

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年5月14日(14.05.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/068767 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/079461
- (22) 国際出願日: 2014年11月6日(06.11.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-231797 2013年11月8日(08.11.2013) JP
- (71) 出願人: 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMA-
CEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大
阪市中央区道修町二丁目1番5号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 犬飼 隆之 (INUKAI, Takayuki); 〒6188585
大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野
薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 竹内 淳
(TAKEUCHI, Jun); 〒6188585 大阪府三島郡島本町
桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内
Osaka (JP). 康廣 とも子 (YASUHIRO, Tomoko); 〒
6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1
号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). ウォル
フ マーク アラン (WOLF, Mark Allan); 12053
ニューヨーク州ディランソン、ステイト ハ

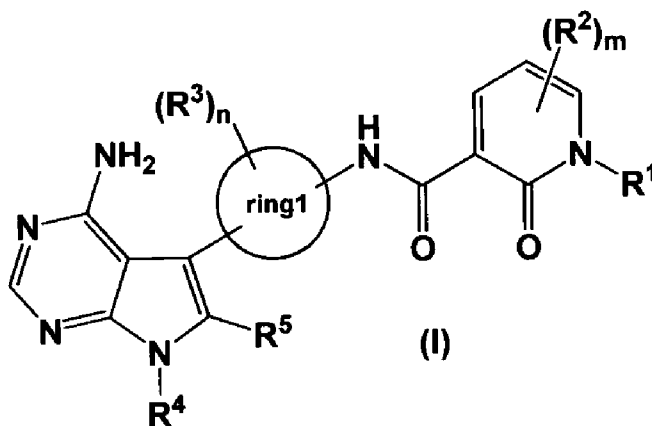
イウエイ 30 7893 New York (US). パ
ワール ビージェイ ダッタラム (PAWAL, Vijay
Dattaram); 683688 チョア チュー カング ク
レッセント、ビーエルケー 688シー、#
04-126 Singapore (SG). チャクラバルティ
アンジャン (CHAKRABARTI, Anjan); 138684 ドー
バー ライズ 38、#09-02 Singapore
(SG). チッティマーラ サントシュ कुमार
(CHITTIMALLA, Santhosh Kumar); 120713 クレメ
ンティ ウェスト ストリート 2、ビーエル
ケー 713、#09-111 Singapore (SG).

- (74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.); 〒
1058423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎
ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo
(JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: PYRROLO PYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピロロピリミジン誘導体



(57) Abstract: The compound represented by general formula (I) has strong Axl inhibition activity by means of a pyridone ring structure being introduced into a pyrrolo pyrimidine skeleton, and so the result can serve as a treatment agent for Axl-related diseases, for example cancers such as acute myeloid leukemia, melanoma, breast cancer, pancreatic cancer, and glial tumors, renal disease, immune system disorders, and cardiovascular disease.

(57) 要約: 一般式 (I) で示される化合物は、ピロロピリミジン骨格にピリドン環構造を導入することによって、強力な A x 1 阻害活性を有することから、A x 1 関連疾患、例えば、急性骨髄性白血病、メラノーマ、乳癌、膵臓癌、神経膠腫等の癌、腎臓疾患、免疫系疾患、循環器系疾患の治療剤となり得る。

WO 2015/068767 A1



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

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

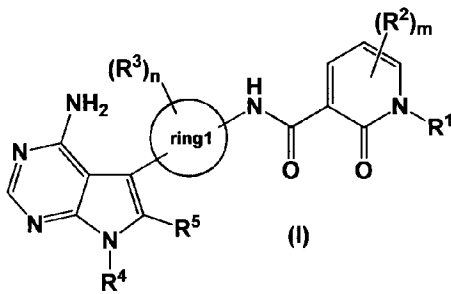
明 細 書

発明の名称：ピロロピリミジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、一般式（I）

[0002] [化1]



[0003] （式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。）で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ（以下、本発明化合物と略記することがある。）に関する。

背景技術

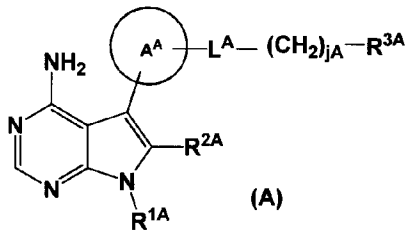
[0004] Ax1（別名：UFO、ARK、Tyro7）は、腫瘍細胞からクローニングされたTAMファミリー（Ax1、MerおよびTyro3）に属する受容体型チロシンキナーゼである。細胞増殖停止時に特異的に発現するGas6（growth-arrest-specific protein 6）遺伝子がクローニングされた。その発現タンパク質は、Ax1のリガンドとして知られている。Gas6の結合により活性化されたAx1は、リン酸化を介してシグナルを伝達する。そのシグナルは、Erk1/2経路やPI3K/Akt経路を活性化するため、Ax1の活性化は、癌、免疫系疾患、循環器系疾患等の病態に関与することが知られている（非特許文献1参照）。

[0005] 特に、Ax1と各種癌との関連はよく知られており、例えば、Ax1の発現が、乳癌の転移や予後に関与していること（非特許文献2参照）、Ax1が急性骨髄性白血病（AML；acute myeloid leukemia）の病態に関与して

いること（非特許文献3参照）等が知られている。したがって、 $A \times 1$ の活性化を阻害する化合物は、各種癌、免疫系疾患、循環器系疾患の治療に有用であると考えられる。

[0006] ところで、本発明化合物の先行技術として、一般式（A）

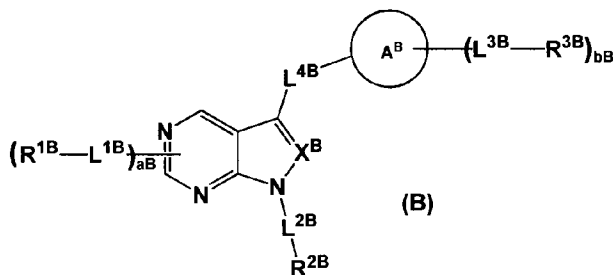
[0007] [化2]



[0008]（式中、環 A^A はハロゲン等の置換基を有していてもよい6員の芳香環または5～6員のヘテロ芳香環を表し； L^A は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C(O)R^A)-$ 等を表し； R^A は水素、アシル基等を表し； R^{1A} は水素、 $C1-C6$ アルキル基等を表し； R^{2A} は水素、置換または無置換の脂肪族化合物等を表し； R^{3A} は置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換の芳香環等を表し； j_A は $0\sim 6$ の整数を表す（但し、各基の定義は抜粋した。）。）示される化合物が、VEGFキナーゼ阻害剤であることが知られている（特許文献1、2および3参照）。

[0009] また、一般式（B）

[0010] [化3]

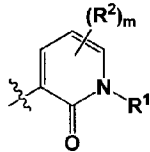


[0011]（式中、 X^B は $=N-$ または $=C(-L^{6B}-R^{6B})-$ を表し； L^{1B} 、 L^{2B} 、 L^{3B} 、

L^{4B}およびL^{6B}は、独立して結合手、 $-C(O)-N(R^{7B})-$ 、置換または無置換のアルキレン基等を表し；R^{1B}、R^{2B}、R^{3B}、R^{6B}およびR^{7B}は、独立して水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のヘテロシクロアルキル基等を表し；a Bは0～2の整数を表し；b Bは0～5の整数を表す（但し、各基の定義は抜粋した。）で示される化合物が、L r r k-2阻害剤であることが知られている（特許文献4参照）。

[0012] 下記構造式

[0013] [化4]



[0014] で示されるピリドン環を有するピロロピリミジン誘導体である本発明化合物が、顕著なA x I阻害活性を有することは、いずれの先行技術文献にも記載も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

- [0015] 特許文献1：国際公開第2000/017202号パンフレット
 特許文献2：国際公開第2000/017203号パンフレット
 特許文献3：国際公開第2001/072751号パンフレット
 特許文献4：国際公開第2011/153553号パンフレット

非特許文献

- [0016] 非特許文献1：クリニカル・サイエンス (Clinical Science)、第122巻、361-368ページ、2012年
 非特許文献2：プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (P

roceedings of the national academy of sciences of the United States of America)、第107巻、第3号、1124-1129ページ、2010年
非特許文献3:ブラッド (Blood)、第121巻、2064-2073ページ
、2013年

発明の概要

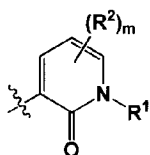
発明が解決しようとする課題

[0017] 本発明の課題は、AML等の癌の治療に有用な、A×I阻害活性を有する化合物を見出し、医薬品として提供することにある。

課題を解決するための手段

[0018] 本発明者らは、前記課題を解決するため、A×Iを強く阻害する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、驚くべきことに、下記構造式

[0019] [化5]

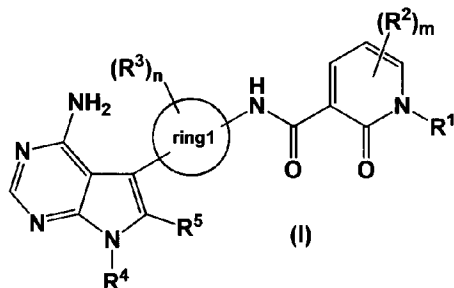


[0020] で示されるピリドン環構造が、A×I阻害活性を向上させることを見出し、本発明を完成させた。

[0021] すなわち、本発明は、

[1] 一般式(1)

[0022] [化6]



[0023] [式中、 R^1 は(1) 1~5個の R^{11} で置換されていてもよいC 1~8アルキル基、(2) 1~5個の R^{12} で置換されていてもよいC 3~7の炭素環、または(3) 1~5個の R^{13} で置換されていてもよい4~7員のヘテロ環を表し、ここで、 R^1 で表されるC 1~8アルキル基が分枝鎖アルキル基の場合、同一の炭素原子から分枝したC 1~3アルキル基は一緒になってC 3~7の飽和炭素環を形成してもよく、 R^2 は(1) 1~5個の R^{21} で置換されていてもよいC 1~8アルキル基、(2) 1~5個の R^{22} で置換されていてもよいC 2~8アルケニル基、(3) 1~5個の R^{23} で置換されていてもよいC 2~8アルキニル基、(4) $-OR^{24}$ 基、(5) 1~5個の R^{25} で置換されていてもよいC 3~7の炭素環、(6) 1~5個の R^{26} で置換されていてもよい4~7員のヘテロ環、(7) ハロゲン原子、(8) $C(O)R^{27}$ 基、または(9) $C(O)NR^{28}R^{29}$ 基を表し、ここで、 m が2以上であり、 R^2 が隣り合う炭素原子上にあり、かつ R^2 がアミノ基で置換されていてもよいC 1~3アルキル基、またはアミノ基で置換されていてもよいC 2~3アルケニル基を表すとき、隣り合う炭素原子に結合する R^2 は当該炭素原子と一緒にあって、1~3個の R^{20} で置換されていてもよい5~7員の環状基を形成してもよく、 R^3 は(1) C 1~4アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) C 1~4ハロアルキル基、または(4) $-OR^{31}$ 基を表し、 R^4 は(1) 水素原子、(2) 1~5個の R^{41} で置換されていてもよいC 1~8アルキル基、(3) 1~5個の R^{42} で置換されていてもよいC 3~10の炭素環、または(4) 1~5個の R^{43} で置換されていてもよい4~10員のヘテロ環を表し、 R^5 は(1) 水素原子、(2) C 1~4アルキル基、(3) ハロゲン原子、または(4) C 1~4ハロアルキル基を表し、 R^{11} は(1) $-OR^{101}$ 基、(2) SO_2R^{102} 基、(3) $NR^{103}R^{104}$ 基、または(4) 1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC 3~7の炭素環を表し、

R¹²は (1) アミノ基で置換されていてもよいC 1~4 アルキル基、 (2) C 1~4 ハロアルキル基、 (3) ハロゲン原子を表し、

R¹³は (1) アミノ基で置換されていてもよいC 1~4 アルキル基、 (2) C 1~4 ハロアルキル基、 (3) ハロゲン原子を表し、

R¹⁰¹は (1) 水素原子、または (2) C 1~4 アルキル基を表し、

R¹⁰²は (1) 水素原子、または (2) C 1~4 アルキル基を表し、

R¹⁰³およびR¹⁰⁴はそれぞれ独立して、 (1) 水素原子、または (2) C 1~4 アルキル基を表し、

R²⁰は (1) C 1~4 アルキル基、 (2) ハロゲン原子、 (3) C 1~4 ハロアルキル基、 (4) オキソ基、 (5) -OR²⁰¹基、または (6) COOR²⁰⁵基を表し、ここで、2個のR²⁰がC 1~3 アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該R²⁰は一緒になってC 3~7の飽和炭素環を形成してもよく、

R²¹、R²²、およびR²³はそれぞれ独立して、 (1) ハロゲン原子、 (2) -OR²⁰²、または (3) NR²⁰³R²⁰⁴を表し、

R²⁴は (1) 水素原子、 (2) C 1~4 アルキル基、または (3) 4~10員のヘテロ環を表し、

R²⁵およびR²⁶はそれぞれ独立して、 (1) C 1~4 アルキル基、または (2) ハロゲン原子を表し、

R²⁷は (1) 水素原子、 (2) C 1~4 アルキル基、または (3) C 3~7の炭素環を表し、

R²⁸およびR²⁹はそれぞれ独立して、 (1) 水素原子、 (2) C 1~4 アルキル基、または (3) C 3~7の炭素環を表し、

R²⁰¹は (1) 水素原子、または (2) C 1~4 アルキル基を表し、

R²⁰²は (1) 水素原子、または (2) C 1~4 アルキル基を表し、

R²⁰³およびR²⁰⁴はそれぞれ独立して、 (1) 水素原子、 (2) C 1~4 アルキル基、または (3) C(O)R²¹⁰基を表し、

R²⁰⁵は (1) 水素原子、または (2) C 1~4 アルキル基を表し、

R^{210} は(1) $NR^{211}R^{212}$ またはシアノ基で置換されていてもよいC1~4アルキル基、(2) $NR^{213}R^{214}$ またはシアノ基で置換されていてもよいC2~4アルケニル基、または(3) $NR^{215}R^{216}$ またはシアノ基で置換されていてもよいC2~4アルキニル基を表し、

R^{211} 、 R^{212} 、 R^{213} 、 R^{214} 、 R^{215} および R^{216} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または(2) C1~4アルキル基を表し、

R^{31} は(1) 水素原子、(2) C1~4アルキル基、または(3) C1~4ハロアルキル基を表し、

R^{41} は(1) $-OR^{401}$ 基、(2) SO_2R^{402} 基、(3) $NR^{403}R^{404}$ 基、または(4) 1~3個の R^{405} で置換されていてもよい5~7員の環状基を表し、

R^{42} は(1) 水酸基または $NR^{406}R^{407}$ 基で置換されていてもよいC1~4アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、または(4) オキソ基を表し、

R^{43} は(1) 水酸基または $NR^{408}R^{409}$ 基で置換されていてもよいC1~4アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、または(4) オキソ基を表し、

R^{401} は(1) 水素原子、または(2) C1~4アルキル基を表し、

R^{402} は(1) 水素原子、または(2) C1~4アルキル基を表し、

R^{403} および R^{404} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または(2) C1~4アルキル基を表し、

R^{405} は(1) ハロゲン原子、(2) 水酸基、(3) アミノ基、または(4) C1~4アルキル基を表し、

R^{406} 、 R^{407} 、 R^{408} および R^{409} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または(2) C1~4アルキル基を表し、

ring 1は5~7員の環状基を表し、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、または R^{405} は、いずれも複数のとき、同じでも異なってもよく、

m は0~3の整数を表し、

nは0～3の整数を表し、

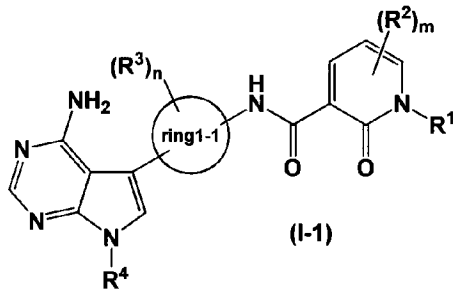
mが2以上のとき、複数のR²は同じでも異なっていてもよく、

nが2以上のとき、複数のR³は同じでも異なっていてもよい。]で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ、

[2] ring 1がベンゼン、またはピリジンである前記[1]に記載の化合物、

[3] 一般式(1-1)

[0024] [化7]



[0025] (式中、ring 1-1はベンゼン、またはピリジンを表し、その他の記号は前記[1]記載と同じ意味を表す。)で示される前記[1]記載の化合物、

[4] (1) N-[5-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-ピリジニル]-2',5'-ジオキソ-1'-フェニル-2',5',6',8'-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,7'-キノリン]-3'-カルボキサミド、(2) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2-オキソ-1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(3) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-6-[(2-ブチノイルアミノ)メチル]

−2−オキソ−1−フェニル−1, 2−ジヒドロ−3−ピリジンカルボキサミド、(4) N−[4−(4−アミノ−7−メチル−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−5−イル)フェニル]−2, 5−ジオキソ−1−フェニル−1, 2, 5, 6, 7, 8−ヘキサヒドロ−3−キノリンカルボキサミド、(5) N−[4−(4−アミノ−7−シクロペンチル−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−5−イル)フェニル]−2−オキソ−1−フェニル−1, 2−ジヒドロ−3−ピリジンカルボキサミド、(6) N−{4−[4−アミノ−7−(2−ヒドロキシ−2−メチルプロピル)−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−5−イル]フェニル}−2, 5−ジオキソ−1−フェニル−1, 2, 5, 6, 7, 8−ヘキサヒドロ−3−キノリンカルボキサミド、(7) N−[4−(4−アミノ−7−メチル−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−5−イル)フェニル]−2−オキソ−1−フェニル−1, 2−ジヒドロ−3−キノリンカルボキサミド、(8) N−[4−{4−アミノ−7−[cis−3−(ヒドロキシメチル)シクロブチル]−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−5−イル}フェニル}−2, 5−ジオキソ−1−フェニル−1, 2, 5, 6, 7, 8−ヘキサヒドロ−3−キノリンカルボキサミド、(9) N−[5−(4−アミノ−7−メチル−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−5−イル)−2−ピリジニル]−2, 5−ジオキソ−1−フェニル−1, 2, 5, 6, 7, 8−ヘキサヒドロ−3−キノリンカルボキサミド、(10) N−[4−(4−アミノ−7−メチル−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−5−イル)フェニル]−1−[(1R)−2−ヒドロキシ−1−フェニルエチル]−2−オキソ−1, 2−ジヒドロ−3−ピリジンカルボキサミド、(11) N−[4−(4−アミノ−7−シクロペンチル−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−5−イル)フェニル]−4−エトキシ−1−(4−フルオロフェニル)−2−オキソ−1, 2−ジヒドロ−3−ピリジンカルボキサミド、(12) N−[4−(4−アミノ−7−メチル−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−5−イル)フェニル]−5−シクロプロピル−2−オキソ−1−フェニル−1, 2−ジヒ

ドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(13) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-7-(2-ブチノイル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、または(14) N-{4-[4-アミノ-7-メチル-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]フェニル}-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミドである前記[1]乃至[3]に記載の化合物、

[5] 前記[1]記載の一般式(1)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

[6] A x I 阻害剤である前記[5]記載の医薬組成物、

[7] A x I 関連疾患の予防および/または治療剤である前記[6]記載の医薬組成物、

[8] A x I 関連疾患が、癌、腎臓疾患、免疫系疾患、または循環器系疾患である前記[7]記載の医薬組成物、

[9] 癌が、急性骨髄性白血病、メラノーマ、乳癌、膵臓癌、または神経膠腫である前記[8]記載の医薬組成物、

[10] 腫瘍細胞の転移抑制剤である前記[5]記載の医薬組成物、

[11] 前記[1]記載の一般式(1)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、A x I 関連疾患の予防および/または治療、または腫瘍細胞の転移抑制方法、

[12] A x I 関連疾患の予防および/または治療、または腫瘍細胞の転移抑制のための前記[1]記載の一般式(1)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド、またはそれらのプロドラッグ、および

[13] A x I 関連疾患の予防および/または治療剤、または腫瘍細胞の転移抑制剤を製造するための前記[1]記載の一般式(1)で示される化合

物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド、またはそれらのプロドラッグの使用等に関する。

発明の効果

[0026] 本発明化合物は、強力なA x I阻害活性を有し、かつA x I選択的な阻害活性を有するため、急性骨髄性白血病等の治療に有用である。

発明を実施するための形態

[0027] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0028] 本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

[0029] 本発明において、C 1 ~ 8アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 1 ~ 8アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびそれらの異性体が挙げられる。

[0030] 本発明において、C 1 ~ 4アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 1 ~ 4アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基が挙げられる。

[0031] 本発明において、C 1 ~ 3アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 1 ~ 3アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基が挙げられる。

[0032] 本発明において、C 1 ~ 4ハロアルキル基とは、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、4-ブロモブチル基を意味する。

[0033] 本発明において、C 2 ~ 8アルケニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 2 ~ 8アルケニル基が含まれ、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、

ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、およびそれらの異性体が挙げられる。

[0034] 本発明において、C 2～4 アルケニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 2～4 アルケニル基が含まれ、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、およびそれらの異性体が挙げられる。

[0035] 本発明において、C 2～3 アルケニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 2～3 アルケニル基が含まれ、例えば、エテニル、プロペニル、およびそれらの異性体が挙げられる。

[0036] 本発明において、C 2～8 アルキニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 2～8 アルキニル基が含まれ、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、およびそれらの異性体が挙げられる。

[0037] 本発明において、C 2～4 アルキニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 2～4 アルキニル基が含まれ、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、およびそれらの異性体が挙げられる。

[0038] 本発明において、C 3～7 の炭素環とは、C 3～7 の単環式炭素環、その一部または全部が飽和されていてもよい炭素環を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロブタジエン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、またはベンゼン環が挙げられる。

[0039] 本発明において、C 5～7 の炭素環とは、C 5～7 の単環式炭素環、その一部または全部が飽和されていてもよい炭素環を意味し、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、またはベンゼン環が挙げられる。

[0040] 本発明において、C 3～7 の飽和炭素環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンが挙げら

れる。

- [0041] 本発明において、C 5～7の飽和炭素環とは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンが挙げられる。
- [0042] 本発明において、4～10員のヘテロ環とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された4～10員の単環または二環ヘテロ環をいう。例えば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール（イソキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジ

アゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、プリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサインダン、ベンゾジチオラン、ジチアナフタレン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、クロメン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロ

ナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ベンゾジオキサソール、クロマン、またはベンゾジチアン環が挙げられる。

[0043] 本発明において、4～7員のヘテロ環とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された4～7員の単環ヘテロ環をいう。例えば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロ

オキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、またはチアジアゼピン環が挙げられる。

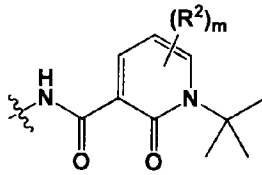
[0044] 本発明において、5～7員の環状基とは、C5～7の炭素環および5～7員のヘテロ環を意味する。ここで、C5～7の炭素環は前記と同じ意味を表し、5～7員のヘテロ環とは、5～7員の不飽和ヘテロ環および5～7員の飽和ヘテロ環を含む。5～7員のヘテロ環としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒド

ロオキセピン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、またはチアジアゼピン環が挙げられる。

[0045] 本発明において、「R¹で表されるC 1～8アルキル基が分枝鎖アルキル基の場合、同一の炭素原子から分枝したC 1～3アルキル基は一緒になってC 3～7の飽和炭素環を形成してもよく」とは、下記一般式（1）の部分構造

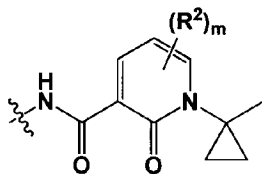
[0046]

[化8]



[0047] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)において、例えば、R¹が上記式で示されるような分枝アルキル鎖であるとき、同一の炭素原子から当該分枝したアルキル基が、下記式

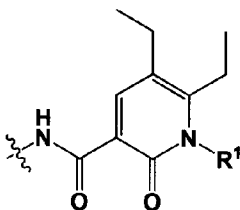
[0048] [化9]



[0049] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示されるように、結合する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環を形成することを意味する。

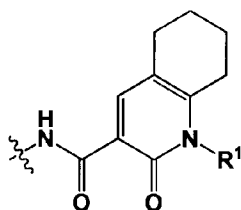
[0050] 本発明において、「R²が隣り合う炭素原子上にあり、かつR²がアミノ基で置換されていてもよいC 1～3アルキル基、またはアミノ基で置換されていてもよいC 2～3アルケニル基を表すとき、隣り合う炭素原子に結合するR²は当該炭素原子と一緒にあって、1～3個のR²⁰で置換されていてもよい5～7員の環状基を形成してもよく」とは、下記一般式(1)の部分構造

[0051] [化10]



[0052] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)において、例えば、複数の R^2 が上記式で示されるようなアルキル基であるとき、隣り合う炭素原子と一緒にあって、下記式

[0053] [化11]



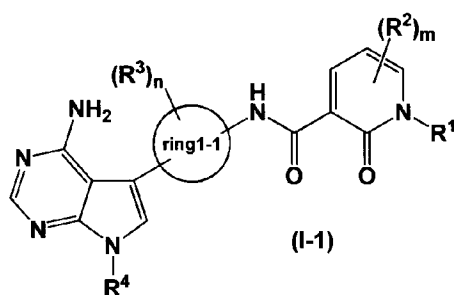
[0054] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示されるように、シクロヘキサン環等の5～7員の環状基を形成することを意味する。

