

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5557963号  
(P5557963)

(45) 発行日 平成26年7月23日(2014.7.23)

(24) 登録日 平成26年6月13日(2014.6.13)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C 0 7 D 4 7 1 / 1 4</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	C O 7 D 4 7 1 / 1 4	I O 2
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 1 9</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	C O 7 D 4 7 1 / 1 4	C S P
<b>A 6 1 P 3 5 / 0 0</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	A 6 1 K 3 1 / 5 1 9	
<b>C 0 7 D 4 8 7 / 1 4</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 5</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	C O 7 D 4 8 7 / 1 4	

請求項の数 10 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-534872 (P2013-534872)  
 (86) (22) 出願日 平成25年2月22日 (2013. 2. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2013/054615  
 (87) 国際公開番号 W02013/125709  
 (87) 国際公開日 平成25年8月29日 (2013. 8. 29)  
 審査請求日 平成26年4月2日 (2014. 4. 2)  
 (31) 優先権主張番号 特願2012-37565 (P2012-37565)  
 (32) 優先日 平成24年2月23日 (2012. 2. 23)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000207827  
 大鵬薬品工業株式会社  
 東京都千代田区神田錦町 1-27  
 (74) 代理人 110000796  
 特許業務法人三枝国際特許事務所  
 (72) 発明者 相良 武  
 茨城県つくば市大久保3番地 大鵬薬品工業株式会社内  
 (72) 発明者 伊藤 智  
 茨城県つくば市大久保3番地 大鵬薬品工業株式会社内  
 (72) 発明者 大槻 幸恵  
 茨城県つくば市大久保3番地 大鵬薬品工業株式会社内

最終頁に続く

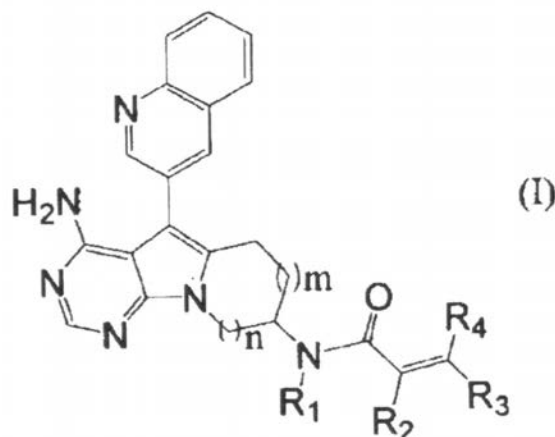
(54) 【発明の名称】 キノリルピロロピリミジル縮合環化合物又はその塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I)

【化 1】

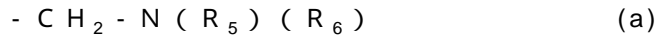


(式中、mは、1～2であり；

nは、1～2であり；

R<sub>1</sub>は、水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり；かつR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、及びR<sub>4</sub>は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキ

ル基、又は一般式 (a) :



(式中、 $R_5$ 及び $R_6$ は、同一又は相異なって、水素原子又は $C_1 - C_4$ アルキル基を示すか、もしくは $R_5$ 及び $R_6$ は、これらが結合する窒素原子と共に4~6員環のヘテロシクロアルキル基を形成しても良い。)

で表される基である。)

で表される化合物又はその塩。

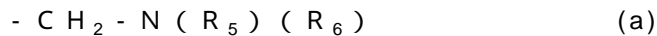
【請求項2】

mは、1~2であり；

nは、1~2であり；

$R_1$ は、水素原子又は $C_1 - C_4$ アルキル基であり；かつ

$R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、又は一般式 (a) :



(式中、 $R_5$ 及び $R_6$ は、同一又は相異なって、 $C_1 - C_4$ アルキル基を示す。)

で表される基である、請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

mは、1~2であり；

nは、1~2であり；

$R_1$ は、水素原子又はメチル基であり；かつ

$R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ は、同一又は相異なって、水素原子、塩素原子又はジメチルアミノメチル基である、請求項1又は2記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

mとnが、 $(m, n) = (1, 1)$ 、 $(1, 2)$ 、又は $(2, 1)$ である、請求項1~3のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

【請求項5】

化合物が、以下の化合物群から選択されるものである請求項1~4のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

(R) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミド

(S) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミド

N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - N - メチルアクリルアミド

(E) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - プテンアミド

(S, E) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - 3 - クロロアクリルアミド

(S, Z) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - 3 - クロロアクリルアミド

(S) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [5', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] アゼピン - 8 - イル) アクリルアミド

(S) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [5', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] アゼピン - 9 - イル) アクリルアミド

(R) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [5', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] アゼピン - 9 - イル) アクリルアミド。

10

20

30

40

50

## 【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を有効成分とする E G F R 阻害剤。

## 【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

## 【請求項 9】

抗腫瘍剤を製造するための請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩の使用。

10

## 【請求項 10】

癌の予防又は治療に使用するための請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

[ 関連出願の相互参照 ]

本出願は、2012年2月23日に出願された、日本国特許出願第2012-037565号明細書（その開示全体が参照により本明細書中に援用される）に基づく優先権を主張する。

20

## 【0002】

本発明は、上皮成長因子受容体 ( Epidermal Growth Factor Receptor ; E G F R ) 阻害作用を有するキノリルピロロピリミジル縮合環化合物及びこれらを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0003】

E G F R は受容体型チロシンキナーゼであり、正常組織においてはリガンドである上皮成長因子 ( Epidermal Growth Factor ; E G F ) と結合して生理機能を発揮し、上皮組織において増殖やアポトーシス阻害等に寄与している ( 非特許文献 1 ) 。

30

## 【0004】

また、E G F R は癌遺伝子の一つでもあり、E G F R 遺伝子の増幅や蛋白質の高発現や変異が様々な癌種、例えば頭頸部癌、乳癌、大腸癌、食道癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、脳腫瘍等で知られている ( 非特許文献 2 ) 。日本及び欧米各国では、人口 10 万人あたり約 170 人から 375 人が毎年癌で死亡しており死因の上位を占めている ( 非特許文献 3 ) 。中でも肺癌による死亡者数は世界全体では年間約 140 万人にも達しており、非小細胞肺癌は肺癌の 80 % 以上を占めるため有効な治療法の開発が望まれている ( 非特許文献 4 ) 。

40

## 【0005】

近年これらの癌の原因遺伝子が特定されつつあり、E G F R 遺伝子の変異もその一つで活性型変異 E G F R 蛋白質をもたらす。活性型変異 E G F R 蛋白質とは、例えば、746 - 750 番アミノ酸が欠失したもの ( E G F R ( d 7 4 6 - 7 5 0 ) ) や 858 番アミノ酸がロイシンからアルギニンへ変異したもの ( E G F R ( L 8 5 8 R ) ) 等で、日本においては、例えば非小細胞肺癌の 20 - 40 % で、また、欧米においても非小細胞肺癌の 10 - 15 % でこの様な変異が報告されている。これらの変異を有する非小細胞肺癌は E G F R のキナーゼ活性を阻害する薬剤 ( E G F R 阻害剤 ) の g e f i t i n i b ( 商品名 I r e s s a ( 登録商標 ) ) および e r l o t i n i b ( 商品名 T a r c e v a ( 登録商標 ) ) に対する感受性が高いので、これらの薬剤が日本や欧米で治療薬として用いられてい

50

る。しかし、使用開始から6 - 12ヶ月経つとgefitinibおよびerlotinibに対する耐性を獲得して治療効果が弱くなるため、この獲得耐性が高感受性変異型EGFRを有する非小細胞肺癌の治療上で深刻な問題となっている。この獲得耐性の約50%は、EGFR遺伝子に第2の変異が生じた結果790番アミノ酸がスレオニンからメチオニンへ変化した耐性型変異EGFR蛋白質(EGFR(d746-750/T790M)やEGFR(T790M/L858R))が出現することによることが判明し、この薬剤耐性変異型EGFRを有する非小細胞肺癌にも有効な治療薬の開発が重要な課題となっている(非特許文献5)。

【0006】

一方、現在臨床で治療薬として使われているEGFR阻害剤のgefitinibおよびerlotinibと臨床試験中のEGFR阻害剤のBIW2992等で共通する副作用として、皮膚の異常と消化管障害が報告されている。これらの副作用は、EGFR阻害剤が、非小細胞肺癌で発現している変異型EGFRだけでなく、皮膚あるいは消化管で発現している野生型EGFR(EGFR(WT))の活性をも阻害してしまうことに起因すると広く考えられており(非特許文献1)、副作用低減の観点から、正常組織のEGFR(WT)に対する阻害活性が弱いことが望ましいと考えられる。

【0007】

従って、790番アミノ酸がメチオニンに変異した薬剤耐性変異型EGFRに対する阻害活性に比べて野生型EGFRに対する阻害活性が弱い薬剤を投与することにより、皮膚あるいは消化管における副作用が強く発現しない投与量において薬剤耐性変異型EGFRを有する非小細胞肺癌細胞の増殖を抑制可能であることが期待され、癌の治療と患者の延命やQOLの向上に貢献することが予想される。更に、薬剤耐性変異型EGFRだけでなくgefitinibおよびerlotinibに対する感受性が高いEGFR(d746-750)やEGFR(L858R)等の高感受性変異型EGFRに対する阻害活性も強く野生型EGFRに対する阻害活性が弱い薬剤であれば、皮膚あるいは消化管における副作用が強く発現しない投与量において高感受性変異型あるいは薬剤耐性変異型EGFRを発現する非小細胞肺癌細胞の増殖を抑制可能であることが期待されたり、高感受性変異型EGFRを発現する非小細胞肺癌細胞癌から獲得耐性として出現する薬剤耐性変異型EGFRの頻度を減少させる可能性が期待され、癌の治療と患者の延命やQOLの向上に貢献することが予想される。またこれらは治療現場において高感受性変異型あるいは薬剤耐性変異型EGFRの発現が層別化指標として適用できるため患者の選択が可能となり、倫理面での寄与も高い。

