmol) を DCM 中 0.5 M 溶液として、0℃で rel - (S) - N - (4 - ([1 , 2 , 4] ﾂﾘｱｿﾞﾛ [1 , 5 - a] ﾋﾞﾘｼﾞﾝ - 7 - ﾐﾙｵｷｼ) - 2 - ﾌﾙｵﾛ - 3 - ﾒﾁﾙﾌｴﾆﾙ) - 6 - (ﾁｾﾊﾟﾝ - 4 - ﾐﾙ) ﾋﾞﾘﾄﾞ [3 , 2 - d] ﾋﾞﾘﾐｼﾞﾝ - 4 - ﾁﾐﾝ (10 mg、0.02 mmol) および DIPEA (7.2 μL、0.04 mmol) の DCM (0.4 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で 10 分間撹拌した後、10% K₂CO₃ と DCM との間で分配した。水性相を DCM (3 ×) で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の残渣を 1 ~ 10% MeOH / DCM の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 4 g 上で精製して、rel - (S) - 1 - (4 - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] ﾂﾘｱｿﾞﾛ [1 , 5 - a] ﾋﾞﾘｼﾞﾝ - 7 - ﾐﾙｵｷｼ) - 2 - ﾌﾙｵﾛ - 3 - ﾒﾁﾙﾌｴﾆﾙ) ﾁﾐﾉ) ﾋﾞﾘﾄﾞ [3 , 2 - d] ﾋﾞﾘﾐｼﾞﾝ - 6 - ﾐﾙ) ﾁｾﾊﾟﾝ - 1 - ﾐﾙ) ﾋﾞﾛﾊﾟ - 2 - ﾎﾝ - 1 - ﾎﾝ (5.2 mg、47%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s,

1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.00 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 3H), 2.03 - 1.75 (m, 2H). m/z (esi) M+1 = 539.2。

(実施例 211)

【0778】

10

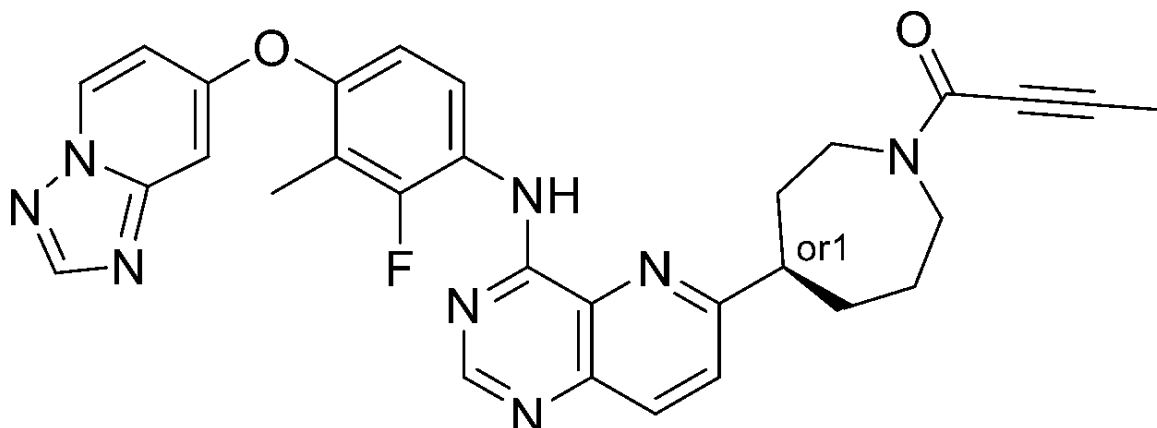
20

30

40

50

【化 1 4 5】



rel = (R) - 1 - (4 - (4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a]
ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) ピリド [3
, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) アゼパン - 1 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン

ステップA: (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン)ビス[(2-ピリジニル)フェニル]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(6.5mg、7.1μmol)、(SP-4-2)-[4, 4'-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-2, 2'-ビピリジン-κN1, κN1']ジブロモニックル(17.2mg、36μmol)、キヌクリジン(105mg、0.95mmol)、フタルイミド(15.7mg、0.11mmol)およびN-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(200mg、0.47mmol)を含む40mLのバイアル中、DMA(4.8mL)に溶解/懸濁させた。5, 7-ジ-tert-ブチル-3-フェニル-3-(テトラフルオロ-15-ボラネイル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-3-イウム-2-イド(394mg、1.0mmol)およびtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート(204mg、0.95mmol)を含む20mLの別のバイアルに、窒素下脱気したMTBE(4.8mL)を加えた。5分間攪拌した後、ピリジン(76μL、0.95mmol)を加えた。追加の10分間攪拌した後、溶液を注射器中に入れ、シリンジフィルターに通してニッケルおよびイリジウム成分を含む反応バイアル中に濾過した。次いでバイアルを密栓し、窒素で10分間スパージし、パラフィルムで被覆し、組み込まれた光反応器中450nm光で12時間照射した(強度100%、攪拌750rpm、最大のファン速度)。反応液を真空中濃縮し、粗製の残渣を1~10%MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ40g上で精製して、rac-tert-ブチル(R)-4-(4-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-カルボキシレートを得た。その後鏡像異性体の混合物をキラル分取SFC(30%EtOH/CO₂、60mL/分、2cm×25cmWhelek-01RRカラムを用いて、出口圧力100bar)により分離して、rel-tert-ブチル(R)-4-(4-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-カルボキシレート(38mg、14%)を得た。m/z(esim)M+1=585.3。

【 0 7 7 9 】

ステップB：トリフルオロ酢酸（0.1 mL、1.3 mmol）を、rel-tert-ブチル（R）-4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド [3, 2-

d] ピリミジン-6-イル) アゼパン-1-カルボキシレート (38 mg、0.07 mmol) の DCM (0.7 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応液を 23 °C で 2 時間攪拌した後、EtOAc で希釈し、10% K₂CO₃ でクエンチした。水性相を EtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機層を 10% K₂CO₃ で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、rel-(R)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(アゼパン-4-イル) ピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (19.9 mg、63%) を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (esi) M+1 = 485.2。

【0780】

【数3】

10

$$[\alpha]_D^{23} = -4.6$$

【0781】

ステップ C : DMF (23 µL、0.04 mmol) 中の 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン 2,4,6-トリオキシド (50 重量%) を、空気下 23 °C で DIPEA (14 µL、0.08 mmol)、rel-(R)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(アゼパン-4-イル) ピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (7.7 mg、0.02 mmol) およびブタ-2-イン酸 (2.0 mg、0.02 mmol) の DMF (0.75 mL) 中攪拌溶液に加えた。2 時間後、反応混合物を水および EtOAc で希釈し、水性層を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空で濃縮した。粗製の残渣を 1~10% MeOH / DCM の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 4 g 上で精製して、rel-(R)-1-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル) アゼパン-1-イル) ブタ-2-イン-1-オン (2.2 mg、25%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.18 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 2H). m/z (esi) M+1 = 551.2.

(実施例 212)

【0782】

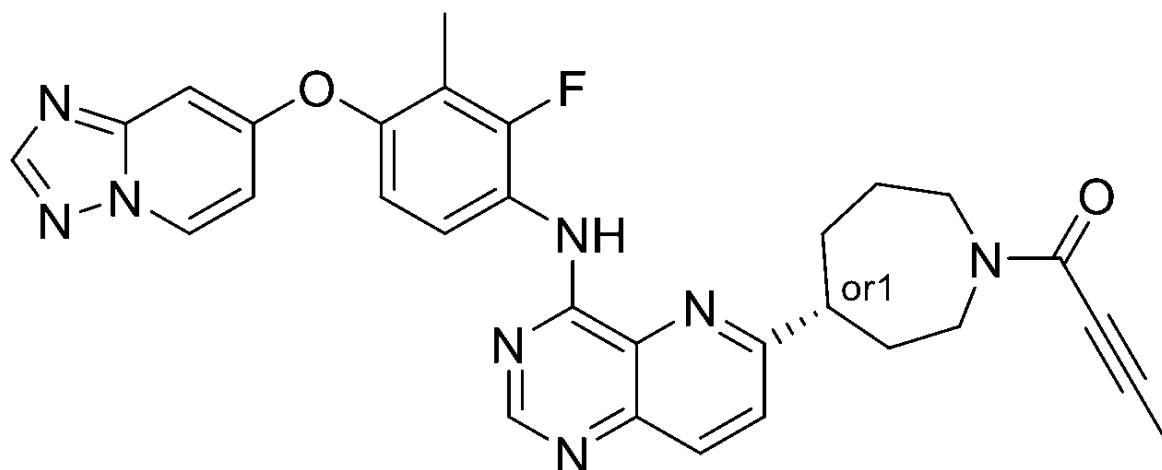
20

30

40

50

【化 1 4 6】



$rel-(S)-1-(4-(4-(4-([1,2,4] \text{ トリアゾロ } [1,5-a] \text{ ピリジン-7-イルオキシ})-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3,2-d] \text{ ピリミジン-6-イル) アゼパン-1-イル) ブター-2-イン-1-オン}$
 ステップA: (4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン) ビス [(2-ピリジニル) フェニル] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (6.5 mg、7.1 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-ビス (1,1-ジメチルエチル)-2,2'-ビピリジン- $\kappa\text{N}1, \kappa\text{N}1'$] ジブロモ-ニッケル (17.2 mg、36 μmol)、キヌクリジン (105 mg、0.95 mmol)、フタルイミド (15.7 mg、0.11 mmol) および N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (200 mg、0.47 mmol) を含む 40 mL のバイアル中、DMA (4.8 mL) に溶解／懸濁させた。5,7-ジ-tert-ブチル-3-フェニル-3-(テトラフルオロ-15-ボラネイル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-3-イウム-2-イド (394 mg、1.0 mmol) および tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (204 mg、0.95 mmol) を含む 20 mL の別のバイアルに、窒素下脱気した MTBE (4.8 mL) を加えた。5 分間攪拌した後、ピリジン (76 μL 、0.95 mmol) を加えた。追加の 10 分間攪拌した後、溶液を注射器中に入れ、シリンジフィルターに通してニッケルおよびイリジウム成分を含む反応バイアル中に濾過した。次いでバイアルを密栓し、窒素で 10 分間スパージし、パラフィルムで被覆し、組み込まれた光反応器中 450 nm 光で 12 時間照射した (強度 100%、攪拌 750 rpm、最大のファン速度)。反応液を真空中で濃縮し、粗製の残渣を 1~10% MeOH/DCM の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 40 g 上で精製して、rac-tert-ブチル (S)-4-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル) アゼパン-1-カルボキシレートを得た。その後精製した鏡像異性体の混合物をキラル分取 SFC (30% EtOH/CO₂、60 mL/分、2 cm×25 cm Whelk-01 RR カラムを用いて、出口圧力 100 bar) により分離して、rel-tert-ブチル (S)-4-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル) アゼパン-1-カルボキシレート (42 mg、収率 15%、純度 99%) を得た。
 $m/z (esi) M+1=585.3$ 。

【0783】

ステップB: トリフルオロ酢酸 (0.11 mL、1.4 mmol) を、rel-tert-ブチル (S)-4-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリ

ジーン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) アゼパン-1-カルボキシレート (40 mg、0.07 mmol) の DCM (0.7 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応液を 23℃で 2 時間攪拌した後、EtOAc で希釈し、10% K₂CO₃ でクエンチした。水性相を EtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機層を 10% K₂CO₃ で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、rel-(S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(アゼパン-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (29.1 mg、88%) を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (esi) M+1 = 485.2。

【0784】

【数4】

$$[\alpha]_D^{23} = +6.4$$

【0785】

ステップ C: DMF (32 μL、0.06 mmol) 中の 2, 4, 6-トリプロピルー 1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド (50 重量%) を、空気下 23℃で DIPEA (19 μL、0.11 mmol)、rel-(S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(アゼパン-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (10.7 mg、0.02 mmol) およびブター 2-イン酸 (2.8 mg、0.03 mmol) の DMF (0.75 mL) 中攪拌溶液に加えた。2 時間後、反応混合物を水および EtOAc で希釈し、水性層を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空で濃縮した。粗製の残渣を 1~10% MeOH/DCM の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 4 g 上で精製して、rel-(S)-1-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) アゼパン-1-イル) ブター 2-イン-1-オン (4.3 mg、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.18 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 2H). m/z (esi) M+1 = 551.2。

(実施例 213)

【0786】

10

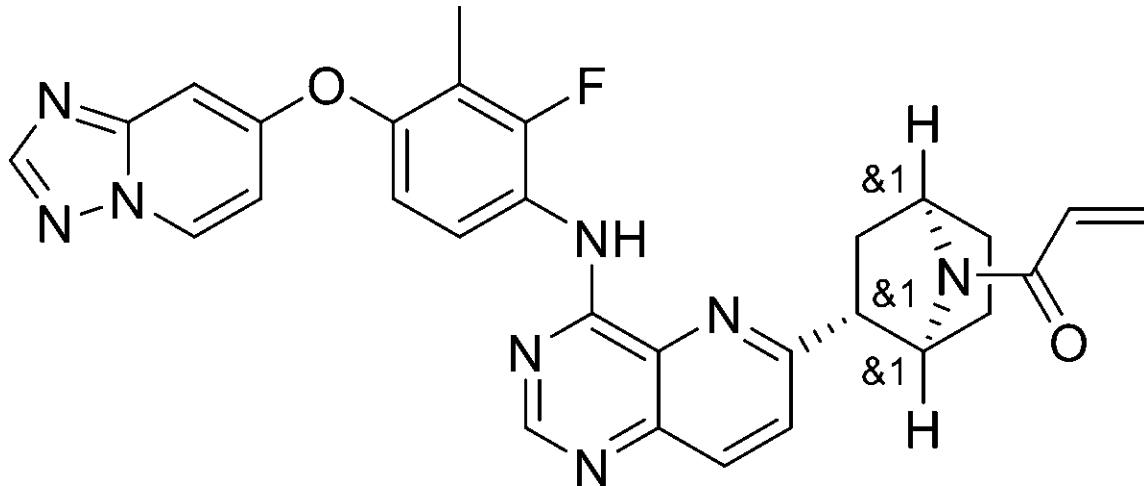
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

rac-1-((1S, 2R, 4R)-2-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) プロパー-2-エン-1-オン

20

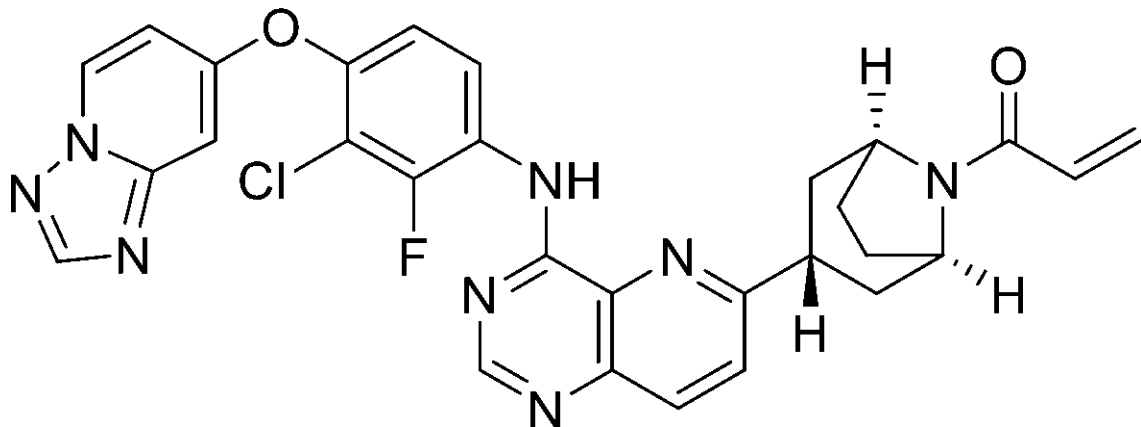
tert-ブチル 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、rac-1-((1S, 2R, 4R)-2-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) プロパー-2-エン-1-オン (6.0 mg、54%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 - 9.25 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.56 - 6.25 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.76 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 4.95 (m, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.58 - 2.18 (m, 5H), 2.15 - 1.61 (m, 4H). m/z (esi) M+1 = 537.2.

30

(実施例 214)

【0787】

【化 1 4 8】



40

1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリ

50

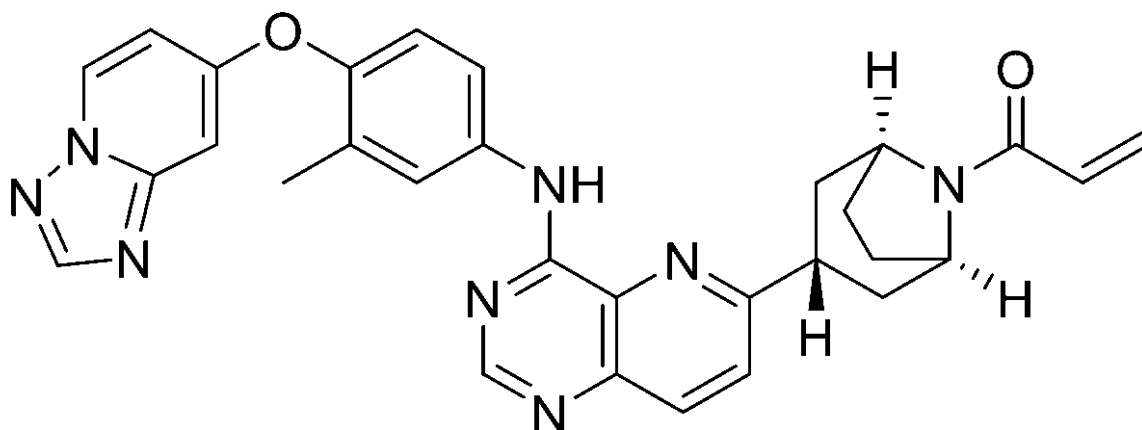
ド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) プロパー-2-エン-1-オン

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-3-メチルフェニル) - 6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの代わりにおよび *tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを *tert*-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、1-((1R, 3r, 5S) - 3-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) プロパー-2-エン-1-オン (6. 8 mg, 54%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 3.60 (tt, J = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 2.37 - 1.86 (m, 8H). m/z (esi) M+1 = 571.2.

(実施例 215)

[0788]

[化149]



1-((1R, 3r, 5S) - 3-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) プロパー-2-エン-1-オン

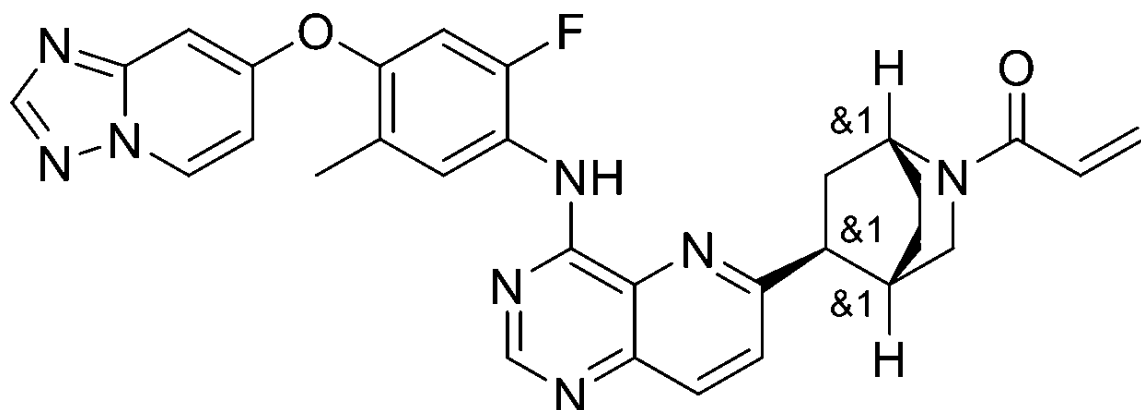
N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-3-メチルフェニル) - 6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの代わりにおよび *tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを *tert*-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、1-((1R, 3r, 5S) - 3-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) プロパー-2-エン-1-オン (24. 1 mg, 74%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s,

1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.95 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 3.58 (tt, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 4H), 2.26 - 1.90 (m, 7H). m/z (esi) M+1 = 533.2.

(実施例 216)

【0789】

【化150】



rac-1-((1R, 4S, 5S)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) プロパ-2-エン-1-オン

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-カルボキシレートとtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、rac-1-((1R, 4S, 5S)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) プロパ-2-エン-1-オン (6.4 mg、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 - 9.47 (m, 1H), 8.96 - 8.84 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.24

(s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.00 - 6.83 (m, 3H), 6.67 - 6.52 (m, 1H), 6.50 - 6.31 (m, 1H), 5.81 - 5.66 (m, 1H), 4.93 - 4.20 (m, 1H), 3.94 - 3.45 (m, 3H), 2.81 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 5H), 2.06 - 1.68 (m, 4H). m/z (esi) M+1 = 551.2.

(実施例 217)

【0790】

10

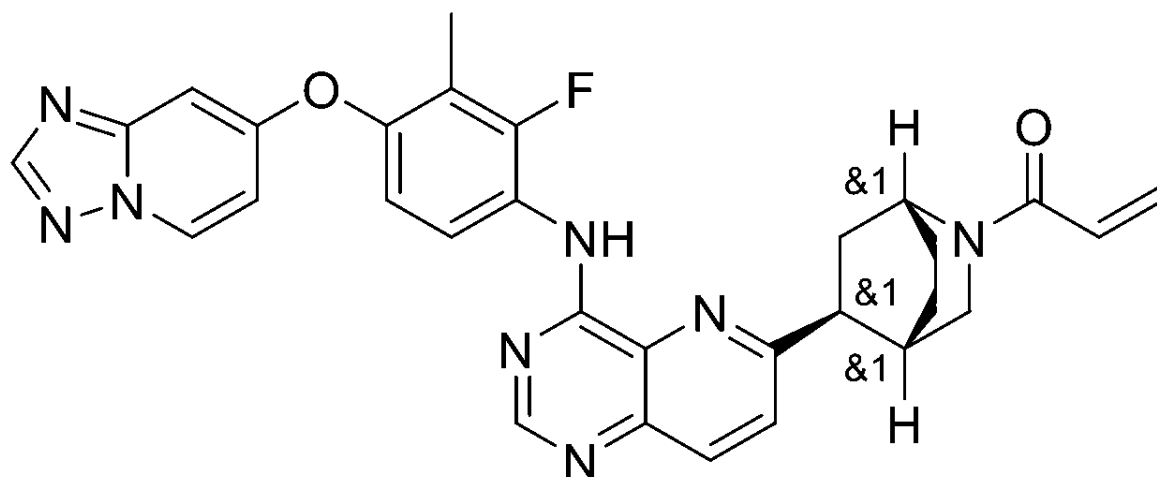
20

30

40

50

【化 1 5 1】



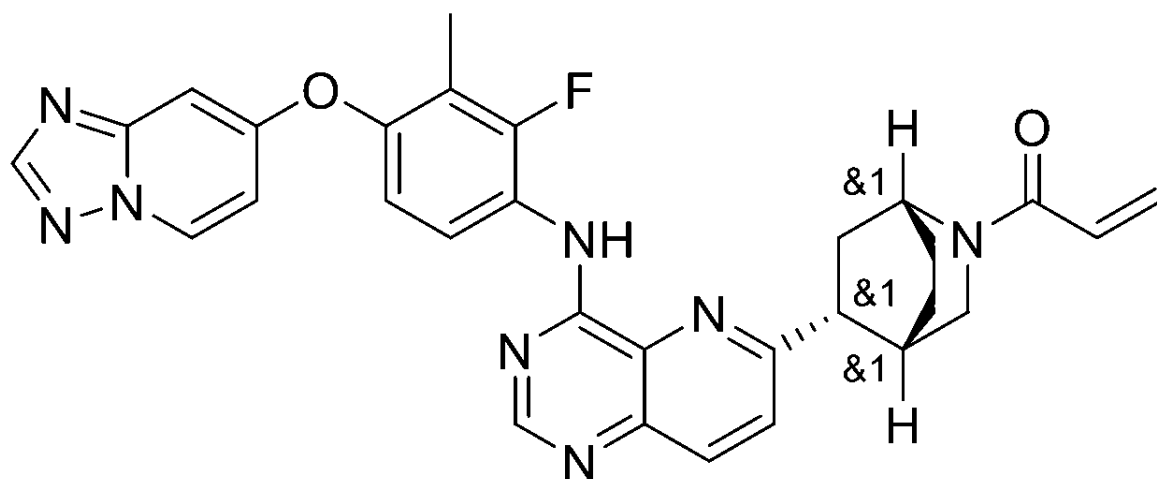
rac-1-((1R, 4S, 5S)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル) プロパ-2-エン-1-オン

tert-ブチル 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-カルボキシレートを tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、rac-1-((1R, 4S, 5S)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル) プロパ-2-エン-1-オン (9. 1 mg、63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.58 - 9.53 (m, 1H), 8.93 - 8.81 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.52 - 6.30 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 1H), 5.00 - 4.20 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.89 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.57 (m, 1H). m/z (esi) M+1 = 551.2.

(実施例 218)

【0791】

【化 1 5 2】



rac-1-((1R, 4S, 5R)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ

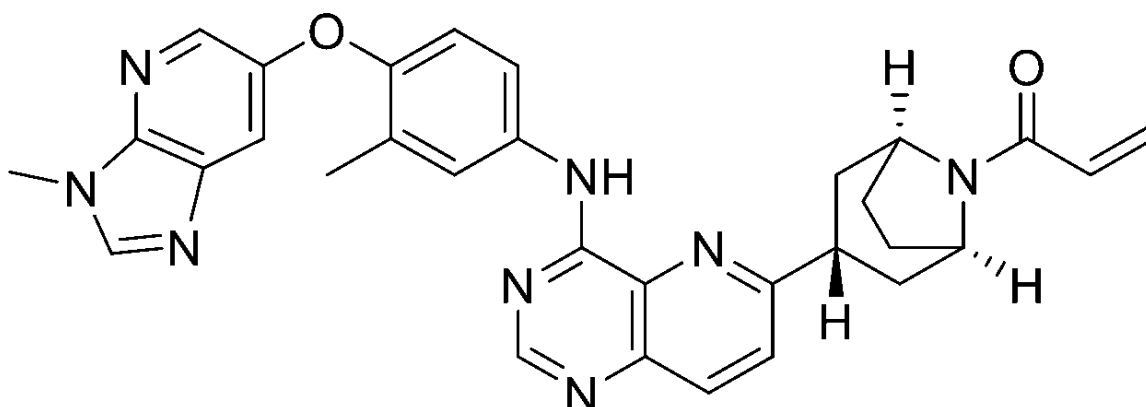
[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル) プロパー-2-エン-1-オン

tert-ブチル 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-カルボキシレートを tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、rac-1-((1R, 4S, 5R)-5-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル) プロパー-2-エン-1-オン (5. 2 mg、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.39 - 9.34 (m, 1H), 8.83 - 8.77 (m, 1H), 8.74 - 8.60 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.69 - 6.25 (m, 2H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 4.95 - 4.18 (m, 1H), 3.89 - 3.60 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.51 - 2.22 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 3H), 2.14 - 1.79 (m, 4H). m/z (esi) M+1 = 551.2.

(実施例 219)

【0792】

【化153】



1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-(3-メチル-4-(3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) プロパー-2-エン-1-オン

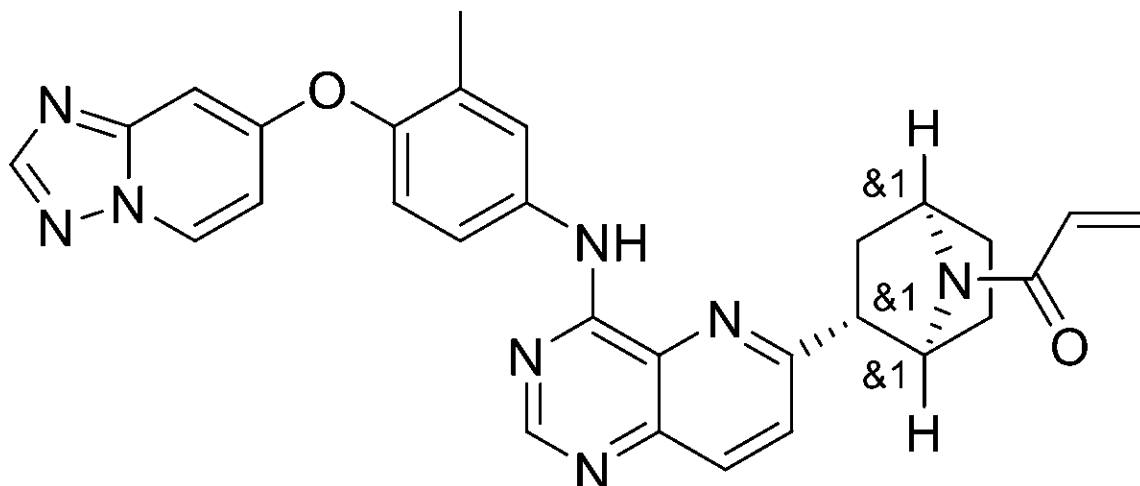
6-クロロ-N-(3-メチル-4-(3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンを N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの代わりにおよび tert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-(3-メチル-4-(3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) プロパー-2-エン-1-オン (9. 1 mg、59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.2

Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 16.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 10.2, 2.2$ Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (tt, $J = 11.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 - 1.88 (m, 8H). m/z (esi) $M+1 = 547.3$.

(実施例 220)

【0793】

【化154】



rac-1-((1S, 2R, 4R)-2-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) プロパ-2-エン-1-オン

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンを N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの代りにおよび tert-ブチル 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、rac-1-((1S, 2R, 4R)-2-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) プロパ-2-エン-1-オン (13.4 mg、62%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.34 - 9.39 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.39 - 8.23 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.57 - 5.85 (m, 2H), 5.73 - 5.49 (m, 1H), 5.28 - 4.99 (m, 1H), 4.63 - 4.16 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.74 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 3H), 2.18 - 1.89 (m, 3H), 1.89 - 1.60 (m, 2H). m/z (esi) $M+1 = 519.2$.

(実施例 221)

【0794】

10

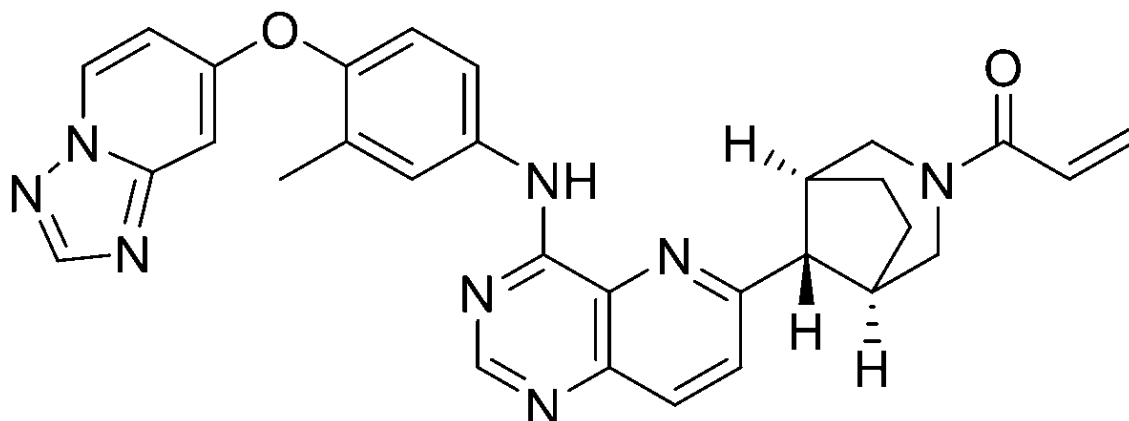
20

30

40

50

【化 1 5 5】



10

1-((1R, 5S, 8r)-8-((4-((4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-3-methylphenyl)amino)pyridine-3,2-d)pyrimidin-6-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)propyl 2-ene-1-one

N-((4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-3-methylphenyl)-6-chloropyridine-3,2-d)pyrimidin-4-amineをN-((4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)-6-chloropyridine-3,2-d)pyrimidin-4-amineの代わりにおよびtert-ブチル(1R, 5S, 8r)-8-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートとtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、1-((1R, 5S, 8r)-8-((4-((4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-3-methylphenyl)amino)pyridine-3,2-d)pyrimidin-6-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)propyl 2-ene-1-one (4.9 mg, 51%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.06 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 2H). m/z (esi) M+1 = 533.3.

20

30

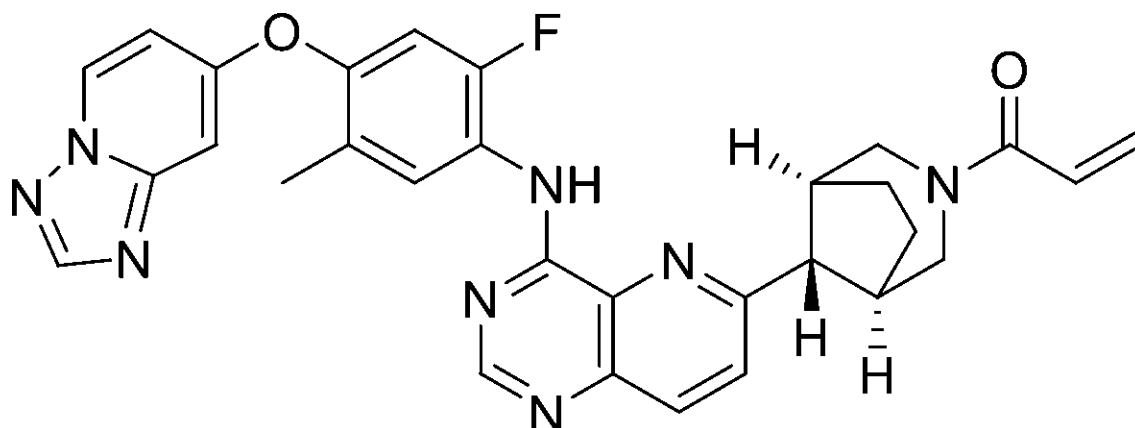
(実施例222)

【0795】

40

50

【化 1 5 6】



10

1-((1R, 5S, 8r)-8-((4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)amino)pyrido[3, 2-d]pyrimidin-6-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)propyl 2-ene-1-one

N-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)-6-chloropyrido[3, 2-d]pyrimidin-4-amineをN-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)-6-chloropyrido[3, 2-d]pyrimidin-4-amineの代わりにおよびtert-ブチル(1R, 5S, 8r)-8-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートをtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、1-((1R, 5S, 8r)-8-((4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)amino)pyrido[3, 2-d]pyrimidin-6-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)propyl 2-ene-1-one (2.0mg, 33%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.91 - 8.82 (m, 2H), 8.52 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.01 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.05 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H). m/z (esi) M+1 = 551.3.