[0055] 本発明において、 R^1 としては、1～5個の R^{11} で置換されていてもよいC1～8アルキル基、または1～5個の R^{12} で置換されていてもよいC3～7の炭素環が好ましい。

[0056] 本発明において、ring1としては、ベンゼン、またはピリジンが好ましい。

[0057] 本発明において、一般式(1)で示される化合物としては、一般式(1-1)

[0058] [化12]



[0059] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物が好ましい。

[0060] 本発明において、ring 1 および ring 1-1 における 2 本の結合手は、パラ位に結合することが好ましい。

[0061] 本発明において、好ましい化合物としては、実施例に記載された化合物が好ましく、(1) N-[5-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-ピリジニル]-2',5'-ジオキソ-1'-フェニル-2',5',6',8'-テトラヒドロ-1'-H-スピロ[シクロプロパン-1,7'-キノリン]-3'-カルボキサミド、(2) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2-オキソ-1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(3) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-6-[(2-ブチノイルアミノ)メチル]-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(4) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(5) N-[4-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(6) N-{4-[4-アミノ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]フェニル}-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(7) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(8) N-[4-{4-アミノ-7-[cis-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}フェニル)-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリ

ンカルボキサミド、(9) N-[5-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-ピリジニル]-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(10) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-1-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(11) N-[4-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(12) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-5-シクロプロピル-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(13) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-7-(2-ブチノイル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、または(14) N-{4-[4-アミノ-7-メチル-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]フェニル}-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミドがより好ましい。

[0062] [異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における幾何異性体(E体、Z体、シス体、トランス体)、不斉炭素原子の存在等による光学異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、

すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性体による異性体をもすべて包含する。

[0063] また、本発明における光学異性体は、100%純粋なものだけでなく、50%未満のその他の光学異性体が含まれていてもよい。

[0064] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

[0065] [化13]



[0066] は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表し、

[0067] [化14]



[0068] は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表し、

[0069] [化15]



[0070] は α 配置、 β 配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表す。

[0071] 一般式(1)で示される化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付

加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、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、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）等が挙げられる。

[0072] 一般式（1）で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）との溶媒和物が挙げられる。

[0073] 一般式（1）で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式（1）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、一般式（1）で示される化合物のN-オキシド体は、さらに上記のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

[0074] また、一般式（1）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、一般式（1）で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式（1）で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式（1）で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式（1）で示される化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、一般式（1）で示される化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、イソプロピルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチ

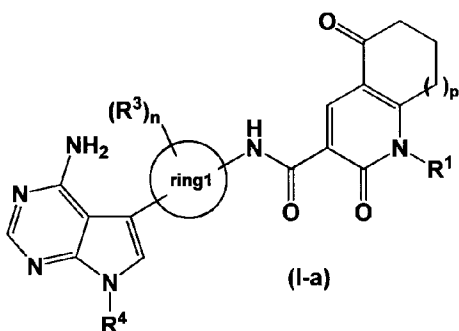
ルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式(1)で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式(1)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163~198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(1)で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(1)で示される化合物は同位元素(例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 等)等で標識されていてもよい。

[0075] [本発明化合物の製造方法]

本発明化合物は、公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法、または実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。

[0076] 一般式(1)において、 R^5 が水素原子であり、 m が2以上であり、 R^2 が隣り合う炭素原子上にあり、かつ R^2 がC1~3アルキル基を表し、当該 R^2 が結合する炭素原子と一緒に、オキソ基で置換されたC5~7の飽和炭素環を形成する化合物、すなわち、一般式(1-a)

[0077] [化16]

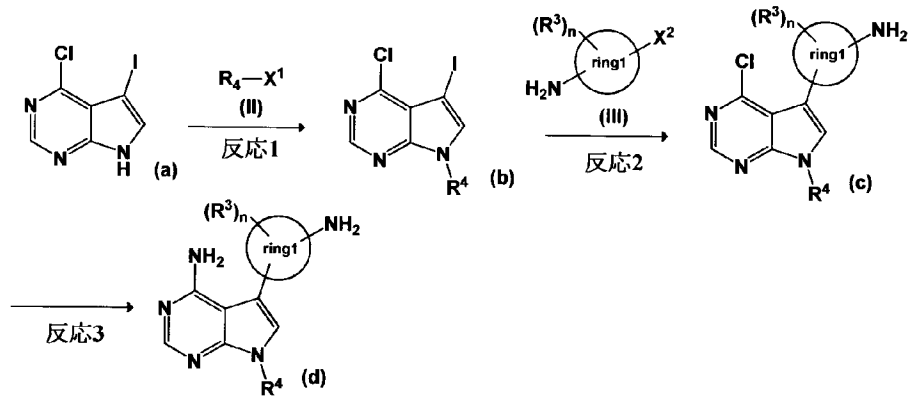


[0078] (式中、 p は0~2の整数を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。

) で示される化合物は、下記で示される反応工程式 1 および反応工程式 2 によって製造することができる。

[0079] [化17]

反応工程式1



[0080] (式中、 X^1 はハロゲン原子または水酸基を表し、 X^2 はボロン酸基 ($-B(OH)_2$)、またはボロン酸エステル基 ($-B(OR_i)(OR_{ii})$) (式中、 R_i および R_{ii} はC1~3のアルキル基を表し、 R_i および R_{ii} は、一緒になって環を形成してもよい)、例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルなど)を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

[0081] 反応工程式 1 中、 X^1 がハロゲン原子を表すとき、反応 1 は、式 (a) で示される化合物、すなわち 4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン (CAS登録番号: 123148-78-7) と、一般式 (I I) で示される化合物を用いて、芳香族求核置換反応に付すことにより行うことができる。この反応は公知であり、例えば有機溶媒 (クロロベンゼン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジオキサン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル t-ブチル エーテル等) 中、塩基 (水酸化ナトリウム、ブチルリチウム、水酸化カリウム、カリウム t-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) 等

)の存在下または非存在下、0～200℃で反応させることにより行なわれる。

[0082] また、反応工程式1中、X¹が水酸基を表すとき、反応1は、式(a)で示される化合物と、一般式(11)で示される化合物を用いて、光延反応に付すことにより行うことができる。この光延反応は公知であり、例えば有機溶媒(ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等)中、アゾ化合物(アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート、1,1'-アゾジカルボニル)ジピペリジン、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)等)およびホスフィン化合物(トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等)の存在下、0～60℃で反応させることにより行なわれる。

[0083] 反応工程式1中、反応2は、一般式(b)で示される化合物と、一般式(111)で示される化合物を用いて、鈴木カップリング反応に付すことにより行うことができる。この反応は公知であり、有機溶媒(例えばトルエン、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、アセトン等)中、塩基(例えばナトリウムエチレート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等)の存在下、パラジウム触媒(例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(Pd(PPh₃)₄)、(ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(Cl₂Pd(PPh₃)₂))、酢酸パラジウム(Pd(OAc)₂)等)の存在下、室温～120℃で行うことができる。

[0084] 反応工程式1中、反応3は、一般式(c)で示される化合物を用いて、アジド化反応、次いでアジド基の還元反応に付すことにより行うことができる。このアジド化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、アセトニト

リル、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド) 中、アジド化剤 (例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム、トリメチルシリルアジド) の存在下、室温~100℃で反応させることにより行なわれる。また、このアジド基の還元反応は公知であり、例えば、(1) 水素を用いた還元反応、(2) ヒドリド還元反応、(3) シランを用いた還元反応、(4) シュタウディングー (Staudinger) 反応、(5) 金属を用いた還元反応が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 水素を用いた還元反応は、例えば、有機溶媒 (例えば、メタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン) 中、水素ガスを添加し、触媒 (例えば、パラジウム-炭素) の存在下、0~100℃で行なわれる。

(2) ヒドリド還元反応は、例えば、有機溶媒 (例えば、メタノール、ジメチルエーテル) 中、ヒドリド還元剤 (例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ナトリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム) を用いて、0~100℃の温度で反応させることにより行なわれる。

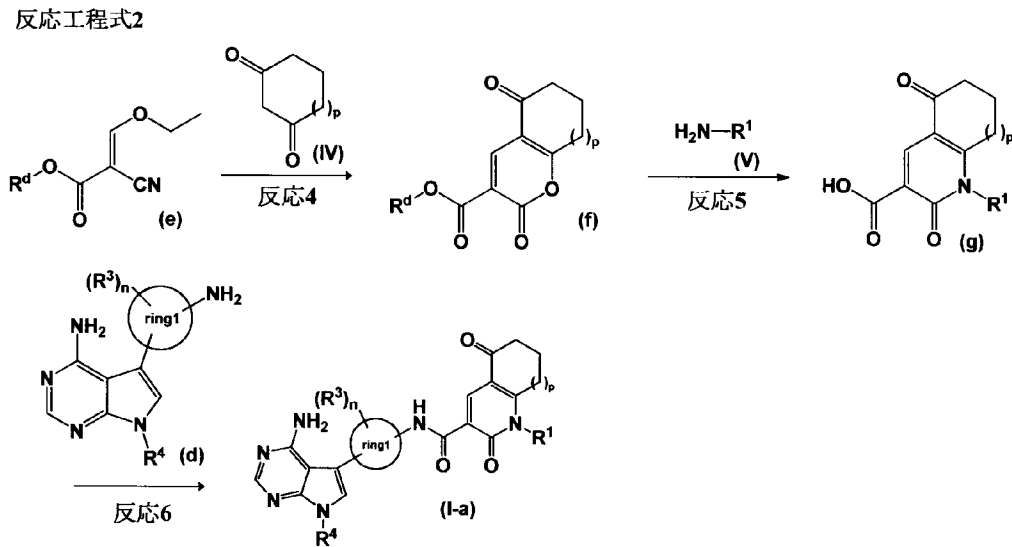
(3) シランを用いた還元反応は、例えば、有機溶媒 (例えば、ジオキサン、トルエン) 中、シラン化合物 (例えば、フェニルシラン、トリエチルシラン、トリス (トリメチルシリル) シラン) を用いて、0~100℃の温度で反応させることにより行なわれる。

(4) シュタウディングー反応は、有機溶媒 (例えば、メタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン) 中、ホスフィン化合物 (例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン) を用いて、0~100℃で行なわれる。

(5) 金属を用いた還元反応は、酸性溶媒 (例えば、酢酸、酢酸アンモニウム、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液) 中、金属 (例えば、銅、亜鉛) を用いて、0~100

°Cの温度で反応させることにより行なわれる。

[0085] [化18]



[0086] (式中、 R^d はC 1～4のアルキル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

反応工程式2中、反応4は、一般式(e)で示される化合物と、一般式(IV)で示される化合物を用いた反応に付すことにより行うことができる。この反応は公知であり、例えば有機溶媒(N, N-ジメチルホルムアミド等)中、塩基(tert-ブトキシカリウム等)の存在下、0～100°Cで反応させることにより行なわれる。

[0087] 反応工程式2中、反応5は、一般式(f)で示される化合物と、一般式(V)で示される化合物を用いて、付加反応に付すことにより行うことができる。この付加反応は公知であり、例えばアルコール系溶媒(メタノール、エタノール等)中、0～100°Cで反応させることにより行なわれる。

[0088] 反応工程式2中、反応6は、一般式(d)で示される化合物と、一般式(g)で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより行うことができる。このアミド化反応は公知であり、例えば、

(1) 酸ハライドを用いる方法、

- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

[0089] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキサリルクロライド、チオニルクロライド等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なうこともできる。

[0090] (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

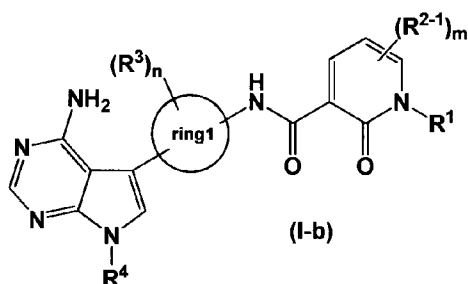
[0091] (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ジイソプロピルエチルアミン（D I P E A）、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（O-（

7-アザ-1-ベンゾトリアゾリル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

[0092] これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

[0093] 一般式 (1) において、一般式 (1-b)

[0094] [化19]

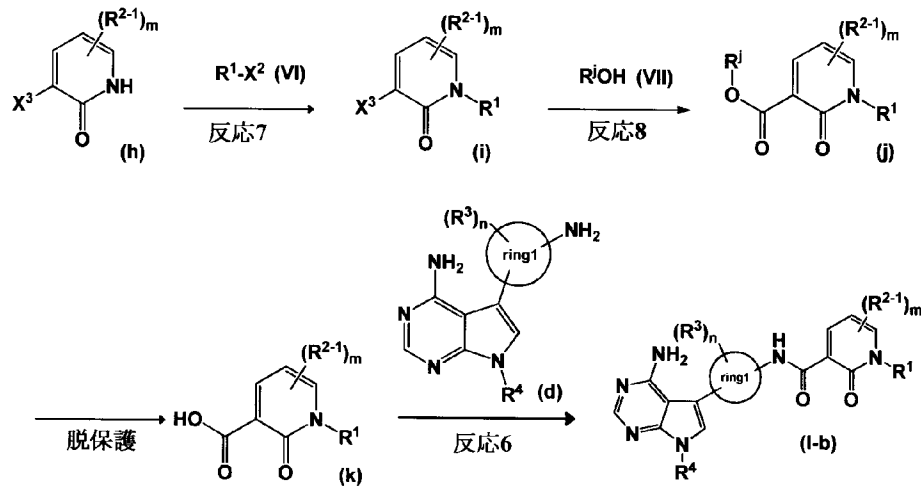


[0095] (式中、 R^{2-1} は (1) 1~5個の R^{21} で置換されていてもよいC1~8アルキル基、(2) 1~5個の R^{22} で置換されていてもよいC2~8アルケニル基、(3) 1~5個の R^{23} で置換されていてもよいC2~8アルキニル基、(4) -OR²⁴基、(5) 1~5個の R^{25} で置換されていてもよいC3~7の炭素環、(6) 1~5個の R^{26} で置換されていてもよい4~7員のヘテロ環、(7) ハロゲン原子、(8) C(O)R²⁷基、または(9) C(O)NR²⁸R²⁹基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物は、下記で示される反応工程式3によって製造することができる。

[0096]

[化20]

反応工程3



[0097] (式中、 X^3 はハロゲン原子を表し、 R^j はC 1～4 アルキル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

反応工程3中、反応7は、一般式(h)で示される化合物と、一般式(VI)で示される化合物を、ウルマン反応(Chan-Lam-Evansカップリング)に付すことにより行うことができる。この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、アセトニトリル)中、銅触媒(例えば、酢酸銅(II))を用い、塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン)の存在下、乾燥剤(例えば、モレキュラーシーブス)の存在下もしくは非存在下、室温～200℃で行うことができる。

[0098] 反応工程3中、反応8は、一般式(i)で示される化合物と、一般式(VII)で示される化合物を、エステル化反応に付すことによって製造することができる。このエステル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、DMF、アセトニトリル、ベンゼン)中、パラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($Pd(PPh_3)_4$)、(ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($Cl_2Pd(PPh_3)_2$))

、酢酸パラジウム ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) を用い、塩基 (例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン (DBU)、酢酸ナトリウム) の存在下または非存在下、ホスフィン化合物 (例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf)) を用いるか用いないかで、一酸化炭素と室温 \sim 200 $^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

[0099] 反応工程式3中、一般式(k)で示される化合物は、一般式(j)で示される化合物を後記する脱保護反応に付すことによって製造することができる。

[0100] 反応工程式3中、一般式(l-b)で示される化合物は、一般式(k)で示される化合物と、一般式(d)で示される化合物を、反応工程式2に記載された反応6と同様の目的の操作に付すことによって製造することができる。

[0101] 反応工程式1、2および3中、各一般式で示される化合物に保護基が存在する場合、必要に応じて、脱保護反応を行うことができる。この保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行うことができる。例えば、(1) アルカリ加水分解による脱保護反応、(2) 酸性条件下における脱保護反応、(3) 加水素分解による脱保護反応、(4) シリル基の脱保護反応、(5) 金属を用いる脱保護反応、(6) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

[0102] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒 (例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0 \sim 40 $^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

- [0103] (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、アニソール等）中、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、臭化水素／酢酸等）中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0～100℃で行なわれる。
- [0104] (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒（例えば、エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃で行なわれる。
- [0105] (4) シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃で行なわれる。また、例えば、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、臭化水素／酢酸等）中、-10～100℃で行なわれる。
- [0106] (5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば酸性溶媒（例えば、酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃で行なわれる。
- [0107] (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロ

ロメタン、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(例えば、トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0-40℃で行なわれる。

[0108] また、上記以外にも、例えばT. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

[0109] 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEOS)基、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

[0110] アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

- [0111] 水酸基、アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。
- [0112] 本明細書中の各反応において、出発原料として用いた化合物、例えば、一般式 (a)、(e)、(h)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I) または (V I I) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。
- [0113] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。
- [0114] 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。
- [0115] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により前製することができる。前製は反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。
- [0116] [毒性]
本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として安全に使用することができる。
- [0117] [医薬品への適用]
本発明化合物は、A x I 阻害活性を有するので、哺乳動物、特にヒトにおいて、A x I 関連疾患の予防および／または治療剤として使用することができる。
- [0118] 本発明において、A x I 関連疾患としては、例えば、癌、腎臓疾患、免疫

系疾患、循環器系疾患が挙げられる。

[0119] 本発明において、癌としては、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、メラノーマ、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、食道腺癌、大腸癌、腎細胞癌、甲状腺癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、ブドウ膜悪性黒色腫、卵巣癌、子宮内膜癌、リンパ腫が挙げられる。

[0120] 本発明において、腎臓疾患としては、例えば、糸球体腎炎、慢性腎炎、IgA腎炎、続発性（二次性）腎炎、ネフローゼ腎炎、急性腎不全、慢性腎不全、糖尿病性腎症、痛風腎、間質性腎炎、腎盂腎炎が挙げられる。

[0121] 本発明において、免疫系疾患としては、例えば、乾癬、関節リウマチが挙げられる。

[0122] 本発明において、循環器系疾患としては、例えば、アテローム性動脈硬化症、血栓症が挙げられる。

[0123] また、本発明化合物は、A × I 阻害活性を有するので、腫瘍細胞の転移抑制剤としても使用することができる。

[0124] 本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬物と組み合わせて、併用薬として投与してもよい。

[0125] 本発明化合物と他の薬物の併用薬は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬物を後に投与してもよいし、他の薬物を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

[0126] 上記併用薬により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または

増強する疾患であればよい。

- [0127] 本発明化合物の癌に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬物としては、例えば、アルキル化薬、代謝拮抗薬、抗癌性抗生物質、植物性アルカロイド薬、ホルモン薬、白金化合物、抗CD20抗体、抗CD52抗体、G-CSF製剤、急性前骨髄性白血病分化誘導薬、キナーゼ阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬、アロマターゼ阻害薬、その他の抗癌剤が挙げられる。
- [0128] 本発明化合物の腎臓疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬物としては、例えば、ステロイド、免疫抑制薬、アンジオテンシンII拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬が挙げられる。
- [0129] 本発明化合物の免疫系疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬物としては、例えば、免疫抑制薬、ステロイド、疾患修飾型抗リウマチ薬、プロスタグランジン、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテアーゼ阻害薬、抗TNF- α 製剤、抗IL-1製剤、抗IL-6製剤等の抗サイトカインタンパク製剤、サイトカイン阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬が挙げられる。
- [0130] 本発明化合物の循環器系疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬物としては、抗血小板薬、アンジオテンシンII拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、チアゾリジン誘導体が挙げられる。
- [0131] アルキル化薬の例としては、例えば、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、チオテパ、カルボコン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ダカルバジン、ラニムスチン、カルムスチン、クロラムブシル、ベンダムスチン、メクロエタナミンが挙げられる。
- [0132] 代謝拮抗薬の例としては、例えば、メトトレキサート、メルカプトプリン

、6-メルカプトプリンリボシド、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カルモフル、ドキシフルリジン、シタラビン、エノシタビン、テガフル・ギメスタット・オスタットカリウム、塩酸ゲムシタビン、シタラビンオクホスファート、塩酸プロカルバジン、ヒドロキシカルバミド等が挙げられる。

[0133] 抗癌性抗生物質の例としては、例えば、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクラルビシン、ネオカルチノスタチン、塩酸ピラルビシン、(塩酸)エピルビシン、塩酸イダルビシン、クロマイシンA3、(塩酸)ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、テラルビシン、ジノスタチン・スチマラマー、ゲムシズマブオゾマイシン等が挙げられる。

[0134] 植物性製剤の例としては、例えば、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、塩酸イリノテカン、エトポシド、フルタミド、酒石酸ビノレルビン、ドセタキセル水和物、パクリタキセル等が挙げられる。

[0135] ホルモン剤の例としては、例えば、リン酸エストラムスチンナトリウム、メピチオスタン、エピチオスタノール、酢酸ゴセレリン、ホスフェストロール(リン酸ジエチルスチルベストロール)、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、塩酸ファドロゾール水和物、酢酸メドロキシプロゲステロン、ビカルタミド、酢酸リュプロレリン、アナストロゾール、アミノグルテチミド、アンドロゲンビカルタミド、フルベストラント等が挙げられる。

[0136] 白金化合物の例としては、例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン等が挙げられる。

[0137] 抗CD20抗体の例としては、例えば、リツキシマブ、イブリツモマブ、イブリツモマブウキセタン、オクレリズマブが挙げられる。

[0138] 抗CD52抗体の例としては、例えば、アレムツズマブが挙げられる。

[0139] G-CSF製剤の例としては、例えば、ペグフィルグラスチム、フィルグラスチム、レノグラスチム、ナルトグラスチムが挙げられる。

- [0140] 急性前骨髄性白血病分化誘導薬としては、例えば、タミバロテン、トレチノイン、三酸化ヒ素製剤が挙げられる。
- [0141] キナーゼ阻害薬の例としては、例えば、EGFR阻害薬であるエルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、HER2阻害薬であるラパチニブ、トラスツズマブ、BCR-ABL阻害薬であるイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、マルチキナーゼ阻害薬であるスニチニブ、バンデタニブ、クリゾチニブ、ソラフェニブが挙げられる。
- [0142] トポイソメラーゼ阻害薬の例としては、例えば、トポテカン、テニポシド、イリノテカン、ソブゾキサンを挙げられる。
- [0143] アロマターゼ阻害薬の例としては、例えば、エキセメスタンが挙げられる。
- [0144] その他の抗癌剤の例としては、例えば、L-アスパラギナーゼ、酢酸オクトレオチド、ポルフィマーナトリウム、ミトキサントロン酢酸、アセグラトン、ウベニメクス、エリブリンメシル酸、クラドリビン、クレスチン、ベキサロテン、デニロイキン・ジフチトクス、テモゾロミド、ネララビン、フルダラビン、ベバシズマブ、ペメトレキサド、ペントスタチン、ボルテゾミブ、レナリドミド、ホリナートカルシウムが挙げられる。
- [0145] 免疫抑制薬の例としては、例えば、アザチオプリン、アスコマイシン、エベロリムス、サラゾスルファピリジン、シクロスポリン、シクロホスファミド、シロリムス、タクロシムス、ブシラミン、メトトレキサート、レフルノミドが挙げられる。
- [0146] ステロイドの例としては、例えば、アムシノニド、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、メチルコハク酸プレドニゾロンナトリウム、シクレソニド、ジフルプレドナート、プロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、デフラザコート、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド、パルミチン酸デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、ブチル酢酸プレドニゾロン、ブデソニド、硫酸プラステロン、フロ酸モメタゾン、フルオシノニド、フルオシ

ノロンアセトニド、フルドロキシコルチド、フルニソリド、プレドニゾロン、プロピオン酸アルクロメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸デキサメタゾン、プロピオン酸デプロドン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート、リン酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸プレドニゾロンナトリウム、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、酢酸コルチゾン、酢酸ジフロラゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸トリアムシノロン、酢酸パラメサゾン、酢酸ハロプレドン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、酪酸クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾンが挙げられる。

[0147] アンジオテンシンⅡ拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン等が挙げられる。

[0148] アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばアラセプリル、塩酸イミダプリル、塩酸キナプリル、塩酸テモカプリル、塩酸デラプリル、塩酸ベナゼプリル、カプトプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル等が挙げられる。

[0149] 抗血小板薬の例としては、例えば、ジピリダモール、ジラゼプ塩酸塩水和物が挙げられる。

[0150] 抗凝固薬の例としては、例えば、ワーファリン、ヘパリンが挙げられる。

[0151] 疾患修飾型抗リウマチ薬の例としては、例えば、D-ペニシラミン、アクタリット、オーラノフィン、サラゾスルファピリジン、ヒドロキシクロロキン、ブシラミン、メトトレキサート、レフルノミド、ロベンザリットナトリウム、オーロチオグルコース、マレイン酸オーロチオナトリウムが挙げられる。