【0008】

本発明に係る化合物と類似の構造を有する化合物として、N-(3-(4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-5-イル)フェニル)ベンズアミド誘導体が知られている(特許文献1)。当該特許文献1には、B-RAFキナーゼにより特徴付けられる疾患の処置に当該アミド化合物を用いることが記載されているが、当該文献にはキナーゼ阻害活性を裏付ける具体的な試験及びその結果について開示されておらず、その活性は確認されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開WO2006/102079号パンフレット

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Nature Rev. Cancer, vol. 6, pp 803 - 811 (2006)

【非特許文献2】J. Clin. Oncol., vol. 19, 32s - 40s (2001)

【非特許文献3】総務省 統計局ホームページ/統計データ/世界の統計 「世界の統計

10

20

30

40

50

2011」第14章 国民生活・社会保障 14-1 死因別死亡率

【非特許文献4】Lung Cancer, vol. 69, pp1-12 (2010)

【非特許文献5】Nature Rev. Cancer, vol. 10, pp760-774 (2010)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

前記のように、EGFR阻害剤は、癌治療においての効果が期待されているが、臨床上の効果が十分でないのが現状である。

【0012】

従って、本発明の課題は、強力にEGFRを阻害する新規化合物又はその塩を提供することにある。更に、EGFR(d746-750)やEGFR(L858R)、またEGFR(d746-750/T790M)やEGFR(T790M/L858R)を阻害するが、EGFR(WT)を阻害しない新規化合物又はその塩を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、本発明に係るキノリルピロピリミジル縮合環化合物群が、EGFRに対し優れた阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有し、癌を治療するための医薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

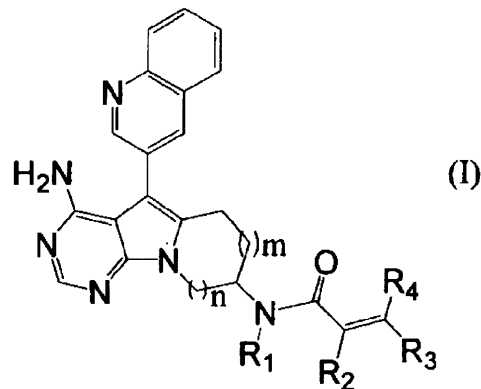
【0014】

すなわち、本発明は、以下の項を提供する

項1. 下記一般式(I)

【0015】

【化1】



【0016】

(式中、mは、1~2であり；

nは、1~2であり；

R<sub>1</sub>は、水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり；かつ

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、及びR<sub>4</sub>は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、又は一般式(a)：

-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>) (a)

(式中、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、同一又は相異なって、水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基を示すか、もしくはR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、これらが結合する窒素原子と共に4~6員環のヘテロシクロアルキル基を形成しても良い。)

で表される基である。)

で表される化合物又はその塩。

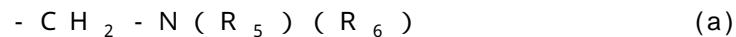
【0017】

項2. mは、1~2であり；

n は、1 ~ 2 であり；

R<sub>1</sub> は、水素原子又は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基であり；かつ

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、及び R<sub>4</sub> は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、又は一般式 (a)：



(式中、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> は、同一又は相異なって、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基を示す。)

で表される基である、項 1 記載の化合物又はその塩。

【0018】

項 3 . m は、1 ~ 2 であり；

n は、1 ~ 2 であり；

R<sub>1</sub> は、水素原子又はメチル基であり；かつ

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、及び R<sub>4</sub> は、同一又は相異なって、水素原子、塩素原子又はジメチルアミノメチル基である、項 1 又は 2 記載の化合物又はその塩。

【0019】

項 4 . m と n が、(m, n) = (1, 1)、(1, 2)、又は (2, 1) である、項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩。

【0020】

項 5 . 化合物が、以下の化合物群から選択されるものである項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩。

【0021】

(R) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミド

(S) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミド

N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - N - メチルアクリルアミド

(E) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - プテンアミド

(S, E) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - 3 - クロロアクリルアミド

(S, Z) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - 3 - クロロアクリルアミド

(S) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [5', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] アゼピン - 8 - イル) アクリルアミド

(S) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [5', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] アゼピン - 9 - イル) アクリルアミド

(R) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [5', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2 - a] アゼピン - 9 - イル) アクリルアミド。

【0022】

項 6 . 項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を有効成分とする E G F R 阻害剤。

【0023】

項 7 . 項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

【0024】

項 8 . 項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【0025】

10

20

30

40

50

項 9 . 哺乳動物に対して項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩の癌に対する予防又は治療有効量を投与する工程を含む、癌の予防又は治療方法。

【 0 0 2 6 】

項 1 0 . 抗腫瘍剤を製造するための項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩の使用。

【 0 0 2 7 】

項 1 1 . 癌の予防又は治療に使用するための項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

【 0 0 2 8 】

また、本発明は、以下の項に規定する本発明化合物の合成中間体の製造方法も提供する

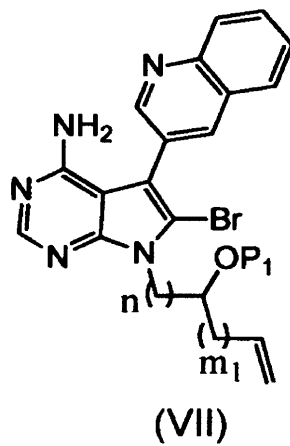
10

:

項 1 2 . [ I ] 式 ( V I I )

【 0 0 2 9 】

【 化 2 】



20

30

【 0 0 3 0 】

(式中、 $P_1$  は水酸基の保護基であり、 $n$  は 1 ~ 2 であり、 $m_1$  は 0 ~ 1 である。)

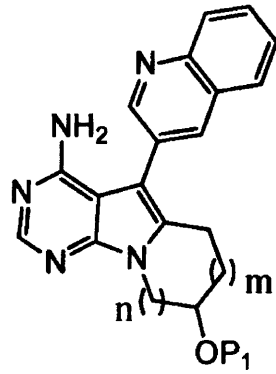
で表される化合物又はその塩に、有機ボラン試薬を作用させる工程、及び

[ I I ] アルカリ金属水酸化物の存在下、0 価パラジウム触媒を用いて、上記工程 [ I ] の反応生成物の分子内環化反応をさせる工程

を含む、式 ( V I I I )

【 0 0 3 1 】

【化3】



(VIII)

10

【0032】

(式中、 $m$ は1～2であり、 $P_1$ 及び $n$ はそれぞれ前記の通り。)  
で表される化合物又はその塩の製造方法。

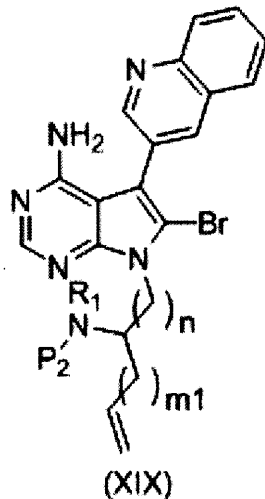
【0033】

項13. [I]式(XIX)

20

【0034】

【化4】



(XIX)

30

【0035】

(式中、 $R_1$ は、水素原子又は $C_1 - C_4$ アルキル基であり、 $P_2$ はアミノ基の保護基であり、 $n$ は1～2であり、 $m_1$ は0～1である。)

40

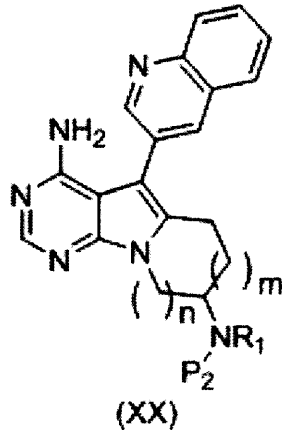
で表される化合物又はその塩に、有機ボラン試薬を作用させる工程、及び

[II]アルカリ金属水酸化物の存在下、0価パラジウム触媒を用いて、上記工程[I]の反応生成物の分子内環化反応をさせる工程

を含む、式(XX)

【0036】

## 【化5】



10

## 【0037】

(式中、 $m$ は1～2であり、 $R_1$ 、 $P_2$ 及び $n$ はそれぞれ前記の通り。)で表される化合物又はその塩の製造方法。

## 【発明の効果】

## 【0038】

本発明によれば、EGFR阻害剤として有用な上記一般式(I)で表される新規化合物又はその塩が提供される。

20

## 【0039】

本発明化合物又はその塩は、優れたEGFR阻害活性を有し、且つ癌細胞株に対する増殖抑制効果を示すことが明らかとなった。また、EGFRに対する優れた選択性から副作用が少ないという利点を有する。従って、本発明化合物又はその塩は、癌の予防及び/又は治療剤として有用である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0040】

本発明の上記一般式(I)で表される化合物は、キノリン構造と、 $\alpha$ -不飽和アミド構造を持つキノリルピロピリミジル縮合環化合物であり、前記のいずれの先行技術文献等にも記載されていない新規な化合物である。

30

## 【0041】

具体的には、特許文献1に具体的な開示がされている化合物は、N-(3-(4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-5-イル)フェニル)ベンズアミド誘導体であるが、本発明化合物がキノリン構造を有する点、 $\alpha$ -不飽和アミド構造を有する点で相異なる。

## 【0042】

本願明細書において「 $C_1$ - $C_4$ アルキル基」とは、炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、具体的にはメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基等が挙げられる。

40

## 【0043】

本願明細書において「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

## 【0044】

本願明細書において「4～6員環のヘテロシクロアルキル基」とは、窒素原子を1～2個環内に含む4～6員環のヘテロシクロアルキル基を示し、具体的にはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、イミダゾリジニル基等が挙げられる。

## 【0045】

一般式(I)における $m$ 及び $n$ は、好ましくは $(m, n) = (1, 1)$ 、 $(1, 2)$ 又

50

は ( 2 , 1 ) である。

【 0 0 4 6 】

一般式 ( I ) における  $R_1$  は、好ましくは水素原子又はメチル基である。

【 0 0 4 7 】

一般式 ( I ) における  $R_2$ 、 $R_3$ 、及び  $R_4$  は、好ましくは同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、又は前記一般式 ( a ) で表される基である。一般式 ( I ) において、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  の少なくとも1つが一般式 ( a ) で表される基を示す場合、 $R_5$  及び  $R_6$  は、好ましくは  $C_1 - C_4$ アルキル基であり、更に好ましくは共にメチル基である。