20

30

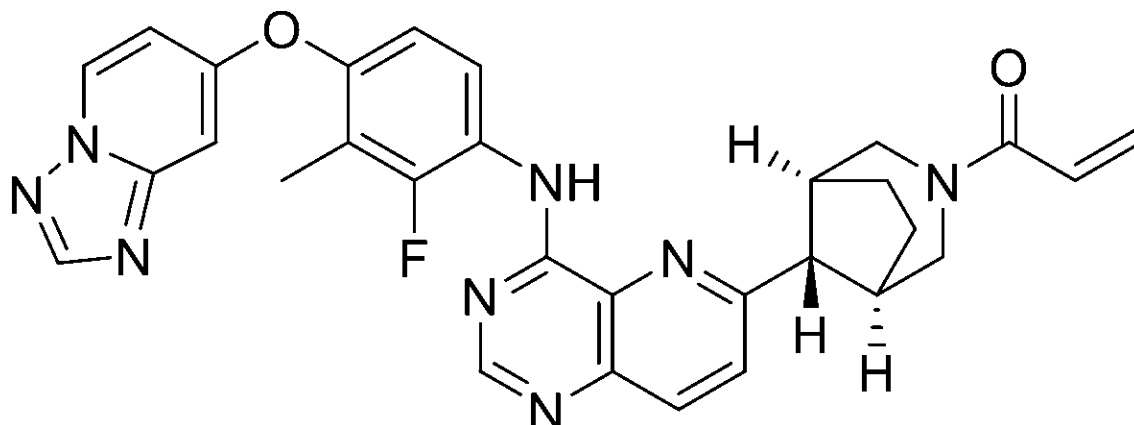
(実施例223)

【0796】

40

50

【化 1 5 7】



10

1-((1R, 5S, 8r)-8-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyrido[3, 2-d]pyrimidin-6-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)propane-2-en-1-ol

tert-ブチル(1R, 5S, 8r)-8-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートをtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、1-((1R, 5S, 8r)-8-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyrido[3, 2-d]pyrimidin-6-yl)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパン-2-エン-1-オン(1.7mg、27%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.49(d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.88 - 8.79(m, 2H), 8.55 - 8.48(m, 1H), 8.24(s, 1H), 8.17(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.98(m, 1H), 6.93 - 6.85(m, 2H), 6.66(dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.33(dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72(dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.64(m, 1H), 4.06 - 3.99(m, 1H), 3.48(d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.31(s, 1H), 3.10 - 3.02(m, 1H), 2.99 - 2.90(m, 2H), 2.22(d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.01 - 1.76(m, 2H), 1.71 - 1.60(m, 2H). m/z (esi) M+1 = 551.3.

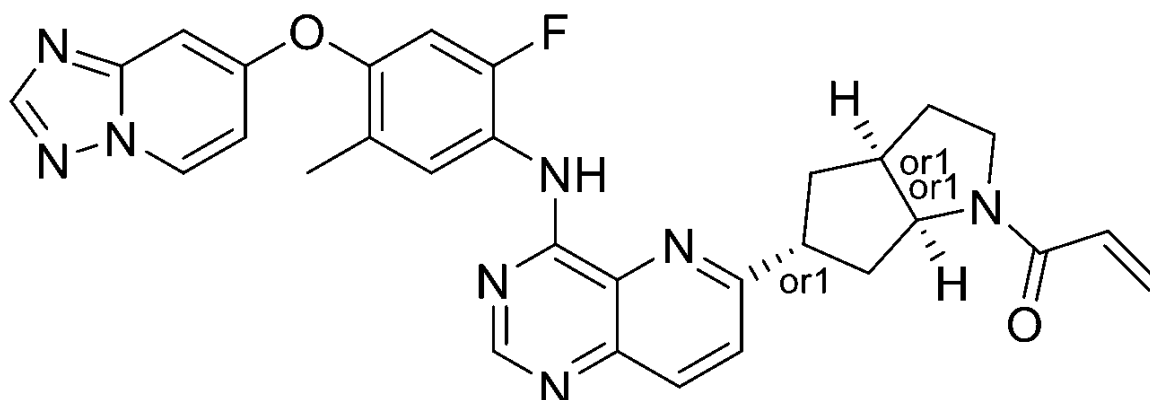
20

30

(実施例224)

【0797】

【化 1 5 8】



40

rel-1-((3aR, 5S, 6aR)-5-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo[1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-5-methylphenyl)amino)pyrido[3, 2-d]pyrimidin-6-yl)hexahydrocyclopenta[b]

50

ピロール-1 (2H) -イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン) ビス [(2-ピリジニル) フェニル] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (6.5 mg、7.1 μ mol)、(SP-4-2) - [4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -2, 2'-ビピリジン- κ N1, κ N1'] ジプロモ-ニッケル (17.3 mg、36 μ mol)、キヌクリジン (105 mg、0.95 mmol)、フタルイミド (15.7 mg、0.11 mmol) および N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (200 mg、0.47 mmol) を含む 40 mL のバイアル中、DMA (4.8 mL) に溶解/懸濁させた。5, 7-ジ-tert-ブチル-3-フェニル-3- (テトラフルオロ- ℓ 5-ボラネイル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-3-イウム-2-イド (394 mg、1.0 mmol) および rac-tert-ブチル (3aS, 6aR) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレート (216 mg、0.95 mmol) を含む 40 mL の別のバイアルに、窒素下脱気した MTBE (4.8 mL) を加えた。5 分間攪拌した後、ピリジン (77 μ L、0.95 mmol) を加えた。追加の 10 分間攪拌した後、溶液を注射器中に入れ、シリンジフィルターに通してニッケルおよびイリジウム成分を含む反応バイアル中に濾過した。次いでバイアルを密栓し、窒素で 10 分間スパージし、パラフィルムで被覆し、組み込まれた光反応器中 450 nm 光で 12 時間照射した (強度 100%、攪拌 750 rpm、最大のファン速度)。反応液を真空中で濃縮し、粗製の残渣を 1~10% MeOH/DCM の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 40 g 上で精製して、rac-tert-ブチル (3aR, 5S, 6aR) -5- (4- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレートを得た。次いで鏡像異性体の混合物をキラル分取 SFC (50% EtOH/CO₂、50 mL/分、35°C、30 mm $\times$ 250 mm AD-H カラムを用いて、出口圧力 100 bar) を使用して分離して、rel-tert-ブチル (3aR, 5S, 6aR) -5- (4- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレート (22 mg、7.8%) を得た。
 m/z (ESI) $M+1=597.3$ 。

【0798】

ステップB: トリフルオロ酢酸 (57 μ L、0.74 mmol) を、rel-tert-ブチル (3aR, 5S, 6aR) -5- (4- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H) -カルボキシレート (22 mg、0.04 mmol) の DCM (0.5 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応液を 23°C で 2 時間攪拌した後、EtOAc で希釈し、10% K₂CO₃ でクエンチした。水性相を EtOAc (3 $\times$) で抽出し、合わせた有機層を 10% K₂CO₃ で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、rel-N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル) -6- ((3aR, 5S, 6aR) -オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (14.3 mg、78%) を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。 m/z (ESI) $M+1=497.2$ 。

【0799】

ステップC: 塩化アクリロイル (46 μ L、0.02 mmol) を DCM 中 0.5 M 溶液として、0°C で rel-N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル) -6- ((3aR, 5S,

6 a R) - オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-5-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (14.3 mg、0.03 mmol) および DIPEA (0.01 mL、0.06 mmol) の DCM (0.5 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で10分間攪拌した後、10% K₂CO₃ と DCM との間で分配した。水性相を DCM (3×) で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の残渣を1~10% MeOH / DCM の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4 g 上で精製して、rel-1-((3 a R, 5 S, 6 a R)-5-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2 H) -イル) プロパー-2-エン-1-オン (10.2 mg、64%) を得た。この単一の鏡像異性体の立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 - 9.39 (m, 1H), 8.91 - 8.79 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.64 - 6.48 (m, 1H), 6.46 - 6.34 (m, 1H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.45 (m, 2H), 3.22 - 2.96 (m, 1H), 2.60 - 2.26 (m, 6H), 2.25 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 1H). m/z (esi) M+1 = 551.2.

【0800】

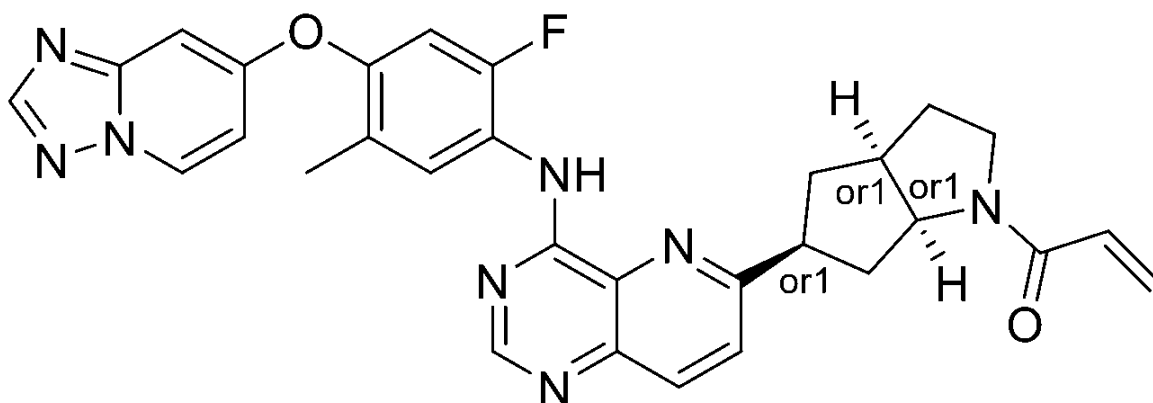
【数5】

$$[\alpha]_D^{23} = +38.60^\circ$$

(実施例225)

【0801】

【化159】



rel-1-((3 a S, 5 R, 6 a S)-5-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2 H) -イル) プロパー-2-エン-1-オン

キラル分取 SFC 後に残った鏡像異性体を使用し、実施例224での手順に従って調製した。この単一の鏡像異性体の立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 - 9.39 (m, 1H), 8.91 - 8.79 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.64 - 6.48 (m, 1H), 6.46 - 6.34 (m, 1H), 5.74 - 5.66 (m, 1H),

4.71 - 4.59 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.45 (m, 2H), 3.22 - 2.96 (m, 1H), 2.60 - 2.26 (m, 6H), 2.25 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 1H). m/z (esi) M+1 = 551.2.

【0802】

【数6】

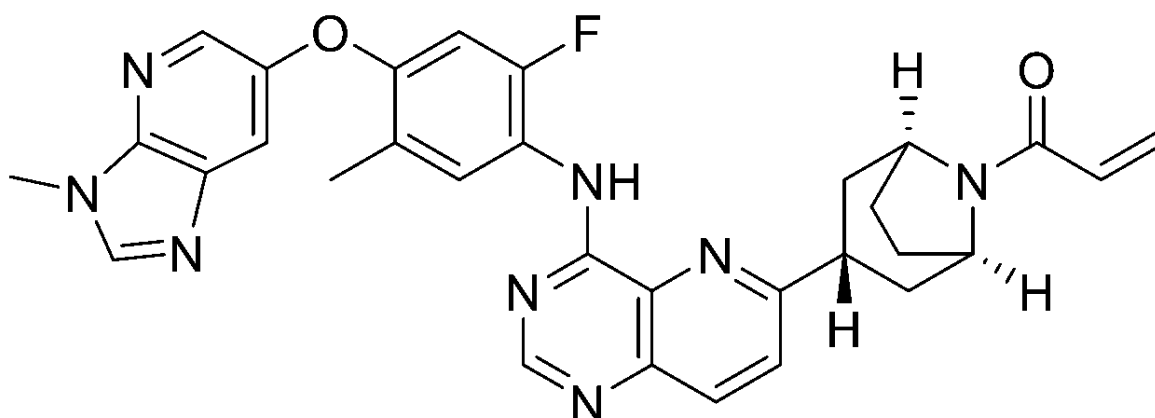
$$[\alpha]_D^{23} = -32.59^\circ$$

10

(実施例226)

【0803】

【化160】



20

1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-(2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパー-2-エン-1-オン

30

6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートをtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-(2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパー-2-エン-1-オン(22.1mg、74%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

40

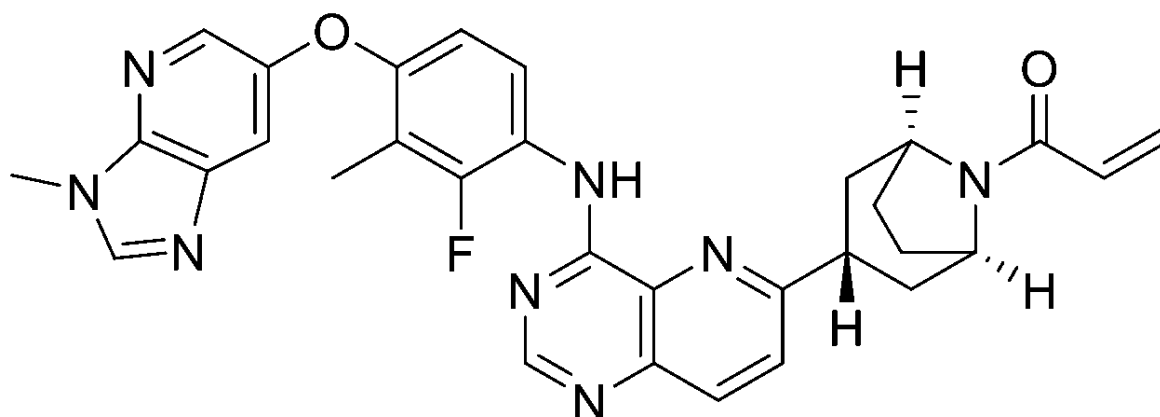
8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.68 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 2.38 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.29 - 1.85 (m, 6H). m/z (esi) M+1 = 565.2.

(実施例227)

50

【 0 8 0 4 】

【 化 1 6 1 】



10

1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン

6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレートをtert-ブチル4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに使用し、実施例189での手順に従って調製して、1-((1R, 3r, 5S)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン(10. 0mg、44%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.29(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 8.49(t, J = 9.0 Hz, 1H),

20

30

8.30(d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.66 - 7.58(m, 2H), 6.73(dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.60(dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.46(dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.75(dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.93(m, 1H), 4.57 - 4.51(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.64 - 3.51(m, 1H), 2.32(d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.26 - 1.89(m, 6H). m/z (esi) M+1 = 565.2.

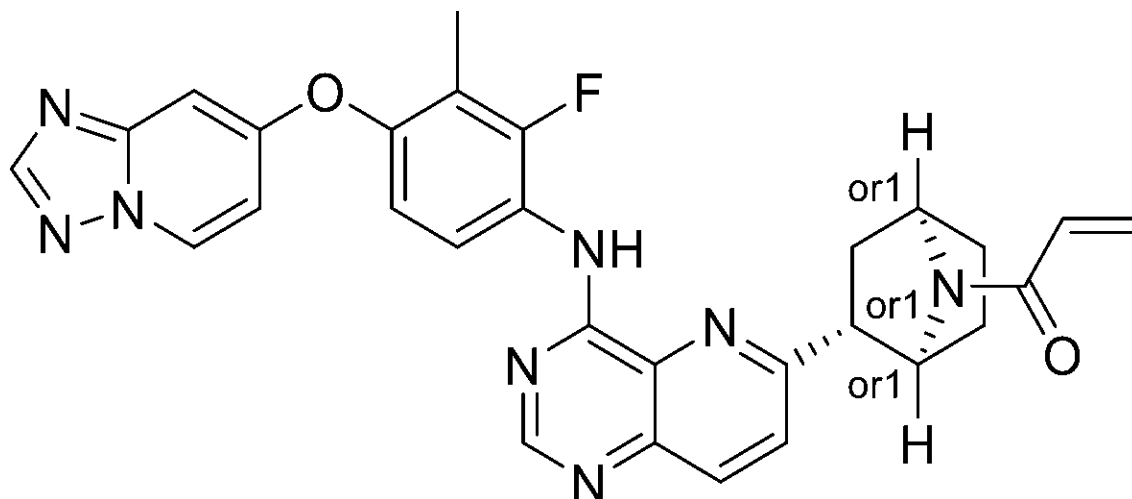
(実施例228)

【 0 8 0 5 】

40

50

【化 1 6 2】



10

rel-1-((1S, 2R, 4R)-2-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) プロパー-2-エン-1-オン

20

ステップA: (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン) ビス [(2-ピリジニル) フェニル] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (1.3 mg、1.4 μmol)、(SP-4-2)-[4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル)-2, 2'-ビピリジン- $\kappa\text{N}1$, $\kappa\text{N}1'$] ジプロモ-ニッケル (3.5 mg、7.1 μmol)、キヌクリジン (21 mg、0.19 mmol)、フタルイミド (3.1 mg、0.02 mmol) および N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (中間体 S、40 mg、0.10 mmol) を含む 8 mL のバイアル中、DMA (1.0 mL) に溶解／懸濁させた。5, 7-ジ-tert-ブチル-3-フェニル-3-(テトラフルオロ-15-ボラネイル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-3-イウム-2-イド (79 mg、0.20 mmol) および tert-ブチル 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (43 mg、0.19 mmol) を含む 8 mL の別のバイアルに、窒素下脱気した MTBE (1.0 mL) を加えた。5 分間攪拌した後、ピリジン (15 μL 、0.19 mmol) を加えた。追加の 10 分間攪拌した後、溶液を注射器中に入れ、シリンジフィルターを通してニッケルおよびイリジウム成分を含む反応バイアル中に濾過した。次いでバイアルを密栓し、窒素で 10 分間スパージし、パラフィルムで被覆し、組み込まれた光反応器中 450 nm 光で 12 時間照射した (強度 100%、攪拌 1200 rpm、最大のファン速度)。4 種の反応を並行して行って、キラル分離後、所望量の生成物を得た。反応液を合わせ、真空中で濃縮し、粗製の残渣を 1~10% MeOH/DCM の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 40 g 上で精製して、rac-tert-ブチル (1S, 2R, 4R)-2-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを得た。その後鏡像異性体の混合物をキラル分取 SFC (40% EtOH (0.1% DEA)/CO₂、85 mL/分、35°C、30 mm×250 mm Regis Welch-01 RR カラムを用いて、出口圧力 100 bar) により分離して、rel-tert-ブチル (1S, 2R, 4R)-2-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ

30

40

50

ン-7-カルボキシレート (26 mg、12%) を得た。m/z (esi) M+1 = 583.2。

【0806】

ステップB：トリフルオロ酢酸 (69 μ L、0.89 mmol) を、rel-tert-ブチル (1S, 2R, 4R)-2-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (26 mg、0.04 mmol) のDCM (0.5 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応液を23°Cで2時間撹拌した後、EtOAcで希釈し、10% K₂CO₃でクエンチした。水性相をEtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機層を10% K₂CO₃で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、rel-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-((1S, 2R, 4R)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (18.8 mg、87%) を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (esi) M+1 = 483.2。

【0807】

ステップC：塩化アクリロイル (44 μ L、0.02 mmol) をDCM中0.5 M溶液として、0°Cでrel-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-((1S, 2R, 4R)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (13.2 mg、0.03 mmol) およびDIPEA (9.5 μ L、0.06 mmol) のDCM (0.4 mL) 中撹拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で10分間撹拌した後、10% K₂CO₃とDCMとの間で分配した。水性相をDCM (3×) で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の残渣を1~10% MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4 g上で精製して、rel-1-((1S, 2R, 4R)-2-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) プロパー-2-エン-1-オン (8.1 mg、55%) を得た。この単一の鏡像異性体の立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 - 9.25 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.56 - 6.25 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.76 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 4.95 (m, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.58 - 2.18 (m, 5H), 2.15 - 1.61 (m, 4H). m/z (esi) M+1 = 537.2。

【0808】

【数7】

$$[\alpha]_D^{23} = -86.67^\circ$$

(実施例229)

【0809】

10

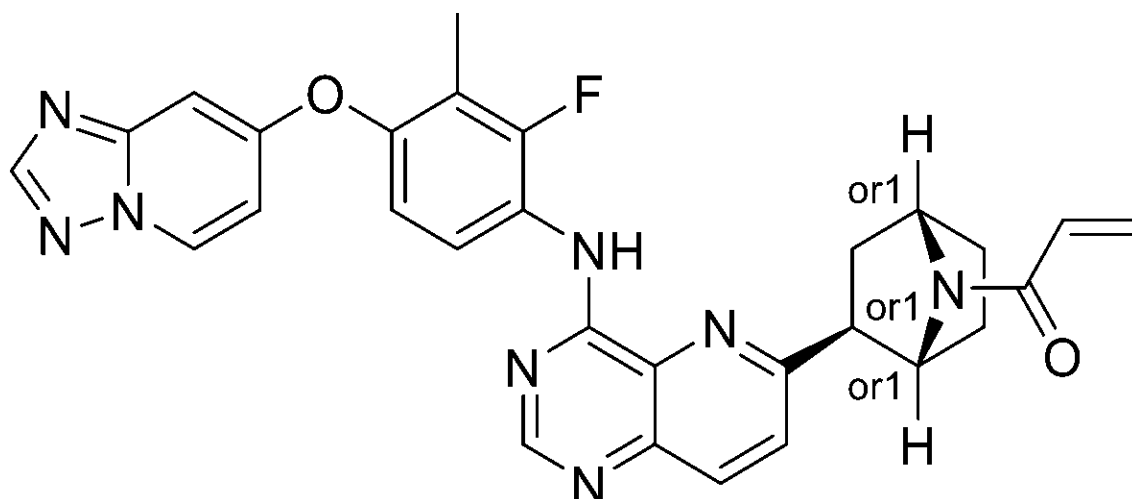
20

30

40

50

【化 1 6 3】



10

rel-1-((1R, 2S, 4S)-2-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ
[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミ
ノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘ
プタン-7-イル) プロパ-2-エン-1-オン

20

キラル分取 SFC 後に残った鏡像異性体を使用し、実施例 228 での手順に従って調製した。この単一の鏡像異性体の立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 - 9.25 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.56 - 6.25 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.76 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 4.95 (m, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.58 - 2.18 (m, 5H), 2.15 - 1.61 (m, 4H). m/z (esi) M+1 = 537.2.

【0810】

【数 8】

30

$$[\alpha]_D^{23} = +112.00^\circ$$

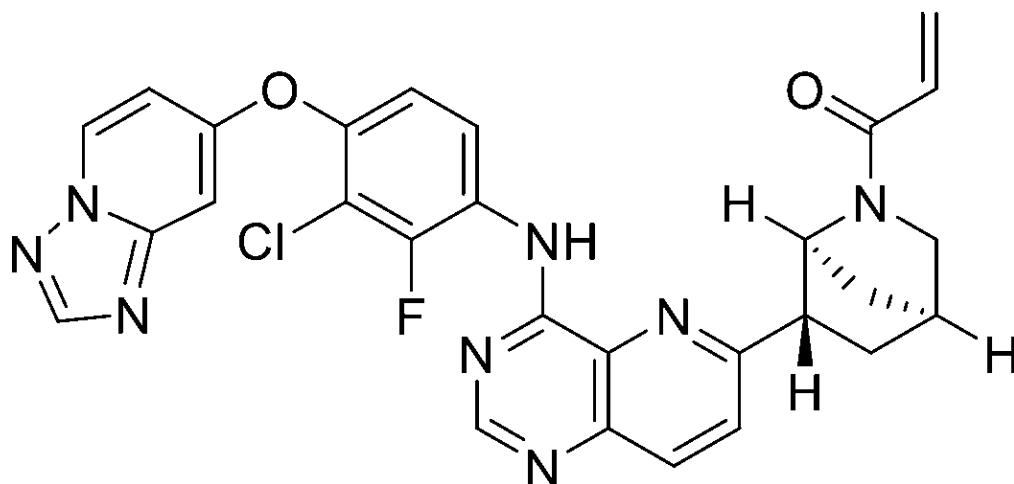
(実施例 230)

【0811】

40

50

【化 1 6 4】



1 - ((1 S , 4 S , 6 S) - 6 - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

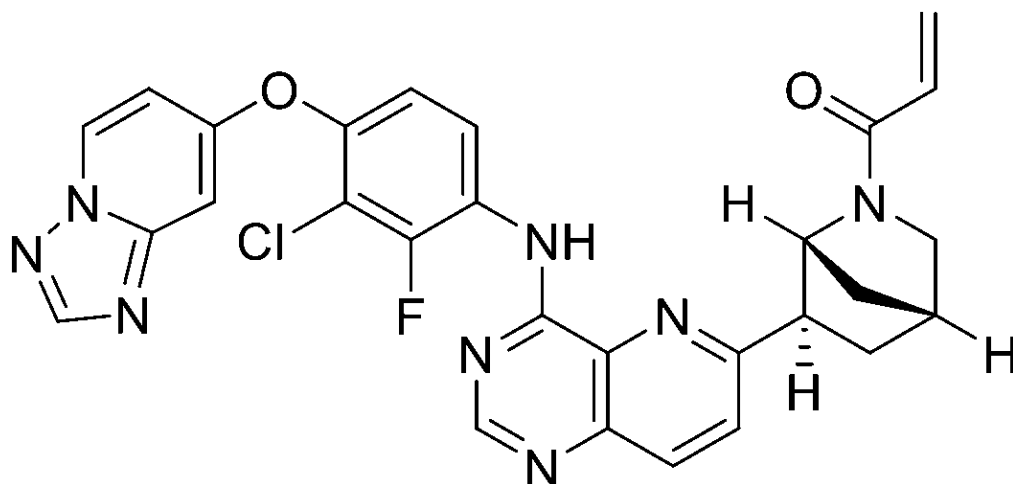
N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンを N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンの代わりにおよび (1 S , 4 R , 6 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレートを *tert*-ブチル 4 - ヒドロキシアゼパン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 での手順に従って調製して、1 - ((1 S , 4 S , 6 S) - 6 - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (6 . 1 mg 、 56 %) を得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 9.52 - 9.44 (m , 1H) , 9.04 - 8.94 (m , 1H) , 8.88 - 8.82 (m , 1H) , 8.58

- 8.51 (m , 1H) , 8.26 (s , 1H) , 8.24 - 8.14 (m , 1H) , 7.91 - 7.61 (m , 1H) , 7.22 - 7.14 (m , 1H) , 6.97 - 6.88 (m , 2H) , 6.71 - 6.31 (m , 2H) , 5.80 - 5.71 (m , 1H) , 4.95 - 4.64 (m , 1H) , 3.67 - 3.47 (m , 2H) , 3.45 - 3.33 (m , 1H) , 2.95 - 2.86 (m , 1H) , 2.71 - 2.29 (m , 1H) , 2.20 - 1.92 (m , 2H) , 1.87 - 1.64 (m , 1H) . m/z (esi) M+1 = 557.1.

(実施例 231)

[0 8 1 2]

【化 1 6 5】



1 - ((1 R , 4 R , 6 R) - 6 - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン

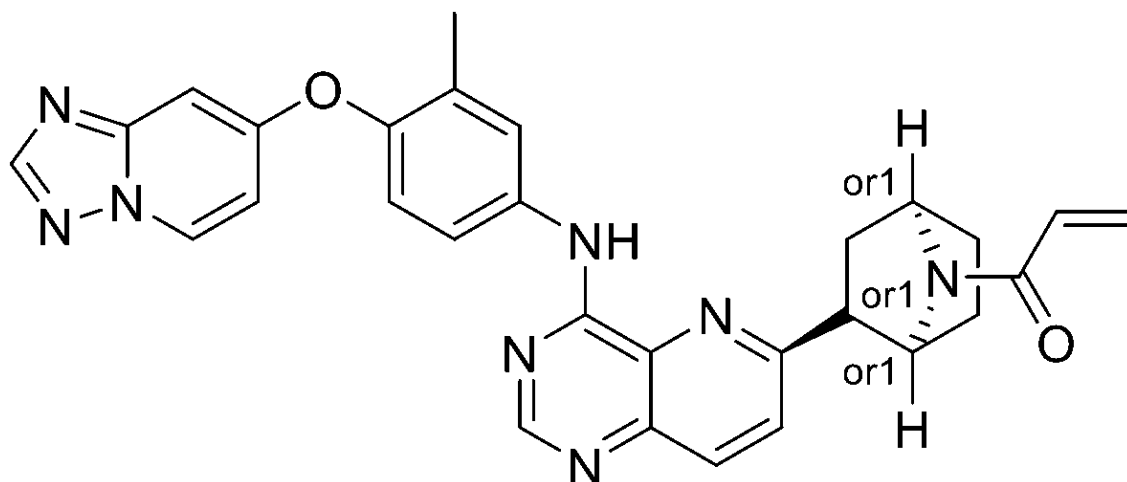
N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンを N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンの代わりにおよび *tert*-ブチル (1 R , 4 S , 6 R) - 6 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレートを *tert*-ブチル 4 - ヒドロキシアゼパン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、実施例 189 の手順に従って調製して、1 - ((1 R , 4 R , 6 R) - 6 - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (6 . 3 m g 、 5 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 - 9.44 (m , 1 H) , 9.04 - 8.94 (m , 1 H) , 8.88 - 8.82 (m , 1 H) , 8.58

- 8.51 (m , 1 H) , 8.26 (s , 1 H) , 8.24 - 8.14 (m , 1 H) , 7.91 - 7.61 (m , 1 H) , 7.22 - 7.14 (m , 1 H) , 6.97 - 6.88 (m , 2 H) , 6.71 - 6.31 (m , 2 H) , 5.80 - 5.71 (m , 1 H) , 4.95 - 4.64 (m , 1 H) , 3.67 - 3.47 (m , 2 H) , 3.45 - 3.33 (m , 1 H) , 2.95 - 2.86 (m , 1 H) , 2.71 - 2.29 (m , 1 H) , 2.20 - 1.92 (m , 2 H) , 1.87 - 1.64 (m , 1 H) . m / z (esi) M + 1 = 557.1 .

(実施例 232)

【 0 8 1 3 】

【化 1 6 6】



rel-1-((1S, 2R, 4R)-2-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン) ビス [(2-ピリジニル) フェニル] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (1.4 mg、1.5 μmol)、(SP-4-2)-[4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル)-2, 2'-ビピリジン-κN1, κN1'] ジプロモ-ニッケル (3.6 mg、7.4 μmol)、キヌクリジン (22 mg、0.20 mmol)、フタルイミド (3.3 mg、0.02 mmol) および N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (中間体 Y、40 mg、0.10 mmol) を含む 8 mL のバイアル中、DMA (1.0 mL) に溶解／懸濁させた。5, 7-ジ-tert-ブチル-3-フェニル-3-(テトラフルオロ-15-ボラネイル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-3-イウム-2-イド (82 mg、0.21 mmol) および tert-ブチル 2-ヒドロキシー-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (42 mg、0.2 mmol) を含む 8 mL の別のバイアルに、窒素下脱気した MTBE (1.0 mL) を加えた。5 分間攪拌した後、ピリジン (16 μL、0.20 mmol) を加えた。追加の 10 分間攪拌した後、溶液を注射器中に入れ、シリンジフィルターに通してニッケルおよびイリジウム成分を含む反応バイアル中に濾過した。次いでバイアルを密栓し、窒素で 10 分間スパージし、パラフィルムで被覆し、組み込まれた光反応器中 450 nm 光で 12 時間照射した (強度 100%、攪拌 1200 rpm、最大のファン速度)。3 種の反応を並行して行って、キラル分離後、所望量の生成物を得た。反応液を合わせ、真空で濃縮し、粗製の残渣を 1~10% MeOH/DCM の濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ 24 g 上で精製して、rac-tert-ブチル (1S, 2R, 4R)-2-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを得た。その後鏡像異性体の混合物をキラル分取 SFC (40% iPrOH (0.1% DEA)/CO₂、70 mL/分、30 mm×250 mm AD-H カラムを用いて、出口圧力 100 bar) により分離して、rel-tert-ブチル (1S, 2R, 4R)-2-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (32 mg、19%) を得た。m/z (ESI) M+

1 = 5 6 5 . 2。

【0814】

ステップB：トリフルオロ酢酸（87 μ L、1.1 mmol）を、rel-tert-ブチル（1S, 2R, 4R）-2-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート（32 mg、0.06 mmol）のDCM（0.6 mL）中攪拌溶液に加えた。反応液を23℃で2時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、10% K₂CO₃でクエンチした。水性相をEtOAc（3×）で抽出し、合わせた有機層を10% K₂CO₃で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、rel-N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-6-（（1S, 2R, 4R）-7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-2-イル）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（22.3 mg、85%）を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z（esi）M+1 = 465.2。

【0815】

ステップC：塩化アクリロイル（96 μ L、0.05 mmol）をDCM中0.5 M溶液として、0℃でrel-N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（（1S, 4R, 5R）-2-アザビシクロ[2.2.2] オクタン-5-イル）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（22.3 mg、0.05 mmol）およびDIPEA（15.7 μ L、0.10 mmol）のDCM（0.5 mL）中攪拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で10分間攪拌した後、10% K₂CO₃とDCMとの間で分配した。水性相をDCM（3×）で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の残渣を1～10% MeOH／DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4 g上で精製して、rel-1-（（1S, 2R, 4R）-2-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル）プロパー-2-エン-1-オン（18.0 mg、72%）を得た。この単一の鏡像異性体の立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 10.28 - 9.38 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.41 - 8.23 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.63 - 7.41 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.54 - 5.85 (m, 2H), 5.73 - 4.95 (m, 2H), 4.61 - 4.17 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.80 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 3H), 2.16 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.61 (m, 3H). m/z（esi）M+1 = 519.2。

【0816】

【数9】

$$[\alpha]_D^{23} = +123.97^\circ$$

（実施例233）

【0817】

10

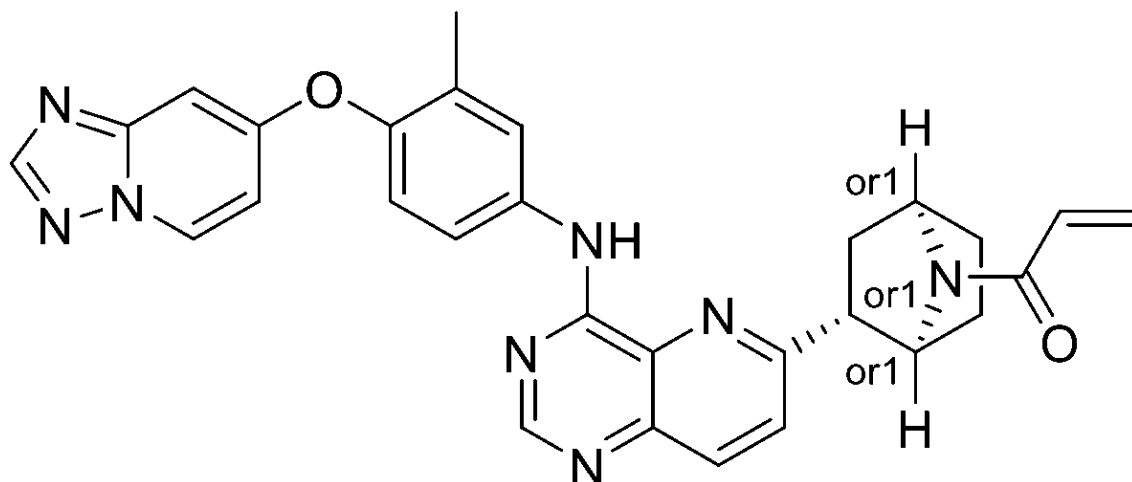
20

30

40

50

【化 1 6 7】



10

rel-1-((1R, 2S, 4S)-2-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ
[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3
, 2-d] ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)
プロパー-2-エン-1-オン

20

キラル分取 SFC 後に残った鏡像異性体を使用し、実施例 232 での手順に従って調製した。この単一の鏡像異性体の立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.28 - 9.38 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.41 - 8.23 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.63 - 7.41 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.54 - 5.85 (m, 2H), 5.73 - 4.95 (m, 2H), 4.61 - 4.17 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.80 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 3H), 2.16 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.61 (m, 3H). m/z (esi) M+1 = 519.2.