- [0152] プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、例えば、PGE₁製剤（例：アルプロスタジルアルファデクス、アルプロスタジル等）、PGI₂製剤（例：ベラプロストナトリウム等）、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体（EP₁、EP₂、EP₃、EP₄）、PGD受容体（DP、CRTH₂）、PGF受容体（FP）、PGI₂受容体（IP）、TX受容体（TP）等が挙げられる。
- [0153] プロスタグランジン合成酵素阻害薬の例としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オルサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パルサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムシンナメート、ザルトプロフェン、プラノプロフェンが挙げられる。
- [0154] ホスホジエステラーゼ阻害薬の例としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト、Bay 19-8004、NIK-616、ロフルミラスト（BY-217）、シパムフィリン（BRL-61063）、アチゾラム（CP-80633）、ONO-6126、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485が挙げられる。
- [0155] 抗TNF- α 製剤の例としては、例えば、抗TNF- α 抗体、可溶性TNF- α 受容体、抗TNF- α 受容体抗体、可溶性TNF- α 結合タンパク質が挙げられ、特に、インフリマキシブ、エタネルセプトが挙げられる。
- [0156] 抗IL-1製剤の例としては、抗IL-1抗体、可溶性IL-1受容体、抗IL-1Raおよび／またはIL-1受容体抗体が挙げられ、特に、アナキンラが挙げられる。
- [0157] 抗IL-6製剤の例としては、抗IL-6抗体、可溶性IL-6受容体、抗IL-6受容体抗体が挙げられ、特に、トシリズマブが挙げられる。

- [0158] サイトカイン阻害薬の例としては、例えば、トシル酸スプラタスト、T-614、SR-31747、ソナチモドが挙げられる。
- [0159] HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン等が挙げられる。
- [0160] チアゾリジン誘導体としては、例えば、ピオグリタゾン、シグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾンが挙げられる。
- [0161] また、本発明化合物と組み合わせる併用薬としては、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。
- [0162] 本発明化合物は、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。経口剤としては、例えば、内服用液剤（例えば、エリキシル剤、シロップ剤、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤）、内服用固形剤（例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、丸剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル、ゼラチンカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、トローチ剤）等が挙げられる。非経口剤としては、例えば、液剤（例えば、注射剤（皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等）、点眼剤（例えば、水性点眼剤（水性点眼液、水性懸濁点眼液、粘性点眼液、可溶化点眼液等）、非水性点眼剤（非水性点眼液、非水性懸濁点眼液等））等）、外用剤（例えば、軟膏（眼軟膏等））、点耳剤等が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤、徐放性製剤などの放出制御剤であってもよい。これらの製剤は公知の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。
- [0163] 経口剤としての内服用液剤は、例えば、有効成分を一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化されることにより製造される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有してもよい。
- [0164] 経口剤としての内服用固形剤は、例えば、有効成分を賦形剤（例えば、ラ

クトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合し、常法に従って製剤化される。また、必要によりコーティング剤(例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。

[0165] 非経口剤としての外用剤は公知の方法または通常使用されている処方により製造される。例えば、軟膏剤は有効成分を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(例えば、ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0166] 非経口剤としての注射剤には溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解

または懸濁して用いる固形の注射剤を包含される。注射剤は、例えば有効成分を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

[0167] 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ngから1000 mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ngから100 mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

実施例

[0168] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0169] クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されている括弧内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。また、NHシリカの記載は、富士シリシア製CHROMATOREX NH TLC PLATE（カタログ番号；3800003）を使用した旨を表す。

[0170] LC-MS/ELSDは、下記条件：

{カラム：Waters ACQUITY C₁₈ (粒子径：1.7 x 10⁻⁶ m；カラム長：30 x 2.1 mm I.D.)；流速：1.0 mL/min；カラム温度：40℃；移動相 (A)：0.1%ギ酸水溶液；移動相 (B)：0.1%ギ酸-アセトニトリル溶液；グラジエント (移動相 (A)：移動相 (B)の比率を記載)：[0分] 95：5；[0.1分] 95：5；[1.2分] 5：95；[1.4分] 5：95；[1.41分] 95：5；[1.5分] 95：5；検出器：UV (PDA)、ELSD、MS}

で行った。

または、実施例10 (1)、10 (2)、10 (3)、10 (4)、15 (1)、51、51 (1)、51 (2)、51 (3)、64、68および131記載の化合物については、LC-MS/ELSDを下記条件：

{カラム：Waters Xterra MS C18 (粒子径：5.0 x 10⁻⁶ m；カラム長：50 x 4.6 mm I.D.)；流速：1.5 mL/min；カラム温度：40℃；移動相 (A)：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液；移動相 (B)：0.1%トリフルオロ酢酸-メタノール溶液；グラジエント (移動相 (A)：移動相 (B)の比率を記載)：[0分] 95：5；[1分] 95：5；[4分] 0：100；[4.5分] 0：100；[4.51分] 95：5；[6分] 95：5；検出器：UV (PDA)、ELSD、MS}で行った。

[0171] NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

[0172] 質量スペクトル (MS) は、四重極質量分析計を用い、エレクトロスプレー法 (ESI) および大気圧化学イオン化法 (APCI) のいずれかの方法により得た。

[0173] 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、Advanced Chemistry Development社のACD/Name (登録商標) を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。

[0174] 実施例 1 : 4-クロロ-5-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン

アルゴン雰囲気下、4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ-[2, 3-d]ピリミジン (5000mg) (CAS登録番号: 123148-78-7) のテトラヒドロフラン (THF) 溶液 (40mL) に水素化ナトリウム (鉱油中55%) (858mg) を加え0°Cで30分撹拌した。その後、ヨードメタン (1.33mL) を加えて室温で2時間撹拌した。これに水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、溶媒を減圧留去して、下記物性値を有する標題化合物 (5386mg) を得た。

TLC : Rf 0.84 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.81, 7.97, 8.63。

[0175] 実施例 2 : 4-(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) アニリン

アルゴン雰囲気下、実施例 1 で製造した化合物 (10g) の1, 4-ジオキササン溶液 (200mL) に、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) アニリン (9.0g)、2mol/Lのリン酸カリウム水溶液 (50mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (3.9g) を加え、バス温 (90°C) で14時間撹拌した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (8.8g) を得た。

TLC : Rf 0.70 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.85, 5.15, 6.60, 7.13, 7.61, 8.60。

[0176] 実施例 3 : 5-(4-アミノフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

アルゴン雰囲気下、実施例 2 で製造した化合物 (9.2g) のDMF溶液 (70mL) に、アジ化ナトリウム (4.6g) を加え、バス温 (80°C) で4時間撹拌

した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、溶媒を減圧留去した。これを水 (3 mL)、THF (110 mL) に懸濁し、1 mol/L のトリメチルホスフィンの THF 溶液 (106 mL) を加えてバス温 (60°C) で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル, 7 : 3 → 0 : 10) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (6.5 g) を得た。

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.69, 5.17, 5.95, 6.64, 7.07, 8.09。

[0177] 実施例 4 : エチル 2, 5-ジオキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-クロメン-3-カルボキシラート

室温において 1, 3-シクロヘキサジオン (CAS 登録番号 : 504-02-9) (13.25 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (200 mL) に溶解し、tert-ブトキシカリウム (13.26 g)、エチル (E)-2-シアノー-3-エトキシ-2-プロペノエート (CAS 登録番号 : 94-05-3) (20.00 g) を加え、21 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、2N の塩酸水溶液を加え攪拌した。さらに酢酸エチル、水を加え有機層を抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、下記物性値を有する標題化合物 (23.62 g) を得た。

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.37, 2.19, 2.61, 2.92, 4.36, 8.63。

[0178] 実施例 5 : 2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボン酸

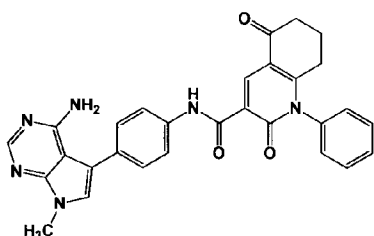
室温において実施例 4 で製造した化合物 (10.00 g) をエタノール (200 mL) に溶解し、アニリン (3.94 g) を加え、6 時間攪拌した。反応液中から析出した固体を桐山ロートでろ取、エタノールで洗浄し、得られた残渣を 60°C で減圧乾燥した。下記物性値を有する標題化合物 (4.01 g) を得た。

TLC : Rf 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.11, 2.60, 7.25, 7.63, 9.21。

[0179] 実施例6 : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

[0180] [化21]



[0181] アルゴン雰囲気下、実施例3で製造した化合物 (50 mg) および実施例5で製造した化合物 (75 mg) のDMF溶液 (3 mL) に、HATU (95 mg)、DIPEA (0.10 mL) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に重層水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (80 mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.72分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.09-2.13, 2.54-2.64, 3.83, 5.09, 6.91, 7.26-7.35, 7.43, 7.62-7.69, 7.78, 8.33, 9.34, 11.45。

[0182] 実施例6 (1) ~ 6 (15)

実施例3で製造した化合物および実施例5で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例6と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

[0183] 実施例6 (1) : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -1- (4-フルオロフェニル) -2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.09-2.11, 2.54-2.63, 3.80, 5.08, 6.91, 7.27-7.37, 7.42, 7.77, 8.33, 9.32, 11.36。

[0184] 実施例6 (2) : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -1- (3-フルオロベンジル) -2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.11-2.24, 2.60, 2.96, 3.84, 5.10, 5.50, 6.86-6.97, 7.02-7.11, 7.33-7.42, 7.46, 7.71, 8.35, 9.31, 11.58。

[0185] 実施例6 (3) : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -1- [(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル] -2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.71 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.95-2.23, 2.52-2.64, 3.19-3.27, 3.74, 4.37-4.65, 5.13-5.30, 5.92, 7.25-7.45, 7.68-7.82, 8.15, 8.91, 11.41。

[0186] 実施例6 (4) : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -1- (シクロプロピルメチル) -2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド トリフルオロアセタート

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.73 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.24-1.31, 2.15, 2.57-2.59, 3.25, 3.84, 4.20, 7.47, 7.59, 7.86, 8.41, 8.87, 11.77。

[0187] 実施例6 (5) : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) -2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.84分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26, 2.03-2.15, 2.50-2.64, 4.21, 5.22, 7.02, 7.24-7.26, 7.27-7.29, 7.36-7.46, 7.56-7.67, 8.30, 8.68, 11.84。

[0188] 実施例6 (6) : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -2', 5'-ジオキソ-1'-フェニル-2', 5', 6', 8'-テトラヒドロ-1'H-スピロ [シクロブタン-1, 7'-キノリン] -3'-カルボキサミド

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.70-2.05, 2.63, 2.73, 3.83, 5.09, 6.91, 7.24-7.30, 7.38-7.45, 7.60-7.80, 8.33, 9.29, 11.42。

[0189] 実施例6 (7) : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -1-シクロブチル-2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.61 (酢酸エチル : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.5) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.78-2.25, 2.47-2.64, 2.87-3.05, 3.84, 4.76-4.90, 5.10, 6.94, 7.46, 7.86, 8.34, 9.16, 11.63。

[0190] 実施例6 (8) : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -6, 6-ジメチル-2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.71 (酢酸エチル : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.5) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.22, 1.92, 2.54, 3.83, 5.08, 6.91, 7.19-7.37, 7.42, 7.58-7.70, 7.78, 8.33, 9.34, 11.46。

[0191] 実施例6 (9) : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -1- (3-ヒドロキシ-3

ーメチルー2ーブタニル)ー2, 5ージオキソー1, 2, 5, 6, 7, 8ーヘキサヒドロー3ーキノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.5) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.15, 1.41, 1.66, 2.22-2.33, 2.60-2.67, 2.94-3.15, 3.85, 4.44-4.54, 5.10, 5.57, 6.95, 7.48, 7.84, 8.34, 9.30, 11.39。

[0192] 実施例6 (10) : Nー[4ー(4ーアミノー7ーメチルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー5ーイル)フェニル]ー1ー(4, 4ージフルオロシクロヘキシル)ー2, 5ージオキソー1, 2, 5, 6, 7, 8ーヘキサヒドロー3ーキノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.5) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.80-1.93, 2.01-2.22, 2.49-2.60, 2.83-3.03, 3.19-3.28, 3.73, 4.40-4.63, 6.00-6.20, 7.30, 7.43, 7.81, 8.14, 8.82, 11.58。

[0193] 実施例6 (11) : Nー[4ー(4ーアミノー7ーメチルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー5ーイル)フェニル]ー2, 5ージオキソー1ー(3ーペンタニル)ー1, 2, 5, 6, 7, 8ーヘキサヒドロー3ーキノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.19 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.89, 1.95-2.12, 2.17-2.28, 2.36-2.53, 2.60, 3.03, 3.84, 4.10-4.24, 5.10, 6.94, 7.46, 7.85, 8.34, 9.22, 11.70。

[0194] 実施例6 (12) : Nー[4ー(4ーアミノー7ーメチルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー5ーイル)フェニル]ー2', 5'ージオキソー1'ーフェニルー2', 5', 6', 8'ーテトラヒドロー1'Hースピロ[シクロプロパンー1, 7'ーキノリン]ー3'ーカルボキサミド

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.35-0.44, 0.50-0.60, 2.40, 2.47, 3.83, 5.10, 6.91

, 7.22-7.28, 7.42, 7.58-7.69, 7.78, 8.33, 9.36, 11.43。

[0195] 実施例6 (13) : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2,5-ジオキソ-1-フェニル-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド

TLC : Rf 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.61-1.83, 2.60-2.77, 3.72, 6.15, 7.30, 7.41, 7.48, 7.52-7.68, 7.79, 8.15, 8.78, 11.61。

[0196] 実施例6 (14) : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-5-メチル-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.78分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.27, 3.83, 5.09, 6.92, 7.39-7.46, 7.50-7.61, 7.79-7.84, 8.34, 8.64, 12.09。

[0197] 実施例6 (15) : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-4,6-ジメチル-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.72分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.03, 2.83, 3.82, 5.07, 6.27, 6.89, 7.24, 7.39, 7.53, 7.60, 7.74, 8.33, 12.06。

[0198] 実施例7 : tert-ブチル 4-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (CAS登録番号 : 2446-83-5) (500mg) の THF (25mL) 溶液に、0℃でトリフェニルホスフィン (700mg) を加え、10分攪拌した。次いで、4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン (500mg) および tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (CAS登録番号 : 109384-19

-2) (360 mg) を加えて、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝100：0→30：70）によって精製し、下記物性値を有する標題化合物（450 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.49, 1.80-2.10, 2.87-2.99, 4.25-4.40, 4.83-4.97, 7.42, 8.60。

[0199] 実施例8 : 4-クロロ-5-ヨード-7-(4-ピペリジニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン トリフルオロ酢酸塩

実施例7で製造した化合物(2g)のジクロロメタン溶液(70.0 mL)に、トリフルオロ酢酸(10.0 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。真空下で溶媒を留去し、標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

MS (M+H) : 363。

[0200] 実施例9 : 4-クロロ-5-ヨード-7-(1-メチル-4-ピペリジニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

実施例8で製造した化合物(2g)をホルムアルデヒド溶液(60.0 mL)中、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(4.5 g)と室温で3時間反応させることにより、下記物性値を有する標題化合物(1.4 g)を得た。得られた化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.98-2.13, 2.14-2.27, 2.36, 2.96-3.08, 4.66-4.81, 7.45, 8.60。

[0201] 実施例10 : N-{4-[4-アミノ-7-(1-メチル-4-ピペリジニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]フェニル}-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

実施例9で製造した化合物(1.4 g)、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)アニリン、および実施例5で製造した化合物(30 mg)を用いて、実施例2→実施例3→実施例6と同

様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (25 mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.57分) ;

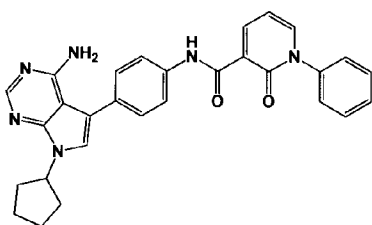
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.01-2.14, 2.20-2.29, 2.35, 2.53-2.63, 3.01, 4.67-4.76, 5.08, 7.02, 7.25-7.34, 7.42, 7.60-7.69, 7.60-7.69, 7.79, 8.31, 9.33, 11.42。

[0202] 実施例 10 (1) ~ 10 (15)

4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートまたはその代わりに相当するアルコール誘導体、および実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 7 → 実施例 10 と同様の目的の操作または実施例 7 → 実施例 8 → 実施例 9 → 実施例 10 と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

[0203] 実施例 10 (1) : N-[4-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

[0204] [化22]



[0205] (LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 4.43分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.62-1.75, 1.88-1.92, 2.09-2.11, 5.05-5.09, 6.06, 6.73, 7.40, 7.46, 7.53-7.60, 7.79, 8.11-8.13, 8.60, 12.03。

[0206] 実施例 10 (2) : N-[4-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサ

ミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 4.43分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.62-1.75, 1.88-1.92, 2.09-2.11, 5.05-5.09, 6.06, 6.73, 7.40, 7.46, 7.53-7.60, 7.79, 8.11-8.13, 8.60, 12.03。

[0207] 実施例 10 (3) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (3 - オキセタニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 3.91分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.96-5.04, 5.84-5.91, 6.11, 6.73, 7.47-7.61, 7.73, 7.81, 8.11-8.14, 8.31, 8.60, 12.04。

[0208] 実施例 10 (4) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 3 - ピロリジニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 3.60分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.95-1.99, 2.31, 2.26-2.39, 2.67-2.76, 2.92-2.95, 5.34-5.36, 6.08, 6.72, 7.42-7.58, 7.78-7.81, 7.92, 8.11, 8.12, 8.59, 12.05。

[0209] 実施例 10 (5) : N - (4 - {4 - アミノ - 7 - [(3S) - テトラヒドロ - 3 - フラニル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル} フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.71分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 2.17-2.21, 2.52-2.62, 3.90-3.96, 4.02-4.09, 4.17-4.22, 5.10, 5.55-5.60, 6.61, 7.10, 7.41-7.45, 7.54-7.59, 7.65, 7.82, 8.31, 8.77, 11.97。

[0210] 実施例 10 (6) : N - (4 - {4 - アミノ - 7 - [(3R) - テトラヒドロ - 3 - フラニル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル}

フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジン
カルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.71分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.17-2.21, 2.52-2.62, 3.90-3.96, 4.02-4.09, 4.17-4.22, 5.10, 5.55-5.60, 7.10, 7.41-7.45, 7.54-7.59, 7.65, 7.82, 8.31, 8.77, 11.97。

[0211] 実施例 10 (7) : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H -
ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メチルフェニル] - 2
- オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.88分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.44-1.82, 2.20-2.32, 4.78, 4.96-5.21, 6.61, 6.90, 7.55-7.80, 8.30, 8.76, 11.99。

[0212] 実施例 10 (8) : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H -
ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 2
- オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミ
ド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.87分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.72-1.96, 2.16-2.31, 4.98, 5.16-5.26, 6.62, 7.10, 7.35-7.44, 7.51-7.62, 7.65, 7.86, 8.32, 8.75, 12.06。

[0213] 実施例 10 (9) : N - (4 - {4 - アミノ - 7 - [2 - (4 - メチル - 1
- ピペラジニル) エチル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 -
イル} フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピ
リジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.61分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.30, 2.47, 2.60, 2.80, 4.33, 5.08, 6.62, 7.03, 7.41-7.43, 7.54-7.64, 7.65, 7.82, 8.31, 8.77, 11.96。

[0214] 実施例 10 (10) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (1, 1 - ジオキシド
テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d

] ピリミジン-5-イル] フェニル} -2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.72分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.23-2.26, 2.57-2.67, 3.16-3.19, 3.51-3.60, 5.00-5.06, 6.12, 6.73, 7.46-7.61, 7.79, 8.11, 8.16, 8.60, 12.03。

[0215] 実施例 10 (11) : N- {4- [4-アミノ-7- (1-メチル-4-ピペリジニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} -2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.53分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.01-2.17, 2.17-2.32, 2.36, 2.97-3.08, 4.68-4.81, 5.08, 6.61, 7.03, 7.42-7.45, 7.52-7.66, 7.82, 8.32, 8.77, 11.96。

[0216] 実施例 10 (12) : N- {4- [4-アミノ-7- (1-メチル-4-ピペリジニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} -1- (4-フルオロフェニル) -2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.59分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.09-2.19, 2.20-2.35, 2.37, 2.54-2.63, 3.03, 4.69-4.79, 5.11, 7.03, 7.27-7.37, 7.43, 7.78, 8.30, 9.33, 11.37。

[0217] 実施例 10 (13) : N- {4- [4-アミノ-7- (2-オキサスピロ [3.3] ヘプト-6-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} -2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.72分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.63-2.71, 2.89-2.96, 4.73, 4.86, 5.05-5.16, 6.17, 7.01, 7.41-7.44, 7.54-7.66, 7.81-7.83, 8.29, 8.77, 11.97。

[0218] 実施例 10 (14) : N- {4- [4-アミノ-7- (2-メチル-2-アザスピロ [3.3] ヘプト-6-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリ

ミジン-5-イル]フェニル}-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.56分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.37, 2.56-2.64, 2.77-2.82, 3.35, 3.46, 5.14-5.19, 6.61, 7.05, 7.41-7.44, 7.53-7.82, 7.82, 8.29, 8.75, 11.97。

[0219] 実施例 10 (15) : N-{4-[4-アミノ-7-(1-メチル-4-ピペリジニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-イル]フェニル}-4, 6-ジメチル-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.55分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.04, 2.07-2.20, 2.29-2.40, 2.43, 2.82, 3.01-3.18, 4.68-4.83, 5.11, 6.28, 7.01, 7.21-7.25, 7.38, 7.51-7.57, 7.57-7.64, 7.75, 8.29, 11.98。

[0220] 実施例 11 : 1-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチル-2-プロパノール

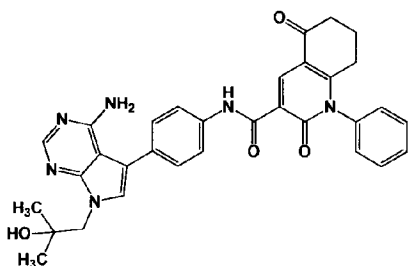
4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ-[2, 3-d]ピリミジン (500 mg) の DMF 溶液 (10.0 mL) に、炭酸セシウム (1.7 g) およびジメチルジオキシラン (CAS 登録番号 : 74087-85-7) (0.2 mL) を加えて、70°C で 3 時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、ろ過によって得られた沈殿物を乾燥することによって、下記物性値を有する標題化合物 (460 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23, 2.35, 4.25, 7.55, 8.60。

[0221] 実施例 12 : N-{4-[4-アミノ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-イル]フェニル}-2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

[0222]

[化23]



[0223] 実施例 1 1 で製造した化合物、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) アニリン、および実施例 5 で製造した化合物を用いて、実施例 2 → 実施例 3 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (25 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.72 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.24, 2.03-2.17, 2.49-2.64, 4.20, 5.16, 6.95, 7.28, 7.43, 7.55-7.68, 7.79, 8.28, 9.34, 11.44。

[0224] 実施例 1 2 (1) ~ 1 2 (2 2)

実施例 1 1 で製造した化合物、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) アニリンまたはその代わりに相当するアニリン誘導体、および実施例 5 で製造した化合物またはその代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 1 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

[0225] 実施例 1 2 (1) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 5 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.79 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.69-0.75, 0.95-1.02, 1.19, 1.87-1.96, 4.20, 7.25, 7.45-7.63, 7.76-7.81, 8.13, 8.45。

[0226] 実施例 1 2 (2) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 -

メチルプロピル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.77 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25, 2.06-2.17, 2.51-2.66, 4.21, 4.56, 5.05, 7.04, 7.27-7.30, 7.32-7.38, 7.42, 7.59-7.70, 7.83, 8.29, 9.33, 11.54。

[0227] 実施例 1 2 (3) : N - {4 - [4-アミノ-7 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] - 2-フルオロフェニル} - 2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.77 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.11, 1.95-2.40, 2.47-2.57, 4.40, 4.81, 6.17, 7.29-7.38, 7.45-7.49, 7.55-7.66, 8.13, 8.55, 8.97, 11.81。

[0228] 実施例 1 2 (4) : N - {4 - [4-アミノ-7 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] - 3-クロロフェニル} - 2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.74 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.24, 2.05-2.14, 2.52-2.63, 4.21, 4.52, 4.92, 7.00, 7.25-7.28, 7.35, 7.59-7.69, 7.98, 8.28, 9.33, 11.41。

[0229] 実施例 1 2 (5) : N - {4 - [4-アミノ-7 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] - 3-メチルフェニル} - 2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.72 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.24, 2.04-2.17, 2.22, 2.49-2.68, 4.21, 4.61, 4.90, 6.84, 7.24-7.30, 7.56-7.72, 8.26, 9.34, 11.41。

[0230] 実施例 1 2 (6) : N - {4 - [4-アミノ-7 - (2-ヒドロキシ-2-

メチルプロピル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] -
2-クロロフェニル} - 2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6,
7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.75 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.25, 2.04-2.15, 2.51-2.56, 2.57-2.65, 4.21, 5.17, 7.01, 7.27-7.30, 7.41, 7.50-7.52, 7.59-7.67, 8.29, 8.70, 9.34, 11.76。

[0231] 実施例 12 (7) : N - {4 - [4-アミノ-7 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} - 2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジんカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.63分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.10, 4.18, 6.74, 7.45-7.49, 7.51-7.62, 7.84, 8.13, 8.39, 8.60, 12.08。

[0232] 実施例 12 (8) : N - {4 - [4-アミノ-7 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} - 1 - (3-フルオロベンジル) - 2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.26, 2.21-2.23, 2.60, 2.97, 4.21, 4.59, 5.15, 5.50, 6.86-6.97, 6.98, 7.01-7.10, 7.33-7.42, 7.47, 7.85, 8.29, 9.31, 11.59。