【 0 0 4 8 】

一般式 ( I ) における  $R_2$  は、更に好ましくは水素原子である。

【 0 0 4 9 】

一般式 ( I ) における  $R_3$  は、更に好ましくは水素原子、塩素原子又はジメチルアミノメチル基である。

【 0 0 5 0 】

一般式 ( I ) における  $R_4$  は、更に好ましくは水素原子又は塩素原子である。

【 0 0 5 1 】

本発明においては、一般式 ( I ) において、 $m$  は、1 ~ 2 であり； $n$  は、1 ~ 2 であり；

$R_1$  は水素原子又はメチル基であり；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  は同一又は相異なって、水素原子、塩素原子又はジメチルアミノメチル基である化合物又はその塩が好ましい。

【 0 0 5 2 】

$m = 1$  かつ  $n = 1$  の場合は、

$R_1$  は水素原子又はメチル基であり；

$R_2$  は水素原子であり；

$R_3$  及び  $R_4$  の一方は水素原子、塩素原子又はジメチルアミノメチル基であり；

$R_3$  及び  $R_4$  のもう一方は水素原子である化合物又はその塩が好ましい。

【 0 0 5 3 】

$m = 1$  かつ  $n = 2$ 、又は、 $m = 2$  かつ  $n = 1$  の場合は、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び  $R_4$  はすべて水素原子である化合物又はその塩が好ましい。

【 0 0 5 4 】

具体的な好適な本発明化合物は以下のものが例示できる：

( R ) - N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) アクリルアミド

( S ) - N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) アクリルアミド

N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) - N - メチルアクリルアミド

( E ) - N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - プテンアミド

( S , E ) - N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) - 3 - クロロアクリルアミド

( S , Z ) - N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) - 3 - クロロアクリルアミド

( S ) - N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [ 5 ' , 4 ' : 4 , 5 ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] アゼピン - 8 - イル ) アクリルアミド

( S ) - N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロ - 6H - ピリミド [ 5' , 4' : 4 , 5 ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] アゼピン - 9 - イル) アクリルアミド

( R ) - N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [ 5' , 4' : 4 , 5 ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] アゼピン - 9 - イル) アクリルアミド

【 0 0 5 5 】

更に、EGFR ( T 7 9 0 M / L 8 5 8 R ) に対する酵素阻害活性が強いものが好ましく、2 nM以下であるものがより好ましい。また、EGFR ( d 7 4 6 - 7 5 0 / T 7 9 0 M ) に対する酵素阻害活性が強いものが好ましく、2 nM以下であるものがより好ましい。

10

【 0 0 5 6 】

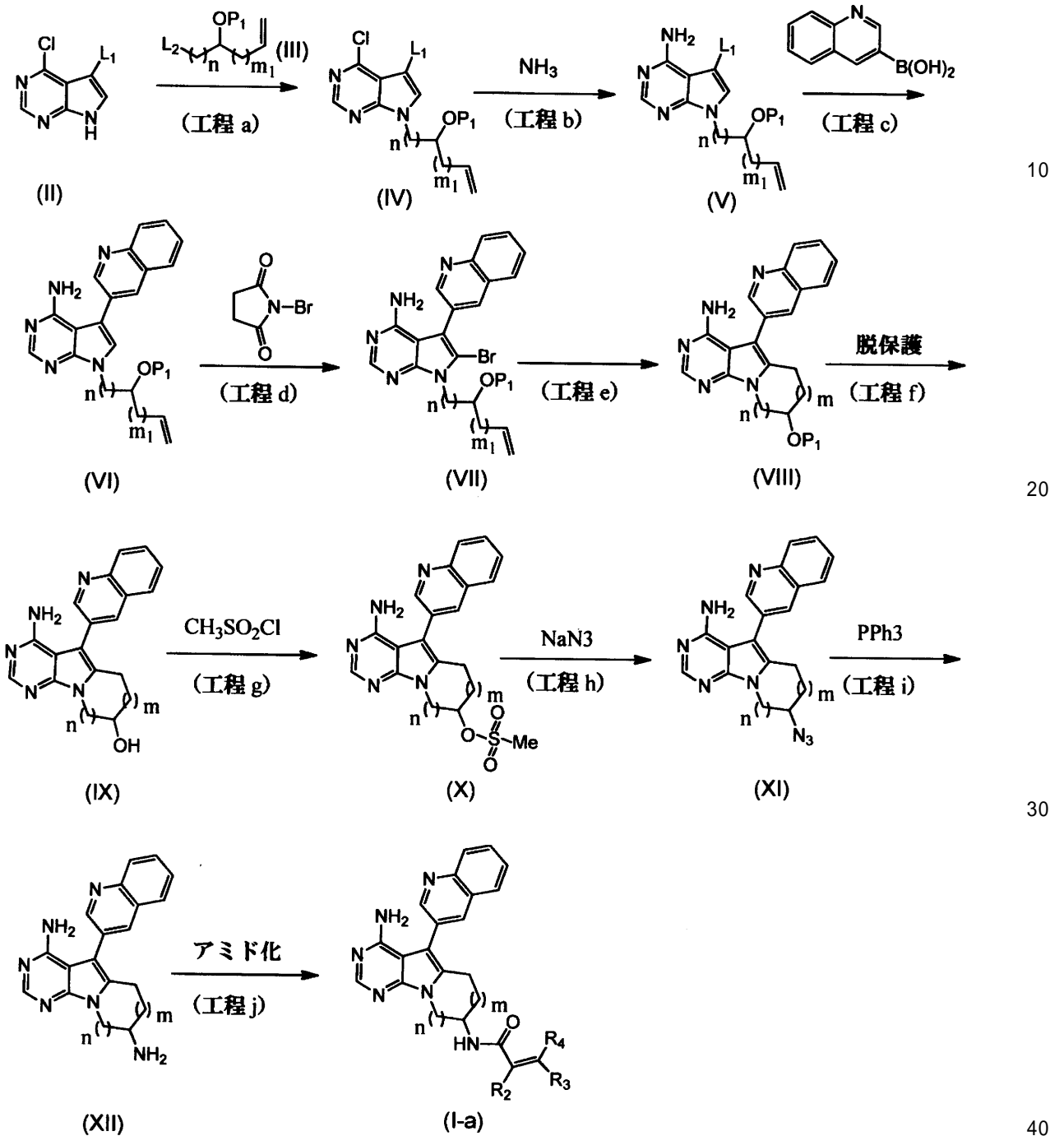
次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する：

本発明化合物 ( I ) は、例えば、下記の製造法又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明化合物 ( I ) の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

【 0 0 5 7 】

## 【化6】

## 製造法1



【0058】

[式中、 $P_1$ は水酸基の保護基、 $L_1$ 及び $L_2$ は脱離基を、 $m_1$ は0-1を示し； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $m$ 及び $n$ は、前記と同義である。]

【0059】

(工程 a)

本工程は、一般式(II)で表される化合物及び(III)で表される化合物を用いて、塩基存在下、一般式(IV)で表される化合物を製造する工程である。

【0060】

10

20

30

40

50

一般式 ( I I ) で表される化合物において、 $L_1$  で表される脱離基としては、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。当該一般式 ( I I ) で表される化合物は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。一般式 ( I I I ) において、 $P_1$  で示される水酸基の保護基としては *tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基等が挙げられ、 $L_2$  で示される脱離基としては、例えば臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホン酸エステル、*p*-トルエンスルホン酸エステル等が挙げられる。当該一般式 ( I I I ) で表される化合物は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。一般式 ( I I I ) で表される化合物は、一般式 ( I I ) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 10 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 5 モルで用いることができる。

10

## 【 0 0 6 1 】

塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基やトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン類が挙げられ、塩基の使用量としては、一般式 ( I I ) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 100 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 10 モルである。

## 【 0 0 6 2 】

溶媒としては *N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソラン、*N*-メチルピロリジン-2-オン、アセトニトリル、などを単一又は混合して用いることができる。反応時間は 0.1 ~ 100 時間であり、好ましくは 0.5 ~ 24 時間である。反応温度としては 0 ~ 溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは 0 ~ 100 である。

20

## 【 0 0 6 3 】

このようにして得られる一般式 ( I V ) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

## 【 0 0 6 4 】

## ( 工程 b )

本工程は、一般式 ( I V ) で表される化合物と、アンモニア又はその塩とを反応させて、一般式 ( V ) で表される化合物を製造する方法である。

30

## 【 0 0 6 5 】

本工程において用いられるアンモニア又はその塩の量は、一般式 ( I V ) で表される化合物 1 モルに対して、通常、等モルないし過剰モルである。

## 【 0 0 6 6 】

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサソラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

40

## 【 0 0 6 7 】

反応温度は、通常、0 ~ 200、好ましくは室温 ~ 150 である。反応時間は、通常、5分 ~ 7日間、好ましくは30分 ~ 24時間である。

## 【 0 0 6 8 】

このようにして得られる一般式 ( V ) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

## 【 0 0 6 9 】

## ( 工程 c )

本工程は、一般式 ( V ) で表される化合物を、3-キノリンボロン酸あるいは3-キノ

50

リンボロン酸エステルとカップリング反応させることにより、一般式(VI)で表される化合物を製造する方法である。

【0070】

本工程は、通常公知の方法(例えば、Chemical Reviews, Vol. 95, p. 2457, 1995)に準じて行うことができ、例えば、遷移金属触媒及び塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

【0071】

3-キノリンボロン酸あるいは3-キノリンボロン酸エステルの使用量は、一般式(V)で表される化合物1モルに対して、1~10モル用いることができ、好ましくは1~3モルである。