【0818】

【数10】

30

$$[\alpha]_D^{23} = -66.85^\circ$$

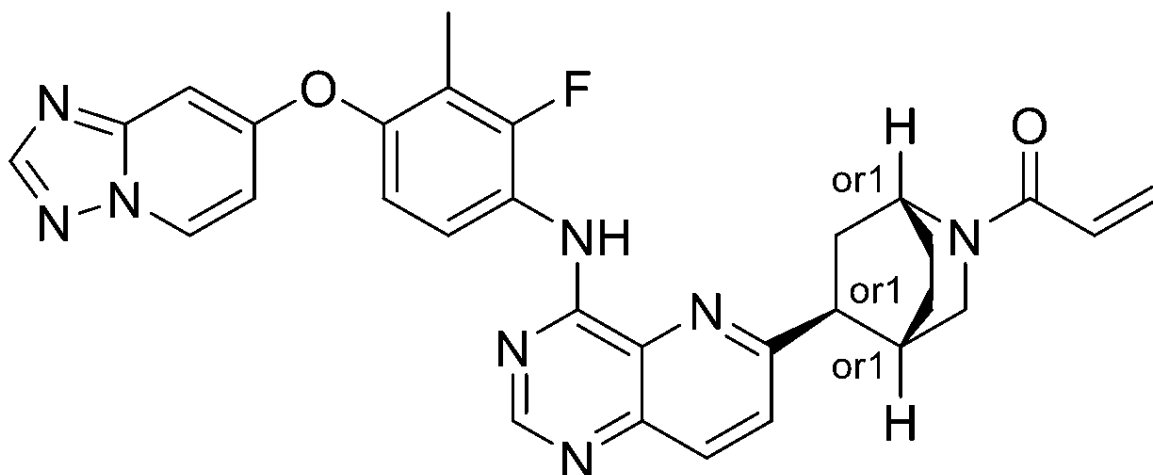
(実施例 234)

【0819】

40

50

【化 1 6 8】



rel-1-((1R, 4S, 5S)-5-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridine [3, 2-d] pyrimidin-6-yl)-2-azabicyclo [2.2.2] octan-2-yl)prop-2-en-1-yl

ステップA: (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン)ビス[(2-ピリジニル)フェニル]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(1.3 mg、1.4 μmol)、(SP-4-2)-[4, 4'-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-2, 2'-ビピリジン-κN1, κN1']ジプロモ-ニッケル(3.5 mg、7.1 μmol)、キヌクリジン(21 mg、0.19 mmol)、フタルイミド(3.1 mg、0.02 mmol)およびN-(4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)-6-chloropyridine [3, 2-d] pyrimidin-4-amine (40 mg、0.10 mmol)を含む8 mLのバイアル中、DMA (1.0 mL)に溶解/懸濁させた。5, 7-ジ-tert-ブチル-3-フェニル-3-(テトラフルオロ-15-ボラネイル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-3-イウム-2-イド(79 mg、0.20 mmol)およびtert-ブチル5-ヒドロキシ-2-azabicyclo [2.2.2] octan-2-carboxylate (43 mg、0.19 mmol)を含む8 mLの別のバイアルに、窒素下脱気したMTBE (1.0 mL)を加えた。5分間攪拌した後、ピリジン(15 μL、0.19 mmol)を加えた。追加の10分間攪拌した後、溶液を注射器中に入れ、シリンジフィルターに通してニッケルおよびイリジウム成分を含む反応バイアル中に濾過した。次いでバイアルを密栓し、窒素で10分間スパージし、パラフィルムで被覆し、組み込まれた光反応器中450 nm光で12時間照射した(強度100%、攪拌1200 rpm、最大のファン速度)。4種の反応を並行して行って、キラル分離後、所望量の生成物を得た。反応液を合わせ、真空で濃縮し、粗製の残渣を1~10% MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ40 g上で精製して、rac-tert-ブチル(1R, 4S, 5S)-5-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridine [3, 2-d] pyrimidin-6-yl)-2-azabicyclo [2.2.2] octan-2-carboxylateを得た。その後鏡像異性体の混合物をキラル分取SFC(30% MeOH(0.1% DEA)/CO₂、60 mL/分、30 mm×250 mm OD-Hカラムを用いて、出口圧力100 bar)により分離して、rel-tert-ブチル(1R, 4S, 5S)-5-(4-((4-([1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyridin-7-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridine [3, 2-d] pyrimidin-6-yl)-2-azabicyclo [2.2.2] octan-2-carboxylate(23 mg、10%)を得た。m/z (ESI) M+1=597.2。

【0820】

ステップB：トリフルオロ酢酸（59 μ L、0.77 mmol）を、*rel-tert*-ブチル（1R, 4S, 5S）-5-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-カルボキシレート（23 mg、0.04 mmol）のDCM（0.4 mL）中撹拌溶液に加えた。反応液を23℃で2時間撹拌した後、EtOAcで希釈し、10% K₂CO₃でクエンチした。水性相をEtOAc（3×）で抽出し、合わせた有機層を10% K₂CO₃で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、*rel-N*-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（（1R, 4S, 5S）-2-アザビシクロ[2.2.2] オクタン-5-イル）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（17.1 mg、89%）を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (esi) M+1 = 497.1.

10

【0821】

ステップC：塩化アクリロイル（69 μ L、0.03 mmol）をDCM中0.5 M溶液として、0℃で*rel-N*-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（（1R, 4S, 5S）-2-アザビシクロ[2.2.2] オクタン-5-イル）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（17.1 mg、0.03 mmol）およびDIPEA（11.1 μ L、0.07 mmol）のDCM（0.4 mL）中撹拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で10分間撹拌した後、10% K₂CO₃とDCMとの間で分配した。水性相をDCM（3×）で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の残渣を1~10% MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4 g上で精製して、*rel-1*-（（1R, 4S, 5S）-5-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル）プロパー-2-エン-1-オン（15.0 mg、79%）を得た。この単一の鏡像異性体の立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.58 - 9.53 (m, 1H), 8.93 - 8.81 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.52 - 6.30 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 1H), 5.00 - 4.20 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.89 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.57 (m, 1H). m/z (esi) M+1 = 551.2.

20

30

【0822】

【数11】

$$[\alpha]_D^{23} = +26.48^\circ$$

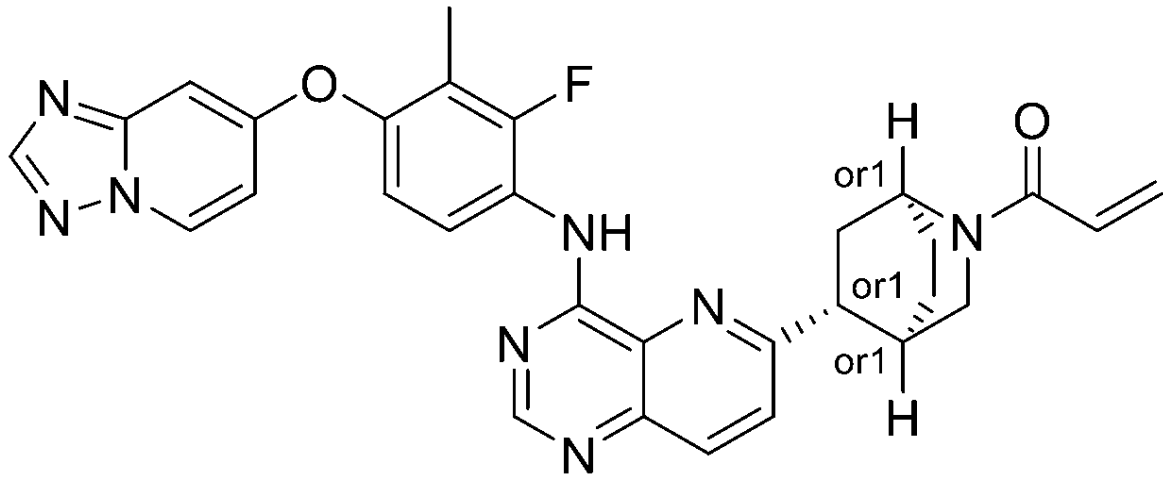
40

（実施例235）

【0823】

50

【化 1 6 9】



10

rel-1-((1S, 4R, 5R)-5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ
[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミ
ノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ [2.2.2] オ
クタン-2-イル) プロパ-2-エン-1-オン

20

キラル分取 SFC 後に残った鏡像異性体を使用し、実施例 234 での手順に従って調製した。この単一の鏡像異性体の立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.58 - 9.53 (m, 1H), 8.93 - 8.81 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.52 - 6.30 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 1H), 5.00 - 4.20 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.89 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.57 (m, 1H). m/z (esi) M+1 = 551.2.

【0 8 2 4】

【数 1 2】

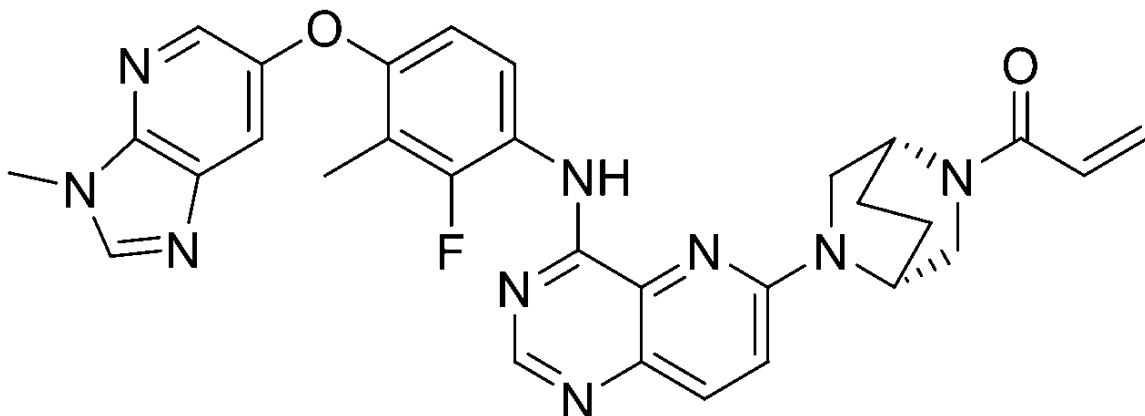
30

$$[\alpha]_D^{23} = -10.76^\circ$$

(実施例 236)

【0 8 2 5】

【化 1 7 0】



40

50

1-((1R, 4R)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: バイアルに、6-クロロ-N-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(中間体HH、30mg、0.07mmol)および((1R, 4R)-tert-ブチル 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート(29mg、0.14mmol)を、続いてDMSO(0.46mL)およびDIPEA(24μL、0.14mmol)を加えた。次いで混合物を100℃に加温し、ここでこれを6時間攪拌した。次いで混合物を周囲温度に冷却し、水および飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。得られた固体を吸引濾過により単離し、固体を水で洗浄し、次いでCHCl₃に溶解し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー(12G RediSep、2から8%MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、tert-ブチル((1R, 4R)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート(38mg、90%)を固体として得た。m/z (ESI) M+1=612.2。

【0826】

ステップB: トリフルオロ酢酸(91μL、1.2mmol)を、tert-ブチル((1R, 4R)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート(36.1mg、0.06mmol)のDCM(1.2mL)中攪拌溶液に加えた。反応液を23℃で1時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、10%K₂CO₃でクエンチした。水性相をEtOAc(3×)で抽出し、合わせた有機層を10%K₂CO₃で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、6-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-N-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(29.0mg、96%)を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (ESI) M+1=512.2。

【0827】

ステップC: 塩化アクリロイル(0.11mL、0.06mmol)をDCM中0.5M溶液として、0℃で6-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-N-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(29.0mg、0.06mmol)およびDIPEA(19.7μL、0.11mmol)のDCM(0.6mL)中攪拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で10分間攪拌した後、10%K₂CO₃とDCMとの間で分配した。水性相をDCM(3×)で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮し、粗製の残渣を1~10%MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4g上で精製して、1-((1R, 4R)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパー-2-エン-1-オン(25.8mg、81%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.63 - 8.53 (m, 2H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.14 - 7.94

(m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.66 -

10

20

30

40

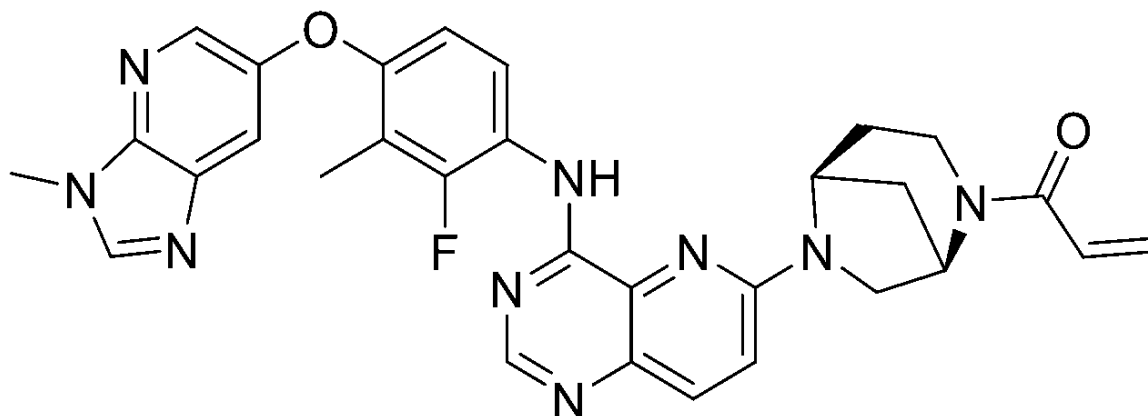
50

6.35 (m, 2H), 5.81 - 5.72 (m, 1H), 5.11 - 4.38 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 2H). m/z (esi) $M+1 = 566.2$.

(実施例 237)

【0828】

【化171】



1 - ((1R, 5S) - 6 - (4 - ((2-フルオロ-3-メチル-4 - ((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル) - 2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-イル) プロパ-2-エン-1-オン

ステップA：バイアルに、6-クロロ-N - (2-フルオロ-3-メチル-4 - ((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (34 mg、0.08 mmol) および (1R, 5S) - 2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (33 mg、0.16 mmol) を、続いてDMSO (0.52 mL) およびDIPEA (20 μ L、0.12 mmol) を加えた。次いで混合物を100℃に加温し、ここでこれを6時間攪拌した。次いで混合物を周囲温度に冷却し、水および飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。得られた固体を吸引濾過により単離し、固体を水で洗浄し、CHCl₃に溶解し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー (12 G Redi Sep、2から8% MeOH / CH₂Cl₂) により精製して、tert-ブチル (1R, 5S) - 6 - (4 - ((2-フルオロ-3-メチル-4 - ((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル) - 2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート (45.9 mg、96%) を固体として得た。 m/z (esi) $M+1 = 612.3$ 。

【0829】

ステップB：トリフルオロ酢酸 (0.12 mL、1.5 mmol) を、tert-ブチル (1R, 5S) - 6 - (4 - ((2-フルオロ-3-メチル-4 - ((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル) - 2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート (45.9 mg、0.08 mmol) のDCM (1.5 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応液を23℃で1時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、10% K₂CO₃でクエンチした。水性相をEtOAc (3 $\times$) で抽出し、合わせた有機層を10% K₂CO₃で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、6 - ((1R, 5S) - 2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-イル) - N - (2-フルオロ-3-メチル-4 - ((3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5

－b] ピリジン－6－イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－4－アミン (36.5 mg、95%) を得、これを更には精製せずに次の反応に直接使用した。m/z (esi) M+1=512.2。

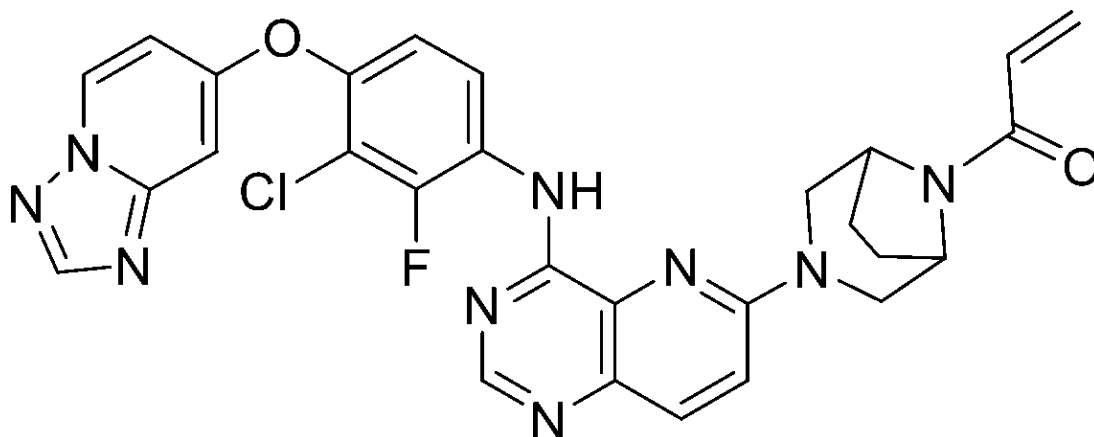
【0830】

ステップC：塩化アクリロイル (0.14 mL、0.07 mmol) をDCM中0.5 M溶液として、0℃で6－((1R, 5S)－2, 6－ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン－6－イル)－N－(2－フルオロ－3－メチル－4－((3－メチル－3H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－6－イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－4－アミン (36.5 mg、0.07 mmol) およびDIPEA (24.9 μL、0.14 mmol) のDCM (0.8 mL) 中攪拌溶液に加えた。反応混合物をこの温度で10分間攪拌した後、10% K₂CO₃とDCMとの間で分配した。水性相をDCM (3×) で抽出した。次いで合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の残渣を1～10% MeOH/DCMの濃度勾配で溶出するシリカカートリッジ4 g上で精製して、1－((1R, 5S)－6－(4－((2－フルオロ－3－メチル－4－((3－メチル－3H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－6－イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル)－2, 6－ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン－2－イル) プロパー－2－エン－1－オン (37.5 mg、92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 - 8.56 (m, 2H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.47 (m, 1H), 6.37 - 6.29 (m, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.64 - 4.84 (m, 1H), 4.57 - 3.84 (m, 4H), 3.73 - 3.58 (m, 2H), 3.42 - 3.21 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.82 (m, 2H). m/z (esi) M+1 = 566.2。

(実施例238)

【0831】

【化172】



1－(3－(4－(4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピリジン－7－イルオキシ)－3－クロロ－2－フルオロフェニル) アミノ) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル)－3, 8－ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン－8－イル) プロパー－2－エン－1－オン

ステップA：N－(4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピリジン－7－イルオキシ)－3－クロロ－2－フルオロフェニル)－6－クロロピリド [3, 2－d] ピリミジン－4－アミン塩酸塩 (40 mg、0.084 mmol)、3, 8－ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン－8－カルボン酸 tert－ブチルエステル (53 mg、0.25 mmol)、DMSO (0.5 mL) およびDIPEA (73 μL、0.42 mmol) をバイアル中で合わせた。混合物を120℃で16時間攪拌し、次いで周囲温度に冷

却した。反応混合物を水（10 mL）中に注ぎ入れ、DCM（10 mL）で2回抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM中0から16% MeOH）により精製して、固体、tert-ブチル3-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-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（43 mg、82%）を得た。m/z（esi）M+1=618.2。

【0832】

ステップB：tert-ブチル3-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-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（43 mg、0.069 mmol）のDCM（1 mL）中攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸（0.11 mL）を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、次いでK₂CO₃水溶液でクエンチした。混合物を3:1 CHCl₃/IPA溶液で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、固体、N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-（3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミンを推定定量的収率（36 mg、100%）で得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。m/z（esi）M+1=518.1。

【0833】

ステップC：N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-（3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（36 mg、0.069 mmol）のDCM（1 mL）中攪拌溶液に、DIPEA（36 μL、0.21 mmol）を加えた。溶液を0℃に冷却し、塩化アクリロイル（合計2.2 μL）を加えた。0℃で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM中0から16% MeOH）により精製して、生成物、1-（3-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル）プロパー-2-エン-1-オン（9.9 mg、25%）を固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.19 - 1.84 (m, 4H). m/z（esi）M+1=572.2。

（実施例239）

【0834】

10

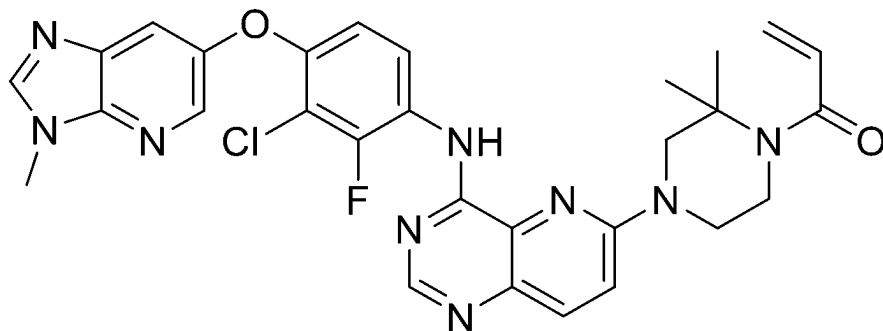
20

30

40

50

【化 173】



10

1- (4- (4- ((3-クロロ-2-フルオロ-4- ((3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン

ステップA：シンチレーションバイアルに、4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (22.3 mg、0.11 mmol)、3-クロロ-2-フルオロ-4- ((3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) アニリン (中間体 LL、32.6 mg、0.11 mmol) および 2-プロパノール (1.1 mL) を入れた。混合物を 70℃ で 1.5 時間攪拌し、次いで周囲温度に冷却し、水で希釈し、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、オレンジ色固体を得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0 から 16% MeOH) により精製して生成物、6-クロロ-N- (3-クロロ-2-フルオロ-4- ((3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (24.4 mg、48.0%) をオレンジ色固体として得た。m/z (esi) M+1=456.1。

20

【0835】

ステップB：4 mL のバイアルに、tert-ブチル 2, 2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (34.4 mg、0.16 mmol)、6-クロロ-N- (3-クロロ-2-フルオロ-4- ((3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (24.4 mg、0.053 μmol)、DMSO (0.5 mL) および DIPEA (0.047 mL、0.27 mmol) を入れ、100℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水で希釈した。混合物を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、油状物を推定定量的収率 (34 mg、100%) で得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。m/z (esi) M+1=634.2。

30

【0836】

ステップC：tert-ブチル 4- (4- ((3-クロロ-2-フルオロ-4- ((3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2, 2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (34 mg、0.053 mmol) の DCM (1 mL) 中攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.08 mL) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌し、次いで K₂CO₃ 水溶液でクエンチした。混合物を DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0 から 16% MeOH) により精製して、N- (3-クロロ-2-フルオロ-4- ((3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) -6- (3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (11.9 mg、42%) を得た。m/z (esi) M+1=534.2。

40

50

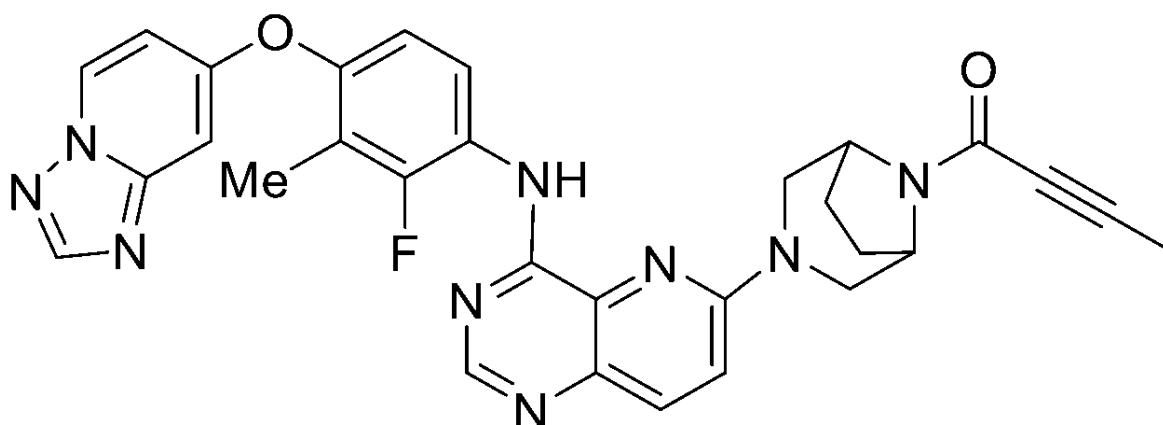
【0837】

ステップD：N-（3-クロロ-2-フルオロ-4-（（3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル）オキシ）フェニル）-6-（3,3-ジメチルピペラジン-1-イル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（11.9mg、22μmol）のDCM（1mL）中攪拌溶液に、DIPEA（12μL、67μmol）を加えた。溶液を0℃に冷却し、塩化アクリロイル（1.5μL）を加えた。0℃で15分攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM中0から16%MeOH）により精製して、生成物、1-（4-（4-（3-クロロ-2-フルオロ-4-（（3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル）-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン（7.3mg、56%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.02 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 2H) 3.84 (t, J = 6.4, 4.9 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H). m/z (esi) M+1 = 588.2.

（実施例240）

【0838】

【化174】



1-（3-（4-（（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ブター-2-イン-1-オン

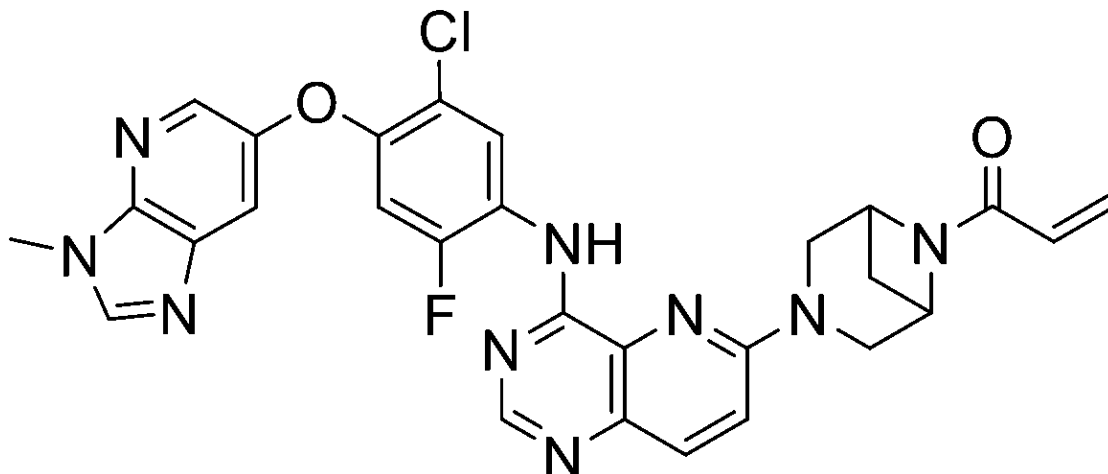
フラスコに、N-（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）-6-（3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（9.1mg、18μmol）、DMF（0.18mL）、2-ブチン酸（2.3mg、27μmol）およびDIPEA（16μL、91μmol）を入れた。次いでプロピルホスホン酸無水物（EtOAc中50重量%溶液27μL、46μmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、水で洗浄した。水性層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中0から16%MeOH）により精製して、固体、1-（3-（4-（（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-

8-イル) ブター-2-イン-1-オン (6.3 mg、61%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 4.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.36 (dt, J = 12.4, 3.0 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 5H), 1.98 - 1.85 (m, 2H). m/z (esi) M+1 = 564.2.

(実施例 241)

【0839】

【化175】



1- (3- (4- (5-クロロ-2-フルオロ-4- (3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル) プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-オール (0.54 g、3.6 mmol)、1-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン (0.70 g、3.6 mmol)、Cs₂CO₃ (1.4 g、4.3 mmol) および DMSO (18 mL) を、50 mL の丸底フラスコに入れた。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、ブライン (10×) で洗浄した。有機物を Na₂SO₄ で脱水し、シリカゲル上にドライローディングし、カラムクロマトグラフィー (Redi sep 40 g、0~10% MeOH/DCM) により精製して、6- (2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンおよび 6- (4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ) -3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (0.85 g、73%) を分離できない混合物として得た。m/z (esi) M+1 = 323.1。

【0840】

ステップB: 6- (4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ) -3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンと 6- (2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンとの混合物 (0.85 g、2.6 mmol)、テトラヒドロフラン (13 mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (13 mL) および亜鉛 (1.7 g、26 mmol) を、50 mL のナスフラスコに入れた。混合物を室温で終夜攪拌し、酢酸エチルで希釈し、GF/F 紙に通して濾過した。有機物をシリカゲル上にドライローディングし、カラムクロマトグラフィー (Redi sep 40 g、100% 酢酸エチル) により精製して、5-クロロ-2-フルオロ-4- (3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) アニリン (0.29 g、37%) を得た。m/z (esi) M+1 = 293.1。

【0841】

ステップC：4，6-ジクロロピリド [3，2-d] ピリミジン (0.18 g、0.90 mmol)、IPA (9.0 mL) および5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ [4，5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) アニリン (0.29 g、0.90 mmol) を、50 mL のナスフラスコに入れた。混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで25% IPA/CHCl₃で希釈し、2M K₂CO₃水溶液で1回洗浄した。有機物をNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮して、6-クロロ-N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ [4，5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン (0.41 g、100%) を得た。m/z (esi) M+1=456.0。

10

【0842】

ステップD：6-クロロ-N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ [4，5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) ピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1，2，4] トリアゾロ [1，5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -2-フルオロ-5-メチルフェニル) -6-クロロピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル 3，6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-カルボキシレートとtert-ブチル (3aS，6aS) -ヘキサヒドロピロロ [3，4-b] ピロール-1(2H) -カルボキシレートとの代わりに用い、実施例239、ステップA～Cに従って合成して、1-(3-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ [4，5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3，2-d] ピリミジン-6-イル) -3，6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) プロパ-2-エン-1-オン (10 mg、40%) を得た。m/z (esi) M+1=572.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 2H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 - 3.88 (m, 6H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 1.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H).

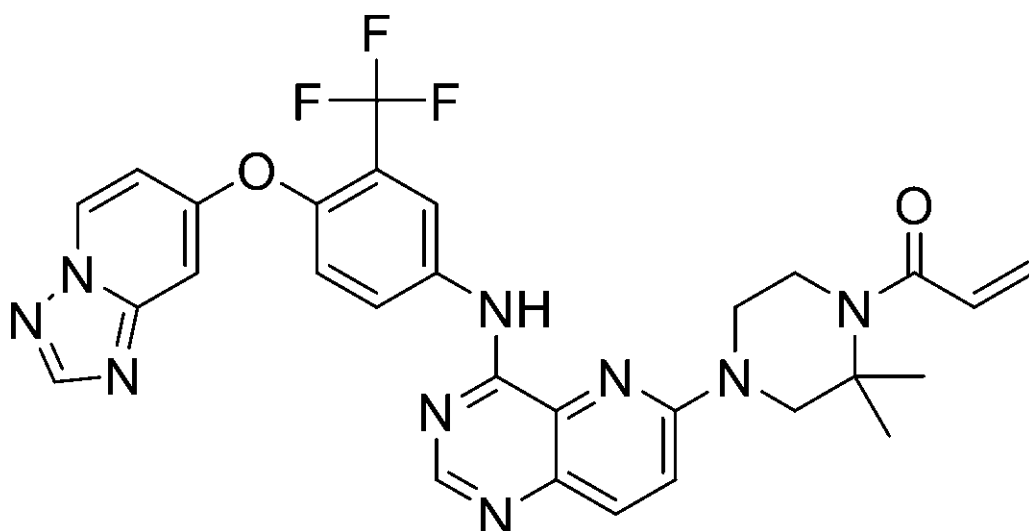
20

(実施例242)

30

【0843】

【化176】



40

1-(4-(4-(4-(4-([1，2，4] トリアゾロ [1，5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) ピリド [3，2-d] ピリ

50

ミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

ステップA: 1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.20g、0.96mmol)、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-オール(0.11g、0.80mmol)、DMSO(4.0mL)およびCs₂CO₃(0.31g、0.96mmol)を、攪拌子を装着した20mLのバイアルに入れた。混合物を80℃に45分間次いで100℃に1時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ブライン(10×)で洗浄した。有機物をシリカゲル上にドライローディングし、カラムクロマトグラフィー(Redisepp 24g、30~80%酢酸エチル/ヘプタン)により精製して、7-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(0.20g、76%)を得た。m/z(es i) M+1=325.1。

【0844】

ステップB: 7-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンを6-(4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンと6-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンとの混合物の代わりに用い、実施例241、ステップB~Cに従って調製して、N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(84mg、100%)を得た。m/z(es i) M+1=458.1。

【0845】

ステップC: N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレートとtert-ブチル(3aS,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレートの代わりに用い、実施例238、ステップA~Cに従って調製して、1-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(12mg、70%)を得た。m/z(es i) M+1=590.2. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

δ 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 3H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 1.62 (s, 6H).