[0233] 実施例 12 (9) : N - {4 - [4-アミノ-7 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} - 1-エチル-2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.66分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.10, 1.32, 2.14, 2.55, 3.19, 4.18, 4.21-4.30, 7

.48, 7.52, 7.87, 8.40, 8.85, 11.81。

[0234] 実施例 1 2 (1 0) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.68分) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.11, 1.96-2.12, 2.45-2.62, 4.14, 4.88, 6.13, 7.31, 7.46-7.62, 7.85, 8.17, 8.99, 11.54。

[0235] 実施例 1 2 (1 1) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - シクロブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.68分) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.12, 1.71-1.98, 2.01-2.10, 2.39-2.58, 2.79-2.95, 3.08-3.20, 4.15, 4.89, 5.01, 6.14, 7.33, 7.50, 7.86, 8.17, 8.83, 11.68。

[0236] 実施例 1 2 (1 2) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.67分) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0.46-0.63, 1.12, 2.11-2.25, 2.51-2.64, 3.29, 4.15, 4.24, 4.89, 6.15, 7.33, 7.50, 7.87, 8.17, 8.90, 11.79。

[0237] 実施例 1 2 (1 3) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.62分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.12, 1.17, 1.63, 2.08-2.22, 2.45-2.64, 3.21-3.37, 4.15, 4.65, 4.89, 5.28, 6.15, 7.33, 7.50, 7.89, 8.17, 8.91, 11.53
。

[0238] 実施例 1 2 (1 4) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 2' , 5' - ジオキソ - 1' - フェニル - 2' , 5' , 6' , 8' - テトラヒドロ - 1' H - スピロ [シクロブタン - 1, 7' - キノリン] - 3' - カルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.11, 1.70-1.95, 2.71, 2.75, 4.14, 4.88, 6.13, 7.31, 7.48, 7.54-7.74, 7.84, 8.17, 8.95, 11.54。

[0239] 実施例 1 2 (1 5) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.72分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.12, 1.83-1.99, 2.08-2.25, 2.44-2.62, 2.88-3.07, 3.11-3.25, 4.15, 4.58, 4.89, 6.14, 7.33, 7.49, 7.87, 8.17, 8.88, 11.65。

[0240] 実施例 1 2 (1 6) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - ペンタニル) - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.73分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.87, 1.12, 1.92-2.08, 2.09-2.22, 2.28-2.45, 2.50-2.61, 4.15, 4.44, 4.89, 6.14, 7.33, 7.50, 7.86, 8.17, 8.92, 11.75。

[0241] 実施例 1 2 (1 7) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2

ーメチルプロピル)ー7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル]フェニル}ー2, 5-ジオキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ー1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.62分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.12, 1.70-1.82, 2.08-2.22, 2.46-2.60, 2.86-3.09, 3.23-3.33, 3.47-3.60, 3.95-4.08, 4.15, 4.59-4.78, 4.89, 6.14, 7.33, 7.50, 7.88, 8.17, 8.88, 11.73。

[0242] 実施例 12 (18) : N- {4- [4-アミノ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ー7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル]フェニル}ー6, 6-ジメチル-2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.77分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.11, 1.18, 1.84-1.98, 2.45-2.60, 4.14, 4.88, 6.13, 7.31, 7.48, 7.56-7.70, 7.85, 8.17, 9.00, 11.60。

[0243] 実施例 12 (19) : N- {4- [4-アミノ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ー7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル]フェニル}ー2, 5-ジオキソ-1-フェニル-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.71分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.11, 1.66-1.90, 2.62-2.81, 4.14, 4.87, 6.13, 7.31, 7.47, 7.52-7.71, 7.84, 8.16, 8.83, 11.66。

[0244] 実施例 12 (20) : N- {4- [4-アミノ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ー7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル]フェニル}ー2', 5'-ジオキソ-1'-フェニル-2', 5', 6', 8'-テトラヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 7'-キノリン]ー3'-カルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.74分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.39-0.49, 1.11, 2.47, 2.51, 4.14, 4.88, 6.12, 7.31, 7.47-7.69, 7.85, 8.17, 9.03, 11.56。

[0245] 実施例 1 2 (2 1) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - シクロプロピル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.66分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.92-1.00, 1.10, 1.22-1.31, 2.09, 2.42-2.60, 3.10-3.21, 3.29, 4.17, 7.45-7.54, 7.86, 8.36, 8.79, 11.75。

[0246] 実施例 1 2 (2 2) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.67分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.11, 2.10-2.28, 2.53-2.65, 3.17-3.58, 4.14, 4.42-4.53, 4.55-4.70, 4.88, 5.26-5.36, 5.74-5.90, 6.00-6.20, 7.28-7.52, 7.73-7.83, 8.16, 8.94, 11.45。

[0247] 実施例 1 3 : 3 - (4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンタノール

tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートの代わりに、シクロペンタン-1, 3-ジオール (CAS登録番号 : 59719-74-3) 、 および 4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ-[2, 3-d]ピリミジンを用いて、実施例 7 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (530mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.75-1.82, 1.94-2.01, 2.16-2.21, 2.36-2.43, 4.25-4.29, 4.98, 5.26-5.30, 8.14, 8.63。

[0248] 実施例 1 4 : 4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロシクロペンチル) - 5 - ヨー

ド-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン

実施例 13 で製造した化合物 (470mg) のジクロロメタン溶液 (25mL) に、-5℃でビス (2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (0.3mL) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 → 100 : 40) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (368mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.98-2.06, 2.09-2.43, 2.45-2.53, 2.53-2.64, 5.28-5.32, 5.35-5.44, 7.38, 8.61。

[0249] 実施例 15 : N- {5- [4-アミノ-7- (3-フルオロシクロペンチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] -2-ピリジニル} -2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

実施例 14 で製造した化合物、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) ピリジン-2-アミンおよび実施例 5 で製造した化合物を用いて、実施例 2 → 実施例 6 → 実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (7.3mg) を得た。

TLC : Rf 0.39 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.08, 2.22-2.51, 2.63, 5.21, 5.43, 6.96, 7.24, 7.60, 7.80, 8.29, 8.38, 8.44, 9.31, 11.90。

[0250] 実施例 15 (1) : N- {4- [4-アミノ-7- (3-フルオロシクロペンチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} -2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例 14 で製造した化合物、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) アニリンおよび実施例5で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例15と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 4.15分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.88-2.01, 2.24-2.43, 5.23-5.43, 6.28, 6.72, 7.44-7.60, 7.79, 8.11, 8.13, 8.59, 12.03。

[0251] 実施例16 : N-[4-(4-アミノ-7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

実施例3で製造した化合物の代わりに、5-(4-アミノフェニル)-7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンおよび実施例5で製造した化合物を用いて、実施例6と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物(178mg)を得た。

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ -0.03, 0.93, 2.11, 2.59, 3.57, 5.10, 5.59, 7.07, 7.27, 7.44, 7.64, 7.78, 8.32, 9.33, 11.43。

[0252] 実施例17 : N-[4-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

アルゴン雰囲気下、実施例16で製造した化合物(150mg)のジクロロメタン溶液(2mL)に、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、室温で3時間攪拌した。その後、溶媒を減圧留去した。これに28%アンモニア水(2mL)を加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル : メタノール = 7 : 3)によって精製し、下記物性値を有する標題化合物(81.9mg)を得た。

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.98, 2.45, 6.00, 7.21, 7.44, 7.64, 7.78, 8.08, 8.94, 11.50, 11.75。

[0253] 実施例 18 : エチル 3-アニリノ-3-オキソプロパノアート

300 mL の 3 径ナスフラスコにアニリン (3.1 g)、4-ジメチルアミノピリジン (0.61 g)、トリエチルアミン (5.1 mL)、ジクロロメタン (25 mL) を加えた後、氷浴下においてエチルマロニルクロライド (5.0 g) のジクロロメタン (25 mL) 溶液を 20 分かけて滴下した。そのまま 30 分間攪拌した後、水を加え、ジクロロメタンを減圧留去した。残渣を酢酸エチルで抽出した後、1 N 塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 \rightarrow 1 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.8 g) を得た。

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32, 3.47, 4.26, 7.13, 7.35, 7.55, 9.22。

[0254] 実施例 19 : 6-メチル-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボン酸

200 mL のナスフラスコに実施例 18 で製造した化合物 (5.8 g)、(E)-4-メトキシ-3-ブテン-2-オン (3.1 g)、20% ナトリウムエトキシサドのエタノール溶液 (11.4 g)、メタノール (30 mL) を加えた。16 時間加熱還流した後、室温まで放冷し、溶媒を減圧留去した。続いて得られた残渣に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL)、メタノール (30 mL) を加えて室温で 23 時間攪拌させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで洗浄した後、5 N 塩酸で水層を pH = 3~4 とした。析出した粉末をろ取、乾燥することで下記物性値を有する標題化合物 (3.0 g) を得た。

TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.15, 6.54, 7.24, 7.63, 8.51, 14.0。

[0255] 実施例 20 : メチル 6-メチル-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキシラート

200 mL のナスフラスコに実施例 19 で製造した化合物 (2.9 g)、メタノール (29 mL)、酢酸エチル (29 mL)、トリメチルシリルジアゾメタンを加えた。溶媒を減圧留去することで下記物性値を有する標題化合物 (2.9 g) を得た。

TLC : Rf 0.34 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.04, 3.88, 6.22, 7.18, 7.50, 8.20。

[0256] 実施例 21 : メチル 5-ブロモ-6-(ブロモメチル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキシラート

100 mL のナスフラスコに実施例 20 で製造した化合物 (2 g)、N-ブロモスクシンイミド (3.1 g)、過酸化ベンゾイル (40 mg)、四塩化炭素 (36 mL) を加えて 80 °C で 6 時間加熱した。室温に戻した後、反応液から沈殿物を除去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチル、ヘキサンで洗浄することで下記物性値を有する標題化合物 (2.9 g) を得た。

TLC : Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.89, 4.14, 7.29, 7.54, 8.33。

[0257] 実施例 22 : メチル 6-[(ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}アミノ)メチル]-5-ブロモ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキシラート

100 mL のナスフラスコに実施例 21 で製造した化合物 (2.5 g)、ジ-tert-ブチルイミドジカルボナート (Boc_2NH) (1.6 g)、炭酸カリウム (1.7 g)、DMF (30 mL) を加えた。室温で 4 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 \rightarrow 1 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (2.9 g) を得た。

TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.40, 3.88, 4.67, 7.20, 7.47, 8.34。

[0258] 実施例 23 : 6-[(ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カ

ルボニル} アミノ) メチル] -5-ブロモ-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボン酸

100mLのナスフラスコに実施例22で製造した化合物(2.9g)、2N水酸化ナトリウム水溶液(14mL)、メタノール(14mL)を加えて30分間攪拌させた。反応液に1N塩酸を加え析出した粉末をろ取、乾燥することで下記物性値を有する標題化合物(2.3g)を得た。

TLC: Rf 0.57 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.42, 4.69, 7.26, 7.59, 8.67, 13.77。

[0259] 実施例24: ビス(2-メチル-2-プロパニル) [(5-{[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]カルバモイル}-3-ブロモ-6-オキソ-1-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2-ピリジニル)メチル]イミドジカルボナート

アルゴン雰囲気下、4-クロロ-5-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンおよび4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを用いて実施例3で製造した化合物(656mg)、および実施例23で製造した化合物(300mg)のDMF溶液(3mL)に、HATU(620mg)、DIPEA(0.54mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に重層水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物(850mg)を得た。

TLC: Rf 0.25 (ヘキサン:酢酸エチル=3:7) ;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.43, 3.83, 5.07, 6.91, 7.23-7.34, 7.41, 7.51-7.64, 7.77, 8.33, 8.80。

[0260] 実施例25: 6-(アミノメチル)-N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

アルゴン雰囲気下、実施例24で製造した化合物(850mg)のTHF:エタノール:DMF(100mL、1:1:1)溶液に、5M塩酸(20mL)、水

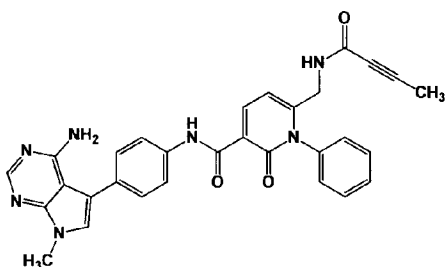
酸化パラジウム (1.4 g) を加え、水素雰囲気下、50 °C で6時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで洗浄することにより、下記物性値を有する標題化合物 (340 mg) を得た。

TLC : R_f 0.15 (酢酸エチル:メタノール=8:2) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.62, 3.82, 6.95, 7.40, 7.45, 7.60-7.86, 8.62, 8.88, 11.87。

[0261] 実施例 26 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - [(2 - ブチノイルアミノ) メチル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

[0262] [化24]



[0263] アルゴン雰囲気下、実施例 25 で製造した化合物 (150 mg) の DMF 溶液 (1.5 mL) に、2-ブチン酸 (0.034 mL)、HATU (159 mg)、DIPPEA (0.14 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に重層水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 → 80 : 20、NHシリカ) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (23 mg) を得た。

TLC : R_f 0.25 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.98, 3.71, 3.82, 6.05, 6.57, 7.27, 7.40, 7.60, 7.75, 8.12, 8.57, 9.10, 11.88。

[0264] 実施例 27 : 3-ブロモ-1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-2

(1H) -ピリジノン

ジクロロメタン (30 mL) に、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン (1.0 g)、フェニルホウ酸 (1.1 g)、ジアセトキシ銅 (I) (1.5 g)、ピリジン (5.0 mL) および4Åモレキュラーシーブス (1.0 g) を加えて、酸素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し不溶固体を除去した後、ジクロロメタン (30 mL) を加えて希釈し、有機層を水洗 (3×10 mL) した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮により溶媒を留去した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=100:0→25:75) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36-7.39, 7.48-7.53, 7.75-7.77, 7.94。

[0265] 実施例 28: メチル 2-オキソ-1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキシラート

実施例 27 で製造した化合物 (250 mg) を DMF (8.0 mL) 及びメタノール (8.0 mL) の混合溶媒に溶解させ、反応容器内を窒素雰囲気下、10分間脱気した。酢酸パラジウム (I) (36 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (88 mg) およびトリエチルアミン (0.33 mL) を加えて、一酸化炭素雰囲気下 (100 psi)、90°C で16時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し不溶固体を除去した後、ジクロロメタンを加えて希釈した。得られた溶液を10%クエン酸水溶液で洗浄し、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮により溶媒を留去し、下記物性値を有する標題化合物 (140 mg) を得た。得られた化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.39, 7.33-7.41, 7.45-7.58, 7.93-7.97, 8.35。

[0266] 実施例 29: 2-オキソ-1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボン酸

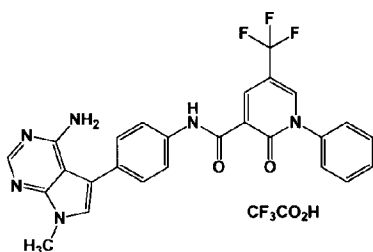
実施例 28 で製造した化合物 (100 mg) を THF (2 mL) に溶解させ、

ナトリウムトリメチルシラノラート (38 mg) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応溶液をろ過し、得られた沈殿物をTHFで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (45 mg) を得た。得られた化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

MS (M+H) : 284。

[0267] 実施例30 : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2-オキソ-1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド トリフルオロアセタート

[0268] [化25]



[0269] 実施例3で製造した化合物 (21 mg)、および実施例29で製造した化合物 (25 mg) を用いて、実施例6と同様の目的の操作に付し、逆相クロマトグラフィー (トリフルオロ酢酸およびアセトニトリルの混合溶媒) にて精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (40 mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.83 分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.83, 7.44-7.49, 7.57-7.62, 7.85, 8.41, 8.63, 8.76-8.79, 11.67。

[0270] 実施例30 (1) ~ 30 (6)

4-クロロ-5-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、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)アニリンまたはその代わりに相当するボロン酸誘導体、および実施例29で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用

いて、実施例2→実施例6→実施例3と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

[0271] 実施例30(1) : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-2-オキソ-1-[(1S)-1-フェニルエチル]-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.79 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.18, 3.84, 5.10, 6.45, 6.55, 6.94, 7.31-7.38, 7.39-7.44, 7.46, 7.86, 8.35, 8.61, 12.20。

[0272] 実施例30(2) : N-[5-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-ピリジニル]-2-オキソ-1-[(1S)-1-フェニルエチル]-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.75 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.80, 3.86, 5.01, 6.43, 6.58, 6.98, 7.32-7.46, 7.83, 8.36, 8.45, 8.51, 8.58, 12.72。

[0273] 実施例30(3) : N-{5-[4-アミノ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-2-ピリジニル}-5-シクロプロピル-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.66-0.71, 0.94-1.00, 1.25, 1.77-1.86, 4.21, 4.38, 5.06, 7.01, 7.39-7.57, 7.82, 8.30, 8.41-8.45, 8.51, 12.54。

[0274] 実施例30(4) : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-5-シクロプロピル-2-オキソ-1-[(1S)-1-フェニルエチル]-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.89 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.53-0.59, 0.84-0.92, 1.65-1.70, 1.80, 3.84, 5.09, 6.55, 6.94, 7.23, 7.32-7.43, 7.46, 7.86, 8.34, 8.35, 12.33。

[0275] 実施例 30 (5) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 5 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.89分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.52-0.59, 0.85-0.91, 1.64-1.72, 1.79, 3.86, 5.00, 6.58, 6.99, 7.25, 7.34-7.44, 7.83, 8.31, 8.37, 8.45, 8.51, 12.86。

[0276] 実施例 30 (6) : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 1 - (3 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.75分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.84, 5.09, 5.27, 6.53, 6.93, 7.07, 7.36, 7.46, 7.59, 7.84, 8.34, 8.67, 12.02。

[0277] 実施例 31 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

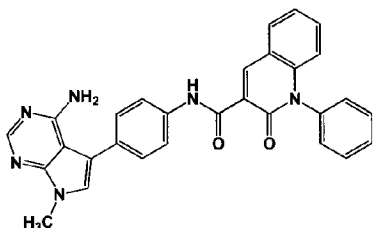
実施例 6 で製造した化合物 (100 mg) を THF (10 mL) に溶解させ、0 °C で攪拌しながら 1 mol / L 水素化アルミニウムリチウムの THF 溶液 (0.45 mL) を加えた後、反応溶液を室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に酒石酸ナトリウム水溶液を加えて、水層を 10% 含有メタノールのジクロロメタン溶液で 3 回抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮により溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリル及びメタノールで洗浄して、下記物性値を有する標題化合物 (11 mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.70 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.69–1.79, 1.85–1.92, 2.17–2.27, 3.83, 4.85, 5.08, 6.90, 7.19–7.40, 7.41, 7.57–7.62, 7.79, 8.33, 8.81, 11.85。

[0278] 実施例 3 2 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

[0279] [化26]



[0280] 実施例 3 で製造した化合物、フェニルホウ酸および 3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの代わりにエチル 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシラート (C A S 登録番号 : 85870-47-9) を用いて、実施例 2 7 → 実施例 2 3 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (39 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.84 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.73, 6.07, 6.63, 7.30, 7.39–7.48, 7.60–7.71, 7.84, 8.15, 8.17, 9.15, 11.98。

[0281] 実施例 3 3 : メチル 2 - オキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキシラート

2 - オキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (C A S 登録番号 : 64500-54-5) (1.0 g) のメタノール溶液 (10 m L) に、塩化チオニル (0.8 m L) を加えて、 0°C で 10 分間攪拌した。反応液を室温に戻し、一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび酢酸エチル (1 : 1) の混合溶液で希釈し、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過し、濃縮後、下記物性値を有する標題化

物 (0.75 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.65-1.67, 2.42-2.54, 3.27-3.29, 3.71, 7.82, 11.79。

[0282] 実施例 3 4 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

実施例 3 3 で製造した化合物を用いて、実施例 3 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (30 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.84 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.77-1.81, 2.23, 2.72, 3.83, 5.08, 6.90, 7.39-7.42, 7.59, 7.58-7.61, 7.79, 8.33, 8.51, 12.00。

[0283] 実施例 3 5 : エチル 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシラート

2 - アミノ - 3 - ホルミルピリジン (CAS 登録番号 : 7521-41-7) (1.0 g) をエタノール (20 mL) に溶解させ、マロン酸ジエチル (3.4 mL) 、ピペリジン (2.4 mL) および酢酸 (0.052 mL) を加えて、18 時間還流させた。反応溶液を室温まで放冷した後、減圧濃縮により溶媒を留去した。得られた残渣を水で洗浄することにより、下記物性値を有する標題化合物 (1.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.43, 4.45, 7.26-7.29, 8.04, 8.47, 8.87, 12.24。

[0284] 実施例 3 6 : エチル 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシラート

実施例 3 5 で製造した化合物を用いて、実施例 2 7 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (540 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.40, 4.42, 7.20, 7.27-7.28, 7.47-7.51, 7.54-7.59, 8.02, 8.47, 8.53。

[0285] 実施例 3 7 : 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

実施例 36 で製造した化合物を用いて、実施例 23 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (400mg) を得た。

MS (M+H) : 267。

[0286] 実施例 38 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 3 で製造した化合物および実施例 37 で製造した化合物を用いて、実施例 6 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (100mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.73 分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3.83, 5.09, 6.93, 7.31-7.35, 7.46, 7.68-7.57, 7.83, 8.21, 8.34, 8.62, 9.14, 11.85。

[0287] 実施例 38 (1) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 37 で製造した化合物、実施例 11 で製造した化合物および 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリンを用いて、実施例 2 → 実施例 3 → 実施例 6 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.73分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.25, 4.21, 4.55, 5.15, 6.97, 7.32-7.35, 7.47, 7.57-7.68, 7.84, 8.20, 8.29, 8.61, 9.14, 11.86。

[0288] 実施例 39 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 3 で製造した化合物および 2 - アミノ - 3 - ホルミルピリジンの代わりに 4 - アミノ - 3 - ホルミルピリジンを用いて、実施例 35 → 実施例 2

7 → 実施例 2 3 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (45 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.69 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.84, 5.08, 6.63, 6.93, 7.34, 7.46, 7.64-7.73, 7.82, 8.34, 8.55, 9.10, 9.24, 11.65。

[0289] 実施例 3 9 (1) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 3 9 で製造した化合物、実施例 1 1 で製造した化合物および 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリンを用いて、実施例 2 → 実施例 3 → 実施例 6 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.68 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.08, 4.12, 4.85, 6.12, 6.54, 7.29, 7.46-7.53, 7.62-7.73, 7.86, 8.14, 8.55, 9.24, 9.31, 11.69。

[0290] 実施例 4 0 : 4 - クロロ - 7 - { c i s - 3 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロブチル } - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラートの代わりに、 t r a n s - 3 - ベンジロキシメチルシクロブタノールを用いて、実施例 7 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (65 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.33-2.54, 2.62-2.70, 3.54, 4.58, 5.15-5.43, 7.29-7.41, 7.61, 8.58。

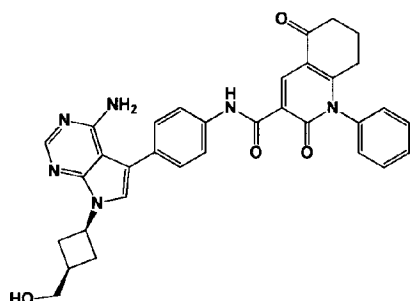
[0291] 実施例 4 1 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - { c i s - 3 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロブチル } - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

実施例40で製造した化合物、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)アニリン、および実施例5で製造した化合物を用いて、実施例2→実施例3→実施例6と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物(110mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.04-2.12, 2.28-2.68, 3.54, 4.55, 5.06, 5.16-5.29, 7.14, 7.29-7.36, 7.40, 7.61-7.69, 7.78, 8.29, 9.34, 11.43。

[0292] 実施例42: N-[4-{4-アミノ-7-[cis-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}フェニル]-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

[0293] [化27]



[0294] 実施例41で製造した化合物(110mg)を水(0.1mL)に懸濁させ、臭化水素酸(5.0mL)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、次いで炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和した。水層を酢酸エチルで抽出した後、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過した後、減圧濃縮により溶媒を留去し、下記物性値を有する標題化合物(60mg)を得た。

(LC-MS/ELSD): (保持時間: 0.71分);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.07-2.15, 2.46-2.66, 3.74, 4.13, 5.04-5.15, 5.09, 7.06, 7.27-7.31, 7.42, 7.60-7.69, 7.79, 8.30, 9.34, 11.45。

[0295] 実施例42(1)~42(4)

実施例40で製造した化合物、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)アニリン、および実施例5で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例41→実施例42と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

- [0296] 実施例42(1) : N-[4-{4-アミノ-7-[cis-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.73 分) ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.95-2.05, 2.22-2.31, 2.26-2.55, 3.48, 4.56, 5.06-5.14, 6.04, 7.45-7.58, 7.80, 8.12, 8.95, 11.49。
- [0297] 実施例42(2) : N-(4-{4-アミノ-7-[cis-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}フェニル)-1-シクロプロピル-2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.65 分) ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.92-1.01, 1.40-1.49, 2.17-2.27, 2.43-2.71, 2.98-3.07, 3.24, 3.75, 5.07-5.15, 5.47, 7.13, 7.55, 7.85, 9.17, 11.61。
- [0298] 実施例42(3) : N-(4-{4-アミノ-7-[cis-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}フェニル)-1-メチル-2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.61分) ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 2.21-2.38, 2.58-2.62, 3.16, 3.64, 3.72, 5.11-5.16, 7.43, 7.52, 7.80, 8.13, 9.04。
- [0299] 実施例42(4) : N-(4-[4-アミノ-7-[cis-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}フェニル)-1-エチル-2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7

, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.65分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.44, 2.23-2.31, 2.43-2.53, 2.55-2.70, 3.08, 3.75, 4.25-4.30, 5.07-5.11, 7.08, 7.47, 7.85, 8.31, 9.22, 11.70。

[0300] 実施例43 : 5-(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-ピリジン-2-アミン

アルゴン雰囲気下、実施例1で製造した化合物(2g)の1,4-ジオキサン溶液(20mL)に、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)ピリジン-2-アミン(1.8g)、2mol/Lのリン酸カリウム水溶液(10mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(394mg)を加え、バス温(90°C)で14時間攪拌した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)によって精製し、下記物性値を有する標題化合物(873mg)を得た。

TLC : Rf 0.11 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 3.86, 6.00, 6.49, 7.49, 7.71, 7.99, 8.62。

[0301] 実施例44 : N-[5-(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-ピリジニル]-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

アルゴン雰囲気下、実施例5で製造した化合物(240mg)のジクロロメタン溶液(2mL)に、塩化オキサリル(0.100mL)、DMF(0.100mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を減圧留去し、ジクロロメタン(2mL)、トリエチルアミン(0.161mL)、実施例43で製造した化合物(200mg)を加えて室温で2時間攪拌した。これに水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

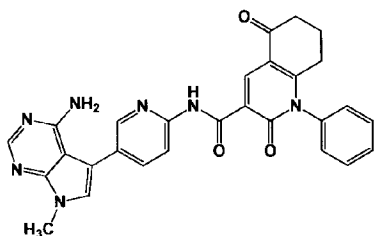
その後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：９）によって精製し、下記物性値を有する標題化合物（279mg）を得た。

TLC：Rf 0.52（酢酸エチル）；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 2.11, 2.59, 3.94, 7.09, 7.26, 7.46-7.65, 7.86, 8.41, 8.43, 8.68, 9.32, 11.90。

[0302] 実施例45：N-[5-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-ピリジニル]-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

[0303] [化28]



[0304] 実施例44で製造した化合物を実施例3と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.54（酢酸エチル：メタノール＝５：１）；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 2.11, 2.59, 3.85, 4.99, 6.96, 7.24, 7.62, 7.82, 8.36, 8.41, 8.44, 9.32, 11.91。

[0305] 実施例45(1)～45(31)

4-クロロ-5-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンまたはその代わりに相当するピロロピリミジン誘導体、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)ピリジニン-2-アミン、および実施例5で製造した化合物またはその代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例43→実施例44→実施例45と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

- [0306] 実施例 4 5 (1) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.80 分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.83, 6.63, 7.39-7.49, 7.60-7.73, 7.91-7.96, 8.18, 8.37-8.46, 9.21, 12.38。
- [0307] 実施例 4 5 (2) : N - { 5 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジニル } - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.78分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.10, 4.17, 6.64, 7.40-7.49, 7.57, 7.61-7.71, 7.94-7.98, 8.17-8.19, 8.36, 8.41-8.46, 9.21, 12.82。
- [0308] 実施例 4 5 (3) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 5 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニルカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.66-0.79, 0.88-0.96, 1.92-2.02, 3.83, 7.50-7.61, 7.65, 7.90, 7.97, 8.34, 8.39-8.43, 12.52。
- [0309] 実施例 4 5 (4) : N - { 5 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.71分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.08, 1.95-2.05, 2.52-2.56, 4.11, 4.82, 6.18, 7.37, 7.45-7.50, 7.56-7.68, 7.92, 8.14, 8.35-8.41, 8.99, 11.89。

- [0310] 実施例 4 5 (5) : 5-アセチル-N- {5- [4-アミノ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] -2-ピリジニル} -6-メチル-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.68分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.08, 2.31, 2.63, 4.14, 7.41-7.65, 7.92, 8.26, 8.37-8.40, 8.98, 12.02。
- [0311] 実施例 4 5 (6) : N- [5- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) -2-ピリジニル] -1-シクロプロピル-2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.59分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.96-1.04, 1.22-1.38, 2.08-2.22, 2.48-2.63, 3.18-3.22, 3.30-3.38, 3.79, 6.25, 7.44, 7.94, 8.21, 8.38, 8.47, 8.86, 12.14。
- [0312] 実施例 4 5 (7) : N- [5- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) -2-ピリジニル] -1-(シクロプロピルメチル)-2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.68分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.47-0.60, 1.19-1.36, 2.08-2.21, 2.53-2.63, 3.20-3.29, 3.75, 4.20, 6.21, 7.40, 7.87-7.93, 8.16, 8.35, 8.40-8.43, 8.90, 12.14。
- [0313] 実施例 4 5 (8) : N- [5- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) -2-ピリジニル] -1-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2, 5-ジオキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.71分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.80-1.94, 1.98-2.22, 2.50-2.56, 2.80-3.05, 3.19-3.28, 3.75, 4.41-4.68, 6.21, 7.41, 7.83-7.96, 8.16, 8.34, 8.40-8.43, 8.87, 12.08。

[0314] 実施例 4 5 (9) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - ペンタニル) - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.73分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.76-0.90, 1.83-2.05, 2.06-2.21, 2.22-2.40, 2.52-2.60, 3.08-3.23, 3.75, 4.35-4.46, 6.20, 7.41, 7.87-7.93, 8.17, 8.35, 8.40-8.43, 8.91, 12.12。

[0315] 実施例 4 5 (10) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 1 - (3 - フルオロベンジル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.71分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.00-2.14, 2.51-2.59, 2.99-3.12, 3.75, 5.55, 6.21, 7.05-7.21, 7.35-7.48, 7.86-7.93, 8.16, 8.36, 8.40-8.43, 8.95, 12.04。

[0316] 実施例 4 5 (11) : N - {5 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジニル} - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.66分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.07, 1.92-2.10, 2.52-2.57, 4.11, 4.84, 6.21, 7.36, 7.43-7.61, 7.88-7.94, 8.14, 8.35, 8.39-8.41, 8.98, 11.87。

[0317] 実施例 4 5 (12) : N - {5 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル]

− 2 −ピリジニル} − 1 −シクロブチル − 2, 5 −ジオキソ − 1, 2, 5, 6, 7, 8 −ヘキサヒドロ − 3 −キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.66分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.08, 1.67-1.92, 1.96-2.12, 2.44-2.61, 2.69-2.94, 3.03-3.16, 4.12, 4.86, 4.90-5.08, 6.22, 7.37, 7.87-7.96, 8.15, 8.36, 8.42-8.45, 8.84, 12.08。

[0318] 実施例 4 5 (1 3) : N − {5 − [4 −アミノ − 7 − (2 −ヒドロキシ − 2 −メチルプロピル) − 7 H −ピロロ [2, 3 − d] ピリミジン − 5 −イル] − 2 −ピリジニル} − 1 − (2, 2 −ジメチルプロピル) − 2, 5 −ジオキソ − 1, 2, 5, 6, 7, 8 −ヘキサヒドロ − 3 −キノリンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.71分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.00, 1.08, 2.01-2.18, 2.53-2.64, 3.14-3.24, 4.12, 4.16-4.44, 4.86, 6.21, 7.36, 7.87-7.95, 8.15, 8.36, 8.42-8.45, 8.90, 12.12。

[0319] 実施例 4 5 (1 4) : N − {5 − [4 −アミノ − 7 − (2 −ヒドロキシ − 2 −メチルプロピル) − 7 H −ピロロ [2, 3 − d] ピリミジン − 5 −イル] − 2 −ピリジニル} − 1 − (3 −ヒドロキシ − 3 −メチル − 2 −ブタニル) − 2, 5 −ジオキソ − 1, 2, 5, 6, 7, 8 −ヘキサヒドロ − 3 −キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.61分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.07, 1.15, 1.27, 1.59, 2.03-2.09, 2.50-2.60, 3.10-3.18, 4.11, 4.62, 4.85, 5.19, 6.21, 7.36, 7.90-7.93, 8.14, 8.34, 8.41-8.43, 8.92, 11.92。

[0320] 実施例 4 5 (1 5) : N − {5 − [4 −アミノ − 7 − (2 −ヒドロキシ − 2 −メチルプロピル) − 7 H −ピロロ [2, 3 − d] ピリミジン − 5 −イル] − 2 −ピリジニル} − 2' , 5' −ジオキソ − 1' −フェニル − 2' , 5' , 6' , 8' −テトラヒドロ − 1' H −スピロ [シクロプロパン − 1, 7' −キノリン] − 3' −カルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.70分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.35-0.39, 0.40-0.44, 1.06, 2.43, 2.46, 4.10, 4.83, 6.20, 7.35, 7.43-7.47, 7.56-7.64, 7.88-7.92, 8.13, 8.34-8.39, 9.01, 11.87。

[0321] 実施例 4 5 (16) : N - {5 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジニル} - 2' , 5' - ジオキソ - 1' - フェニル - 2' , 5' , 6' , 8' - テトラヒドロ - 1' H - スピロ [シクロブタン - 1, 7' - キノリン] - 3' - カルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.74分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.06, 1.62-1.95, 2.67, 2.71, 4.10, 4.83, 6.20, 7.35, 7.48-7.51, 7.58-7.63, 7.88-7.92, 8.13, 8.35, 8.36-8.39, 8.93, 11.86。

[0322] 実施例 4 5 (17) : N - {5 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジニル} - 6, 6 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.74分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.06, 1.13, 1.81-1.90, 2.43-2.52, 4.10, 4.83, 6.20, 7.35, 7.50-7.67, 7.88-7.92, 8.13, 8.35, 8.37-8.39, 8.99, 11.91。

[0323] 実施例 4 5 (18) : N - {5 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジニル} - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 3 - カルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.67分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.06, 1.63-1.75, 1.75-1.83, 2.62-2.67, 2.71-2.75, 4.10, 4.83, 6.20, 7.35, 7.46-7.50, 7.56-7.67, 7.87-7.91, 8.13, 8.35

, 8.36-38, 8.80, 11.96。

[0324] 実施例 4 5 (19) : N - { 5 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジニル } - 1 - (3 - フルオロベンジル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.70分) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.07, 2.01-2.11, 2.49-2.58, 3.00-3.07, 4.11, 4.84, 5.54, 6.20, 7.08-7.19, 7.36, 7.37-7.46, 7.90-7.93, 8.14, 8.36, 8.41-8.42, 8.94, 12.03。

[0325] 実施例 4 5 (20) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.67分) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.00-2.27, 2.53-2.65, 3.20-3.51, 3.73, 4.38-4.49, 4.50-4.66, 5.22-5.32, 5.74-5.85, 6.17, 7.21-7.39, 7.84-88, 8.14, 8.26-8.35, 8.92, 11.82。

[0326] 実施例 4 5 (21) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニルカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.81分) ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.77-1.79, 1.90-1.93, 2.23-2.27, 4.99, 5.19-5.24, 6.60, 7.05, 7.41-7.49, 7.53-7.58, 7.67, 7.82, 8.33, 8.42-8.45, 8.74。

[0327] 実施例 4 5 (22) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 7 , 7 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド
TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.96, 2.45, 3.73, 6.19, 7.38, 7.44, 7.62, 7.88, 8.14, 8.31, 8.36, 8.95, 11.86。

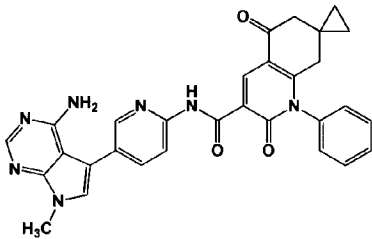
[0328] 実施例 4 5 (2 3) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.12, 2.59, 3.85, 5.06, 6.96, 7.30, 7.82, 8.35, 8.40, 8.43, 9.29, 11.83。

[0329] 実施例 4 5 (2 4) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 2' , 5' - ジオキソ - 1' - フェニル - 2' , 5' , 6' , 8' - テトラヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 7' - キノリン] - 3' - カルボキサミド

[0330] [化29]



[0331] T L C : R f 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.11-2.24, 2.60, 2.96, 3.84, 5.10, 5.50, 6.86-6.97, 7.02-7.11, 7.33-7.42, 7.46, 7.71, 8.35, 9.31, 11.58。

[0332] 実施例 4 5 (2 5) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 2' , 5' - ジオキソ - 1' - フェニル - 2' , 5' , 6' , 8' - テトラヒドロ - 1' H - スピロ [シクロブタン - 1 , 7' - キノリン] - 3' - カルボキサミド

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.75-1.92, 2.64, 2.72, 3.84, 4.97, 6.95, 7.25, 7.63, 7.81, 8.35, 8.39, 8.43, 9.27, 11.88。

[0333] 実施例 4 5 (26) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル、NHシリカ) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 12.12, 8.91, 8.42, 8.36, 8.17, 7.86-7.94, 7.40, 6.11-6.30, 4.07-4.48, 3.75, 3.11-3.25, 2.54-2.64, 1.98-2.19, 1.00。

[0334] 実施例 4 5 (27) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 3 - カルボキサミド

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル、NHシリカ) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 11.97, 8.82, 8.31-8.40, 8.16, 7.84-7.93, 7.53-7.71, 7.45-7.52, 7.39, 6.04-6.32, 3.74, 2.70-2.81, 2.60-2.69, 1.59-1.87。

[0335] 実施例 4 5 (28) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.68分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.04, 2.80, 3.83, 4.98, 6.25, 6.94, 7.21, 7.48-7.58, 7.77, 8.34-8.40, 12.44。

[0336] 実施例 4 5 (29) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 1 - シクロブチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.67分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.65-1.94, 1.97-2.14, 2.53-2.60, 2.74-2.93, 3.02-3.14, 3.75, 4.83-5.09, 6.21, 7.41, 7.86-7.94, 8.17, 8.34, 8.40-8.45, 8.84, 12.08。

[0337] 実施例 4 5 (30) : N - { 5 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジニル } - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.66分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.06, 2.01-2.27, 2.49-2.64, 3.20-3.50, 4.10, 4.38-4.46, 4.51-4.64, 4.84, 5.21-5.33, 5.74-5.84, 6.17, 7.21-7.39, 7.86-7.90, 8.13, 8.29, 8.36, 8.92, 11.82。

[0338] 実施例 4 5 (31) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニルカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.67分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 3.93, 6.74, 7.42-7.52, 7.52-7.65, 7.92-7.97, 7.99, 8.34, 8.39-8.55, 8.72。

[0339] 実施例 4 6 : ジエチル [(2 E) - 3 - エトキシプロポ - 2 - エン - 1 - イルジエン] プロパンジアート

1, 1, 3, 3 - テトラエトキシプロパン (CAS登録番号 : 102-52-3) (1000mg)、ジエチルマロアート (680mg) および臭化亜鉛 (300mg) を無水酢酸 (20mL) に溶解させ、60°Cで2時間攪拌した。反応溶液を氷水に入れて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮により溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 0 \rightarrow 70 : 30) によって粗精製し、標題化合物を含む粗生成物 (600mg) を得て、そのまま次

の反応に用いた。

[0340] 実施例 4 7 : ジエチル { (2 E) - 3 - [(フェニルシクロプロピル) アミノ] プロポ- 2 - エン- 1 - イリデン } プロパンジオアート

実施例 4 6 で製造した化合物 (600 m g) および 1 - フェニルシクロプロパンアミン (150 m g) を n - ブタノール (10 m L) に溶解させ、 9 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮することで、下記物性値を有する標題化合物を含む粗生成物 (300 m g) を得て、精製せずに次の反応に用いた。

MS (M+H) : 330。

[0341] 実施例 4 8 : エチル 2 - オキソ- 1 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン- 3 - カルボキシラート

実施例 4 7 で製造した化合物 (200 m g) を n - ブタノール (5 m L) に溶解させ、ナトリウムエトキシド (82 m g) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を氷水に入れて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮により溶媒を留去し、下記物性値を有する標題化合物を含む粗生成物 (150 m g) を得て、精製せずに次の反応に用いた。

MS (M+H) : 284。

[0342] 実施例 4 9 : N - [4 - (4 - アミノ- 7 - メチル- 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン- 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ- 1 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 1 , 2 - ジヒドロ- 3 - ピリジンカルボキサミド

実施例 4 8 で製造した化合物 (150 m g) および実施例 3 で製造した化合物 (50 m g) を用いて、実施例 2 3 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (40 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.65 分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.41-2.72, 3.74, 5.03, 5.04-5.16, 6.59, 7.12, 7.39-7.46, 7.48-7.60, 7.67, 7.81, 8.32, 8.40-8.49, 8.73, 12.42。

[0343] 実施例 5 0 : メチル 1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 2 - オキソ- 1 , 2 - ジヒドロピリジン- 3 - カルボキシラート

メチル 2-オキソ-2H-ピラン-3-カルボキシラート (CAS登録番号: 25991-27-9) (500mg) を THF (100mL) に溶解させ、2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン (340mg) を加えて、室温で3時間攪拌した。次いで、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (860mg) および N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (400mg) を加えて、室温で48時間攪拌した。反応溶液に1mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮で溶媒を留去した。得られた残渣を水で洗浄することにより、下記物性値を有する標題化合物 (0.60g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.99, 3.88, 3.98, 6.18, 7.74, 8.13。

[0344] 実施例 5 1: N-[4-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンおよびシクロペンタノールを用いて実施例7→実施例2にしたがって製造した4-(4-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-イル)アニリン (200mg)、ならびに実施例50で製造した化合物 (140mg) を用いて、実施例49→実施例3と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (290mg) を得た。

(LC-MS/ELSD): (保持時間: 4.43分);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.04, 1.77-1.81, 1.89-1.93, 2.22-2.29, 3.99, 5.08, 5.18-5.25, 6.46, 7.02, 7.47, 7.51, 7.85, 8.32, 8.64, 12.17。

[0345] 実施例 5 1 (1) ~ 5 1 (20)

4-(4-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-イル)アニリンまたはその代わりに相当するピロロピリミジン誘導体、および実施例50の代わりに相当するエステル誘導体を用いて、実施例51と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た

。

[0346] 実施例 5 1 (1) : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 1 - イソブチル
- 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 4.36分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.00, 1.74-1.80, 1.85-1.93, 2.22-2.31, 3.90, 5.07,
5.18-5.26, 6.49, 7.03, 7.44-7.48, 7.51, 7.84-7.86, 8.32, 8.65, 12.14

。

[0347] 実施例 5 1 (2) : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 1 - イソプロピ
ル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 4.29分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.46, 1.76-1.82, 1.84-1.93, 2.22-2.29, 5.09, 5.16-
5.26, 5.36-5.44, 6.56, 7.03, 7.45-7.48, 7.64, 7.83-7.87, 8.33, 8.63,
12.23。

[0348] 実施例 5 1 (3) : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 1 - (3 - メチ
ル - 2 - ブタニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボ
キサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 4.40分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.84, 1.08, 1.42, 1.75-2.01, 2.22-2.29, 4.98-5.08,
5.10, 5.18-5.26, 6.54, 7.03, 7.46, 7.54, 7.85, 8.32, 8.62, 12.20。

[0349] 実施例 5 1 (4) : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 2
H - 1 , 4' - ビピリジン - 3 - カルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.73分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.72-1.89, 1.95-2.05, 2.08-2.25, 5.04-5.12, 6.05
, 6.78, 7.40, 7.46, 7.67, 7.79, 8.13-8.16, 8.61, 8.81, 11.84。

- [0350] 実施例 5 1 (5) : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 2 H - 1 , 3 ' - ビピリジン - 3 - カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.75分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.69-1.71, 1.87-1.99, 2.13-2.18, 5.10-5.58, 6.80, 7.49, 7.65-7.67, 7.74, 7.83, 8.05, 8.08, 8.17, 8.62, 8.77, 11.93。
- [0351] 実施例 5 1 (6) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジんカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.66分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 2.17-2.20, 2.46, 2.53-2.63, 3.35, 4.82-4.89, 5.20, 6.59, 7.09, 7.28-7.39, 7.42, 7.63, 7.82, 8.30, 8.75, 12.02。
- [0352] 実施例 5 1 (7) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジんカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.57分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 2.09, 2.23-2.29, 2.37, 3.01-3.04, 4.70-4.79, 5.10, 6.61, 7.04, 7.25-7.30, 7.40-7.45, 7.62, 7.81, 8.32, 8.77, 11.89。
- [0353] 実施例 5 1 (8) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジんカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.63分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 2.09, 2.23-2.29, 2.36, 3.01-3.04, 4.72-4.76, 5.10, 6.65, 7.03, 7.45, 7.61-7.82, 8.31, 8.79, 11.80。
- [0354] 実施例 5 1 (9) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペ

リジニル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル } - 1 - (3-メチルフェニル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.63分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.12-2.22, 2.22-2.39, 2.46, 2.49-2.69, 3.22-3.41, 4.77-4.89, 6.60, 7.07, 7.20-7.23, 7.33-7.35, 7.41-7.49, 7.63, 7.84, 8.27, 8.76, 12.01。

[0355] 実施例 5 1 (10) : N - {4 - [4-アミノ-7 - (1-メチル-4-ペリジニル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル } - 1 - (2-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.57分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.03-2.16, 2.19-2.33, 2.37, 2.96-3.11, 4.69-4.82, 5.08, 6.63, 7.04, 7.33-7.45, 7.52-7.58, 7.82, 8.32, 8.78, 11.82。

[0356] 実施例 5 1 (11) : N - {4 - [4-アミノ-7 - (1-メチル-4-ペリジニル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル } - 1 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.63分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.03-2.14, 2.19-2.32, 2.36, 2.97-3.07, 4.67-4.81, 5.08, 6.62, 7.04, 7.31-7.36, 7.42-7.48, 7.53, 7.60, 7.82, 8.32, 8.77, 11.84。

[0357] 実施例 5 1 (12) : N - {4 - [4-アミノ-7 - (1-メチル-4-ペリジニル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル } - 1 - ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.61分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.02-2.15, 2.19-2.30, 2.36, 2.97-3.07, 4.69-4.80,

5.10, 5.29, 6.50, 7.05, 7.30-7.49, 7.59, 7.85, 8.32, 8.65, 12.10。

[0358] 実施例 5 1 (13) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.64分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.03-2.09, 2.19-2.29, 2.35, 3.01-3.04, 4.67-4.78, 5.08, 6.61, 7.03, 7.35-7.40, 7.44, 7.53-7.61, 7.81, 8.31, 8.76, 11.86

。

[0359] 実施例 5 1 (14) : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [*c i s* - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.45-2.65, 3.74, 5.04-5.13, 6.62, 7.07, 7.36-7.39, 7.44, 7.54-7.61, 7.81, 8.30, 8.76, 11.85。

[0360] 実施例 5 1 (15) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.58分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.04-2.09, 2.21-2.28, 2.31, 3.00-3.02, 4.69-4.77, 5.09, 6.63, 7.04, 7.19-7.29, 7.44, 7.52-7.63, 7.82, 8.32, 8.77, 11.86

。

[0361] 実施例 5 1 (16) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (3 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.58分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.04-2.15, 2.19-2.28, 2.35, 3.00, 4.68-4.79, 5.07, 5.20, 6.52, 7.02-7.11, 7.33-7.38, 7.46, 7.58, 7.85, 8.30, 8.67, 12.01。

[0362] 実施例 5 1 (17) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 2 - オキソ - 1 - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.61分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.81, 2.04-2.28, 2.35, 3.01, 4.68-4.79, 5.09, 6.44, 6.56, 7.05, 7.31-7.50, 7.87, 8.32, 8.61, 12.20。

[0363] 実施例 5 1 (18) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.60分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.87-1.88, 2.07-2.11, 2.23, 2.91, 4.51-4.57, 5.31, 6.06, 6.69, 7.19-7.23, 7.43-7.46, 7.79, 8.13, 8.32, 8.50, 12.12。

[0364] 実施例 5 1 (19) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.57分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.02-2.15, 2.18-2.30, 2.36, 2.95-3.07, 4.68-4.81, 5.08, 5.31, 6.50, 7.05, 7.09-7.21, 7.31-7.41, 7.42-7.54, 7.68-7.73, 7.85, 8.33, 8.64, 12.05。

[0365] 実施例 5 1 (20) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

ル} - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 -
ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.58分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.02-2.14, 2.18-2.30, 2.36, 2.97-3.07, 3.15, 4.31,
4.66-4.82, 5.09, 6.31, 7.06, 7.10-7.17, 7.27-7.34, 7.48, 7.88, 8.33,
8.61, 12.17。

[0366] 実施例 5 2 : メチル 1 - [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシラート

メチル 2 - オキソ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシラート (200 m g) および (R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエタノール (C A S 登録番号 : 56613 - 80 - 0) (190 m g) を用いて、実施例 5 0 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (280 m g) を得た。

MS (M+H) : 274。

[0367] 実施例 5 3 : メチル 1 - [(1 R) - 2 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 1 - フェニルエチル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシラート

実施例 5 2 で製造した化合物 (280 m g) およびイミダゾール (230 m g) をジクロロメタン (10 m L) に溶解させ、 t e r t - ブチルクロロジメチルシラン (140 m g) を加えて、室温で 1 6 時間攪拌した。反応溶液を氷水に入れて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮により溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 0 \rightarrow 8 0 : 2 0) によって精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (250 m g) を得た。