【0072】

遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒(例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等)、ニッケル触媒(例、塩化ニッケル等)等が用いられ、必要に応じて、リガンド(例、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル等)を添加し、金属酸化物(例、酸化銅、酸化銀等)等を共触媒として用いても良い。遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、一般式(V)で表される化合物1モルに対して、通常0.0001~1モル、好ましくは0.01~0.5モル、リガンドの使用量は、一般式(V)で表される化合物1モルに対して、通常0.0001~4モル、好ましくは0.01~2モル、共触媒の使用量は、一般式(V)で表される化合物1モルに対して、通常0.0001~4モル、好ましくは0.01~2モルである。

【0073】

塩基としては、例えば、有機アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等)、アルカリ金属塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、金属水素化物(例、水素化カリウム、水素化ナトリウム等)、アルカリ金属アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド等)、アルカリ金属ジシラジド(例、リチウムジシラジド、ナトリウムジシラジド、カリウムジシラジド等)等が挙げられる。なかでも、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属塩、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類等が好適である。塩基の使用量は、一般式(V)で表される化合物1モルに対して、通常0.1~10モル、好ましくは1~5モルである。

【0074】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、エーテル類(例、1,2-ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキササン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、非プロトン性極性溶媒(例、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等)、水あるいはそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は0.1~100時間であり、好ましくは0.5~24時間である。反応温度としては0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは20~150である。

【0075】

このようにして得られる一般式(VI)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例

10

20

30

40

50

えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

## 【0076】

(工程d)

本工程は化合物(VI)に、N-プロモスクシンイミドを作用させることによりプロモ化し、化合物(VII)を得る方法である。

## 【0077】

ハロゲン化の方法としては、国際公開WO2006/102079号パンフレットに記載の方法若しくはこれらの方法に準じる方法により製造することができる。

## 【0078】

本工程において用いられるN-プロモスクシンイミドの量は、一般式(VI)で表される化合物1モルに対して、0.5~2.0モル用いることができ、好ましくは0.9~1.2モルである。

## 【0079】

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等又はその混合溶媒等が好適である。

## 【0080】

反応温度は、通常、-20~50、好ましくは0~室温である。反応時間は、通常、1分~2日間、好ましくは5分~12時間である。

## 【0081】

このようにして得られる一般式(VII)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

## 【0082】

(工程e)

本工程は、一般式(VII)で表される化合物に有機ボラン試薬を作用させ系内でアルキルボラン中間体を調製した後、遷移金属触媒及び塩基存在下、一般式(VIII)で表される化合物を製造する工程である。

## 【0083】

本工程は、通常公知の方法(例えば国際公開WO2006/102079号)に準じて行うことができる。

## 【0084】

有機ボラン試薬としては9-BBN(9-ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン)、9-BBN(9-ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン)ダイマー、ジシアミルボラン(ビス(1,2-ジメチルプロピル)ボラン)、テキシルボラン((1,1,2-トリメチルプロピル)ボラン)等が挙げられる。好ましくは、9-BBN(9-ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン)又は9-BBN(9-ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン)ダイマーであり、特に好ましくは9-BBN(9-ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン)である。当該有機ボラン試薬の使用量は、アルキルボラン中間体が生成すれば特に限定されないが、一般式(VII)で表される化合物1モルに対して、1~20モル用いることができ、好ましくは反応の進行しやすさの観点から6~10モルである。

## 【0085】

遷移金属触媒としては、例えば、2価パラジウム触媒(例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、1,1-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド等)を用いることができ、必要に応じて、リガンド(例、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン等)を添加することができる。遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、一般式(VII)で表される化合物1モルに対して、通常0.0001~1モル、好ましくは0.01~0.5モル、リガンドの使用量は、一般式(VII)で表される化合物1モルに対して、通常0.0001~4モル、好ましく

10

20

30

40

50

は 0.01 ~ 2 モルである。

【0086】

また、遷移金属触媒としては、例えば、0 価のパラジウム触媒を用いることもできる。0 価のパラジウム触媒としては、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)、トリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、パラジウム炭素(0)等が用いることができる。好ましくは、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)又はトリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)であり、特に好ましくはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)である。0 価のパラジウム触媒の使用量は、分子内環化反応が進行すれば特に限定されず、触媒の種類によっても異なるが、一般式(VII)で表される化合物 1 モルに対して、0.0001 ~ 1 モル用いることができ、好ましくは 0.01 ~ 0.5 モルである。

10

【0087】

0 価のパラジウム触媒とともに、必要に応じてさらに配位子を添加することができる。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、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等が挙げられる。0 価のパラジウム触媒としてトリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を用いた場合は、配位子としてトリフェニルホスフィンを添加することができる。配位子の使用量は、分子内環化反応が進行すれば特に限定されないが、一般式(VII)で表される化合物 1 モルに対して、0.0001 ~ 4 モル用いることができ、好ましくは 0.01 ~ 2 モルである。

20

【0088】

塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、アルカリ金属水酸化物等の無機塩基類が挙げられる。好ましくはアルカリ金属水酸化物である。アルカリ金属水酸化物としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等が挙げられ、好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化セシウムであり、特に好ましくは水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムである。塩基の使用量としては、反応が進行すれば特に限定されないが、一般式(VII)で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 100 モル用いることができ、好ましくは 2 ~ 20 モルである。また、アルカリ金属水酸化物は、アルカリ金属水酸化物水溶液として用いることができる。

30

【0089】

有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、0 価のパラジウム触媒の組合せは、好ましい有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、0 価のパラジウム触媒を組み合わせたものが好ましく、特に好ましい有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、0 価のパラジウム触媒を組み合わせたものが特に好ましい。

【0090】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル類(例、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、非プロトン性極性溶媒(例、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等)、水あるいはそれらの混合物等を用いることができる。好ましくは 1,2-ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランであり、特に好ましくは有機ボラン試薬および生成したアルキルボラン中間体の安定性の観点からテトラヒドロフランである。溶媒の使用量は反応が進行すれば特に限定されないが、一般式(VII)で表される化合物の重量に対して 1 ~ 300 倍用いることができ、好ましくは 10 ~ 96 倍である。

40

【0091】

50

反応時間としては最終的に一般式(VIII)で表される化合物が得られれば特に限定されないが、0.1~100時間行うことができ、好ましくは0.5~24時間である。

【0092】

反応温度としては最終的に一般式(VIII)で表される化合物が得られれば特に限定されないが、-20~溶媒の沸騰する温度で行うことができ、好ましくは0~150である。アルキルボラン中間体に対する0価パラジウム触媒とアルカリ金属水酸化水溶液を用いた分子内環化反応において、反応温度が低いと副反応が生じやすく収率低下を招くことがあることから、61以上が好ましい。

【0093】

このようにして得られる一般式(VIII)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

10

【0094】

なお本工程では、系内でアルキルボラン中間体が生成していることを確認することもできる。確認方法としては、例えばLCMSスペクトルで確認できる。

【0095】

(工程f)

本工程は、一般式(VIII)で表される化合物の水酸基の保護を脱保護して一般式(IX)で表される化合物を製造する工程である。

【0096】

20

脱保護の方法としては、通常公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley & Sons (1981年)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

【0097】

保護基としてtert-ブチルジメチルシリル基を用いた場合、脱保護試薬にはテトラブチルアンモニウムフルオライドが挙げられる。試薬の使用量は、化合物(VIII)1モルに対して、好ましくは1~10モルである。

【0098】

反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、エーテル類(例えば、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等)あるいはそれらの混合溶媒が用いられる。反応時間は0.1~100時間であり、好ましくは0.5~24時間である。反応温度としては0~80であり、好ましくは0~50である。

30

【0099】

このようにして得られる一般式(IX)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0100】

(工程g)

本工程は、一般式(IX)で表される化合物にメタンスルホニルクロライドを作用させ一般式(X)で表される化合物を製造する工程である。

40

【0101】

メタンスルホニルクロライドの使用量は、一般式(IX)で表される化合物1モルに対して、1~5モル用いることができ、好ましくは1~2モルである。

【0102】

塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン類が挙げられ、塩基の使用量としては、一般式(IX)で表される化合物1モルに対して、1~10モル用いることができ、好ま

50

しくは1～5モルである。

【0103】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、エーテル類（例、1, 2 - ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等）あるいはそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は0.1～24時間であり、好ましくは0.1～12時間である。反応温度としては-20～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0～室温である。

10

【0104】

このようにして得られる一般式(X)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0105】

(工程h)

本工程は、一般式(X)で表される化合物にアジ化ナトリウムを作用させ一般式(XI)で表される化合物を製造する工程である。

【0106】

アジ化ナトリウムの使用量は、一般式(X)で表される化合物1モルに対して、1～10モル用いることができ、好ましくは1～5モルである。

20

【0107】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等あるいはそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は0.1～24時間であり、好ましくは0.5～12時間である。反応温度としては室温～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは50～100である。

【0108】

このようにして得られる一般式(XI)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

30

【0109】

(工程i)

本工程は、一般式(XI)で表される化合物にトリフェニルホスフィン存在下、含水溶媒中、一般式(XII)で表される化合物を製造する工程である。

【0110】

トリフェニルホスフィンは一般的に使用される試薬の他に、固相担持型試薬も使用することができる。トリフェニルホスフィンの使用量は、一般式(XI)で表される化合物1モルに対して、1～10モル用いることができ、好ましくは1～5モルである。

40

【0111】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、テトラヒドロフラン/水、1, 4 - ジオキサン/水等が挙げられる。反応時間は0.1～24時間であり、好ましくは0.5～12時間である。反応温度としては室温～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは50～溶媒の沸騰する温度である。

【0112】

このようにして得られる一般式(XII)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0113】

50

(工程 j)

本工程は、一般式(XII)で表される化合物と、 $\alpha$ -不飽和カルボン酸あるいは、 $\alpha$ -不飽和酸クロライドもしくはブロマイドとのアミド化反応により、一般式(I-a)で表される本発明化合物を製造する工程である。

【0114】

アミド化試薬としてカルボン酸を用いる場合、適当な縮合剤の存在下、一般式(XII)で表される化合物1モルに対して、カルボン酸を0.5~10モル、好ましくは1~3モル用いて行われる。なお、当該カルボン酸は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