(実施例243)

【0846】

10

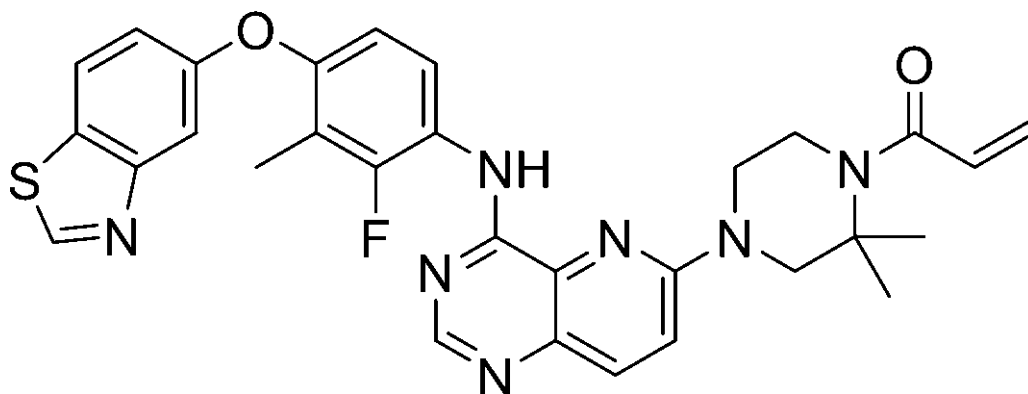
20

30

40

50

【化 1 7 7】



10

1-((4-((4-((4-(benzo[d]thiazol-5-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridin-3-yl)pyrimidin-6-yl)-2,2-dimethylpiperidin-1-yl)propan-1-one

ステップAにおいて1, 3-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼンを1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの代わりにおよびベンゾ[d]チアゾール-5-オールを[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-オールの代わりに用い、実施例242、ステップA~Cに従って合成して、1-((4-((4-((4-(benzo[d]thiazol-5-yl)oxy)-2-fluoro-3-methylphenyl)amino)pyridin-3-yl)pyrimidin-6-yl)-2,2-dimethylpiperidin-1-yl)propan-1-one (9.6 mg、58%)を得た。m/z (esi) M+1 = 570.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

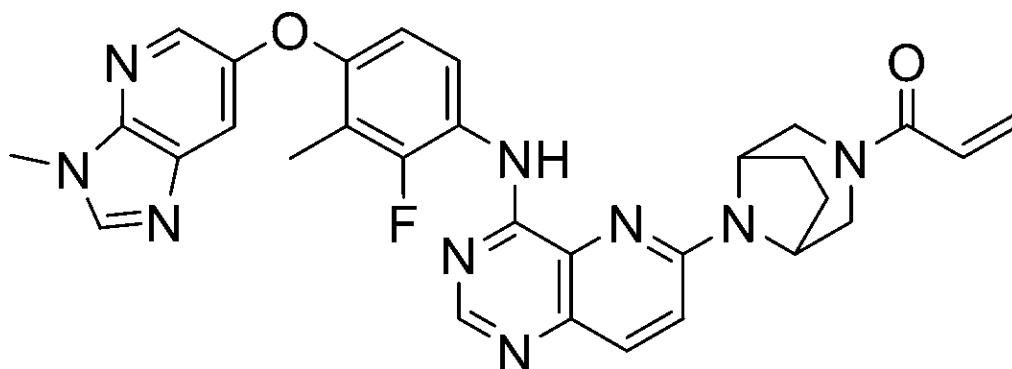
20

δ 9.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.26 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H). (実施例244)

30

【0 8 4 7】

【化 1 7 8】



40

1-((8-((4-((2-fluoro-3-methyl-4-((3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)oxy)phenyl)amino)pyridin-3-yl)pyrimidin-6-yl)-3,8-giaza[3.2.1]octan-3-yl)propan-1-one

ステップA：4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (0.32 g、1.6

50

mmol)、2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)アニリン(0.43g、1.6mmol)および2-プロパノール(16mL)を、50mLのナスフラスコに入れた。混合物を70℃で20分間攪拌し、次いで25%IPA/CHCl₃および2M K₂CO₃水溶液で希釈した。有機物をNa₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(0.59g、85%)を得、粗製物のまま使用した。

【0848】

ステップB: 6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンをN-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの代わりにおよびtert-ブチル3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートとtert-ブチル(3aS,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート

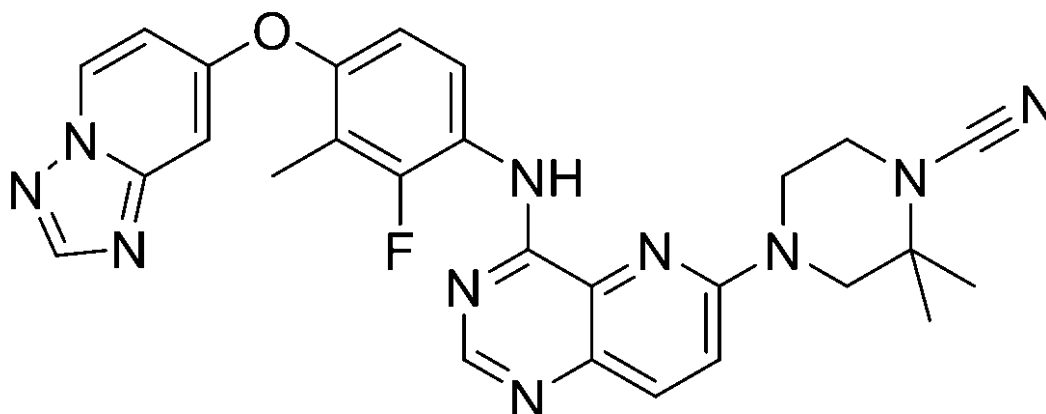
の代わりに用い、実施例238、ステップA~Cに従って合成して、1-(8-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパー-2-エン-1-オン(8.1mg、41%)を得た。m/z (esi) M+1 = 566.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 9.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.54 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H).

(実施例245)

【0849】

【化179】



4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボニトリル

N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-

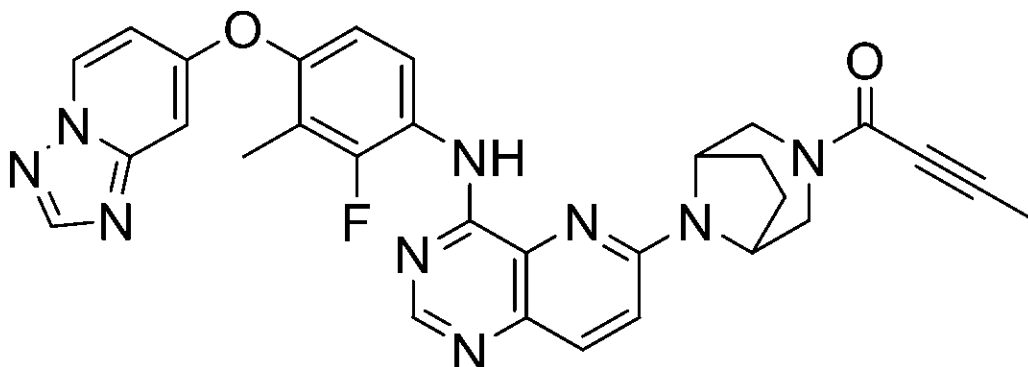
2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(20mg、40 μ mol)を、Cs₂CO₃(52mg、0.16mmol)およびシアン酸ブロミド(8.5mg、80 μ mol)を含むDMF(0.40mL)に加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで混合物をシリカゲル上にドライローディングし、カラムクロマトグラフィー(Redisepp 12g、0~16%MeOH/DCM)により精製して、4-(4-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボニトリル(9.5mg、45%)を得た。 m/z (esi) $M+1=525.3$. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

δ 9.03 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.82 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, $J=7.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=9.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=7.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=2.6, 0.7$ Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 3H), 2.21 (d, $J=2.1$ Hz, 3H), 1.46 (s, 6H).

(実施例246)

【0850】

【化180】



1-(8-(4-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ブター2-イン-1-オン

ステップA: ステップAにおいてtert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートをtert-ブチル(3aS,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレートの代わりにおよびN-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンをN-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの代わりに用い、実施例238、ステップA~Bに従って合成して、N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(5.4mg、100%)を得た。 m/z (esi) $M+1=498.3$.

【0851】

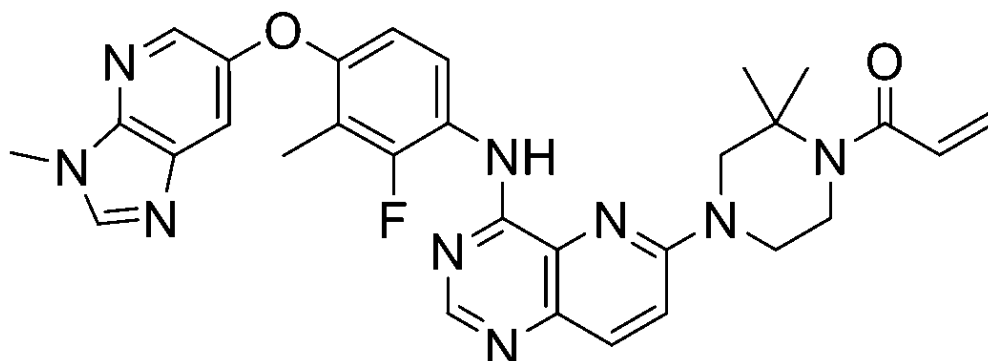
ステップB: 2,4,6-トリブロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(2-メチルテトラヒドロフラン中50重量%)(17mg、27 μ mol)、ブター2-イン酸(1.4mg、16 μ mol)、N-(4

ー（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオ
 ロ-3-メチルフェニル）-6-（3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8
 -イル）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（5. 4 mg、11 μ mol）、
 ヒューニツヒ塩基（7. 0 mg、54 μ mol）およびDMF（0. 11 mL）を、1ド
 ラムのバイアルに入れた。混合物を100℃で終夜攪拌した。混合物をシリカゲル上にド
 ライローディングし、カラムクロマトグラフィー（Redi sep 12 g、0から14
 % MeOH / DCM）により精製して、1-（8-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリ
 アゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル
 ）アミノ）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-3, 8-ジアザビシクロ [3
 . 2. 1] オクタン-3-イル）ブター-2-イン-1-オン（1. 1 mg、18%）を得
 た。m/z (esi) M+1 = 564.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 9.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H),
 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.2
 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H),
 4.84 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.1 Hz, 1H),
 4.25 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 13.2 Hz,
 1H), 2.21 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.16 (s, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).
 (实施例 247)

【 0 8 5 2 】

【化 1 8 1】



1- (4- (4- ((2-フルオロ-3-メチル-4- ((3-メチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d]
ピリミジン-6-イル) -2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル) プロパ-2-エン-
1-オン

ステップBにおいてtert-ブチル2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレートとtert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用い、実施例244に従って合成して、1-(4-(4-(2-フルオロ-3-メチル-4-(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-2-オン(6.0mg、59%)を得た。 m/z (esi) $M+1 = 568.2$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 9.02 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 2H), 8.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 2.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.62 (s, 6H).

【 0 8 5 3 】

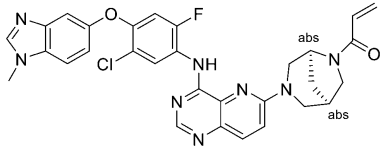
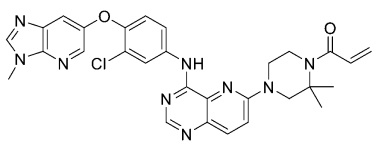
本発明の追加の化合物を、上記例示した方法の修飾により調製し、下記表 3 に示す。表

3における方法は、表中の化合物を実施例と同様の手順で、適切な中間体または反応物質に変更して調製した、上記実施例番号手順を参照にしている。

【 0 8 5 4 】

【表 3 - 1】

表 3

実施例 番号 (方法)	構造; IUPAC名	LCMS M ⁺ 1	¹ H NMR (ppm); ¹⁹ F NMR (ppm); 旋光度; キラルHPLC/SFC条件
248 (実施例 162)	 1-((1R,5S)-3-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	585.25	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.12 - 9.02 (m, 1H), 8.93 - 8.86 (m, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.06 - 7.80 (m, 2H), 7.51 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.60 - 6.31 (m, 2H), 5.77 - 5.66 (m, 1H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 4.51 - 4.09 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 - 3.49 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 1H), 2.28 - 1.79 (m, 2H).
249 (実施例 162)	 1-(4-(4-((3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	570.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 1.62 (s, 6H).

【 0 8 5 5 】

10

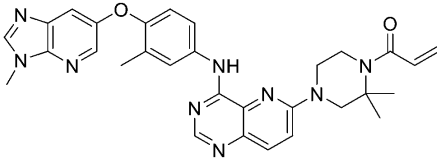
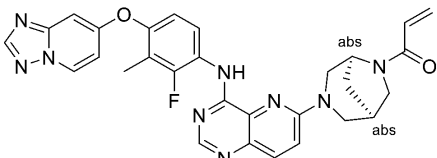
20

30

40

50

【表 3 - 2】

250 (実施例 162)	 1-(2,2-ジメチル-4-(4-((3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	550.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.62 (s, 6H).
251 (実施例 162)	 1-((1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)オキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.25	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 - 9.04 (m, 1H), 8.87 - 8.75 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.49 - 6.36 (m, 2H), 5.84 - 5.57 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.57 - 4.13 (m, 2H), 3.82 - 3.49 (m, 2H), 3.48 - 3.08 (m, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 1.59 (m, 5H).

【 0 8 5 6 】

10

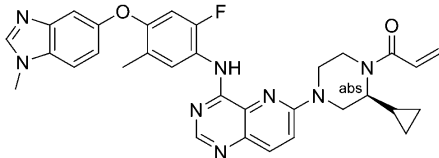
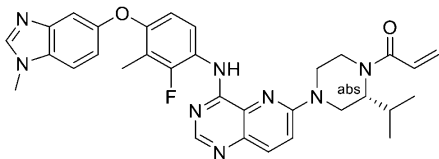
20

30

40

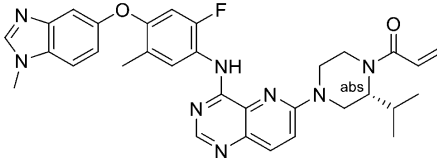
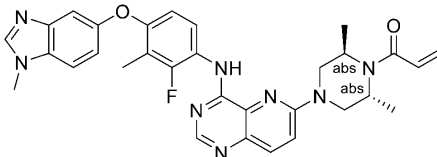
50

【表 3 - 3】

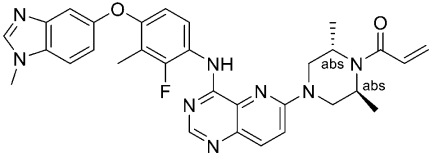
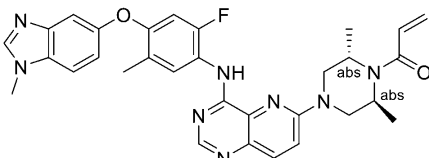
252 (実施例 162)	 (S)-1-(2-シクロプロピル-4-((2-フル オロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H- ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキ シ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピ リミジン-6-イル)ピペラジン-1-イ ル)プロパ-2-エン-1-オン	579.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.07 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.64 - 6.54 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.81 - 2.90 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.41 - 1.14 (m, 1H), 0.71 - 0.31 (m, 4H).
253 (実施例 162)	 (R)-1-(4-((2-フルオロ-3-メチル- 4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ ール-5-イル)オキシ)フェニル)アミ ノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イ ル)-2-イソプロピルピペラジン-1-イ ル)プロパ-2-エン-1-オン	581.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 - 8.93 (m, 1H), 8.63 - 8.51 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, J $= 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J =$ 9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 6.46 - 6.29 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.98 - 4.72 (m, 1H), 4.71 - 4.40 (m, 1H), 4.35 - 3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.36 (m, 1H), 3.27 - 2.92 (m, 3H), 2.37 - 2.00 (m, 4H), 1.23 - 1.15 (m, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 3H).

【 0 8 5 7 】

【表 3 - 4】

254 (実施例 162)	 (R)-1-(4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	543.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.74 - 8.59 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8$, 2.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.57 (m, 2H), 6.46 - 6.26 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.94 - 4.71 (m, 1H), 4.69 - 4.36 (m, 1H), 4.33 - 3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 2.90 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 - 1.98 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
255 (実施例 162)	 1-((2R,6R)-4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	567.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.66 - 8.49 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 9.0$, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 16.6$, 10.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 16.6$, 2.1 Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.2$, 2.1 Hz, 1H), 4.94 - 3.72 (m, 9H), 2.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

【表 3 - 5】

256 (実施例 162)	 1-((2S,6S)-4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	567.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.65 - 8.48 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 16.6, 10.2$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 16.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.93 - 3.89 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).
257 (実施例 162)	 1-((2S,6S)-4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	567.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 16.6, 10.2$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 16.6, 2.1$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.91 - 4.26 (m, 2H), 4.21-3.74 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

【 0 8 5 9 】

10

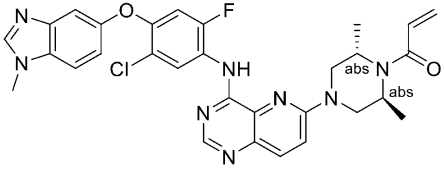
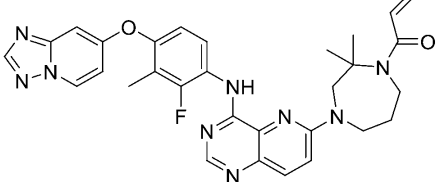
20

30

40

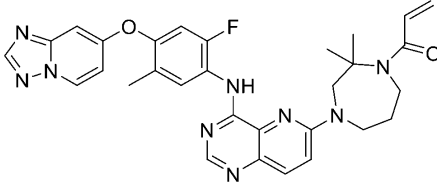
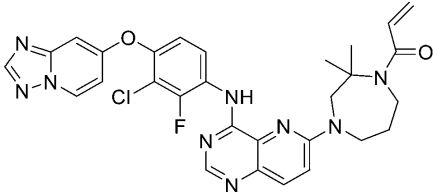
50

【表 3 - 6】

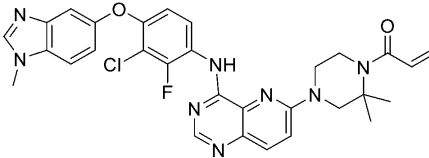
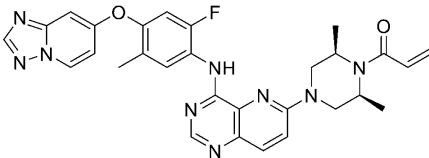
258 (実施例 162)	 1-((2S,6S)-4-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	587.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 16.6, 10.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.95 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 3.76 (m, 7H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	10
259 (実施例 162)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	568.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.87 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 2.21 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.61 (s, 6H).	20 30

【 0 8 6 0 】

【表 3 - 7】

260 (実施例 162)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	568.20	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.88 (dq, J = 4.4, 2.6 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.60 (s, 6H).
261 (実施例 162)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	588.20	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.61 (s, 6H).

【表 3 - 8】

262 (実施例 162)	 1-(4-(4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	587.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.69 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 16.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 7H), 1.62 (s, 6H).
263 (実施例 162)	 1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.64 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 16.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.98 - 4.18 (m, 4H), 3.36 (dd, $J = 13.4, 4.4$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.50 - 1.32 (m, 6H).

【 0 8 6 2 】

10

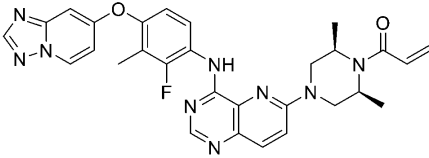
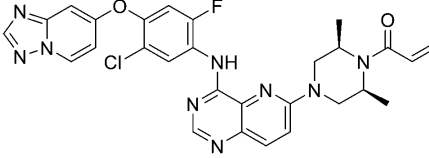
20

30

40

50

【表 3 - 9】

264 (実施例 162)	 1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.85 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 16.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.02 - 4.23 (m, 4H), 3.37 (dd, $J = 13.4, 4.4$ Hz, 2H), 2.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.44 - 1.38 (m, 6H).
265 (実施例 162)	 1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	574.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.12 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 1.61 (s, 6H).

【 0 8 6 3 】

10

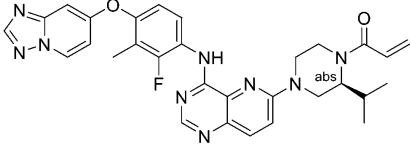
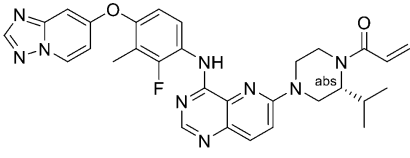
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

266 (実施例 162)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	568.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.85 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 16.4, 10.7$ Hz, 1H), 6.47 - 6.29 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.98 - 4.74 (m, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 4.54 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 3.68 (m, 1H), 3.60 - 2.92 (m, 3H), 2.40 - 2.00 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
267 (実施例 162)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	568.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.85 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 6.46 - 6.28 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.01 - 4.74 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.21 (m, 1H), 4.11 - 3.71 (m, 1H), 3.58 - 2.90 (m, 3H), 2.35 - 1.98 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

【 0 8 6 4 】

10

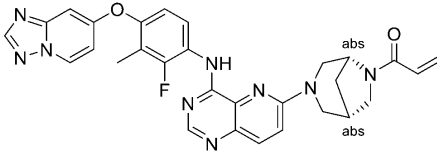
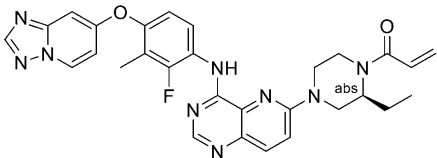
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

268 (実施例 162)	 1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.12 - 9.04 (m, 1H), 8.88 - 8.76 (m, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.68 - 6.32 (m, 2H), 5.84 - 5.63 (m, 1H), 4.89 - 4.13 (m, 3H), 3.82 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.76 (m, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 3H), 2.15 - 1.86 (m, 2H).
269 (実施例 162)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-エチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.84 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.96 - 3.84 (m, 4H), 3.71 - 3.06 (m, 3H), 2.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【 0 8 6 5 】

10

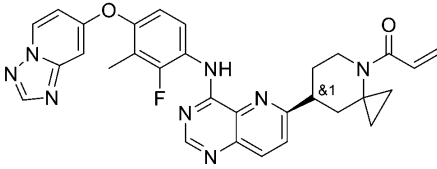
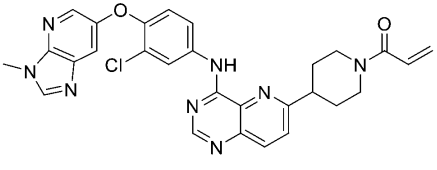
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

270 (実施例 166)	 rac-(R)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.41 (s, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 2H), 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.80 (m, 4H), 6.41 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.94 - 4.71 (m, 1H), 3.62 - 2.91 (m, 2H), 2.54 - 1.82 (m, 5H), 1.54 - 1.08 (m, 2H), 0.91 - 0.70 (m, 4H).
271 (実施例 166)	 1-(4-(4-((3-クロロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	541.10	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.40 - 3.11 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).

【 0 8 6 6 】

10

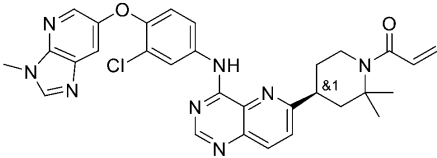
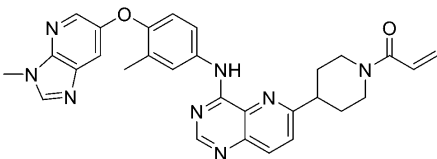
20

30

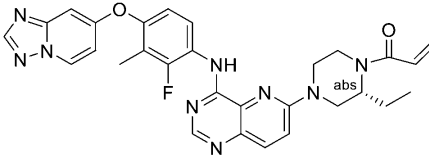
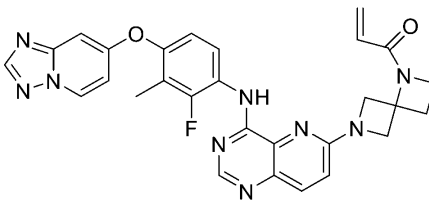
40

50

【表 3 - 1 3】

272 (実施例 166)	 rac-(R)-1-(4-(4-((3-クロロ-4-((3-メ チル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン- 6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピ リド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2- ジメチルピペリジン-1-イル)プロパ- 2-エン-1-オン	569.20	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 4H), 3.49 - 3.29 (m, 2H), 2.29 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).
273 (実施例 166)	 1-(4-(4-((3-メチル-4-((3-メチル-3H- イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オ キシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d] ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イ ル)プロパ-2-エン-1-オン	521.30	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.37 - 3.10 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H).

【表 3 - 1 4】

274 (実施例 162)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-エチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.84 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.06 - 3.79 (m, 4H), 3.72 - 3.00 (m, 3H), 2.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
275 (実施例 162)	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 - 9.10 (m, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 4H), 6.61 - 6.31 (m, 1H), 6.17 (dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz, 1H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.73 - 4.40 (m, 1H), 4.33 - 3.98 (m, 3H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 3H).

【 0 8 6 8 】

10

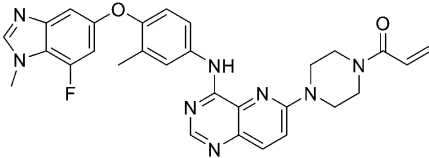
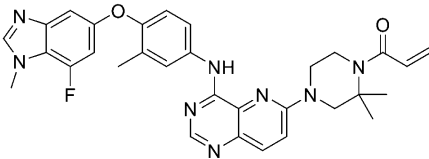
20

30

40

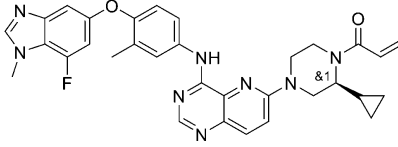
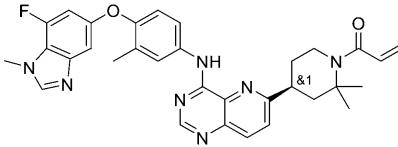
50

【表 3 - 1 5】

276 (実施例 162)	 1-(4-(4-((4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	539.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 - 8.58 (m, 2H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 - 3.66 (m, 8H), 2.31 (s, 2H).	10
277 (実施例 162)	 1-(4-(4-((4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	567.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 - 8.57 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 5H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (s, 6H).	20 30

【 0 8 6 9】

【表 3 - 1 6】

278 (実施例 162)	 Rac-1-(2-シクロプロピル-4-(4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	579.30	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 - 8.56 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 6.65 - 6.54 (m, 1H), 6.36 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.40 - 3.40 (m, 3H), 4.00 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.32 (dd, J = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.35 (s, 1H), 0.72 - 0.38 (m, 4H).
279 (実施例 166)	 rac-1-(4-(4-((4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.30	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 12.2, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.49 - 3.28 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

【 0 8 7 0 】

10

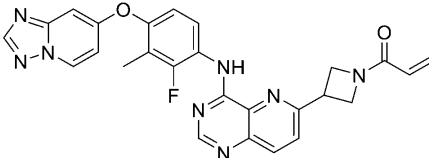
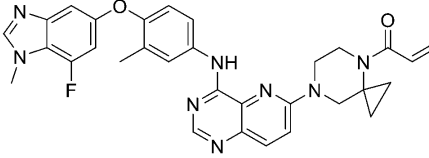
20

30

40

50

【表 3 - 1 7】

280 (実施例 166)	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	497.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.43 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.90 - 4.53 (m, 3H), 4.44 (dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.23 (tt, $J = 8.8, 5.9$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H).
281 (実施例 162)	 1-(7-(4-((4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 12.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 5H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 4H).

【 0 8 7 1 】

10

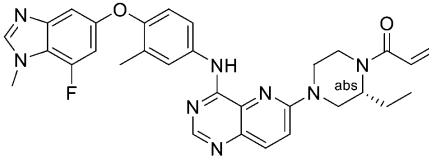
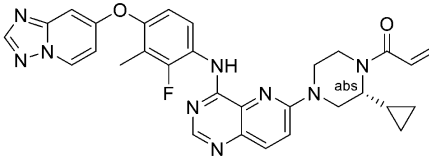
20

30

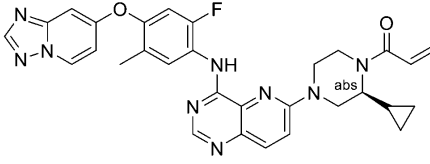
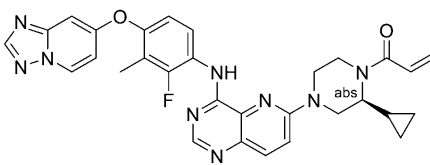
40

50

【表 3 - 1 8】

282 (実施例 162)	 (R)-1-(2-エチル-4-(4-((7-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	567.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 - 8.57 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.94 - 4.05 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.91 - 1.60 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
283 (実施例 162)	 (R)-1-(4-(4-((1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-シクロプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.25	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.69 - 6.53 (m, 1H), 6.37 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.35 (dd, J = 13.1, 3.6 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.40 - 1.18 (m, 1H), 0.71 - 0.44 (m, 4H).

【表 3 - 1 9】

284 (実施例 162)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-シクロプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.66 - 6.55 (m, 1H), 6.36 (dd, $J = 16.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.66 - 4.43 (m, 2H), 3.34 (dd, $J = 13.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.18 (td, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 1H), 0.73 - 0.40 (m, 4H).
285 (実施例 162)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-シクロプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.84 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.37 (dd, $J = 16.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.68 - 4.44 (m, 2H), 3.35 (dd, $J = 13.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.19 (td, $J = 12.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.41 - 1.23 (m, 1H), 0.72 - 0.40 (m, 4H).

【 0 8 7 3 】

10

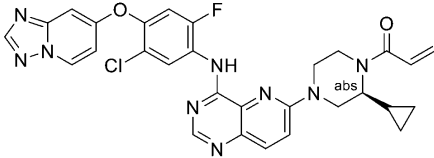
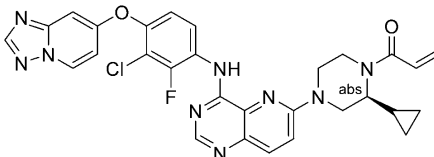
20

30

40

50

【表 3 - 2 0】

286 (実施例 162)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-シクロプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	586.10	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.36 (dd, $J = 16.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 2H), 3.35 (dd, $J = 13.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.19 (td, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 1H), 0.71 - 0.36 (m, 4H).
287 (実施例 162)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-シクロプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	586.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 9.01 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.69 - 6.53 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 4.79 - 4.36 (m, 2H), 3.35 (dd, $J = 13.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 1H), 0.71 - 0.42 (m, 4H).

【 0 8 7 4 】

10

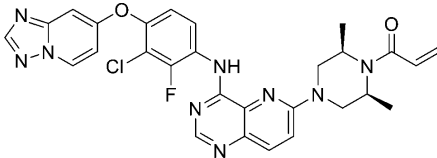
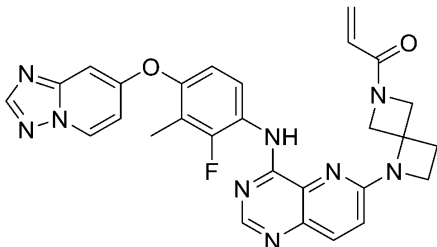
20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

288 (実施例 162)	 1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	574.20	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.08 (m, 4H), 3.38 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
289 (実施例 162)	 1-(1-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.20	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 3H), 6.44 - 6.27 (m, 2H), 5.70 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 20.4, 10.1 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 1.9 Hz, 3H).

【 0 8 7 5 】

10

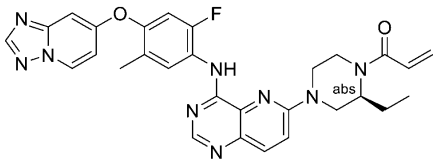
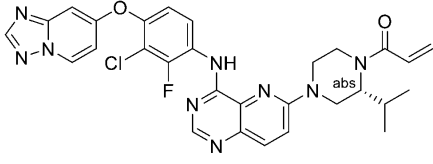
20

30

40

50

【表 3 - 2 2】

290 (実施例 162)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-エチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.42 - 6.34 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.05 - 3.87 (m, 4H), 3.64 - 3.15 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.89 - 1.66 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
291 (実施例 162)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	588.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.2, 10.4 Hz, 1H), 6.48 - 6.30 (m, 1H), 5.78 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.00 - 4.74 (m, 1H), 4.69 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 3.96 (m, 1H), 3.87 - 3.38 (m, 1H), 3.33 - 2.92 (m, 3H), 2.37 - 1.99 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 3H), 0.94 - 0.87 (m, 3H).