MS (M+H) : 388。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ -0.08, 0.01, .83, 3.92, 4.15-4.21, 4.32-4.38, 6.13, 6.35, 7.29-7.39, 7.40-7.45, 7.51, 8.15。

[0368] 実施例 5 4 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3

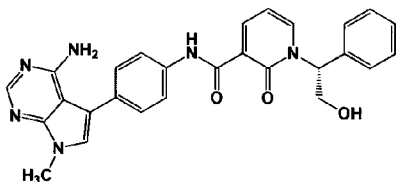
-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -1- [(1R)-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-フェニルエチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

実施例53で製造した化合物(250mg)および実施例2で製造した化合物(100mg)を用いて、実施例49→実施例3と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物(180mg)を得た。

MS (M+H) : 595。

[0369] 実施例55 : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-1-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

[0370] [化30]



[0371] 実施例54で製造した化合物(180mg)をメタノール(10mL)に溶解させ、0℃で2mol/L塩酸(3mL)を加えて、4時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:0→95:5)によって精製することにより、下記物性値を有する標題化合物(20mg)を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間:0.70分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.73, 4.04-4.13, 4.20-4.29, 5.33, 6.00-6.17, 6.20-6.27, 6.69, 7.30, 7.32-7.41, 7.43, 7.79, 8.15, 8.23, 8.50, 12.16。

[0372] 実施例56 : N-[4-(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3

-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -1- [(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

実施例52で製造した化合物を用いて、実施例23と同様の操作に付して製造した化合物(110mg)および実施例2で製造した化合物(100mg)を用いて、実施例6と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物(140mg)を得た。

MS (M+H) : 500。

[0373] 実施例57 : (2R)-2-[3-{[4-(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]カルバモイル}-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-2-フェニルエチルメタンスルフォナート

実施例56で製造した化合物(140mg)およびトリエチルアミン(0.2mL)をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、メタンスルホニルクロリド(0.06mL)を加えて、室温で16時間攪拌した。反応溶液を氷水に入れて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮により溶媒を留去することにより、下記物性値を有する標題化合物(150mg)を得た。

MS (M+H) : 579。

[0374] 実施例58 : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-1-[(1R)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例57で製造した化合物(150mg)を用いて、実施例3と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物(25mg)を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.58分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.41-3.59, 3.74, 5.95-6.17, 6.10-6.27, 6.69, 7.2

9, 7.31-7.42, 7.44, 7.79, 8.15, 8.22, 8.48, 12.17。

[0375] 実施例 59 : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [2 - (1 - ピペラジニル) エチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ - [2 , 3 - d] ピリミジンおよび *tert* - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラートの代わりに *tert* - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートを用いて、実施例 7 と同様の操作に付すことにより製造した化合物 (175 m g) 、 および実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体 (99 m g) を用いて、実施例 2 → 実施例 3 → 実施例 6 → 実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

(LC - MS / ELSD) : (保持時間 : 0.61 分) ;

¹H - NMR (CDCl₃) : δ 2.51, 2.77, 2.88, 4.34, 5.09, 6.62, 7.04, 7.41 - 7.45, 7.54 - 7.64, 7.65, 7.82, 8.31, 8.77, 11.96。

[0376] 実施例 59 (1) ~ 59 (13)

4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ - [2 , 3 - d] ピリミジン、 *tert* - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートの代わりに相当するアルコール誘導体、 および実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 59 と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

[0377] 実施例 59 (1) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド 二塩酸塩

(LC - MS / ELSD) : (保持時間 : 0.58 分) ;

¹H - NMR (CDCl₃) : δ 2.10 - 2.44, 3.07 - 3.25, 3.41 - 3.45, 4.92 - 5.06, 6.73,

7.47-7.62, 7.84, 8.12, 8.51, 8.60, 9.04-9.32, 12.08。

[0378] 実施例 5 9 (2) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (3 - ピロリジニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - フルオロフェニル} - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.62分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.24-1.31, 1.90-1.96, 2.23-2.33, 2.83-2.94, 3.16-3.19, 5.21-5.27, 6.01, 6.74, 7.36-7.46, 7.53-7.61, 7.90, 8.13-8.15, 8.60, 12.15。

[0379] 実施例 5 9 (3) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド ビス (トリフルオロ酢酸塩)

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.65分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.14-2.33, 2.40, 3.13-3.22, 3.44-3.47, 4.89-4.95, 6.72, 7.36-7.41, 7.46-7.48, 7.82, 8.09, 8.29, 8.43-8.45, 8.58, 8.74-8.77, 12.09。

[0380] 実施例 5 9 (4) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (3 - ピロリジニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド ビス (トリフルオロ酢酸塩)

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.66分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.30-2.40, 3.55-3.75, 5.47-5.54, 6.72, 7.36-7.41, 7.47, 7.73, 7.83, 8.08, 8.35, 8.58, 9.31-9.39, 12.10。

[0381] 実施例 5 9 (5) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.67分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.92-1.94, 2.08-2.11, 2.85-2.91, 3.23-3.27, 4.79-4.85, 5.08, 6.65, 7.05, 7.45, 7.61-7.75, 7.81, 8.32, 7.79, 11.80。

[0382] 実施例 5 9 (6) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド ビス (トリフルオロ酢酸塩)

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.58分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.18-2.28, 2.30-2.34, 3.45-3.47, 4.89-4.96, 6.73, 7.41-7.48, 7.60-7.63, 7.83, 8.12, 8.29, 8.40-8.43, 8.59, 8.70-8.73, 12.03。

[0383] 実施例 5 9 (7) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.65分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.85-1.97, 2.04-2.14, 2.82-2.93, 3.20-3.28, 4.76-4.85, 5.10, 6.73, 7.05, 7.36-7.40, 7.45, 7.54-7.62, 7.81, 8.32, 8.77, 11.89。

[0384] 実施例 5 9 (8) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (4 - ピペリジニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 1 - (3 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.58分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.26-2.36, 2.46, 2.49-2.63, 3.09-3.22, 3.67-3.79, 4.95-5.07, 5.57, 6.59, 7.10, 7.19-7.24, 7.32-7.37, 7.39-7.49, 7.63, 7.83, 8.28, 12.01。

[0385] 実施例 5 9 (9) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (4 - ピペリジニル) -

7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} -1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.54分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.94-2.08, 2.08-2.18, 2.87-2.99, 3.27-3.37, 4.80-4.91, 5.11, 6.63, 7.05, 7.31-7.41, 7.44, 7.52-7.61, 7.82, 8.32, 8.79, 11.83。

[0386] 実施例 59 (10) : N- {4- [4-アミノ-7-(4-ピペリジニル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} -1-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド ビス (トリフルオロ酢酸塩)

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.58分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.14-2.29, 3.16-3.20, 4.87-4.95, 6.74, 7.39-7.68, 7.82, 8.14, 8.27, 8.36-8.39, 8.60, 8.69-8.72, 11.97。

[0387] 実施例 59 (11) : N- {4- [4-アミノ-7-(4-ピペリジニル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} -1-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.63分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.86-2.06, 2.03-2.16, 2.84-2.96, 3.23-3.32, 4.77-4.89, 5.09, 6.62, 7.05, 7.31-7.36, 7.43-7.48, 7.53, 7.60, 7.82, 8.32, 11.85。

[0388] 実施例 59 (12) : N- {4- [4-アミノ-7-(4-ピペリジニル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} -1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.61分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.84-2.00, 2.06-2.16, 2.82-2.95, 3.21-3.31, 4.76-4.90, 5.10, 5.29, 6.50, 7.06, 7.30-7.50, 7.58, 7.86, 8.32, 8.65, 12.10

。

[0389] 実施例 59 (13) : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプト - 6 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.54分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.60-2.70, 3.31-3.73, 5.03-5.05, 6.07, 6.72, 7.46, 7.52-7.60, 7.79, 8.10-8.12, 8.60, 12.03。

[0390] 実施例 60 : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 1 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド ビス (トリフルオロ酢酸塩)

実施例 41 で製造された化合物を用いて、実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより得られた化合物 (50 m g) および実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体 (29 m g) を用いて、実施例 6 → 実施例 57 → 実施例 3 → 実施例 42 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (50 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.50分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.38-2.66, 3.64, 4.24, 5.21-5.31, 6.74, 7.51-7.72, 7.80, 7.97, 8.29, 8.72, 12.05。

[0391] 実施例 60 (1) : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 1 - [2 - (アミノメチル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

実施例 41 で製造された化合物を用いて、実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより得られた化合物 (50 m g) および実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体 (29 m g) を用いて、実施例 60 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.49分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.43-2.53, 2.53-2.69, 3.64-3.78, 5.04-5.17, 6.63, 7.07, 7.41-7.61, 7.63-7.67, 7.78-7.83, 8.30, 8.80, 11.93。

[0392] 実施例 6 1 : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ - [2 , 3 - d] ピリミジン (720 m g) 、 t r a n s - 3 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロブタノール (500 m g) 、 および実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体 (160 m g) を用いて、実施例 7 → 実施例 2 → 実施例 6 → 実施例 4 2 → 実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (25 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.69分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.43-2.68, 3.73, 5.04-5.13, 6.61, 7.07, 7.41-7.61, 7.64, 7.82, 8.30, 8.77, 11.97。

[0393] 実施例 6 1 (1) ~ 6 1 (8)

4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ - [2 , 3 - d] ピリミジンおよび t r a n s - 3 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロブタノール、または c i s - 3 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロブタノールを用いて、実施例 6 1 と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

[0394] 実施例 6 1 (1) : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [t r a n s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.70分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.43-2.56, 2.63-2.76, 3.65, 3.74, 5.42-5.55, 6.75, 7.48-7.61, 7.71, 7.83, 7.96-7.99, 8.25, 8.72。

- [0395] 実施例 6 1 (2) : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.71 分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.45, 2.47-2.48, 2.56-2.66, 3.74, 5.07-5.11, 5.27, 6.60, 7.09, 7.26-7.44, 7.63, 7.82, 8.30, 8.75, 12.01。
- [0396] 実施例 6 1 (3) : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.70 分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.47-2.67, 3.74, 5.07-5.13, 5.16, 6.62, 7.09, 7.26-7.46, 7.62, 7.82, 8.30, 8.76, 11.90。
- [0397] 実施例 6 1 (4) : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.70 分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.03, 2.45-2.65, 2.03, 3.73, 5.04-5.10, 6.27, 7.04, 7.20-7.24, 7.39, 7.53-7.62, 7.75, 8.29, 12.06。
- [0398] 実施例 6 1 (5) : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.72 分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.45-2.69, 3.74, 5.04-5.13, 5.29, 6.50, 7.09, 7.30-7.48, 7.59, 7.85, 8.31, 8.65, 12.10。

- [0399] 実施例 6 1 (6) : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 1 - (3 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.68 分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.42-2.55, 2.58-2.69, 3.75, 5.00-5.21, 5.28, 6.53, 6.98-7.15, 7.32-7.41, 7.46, 7.59, 7.85, 8.32, 8.67, 12.03。
- [0400] 実施例 6 1 (7) : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 2 - オキソ - 1 - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76 分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.81, 2.46-2.68, 3.75, 5.07-5.13, 6.45, 6.55-7.09, 7.09, 7.33-7.49, 7.86, 8.32, 8.61, 12.21。
- [0401] 実施例 6 1 (8) : N - (5 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } - 2 - ピリジニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.65 分) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.41-2.72, 3.74, 5.03, 5.04-5.16, 6.59, 7.12, 7.39-7.46, 7.48-7.60, 7.67, 7.81, 8.32, 8.40-8.49, 8.73, 12.42。
- [0402] 実施例 6 2 : N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - [c i s - 3 - (アミノメチル) シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ - [2 , 3 - d] ピリミジン、 t r a n s - 3 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロブタノールおよび実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例

7 → 実施例 2 → 実施例 6 → 実施例 4 2 → 実施例 5 7 → 実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.62分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.08-2.24, 2.66-2.88, 5.10, 5.16-5.22, 6.62, 7.12, 7.41-7.46, 7.54-7.67, 7.82, 8.36, 8.77, 11.99。

[0403] 実施例 6 3 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - { c i s - 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] シクロブチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド ビス (トリフルオロ酢酸塩)

実施例 6 2 で製造した化合物 (20 m g) を用いて、実施例 9 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (10 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.59分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.27-2.47, 2.67-2.72, 2.76, 2.77, 3.27-3.33, 4.92, 5.13-5.25, 6.74, 7.45-7.88, 8.14, 8.27-8.35, 8.60, 9.36, 12.10。

[0404] 実施例 6 4 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ - [2 , 3 - d] ピリミジン、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) アニリンおよび実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 2 7 → 実施例 2 → 実施例 6 → 実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (23 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 4.27分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.62-6.78, 7.38-7.42, 7.53-7.60, 7.80-7.88, 8.13, 8.28, 8.62, 12.08。

[0405] 実施例 6 5 : 4 - クロロ - 7 - (シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル) - 5

−ヨード−7H−ピロロ−[2, 3−d]ピリミジン

4−クロロ−5−ヨード−7H−ピロロ−[2, 3−d]ピリミジン (900mg) およびシクロペンタ−3−エノール (CAS登録番号: 14320-38-8) (300mg) を用いて、実施例7と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.60-2.64, 2.89-2.95, 5.49-5.53, 5.88, 7.87, 8.65。

[0406] 実施例66: (1R, 2S)−4−(4−クロロ−5−ヨード−7H−ピロロ−[2, 3−d]ピリミジン−7−イル)シクロペンタン−1, 2−ジオール

実施例65で製造した化合物(400mg)をアセトン(10mL)に溶解させ、水(2.5mL)およびN−メチルモルホリン N−オキシド(370mg)を加えた。5分間攪拌した後、四酸化オスミウム(30mg)が溶解したtert−ブタノール溶液(1mL)を滴加し、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、1mol/Lチオ硫酸ナトリウム水溶液 および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物(360mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.99-2.15, 4.24, 4.66, 5.41-5.45, 8.14, 8.62。

[0407] 実施例67: 4−クロロ−7−[(3aR, 6aS)−2, 2−ジメチルテトラヒドロ−3aH−シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール−5−イル]−5−ヨード−7H−ピロロ−[2, 3−d]ピリミジン

実施例66で製造した化合物(350mg)をアセトン(10mL)に溶解させ、p−トルエンスルホン酸(少量)および2, 2−ジメトキシプロパン(0.2mL)を加えて、室温で一昼夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して溶媒を留去し、得られた残渣を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物(310mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.27, 1.43, 2.17, 4.75, 5.21-5.28, 8.19, 8.65。

[0408] 実施例 68 : $r e l - N - (4 - \{ 4 - \text{アミノ} - 7 - [(3 R , 4 S) - 3 , 4 - \text{ジヒドロキシシクロペンチル}] - 7 \text{H} - \text{ピロロ} [2 , 3 - d] \text{ピリミジン} - 5 - \text{イル} \} \text{フェニル}) - 2 - \text{オキソ} - 1 - \text{フェニル} - 1 , 2 - \text{ジヒドロ} - 3 - \text{ピリジンカルボキサミド}$ 塩酸塩

実施例 67 で製造した化合物 (300mg)、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)アニリン (230mg)、および実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体 (56mg) を用いて、実施例 2 → 実施例 6 → 実施例 3 → 実施例 55 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (36mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 3.86分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.12-2.19, 4.25, 4.68-4.70, 5.39-5.45, 6.74, 7.15, 7.46-7.66, 7.82, 8.13, 8.30, 8.61, 12.03。

[0409] 実施例 69 : メチル $c i s - 4 - \text{ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート}$

$c i s - 4 - \text{ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸}$ (CAS登録番号 : 3685-22-1) (1.5mg) をメタノール (25mL) に溶解させ、0°Cで硫酸 (0.1mL) を加え、10分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、一昼夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して、メタノールを留去し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/酢酸エチル (1 : 1) の混合溶液で希釈した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 → 30 : 70) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.3g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.35, 1.64-1.70, 1.91-2.02, 2.36-2.44, 3.68, 3.89-3.90。

[0410] 実施例 70 : $N - (4 - \{ 7 - [(c i s - 4 - \{ [t e r t - \text{ブチル} (\text{ジ}$

メチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) メチル] -4-クロロ-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} フェニル) -2オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例69で製造した化合物 (1.3g)、4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ-[2, 3-d]ピリミジン (1.0mg)、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) アニリン (260mg) および実施例5で製造した化合物 (140mg) を用いて、実施例53→実施例31→実施例7→実施例2→実施例6と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (260mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.00, 0.86, 1.35-1.41, 1.46-1.60, 3.93, 4.13, 6.58, 7.20, 7.39-7.63, 7.76, 8.62, 8.74, 11.93。

[0411] 実施例71: N-(4-{4-アミノ-7-[(c i s -4-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} フェニル) -2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例70で製造した化合物 (200mg) を用いて、実施例3→実施例55と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (60mg) を得た。

(LC-MS/ELSD): (保持時間: 0.69分);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.19-1.26, 1.45-1.57, 1.77-1.79, 1.98-2.04, 3.97-4.03, 4.10, 5.08, 6.11, 6.92, 7.41-7.46, 7.54-7.66, 7.81, 8.32, 8.76, 11.96。

[0412] 実施例71 (1): N-(4-{4-アミノ-7-[(t r a n s -4-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} フェニル) -2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例69で製造した化合物の代わりに相当するエステル誘導体および実施例5で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実

実施例 70 → 実施例 71 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.67分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.07-1.40, 1.70-1.88, 1.97-2.00, 3.53-3.63, 4.05, 5.09, 6.14, 6.90, 7.41-7.46, 7.54-7.66, 7.82, 8.32, 8.76, 11.97。

[0413] 実施例 72 : N-(4-{4-アミノ-7-[*cis*-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)

実施例 69 で製造した化合物の代わりに相当するエステル誘導体、4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン (200mg)、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)アニリン (200mg) および実施例 5 で製造した化合物 (130mg) を用いて、実施例 53 → 実施例 31 → 実施例 7 → 実施例 2 → 実施例 6 → 実施例 55 → 実施例 57 → 実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (110mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.60分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.47-1.66, 1.78-1.85, 2.25, 4.29, 6.75, 7.39, 7.49-7.51, 7.56-7.62, 7.81, 7.98, 8.25, 8.71, 12.17。

[0414] 実施例 72 (1) : N-(4-{4-アミノ-7-[*trans*-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)

実施例 70 で製造した化合物 (300mg) を用いて、実施例 55 → 実施例 57 → 実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (70mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.61分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.23-1.38, 1.77-1.80, 1.99-2.06, 3.12-3.13, 4.21

, 6.76, 7.46, 7.48-7.59, 7.61, 7.98, 8.29, 8.71, 12.18。

[0415] 実施例 7 3 : ベンジル (3-メチリデンシクロブチル) カーバマート

3-メチリデンシクロブタンカルボン酸 (CAS登録番号: 15760-36-8) (1.0 g) およびトリエチルアミン (1.6 mL) を 1, 4-ジオキサン (2 mL) およびアセトニトリル (4 mL) の混合溶液に溶解させ、ジフェニルホスホニルアジド (1.9 mL) を加えて、室温で 15 分間攪拌した。次いで、攪拌しながら反応溶液を 75 °C まで徐々に昇温した。ガス (窒素) の発生を確認後、反応溶液を 100 °C まで昇温し、ベンジルアルコール (2.0 mL) を加えて 19 時間攪拌した。反応溶液を放冷し室温まで戻した後、減圧濃縮で溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加えた後、順に飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100 : 0 → 30 : 70) によって精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (1.2 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.57-2.63, 2.99-3.04, 4.19-4.22, 4.83-4.85, 5.09, 7.26-7.36。

[0416] 実施例 7 4 : ベンジル [3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル) シクロブチル] カーバマート

実施例 7 3 で製造した化合物 (1.0 g) を tert-ブタノール (15 mL) および水 (15 mL) の混合溶液に溶解させ、0 °C で AD-mix α (7.0 g) を加えた後、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、炭酸ナトリウムを加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (0.76 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : (ピーク強度 cis/trans = 1 : 2), δ 1.96, 2.30, 3.20, 3.52, 4.62, 4.71, 4.99, 7.30-7.39 (trans 体), 1.80, 2.30, 3.25, 4.12, 4.65, 4.78, 4.99, 7.30-7.39 (cis 体)。

[0417] 実施例 7 5 : 3-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)シクロブタノール

実施例 7 4 で製造した化合物 (750 m g) を T H F (7.5 m L) およびメタノール (7.5 m L) の混合溶液に溶解させ、パラジウム/炭素 (120 m g) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、減圧濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (0.76 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.53-1.58, 1.71-1.75, 1.99-2.04, 2.27-2.32, 2.76-2.84, 3.39-3.46。

[0418] 実施例 7 6 : 3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロブタノール

実施例 7 5 で製造した化合物 (490 m g) をエタノール (10 m L) に溶解させ、室温で 2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)アセトアルデヒド (300 m g) およびジイソプロピルエチルアミン (0.93 m L) を加えた後、4.5 時間還流した。反応溶液を放冷し、室温まで戻した後、トリフルオロ酢酸 (1.4 m L) を加えて、1 時間還流した。反応溶液を室温まで戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、減圧濃縮によりエタノールを留去した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10%アンモニアを含むメタノール = 99 : 1 \rightarrow 90 : 10) によって精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (340 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : (ピーク強度 *c i s* / *t r a n s* = 1 : 2), δ 2.42, 2.70, 3.16, 2.78, 4.89-4.95, 5.17, 5.49, 6.69, 7.91, 8.63 (*t r a n s* 体), 2.45, 2.78, 3.33, 3.41, 4.89-4.95, 5.31, 4.91, 6.73, 8.02, 8.62 (*c i s* 体)。

[0419] 実施例 7 7 : 3-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロブタノール

実施例 7 6 で製造した化合物 (330 m g) を DMF (5.0 m L) に溶解させ

、N-ヨードスクシンイミド (580mg) を加えて、60℃で2.5時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をtert-ブチルメチルエーテルおよびヘキサンで洗浄することにより、下記物性値を有する標題化合物 (310mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : (ピーク強度cis/trans = 1:2), δ 2.25, 2.60, 3.39-3.40, 4.88-4.92, 5.29, 5.40, 8.23, 8.63 (trans体), 2.34, 2.76, 3.39-3.40, 4.88-4.92, 4.89, 5.16, 8.13, 8.62 (cis体)。

[0420] 実施例78 : N-(4-{4-アミノ-7-[3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例77で製造した化合物 (50mg)、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)アニリンおよび実施例5で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例2→実施例6→実施例3と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (50mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.60分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : (ピーク強度cis/trans = 1:2), δ 2.25, 2.60, 3.39-3.40, 4.88-4.92, 5.16, 5.40, 6.01, 6.73, 7.44-7.61, 7.79-7.82, 8.10-8.13, 8.59, 12.40 (trans体), 2.34, 2.76, 3.39-3.40, 4.88-4.92, 4.89, 5.29, 6.01, 6.73, 7.44-7.61, 7.79-7.82, 8.10-8.13, 8.59, 12.40 (cis体)。

[0421] 実施例79 : N-{4-[4-アミノ-7-(3-オキソシクロブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]フェニル}-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例78で製造した化合物 (30mg) をTHF (2.5mL) および水 (0.