【0115】

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。反応温度は、通常、-78~200℃、好ましくは0~50℃である。反応時間は、通常、5分~3日間、好ましくは5分~10時間である。

【0116】

縮合剤としては、例えば、ジフェニルリン酸アジド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスホニウム塩、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドと1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの組み合わせ、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド、O-(7-アザベンゾトリアゾ-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルヘキサウロニウムヘキサフルオロホスフェート等が挙げられる。

【0117】

また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、カリウムtert-ブチラート、ナトリウムtert-ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。添加量としては、一般式(XII)で表される化合物1モルに対して、1~100モルであり、好ましくは1~10モルである。

【0118】

アミド化試薬として酸クロライドもしくは酸ブロマイドを用いる場合、一般式(XII)で表される化合物1モルに対して、酸ハライドを0.5~5モル、好ましくは0.9~1.1モル用いて行われる。なお、当該酸ハライドは、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

【0119】

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、アセトニトリル、水等又はその混合溶媒等が好適である。反応温度は、通常、-78~200℃、好ましくは0~50℃である。反応時間は、通常、5分~3日間、好ましくは5分~10時間である。

【0120】

また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-

10

20

30

40

50

(N, N - ジメチルアミノ)ピリジン、カリウム tert - ブチラート、ナトリウム tert - ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。添加量としては、一般式 (X I I) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 100 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 20 モルである。

【0121】

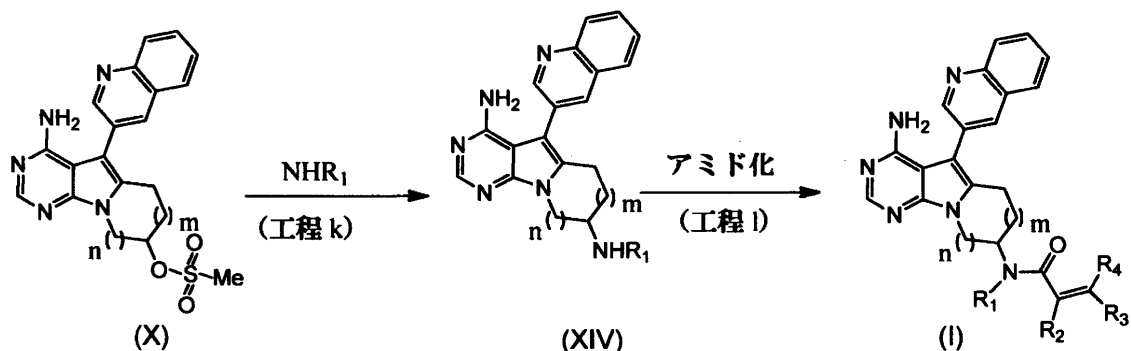
このようにして得られる一般式 (I - a) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

10

【0122】

【化7】

## 製造法 2



20

【0123】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $m$ 及び $n$ は、前記と同義である。]

【0124】

(工程 k)

本工程は、一般式 (X) で表される化合物にアルキルアミンを作用させ一般式 (X I V) で表される化合物を製造する工程である。

30

【0125】

アルキルアミンの使用量は、一般式 (X) で表される化合物 1 モルに対して、2 ~ 過剰モル用いることができる。

【0126】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類 (例、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン等)、ニトリル類 (例、アセトニトリル等)、エーテル類 (例、1, 2 - ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等)、非プロトン性極性溶媒 (例、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等) あるいはそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は、0.1 ~ 100 時間であり、好ましくは 1 ~ 24 時間である。反応温度としては室温 ~ 溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは 50 ~ 溶媒の沸騰する温度である。

40

【0127】

このようにして得られる一般式 (X I V) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0128】

(工程 l)

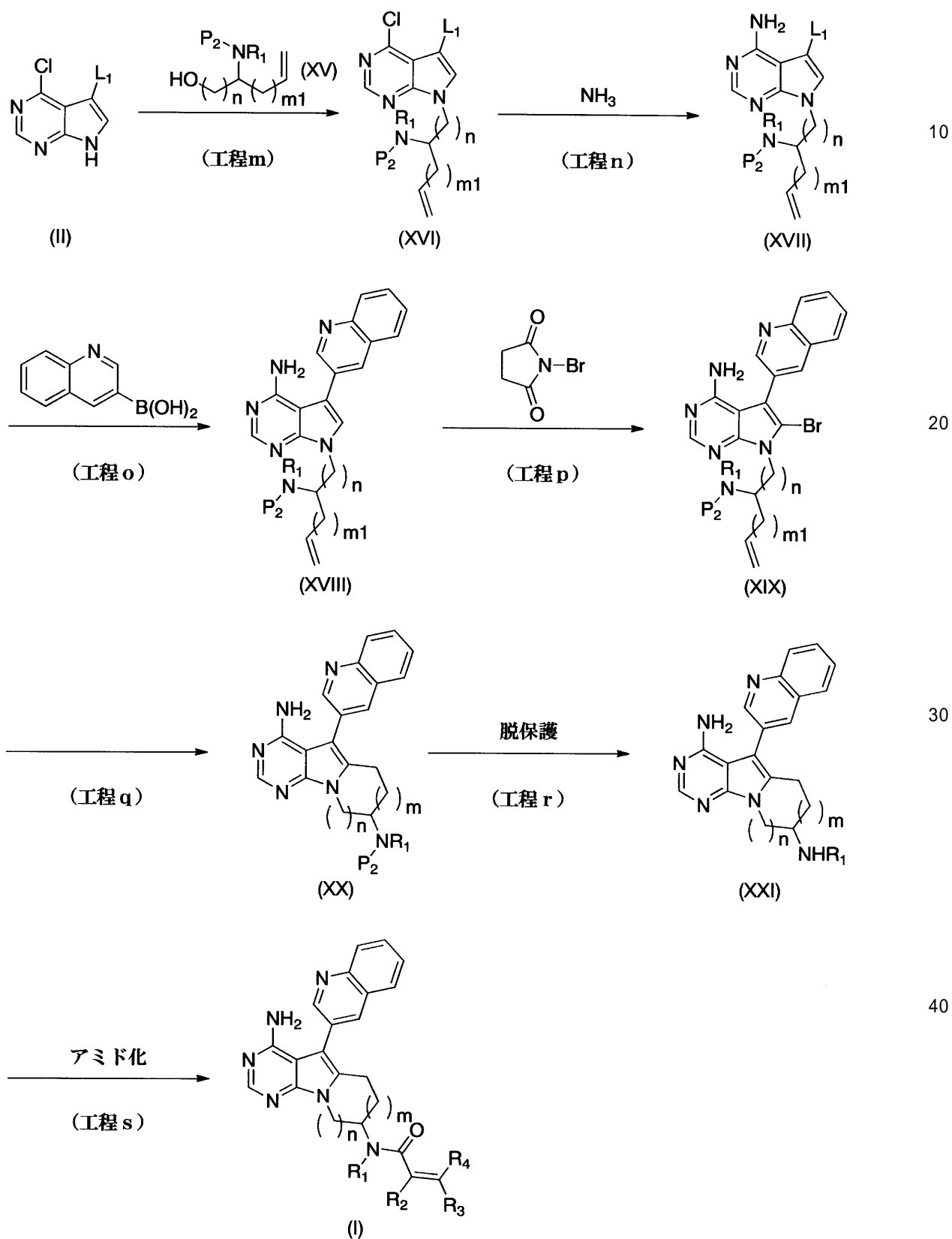
50

本工程は、工程jと同様の方法により行うことができる。

【0129】

【化8】

製造法3



【0130】

10

20

30

40

50

[ 式中、 $P_2$  はアミノ基の保護基、 $L_1$  は脱離基、 $m_1$  は 0 - 1 を示し； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $m$  及び  $n$  は、前記と同義である。 ]

【 0 1 3 1 】

( 工程 m )

本工程は、一般式 ( I I ) で表される化合物及び一般式 ( X V ) で表される化合物を用いて、光延反応により一般式 ( X V I ) で表される化合物を製造する方法である。

【 0 1 3 2 】

一般式 ( I I ) で表される化合物において、 $L_1$  で表される脱離基としては、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。当該一般式 ( I I ) で表される化合物は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。一般式 ( X V ) において、 $P_2$  で示されるアミノ基の保護基としては *tert*-ブトキシカルボニル基、ベンゾイル基等が挙げられる。当該一般式 ( X V ) で表される化合物は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。一般式 ( X V ) で表される化合物は、一般式 ( I I ) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 10 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 5 モル用いることができる。

10

【 0 1 3 3 】

光延反応の方法としては、通常公知の方法 ( 例えば、*Synthesis*, p. 1, 1981 ) に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

【 0 1 3 4 】

アゾジカルボン酸エステルとしては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等が用いられ、アゾジカルボン酸エステルの使用量としては、一般式 ( I I ) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 10 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 5 モル用いることができる。

20

【 0 1 3 5 】

ホスフィン化合物としては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が用いられ、ホスフィン化合物の使用量としては、一般式 ( I I ) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 10 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 5 モル用いることができる。

【 0 1 3 6 】

溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、*N,N* - ジメチルホルムアミド、*N,N* - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、*N* - メチルピロリジン - 2 - オン等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は、0.1 ~ 100 時間であり、好ましくは 0.1 ~ 24 時間である。反応温度としては、0 ~ 溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは 0 ~ 100 である。

30

【 0 1 3 7 】

このようにして得られる一般式 ( X V I ) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【 0 1 3 8 】

( 工程 n )

本工程は、一般式 ( X V I ) で表される化合物と、アンモニア又はその塩とを反応させて、一般式 ( X V I I ) で表される化合物を製造する方法である。

40

【 0 1 3 9 】

本工程は、工程 b と同様の方法により行うことができる。

【 0 1 4 0 】

このようにして得られる一般式 ( X V I I ) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【 0 1 4 1 】

( 工程 o )