【 0 8 7 6 】

10

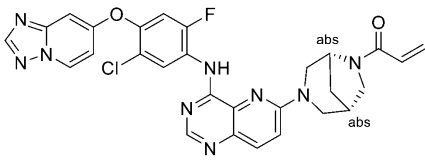
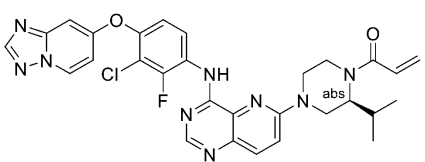
20

30

40

50

【表 3 - 2 3】

292 (実施例 162)	 1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 - 9.23 (m, 1H), 9.12 - 9.04 (m, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.65 - 6.33 (m, 2H), 5.85 - 5.57 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.57 - 4.12 (m, 2H), 3.83 - 3.48 (m, 2H), 3.40 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 2.96 - 2.75 (m, 1H), 2.32 - 1.83 (m, 2H).
293 (実施例 162)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	588.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.4, 10.5 Hz, 1H), 6.44 - 6.35 (m, 1H), 5.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.03 - 4.70 (m, 1H), 4.70 - 4.42 (m, 1H), 4.36 - 3.95 (m, 1H), 3.86 - 3.41 (m, 1H), 3.33 - 2.90 (m, 3H), 2.34 - 2.03 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【 0 8 7 7 】

10

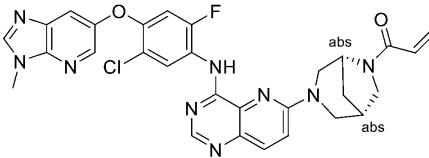
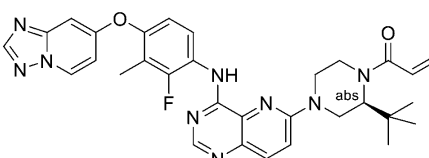
20

30

40

50

【表 3 - 2 4】

294 (実施例 162)	 1-((1S,5R)-3-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	586.20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 - 9.09 (m, 1H), 8.97 - 8.92 (m, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.36 - 8.35 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 6.66 - 6.26 (m, 2H), 5.77 - 5.63 (m, 1H), 4.82 - 4.78 (m, 1H), 4.55 - 4.08 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.80 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.06 (m, 2H), 2.95 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 1.79 (m, 2H).
295 (実施例 167)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	582.30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 - 9.09 (m, 1H), 8.88 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.69 (ddd, J = 16.8, 10.6, 2.9 Hz, 1H), 6.36 - 6.34 (m, 1H), 5.74 (ddd, J = 14.9, 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.98 - 4.70 (m, 1H), 4.43 - 3.68 (m, 4H), 3.53 - 3.22 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 3H), 1.12 (d, J = 11.5 Hz, 9H).

【 0 8 7 8 】

10

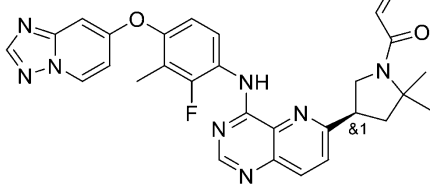
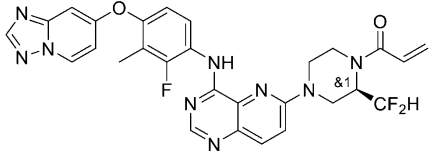
20

30

40

50

【表 3 - 2 5】

296 (実施例 166)	 rac-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	539.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.44 - 9.39 (m, 1H), 8.85 - 8.70 (m, 2H), 8.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 16.7, 10.1 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.05 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 18.2, 10.9, 7.7 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 3H), 2.23 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).
297 (実施例 162)	 rac-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	576.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.83 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.8, 1.5 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.19 - 4.56 (m, 2H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.21 - 4.02 (m, 1H), 3.84 - 2.99 (m, 3H), 2.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

【 0 8 7 9 】

10

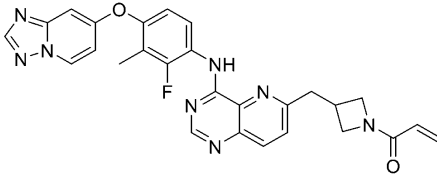
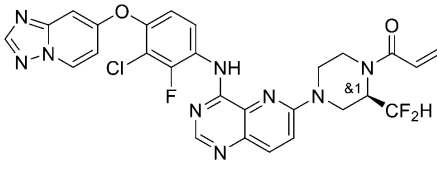
20

30

40

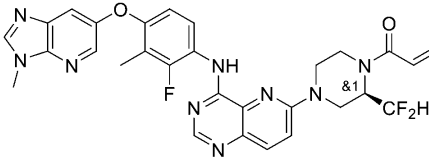
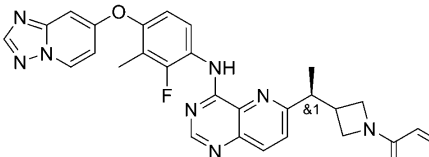
50

【表 3 - 2 6】

298 (実施例 166)	 1-(3-((4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	511.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.88 - 8.79 (m, 2H), 8.52 (dd, $J = 7.2$, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.37 (dd, $J = 17.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 17.0$, 10.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.2$, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.14 (dd, $J = 8.5$, 4.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 10.3$, 4.6 Hz, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 3H), 2.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H).
299 (実施例 162)	 rac-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	596.15	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.99 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.2$, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 16.8$, 10.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 16.8$, 1.5 Hz, 2H), 6.06 (t, $J = 55.8$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 5.18 - 4.57 (m, 2H), 4.55 - 3.96 (m, 2H), 3.84 - 3.00 (m, 3H).

【 0 8 8 0 】

【表 3 - 2 7】

300 (実施例 162)	 rac-(R)-1-(2-(ジフルオロメチル)-4- (4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチ ル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6- イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリ ド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラ ジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	590.30	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.26 - 5.89 (m, 1H), 5.85 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.20 - 4.56 (m, 2H), 4.51 - 4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82 - 3.02 (m, 3H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H).
301 (実施例 166)	 rac-(R)-1-(3-(1-(4-((4-([1,2,4]トリア ゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)- 2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミ ノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル) エチル)アゼチジン-1-イル)プロパ- 2-エン-1-オン	525.30	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 2H), 8.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.66 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 6.49 - 6.01 (m, 2H), 5.67 (dd, J = 21.8, 9.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.11 (m, 2H), 4.06 - 3.71 (m, 2H), 3.46 - 3.15 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.42 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

【 0 8 8 1】

10

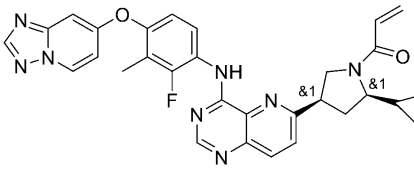
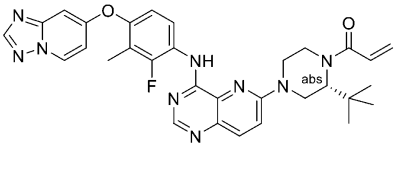
20

30

40

50

【表 3 - 2 8】

302 (実施例 166)	 rac-1-(-4-(4-((1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-シクロプロピルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.25	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.52 - 9.30 (m, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.69 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.68 - 6.49 (m, 1H), 6.42 (dd, J = 16.7, 5.1 Hz, 1H), 5.77 - 5.67 (m, 1H), 4.30 - 3.52 (m, 4H), 2.85 - 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.22 - 0.98 (m, 1H), 0.98 - 0.23 (m, 4H). ジアステレオマーの混合物
303 (実施例 167)	 (R)-1-(-4-(4-((1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	582.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 - 9.09 (m, 1H), 8.88 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.69 (ddd, J = 16.8, 10.6, 2.9 Hz, 1H), 6.34 (ddd, J = 27.4, 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 14.9, 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.69 (m, 1H), 4.44 - 3.64 (m, 6H), 3.50 - 3.23 (m, 1H), 2.20 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 11.5 Hz, 9H).

【 0 8 8 2 】

10

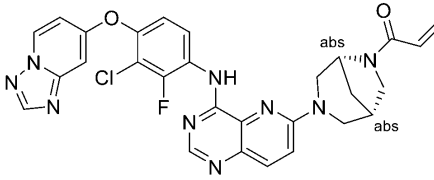
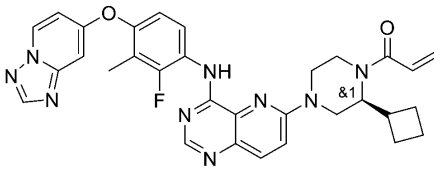
20

30

40

50

【表 3 - 2 9】

304 (実施例 162)	 1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 - 9.07 (m, 1H), 9.05 - 8.93 (m, 1H), 8.68 - 8.62 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.66 - 6.32 (m, 2H), 5.86 - 5.61 (m, 1H), 4.55 - 4.13 (m, 3H), 3.85 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.11 (m, 2H), 2.98 - 2.73 (m, 1H), 2.33-1.79 (m, 2H).
305 (実施例 167)	 rac-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-シクロブチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	580.25	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.85 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.83 - 6.23 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.12 - 3.77 (m, 4H), 3.62 - 2.61 (m, 4H), 2.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 2.16 - 1.64 (m, 4H).

【 0 8 8 3 】

10

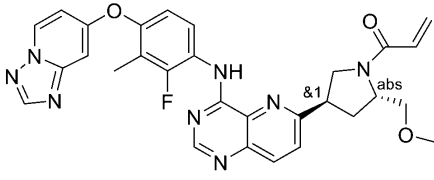
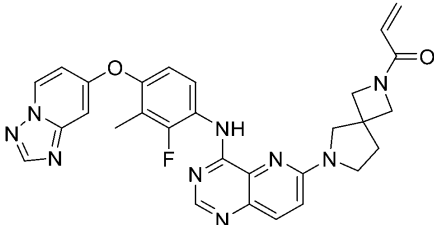
20

30

40

50

【表 3 - 3 0】

306 (実施例 166)	 1-((2S,4RS)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	555.20	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 - 9.29 (m, 1H), 8.85 - 8.76 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.72 - 6.37 (m, 2H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 4.73 - 4.31 (m, 1H), 4.28 - 3.90 (m, 3H), 3.83 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 2.72 - 2.31 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 3H). 4:1比のジアステレオマ
307 (実施例 162)	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.20	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 6.53 - 6.38 (m, 2H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.24 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 3H).

【 0 8 8 4】

10

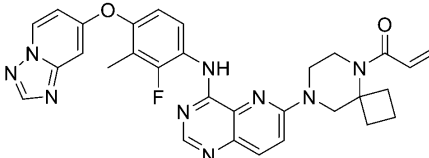
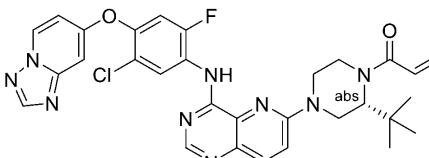
20

30

40

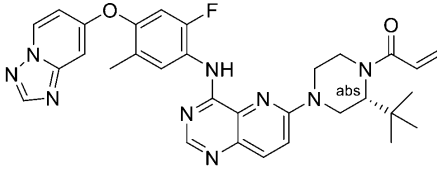
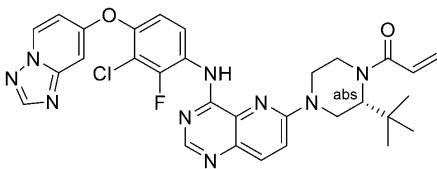
50

【表 3 - 3 1】

308 (実施例 167)	 1-(8-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)プロパン-2-エン-1-オン	566.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.85 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.53 (dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 5H), 1.94 (dt, $J = 18.7, 9.5$ Hz, 2H).
309 (実施例 167)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	602.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 - 9.29 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 9.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 11.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.68 (ddd, $J = 16.9, 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.33 (ddd, $J = 28.7, 16.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.74 (ddd, $J = 15.1, 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.98 - 4.71 (m, 1H), 4.37 - 3.67 (m, 5H), 3.51 - 3.23 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 10.7$ Hz, 9H).

【 0 8 8 5 】

【表 3 - 3 2】

310 (実施例 167)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	582.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 - 9.04 (m, 1H), 8.94 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 9.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.4, 7.0$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 11.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.68 (ddd, $J = 16.8, 10.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.33 (ddd, $J = 27.4, 16.7, 1.9$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 15.3, 10.5, 1.9$ Hz, 1H), 5.01 - 4.63 (m, 1H), 4.40 - 3.63 (m, 5H), 3.50 - 3.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 10.5$ Hz, 9H).
311 (実施例 167)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	602.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.16 - 9.10 (m, 1H), 9.10 - 8.99 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.16 (dt, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.69 (ddd, $J = 16.8, 10.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.34 (ddd, $J = 28.4, 16.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.74 (ddd, $J = 14.7, 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.05 - 4.64 (m, 1H), 4.46 - 3.65 (m, 5H), 3.51 - 3.24 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 9H).

【 0 8 8 6 】

10

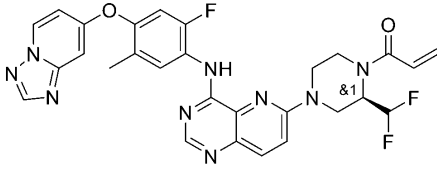
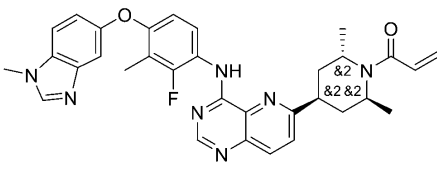
20

30

40

50

【表 3 - 3 3】

312 (実施例 162)	 rac-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	576.20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 16.7, 10.6$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 16.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.06 (t, $J = 56.4$ Hz, 1H), 5.88 - 5.81 (m, 1H), 5.20 - 4.26 (m, 3H), 4.22 - 2.87 (m, 3H), 2.27 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H).
313 (実施例 166)	 rac-1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 2.56 - 2.33 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.50 (dd, $J = 20.4, 6.7$ Hz, 6H) - ジアステレオマーの混合物

【 0 8 8 7 】

10

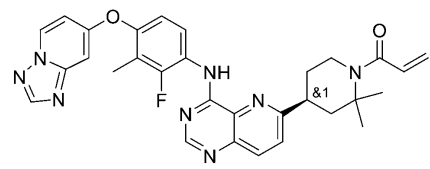
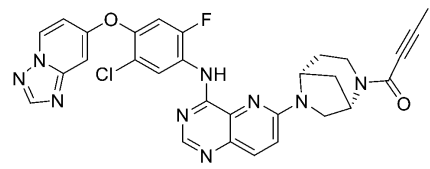
20

30

40

50

【表 3 - 3 4】

314 (実施例 166)	 rac-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	553.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.86 - 8.74 (m, 2H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 14.1, 6.6, 4.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.31 (m, 2H), 2.31 - 2.02 (m, 6H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).
315 (実施例 176)	 1-((1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)ブタ-2-イン-1-オン	584.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.15 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 5.40 (d, J = 73.4 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.38 (ddd, J = 64.7, 14.0, 6.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 24.7, 10.4 Hz, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.32 - 2.78 (m, 2H), 2.30 - 2.09 (m, 2H), 2.04 (d, J = 28.9 Hz, 3H), 2.00 - 1.77 (m, 2H).

【 0 8 8 8 】

10

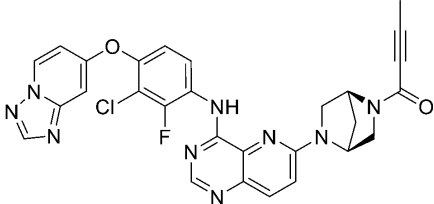
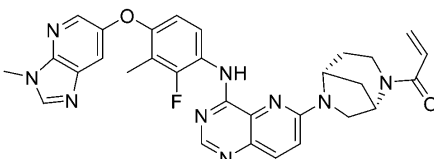
20

30

40

50

【表 3 - 3 5】

316 (実施例 176)	 1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ブタ-2-イン-1-オン	570.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (dd, $J = 7.8, 3.4$ Hz, 1H), 9.00 (td, $J = 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (ddd, $J = 7.0, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.16 (dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 5.22 - 5.00 (m, 2H), 3.88 - 3.58 (m, 4H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 44.0$ Hz, 3H).
317 (実施例 176)	 1-((1S,5R)-6-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (br s, 1H), 8.62 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.61 (ddd, $J = 53.2, 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.38 - 6.29 (m, 1H), 5.75 (dd, $J = 17.3, 10.7$ Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.96 - 4.43 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.79 - 3.57 (br m, 1H), 3.33 - 2.84 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 2.27 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 2H).

【 0 8 8 9 】

10

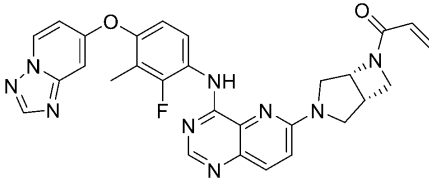
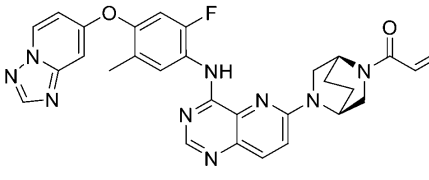
20

30

40

50

【表 3 - 3 6】

318 (実施例 175)	 1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.16 - 9.13 (m, 1H), 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.48 - 6.29 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.80 - 5.65 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.15 (m, 3H), 3.93 (ddd, J = 66.8, 9.5, 4.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.35 (m, 3H), 2.20 (d, J = 2.1 Hz, 3H).
319 (実施例 175)	 1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 - 8.98 (m, 1H), 8.87 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.63 - 6.35 (m, 2H), 5.81 - 5.72 (m, 1H), 5.13 - 4.40 (m, 2H), 4.03 - 3.66 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 2H).

【 0 8 9 0 】

10

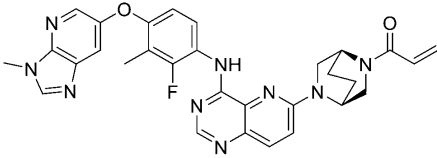
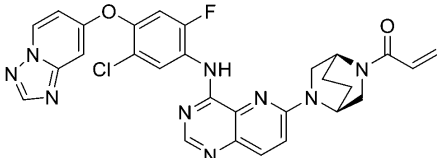
20

30

40

50

【表 3 - 3 7】

320 (実施例 176)	 1-((1S,4S)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (br s, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.36 (m, 2H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.17 - 4.40 (m, 2H), 4.00 (dt, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.69 (m, 3H), 2.30 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.90 (m, 2H).
321 (実施例 175)	 1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 9.09 - 9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 6.64 - 6.36 (m, 2H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.17 - 4.41 (m, 2H), 4.04 - 3.68 (m, 4H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 2H).

【 0 8 9 1】

10

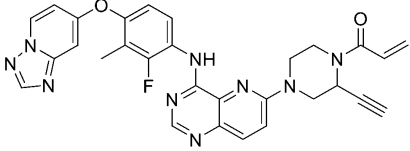
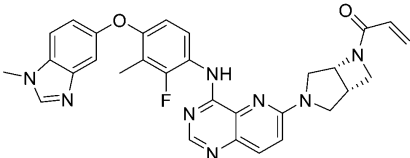
20

30

40

50

【表 3 - 3 8】

322 (実施例 175)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-エチニルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	550.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.76 - 4.45 (m, 2H), 3.93 (d, J = 86.0 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 93.5 Hz, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.21 (d, J = 2.2 Hz, 3H).
323 (実施例 175)	 1-((1S,5R)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 - 8.99 (m, 1H), 8.60 - 8.58 (m, 1H), 8.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.49 - 6.29 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 37.3, 10.3, 1.9 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.49 - 4.15 (m, 3H), 4.01 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (ddt, J = 44.2, 11.9, 5.8 Hz, 3H), 2.28 (d, J = 2.1 Hz, 3H).

【 0 8 9 2 】

10

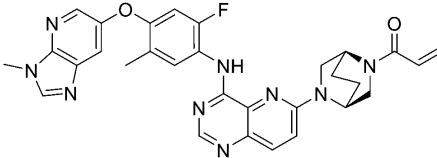
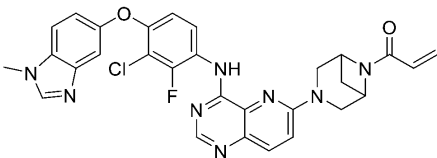
20

30

40

50

【表 3 - 3 9】

324 (実施例 175)	 1-((1S,4S)-5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 - 8.83 (m, 1H), 8.70 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 11.7, 1.1 Hz, 1H), 6.62 - 6.34 (m, 2H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.11 - 4.39 (m, 2H), 4.00 - 3.67 (不明確なm, 4H), 3.94 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 2H).
325 (実施例 175)	 1-(3-(4-((3-クロロ-2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	571.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.41 - 6.25 (m, 2H), 5.73 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 2H), 4.35 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.00 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 - 3.68 (br s, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 1.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

【 0 8 9 3 】

10

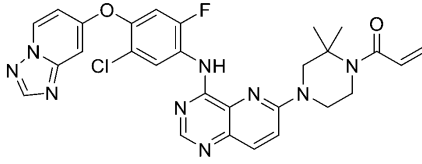
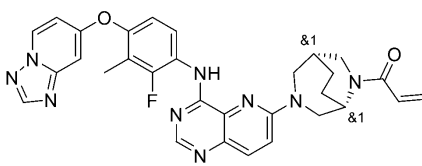
20

30

40

50

【表 3 - 4 0】

326 (実施例 175)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	574.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H).
327 (実施例 175)	 rac-1-((1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (dd, J = 18.7, 3.5 Hz, 1H), 8.81 (td, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.0, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.62 (ddd, J = 42.4, 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.40 (ddd, J = 16.8, 9.7, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dt, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.07 - 4.54 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 1H), 3.70 - 3.43 (m, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.21 (dd, J = 4.4, 2.1 Hz, 3H), 2.07 - 1.71 (m, 4H).

【 0 8 9 4】

10

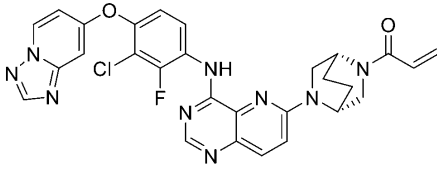
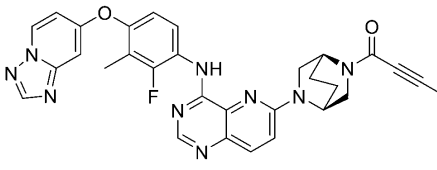
20

30

40

50

【表 3 - 4 1】

328 (実施例 175)	 1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 - 9.06 (m, 1H), 8.99 (td, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.65 - 6.36 (m, 2H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 5.23 - 4.42 (m, 2H), 4.04 - 3.69 (m, 4H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 2H).
329 (実施例 176)	 1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)ブタ-2-イン-1-オン	564.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 - 9.03 (m, 1H), 8.86 - 8.78 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.15 - 4.77 (m, 2H), 4.06 - 3.66 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 5H), 2.07 - 1.96 (m, 5H).

【 0 8 9 5 】

10

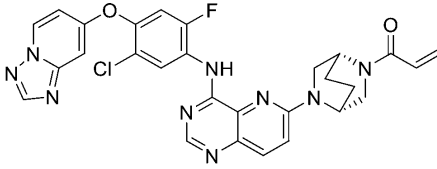
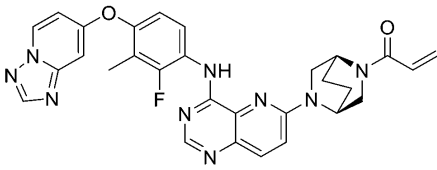
20

30

40

50

【表 3 - 4 2】

330 (実施例 175)	 1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパン-2-エン-1-オン	572.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 9.08 - 9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.63 - 6.36 (m, 2H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.16 - 4.41 (m, 2H), 4.03 - 3.67 (m, 4H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 2H).
331 (実施例 175)	 1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパン-2-エン-1-オン	552.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.64 - 6.36 (m, 2H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 5.16 - 4.40 (m, 2H), 4.05 - 3.69 (m, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 5H), 2.09 - 1.90 (m, 2H).

【 0 8 9 6 】

10

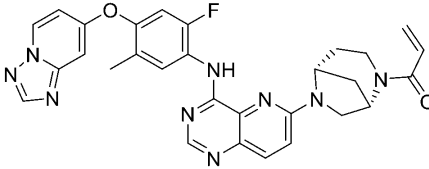
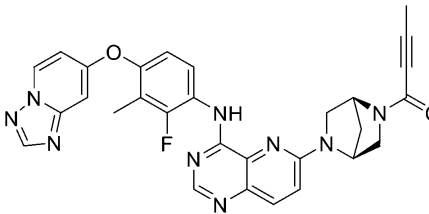
20

30

40

50

【表 3 - 4 3】

332 (実施例 175)	 1-((1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)プロパン-2-エン-1-オン	552.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 - 8.46 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.60 (ddd, $J = 52.0, 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.79 - 5.57 (m, 2H), 4.91 - 4.46 (m, 2H), 3.96 - 3.56 (m, 3H), 3.37 - 2.85 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 2H).
333 (実施例 176)	 1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ブタン-2-イン-1-オン	550.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (dd, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 1H), 8.83 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 5.19 - 5.00 (m, 2H), 3.89 - 3.60 (m, 4H), 2.20 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.00 (d, $J = 42$ Hz, 3H).

【 0 8 9 7 】

10

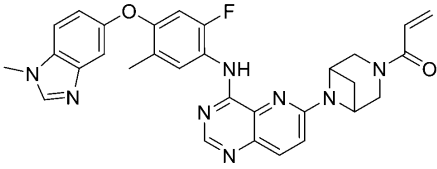
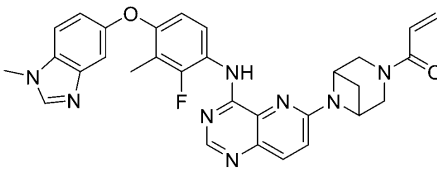
20

30

40

50

【表 3 - 4 4】

334 (実施例 164)	 1-(6-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.3 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=9.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J=16.7, 10.3$ Hz, 1H), 6.32 (16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, $J=10.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, $J=11.4, 1.5$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.29 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)
335 (実施例 164)	 1-(6-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.3 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J=16.7, 10.3$ Hz, 1H), 6.31 (16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, $J=10.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)

【 0 8 9 8 】

10

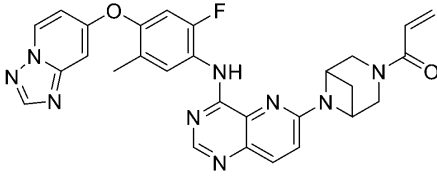
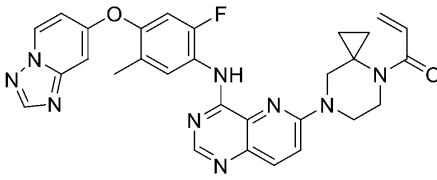
20

30

40

50

【表 3 - 4 5】

336 (実施例 164)	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.93 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.47 (dd, $J=16.7, 10.3$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J=16.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J=10.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.94 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J=0.9$ Hz, 3H) 1.73 (d, 8.9 Hz, 1H)
337 (実施例 164)	 1-(7-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.95 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 5.77 (dd, $J=10.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.01 (bs, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.14 (s, 4H)

【 0 8 9 9 】

10

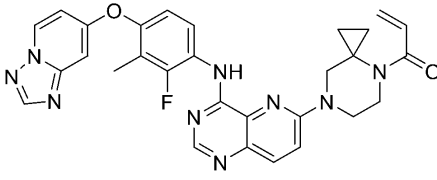
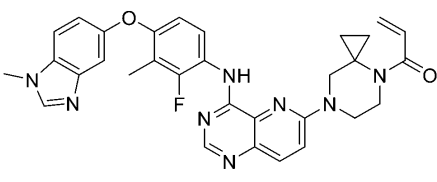
20

30

40

50

【表 3 - 4 6】

338 (実施例 164)	 1-(7-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.02 (bs, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.16 (s, 4H)
339 (実施例 164)	 1-(7-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-3a,7a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.02 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.29 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 4H)

【 0 9 0 0 】

10

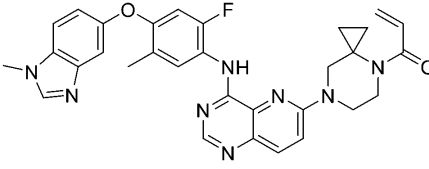
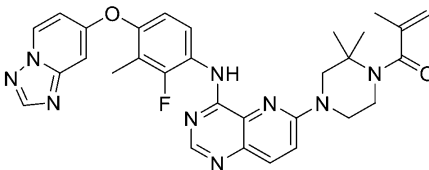
20

30

40

50

【表 3 - 4 7】

340 (実施例 164)	 1-(7-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-3a,7a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.64 (m, 2H), 7.96 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.8$, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.40 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=10.4$, 1.9 Hz, 1H), 3.99 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (s, 4H)
341 (実施例 164)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン	568.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.86 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, $J=7.3$, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.95 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.79 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.21 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 1.99 (m, 3H), 1.63 (s, 6H)

【 0 9 0 1 】

10

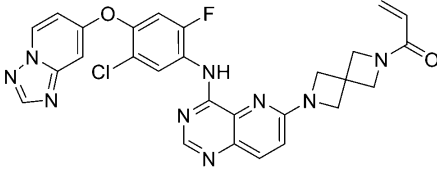
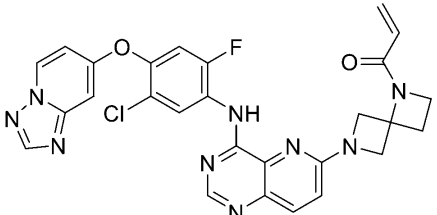
20

30

40

50

【表 3 - 4 8】

342 (実施例 164)	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	558.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 9.15 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.38 (dd, $J=16.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J=17.0, 10.3$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J=10.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.40 (m, 8H)
343 (実施例 164)	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	558.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (dd, $J=8.4, 5.5$ Hz, 1H), 9.15 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.40 (dd, $J=16.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J=16.9, 10.3$ Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.08 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 4.29 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)

【 0 9 0 2 】

10

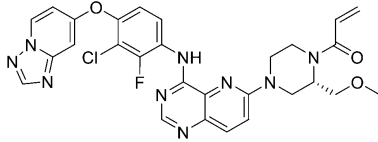
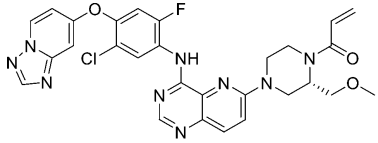
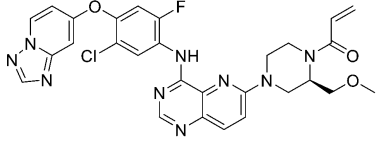
20

30

40

50

【表 3 - 4 9】

344 (実施例 164)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-ク ロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピ リド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2- (メトキシメチル)ピペラジン-1-イ ル)プロパ-2-エン-1-オン	590.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.99 (t, J=8.9, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.68 (bs, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H)
345 (実施例 164)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-ク ロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピ リド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2- (メトキシメチル)ピペラジン-1-イ ル)プロパ-2-エン-1-オン	590.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.28 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.09 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=10.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H)
346 (実施例 164)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-ク ロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピ リド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2- (メトキシメチル)ピペラジン-1-イ ル)プロパ-2-エン-1-オン	590.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.28 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.09 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=10.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H)

【 0 9 0 3 】

10

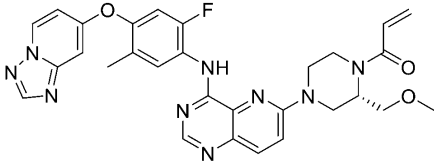
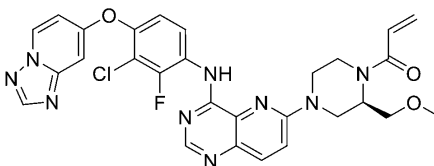
20

30

40

50

【表 3 - 5 0】

347 (実施例 164)	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	570.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=11.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.5 Hz, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.38 (d, J=16.7 Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H), 2.27 (s, 3H)
348 (実施例 164)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	590.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.99 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H)

【 0 9 0 4 】

10

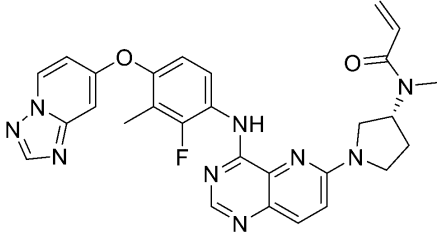
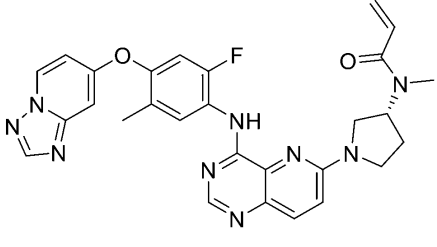
20

30

40

50

【表 3 - 5 1】

349 (実施例 164)	 (R)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド	540.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 8.83 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, $J=10.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.27 (s, 5H)
350 (実施例 164)	 (R)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド	540.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.75 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.22 (s, 5H)

【 0 9 0 5 】

10

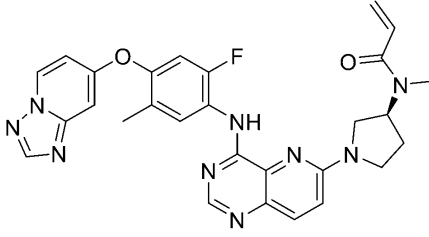
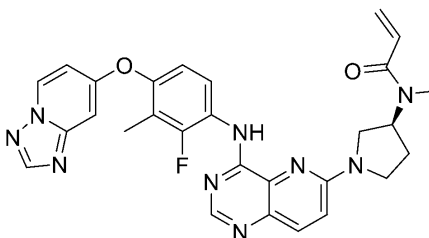
20

30

40

50

【表 3 - 5 2】

351 (実施例 164)	 (S)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フ ルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピ リド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピロ リジン-3-イル)-N-メチルアクリル アミド	540.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.75 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.22 (s, 5H)
352 (実施例 164)	 (S)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フ ルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピ リド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピロ リジン-3-イル)-N-メチルアクリル アミド	540.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 8.83 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, $J=10.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.27 (s, 5H)

【 0 9 0 6 】

10

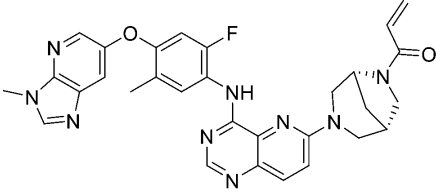
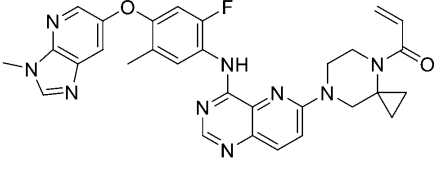
20