5 mL) の混合溶液に溶解させ、0°Cで過ヨウ素酸ナトリウム (24mg) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (20mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.72分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3.65-3.83, 5.13, 5.40-5.44, 6.62, 7.05, 7.42-7.45, 7.52-7.66, 7.83, 8.32, 8.77, 11.99。

[0422] 実施例 80 : 3 - (4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロブタノール

実施例 77 で製造した化合物を用いて、実施例 79 と同様の目的の操作に付すことにより得られた化合物 (140mg) をメタノール (3.0mL) およびジクロロメタン (3.0mL) の混合溶液に溶解させ、-20°Cで水素化ホウ素ナトリウム (15mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン : メタノール = 70 : 30) によって粗精製することにより、下記物性値を有する標題化合物を含む粗生成物 (110mg) を得た。

MS (M+H) : 350。

[0423] 実施例 81 : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

実施例 80 で製造した粗生成物 (100mg) 、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) アニリンおよび実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて用いて、実施例 78 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標

題化合物 (25 mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.67分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : (cis体とtrans体との混合物) , δ 2.63-2.57, 3.06-3.13, 3.73-3.76, 3.89 (cis体) /4.29 (trans体) , 4.72-4.76, 5.12, 6.62, 7.04, 7.41-7.45, 7.54-7.61, 7.65, 7.82, 8.31, 8.77, 11.98。

[0424] 実施例 8 2 : 4-ヨード-2-メトキシピリジン-3-カルバルデヒド

窒素気流下、2 L の4つ口フラスコにジイソプロピルアミン (25 g) の THF (500 mL) 溶液を加えた。-25 °C に冷却し、n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.57 mol/L) (157 mL) を20分で滴下し (-25 °C → -15 °C) 、-10 °C で30分攪拌した。-66 °C に冷却し、2-フルオロ-3-ヨードピリジン (CAS登録番号 : 113975-22-7) (50 g) の THF (200 mL) 溶液を25分で滴下し、-60 °C で2時間攪拌した。-66 °C に冷却し、エチルホルメート (18.3 g) を10分で滴下し、次いで28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (53.2 g) のメタノール (100 mL) 溶液を滴下し、ドライアイスバスからあげた。室温まで自然昇温した後、氷水 (100 mL) を滴下した。飽和食塩水 (1 L) を加え、酢酸エチル (1 L) で抽出し、水 (700 mL) 、飽和食塩水 (700 mL) で洗浄した。水層を合わせ、酢酸エチル (500 mL × 2) で抽出し、水 (500 mL) 、飽和食塩水 (500 mL) で洗浄した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 6 : 1 → 5 : 1 → 4 : 1 → 3 : 1) で精製することにより、標題化合物 (44 g) を得た。

[0425] 実施例 8 3 : 4-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド

窒素気流下、1 L の4つ口フラスコに実施例 8 2 で製造した化合物 (44 g) のアセトニトリル (600 mL) 溶液、次いで、ヨウ化ナトリウム (75 g) を2分で加え、室温で15分攪拌した。次いで、トリメチルクロロシラン (54 g

を25分で滴下し、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチル(100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)、水(100mL)を加えた。超音波処理後、ろ過し、標題化合物(14g)を得た。ろ液を酢酸エチル(500mL×2)、THF(500mL×2)で抽出し、飽和食塩水(500mL)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル(100mL)で洗浄し、標題化合物(12g)を得た。合わせて標題化合物(27g)を得た。

[0426] 実施例84 : 1-(4-フルオロフェニル)-4-ヨード-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド

3Lの4つ口フラスコに実施例83で製造した化合物(25g)のトルエン(1.2L)懸濁液、4-フルオロフェニルボロン酸(41g)、酢酸銅(II)(36g)、ミスチリン酸(90g)、2,6-ジメチルピリジン(85g)を順次加え、室温で16時間攪拌した。さらに、4-フルオロフェニルボロン酸(7.0g)を追加し、室温で2日攪拌した。セライトろ過し、溶媒を減圧留去した。酢酸エチル(1L)および水(500mL)を加え、セライトろ過後、1mol/L塩酸(600mL)、水(500mL)、飽和食塩水(500mL)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:酢酸エチル=9:1→2:1)で精製した。ジソプロピルエーテル(400mL)で洗浄し、標題化合物(19g)を得た。

[0427] 実施例85 : 1-(4-フルオロフェニル)-4-ヨード-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

窒素気流下、1Lの4つ口フラスコに実施例84で製造した化合物(20g)、THF(100mL)、tert-ブタノール(100mL)、水(100mL)を加えた。氷冷し、第一リン酸ナトリウム(17g)、2-メチル-2-ブテン-THF溶液(2mol/L)(88mL)を順次加え、次いで、亜塩素酸ナトリウム(12g)を2gずつ25分で分割投入し、室温で1.5時間攪拌した。THF(150mL)、水(900mL)を加え、酢酸エチル(600mL)で洗浄した

。水層に6m o l / L 塩酸 (50m L)、T H F (600m L) を加え、析出物をろ取し、水 (300m L) で洗浄した後、乾燥し、標題化合物 (12g) を得た。ろ液をT H F (400m L × 2) で抽出し、飽和食塩水 (500m L) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。酢酸エチル (200m L) で洗浄し、標題化合物 (3.9g) を得た。合わせて標題化合物 (16g) を得た。

[0428] 実施例 8 6 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヨード - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) アニリン (570m g) および実施例 8 5 で製造した化合物 (700m g) を用いて、実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (360m g) を得た。

T L C : R f 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.62-1.78, 1.80-2.00, 2.04-2.21, 5.03-5.19, 6.83, 7.33-7.82, 8.31, 10.59。

[0429] 実施例 8 6 (1) : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 4 - (3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

実施例 8 6 の副生成物として、下記物性値を有する標題化合物 (300m g) を得た。

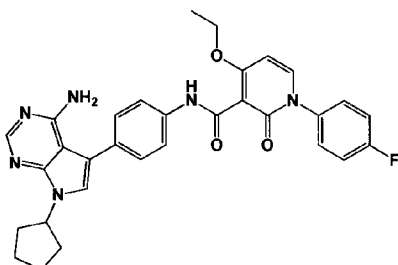
T L C : R f 0.17 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.83分) ;

[0430] 実施例 8 7 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 4 - エトキシ - 1 - (

4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

[0431] [化31]



[0432] 実施例86で製造した化合物(110mg)をTHF(2mL)およびエタノール(2mL)の混合溶液に溶解させ、20%ナトリウムエトキシド-エタノール溶液(180mg)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0→80:20)によって精製することにより、下記物性値を有する標題化合物(31mg)を得た。

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル:メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.74-2.00, 2.20-2.32, 5.08, 5.15-5.28, 6.37, 7.01, 7.20-7.30, 7.35-7.43, 7.51, 7.78, 8.32, 11.38。

[0433] 実施例87(1): N-[4-(4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例87の副生成物として、下記物性値を有する標題化合物(3.6mg)を得た。

TLC: Rf 0.57 (酢酸エチル:メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (CHCl₃): δ 1.75-1.99, 2.21-2.33, 5.19, 5.18-5.24, 6.34, 7.08,

7.18-7.28, 7.33-7.37, 7.57, 8.34, 11.84。

[0434] 実施例 88 : エチル 5-ブロモ-1-エチル-2-ヒドロキシ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート

5-ブロモ-2-ヒドロキシピリジン-3-カルボン酸 (CAS登録番号: 104612-36-4) (3.7 g) を封管中でエタノールに溶解させ、炭酸セシウム (8.0 g) およびヨードエタン (5.9 g) を加えて、80°Cで3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=80:20→50:50) によって精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (2.2 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.36-1.41, 4.00-4.05, 4.34-4.39, 7.63, 8.13。

[0435] 実施例 89 : エチル 2-アセチル-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート

実施例 89 で製造した化合物 (1.8 g) を無水DMF (20 mL) に溶解させ、酢酸パラジウム (75 mg) および 1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (410 mg) を加え、10分間脱気した後、窒素置換し、ブチルビニルエーテル (4.3 mL) およびトリエチルアミン (2.4 mL) を加えた。窒素雰囲気下、反応溶液を120°Cで72時間攪拌した。反応溶液を放冷し、室温まで戻した後、水および酢酸エチルで希釈した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=80:20→33:67) によって精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (1.2 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.37-1.45, 2.50, 4.07-4.15, 4.36-4.43, 8.35, 8.59

[0436] 実施例 90 : 5-アセチル-N- [4- (4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

4- (4-クロロ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピ

リミジン-5-イル) アニリン (140mg) および実施例89で製造した化合物 (240mg) を用いて、実施例23→実施例6→実施例3と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (120mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.82分) ;

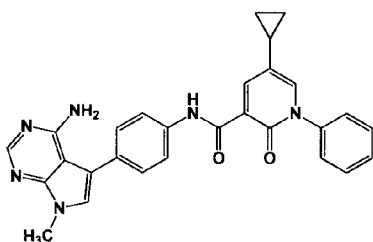
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.50, 1.78-1.92, 2.22-2.28, 2.59, 4.17-4.26, 5.06, 5.21-5.25, 7.04, 7.48-7.51, 7.83-7.86, 8.34, 8.43, 9.09, 11.79.

[0437] 実施例91 : tert-ブチル 5-ブロモ-2-ヒドロキシニコチナート 5-ブロモ-2-ヒドロキシピリジン-3-カルボン酸 (2.0mg) および塩化チオニル (1.3mL) を、THF (10mL) およびジクロロメタン (10mL) の混合溶液に溶解させ、室温で16時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣にトリエチルアミン (4.5mL)、次いでtert-ブタノール (20mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液を氷水にあけて、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 → 40 : 60) によって精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (1.5g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.62, 8.18, 8.39, 11.53.

[0438] 実施例92 : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-5-シクロプロピル-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

[0439] [化32]



[0440] 実施例91で製造した化合物 (200mg)、シクロプロピルボロン酸 (130

m g) および実施例 3 で製造した化合物 (25 m g) を用いて、実施例 2 7 → 実施例 2 → 実施例 8 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (20 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.81 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.67-0.71, 0.96-1.00, 1.58-1.78, 3.83, 5.08, 6.91, 7.40-7.44, 7.51-7.61, 8.53, 8.54, 8.81, 12.08。

[0441] 実施例 9 3 : 2, 2-ジメチルプロピル 5-ブロモ-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート

2, 2-ジメチルプロピル 5-ブロモ-2-ヒドロキシピリジン-3-カルボキシラート (2.0 g) を用いて、実施例 2 7 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (1.5 g) を得た。

MS (M+H) : 350。

[0442] 実施例 9 4 : 5-[(2, 2-ジメチルプロポキシ)カルボニル]-6-オキソ-1-フェニル-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

実施例 9 3 で製造した化合物 (1.5 g) を DMF (10 mL) および *tert*-ブタノール (10 mL) の混合溶液に溶解させ、脱気した。窒素置換した後、酢酸パラジウム (92 mg)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (230 mg) およびトリエチルアミン (3.0 mL) を加えて、一酸化炭素雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、ジクロロメタンで希釈した。10%クエン酸水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (500 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 0.96, 3.93, 7.46-7.58, 8.38, 8.47, 13.20。

[0443] 実施例 9 5 : N^3 -[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]- N^5 -シクロプロピル-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3, 5-ピリジンジカルボキサミドシクロプロピルアミン (20 mg)、実施例 9 4 で製造した化合物 (100 mg)、および実施例 3 で製造した化合物 (35 mg) を用いて、実施例 6 → 実施

例 2 3 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (55 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.71 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.63-0.69, 0.86-0.95, 2.88-2.95, 3.83, 5.09, 6.47, 6.92, 7.40-7.46, 7.54-7.63, 7.79, 8.34, 8.49, 8.88, 11.75。

[0444] 実施例 9 5 (1) ~ 9 5 (2)

シクロプロパンアミンに相当するアミン誘導体、実施例 9 4 で製造した化合物、および実施例 3 で製造した化合物を用いて、実施例 9 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

[0445] 実施例 9 5 (1) : N^3 - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - N^5 -メチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3, 5 - ピリジンジカルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.67分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.02, 3.83, 5.11, 6.45, 6.92, 7.40-7.46, 7.54-7.63, 7.79, 8.34, 8.50, 8.96, 11.76。

[0446] 実施例 9 5 (2) : N^3 - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - N^5 , N^5 -ジメチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3, 5 - ピリジンジカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.69分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 3.05, 3.81, 7.23, 7.42-7.62, 7.85, 7.97, 8.20, 8.69, 11.95。

[0447] 実施例 9 6 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 5 - (1 - メチル - 1 H - プラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

実施例 9 3 で製造した化合物 (150 m g) 、 1 - 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) - 1 H -

ピラゾール (85 mg)、および実施例 3 で製造した化合物 (22 mg) を用いて、実施例 2 → 実施例 2 3 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (31 mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.72 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.73, 3.85, 6.06, 7.29, 7.44, 7.53-7.61, 7.81, 7.92, 8.14, 8.24, 8.31, 8.75, 12.12。

[0448] 実施例 9 7 : 2, 2-ジメチルプロピル 5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート

実施例 9 3 で製造した化合物 (100 mg) をアセトニトリル (10 mL) に溶解させ、2-メチル-3-ブチン-2-オール (51 mg)、トリス (tert-ブチル) ホスフィン (1.0 mL)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (32 mg)、ヨウ化銅 (I) (3.0 mg) およびトリエチルアミン (0.2 mL) を加えて、70°C で 16 時間攪拌した。反応溶液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 → 30 : 70) によって精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (55 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.02, 1.58, 4.01, 7.26-7.38, 7.44-7.49, 7.71, 8.14。

[0449] 実施例 9 8 : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル]-5-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例 9 7 で製造した化合物 (50 mg) および実施例 3 で製造した化合物 (24 mg) を用いて、実施例 2 3 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (45 mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.77 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.46, 3.73, 5.46, 6.05, 7.29, 7.31, 7.55–7.57, 7.77, 8.15, 8.27, 8.42, 11.80。

[0450] 実施例 99 : エチル 2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキシラート

実施例 18 で製造した化合物 (557 mg) をトルエン (10 mL) に溶解させ、3-ブロモピリジン-4-カルボアルデヒド (500 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (123 mg)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (155 mg) および炭酸セシウム (1751 mg) を加えて、150°C で 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (245 mg) を得た。

TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.41, 4.43, 7.29–7.33, 7.52–7.65, 8.13, 8.41, 8.47。

[0451] 実施例 100 : N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド

実施例 99 で製造した化合物 (200 mg) および実施例 3 で製造した化合物 (65 mg) を用いて、実施例 23 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (100 mg) を得た。

TLC : Rf 0.75 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 3.78, 6.15, 7.36, 7.50, 7.58–7.76, 7.89, 8.02, 8.14, 8.19, 8.60, 9.18, 11.86。

[0452] 実施例 101 : メチル 5-アセチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート

5-アセチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3

ーカルボン酸（CAS登録番号：88302-06-1）（100mg）をメタノール（20 mL）に溶解させ、0℃で塩化オキサリル（0.43 mL）を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物（400mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.54, 2.79, 3.94, 8.72, 12.34。

[0453] 実施例102 : 5-アセチル-N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-6-メチル-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例101で製造した化合物（500mg）および実施例3で製造した化合物（38mg）を用いて、実施例27→実施例23→実施例6と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物（6.0mg）を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.44, 2.68, 3.84, 6.94, 7.21-7.23, 7.42, 7.59-7.67, 7.80, 8.31, 9.14, 11.57。

[0454] 実施例103 : メチル 5-ブロモ-1-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート

実施例53で製造した化合物（1.6g）をDMF（6mL）に溶解させ、N-ブロモスクシンイミド（1.1g）を加えて、室温で16時間攪拌した。反応溶液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物（1.2g）を得た。

MS (M+H) : 353。

[0455] 実施例104 : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-5-ブロモ-1-[(1R)

− 2 − ヒドロキシ − 1 − フェニルエチル] − 2 − オキソ − 1, 2 − ジヒドロ − 3 − ピリジンカルボキサミド

実施例 103 で製造した化合物 (1.2 g) および実施例 3 で製造した化合物 (60 mg) を用いて、実施例 23 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (50 mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76分) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3.84, 4.37, 5.12, 6.41, 6.93, 7.32-7.40, 7.40-7.51, 7.76-7.86, 8.33, 8.67, 11.93。

[0456] 実施例 105 : N − [4 − (4 − アミノ − 7 − メチル − 7 H − ピロロ [2, 3 − d] ピリミジン − 5 − イル) フェニル] − 5 − シクロプロピル − 1 − [(1 R) − 2 − ヒドロキシ − 1 − フェニルエチル] − 2 − オキソ − 1, 2 − ジヒドロ − 3 − ピリジンカルボキサミド

実施例 104 で製造した化合物 (50 mg) およびシクロプロピルボロン酸 (12 mg) を用いて、実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (11 mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.81分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0.59-0.64, 0.90-0.97, 1.81-1.90, 3.81, 4.20-4.26, 4.33-4.40, 6.33-6.37, 7.16, 7.32-7.38, 7.39-7.42, 7.47-7.50, 7.78-7.83, 7.83, 8.15, 8.30, 12.16。

[0457] 実施例 106 : 5 − ヨード − 2 − オキソ − 1 − フェニル − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 3 − カルボン酸

2 − オキソ − 1 − フェニル − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 3 − カルボン酸 (CAS登録番号 : 868171-81-7) (2.0 g) をジクロロメタン (10 mL) とトリフルオロ酢酸 (10 mL) に溶解し、N − ヨードスクシンイミド (2.9 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。水を加えたのち、ジクロロメタンを加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに溶解させた後、ヘキサンを加えることで結晶化させ、沈殿物をろ過することで下記物性値を

有する標題化合物 (2.1 g) を得た。

TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル、NHシリカ) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.49-7.56, 8.48, 14.03。

[0458] 実施例 107 : tert-ブチル [3-(5-{[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]カルバモイル}-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)プロパ-2-イン-1-イル]カーバマート

実施例 106 で製造した化合物 (500 mg)、実施例 3 で製造した化合物 (390 mg) および 2-メチル-3-ブチン-2-オールの代わりに N-(tert-ブトキシカルボニル)プロパルギルアミン (CAS登録番号: 92136-39-5) を用いて実施例 6 → 実施例 97 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (160 mg) を得た。

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=2:3) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.39, 3.72, 3.98, 6.02, 7.29-7.54, 7.76, 7.78, 8.30, 8.41, 11.77。

[0459] 実施例 108 : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-5-(3-アミノプロピル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例 107 で製造した化合物 (200 mg) を用いて、実施例 25 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (83 mg) を得た。

TLC : Rf 0.15 (酢酸エチル、NHシリカ) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.97, 2.66, 2.97, 3.79, 7.14, 7.43-7.60, 7.74, 7.77, 7.85, 8.14, 8.60。

[0460] 実施例 109 : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-5-[3-(2-ブチノイルアミノ)プロピル]-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例 108 で製造した化合物 (50 mg) を用いて、実施例 26 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (21 mg) を得た。

TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.91, 1.93, 2.58, 3.35, 3.83, 5.11, 5.83, 6.92, 7.45-7.57, 7.82, 8.34, 8.65, 12.09。

[0461] 実施例 110 : 5 - (4 - アジド - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン

実施例 43 で製造した化合物 (1.0 g) を DMF (8 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (0.50 g) を加えて 80 °C に昇温した。6 時間攪拌した後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水を加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。析出した固体をヘキサン - 酢酸エチル混合溶媒で洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (0.96 g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.49 分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.98, 6.03, 6.58, 8.02, 8.20, 8.78, 9.89。

[0462] 実施例 111 : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 5 - [3 - (2 - ブチノイルアミノ) プロピル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

実施例 106 で製造した化合物 (770 mg) および実施例 110 で製造した化合物 (500 mg) を用いて、実施例 6 → 実施例 108 → 実施例 25 → 実施例 26 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (42 mg) を得た。

TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1、NH シリカ) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.89, 1.93, 2.58, 3.37, 3.85, 5.00, 5.80, 6.96, 7.43-7.57, 7.82, 8.36, 8.40, 8.44, 8.62, 12.54。

[0463] 実施例 112 : ジ - t e r t - ブチル [(5 - { [5 - (4 - アジド - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) ピリジン -

2-イル]カルバモイル}-3-ブロモ-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)メチル]イミドジカーボナート

実施例23で製造した化合物(590mg)および実施例110で製造した化合物(300mg)を用いて、実施例6と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物(720mg)を得た。

TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル、NHシリカ) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.39, 4.07, 4.75, 7.39-7.62, 8.37, 8.43, 8.66, 8.78, 9.25, 10.01, 12.15。

[0464] 実施例113: ジ-tert-ブチル [(5-{[5-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル]カルバモイル}-3-ブロモ-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)メチル]イミドジカーボナート

実施例112で製造した化合物(720mg)を水(1mL)、THF(20mL)に溶解させ、1mol/LのトリメチルホスフィンのTHF溶液(2.8mL)を加えてバス温(60°C)で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール, 90:10、NHシリカ)によって精製し、下記物性値を有する標題化合物(590mg)を得た。

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.42, 3.85, 4.73, 4.99, 6.96, 7.26-7.56, 7.81, 8.37, 8.41, 8.78, 12.20。

[0465] 実施例114: 6-(アミノメチル)-N-[5-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-ピリジニル]-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

実施例113で製造した化合物(350mg)を用いて、実施例25と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物(200mg)を得た。

TLC : Rf 0.64 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1、NHシリカ) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.97, 3.31, 3.78, 6.21, 7.02, 7.42-7.67, 7.91, 8.19, 8.38-8.41, 8.68, 12.35。

[0466] 実施例 115 : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 6 - [(2 - ブチノイルアミノ) メチル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

実施例 114 で製造した化合物 (50mg) を用いて、実施例 26 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (43mg) を得た。

TLC : Rf 0.61 (酢酸エチル : メタノール = 8 : 2、NHシリカ) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.03, 3.78, 3.88, 6.22, 6.64, 7.43, 7.44-7.50, 7.56-7.75, 7.91, 8.19, 8.35-8.44, 8.66, 9.15, 12.27。

[0467] 実施例 115 (1) ~ 115 (2)

実施例 114 で製造した化合物および 2 - ブチン酸の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 115 と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

[0468] 実施例 115 (1) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 6 - { [(シアノアセチル) アミノ] メチル } - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

TLC : Rf 0.49 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1、NHシリカ) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.37, 3.78, 3.92, 6.23, 6.75, 7.43, 7.46-7.70, 7.91, 8.19, 8.40, 8.41, 8.64, 8.82, 12.28。

[0469] 実施例 115 (2) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 6 - ({ [(2E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル] アミノ } メチル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

TLC : Rf 0.36 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1、NHシリカ) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.18, 2.98, 3.78, 3.95, 6.08-6.19, 6.23, 6.54-6.75, 7.43, 7.46-7.49, 7.58-7.74, 7.91, 8.19, 8.31-8.48, 8.54-8.72, 12.29。

[0470] 実施例 1 1 6 : 6 - (アミノメチル) - N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 5 - ブロモ - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

実施例 1 1 2 で製造した化合物 (60 m g) を用いて、実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (41 m g) を得た。

T L C : R f 0.68 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 、 N H シリカ) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.75, 3.50, 3.78, 6.23, 7.43, 7.53-7.68, 7.93, 8.19, 8.37, 8.42, 8.66, 12.18。

[0471] 実施例 1 1 7 : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 5 - ブロモ - 6 - [(2 - ブチノイルアミノ) メチル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

実施例 1 1 6 で製造した化合物 (25 m g) を用いて、実施例 2 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (20 m g) を得た。

T L C : R f 0.66 (酢酸エチル : メタノール = 8 : 2 、 N H シリカ) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.00, 3.78, 4.05, 6.24, 7.44, 7.47-7.63, 7.94, 8.20, 8.37, 8.43, 8.68, 8.81, 12.16。

[0472] 実施例 1 1 8 : 7 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

1 , 7 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (C A S 登録番号 : 54920-82-0) (900 m g) にエタノール (20 m L) 、 ベンジルブロマイド (0.8 m L) を加え、 8 0 ° C で 1 8 時間加熱攪拌した。 0 ° C に冷却後、水素化ホウ素ナトリ

ウム (1100mg) を加え、10分間0℃にて攪拌後、塩酸を加え90分室温にて攪拌した。水酸化ナトリウムで中和後、酢酸エチルを加え、有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。その後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより、下記物性値を有する標題化合物 (900mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.66, 2.80, 3.45, 3.75, 6.40, 7.29-7.44。

[0473] 実施例 119 : 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-2 (1H)-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 118 で製造した化合物 (800mg) をメタノール (10mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.270mL)、パラジウムカーボン (160mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて5時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、溶媒を減圧留去することにより、下記物性値を有する標題化合物 (800mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.89, 3.51, 4.21, 6.53, 7.48。

[0474] 実施例 120 : tert-ブチル 2-オキソ-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7 (1H)-カルボキシラート

実施例 119 で製造した化合物 (800mg) をTHF (10mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.3mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.850mL) を加え室温にて3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。その後、得られた固体をMTBE溶媒で洗浄することにより、下記物性値を有する標題化合物 (760mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.70分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.52, 2.61, 3.66, 4.43, 6.42, 7.43。

[0475] 実施例 121 : tert-ブチル 3-ブロモ-2-オキソ-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1, 7, -ナフチリジン-7 (1H)-カルボキシラート

実施例 120 で製造した化合物 (490mg) をDMF (5mL) に溶解し、

N-ブロモスクシンイミド (360mg) を加え室温にて2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水を加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、下記物性値を有する標題化合物 (560mg) を得た。

TLC : Rf 0.17 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.52, 2.61, 3.65, 4.39, 7.83。

[0476] 実施例 122 : 7-tert-ブチル 3-メチル 2-オキソ-1-フェニル-2, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3, 7 (1H)-ジカルボキシラート

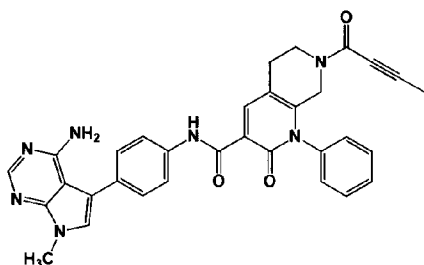
実施例 121 で製造した化合物 (1400mg) を用いて、実施例 27 → 実施例 28 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (96mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 1.01分) ;

TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

[0477] 実施例 123 : N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]-7-(2-ブチノイル)-2-オキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド

[0478] [化33]



[0479] 実施例 122 で製造した化合物 (80mg) および実施例 3 で製造した化合物 (20mg) を用いて、実施例 23 → 実施例 6 → 実施例 8 → 実施例 26 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (5mg)

を得た。

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : (回転異性体の混合物として観測された)、 δ 1.89 (2.05), 2.82 (2.88), 3.83, 3.85 (3.99), 4.22 (4.35), 5.11, 6.91, 7.22-7.34, 7.42, 7.59-7.80, 8.33, 8.56, 11.84。

[0480] 実施例 1 2 4 : 6 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸

エチル (2E) - 2-シアノ-3-エトキシプロパー-2-エノアート (2400mg) および tert-ブチル 2, 4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシラート (CAS登録番号 : 845267-78-9) (3000mg) を用いて、実施例 4 → 実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (84mg) を得た。

MS (M+H) : 385。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.46, 2.62, 3.82, 7.43, 7.56-7.62, 8.74, 13.33。