本工程は、一般式 ( X V I I ) で表される化合物を、3 - キノリンボロン酸あるいは 3

50

- キノリンボロン酸エステルとカップリング反応させることにより、一般式 (XVII I) で表される化合物を製造する方法である。

【0142】

本工程は、工程 c と同様の方法により行うことができる。

【0143】

このようにして得られる一般式 (XVII I) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0144】

(工程 p)

本工程は化合物 (XVII I) に、N - プロモスクシンイミドを反応させることによりプロモ化し、化合物 (XIX) を製造する方法である。

【0145】

本工程は、工程 d と同様の方法により行うことができる。このようにして得られる一般式 (XIX) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0146】

(工程 q)

本工程は、一般式 (XIX) で表される化合物に有機ボラン試薬を作用させ、系内でアルキルボラン中間体を調製した後、遷移金属触媒及び塩基存在下、一般式 (XX) で表される化合物を製造する工程である。

【0147】

本工程は、通常公知の方法 (例えば国際公開WO2006/102079号) に準じて行うことができる。

【0148】

有機ボラン試薬としては9 - BBN (9 - ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン)、9 - BBN (9 - ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン)ダイマー、ジシamilボラン(ビス(1,2-ジメチルプロピル)ボラン)、テキシルボラン((1,1,2-トリメチルプロピル)ボラン)等が挙げられる。好ましくは、9 - BBN (9 - ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン)又は9 - BBN (9 - ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン)ダイマーであり、特に好ましくは9 - BBN (9 - ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン)である。当該有機ボラン試薬の使用量は、アルキルボラン中間体が生成すれば特に限定されないが、一般式 (XIX) で表される化合物1モルに対して、1~20モル用いることができ、好ましくは反応の進行しやすさの観点から6~10モルである。

【0149】

遷移金属触媒としては、例えば、2価パラジウム触媒(例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、1,1-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド等)を用いることができ、必要に応じて、リガンド(例、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン等)を添加することができる。遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、一般式 (XIX) で表される化合物1モルに対して、通常0.0001~1モル、好ましくは0.01~0.5モル、リガンドの使用量は、一般式 (XIX) で表される化合物1モルに対して、通常0.0001~4モル、好ましくは0.01~2モルである。

【0150】

また、遷移金属触媒としては、例えば、0価のパラジウム触媒を用いることもできる。0価のパラジウム触媒としては、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)、トリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、パラジウム炭素(0)等が用いることができる。好ましくは、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)又はトリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)であり、特に好ましくはテト

10

20

30

40

50

ラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)である。0価のパラジウム触媒の使用量は、分子内環化反応が進行すれば特に限定されず、触媒の種類によっても異なるが、一般式(XIX)で表される化合物1モルに対して、0.0001~1モル用いることができ、好ましくは0.01~0.5モルである。

【0151】

0価のパラジウム触媒とともに、必要に応じてさらに配位子を添加することができる。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、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等が挙げられる。0価のパラジウム触媒としてトリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を用いた場合は、配位子としてトリフェニルホスフィンを添加することができる。配位子の使用量は、分子内環化反応が進行すれば特に限定されないが、一般式(XIX)で表される化合物1モルに対して、0.0001~4モル用いることができ、好ましくは0.01~2モルである。

10

【0152】

塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、アルカリ金属水酸化物等の無機塩基類が挙げられる。好ましくはアルカリ金属水酸化物である。アルカリ金属水酸化物としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等が挙げられ、好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化セシウムであり、特に好ましくは水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムである。塩基の使用量としては、反応が進行すれば特に限定されないが、一般式(XIX)で表される化合物1モルに対して、1~100モル用いることができ、好ましくは2~20モルである。また、アルカリ金属水酸化物は、アルカリ金属水酸化物水溶液として用いることができる。

20

【0153】

有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、0価のパラジウム触媒の組合せは、好ましい有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、0価のパラジウム触媒を組み合わせたものが好ましく、特に好ましい有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、0価のパラジウム触媒を組み合わせたものが特に好ましい。

30

【0154】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル類(例、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、非プロトン性極性溶媒(例、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等)、水あるいはそれらの混合物等を用いることができる。好ましくは1,2-ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランであり、特に好ましくは有機ボラン試薬および生成したアルキルボラン中間体の安定性の観点からテトラヒドロフランである。溶媒の使用量は反応が進行すれば特に限定されないが、一般式(XIX)で表される化合物の重量に対して1~300倍用いることができ、好ましくは10~96倍である。

40

【0155】

反応時間としては最終的に一般式(XX)で表される化合物が得られれば特に限定されないが、0.1~100時間行うことができ、好ましくは0.5~24時間である。

【0156】

反応温度としては最終的に一般式(XX)で表される化合物が得られれば特に限定されないが、-20~溶媒の沸騰する温度で行うことができ、好ましくは0~150である。アルキルボラン中間体に対する0価パラジウム触媒とアルカリ金属水酸化物水溶液を用いた分子内環化反応において、反応温度が低いと副反応が生じやすく収率低下を招く

50

ことがあることから、61 以上が好ましい。

【0157】

このようにして得られる一般式(XX)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0158】

なお本工程では、系内でアルキルボラン中間体が生成していることを確認することもできる。確認方法としては、例えばLCMSスペクトルで確認できる。

【0159】

(工程r)

本工程は、一般式(XX)で表される化合物のアミノ基の保護を脱保護して一般式(XXI)で表される化合物を製造する工程である。

【0160】

脱保護の方法としては、通常公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons(1981年)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

【0161】

保護基としてtert-ブトキシカルボニル基を用いた場合、脱保護試薬には塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。試薬の使用量は、化合物(XX)1モルに対して、好ましくは1~100モルである。

【0162】

反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム等又はそれらの混合溶媒が用いられる。反応時間は0.1~100時間であり、好ましくは0.5~24時間である。反応温度としては0~溶媒の沸騰する温度である。

【0163】

このようにして得られる一般式(XXI)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0164】

(工程s)

本工程は、工程jと同様の方法により行うことができる。

【0165】

上記製造法1~3において、アミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、カルボニル基及びアミド基、並びにインドールのような活性プロトンをもつ官能基等は、各製造法における適切な工程で、保護された試薬を用いるか、常法に従い、当該官能基に保護基を導入した後、当該保護基を除去することができる。

【0166】

「アミノ基若しくはイミノ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、クミル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばp-ニトロベンジロキシカルボニル基、フェネチロキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシ

10

20

30

40

50

リルエトキシメチル基；例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基等；例えばtert-ブチルスルフィニル基等の低級アルキルスルフィニル基等；例えばベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基等、例えばフタルイミド基等のイミド基が挙げられ、特にトリフルオロアセチル基、アセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、クミル基等が好ましい。

【0167】

「水酸基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

【0168】

「カルボキシル基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2,2,2-トリクロロエチル基等のハロ低級アルキル基；例えばアリル基等の低級アルケニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリメチルシリルエトキシメチル基；等が好ましい。

【0169】

「カルボニル基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばエチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

【0170】

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物(I)の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、第3版、T.W.グリーン(T.W. Greene)著、John Wiley & Sons社(1999年)参照]又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モル~大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル~大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

【0171】

本発明化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。係る手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、分取用逆相高速液体クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

【0172】

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、特に明記しない限り、いずれの異性体も混合物も本発明化合物に包含される。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、特に明記しない限り、ラセミ体から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)によ

10

20

30

40

50

りそれぞれを単一化合物として得ることができる。

【0173】

本発明の場合、一般式(1)において置換基  $-NR_1 - (C=O) - CR_2 = C(R_3)R_4$  が結合する炭素原子は不斉炭素となるため異性体を有することとなる。上述のように、特に明記しない限り、本発明化合物には、各エナンチオマー及びこれらの混合物のいずれもが包含される。また、本発明化合物は、R体とS体との混合物であって、R体が90%以上のもの、95%以上のもの、99%以上のもの、S体が90%以上のもの、95%以上のもの、99%以上のもの等であってもよい。

【0174】

光学分割の方法としては、例えば、本発明化合物に光学分割剤を作用させて塩を形成し、得られた塩の溶解度差等を利用して一方のエナンチオマーを分割するジアステレオマー法；ラセミ体の過飽和溶液に、結晶の種として一方のエナンチオマーを添加する優先結晶法；キラルカラムを用いたHPLC等のカラムクロマトグラフィー等が挙げられる。ジアステレオマー法で用いることができる光学分割剤としては、例えば、酒石酸、リンゴ酸、乳酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸、これらの誘導体等の酸性分割剤；ブルシン、ストリキニーネ、キニーネ等のアルカロイド化合物、アミノ酸誘導体、シンコニジン、 $\alpha$ -メチルベンジルアミン等の塩基性分割剤のなかから適宜選択することができる。また、本発明化合物を各エナンチオマーの混合物として得た後、上記のように光学分割する方法だけでなく、本発明化合物の合成原料として、上記方法等により光学分割したエナンチオマーの一方のみを用いることによって、本発明化合物のうちのエナンチオマーの一方のみを得ることができる。また、上記本発明化合物またはその原料化合物としてエナンチオマーの一方を得る方法としては、不斉炭素が発生する反応工程において、触媒等の反応条件を調整することによってエナンチオマーの一方が優先的に得られるようにする方法等も挙げられる。

【0175】

本発明化合物又はその塩は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても多形混合物であっても本発明化合物又はその塩に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。本発明化合物又はその塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも本発明化合物又はその塩に包含される。同位元素（例えば、 $^3H$ 、 $^{14}C$ 、 $^{35}S$ 、 $^{125}I$ など）などで標識された化合物も、本発明化合物又はその塩に包含される。

【0176】

本発明化合物またはその製造中間体の塩とは、有機化学の分野で用いられる慣用的なものを意味し、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩又はアミノ基若しくは塩基性の複素環基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性複素環基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

【0177】

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

【0178】

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、ギ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

【0179】

本発明化合物又はその塩は、優れたEGFR阻害活性を有し、抗腫瘍剤として有用であ

る。また、EGFRに対する優れた選択性を有しており、他のキナーゼによる副作用が少ないという利点を有する。対象となる癌は特に制限はされないが、例えば、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、胆道癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、血液癌、多発性骨髄腫、皮膚癌、脳腫瘍、中皮腫等が挙げられ、好ましくは頭頸部癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、腎癌、前立腺癌であり、特に好ましくは肺癌である。