30

40

50

【表 3 - 5 3】

353 (実施例 164)	 1-((1S,5R)-3-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.87 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=18.6, 9.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.19 (dd, J=15.3, 9.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.80 (s, 1H) 4.40 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.36 (s, 3H) 1.97 (m, 2H)
354 (実施例 164)	 1-(7-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.5, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.70 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.76 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 3.99 (bs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (bs, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.37 (s, 3H) 1.13 (bs, 4H)

【 0 9 0 7 】

10

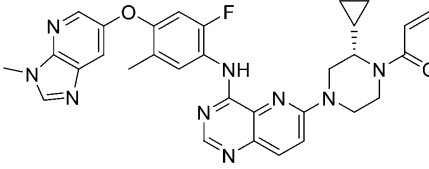
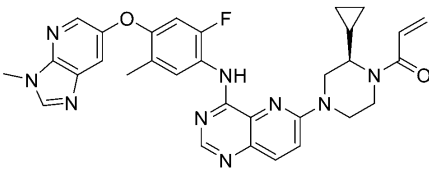
20

30

40

50

【表 3 - 5 4】

355 (実施例 164)	 (S)-1-(2-シクロプロピル-4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	580.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.94 (m, 5H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.61 (m, 1H), 0.50 (m, 3H)
356 (実施例 164)	 (R)-1-(2-シクロプロピル-4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	580.4	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.94 (m, 5H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.61 (m, 1H), 0.50 (m, 3H)

【 0 9 0 8 】

10

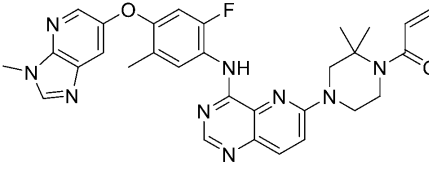
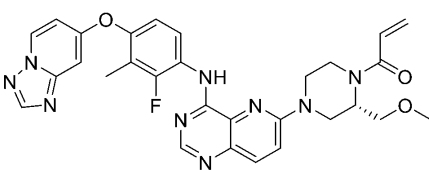
20

30

40

50

【表 3 - 5 5】

357 (実施例 164)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	568.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, J=9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=16.8 Hz, 10.6 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J=5.6 Hz, 2H) 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H) 1.60 (s, 6H)
358 (実施例 164)	 (S)-1-(4-(4-((1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	570.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.31, 0.83 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H) 7.32 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.66 (bs, 1H) 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.48 (m, 2H) 3.33 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 2.21 (d, J=2.2 Hz, 3H)

【 0 9 0 9 】

10

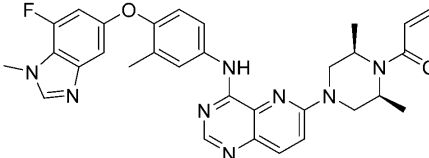
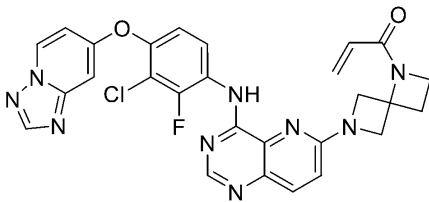
20

30

40

50

【表 3 - 5 6】

359 (実施例 164)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	567.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 2H), 7.97 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.29 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.04 (s, J=2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=12.2, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J= 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J= 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J= 13.2 Hz, 2H), 4.00 (d, J=1.2 Hz, 3H), 3.34 (dd, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (d, J= 1.4 Hz, 6H)
360 (実施例 164)	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	558.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.38 (dd, J=16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.07 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.28 (d, J= 10.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J= 7.41 Hz, 2H), 2.65 (m, 3H)

【 0 9 1 0 】

10

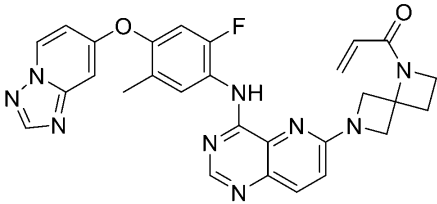
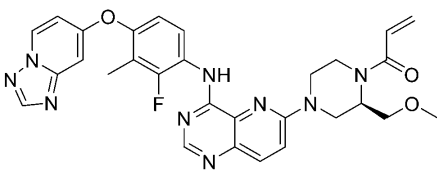
20

30

40

50

【表 3 - 5 7】

361 (実施例 164)	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	538.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.38 (dd, J=17.0, 1.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J=16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.05 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.27 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J=7.38 Hz, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.26 (d, J=2.3 Hz, 3H)
362 (実施例 164)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	570.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.31, 0.83 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.66 (bs, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.33 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 2.21 (d, J=2.2 Hz, 3H)

【 0 9 1 1 】

10

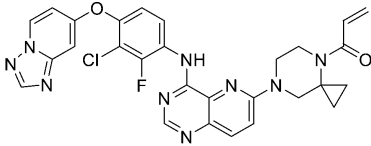
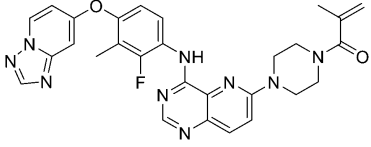
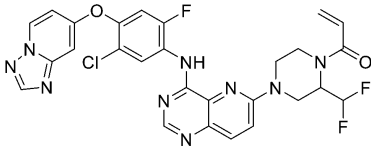
20

30

40

50

【表 3 - 5 8】

363 (実施例 164)	 1-(7-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.99 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.43 (d, 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.02 (bs, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.13 (s, 4H)
364 (実施例 164)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン	540.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.80 (m, 8H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H) 2.03 (m, 3H)
365 (実施例 164)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	596.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.28 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.07 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.65 (dd, J=16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 1.7 Hz, 1H), 6.05 (t, J=55.6 Hz, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.25 (m, 2H)

【 0 9 1 2 】

10

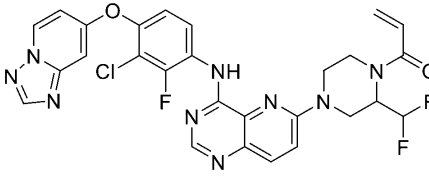
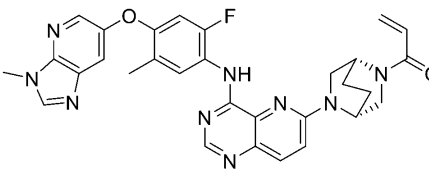
20

30

40

50

【表 3 - 5 9】

366 (実施例 164)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	596.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.99 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.66 (dd, J=16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J=16.8, 1.7 Hz, 1H), 6.06 (t, J=55.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.26 (m, 2H)
367 (実施例 164)	 1-((1R,4R)-5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, J=9.3, 3.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.70 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.91 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.31 (m, 4H)

【 0 9 1 3 】

10

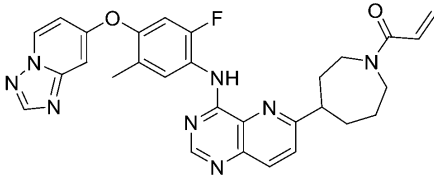
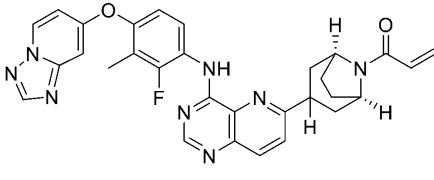
20

30

40

50

【表 3 - 6 0】

368 (実施例 189)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	539.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.41 - 9.35 (m, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 4.00 - 3.52 (m, 4H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 4H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.81 (m, 2H).
369 (実施例 195)	 1-((1R, 5S)-3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.55 - 9.34 (m, 1H), 8.89 - 8.71 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 7.87 - 7.57 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 5.09 - 4.80 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.68 - 3.26 (m, 1H), 2.74 - 2.37 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 4H), 2.19 - 1.77 (m, 5H).

【 0 9 1 4 】

10

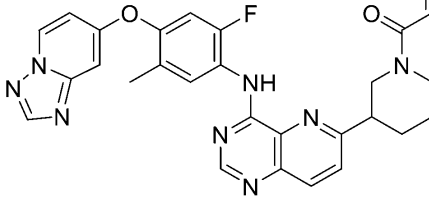
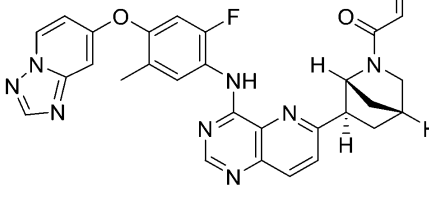
20

30

40

50

【表 3 - 6 1】

370 (実施例 189)	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	525.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 - 9.36 (m, 1H), 8.89 - 8.67 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.35 - 6.26 (m, 1H), 5.74 - 5.67 (m, 1H), 4.89 - 4.64 (m, 1H), 4.41 - 3.95 (m, 1H), 3.64 - 2.71 (m, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 4H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.70 (s, 1H).
371 (実施例 189)	 rac-1-(((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	537.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.43 - 9.36 (m, 1H), 8.91 - 8.82 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.62 - 6.31 (m, 2H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 4.98 - 4.49 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 1H), 2.54 - 2.19 (m, 5H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H).

【 0 9 1 5 】

10

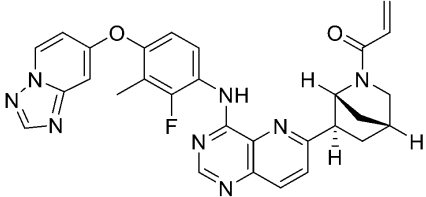
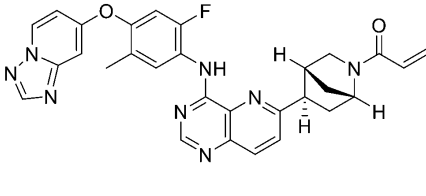
20

30

40

50

【表 3 - 6 2】

372 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	537.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 - 9.43 (m, 1H), 8.88 - 8.77 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.65 - 6.31 (m, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 5.00 - 4.51 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 1H), 2.52 - 2.24 (m, 2H), 2.23 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H).
373 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	537.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.92 - 8.81 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.90 - 7.61 (m, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.71 - 6.31 (m, 2H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.94 - 4.61 (m, 1H), 3.68 - 3.46 (m, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.26 (m, 3H), 2.17 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 1H).

【 0 9 1 6 】

10

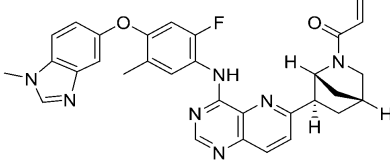
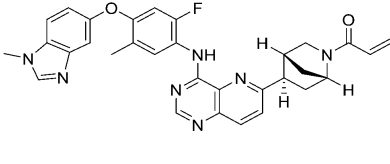
20

30

40

50

【表 3 - 6 3】

374 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	550.2	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.23 - 9.18 (m, 1H), 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 6.60 - 6.30 (m, 2H), 5.74 - 5.67 (m, 1H), 4.95 - 4.44 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.08 - 2.87 (m, 1H), 2.49 - 2.26 (m, 5H), 2.21 (td, $J = 9.6, 8.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 34.6, 10.2$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 40.4, 10.3$ Hz, 1H).
375 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	550.2	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (m, 1H), 8.67 - 8.58 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 - 7.56 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 6.65 - 6.33 (m, 2H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 4.90 - 4.62 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.26 (m, 4H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.57 (m, 1H).

【 0 9 1 7 】

10

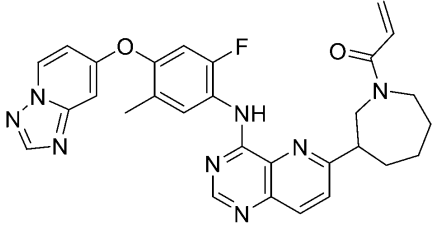
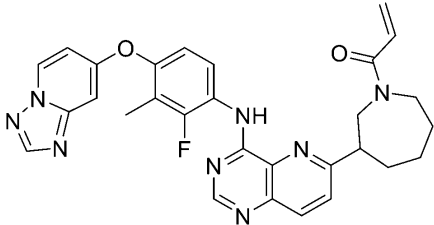
20

30

40

50

【表 3 - 6 4】

376 (実施例 189)	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	539.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.53 - 9.34 (m, 1H), 8.93 - 8.79 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.85 - 7.62 (m, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.74 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 4.56 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.25 (m, 3H), 2.31 - 2.26 (m, 3H), 2.19 - 1.75 (m, 5H), 1.70 - 1.60 (m, 1H).
377 (実施例 189)	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	539.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 - 9.39 (m, 1H), 8.86 - 8.75 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.75 - 6.60 (m, 1H), 6.48 - 6.37 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 4.57 - 3.69 (m, 2H), 3.62 - 3.23 (m, 3H), 2.22 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.20 - 1.78 (m, 5H), 1.63 (t, J = 11.5 Hz, 1H).

【 0 9 1 8 】

10

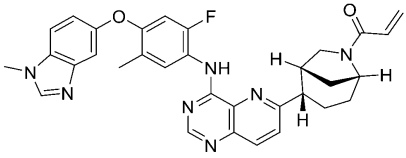
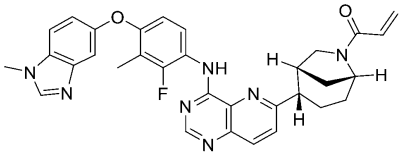
20

30

40

50

【表 3 - 6 5】

378 (実施例 189)	 rac-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.44 - 9.22 (m, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 1H), 8.74 - 8.48 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 14.2, 8.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.67 (m, 1H), 6.54 - 6.34 (m, 2H), 5.79 - 5.56 (m, 1H), 4.70 - 4.23 (m, 1H), 4.05 - 3.76 (m, 5H), 3.61 (ddd, <i>J</i> = 39.3, 11.7, 5.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.23 (m, 1H), 3.07 - 2.80 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 3H), 2.24 - 1.88 (m, 3H), 1.86 - 1.60 (m, 2H).
379 (実施例 189)	 rac-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.53 - 9.32 (m, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.67 - 8.41 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 6.61 - 6.39 (m, 2H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 4.74 - 4.26 (m, 1H), 4.14 - 3.79 (m, 4H), 3.79 - 3.54 (m, 1H), 3.46 - 3.26 (m, 1H), 3.12 - 2.80 (m, 1H), 2.46 - 2.20 (m, 4H), 2.18 - 1.90 (m, 3H), 1.92 - 1.60 (m, 2H).

【 0 9 1 9 】

10

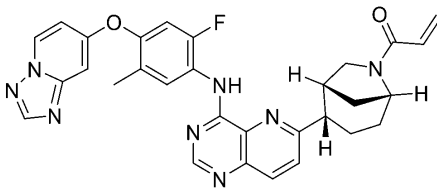
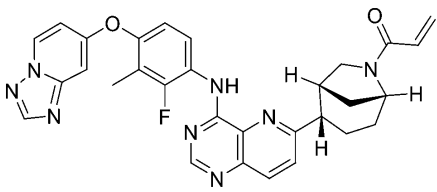
20

30

40

50

【表 3 - 6 6】

380 (実施例 189)	 rac-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オク タン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 - 9.37 (m, 1H), 8.98 - 8.77 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.58 - 6.36 (m, 2H), 5.78 - 5.64 (m, 1H), 4.71 - 4.28 (m, 1H), 4.11 - 3.75 (m, 1H), 3.77 - 3.55 (m, 1H), 3.44 - 3.20 (m, 1H), 3.15 - 2.78 (m, 1H), 2.49 - 2.19 (m, 4H), 2.19 - 1.90 (m, 3H), 1.88 - 1.65 (m, 2H).
381 (実施例 189)	 rac-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オク タン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 - 9.35 (m, 1H), 8.93 - 8.72 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.61 - 6.38 (m, 2H), 5.81 - 5.61 (m, 1H), 4.75 - 4.26 (m, 1H), 4.09 - 3.58 (m, 2H), 3.46 - 3.25 (m, 1H), 3.12 - 2.79 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 3H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 2.00 - 1.61 (m, 2H).

【 0 9 2 0 】

10

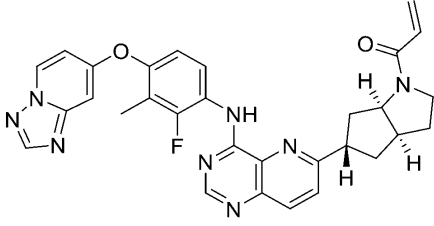
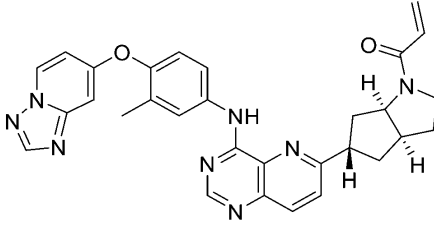
20

30

40

50

【表 3 - 6 7】

382 (実施例 189)	 rac-1-((3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]triazo[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.68 - 6.31 (m, 2H), 5.81 - 5.61 (m, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 1H), 4.13 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.43 (m, 2H), 3.24 - 2.92 (m, 0H), 2.67 - 2.26 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 3H), 2.16 - 1.75 (m, 4H).
383 (実施例 189)	 rac-1-((3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]triazo[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	533.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 - 9.09 (m, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 6.59 - 6.37 (m, 2H), 5.75 - 5.61 (m, 1H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 3.94 - 3.43 (m, 3H), 3.32 - 2.93 (m, 1H), 2.62 - 2.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 - 1.73 (m, 4H).

【 0 9 2 1 】

10

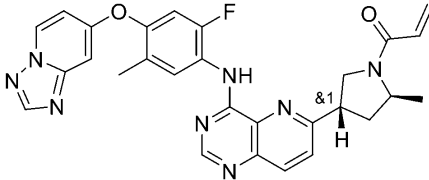
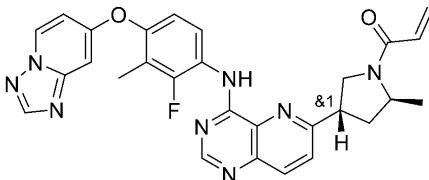
20

30

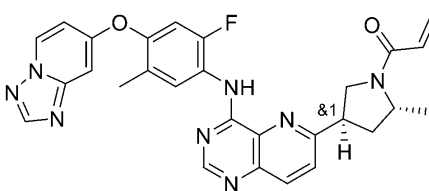
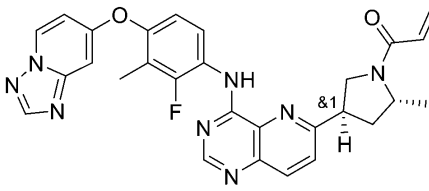
40

50

【表 3 - 6 8】

384 (実施例 189)	 1-((2S,4SR)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	525.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.45 - 9.24 (m, 1H), 8.87 - 8.80 (m, 1H), 8.78 - 8.70 (m, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.60 - 6.35 (m, 2H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 4.65 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 3.53 (m, 3H), 2.92 - 2.38 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 3H), 2.26 - 1.97 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 3H).
385 (実施例 1)	 1-((2S,4SR)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	525.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.48 - 9.29 (m, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.61 - 6.36 (m, 2H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 4.73 - 4.33 (m, 1H), 4.22 - 3.62 (m, 3H), 2.97 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 1.98 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 3H).

【表 3 - 6 9】

386 (実施例 189)	 1-((2R,4RS)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	525.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.45 - 9.24 (m, 1H), 8.87 - 8.80 (m, 1H), 8.78 - 8.70 (m, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.60 - 6.35 (m, 2H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 4.65 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 3.53 (m, 3H), 2.92 - 2.38 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 3H), 2.26 - 1.97 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 3H).
387 (実施例 189)	 1-((2R,4RS)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	525.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.48 - 9.29 (m, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.61 - 6.36 (m, 2H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 4.73 - 4.33 (m, 1H), 4.22 - 3.62 (m, 3H), 2.97 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 1.98 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 3H).

【 0 9 2 3 】

10

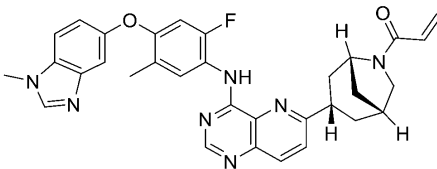
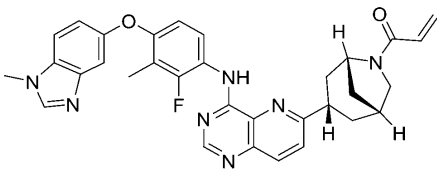
20

30

40

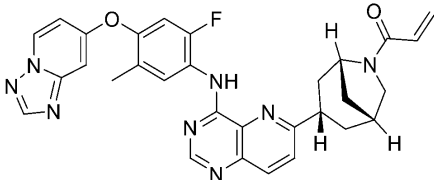
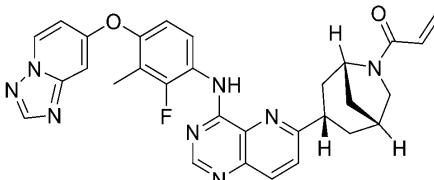
50

【表 3 - 7 0】

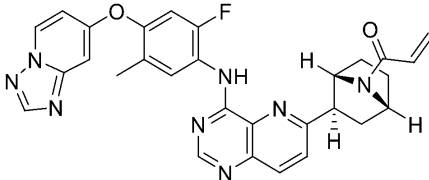
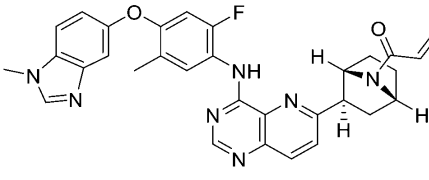
388 (実施例 189)	 rac-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 - 9.18 (m, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.61 - 8.52 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 6.61 - 6.41 (m, 2H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 4.80 - 4.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.59 (m, 2H), 3.38 - 3.16 (m, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.19 (m, 4H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.73 (m, 1H).
389 (実施例 189)	 rac-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	564.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.36 - 9.31 (m, 1H), 8.75 - 8.70 (m, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.62 - 6.43 (m, 2H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 4.77 - 4.38 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.61 (m, 2H), 3.39 - 3.17 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.22 (m, 4H), 2.16 - 1.95 (m, 4H), 1.93 - 1.73 (m, 1H).

【 0 9 2 4 】

【表 3 - 7 1】

390 (実施例 189)	 rac-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オク タン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 8.88 - 8.79 (m, 2H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.62 - 6.42 (m, 2H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 4.76 - 4.36 (m, 1H), 3.81 - 3.59 (m, 2H), 3.40 - 3.19 (m, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.20 (m, 4H), 2.17 - 1.92 (m, 4H), 1.92 - 1.75 (m, 1H).
391 (実施例 189)	 rac-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オク タン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.84 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 16.8$, 10.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 16.8$, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.2$, 2.1 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 5H), 2.06 - 1.90 (m, 3H).

【表 3 - 7 2】

392 (実施例 189)	 rac-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプ タン-7-イル)プロパ-2-エン-1-オン	537.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 - 9.18 (m, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.49 - 8.30 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.66 - 6.24 (m, 1H), 6.21 - 6.03 (m, 1H), 5.75 - 5.35 (m, 1H), 5.26 - 4.88 (m, 1H), 4.63 - 4.41 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.66 - 2.17 (m, 5H), 2.16 - 1.87 (m, 2H), 1.89 - 1.60 (m, 2H).
393 (実施例 189)	 rac-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-フルオ ロ-5-メチル-4-((1-メチル-1H-ベン ゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ) フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリ ミジン-6-イル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)プロパ-2-エ ン-1-オン	550.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.58 - 9.03 (m, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.71 - 6.62 (m, 1H), 6.56 - 6.18 (m, 1H), 6.19 - 6.03 (m, 1H), 5.74 - 5.35 (m, 1H), 5.25 - 4.93 (m, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.59 - 2.15 (m, 5H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.58 (m, 2H).

【 0 9 2 6 】

10

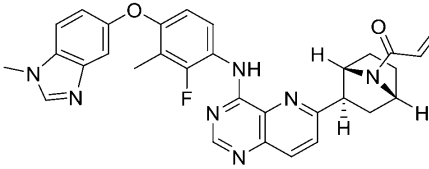
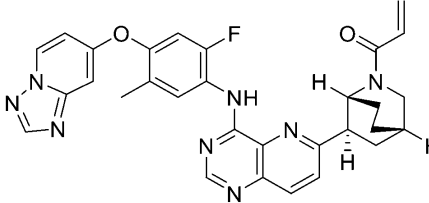
20

30

40

50

【表 3 - 7 3】

394 (実施例 189)	 rac-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)プロパ-2-エン-1-オン	550.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60 - 9.10 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 - 7.98 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.58 - 6.24 (m, 1H), 6.23 - 6.07 (m, 1H), 5.73 - 5.36 (m, 1H), 5.24 - 4.95 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 2.55 - 2.27 (m, 4H), 2.25 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.60 (m, 2H).
395 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 - 9.47 (m, 1H), 8.96 - 8.88 (m, 1H), 8.88 - 8.83 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.84 - 7.63 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.70 - 6.53 (m, 1H), 6.53 - 6.31 (m, 1H), 5.82 - 5.69 (m, 1H), 4.94 - 4.29 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 2.79 - 2.40 (m, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.28 - 2.05 (m, 1H), 2.06 - 1.62 (m, 4H).

【 0 9 2 7 】

10

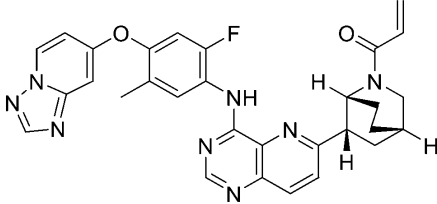
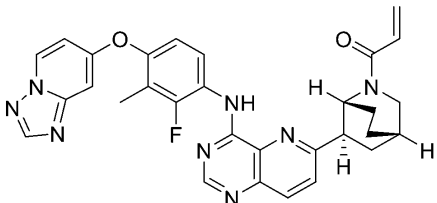
20

30

40

50

【表 3 - 7 4】

396 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オク タン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 - 9.27 (m, 1H), 8.80 - 8.74 (m, 1H), 8.70 - 8.41 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 3H), 6.54 - 6.04 (m, 1H), 5.89 - 5.48 (m, 1H), 5.20 - 5.09 (m, 1H), 4.15 - 3.88 (m, 1H), 3.82 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 6H), 2.23 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H).
397 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オク タン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60 - 9.52 (m, 1H), 8.92 - 8.81 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 1H), 7.09 - 6.84 (m, 3H), 6.71 - 6.55 (m, 1H), 6.55 - 6.34 (m, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 5.01 - 4.27 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 3H), 2.87 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 4H), 2.17 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 3H).

【 0 9 2 8 】

10

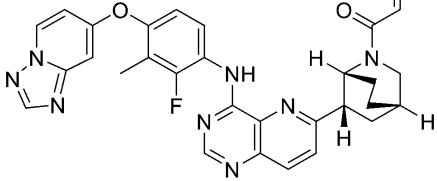
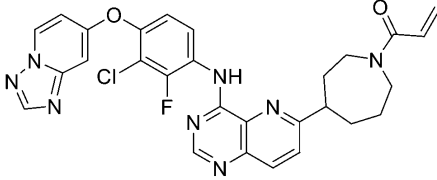
20

30

40

50

【表 3 - 7 5】

398 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 - 9.35 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.70 - 8.36 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 3H), 6.53 - 6.02 (m, 1H), 5.86 - 5.50 (m, 1H), 5.19 - 5.09 (m, 1H), 4.16 - 3.91 (m, 1H), 3.86 - 3.63 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 5H), 2.17 - 1.91 (m, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H).
399 (実施例 189)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 - 9.44 (m, 1H), 8.99 - 8.88 (m, 1H), 8.85 - 8.79 (m, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 4.02 - 3.51 (m, 4H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 3H), 2.05 - 1.78 (m, 2H).

【 0 9 2 9 】

10

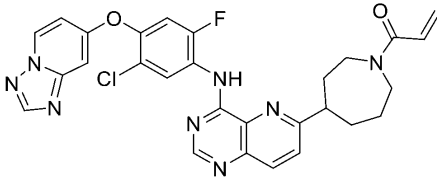
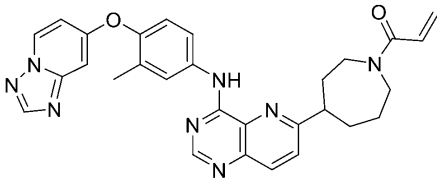
20

30

40

50

【表 3 - 7 6】

400 (実施例 189)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	559.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.49 - 9.42 (m, 1H), 9.29 - 9.20 (m, 1H), 8.89 - 8.84 (m, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.46 - 6.35 (m, 1H), 5.77 - 5.70 (m, 1H), 4.01 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 3H), 2.02 - 1.81 (m, 2H).
401 (実施例 189)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	521.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 - 9.03 (m, 1H), 8.80 - 8.74 (m, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.72 - 6.55 (m, 1H), 6.48 - 6.33 (m, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.16 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.53 (m, 3H), 3.29 - 3.06 (m, 1H), 2.28 (s, 4H), 2.21 - 1.80 (m, 5H).

【 0 9 3 0 】

10

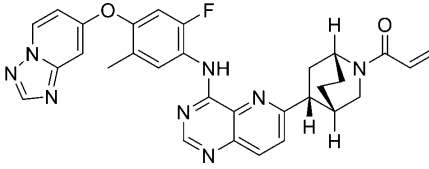
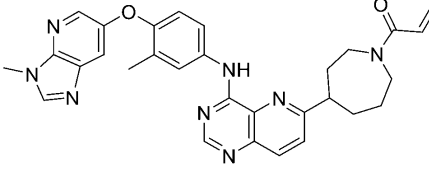
20

30

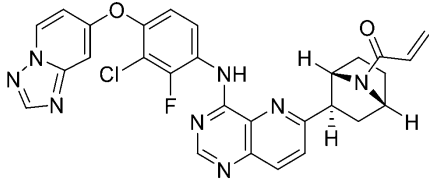
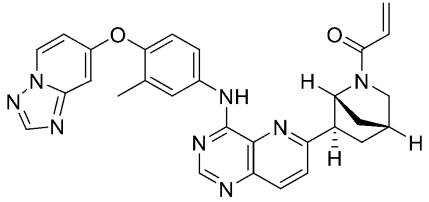
40

50

【表 3 - 7 7】

402 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オク タン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.75 - 8.63 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 3H), 6.73 - 6.22 (m, 2H), 5.69 - 5.58 (m, 1H), 4.92 - 4.18 (m, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.16 (m, 5H), 2.15 - 1.78 (m, 4H).
403 (実施例 189)	 1-(4-(4-((3-メチル-4-((3-メチル-3H- イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オ キシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d] ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イ ル)プロパ-2-エン-1-オン	535.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 - 8.97 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 - 7.71 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 1H), 6.47 - 6.34 (m, 1H), 5.77 - 5.67 (m, 1H), 4.11 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.36 - 2.99 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32 - 2.10 (m, 3H), 2.10 - 1.77 (m, 3H).

【表 3 - 7 8】

404 (実施例 189)	 rac-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプ タン-7-イル)プロパ-2-エン-1-オン	557.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.91 - 9.25 (m, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.63 - 8.42 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.62 - 5.96 (m, 2H), 5.74 - 5.35 (m, 1H), 5.24 - 4.89 (m, 1H), 4.64 - 4.42 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.63 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 1.89 (m, 2H), 1.90 - 1.59 (m, 2H).
405 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	519.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 - 9.00 (m, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.65 - 6.33 (m, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 5.03 - 4.47 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.20 (m, 4H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 1H).

【 0 9 3 2 】

10

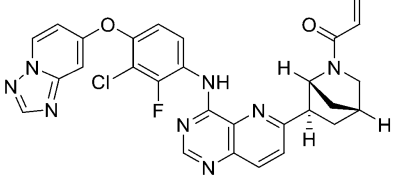
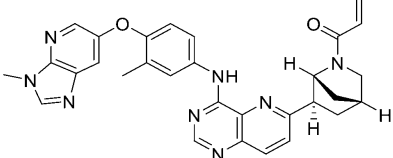
20

30

40

50

【表 3 - 7 9】

406 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプ タン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	557.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (s, 1H), 9.04 - 8.93 (m, 1H), 8.87 - 8.82 (m, 1H), 8.58 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.64 - 6.32 (m, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 4.97 - 4.55 (m, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H).
407 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4R,6S)-6-(4-((3-メチル- 4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピ リジン-6-イル)オキシ)フェニル)ア ミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イ ル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン- 2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	533.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.66 - 6.32 (m, 2H), 5.77 - 5.68 (m, 1H), 5.03 - 4.49 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.08 - 2.91 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 1H).

【 0 9 3 3 】

10

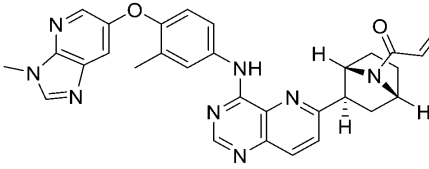
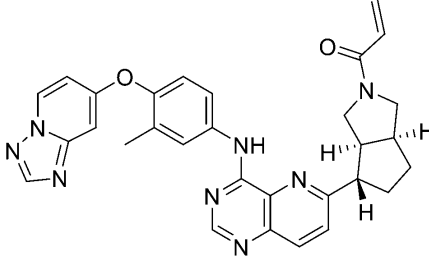
20

30

40

50

【表 3 - 8 0】

408 (実施例 189)	 rac-1-((1R,2S,4S)-2-(4-((3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)プロパ-2-エン-1-オン	533.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.21 - 9.25 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.26 - 8.11 (m, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.51 - 5.87 (m, 2H), 5.71 - 4.99 (m, 2H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 111.8, 4.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 2.72 - 2.24 (m, 4H), 2.15 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.56 (m, 4H).
409 (実施例 189)	 rac-1-((3aS,4S,6aS)-4-(4-((1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	533.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 - 9.09 (m, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.63 - 6.33 (m, 2H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 3.99 - 3.61 (m, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 3.21 - 2.90 (m, 2H), 2.48 - 2.24 (m, 5H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H).