[0481] 実施例 1 2 5 : N - {4 - [4-アミノ-7 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} - 2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボキサミド

実施例 1 1 で製造した化合物を用いて実施例 2 → 実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより得られた化合物 (30mg) および実施例 1 2 4 で製造した化合物 (43mg) を用いて、実施例 6 → 実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (12mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.61分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.14, 2.44-2.68, 4.22, 7.48-7.70, 7.89, 8.01, 8.47, 8.99, 11.77。

[0482] 実施例 1 2 6 : 2-メチル-2-プロパニル 3 - { [5 - (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) - 2-ピ

リジニル] カルバモイル} - 2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (2H) -カルボキシラート

実施例 1 2 4 で製造した化合物 (95 m g) および実施例 4 3 で製造した化合物 (60 m g) を用いて、実施例 6 → 実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (68 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.76分) ;

MS (M+H) : 607。

[0483] 実施例 1 2 6 (1) : 2-メチル-2-プロパニル 3- ({5- [4-アミノ-7- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] -2-ピリジニル} カルバモイル) -2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (2H) -カルボキシラート

実施例 1 2 4 で製造した化合物 (78 m g) および実施例 4 3 で製造した化合物の代わりに相当するピロロピリミジン誘導体 (60 m g) を用いて、実施例 1 2 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (69 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.75分) ;

MS (M+H) : 665。

[0484] 実施例 1 2 7 : N- [5- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) -2-ピリジニル] -2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボキサミド

実施例 1 2 6 で製造した化合物 (52 m g) を用いて、実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (26 m g) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.57分) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.49-2.60, 3.73, 6.19, 7.38, 7.44-7.50, 7.52-7.6

6, 7.86-7.90, 7.96, 8.15, 8.34-8.37, 8.96, 12.01。

[0485] 実施例 1 2 7 (1) : N - { 5 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 1 2 6 (1) で製造した化合物 (63 m g) を用いて、実施例 1 2 7 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (46 m g) を得た。

(LC - MS / ELSD) : (保持時間 : 0.56 分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.06, 2.51, 3.28-3.36, 4.10, 4.83, 6.19, 7.35, 7.46-7.49, 7.54-7.66, 7.88-7.92, 7.96, 8.13, 8.36, 8.37-8.39, 8.97, 12.02。

[0486] 実施例 1 2 8 : 5 - (4 - アミノフェニル) 6 - トリフルオロメチル - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

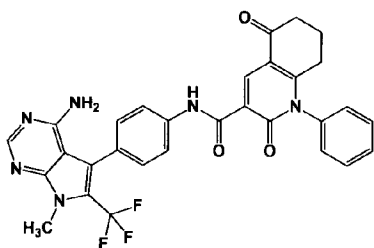
実施例 3 で製造した化合物 (480 m g) を塩化メチレン (8 m L) 、水 (3 m L) に溶解し、トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム (930 m g) 、 *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (2 m L) を加え、室温にて 2 4 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水を加えて有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。その後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) にて精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (38 m g) を得た。

T L C : R f 0.57 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.91, 5.16, 6.76, 7.17, 8.34。

[0487] 実施例 1 2 9 : N - { 4 - [4 - アミノ - 7 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

[0488] [化34]



[0489] 実施例 1 2 8 で製造した化合物 (8m g) および実施例 5 で製造した化合物 (8m g) を用いて、実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (10m g) を得た。

T L C : R f 0.59 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.09-2.13, 2.55-2.64, 3.92, 4.92, 7.26-7.29, 7.35, 7.61-7.69, 7.80, 8.37, 9.33, 11.50。

[0490] 実施例 1 3 0 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボキサミド

メチル 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボキシラート (400m g) 、フェニルホウ酸 (470m g) 、および実施例 3 で製造した化合物 (68m g) を用いて、実施例 2 7 → 実施例 2 3 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (95m g) を得た。

T L C : R f 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.56-2.63, 2.69-2.77, 3.72, 6.06, 7.29, 7.42, 7.55, 7.59-7.69, 7.80, 8.13, 8.58, 11.47。

[0491] 実施例 1 3 0 (1) ~ 1 3 0 (2)

メチル 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボキシラート、フェニルホウ酸、および

実施例3で製造した化合物の代わりに相当するピロロピリミジン誘導体を用いて、実施例130と同様の目的の操作に付すことにより、下記実施例化合物を得た。

[0492] 実施例130(1) : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.64分) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.11, 2.59-2.67, 2.72-2.84, 4.14, 4.88, 6.13, 7.32, 7.49, 7.58-7.73, 7.85, 8.17, 8.64, 11.53。

[0493] 実施例130(2) : N - [5 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ピリジニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボキサミド
(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.61分) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.54-2.65, 2.68-2.79, 3.74, 6.21, 7.40, 7.51-7.72, 7.84-7.95, 8.16, 8.35, 8.38-8.41, 8.64, 11.87。

[0494] 実施例131 : N - {4 - [4 - アミノ - 7 - (3 - ヒドロキシシクロペンチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェニル} - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

実施例13で製造した化合物 (530mg) 、 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) アニリン (410mg) および実施例5で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体 (72mg) を用いて、実施例53 → 実施例2 → 実施例6 → 実施例55 → 実施例3と同様の目的の操作に付すことにより、物性値を有する下記標題化合物 (35mg) を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 4.00分) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.74-1.85, 1.99-2.17, 2.30-2.45, 4.22-4.26, 5.00, 5.12-5.20, 6.06, 6.72, 7.44, 7.47, 7.52-7.60, 7.79, 8.11, 8.12, 8.60, 12.03。

[0495] 実施例 1 3 2 : N - [4 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
5 - (4 - アミノフェニル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (100 m g) および実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体 (68 m g) を用いて、実施例 6 → 実施例 1 7 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (71 m g) を得た。

T L C : R f 0.66 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.78, 6.19, 6.36, 6.66, 7.26, 7.29-7.42, 7.45, 7.79, 8.12, 8.47, 11.89, 12.19。

[0496] 実施例 1 3 2 (1) : N - [4 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド
5 - (4 - アミノフェニル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (100 m g) および実施例 5 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体 (68 m g) を用いて、実施例 1 3 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (44 m g) を得た。

T L C : R f 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.94, 2.37, 5.99, 6.36, 7.18, 7.29, 7.39, 7.46-7.59, 7.74, 8.08, 11.02, 11.74。

[0497] [実験例]

以下に生物学的実験例を示し、これらの実験方法に基づいて、本発明化合物の効果を確認した。

生物学的実験例 1 : AxI 阻害活性の測定 (in vitro 試験)

AxI 酵素阻害活性の測定は、LanthaScreen (登録商標) system (Invitrogen 社) により、添付の説明書に準じて実施した。使用した試薬を以下に示した。

反応緩衝液 : 50 mmol/L HEPES (pH7.5)、0.01% Brij 35、10 mmol/L MgCl₂ 及び 1 mmol/L EGTA を含む溶液を、精製水を用いて調製した。

被験物質溶液 : 各濃度の被験化合物の DMSO 溶液を反応緩衝液にて 20 倍希釈し、最終濃度の 5 倍濃度の被験化合物を含む溶液を調製した。

酵素液 : 400 ng/mL AxI 酵素を含む溶液を、反応緩衝液を用いて調製した。

基質液 : 45 μmol/L ATP 及び 500 nmmol/L Fluorescein-Poly GT (Invitrogen 社) を含む溶液を、反応緩衝液を用いて調製した。

検出液 : 20 mM EDTA 及び 4 nM PY20 (Invitrogen 社) を含む溶液を Dilution B (Invitrogen 社) を用いて調製した。

96 ウェルプレート (Nunc 社) に 10 mmol/L の被験化合物の DMSO 溶液を分注し、さらに DMSO で 3 倍公比の希釈系列を調製した。測定用の 96 ウェルプレートの各ウェルに、Blank 群及び媒体群には DMSO を含む反応緩衝液を、被験物質群には被験物質溶液を 5 μL ずつ添加した。次に、Blank 群には反応緩衝液を、媒体群及び被験化合物群には酵素液を各ウェル 10 μL ずつ添加後、室温にて 10 分間攪拌した。攪拌終了後、基質液を各ウェルに 10 μL ずつ添加し、室温・遮光下にて 1 時間攪拌した。反応終了後、各ウェルに検出液を 25 μL ずつ添加し、室温・遮光下にて 30 分間静置した。静置後、Analyst GT (Molecular Devices 社) を用いて励起光 340 nm を照射した時の 520 nm 及び 495 nm の蛍光強度を測定し、人工基質のリン酸化を時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (

TR-FRET)により定量化した。ウェル毎に520nm蛍光シグナルを495nm蛍光シグナルで除算してTR-FRET比を算出し、以下の式により被験化合物群での阻害率(%)を算出した。

[0498] [数1]

$$\text{阻害率 (\%)} = \{ 1 - (\text{被験化合物群のTR-FRET比} - A) / (B - A) \} \times 100$$

[0499] A : B l a n k群のTR-FRET比の平均値

B : 媒体群のTR-FRET比の平均値

被験化合物の50%阻害率の値(IC50値)は、被験化合物の各濃度における阻害率に基づく阻害曲線から算出した。

その結果、本発明化合物において、例えば、実施例45(24)、実施例26、および実施例30の化合物のIC50値は、それぞれ0.0097 μ M、0.017 μ Mおよび0.0080 μ Mであった。

[0500] 生物学的実施例2 : A x 1を安定発現したマウスプロB細胞株(Ba/F3 A x 1)を

用いた増殖抑制率の測定

96ウェルプレートに0.1mmol/Lの被験化合物のDMSO溶液を分注し、さらにDMSOで3倍公比の希釈系列を調製した。各濃度の被験化合物のDMSO溶液をRPMI1640培地(10%HI-FBS、1%ペニシリン含有)でさらに500倍希釈して最終濃度の500倍濃度の被験化合物を含む被験化合物希釈溶液を調製した。測定用の96ウェルプレート(BD Bioscience社)の各ウェルに、B l a n k群にはRPMI培地を、媒体群には0.2%DMSOを含むRPMI培地を、被験化合物群には被験化合物希釈溶液をそれぞれ50 μ Lずつ添加した。Ba/F3 A x 1を、 2×10^5 細胞数/mLの密度になるよう培地で希釈し、細胞懸濁液を調製した。測定用の96ウェルプレートの各ウェルに、B l a n k群にはRPMI培地を、媒体群及び被験化合物群には細胞懸濁液をそれぞれ50 μ Lずつ添加し、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で48時間静置した。静置終了後、CELLTITER-GL

O (登録商標) LUMINESCENT CELL VIABILITY ASSAY (Promega社) を使用して相対発光単位 (RLU ; Relative Light Unit) を測定した。測定は添付の説明書に準じて実施した。各ウェルに100 μ Lの発光液を添加し室温にて3分間プレートを攪拌後、室温・遮光下にて10分間静置し、マイクロプレートリーダー (SpectraMax M5e、Molecular Devices社) を用いてRLUを測定した。Blank群及び媒体群のRLUの平均値を算出し、以下の式で被験化合物群の増殖抑制率を算出した。

[0501] [数2]

$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \{ 1 - (\text{被験化合物群のRLU} - A) / (B - A) \} \times 100$$

[0502] A : Blank群のRLUの平均値

B : 媒体群のRLUの平均値

被験化合物の50%阻害率の値 (IC50値) は、被験化合物の各濃度における阻害率に基づく阻害曲線から算出した。

その結果、本発明化合物において、例えば、実施例45 (24)、実施例26、および実施例30の化合物のIC50値は、それぞれ0.0070 μ M、0.008 μ Mおよび0.0106 μ Mであった。

[0503] [製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

・ N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - [(2 - ブチノイルアミノ) メチル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド…

100g

・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) … 20g

・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) … 10g

・微結晶セルロース … 870 g

[0504] 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

・ N - [4 - (4 - アミノ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド トリフルオロアセタート … 200 g

・マンニトール … 20 g

・蒸留水 … 50 L

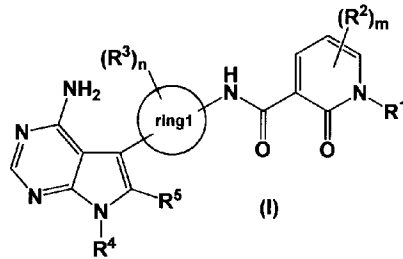
産業上の利用可能性

[0505] 本発明化合物は、強力な A x I 阻害活性を有するため、A x I 関連疾患、例えば、癌、腎臓疾患、免疫系疾患、循環器系疾患の治療に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式中、R¹は (1) 1～5個のR¹¹で置換されていてもよいC 1～8アルキル基、(2) 1～5個のR¹²で置換されていてもよいC 3～7の炭素環、または(3) 1～5個のR¹³で置換されていてもよい4～7員のヘテロ環を表し、

ここで、R¹で表されるC 1～8アルキル基が分枝鎖アルキル基の場合、同一の炭素原子から分枝したC 1～3アルキル基は一緒になってC 3～7の飽和炭素環を形成してもよく、

R²は (1) 1～5個のR²¹で置換されていてもよいC 1～8アルキル基、(2) 1～5個のR²²で置換されていてもよいC 2～8アルケニル基、(3) 1～5個のR²³で置換されていてもよいC 2～8アルキニル基、(4) -OR²⁴基、(5) 1～5個のR²⁵で置換されていてもよいC 3～7の炭素環、(6) 1～5個のR²⁶で置換されていてもよい4～7員のヘテロ環、(7) ハロゲン原子、(8) C(O)R²⁷基、または(9) C(O)NR²⁸R²⁹基を表し、

ここで、mが2以上であり、R²が隣り合う炭素原子上にあり、かつR²がアミノ基で置換されていてもよいC 1～3アルキル基、またはアミノ基で置換されていてもよいC 2～3アルケニル基を表すとき、隣り合う炭素原子に結合するR²は当該炭素原子と一緒に、1～3個のR²⁰で置換されていてもよい5～7員の環状基を形成しても

よく、

R^3 は(1) C 1~4 アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) C 1~4 ハロアルキル基、または(4) $-OR^{31}$ 基を表し、

R^4 は(1) 水素原子、(2) 1~5個の R^{41} で置換されていてもよい C 1~8 アルキル基、(3) 1~5個の R^{42} で置換されていてもよい C 3~10の炭素環、または(4) 1~5個の R^{43} で置換されていてもよい4~10員のヘテロ環を表し、

R^5 は(1) 水素原子、(2) C 1~4 アルキル基、(3) ハロゲン原子、または(4) C 1~4 ハロアルキル基を表し、

R^{11} は(1) $-OR^{101}$ 基、(2) SO_2R^{102} 基、(3) $NR^{103}R^{104}$ 基、または(4) 1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC 3~7の炭素環を表し、

R^{12} は(1) アミノ基で置換されていてもよいC 1~4 アルキル基、(2) C 1~4 ハロアルキル基、(3) ハロゲン原子を表し、

R^{13} は(1) アミノ基で置換されていてもよいC 1~4 アルキル基、(2) C 1~4 ハロアルキル基、(3) ハロゲン原子を表し、

R^{101} は(1) 水素原子、または(2) C 1~4 アルキル基を表し、

R^{102} は(1) 水素原子、または(2) C 1~4 アルキル基を表し、

R^{103} および R^{104} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または(2) C 1~4 アルキル基を表し、

R^{20} は(1) C 1~4 アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) C 1~4 ハロアルキル基、(4) オキソ基、(5) $-OR^{201}$ 基、または(6) $COOR^{205}$ 基を表し、ここで、2個の R^{20} がC 1~3アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 R^{20} は一緒になってC 3~7の飽和炭素環を形成してもよく、

R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} はそれぞれ独立して、(1) ハロゲン原子、(2) $-OR^{202}$ 、または(3) $NR^{203}R^{204}$ を表し、

R^{24} は(1) 水素原子、(2) C 1~4 アルキル基、または(3) 4

～10員のヘテロ環を表し、

R²⁵およびR²⁶はそれぞれ独立して、(1) C1～4アルキル基、または(2) ハロゲン原子を表し、

R²⁷は(1) 水素原子、(2) C1～4アルキル基、または(3) C3～7の炭素環を表し、

R²⁸およびR²⁹はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～4アルキル基、または(3) C3～7の炭素環を表し、

R²⁰¹は(1) 水素原子、または(2) C1～4アルキル基を表し、

R²⁰²は(1) 水素原子、または(2) C1～4アルキル基を表し、

R²⁰³およびR²⁰⁴はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～4アルキル基、または(3) C(O)R²¹⁰基を表し、

R²⁰⁵は(1) 水素原子、または(2) C1～4アルキル基を表し、

R²¹⁰は(1) NR²¹¹R²¹²またはシアノ基で置換されていてもよいC1～4アルキル基、(2) NR²¹³R²¹⁴またはシアノ基で置換されていてもよいC2～4アルケニル基、または(3) NR²¹⁵R²¹⁶またはシアノ基で置換されていてもよいC2～4アルキニル基を表し、

R²¹¹、R²¹²、R²¹³、R²¹⁴、R²¹⁵およびR²¹⁶はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または(2) C1～4アルキル基を表し、

R³¹は(1) 水素原子、(2) C1～4アルキル基、または(3) C1～4ハロアルキル基を表し、

R⁴¹は(1) -OR⁴⁰¹基、(2) SO₂R⁴⁰²基、(3) NR⁴⁰³R⁴⁰⁴基、または(4) 1～3個のR⁴⁰⁵で置換されていてもよい5～7員の環状基を表し、

R⁴²は(1) 水酸基またはNR⁴⁰⁶R⁴⁰⁷基で置換されていてもよいC1～4アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、または(4) オキシ基を表し、

R⁴³は(1) 水酸基またはNR⁴⁰⁸R⁴⁰⁹基で置換されていてもよいC1～4アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、または(4)

オキソ基を表し、

R^{401} は(1)水素原子、または(2)C1~4アルキル基を表し、

R^{402} は(1)水素原子、または(2)C1~4アルキル基を表し、

R^{403} および R^{404} はそれぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1~4アルキル基を表し、

R^{405} は(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)アミノ基、または(4)C1~4アルキル基を表し、

R^{406} 、 R^{407} 、 R^{408} および R^{409} はそれぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1~4アルキル基を表し、

ring1は5~7員の環状基を表し、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、

または R^{405} は、いずれも複数のとき、同じでも異なってもよく、

m は0~3の整数を表し、

n は0~3の整数を表し、

m が2以上のとき、複数の R^2 は同じでも異なってもよく、

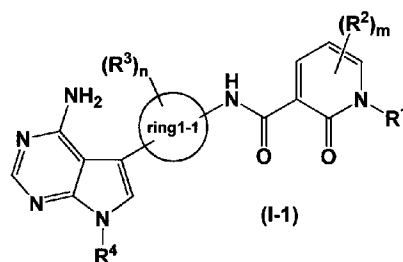
n が2以上のとき、複数の R^3 は同じでも異なってもよい。]で

示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキソ体、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項2] ring1がベンゼン、またはピリジンである請求項1に記載の化合物。

[請求項3] 一般式(I-1)

[化2]



(式中、ring 1-1 はベンゼン、またはピリジンを表し、その他の記号は請求項 1 記載と同じ意味を表す。) で示される請求項 1 記載の化合物。

[請求項 4]

(1) N- [5- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) -2-ピリジニル] -2', 5'-ジオキソ-1'-フェニル-2', 5', 6', 8'-テトラヒドロ-1'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 7'-キノリン] -3'-カルボキサミド、(2) N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -2-オキソ-1-フェニル-5- (トリフルオロメチル) -1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(3) N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -6- [(2-ブチノイルアミノ) メチル] -2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(4) N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(5) N- [4- (4-アミノ-7-シクロペンチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(6) N- {4- [4-アミノ-7- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル} -2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(7) N- [4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(8) N- [4- {4-アミノ-7- [c i s -3- (ヒドロキシメチル) シクロブチル]

-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} フェニル) -
 2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサ
 ヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(9) N-[5-(4-アミ
 ノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル
)-2-ピリジニル] -2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2,
 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(1
 0) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d]
] ピリミジン-5-イル) フェニル] -1-[(1R)-2-ヒド
 ロキシ-1-フェニルエチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3
 -ピリジンカルボキサミド、(11) N-[4-(4-アミノ-7-
 シクロペンチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル
) フェニル] -4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル) -2-
 オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド、(12)
 N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d]
] ピリミジン-5-イル) フェニル] -5-シクロプロピル-2-オキ
 ソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド
 、(13) N-[4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2
 , 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] -7-(2-ブチノイ
 ル) -2-オキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサ
 ヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、または(14
) N-{4-[4-アミノ-7-メチル-6-(トリフルオロメチル
)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] フェニル}
 -2, 5-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキ
 サヒドロ-3-キノリンカルボキサミドである請求項1乃至3に記載
 の化合物。

[請求項5]

請求項1記載の一般式(1)で示される化合物、その塩、その溶媒
 和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグを含有して
 なる医薬組成物。

- [請求項6] A x I 阻害剤である請求項 5 記載の医薬組成物。
- [請求項7] A x I 関連疾患の予防および／または治療剤である請求項 6 記載の医薬組成物。
- [請求項8] A x I 関連疾患が、癌、腎臓疾患、免疫系疾患、または循環器系疾患である請求項 7 記載の医薬組成物。
- [請求項9] 癌が、急性骨髄性白血病、メラノーマ、乳癌、膵臓癌、または神経膠腫である請求項 8 記載の医薬組成物。
- [請求項10] 腫瘍細胞の転移抑制剤である請求項 5 記載の医薬組成物。
- [請求項11] 請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、A x I 関連疾患の予防および／または治療、または腫瘍細胞の転移抑制方法。
- [請求項12] A x I 関連疾患の予防および／または治療、または腫瘍細胞の転移抑制のための請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド、またはそれらのプロドラッグ。
- [請求項13] A x I 関連疾患の予防および／または治療剤、または腫瘍細胞の転移抑制剤を製造するための請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド、またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/079461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 C07D487/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D487/04, A61K31/519, A61P9/00, A61P13/12, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P37/02, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/115280 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 08 August 2013 (08.08.2013), all examples & US 2013/0281428 A1	1-10, 12, 13
A	JP 2010-523712 A (Supergen, Inc.), 15 July 2010 (15.07.2010), all examples & US 2008/0293733 A1 & EP 2139869 A2 & WO 2008/128072 A2	1-10, 12, 13
A	Rosa M. Suarez et al, Inhibitors of the TAM subfamily of tyrosine kinases: Synthesis and biological evaluation, European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 61, pp.2-25	1-10, 12, 13

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

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

Date of the actual completion of the international search 23 January 2015 (23.01.15)	Date of mailing of the international search report 03 February 2015 (03.02.15)
---	---

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/079461

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-528026 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 10 November 2011 (10.11.2011), claims & US 2011/0269958 A1 & EP 2321299 A2 & WO 2010/007116 A2	1-10, 12, 13
A	JP 2009-542684 A (Sunesis Pharmaceuticals), 03 December 2009 (03.12.2009), claims; all examples & US 2010/0144730 A1 & EP 2038272 A2 & WO 2008/005457 A2	1-10, 12, 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/079461

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 11 pertains to a therapeutic method for a human being and thus relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D487/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D487/04, A61K31/519, A61P9/00, A61P13/12, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P37/02, A61P43/00</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2015年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2015年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2015年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2015年	日本国実用新案登録公報	1996-2015年	日本国登録実用新案公報	1994-2015年	
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2015年										
日本国実用新案登録公報	1996-2015年										
日本国登録実用新案公報	1994-2015年										
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013/115280 A1 (第一三共株式会社) 2013.08.08, 実施例全般 & US 2013/0281428 A1</td> <td>1-10, 12, 13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2010-523712 A (スーパージェン, インコーポレイテッド) 2010.07.15, 実施例全般 & US 2008/0293733 A1 & EP 2139869 A2 & WO 2008/128072 A2</td> <td>1-10, 12, 13</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	WO 2013/115280 A1 (第一三共株式会社) 2013.08.08, 実施例全般 & US 2013/0281428 A1	1-10, 12, 13	A	JP 2010-523712 A (スーパージェン, インコーポレイテッド) 2010.07.15, 実施例全般 & US 2008/0293733 A1 & EP 2139869 A2 & WO 2008/128072 A2	1-10, 12, 13
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
A	WO 2013/115280 A1 (第一三共株式会社) 2013.08.08, 実施例全般 & US 2013/0281428 A1	1-10, 12, 13									
A	JP 2010-523712 A (スーパージェン, インコーポレイテッド) 2010.07.15, 実施例全般 & US 2008/0293733 A1 & EP 2139869 A2 & WO 2008/128072 A2	1-10, 12, 13									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>23.01.2015</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>03.02.2015</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>青鹿 喜芳</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>	<table border="1"> <tr> <td>4P</td> <td>4040</td> </tr> </table>	4P	4040							
4P	4040										

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	Rosa M. Suarez et al, Inhibitors of the TAM subfamily of tyrosine kinases: Synthesis and biological evaluation, European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 61, pp.2-25	1-10, 12, 13
A	JP 2011-528026 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2011.11.10, 特許請求の範囲 & US 2011/0269958 A1 & EP 2321299 A2 & WO 2010/007116 A2	1-10, 12, 13
A	JP 2009-542684 A (スネシス ファーマシューティカルズ) 2009.12.03, 特許請求の範囲、実施例全般 & US 2010/0144730 A1 & EP 2038272 A2 & WO 2008/005457 A2	1-10, 12, 13

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項11は、人間を治療する方法であり、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。