【0180】

本発明化合物又はその塩は医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよく、好ましくは、経口剤が採用される。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

10

【0181】

薬学的担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【0182】

経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

20

【0183】

賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、無水ケイ酸等が挙げられる。結合剤としては、水、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、D-マンニトール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シエラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられる。滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられる。着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等が挙げられる。矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

30

【0184】

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。

【0185】

矯味・矯臭剤としては、前記に挙げられたものでよく、緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム等が、安定剤としては、トラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。必要により、腸溶性コーティング又は、効果の持続を目的として、経口製剤に公知の方法により、コーティングを施すこともできる。このようなコーティング剤にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、Tween 80（登録商標）等が挙げられる。

40

【0186】

注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

50

## 【0187】

pH調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖、D-マンニトール、グリセリン等が挙げられる。

## 【0188】

坐剤を調製する場合は、本発明化合物に当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセリド等を、さらに必要に応じて Tween 80 (登録商標) のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

10

## 【0189】

軟膏剤を調製する場合は、本発明化合物に通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。

## 【0190】

基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。

## 【0191】

保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

20

## 【0192】

貼付剤を調製する場合は、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すればよい。

## 【0193】

支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルム或いは発泡体シートが適当である。

## 【0194】

上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では 0.05 ~ 1000 mg、注射剤では 0.01 ~ 500 mg、坐剤では 1 ~ 1000 mg とするのが望ましい。

30

## 【0195】

また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、本発明化合物として通常成人(体重 50 kg) 1日あたり 0.05 ~ 5000 mg、好ましくは 0.1 ~ 1000 mg とすればよく、これを1日1回又は2~3回程度に分けて投与するのが好ましい。

## 【0196】

本発明化合物が投与される哺乳動物としては、ヒト、サル、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ等が挙げられる。

## 【実施例】

40

## 【0197】

以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

## 【0198】

実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、モリテックス社製(昭光サイエンティフィック社製)プリパック(登録商標)SI、バイオタージ社製KP-Sil(登録商標)Silicaプレパックドカラム、またはバイオタージ社製HP-Sil(登録商標)Silicaプレパックドカラムを用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにはモリテックス社製(昭光サイエンティフィック社製)プリパック(登録商標)NHまたはバイオタージ社

50

製KP-NH(登録商標)プレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーにはメルク社製Kieselgel™60F254, Art. 5744または和光社製NH2シリカゲル60F254プレートを用いた。NMRスペクトルは、AL400(400MHz; 日本電子(JEOL))、Mercury 400(400MHz; アジレント・テクノロジー)型スペクトロメータ、又はOMNMRプローブ(Protasis)を装備したInova 400(400MHz; アジレント・テクノロジー)型スペクトロメータを使用し、重溶媒中にテトラメチルシランを含む場合は内部基準としてテトラメチルシランを用い、それ以外の場合には内部基準としてNMR溶媒を用いて測定し、全値をppmで示した。マイクロウェーブ反応は、CEM社製Discover SクラスまたはBiotage社製Initiatorを用いて行った。

10

## 【0199】

また、LCMSスペクトルはWaters社製ACQUITY SQD(四重極型)を用いて下記条件にて測定した。

カラム: YMC社製YMC-Triart C18, 2.0 X 50 mm, 1.9 μm

MS検出: ESI positive

UV検出: 254及び210 nm

カラム流速: 0.5 mL/min

移動相: 水/アセトニトリル(0.1%ギ酸)

インジェクション量: 1 μL

グラジエント(table 1)

20

Time (min)	Water	Acetonitrile
0	95	5
0.1	95	5
2.1	5	95
3.0	STOP.	

## 【0200】

また、逆相分取HPLC精製はWATERS社製分取システムを用いて下記条件にて実施した。

カラム: YMC社製YMC-Actus Triart C18, 2.0 X 50 mm, 5 μm

とYMC社製YMC-Actus Triart C18, 2.0 X 10 mm, 5 μmを

連結したものを使用した。

30

UV検出: 254 nm

MS検出: ESI positive

カラム流速: 2.5 mL/min

移動相: 水/アセトニトリル(0.1%ギ酸)

インジェクション量: 0.1 - 0.5 mL。

## 【0201】

略号の意味を以下に示す。

s: シングレット

d: ダブルレット

40

t: トリプレット

dd: ダブル ダブルレット

m: マルチプレット

brs: ブロード シングレット

DMSO-d<sub>6</sub>: 重ジメチルスルホキシド

CDCl<sub>3</sub>: 重クロロホルム

CD<sub>3</sub>OD: 重メタノール

THF: テトラヒドロフラン

DMF: N, N - ジメチルホルムアミド

DME: 1, 2 - ジメトキシエタン

50

HATU : O - ( 7 - アザベンゾトリアゾ - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルヘキサウロニウム ヘキサフルオロホスフェート。

【 0 2 0 2 】

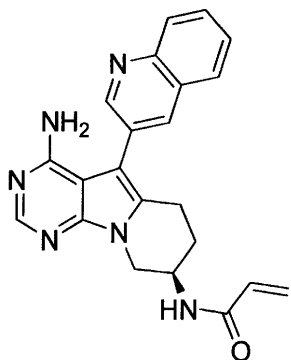
実施例 1

( R ) - N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) アクリルアミド ( 化合物 I - 1 )  
及び ( S ) - N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) アクリルアミド ( 化合物 I - 2 )

【 0 2 0 3 】

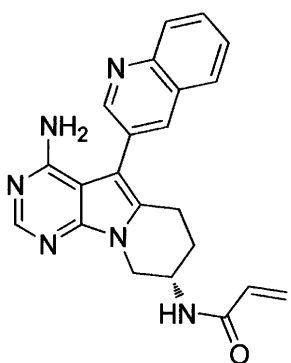
【 化 9 】

10



化合物 I - 1

20



化合物 I - 2

30

【 0 2 0 4 】

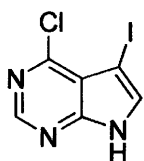
( 工程 1 )

4 - クロロ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの合成

【 0 2 0 5 】

【 化 1 0 】

40



【 0 2 0 6 】

50

4 - クロロ - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ( 7 . 5 2 g ) の DMF ( 4 9 m l ) 溶液に、N - ヨードスクシンイミド ( 1 1 . 6 g ) を室温にて加え、同温にて 1 時間攪拌した後、反応液に水 ( 1 5 0 m l ) を加えた。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、乾燥することにより、表題化合物 1 3 . 5 7 g を淡黄色固体として得た。

E S I - M S m / z 2 8 0 , 2 8 2 ( M H + ) .

【 0 2 0 7 】

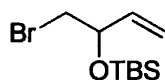
( 工程 2 )

1 - プロモ - 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - プテンの合成

【 0 2 0 8 】

【 化 1 1 】

10



【 0 2 0 9 】

1 - プロモ - 3 - プテン - 2 - オール ( 4 . 5 g ) の DMF ( 3 0 m l ) 溶液に、イミダゾール ( 2 . 2 5 g ) 及び tert - ブチルジメチルシリルクロライド ( 4 . 7 5 g ) を室温にて加え、同温にて 1 6 時間攪拌した後、水を加え、ヘキサンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 7 . 0 g を淡黄色油状物として得た。

20

【 0 2 1 0 】

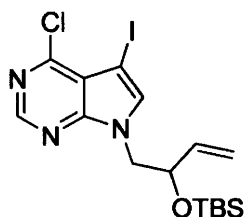
( 工程 3 )

7 - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - プテニル ) - 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの合成

【 0 2 1 1 】

【 化 1 2 】

30



【 0 2 1 2 】

工程 1 で得られた 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ( 3 . 7 g ) 及び工程 2 で得られた 1 - プロモ - 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - プテン ( 3 . 5 g ) の DMF ( 2 6 m l ) 溶液に、炭酸カリウム ( 2 . 2 g ) を室温にて加え、80度で 5 時間攪拌した。反応液を冷却後、水及び酢酸エチルを加え、生成した不溶物を濾別した。有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル ) にて精製し、表題化合物 2 . 2 5 g を淡黄色固体として得た。

40

E S I - M S m / z 4 6 4 , 4 6 6 ( M H + ) .

【 0 2 1 3 】

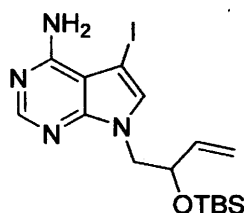
50

(工程4)

7 - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - ブテニル ) - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - アミンの合成

【0214】

【化13】



10

【0215】

工程3で得られた7 - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - ブテニル ) - 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ( 1 . 12 g ) のTHF ( 7 ml ) 溶液に、25%アンモニア水 ( 9 ml ) を加え、マイクロウェーブ反応装置にて120度で5時間攪拌した。反応液を冷却後、水で希釈した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、乾燥することにより、表題化合物1 . 06 gを白色固体として得た。

20

ESI - MS m / z 445 ( MH + ) .

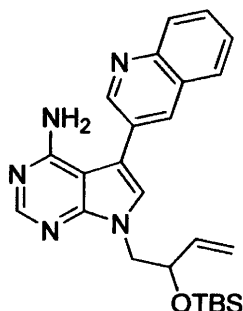
【0216】

(工程5)

7 - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - ブテニル ) - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - アミンの合成

【0217】

【化14】



30

【0218】

工程4で得られた7 - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - ブテニル ) - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 3 . 62 g ) 、3 - キノリンボロン酸 ( 1 . 47 g ) 、炭酸ナトリウム ( 1 . 72 g ) 、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル ( 154 mg ) 、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 148 mg ) 、DME ( 40 ml ) 及び水 ( 16 ml ) の混合物を窒素雰囲気下、100度で3時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル ) にて精製し、表題化合物2 . 13 gを淡黄色固体として得た。

40

ESI - MS m / z 446 ( MH + ) .