【 0 9 3 4 】

10

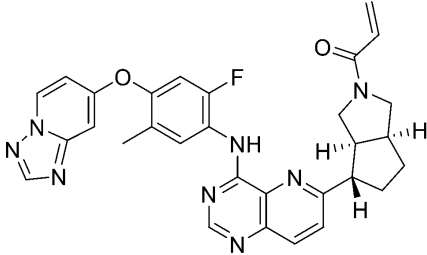
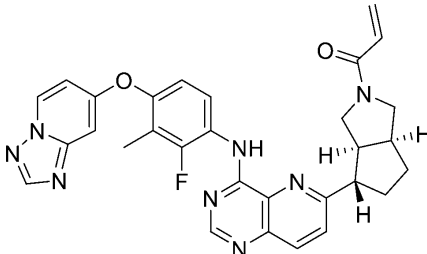
20

30

40

50

【表 3 - 8 1】

410 (実施例 189)	 rac-1-((3aS,4S,6aS)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.92 - 8.83 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.55 - 6.43 (m, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.74 - 5.64 (m, 1H), 3.92 - 3.67 (m, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 3.24 - 2.93 (m, 2H), 2.49 - 2.22 (m, 5H), 2.17 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 1H).
411 (実施例 189)	 rac-1-((3aS,4S,6aS)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.53 - 9.47 (m, 1H), 8.88 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 3.94 - 3.68 (m, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.32 (p, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 3.27 - 2.94 (m, 2H), 2.53 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.17 - 1.98 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H).

【 0 9 3 5 】

10

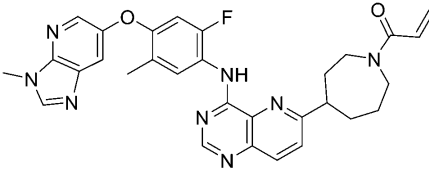
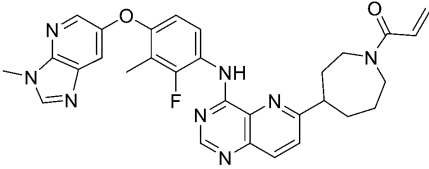
20

30

40

50

【表 3 - 8 2】

412 (実施例 189)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	553.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (s, 1H), 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 6.73 - 6.58 (m, 2H), 6.44 - 6.34 (m, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.50 (m, 4H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 2.00 - 1.79 (m, 2H).
413 (実施例 189)	 1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アゼパン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	553.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.58 - 8.46 (m, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 6.78 - 6.60 (m, 2H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 4H), 3.91 - 3.52 (m, 3H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 4H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 2H).

【 0 9 3 6】

10

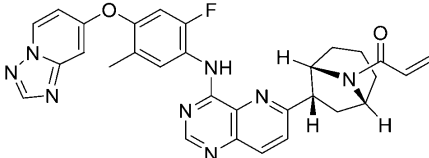
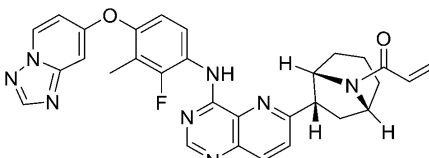
20

30

40

50

【表 3 - 8 3】

414 (実施例 189)	 rac-1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパン-2-エン-1-オン	551.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.56 - 9.10 (m, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 1H), 8.68 - 8.42 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 3H), 6.67 - 6.41 (m, 1H), 6.40 - 6.30 (m, 1H), 5.76 - 5.53 (m, 1H), 5.24 - 5.00 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 2.53 - 2.30 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 3H), 2.17 - 1.63 (m, 6H).
415 (実施例 189)	 rac-1-(6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパン-2-エン-1-オン	551.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 - 9.21 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.63 - 8.41 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.66 - 6.44 (m, 1H), 6.42 - 6.31 (m, 1H), 5.75 - 5.57 (m, 1H), 5.22 - 5.01 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 1H), 2.54 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.65 (m, 4H).

【 0 9 3 7 】

10

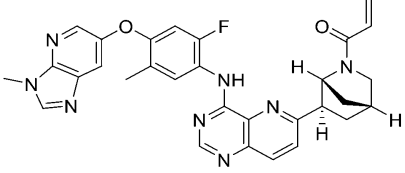
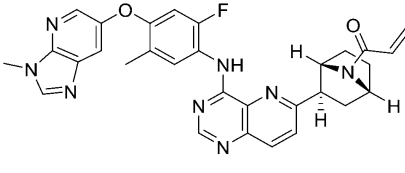
20

30

40

50

【表 3 - 8 4】

416 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 - 9.20 (m, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 1H), 6.49 - 6.32 (m, 1H), 5.75 - 5.67 (m, 1H), 4.95 - 4.47 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 3.10 - 2.84 (m, 1H), 2.49 - 2.17 (m, 5H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 1H).
417 (実施例 189)	 rac-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 - 8.99 (m, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 6.54 - 6.24 (m, 1H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 5.67 - 5.34 (m, 1H), 5.25 - 4.88 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.59 (m, 1H).

【 0 9 3 8 】

10

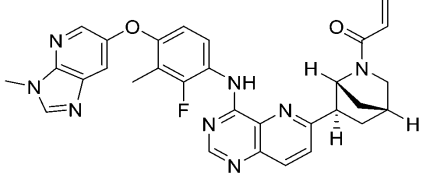
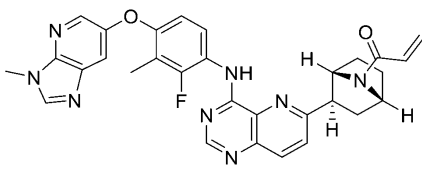
20

30

40

50

【表 3 - 8 5】

418 (実施例 189)	 rac-1-((1R,2R,4R)-2-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 - 9.31 (m, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.64 - 8.53 (m, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 - 7.56 (m, 2H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.63 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.34 (m, 1H), 5.77 - 5.68 (m, 1H), 5.01 - 4.51 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.52 - 2.36 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 4H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 1H).
419 (実施例 189)	 rac-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 - 9.09 (m, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.23 - 8.01 (m, 3H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.56 - 6.21 (m, 1H), 6.18 - 6.06 (m, 1H), 5.67 - 5.35 (m, 1H), 5.26 - 4.91 (m, 1H), 4.64 - 4.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 2.56 - 2.18 (m, 4H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.60 (m, 2H).

【 0 9 3 9 】

10

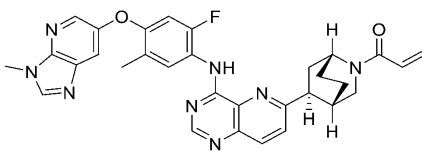
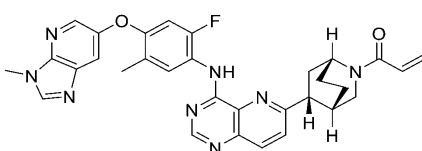
20

30

40

50

【表 3 - 8 6】

420 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s, 1H), 8.87 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.22 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 4.88 - 4.14 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 2.78 - 2.51 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.64 (m, 1H).
421 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.16 - 9.09 (m, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 1H), 8.54 - 8.41 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 6.71 - 6.55 (m, 1H), 6.43 - 6.21 (m, 2H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 4.88 - 4.19 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.53 - 3.34 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 4H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.77 (m, 4H).

【 0 9 4 0 】

10

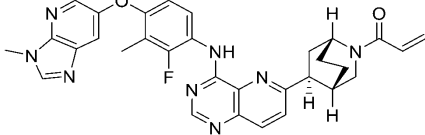
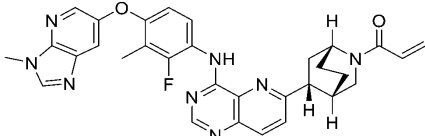
20

30

40

50

【表 3 - 8 7】

422 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.45 (s, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.70 - 8.58 (m, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 2H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 6.69 - 6.53 (m, 1H), 6.51 - 6.32 (m, 1H), 5.81 - 5.67 (m, 1H), 4.93 - 4.19 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 2.80 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.26 (m, 5H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.58 (m, 2H).
423 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.27 - 9.21 (m, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 6.76 - 6.59 (m, 1H), 6.47 - 6.25 (m, 2H), 5.68 - 5.58 (m, 1H), 4.89 - 4.20 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 - 3.60 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 1.77 (m, 4H).

【 0 9 4 1】

10

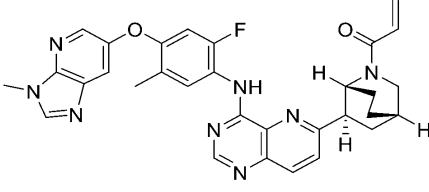
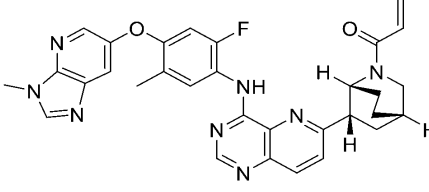
20

30

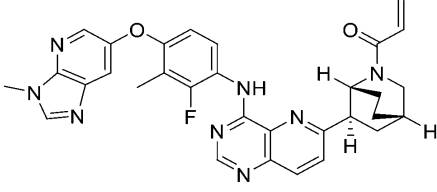
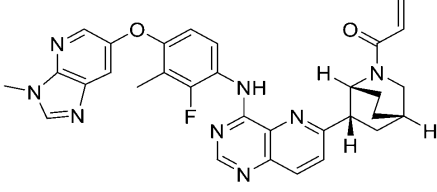
40

50

【表 3 - 8 8】

424 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 - 9.33 (m, 1H), 8.86 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.70 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 6.78 - 6.54 (m, 2H), 6.51 - 6.32 (m, 1H), 5.82 - 5.64 (m, 1H), 4.92 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 2.78 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 3H), 2.32 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.66 (m, 4H).
425 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 - 9.13 (m, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.61 - 8.24 (m, 2H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.51 - 6.02 (m, 1H), 5.93 - 5.47 (m, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 1H), 4.17 - 3.86 (m, 3H), 3.77 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 3H), 2.34 - 2.15 (m, 3H), 2.15 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 2H).

【表 3 - 8 9】

426 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.50 - 9.42 (m, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.69 - 8.59 (m, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.54 (m, 1H), 6.52 - 6.36 (m, 1H), 5.83 - 5.67 (m, 1H), 4.96 - 4.32 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 - 3.61 (m, 3H), 2.81 - 2.43 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 4H), 2.29 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.69 (m, 4H).
427 (実施例 189)	 rac-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.4	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.71 - 9.23 (m, 1H), 8.73 - 8.67 (m, 1H), 8.46 - 8.17 (m, 2H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.55 - 6.01 (m, 1H), 5.91 - 5.48 (m, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.84 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 1.90 (m, 6H), 1.89 - 1.77 (m, 2H).

【 0 9 4 3 】

10

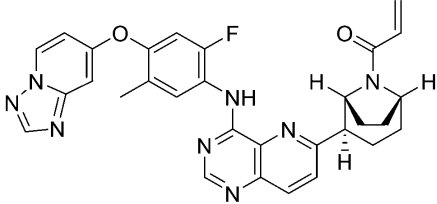
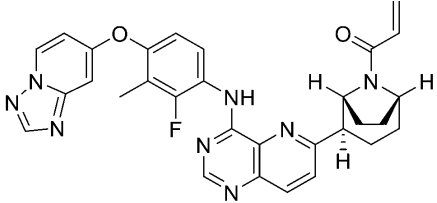
20

30

40

50

【表 3 - 9 0】

428 (実施例 189)	 rac-1-((1R,2R,5R)-2-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オク タン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (s, 1H), 8.96 - 8.84 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.89 - 7.64 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.80 - 6.52 (m, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 5.82 - 5.72 (m, 1H), 5.17 - 4.37 (m, 2H), 3.62 - 3.27 (m, 1H), 2.52 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 3H), 2.22 - 2.02 (m, 4H), 1.98 - 1.71 (m, 3H).
429 (実施例 189)	 rac-1-((1R,2R,5R)-2-(4-((4-([1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル オキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニ ル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン- 6-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オク タン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	551.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 - 9.50 (m, 1H), 8.92 - 8.83 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.87 - 7.62 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.81 - 6.56 (m, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 5.78 (ddd, J = 12.3, 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.18 - 4.39 (m, 2H), 3.68 - 3.25 (m, 1H), 2.55 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 3H), 2.21 - 2.01 (m, 4H), 1.99 - 1.73 (m, 3H).

【 0 9 4 4 】

10

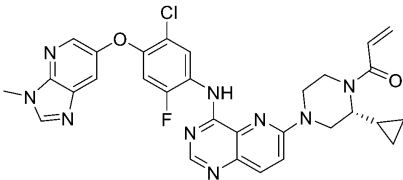
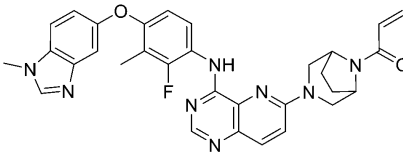
20

30

40

50

【表 3 - 9 1】

430 (実施例 238)	 (R)-1-(4-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-シクロプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	600.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.77 - 3.52 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 1H) 0.61 - 0.47 (m, 4H)
431 (実施例 238)	 1-(3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	565.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.17 - 1.84 (m, 4H)

【 0 9 4 5 】

10

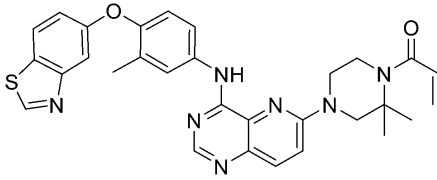
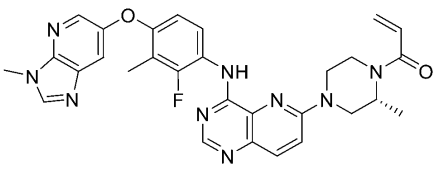
20

30

40

50

【表 3 - 9 2】

432 (実施例 238)	 1-(4-(4-((4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.6, 1.8$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)
433 (実施例 238)	 (R)-1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.65 - 8.56 (m, 2H), 8.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.73 - 4.13 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.43 (m, 2H), 3.29 (t, $J = 11.2$, 1H), 2.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

【 0 9 4 6 】

10

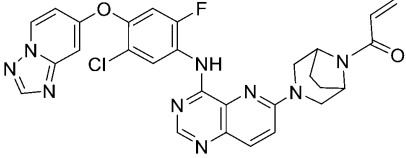
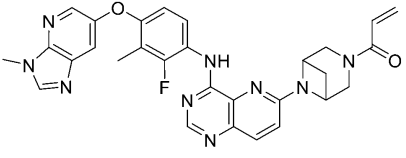
20

30

40

50

【表 3 - 9 3】

434 (実施例 238)	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.36 - 1.77 (m, 4H)
435 (実施例 238)	 1-(6-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 2H), 4.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 - 3.49 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.30 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H)

【 0 9 4 7 】

10

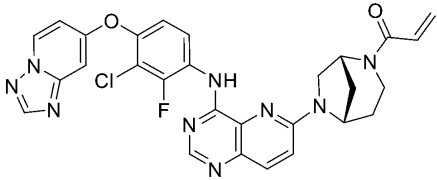
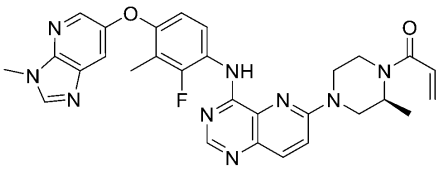
20

30

40

50

【表 3 - 9 4】

436 (実施例 238)	 1-((1R,5S)-6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 9.00 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.52 (m, 1H), 6.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.08 - 4.40 (m, 2H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.71 - 3.49 (m, 1H), 3.30 - 2.93 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.81 (m, 2H).
437 (実施例 238)	 (S)-1-(4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	554.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.65 - 8.56 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.73 - 4.13 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.43 (m, 2H), 3.29 (t, J = 11.2, 1H), 2.31 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

【 0 9 4 8 】

10

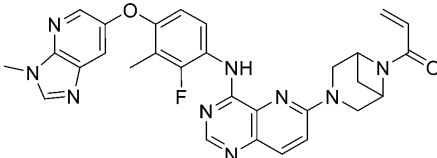
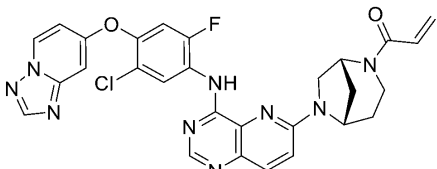
20

30

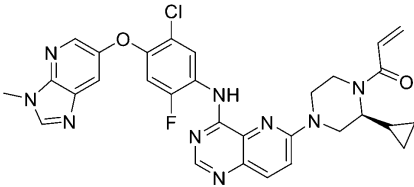
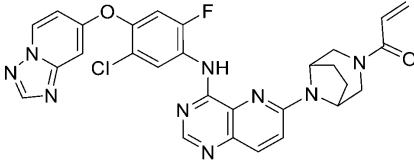
40

50

【表 3 - 9 5】

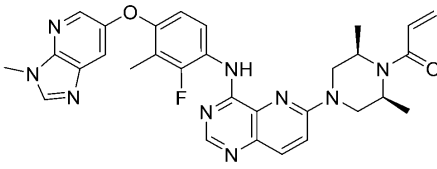
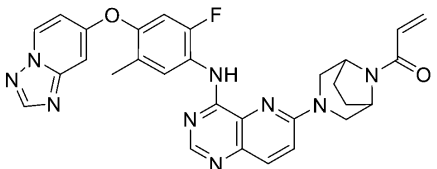
438 (実施例 238)	 1-(3-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.66 - 8.57 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.09 - 7.95 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.42 - 6.23 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.36 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.99 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 - 3.66 (m, 1H) 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.31 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
439 (実施例 238)	 1-((1R,5S)-6-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 21.5, 10.0 Hz, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.74 - 6.46 (m, 1H), 6.38 - 6.29 (m, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.11 - 4.46 (m, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.34 - 2.88 (m, 1H) 2.39 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.83 (m, 2H).

【表 3 - 9 6】

440 (実施例 238)	 (S)-1-(4-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-シクロプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	600.2 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.77 - 3.52 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 1H) 0.61 - 0.47 (m, 4H)
441 (実施例 238)	 1-(8-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.1 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.84 (m, 2H)

【 0 9 5 0 】

【表 3 - 9 7】

442 (実施例 238)	 1-((2S,6R)-4-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	568.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.68 - 8.57 (m, 2H), 8.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.65 (dd, $J = 16.7$, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 16.7$, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.5$, 1.9 Hz, 1H), 4.85 - 4.27 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 13.5$, 4.5 Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)
443 (実施例 238)	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.88 (dd, $J = 9.1$, 0.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 16.8$, 10.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 16.8$, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.2$, 2.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 - 1.85 (m, 4H)

【 0 9 5 1】

10

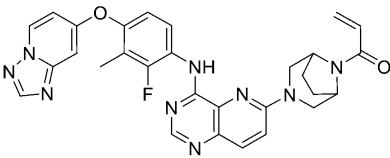
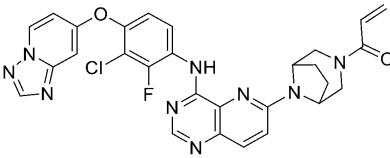
20

30

40

50

【表 3 - 9 8】

444 (実施例 238)	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.83 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.0$, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.60 (dd, $J = 16.8$, 10.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 16.8$, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.2$, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 2.17 - 1.81 (m, 4H)
445 (実施例 238)	 1-(8-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.99 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, $J = 7.1$, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.1$, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.56 (dd, $J = 16.8$, 10.5 Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 16.8$, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.5$, 1.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.55 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.07 - 1.84 (m, 2H)

【 0 9 5 2】

10

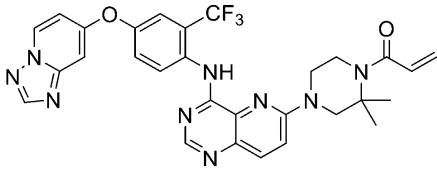
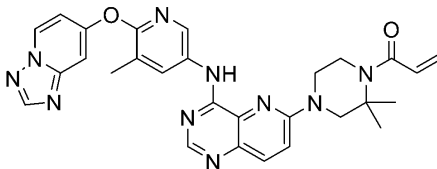
20

30

40

50

【表 3 - 1 0 0】

448 (実施例 242)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	590.2	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.61 - 9.56 (m, 1H), 9.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 4H), 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H).
449 (実施例 242)	 1-(4-(4-((6-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	537.3	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 6.5, 4.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 2.44 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 6H).

【 0 9 5 4】

10

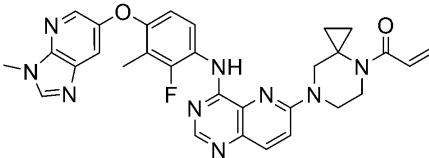
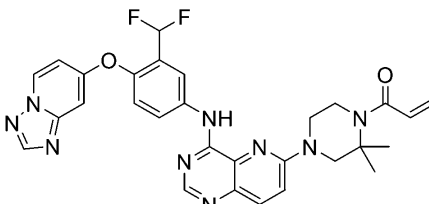
20

30

40

50

【表 3 - 1 0 1】

450 (実施例 244)	 1-(7-(4-((2-フルオロ-3-メチル-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.2	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 4H), 6.79 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 5H), 3.89 (s, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 2.33 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.31 - 1.11 (m, 4H).
451 (実施例 242)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-(ジフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	572.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 1.63 (s, 6H).

【 0 9 5 5 】

10

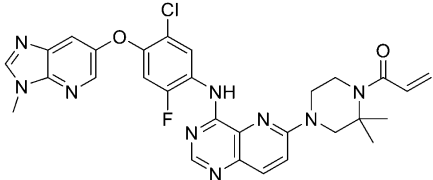
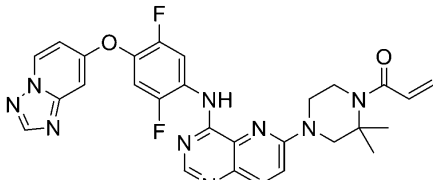
20

30

40

50

【表 3 - 1 0 2】

452 (実施例 241)	 1-(4-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	588.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H).
453 (実施例 242)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	558.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 9.09 (dd, J = 12.5, 7.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 12H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H).

【 0 9 5 6 】

10

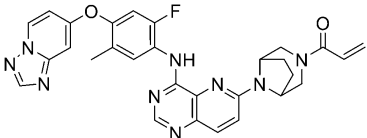
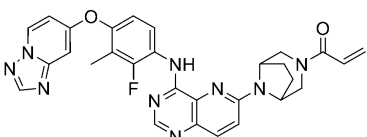
20

30

40

50

【表 3 - 1 0 3】

454 (実施例 242)	 1-(8-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.53 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H).
455 (実施例 242)	 1-(8-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	552.2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.55 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.68 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 5H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H).

【 0 9 5 7】

10

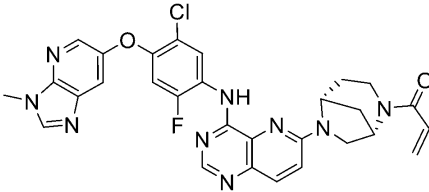
20

30

40

50

【表 3 - 1 0 4】

456 (実施例 241)	 1-((1S,5R)-6-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン	586.2	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 2.3 Hz, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H).

10

20

【 0 9 5 8 】

生化学アッセイ

H i s 8 x - T b - E r b B 2 (6 7 6 ~ 7 7 5) Y V M A 挿入 (7 7 6 ~ 1 2 5 5) 発現ベクターの構築およびタンパク質発現

配列番号 1 に示されているアミノ配列を有する組換えタンパク質をコードする、昆虫細胞発現に最適化された DNA 断片を、5' 隣接 N c o I 制限酵素部位および 2 つの停止コドン、続く、3' 末端の N o t I 制限酵素部位を用いて合成した。下に示される配列では、E r b B 2 (6 7 6 ~ 7 7 5) Y V M A 挿入 (7 7 6 ~ 1 2 5 5) アミノ配列に下線が引かれている。Y V M A (配列番号 2) 挿入は、二重下線でマークされている。

30

配列番号 1 : 組換え H i s 8 x - T b - E r b B 2 (6 7 6 ~ 7 7 5) Y V M A 挿入 (7 7 6 ~ 1 2 5 5) タンパク質のアミノ配列

1 MAHHHHHHHH GGGGGLVPRG KRRQQKIRKY

TMRRLLQETE LVEPLTPSGA MPNQAQMRIL

61 KETELRKVKV LGSGAFGTVY

KGIWIPDGEN VKIPVAIKVL RENTSPKANK EILDEAYVMA

121 YVMAGVGSPY VSRLLGICLT STVQLVTQLM

PYGCLLDHVR ENRGRLGSQD LLNWCMQIAK

181 GMSYLEDVRL VHRDLAARNV LVKSPNHVKI

TDFGLARLLD IDETEYHADG GKVPIKWMAL

241 ESILRRRFTH QSDVWSYGVT VWELMTFGAK

PYDGIPAREI PDLLEKGERL PQPPICTIDV

301 YMIMVKCWMI DSECRPRFRE LVSEFSRMAR

DPQRFVVIQN EDLGPASPLD STFYRSLLD

361 DDMGDLVDAE EYLVPQQGFF CPDPAPGAGG

MVHHRHRSSS TRSGGGDLTL GLEPSEEEAP

421 RSPLAPSEGA GSDVFDGDLG MGAAGLQSL PTHDPSPLQR

40

50

YSEDPTVPLP SETDGYVAPL
481 TCSPQPEYVN QPDVRPQPPS PREGPLPAAR
PAGATLERAK TLSPGKNGVV KDVFAFGGAV
541 ENPEYLTPQG GAAPQPHPPP AFSPAFDNLY
YWDQDPPERG APPSTFKGTP TAENPEYLGL
601 DVPV (配列番号 1)

【0959】

続いて、この合成されたDNA断片をバキュロウイルス導入ベクター、pAcSG2に、NcoIとNotI部位との間でクローニングした。得られたプラスミドをExpression Systems (Davis, CA, USA)製のBestBac (商標)線状化バキュロウイルスDNAと一緒に使用して、Sf9細胞へのトランスフェクションを行い、His8x-Tb-ErbB2 (676~775) YVMA挿入 (776~1255) (HER2-YVMA (配列番号2) と称される) タンパク質を発現する組換えバキュロウイルスを生成した。高価バキュロウイルスストックを、ウイルスを当初トランスフェクションから2倍に増幅することにより得た。HER2-YVMA (配列番号2) タンパク質発現では、Wave cell bag (Cytiva, Marlborough, MA, USA)内で成長させたSf9細胞培養物10Lを組換えウイルスストックに、2.5に等しい感染多重度 (「MOI」) で68時間感染させた。感染期間の終了時に、細胞を遠心により採集した。

【0960】

HER2-YVMA (配列番号2) タンパク質精製

HER2-YVMA (配列番号2) を発現する昆虫細胞を、フリーダイザを用いて、50mM トリス-HCl、pH8.0、500mM NaCl、5mM イミダゾール、10%グリセロール、1mM TCEP [トリス-2-カルボキシエチル) ホスフィン]、0.25% CHAPS {3-[(3-コラミドプロピル) ジメチルアンモニオ] -1-プロパンスルホネート}、およびプロテアーゼ阻害薬カクテル (Complete EDTA free, Roche Applied Science) からなる冷たい溶解バッファー中で破壊した。細胞デブリを4℃での遠心によりホモジネートから除去した。HER2-YVMA (配列番号2) タンパク質を、Talon金属親和性樹脂 (Takara Bio USA, Mountain View, CA, USA)を用いて溶解産物から濃縮し、200mMまでのイミダゾール濃度の上昇およびプロテアーゼ阻害薬の省略を除いて溶解バッファーと同様のバッファー中で、金属樹脂から溶離した。Talon親和性樹脂から収集されたHER2-YVMA (配列番号2) プールを、500mM NaCl、10%グリセロール、1mM TCEP、および0.25% CHAPSを含む25mM トリス-HCl、pH8.5バッファー中で、Superdex-200サイズ排除カラム (Cytiva Life Sciences, Marlborough, MA, USA)に通した。25mM トリス-HCl、pH8.5、10%グリセロール、1mM TCEP、および0.25% CHAPSを含有するバッファー中50~250mM NaClの直線状塩勾配を用いるResource Qアニオン交換カラム (Cytiva Life Sciences, Marlborough, MA, USA)により、サイズ排除カラムから溶離されたモノマーHER2-YVMA (配列番号2) タンパク質をさらに画分した。最も高いキナーゼ活性を有するHER2-YVMA (配列番号2) 画分を合わせ、HER2-YVMA (配列番号2) in vitroアッセイおよび研究のためのソースとして指定した。

【0961】

ErbB酵素アッセイ

CisBio's HTRF Kinase-TKアッセイ技術を使用して、化合物効力を決定した。キナーゼを250nM TK-基質ピオチン (CisBio, cat # 62TK0PECの部分) と共に、1mM ATPで、試験化合物と一緒に、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl2、0.01% Triton X-100、お

よび2% DMSOからなるバッファー中で、8 μ Lの体積でインキュベートした。化合物をDMSO中3倍系列希釈液として調製し、アッセイに添加して、適切な最終濃度を得た。22°Cでの30分間のインキュベーションの後に、HTRF検出バッファー中に62.5 nM Sa-XL665および0.25 x TK-Ab-クリプタートを含むクエンチ溶液8 μ L（すべてCisBio製、cat # 62TKOPECの部分）を添加することにより、反応物をクエンチした。22°Cでの1時間のインキュベーションの後に、HTRF二波長検出を介してPerkinElmer EnVisionマルチモードプレートリーダーを使用して、反応の程度を決定し、対照に対するパーセント（POC）を、比率算出發光因子（*ratio metric emission factor*）を使用して計算した。100 POCを、DMSOのみの試料を使用して決定し（化合物は存在しない）、0 POCを、事前クエンチされた（*pre-quenched*）対照反応を使用して決定した。4パラメーターロジスティック曲線をPOC値に、化合物の濃度の関数としてフィットさせ、IC₅₀値は、最もフィットした曲線が50 POCと交差する点であった。

【0962】

使用された酵素ロットおよび濃度は表4内にある。

【0963】

【表4】

表4

アッセイ #	酵素形態	供給者	ロット番号	アッセイにおける酵素濃度 (nM)
アッセイ 1	ErbB2 insYVMA (配列番号 2)	Pfizer	190510B-P2	0.075
アッセイ 2	ErbB2 WT	ProQinase	015	2.5
アッセイ 3	EGFR	ProQinase	018	0.25

【0964】

細胞リン酸化アッセイ

構成ErbB2およびEGF刺激EGFRリン酸化の阻害を、次の*in vitro*細胞機構アッセイにより、酵素アッセイにおいてレベル活性を示した化合物を使用して決定した。

【0965】

NIH 3T3細胞を、エクソン20 YVMA挿入を含むErbB2（HER2-YVMA（配列番号2）；アッセイ4）またはEGFR野生型（EGFR WT；アッセイ5）をGenScriptから得られた構築物と共に発現するように操作し、10%ウシ胎児血清および15 μ g/mlのブラストサイジンで補充されたDMEM中で成長させた。細胞を96ウェルプレート内で、HER2-YVMA（配列番号2）およびEGFR WTアッセイについてそれぞれ40,000または45,000細胞/ウェルでプレーティングし、終夜、37°C/5%CO₂で付着させた。連続希釈された化合物をプレートに1時間、37°C/5%CO₂で添加した。EGFR WT細胞を100 ng/ml rEGFでさらに10分間、37°C/5%CO₂で刺激した。化合物インキュベーションの後に、培地を細胞から除去し、次いで、細胞をPBS中3.7%ホルムアルデヒド中、室温で2

0 分間固定した。PBSでの洗浄に続いて、細胞を100%メタノールで、室温で10分間透過性にした。次いで、細胞をPBS/0.05% Tween-20で洗浄し、Odysseyブロックバッファー (LI-COR Biosciences) で少なくとも1時間、室温でブロックした。リン酸化ErbbB2 (Y1196、Cell Signaling #6942) またはリン酸化EGFR (Y1068、Cell Signaling #3777) に対する抗体およびGAPDH (Millipore #MAB374) を、0.05%アジドを含有するブロッキングバッファー中で細胞に添加し、4℃で終夜インキュベートした。PBS/0.05% Tween-20で洗浄した後に、細胞を、蛍光標識された二次抗ウサギ抗体 (LI-COR、IRDye 800CW #926-32211) および抗マウス抗体 (Molecular Probes、Alexa Fluor 680 #A21058) と共に1時間、室温で、暗所でインキュベートした。次いで、細胞を洗浄し、Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences) を使用して両方の波長で蛍光について分析した。リン酸化ErbbB2およびEGFRシグナルをGAPDHシグナルに対して正規化して曲線を作成し、IC₅₀値を計算した。

【0966】

MDR1 LLC-PK1 (アッセイ6) およびBCRP MDCKII (アッセイ7) 細胞培養および実験条件

LLC-PK1およびMDR1トランスフェクトされたLLC-PK1細胞の両方を培養し、継代培地が継代時間を7日間へと延長するように2%ウシ胎児血清のみを含有することを除いて、製造者の推奨に従ってプレーティングした。

【0967】

BCRPトランスフェクトされたMDCKII細胞を培養し、製造者の推奨に従ってプレーティングした。試験化合物の排出値に対するBCRPの寄与を確認するために、アッセイ条件は、0.3 μMの濃度でのBCRP特異的阻害薬、KO143を伴う、および伴わないものを含んだ。

【0968】

アッセイにおいてP-gpまたはBCRP排出の機能性を評価するために、陽性および陰性対照の両方を使用した。アッセイ対照および試験物のためのストック溶液をDMSO中で、それぞれ10 μMおよび1 μMの最終試験濃度で調製した。アッセイ中の最終有機濃度は1%であった。LLC-PK1またはMDCKII細胞単層完全性をモニターするために、すべての投薬溶液が10 μMルシファーイエローを含有した。

【0969】

頂端から基底外側の決定 (AからBへ) のために、輸送バッファー中の試験物75 μLを個々のトランスウェルの頂端側に添加し、化合物またはルシファーイエローを含まない基底外側培地250 μLを各ウェルに添加した。基底外側から頂端の決定 (BからAへ) のために、輸送バッファー中の試験物250 μLを各ウェルに添加し、化合物またはルシファーイエローを含まない輸送バッファー75 μLを各トランスウェルに添加した。すべての試験を3連で行い、各化合物を頂端から基底外側および基底外側から頂端への輸送の両方について試験した。プレートを2時間、Lab-Line Instruments Titer Orbital Shaker (VWR、West Chester、PA) 上で、50 rpmおよび37℃で、5%CO₂でインキュベートした。すべての培養プレートをインキュベーターから取り出し、培地50 μLを各ウェルの頂端および基底外側ポーションから取り出し、2:1のアセトニトリル (ACN): H₂O、v/v中1 μMラベタロール150 μLに添加した。

【0970】

Molecular Devices (Sunnyvale、CA) Gemini Fluorometerを使用してプレートを読み取って、425/535 nmの励起/発光波長でのルシファーイエロー濃度を評価した。これらの値は、MDR1トランスフェクトされたLLC-PK1またはBCRPトランスフェクトされたMDCKII細胞単

10

20

30

40

50

層の通過で、頂端から基底外側へのフラックスが2%未満および基底外側から頂端へのフラックスが5%未満であると見出された場合に許容された。プレートを密封し、各ウェルの内容物をLC MS/MSにより分析した。投与溶液と比較して、内標準（ラベタロール）に対する化合物のピーク面積の比から、化合物濃度を決定した。

【0971】

LC-MS/MSシステムは、HTS-PALオートサンプラー（Leap Technologies、Carrboro、NC）、HP1200 HPLC（Agilent、Palo Alto、CA）、およびMDS Sciex 4000 Q Trapシステム（Applied Biosystems、Foster City、CA）から構成された。室温で、C18カラム（Kinetics（登録商標）、50×300mm、2.6 μm粒径、Phenomenex、Torrance、CA）を、移動相A（1%イソプロピルアルコールおよび0.1%ギ酸を含有する水）およびB（ACN中0.1%ギ酸）を用いる勾配条件と併せて使用して、分析物および内標準のクロマトグラフィー分離を達成した。再平衡化を含めた1回の注入での総実行時間は1.2分であった。分析物の質量分光検出は、イオンスプレーポジティブモードを使用して達成した。分析物応答は、各化合物に固有の遷移の多重反応モニタリング（MRM）により測定した（各試験物でのプロトン化前駆体イオンおよび選択された生成物イオンならびにラベタロール、内標準でのm/z 329からm/z 162）。

【0972】

透過係数（ P_{app} ）は次の式により計算される：

$$P_{app} = \left[\left(C_d * V * (1 \times 10^6) \right) / \left(t * 0.12 \text{ cm}^2 * C_0 \right) \right]$$

【式中、 C_d 、 V 、 t および C_0 はそれぞれ、検出された濃度（μM）、投与側の体積（mL）、インキュベーション時間（秒）および当初投与濃度（μM）である】。 P_{app} の計算を各反復試験で行って、次いで、平均した。

【0973】

排出比は、平均の頂端から基底外側への（A-B） P_{app} データおよび基底外側から頂端への（B-A） P_{app} データから計算される：

$$\text{排出比} = P_{app} (B - A) / P_{app} (A - B)$$

【0974】

代表的な本発明の化合物での生物学的活性データを下の表5に提示する。

【0975】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
1	24	33.6	4427.3	12.5	1007.4	11.4	7.3
2	243	1293.1	10000	1136.6	5000		
3	67.8	259.7	10000	60.6	5000	2	1.5
4	226	876.1	10000	392.3	5000		
5	257	2335.2	10000	406.6	5000		
6	176.2	3297.7	10000	54.2	2918.3	1.3	2.5
7	760.5	2088.4	10000				
8	56.3	76.5	1348.5	47.3	799	3.1	
9	93	977.1	10000	66	840.2	1.7	2.4
10	931.8	2397.9	10000				
11	257	2335.2	10000	406.6	5000		
12	234.9	1031.5	10000	193.5	5000		
13	10.5	8.4	219.9	4	104.4	1.2	1.4
14	94	431.6	10000	48.4	5000	5.8	
15	34.6	45.5	1683.3	12.8	555	10.2	
16	1845.9	10000	10000				
17	28.9	48.3	2109.7	14	1216.2	2.7	
18	30.3	42.3	369.4	443.2			
19	21.2	17.8	205	87.8			
20	54	47.9	340.4	1738.8			
21	52.3	83.2	466	250.3			
22	43.1	167	10000	80.6			
23	41.5	72.7	708.9	63.9			
24	137	193.8	10000	70.6	5000		
25	15.2	50.1	558.2	12.1	323.9	2.2	6.8
26	120.9	121	10000	20.4	5000		8.3
27	179.6	486.5	10000	380.9	5000		
28	36	275.4	10000	26.4	5000	2	5.2
29	12.1	36.5	311.3	5.8	118.2		

【0 9 7 6】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
30	5.8	6	199.8	2.3	87.6	1.5	5
31	26.6	14.3	6536.9	22.7	928.5	1.3	1.8
32	70.5	45.8	5534.2	130.6	5000	1.9	
33	20.2	15.8	1153.4	3.8	869.1		42.7
34	27.8	28.7	6865.6	9.5	5000		6.7
35	11.5	6.2	1397.1	10.4	2728.4		2.7
36	24.5	104.7	10000	18.9	1701.5	0.8	4.2
37	30.7	119.2	10000	20.3	5000	1.5	1.8
38	12.2	8.5	152.9	22.6	381.7		
39	5.4	5.5	49.3	5.3	46.8	2.3	2.6
40	16.2	11.3	300	7.8	111.1		
41	181.6	130	5073	31	5000		16.7
42	22.4	14.7	777.9	17	5000	2.5	2.9
43	187.7	120.1	10000	21.3	5000	3	4.1
44	190.9	81.5	10000	55.7	5000		
45	158.8	222	8300.2	17.1	2762.1	2.5	5.6
46	62.4	118.8	1267.2	18.2	2098.8	2.5	2.5
47	45.9	60.9	3718.6	13.7	2128.9		9.6
48	50.8	264	10000	16.6	5000		10.2
49	16	18.6	1174.3	10.5	2807	1.5	3
50	37.2	34.5	10000	16.7	3216.5	1.3	4.5
51	176.2	3297.7	10000	54.2	2918.3	1.3	2.5
52	127.1	395.4	10000	34.7	5000	34.5	
53	47.6	99.1	1448.4	41.1	1244.7		
54	68.5	423.4	1380.7	40	1468.3		
55	368.6	2043.4	10000	50.8	929.8		
56	80.2	233.4	1444.1	19.7	374.3	25.9	
57	28.9	48.3	2109.7	14	1216.2		
58	87.9	475.9	10000	76.1	2232.2	2.6	

【 0 9 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
59	4.5	25.4	533.9	19	5000		10.8
60	30.1	54.3	10000	49.4	1214.3		
61	16.1	16.3	283	34.4	976.2		
62	29	15.3	333.4	28.1	638.9		
63	15.1	31.4	507.6	19.5	426.2		3.8
64	57.2	37.4	10000	32.9	5000	2.4	4.2
65	9.6	17.4	170.4	4.2	145.8	1.4	4
66	21.7	6.8	84.5	6.1	152.9		
67	46	421.9	10000	35.8	5000		
68	33.9	664.1	10000	73.8	5000		
69	31.5	141	10000	19.9	5000	3	2.4
70	16.2	10	2954.9	21.6	5000		41.8
71	53.7	86.5	10000	80.5	5000		
72	5.6	8.7	880.1	4.7	511.2		15.4
73	27.1	36.4	5078.9	28.9	2419.5	1.1	4.3
74	6.9	9.2	1714.5	5.7	297.7		6.4
75	19.6	65.2	10000	13.7	5000		3.8
76	47.3	33.4	10000	17.1	5000		
77	19.3	9	2553.8	9.3	873.9		11.6
78	210.7	447.7	10000	145.2	5000		
79	108.6	103.8	10000	42.6	5000		
80	12.9	17	218.3	4.1	245.5		12.4
81	22.5	33.2	9431.2	9.5	5000		17.4
82	17.1	58.2	7324.1	12.6	4395.2	2	3.9
83	31.9	81.5	5582.3	9.6	5000		6.3
84	30.5	41	221.3	7.7	253.8	1.9	3.8
85	19.4	3.1	204.8	25	445.7		
86	7.3	2.3	30	5.7	45.4		
87	13.5	7.5	462.7	8.8	178.4		

【 0 9 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
88	21.3	81.3	2948	17.8	1854.7	1.6	5.2
89	34.8	76.5	3633.5	10.9	449.4	1.4	5.9
90	5.4	13.4	519.1	5.9	575.3	1.5	9.8
91	5.7	9.8	358	2.8	56.8		
92	28.8	126	2429.5	15.4	1881.5	2.1	5.5
93	8.4	12.6	137	3.7	53.5		
94	24.8	169.6	10000	30.6	5000		6.8
95	12.9	38	377.5	5	49.5		
96	14	16.7	835.1	6.8	538.5	1.8	6.1
97	3.1	3.2	343.7	3.2	413.2		47
98	74.3	51.1	3363.7	18.9	2682.5		11
99	31.2	19	5842	35.2	5000		
100	26.5	132.2	9571.9	66.1	5000		
101	25.5	39.2	1381.4	32	5000	1.9	2.5
102	39.8	460.6	10000	15.4	5000	2.8	5.7
103	8.7	2.9	10000	4.6	1320.9		10.9
104	51.6	88.3	10000	12.1	5000		24.7
105	8.7	11.9	680	5	1351.1		31.6
106	23.3	18.5	7791.1	6	5000		10.1
107	18.5	237.4	10000	17.8	5000	1.6	2.7
108	14.8	29.4	10000	7.4	5000		30.1
109	45.8	281.7	10000	13.4	5000	2	2
110	27.9	58	6164.1	5	2532.5		84.4
111	18.4	38	10000	13.1	5000		35.4
112	29	57.5	3333.3	19.8	5000	1.4	5.2
113	10.7	184.1	10000	30.2	5000		37.5
114	32.7	254.9	10000	29.9	5000		23.5
115	30.6	55.4	10000	82.8	5000		
116	33.7	52.3	2578.2	10.2	1582.6		22.4

【 0 9 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
117	11.7	36.2	10000	9.3	5000		29
118	20.7	54.1	6087.8	10.1	5000	2.2	4.1
119	31	60.4	10000	9.4	5000		6.8
120	29.2	42	7267.9	8.4	5000		15.8
121	34	30.8	5565.2	9.1	4582.3	1.9	4
122	5.5	9.3	3879	13	5000	2.7	6.4
123	14.7	60.4	10000	7.6	5000		7.3
124	25	29.9	3903.4	11.4	1940.5	1.6	5.2
125	22.4	48.2	7484.6	40	5000		
126	24.2	12.3	1264.3	12.2	1769.1	1.4	3.8
127	58.7	271.2	10000	32.7	5000	1.2	1.6
128	40.5	44.4	10000	27.7	2621.5	0.6	2.7
129	25.1	65.9	7931.7	16.6	5000	1.4	1.4
130	29.1	134.9	7336.7	19.9	5000	1.9	2
131	18.3	55.9	2162.6	9.6	4763.7		6.4
132	17.6	75.9	10000	18.8	5000		7.9
133	24.4	41.5	3171.9	34	3775.9	3.2	1.8
134	62.1	86.3	10000	221.7	5000		
135	32.1	121.4	10000	44.5	5000		
136	20.8	39.9	10000	28.6	5000	1.7	1.7
137	22.8	27.9	2633.4	16.8	4370.3		1.9
138	18.3	22.1	4166.9	25.1	5000	6.8	1.8
139	54.8	10000	10000	32.5	5000		
140	42.2	225.1	10000	31.1	5000	1.2	1.9
141	30.1	179.6	10000	17.6	5000		2.4
142	36.3	49.9	10000	79.5	5000		
143	22.2	32.7	1847.7	20.9	2944.1	1.7	3
144	29.9	25	649.8	11.7	1065.1	1.2	0.6
145	9.5	5.9	409.5	15.3	581.8	6.4	1.4

【 0 9 8 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
146	35.3	15.8	2583.2	36.7	5000		4.3
147	22.3	18.6	782	23	2593.6	2.9	2.3
148	0.9	0.6	16.1	4.4	69		
149	147.2	323.2	6695.1	192.2	5000		
150	43.4	16.6	1546.1	47	5000		
151	14.9	41.6	125.5	28.1	548.2		
152	36.8	37.3	1042.6	20.9	612.9		17.5
153	4.1	4	264.8	38.3	1794.5		
154	14.2	18	447.3	67.8	3070.9		
155	9749	9720.4	10000	3954.4	5000		
156	26.2	20.3	110.2	19.6	215.1		
157	32.2	209.4	2271.4	21.3	1735.6		6.8
158	9.7	39.1	320.6	16.5	366.1		
159	13.9	20.4	452.2	12	493.3		15
160	323.8	514.6	10000	165.4	5000		
161	21.4	19.9	569.8		368.3		
162	89.6	341.6	10000	25.7	5000	0.8	2.3
163	31.8	42.3	8789.1	18.8	1513.9	0.9	2.1
164	51.6	45.8	10000	14.7	664.9	1.1	2.5
165	21.7	177.3	10000	15.8	5000	0.9	1.6
166	56	64.2	10000	64.6	5000		
167	77.5	519.3	10000	25.1	5000	0.9	1.7
168	36.5	74.3	1794.8	16.5	355.8		
169	50.8	111.4	1811.3	23.6	5000	1	2.1
170	33.1	261.3	10000	44.9	5000		
171	9.7	13.4	10000	26.3	5000	2.1	5.3
172	6.6	5.2	719.8	13.9	1958		4.7
173	42.5	104.7	10000	21	2307.4	0.7	3
174	22.3	23.8	736	7.9	270.2		

【 0 9 8 1】

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
175	91.6	171.6	5348.7	22.2	2406.2	3.3	4.8
176	39.2	48.5	6691.6	24.4	3617.2	1	2.4
177	8.3	9.7	128.9	5.7	156.4	1.9	3.6
178	7.8	8	442.8	27.7	437.3		
179	36.8	74	7631.5	103.1	5000		
180	183.2	313.7	10000	73.4	5000		
181	7	11.7	552.7	35.3	879.1		
182	12.6	27.3	6139.8	76.1	2725.7		
183	7	6.2	73.3	4.4	79.3		
184	39.5	88.1	10000	242.9	5000		
185	77.4	128	10000	315	5000		
186	48.2	69.1		407.8	5000		
187	56.9	100.4	10000	272.7	5000		
188	1222.2	1449.6	10000	2015.2	5000		
189	14.6	11.1	1278.4	41.2	1791.1	1.1	1.1
190	26.2	41.1	3796.5	16	5000	3.9	
191	18.9	26.7	1815.1	15	2904.5	0.9	2.5
192	31.2	131.9	10000	22.1	5000		2.1
193	25.6	61.8	10000	16	5000	0.7	3.4
194	18.5	170.8	5800.5	33.9	2776	1.2	4.9
195	36.6	59.7	2546.6	17.9	1060		1.7
196	28.8	42.9	1159.5	33.8	2012.8		2.5
197	4.6	21.1	650.2	35.2	853	1.2	2.5
198	23.3	24.2	342.5	17	808.8	1.7	2.7
199	18.8	17.4	483.4	22.3	941.7	0.6	3.2
200	13.7	16.2	2784.3	83.5	5000		
201	57	68.1	9453.6	213.2	5000		
202	18.1	15.5	549.7	20.6	4218.7	1.2	2.8
203	10.2	13.3	401.3	16.7	1451.7	1.1	0.6

【 0 9 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 8】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
204	12.6	13.2	899.9	20.8	2935.5	1.5	2
205	27.2	58.7	2420.2	24	2564.7	1.2	4.5
206	81.1	151.2	4770.6	114.6	5000		
207	108.6	149.9	10000	685.3	5000		
208	102.7	171.9	10000	327.9	5000		
209	19.6	16.4	871.8	20.1	503.2		
210	16.2	10.7	1613.9	67.7	5000		
211	54.7	65.4	5399.5	316.5	5000		
212	62.3	66.2	3379.1	386.2	5000		
213	9	7.3	263.7	23.9	5000	1.5	3.4
214	8.8	21.6	278.7	25	5000	1.4	3.8
215	12.2	29.5	3313.9	29.5	5000	1.4	5.5
216	38.3	43.3	5000.2	23.3	5000	1.3	2.4
217	19.7	18.8	1462.8	11.1	1851	0.8	1.9
218	23.9	24.4	1419.8	32.7	5000	1.4	2.6
219	41.6	111.2	3662.2	20.1	5000		9.3
220	39	17.9	411.9	18.5	5000	1.3	2.2
221	20.1	28.5	2692.2	78	5000	1.2	2.1
222	59.6	133.3	5828.6	308.9	5000	1.3	1.4
223	38.1	48.9	1959.2	145.2	5000	1.3	1.2
224	71.4	58	2286.9	91.3	5000		
225	42.1	26.5	421.9	8.4	768	1.2	2
226	63.7	310.3	10000	37.5	5000		
227	25.4	138.5	3790.6	26.8	5000	1.2	5.5
228	52	130.1	4554.1	33.6	5000	0.8	3.3
229	23.1	16.7	380.4	29.9	5000	0.7	3
230	18.8	13.6	311.7	21.4	996.3	0.8	2.7
231	11.9	10	70.5	8.7	147.6		
232	19.2	10.5	203.4	31.9	5000	0.8	2.6

【 0 9 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 9】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
233	67	121.5	4877	83.8	5000		
234	40.1	37.3	959.6	33	875.1		
235	50.6	31	1024	92.1	5000		
236	65.7	1170.1	10000	24.6	5000		6.8
237	108.8	1332.1	10000	256.4	5000		
238	16.9	11.7	114.4	5.5	90.3		
239	15.3	36.7	954.7	24.3	2250.6	1.8	5.2
240	62.7	142.6	4895.4	92.4	2020.3		
241	57.5	354.2	10000	22.2	5000	1.5	
242	190.9	184	4428.6	95.6	3457.5		
243	136	338.1	1205.1	50.2	665.5		
244	43.7	46.4	177.7	16.7	317.5		
245	36.4	83.1	10000	177	5000	1.2	4.2
246	32.9	34.8	1801.4	16.2	1302	0.5	1.3
247	23.8	71.5	10000	8.9	5000	0.8	1.9
248	18.6	108.4	10000	14.4	5000		15.2
249	11.9	11.8	1333.1	8.7	2046.4	1.4	5.9
250	19.3	27.9	4121.2	9	3197	1.6	11.1
251	166.1	493.9	10000	27.3	5000	1.5	4.8
252	109.8	170.5	4583	21.1	5000	1	2.9
253	69.7	162	10000	31	5000		
254	57.2	92.6	5339.3	23.2	5000	1.3	2.4
255	74.7	795.3	10000	171.7	5000		
256	45.6	57.2	10000	66.9	5000		
257	36.1	54.2	10000	115	5000		
258	10000	10000	10000	99.9	5000		
259	37.9	20.4	10000	78.5	3430.1		
260	47.9	41.5	4505.8	113.6	5000		
261	19.6	13.4	10000	27.9	716.5	1.3	3.6

【 0 9 8 4】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 0】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
262	13.3	18.9	10000	32.4	5000	1.7	4.6
263	65.4	148	10000	204.3	5000		
264	41.7	87.8	6674	40.5	4551.4		
265	15.8	17.2	7761.2	33.9	4041.3	1.2	3.4
266	84.5	178.3	10000	91.2	5000		
267	27.5	45.8	8968.5	29.8	1069.8		1.7
268	40.7	155.8	4775.9	33.8	5000		11.8
269	64.8	93.6	8201	86.8	5000		
270	16.8	21	942.1	20.1	493.6	1.6	1.1
271	20.5	51.9	3449.1	31.6	5000		37
272	40.2	124.1	10000	76.9	5000		
273	25.2	76.3	5635.3	25.7	5000		15.3
274	45.2	34.7	2345.3	16.1	680.7	1.1	4.1
275	103.7	86.9	895.3	15.8	526.1	3.8	1.6
276	24.1	10	350.4	6.7	302		25.2
277	45.9	23.7	992.4	12.5	975		7.3
278	116.4	54.6	6633.1	18.1	1822.3		
279	334.8	144.9	10000	62.1	5000		
280	77.9	50.4	2087.4	21.1	1893.9		8.7
281	26.7	10.4	102	10.9	129.1		
282	10.3	12.9	2351.2	14.4	1233.7		7.6
283	15	28.2	4552.1	33.6	1380.6		
284	35.2	24.9	10000	67.9	5000		
285	73.1	65.8	10000	34.1	5000	1	1.6
286	23.1	14.8	10000	16.5	5000	1	2
287	19.2	12.4	1103.3	9.8	1959.7	1	1.7
288	13.1	11	1337.4	10.5	778.1		4.4
289	15.2	22.4	2868.2	53.7	5000		26
290	60.4	53.6	8705.4	38.5	5000	1.5	4.8

【 0 9 8 5】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
291	16.6	14.9	462.5	9.5	276.4	1.5	3.5
292	104.6	75.5	10000	71	5000		15.6
293	42.3	50.5	2326.1	21.2	5000		
294	50.6	1167.2	10000	22.2	5000		7.2
295	151.3	153.2	1033.3	79.3	5000		
296	45.9	58.5	880.5	36.1	1439.3		
297	25.1	11.4	167.8	12.8	238.8		
298	28.5	36.5	254.9	29.9	901.8		
299	3.7	1.2	29.4	4.1	66.2		
300	8.3	11.3	277	9.5	652.7		5.8
301	46.4	94.8	2248.1	51.1	2551		
302	7.9	8.2	712.4	17.4	1449.9	1.3	3.5
303	19.7	20	5071.8	18.3	2584.3	1.3	1.1
304	13	16.9	756.8	11.6	1667		13.8
305	90.9	126.8	7970.8	66.1	5000		
306	25.8	59.2	1934.3	20.2	3089.2		6.8
307	69.2	104.5	10000	36.6	5000		
308	20.6	15.5	432.3	8.4	110.3		
309	3325.2	10000	10000	16.1	5000		
310	5742	10000	10000	33.4	5000		
311	135.3	80.3	10000	16.2	562		
312	27.7	23.8	891.7	13.4	311.9		
313	91.3	79.7	10000	51.9	5000		
314	55	59.4	5548.1	123.9	5000		
315	136.7	118.7	10000	68.8	5000		
316	16.7	23.1	1967	61.6	1453.5		
317	49.6	44	267.5	6.4	116.6		
318	16.7	47.3	1380.6	29.8	2054.6		12.8
319	11.3	8.1	192	5.7	264.1	4.8	3.6

【 0 9 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
320	29	45.6	436.1	9.4	78.3		
321	9.1	4.6	86.4	3.8	123.9		
322	9.8	8.1	488.6	15.3	431.2		11.3
323	15.6	36.4	10000	23.8	5000		6.7
324	21.9	50.8	419	10.2	275.9		
325	31.4	21.3	254.7	11.6	555.9		10.3
326	23.7	18.7	2858.2	19.7	961.3	1.5	2.1
327	12.7	12.8	1164	9.3	3502.7		5.4
328	26.2	50	691.7	15.7	1504.6		7.7
329	71.5	102.8	1087.2	73.7	1422.3		
330	106.3	238.7	10000	241.4	5000		
331	7.4	4.7	48.8	3.2	79		
332	18.2	10.9	196	5.9	341.1	1.2	3.2
333	74.9	154.8	5767	31	2126.1		6.8
334	28.9	55.6	430.1	21.8	1075.7	3.7	1.9
335	58	164.2	10000	15.4	5000		3
336	513.6	203.2	5704.4	50.5	4875.7		
337	7.4	13	362.3	8.2	416.9	1.4	3.6
338	6.9	7	108.3	4.9	68.9		
339	16.7	14.1	10000	16.4	360.6		
340	20.5	19.5	881.4	19.6	2017		8.9
341	73.2	112.6	10000	528.6	5000		
342	99.4	132.4	10000	86.4	5000		
343	31.1	44.6	841	9.4	371.8		
344	13.3	7.7	88.4	3.4	46.8		
345	9.5	9.4	173.7	5.1	114.8		
346	21.1	14.3	1368.2	15.4	1444.5		14.2
347	25.6	38	772.1	8.2	380.3		
348	11	12.1	414.1	8.2	347.8		

【 0 9 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 3】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
349	22.9	29.3	2676.1	35.8	5000		
350	61.8	69.4	10000	96	5000		
351	75.9	66.4	2858.5	31	5000		6.4
352	31.8	25.4	2913.5	11.5	5000	1.9	5.1
353	35.9	474.3	10000	49.5	5000		17.2
354	13.6	31.6	10000	8.8	5000		13.4
355	45.6	158.5	10000	28.5	5000	1.5	7.2
356	38.6	234.4	10000	27.1	5000	0.9	4.8
357	22.8	121.6	5049.2	17.1	5000	1.6	6.2
358	12.4	10	237	2.9	83.2		8.5
359	29.3	47.2	3372.3	21	5000		14.4
360	11	8.8	121.5	4.1	178.5	1.4	1.3
361	30	33.6	907.9	8	760.3	2.9	2.3
362	13.8	9.7	1075.6	5.5	818.4		7.4
363	4.2	1.8	22.3	3.2	35.8		
364	63.7	126.9	10000	555.8	5000		
365	16.4	17.6	464.6	16.5	238.5		
366	6	7.3	68.3	5.3	35.6		
367	75.5	2327.5	10000	70.4	5000		
368	46.4	76.1	9630.3	34.7	5000	1.4	2.7
369	33.1	67.1	2475	22.4	1361.7	1.1	4.3
370	32.4	56	1988.9	47.3	3174.3		
371	35.9	55	3438.6	82.4	5000		
372	10.5	19	1131.4	52.7	4084.4		
373	40.3	55.5	1579.6	44	3356.3		
374	21.5	16.5	2661.9	20.5	5000		3.4
375	26.5	43.6	1034.7	19	2017		4
376	39.6	33.5	2112.3	36	4494.6		
377	16.1	13	187.2	16.3	425.7		

【 0 9 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 4】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
378	16.1	54	4561.1	66.3	5000		
379	16.1	29.2	4213	36.5	5000	2.8	1.1
380	36	68.1	5679.6	124.7	5000		
381	19.7	28.9	1720.3	67.3	2639.5		
382	10.8	15	584.2	21	338.8		
383	7.8	12.5	979.1	17.5	487.9		9.5
384	64.5	100.8	2997.6	58.3	5000		
385	14.8	28.3	847.6	29.4	1952	1.3	5
386	103.4	219.9	10000	235.5	5000		
387	29.5	52.1	2199	60.8	4282.7		
388	18.6	40.7	1804.6	28.1	1697.2	3.2	1.8
389	14.8	20.4	276.6	31.1	685.5		
390	35.1	68.1	2212.5	30.2	1251.3	1.3	1.8
391	21	23.9	368.1	19.8	238.4		
392	22.5	9.8	1477.1	82	5000		
393	8.6	13.4	714.5	15.4	5000	1.8	2.2
394	14.1	11.4	251.9	10.7	5000	2.6	1.8
395	57.5	87.5	10000	138.9	5000		
396	33	59.3	4061.9	158.2	5000		
397	8.9	9.7	1122.2	49.2	5000		
398	23	15.4	736.4	74	5000		
399	1.7	1.9	177	19	461.4		
400	5.1	16	3244.7	45.6	5000		
401	5.5	9.2	2717.3	30	5000	1.5	5.5
402	17.7	38.9	4941.4	85.4	5000	1.4	3.1
403	25.5	61.3	1289.3	13.4	5000	2	4
404	20.9	7.2	104.2	11.5	5000	1.2	5.2
405	20.4	19.5	1635.4	17.2	4550.2		13.7
406	11.7	8.7	335.8	9.3	737.4	0.9	4.3

【 0 9 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 5】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
407	24.4	38	1508.5	20.4	5000		16
408	30.5	32	498.2	23.7	5000	1.1	2.2
409	48	43.1	1969.2	34.6	5000	1.3	4.9
410	128.7	120.1	3665.4	82.7	5000		
411	51	44.9	597.5	35.2	1442.2		
412	59.5	206	10000	29.2	5000	1.6	3
413	28	78.6	2223.1	24.6	5000	1	2
414	54.2	30.1	866.1	57.6	5000		
415	19.5	9.8	246.6	32	5000	1	1.8
416	40.1	79.5	2713.4	36.6	5000	0.9	2
417	50.8	214.7	10000	51.6	5000		
418	33.8	119.2	5596.3	33.6	5000	1.3	3.6
419	26.8	42.3	1043.9	21.5	5000	0.8	2.2
420	49.9	288.7	10000	33.8	5000		2.5
421	45.9	217.3	10000	94.3	5000		
422	38.2	157.1	4006.6	51.7	5000		
423	27.9	125.3	2547.4	70.8	5000		
424	76.4	404.9	10000	44.8	5000		
425	152.7	211.6	10000	50.5	5000		
426	48.6	183.4	10000	33.2	5000	0.7	2
427	83.4	104.3	2993	56.4	5000		
428	61.9	62.4	1477.1	24.7	954.5		
429	32	28.4	520.2	13.8	447.2		
430	36.1	307.5	10000	38.2	5000	1.7	3.1
431	46.7	44.9	712.4	13.1	393.4		
432	25.9	37	210.1	15.2	281.4		
433	40.4	101.4	4830.2	9.4	2893.3	1.1	3.8
434	11.6	20.8	1233.4	9.8	3488.2		13.6
435	78.2	314.5	587.1	16	1139.7	1.5	2

【 0 9 9 0】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 6】

実施例 番号	アッセイ 1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 2 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 3 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 4 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 5 IC ₅₀ (nM)	アッセイ 6 Pe 比	アッセイ 7 Pe 比
436	65.8	36.3	1921.2	458.9	5000		
437	51.3	148.3	9730.9	18.6	4912.9		9.3
438	33.4	351.7	10000	9.8	5000	1	4.1
439	240.5	147.5	10000	933.1	5000		
440	61.5	189.4	10000	42.8	5000		
441	62	31.1	681.6	17.8	770		7.3
442	52.3	463.7	10000	29.7	5000	1	1.9
443	67.5	90.6	4153	25.5	2822.3		10
444	10.1	12	378.9	5.9	352.3		9
445	8.9	4.7	33.6	5.7	60.1		
446	75.7	2557.3	10000	28	5000		19.4
447	12.6	29.2	10000	17.5	5000		20.3
448	238.5	369.8	10000	87.6	3445		
449	32.1	91.9	7512.5	56.2	5000		
450	52	67.3	479.6	9.8	1160.8	2.5	3.2
451	81.5	106.5	6262.1	49.3	3337.1		
452	28.8	452.3	1055.2	12.8	5000		6.2
453	159.2	146.8	10000	56.3	5000		
454	33.9	35.6	1183.6	14.1	679.8	0.8	0.6
455	11.6	4.1	87.3	4.8	193		9.6
456	174	710.9	10000	252.7	5000		

【 0 9 9 1】

本明細書において引用された刊行物および特許出願はすべて、それらの全体で参照により本明細書に援用される。添付の特許請求の意図または範囲から逸脱することなく、多少の変化および変更を行うことができることは、当業者には明白であろう。

10

20

30

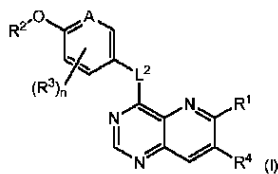
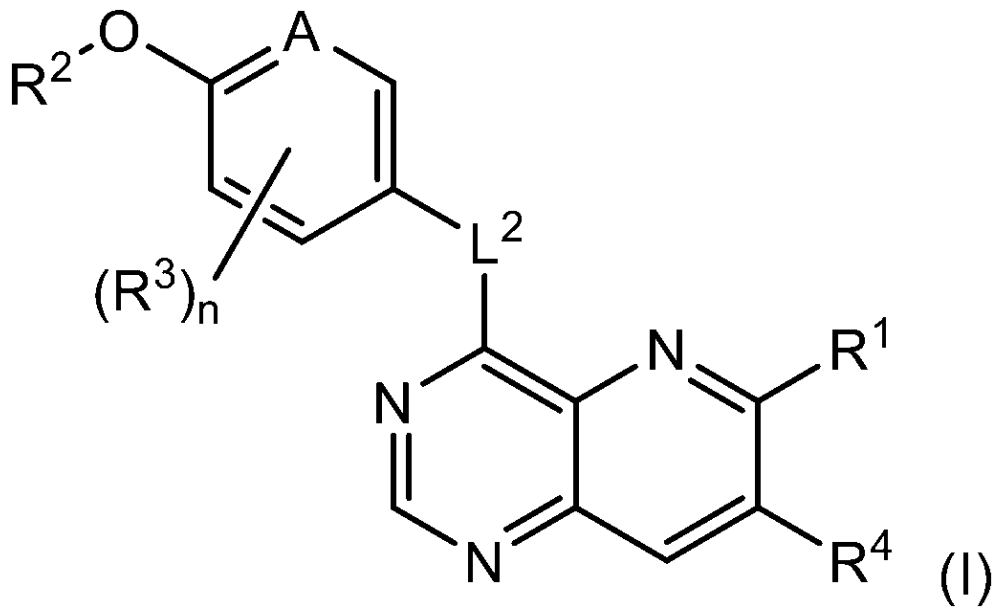
40

50

【要約】

本発明は、式（I）の化合物およびその鏡像異性体、ならびに式（I）および前記鏡像異性体の薬学的に許容できる塩に関する〔式中、A、L²、R¹、R²、R³、R⁴、およびnは本明細書において定義されているとおりである〕。本発明はさらに、そのような化合物および塩を含む医薬組成物、およびそれを必要とする対象においてがんを含む異常な細胞増殖を処置するためのそのような化合物、塩、および組成物の方法および使用に関する。

【化1】



【配列表】

0007511097000001.app

フロントページの続き

(32)優先日 令和4年6月9日(2022.6.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

(72)発明者 エリック ジェームズ ヒカン

アメリカ合衆国 80301 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3200 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 エレン ルース レアード

アメリカ合衆国 80301 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3200 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 ニcolas チャールズ ラツァラ

アメリカ合衆国 80301 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3200 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 ブラッドレイ ジョン ニューハウス

アメリカ合衆国 80020 コロラド州 ブルームフィールド バーサッド・トレイル 226

(72)発明者 スペンサー フィリップ ペイジューク

アメリカ合衆国 80301 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3200 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 レイチェル ゴーイ ローゼン

アメリカ合衆国 80301 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3200 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 ラッセル アンドリュー シェルプ

アメリカ合衆国 80301 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3200 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 国際公開第2021/127397 (WO, A1)

特表2009-515988 (JP, A)

特表2020-531553 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY (STN)