【0219】

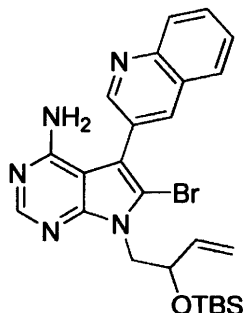
50

## (工程6)

6 - プロモ - 7 - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - ブテニル ) - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - アミンの合成

【0220】

【化15】



10

【0221】

工程5で得られた7-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ブテニル)-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(2.13g)のDMF(25ml)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(894mg)を室温にて加え、同温にて30分間攪拌した後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表題化合物2.26gを黄色固体として得た。

20

E S I - M S m / z 524, 526 ( M H + ) .

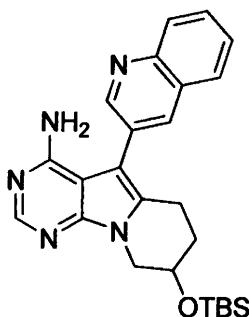
【0222】

## (工程7)

8-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-4-アミンの合成

【0223】

【化16】



40

【0224】

工程6で得られた6-プロモ-7-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ブテニル)-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(2.26g)のTHF(30ml)溶液に、氷冷下、9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナンの0.5M THF溶液(50ml)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に3N水酸化ナトリウム水溶液(19.5ml)を室温にてゆっくり加えた後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(676mg)を加え、窒素雰囲気下、70度で4時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥

50

後、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（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 778 mg を黄色油状物として得た。

ESI-MS  $m/z$  446 (MH<sup>+</sup>).

【0225】

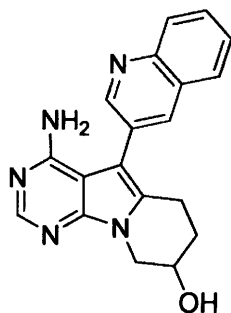
（工程 8）

4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-オール

【0226】

【化17】

10



20

【0227】

工程 7 で得られた 8-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-4-アミン (778 mg) の THF (20 ml) 溶液にテトラブチルアンモニウム フルオリドの 1M THF 溶液 (2.09 ml) を室温にて加え、同温にて 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール）にて精製し、表題化合物 580 mg を淡黄色固体として得た。

ESI-MS  $m/z$  332 (MH<sup>+</sup>).

30

【0228】

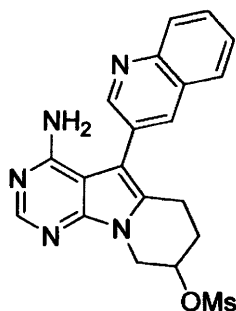
（工程 9）

4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル メタンシルホネートの合成

【0229】

【化18】

40



【0230】

工程 8 で得られた 4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-オール (288 mg) の THF (5 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.157 ml) 及び塩化メタンシルホニル (

50

0.074 ml) を加え、同温にて15分間攪拌した後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 615 mg を淡褐色固体として得た。

E S I - M S m / z 410 (M H + ) .

【0231】

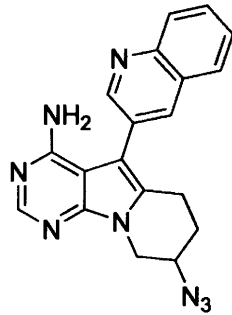
(工程10)

8 - アジド - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 4 - アミンの合成

【0232】

【化19】

10



20

【0233】

工程9で得られた4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イルメタンサルホネートのDMF(9ml)溶液にアジ化ナトリウム(361mg)を室温にて加え、80度で4時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物508mgを黄色固体として得た。

E S I - M S m / z 357 (M H + ) .

【0234】

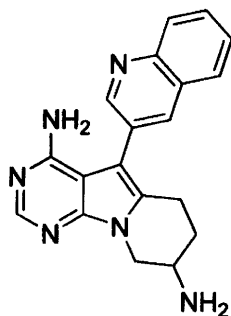
(工程11)

5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-4,8-ジアミンの合成

【0235】

【化20】

30



40

【0236】

工程10で得られた8-アジド-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-4-アミン(508mg)のTHF(10ml)及び水(1ml)溶液にトリフェニルホスフィンポリマー担持(~3.0mmol/g、1.42g)を室温にて加え、反応液を1時間加熱還流した。反応液を冷却後、セライトで濾過し、エタノールで洗浄後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカ

50

ゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール）にて精製し、表題化合物 342 mg を黄色固体として得た。

E S I - M S  $m/z$  331 (MH<sup>+</sup>) .

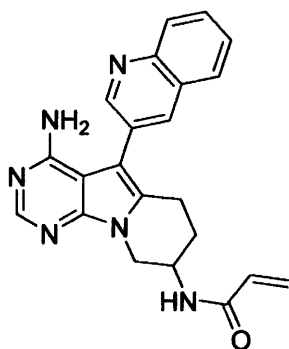
【0237】

(工程12)

N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) アクリルアミドの合成

【0238】

【化21】



10

20

【0239】

工程11で得られた5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-4,8-ジアミン(68 mg)のクロロホルム(2.5 ml)溶液に、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.033 ml)及びアクリル酸クロリド(0.0154 ml)を加え、同温にて15分間攪拌した後、飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール）にて精製し、表題化合物 35.4 mg を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.14 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.04 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 12.7, 5.8 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 12.7, 4.5 Hz), 4.70 - 4.80 (1H, m), 4.89 (2H, br s), 5.71 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.21 (1H, dd, J = 16.8, 10.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.25 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.00 (1H, s) .

E S I - M S  $m/z$  385 (MH<sup>+</sup>) .

【0240】

(工程13)

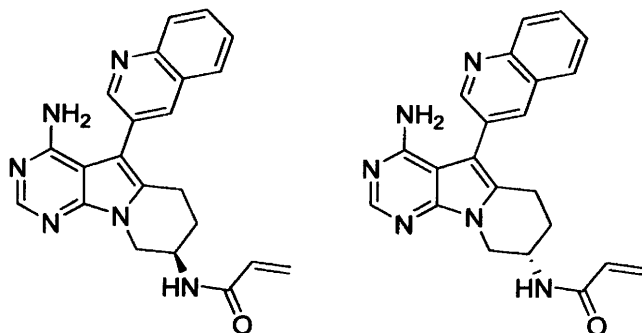
N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) アクリルアミド エナンチオマー A 及び N - ( 4 - アミノ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル ) アクリルアミド エナンチオマー B の分離

【0241】

30

40

## 【化22】



10

## 【0242】

工程12で得られたN-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド(197mg)を光学分割用カラム(CHIRALPAK AD-H 20mmX250mm/ダイセル化学工業製)、移動相:ヘキサン/エタノール/トリエチルアミン 50:50:0.1、流速:10ml/min)にて光学分割し、エナンチオマーA(保持時間:15.4min、(R)-N-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド(化合物I-1))72.4mg、エナンチオマーB(保持時間:32.5min、(S)-N-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド(化合物I-2))78.3mgをそれぞれ淡黄色固体として得た。

20

エナンチオマーA

E S I - M S m / z 385 ( M H + ) .

エナンチオマーB

E S I - M S m / z 385 ( M H + ) .

## 【0243】

後述の実施例2の記載の方法により得られた(R)-N-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドを上記の条件でカラム処理したところ、エナンチオマーAと同じ保持時間であった。従って、上記エナンチオマーAがR体、すなわち化合物I-1であり、エナンチオマーBがS体、すなわち化合物I-2であることが確認された。

30

## 【0244】

## 実施例2

(R)-N-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド(化合物I-1)

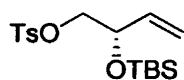
(工程1)

(S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ブテニル 4-メチルペンゼンスルホネートの合成

40

## 【0245】

## 【化23】



50

## 【0246】

1 - ブロモ - 3 - ブテン - 2 - オールの代わりに (S) - 3 - ブテン - 1, 2 - ジオール - 1 - (p - トルエンスルホネート) を用い、実施例 1 の工程 2 と同様の方法で、表題化合物 2.74 g を無色油状物として得た。

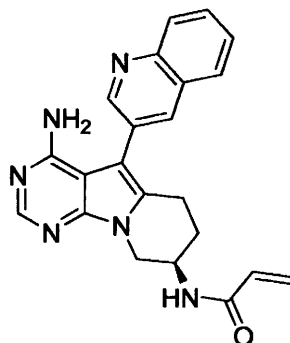
## 【0247】

(工程 2)

(R) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミドの合成

## 【0248】

【化 24】



10

20

## 【0249】

1 - ブロモ - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - ブテンの代わりに工程 1 で得られた (S) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - ブテニル 4 - メチルベンゼンスルホネートを用い、実施例 1 の工程 1 ~ 12 と同様な方法で、表題化合物 13.9 mg を黄色固体として得た。

## 【0250】

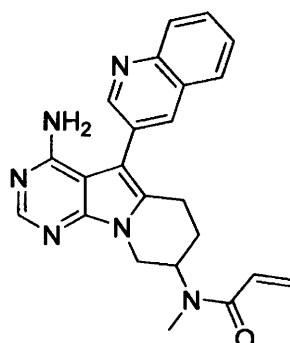
実施例 3

N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - N - メチルアクリルアミド (化合物 I - 3)

30

## 【0251】

【化 25】



40

## 【0252】

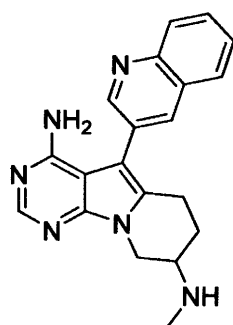
(工程 1)

N<sup>8</sup> - メチル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 4, 8 - ジアミンの合成

## 【0253】

50

## 【化26】



10

## 【0254】

実施例1の工程9で得られた4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イルメタンスルホネートを(30mg)をメチルアミンの40%メタノール溶液(1ml)に溶解し、60度で1時間、80度で22時間攪拌した。反応液を冷却後、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(展開溶媒:酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物8.1mgを淡黄色油状物として得た。

E S I - M S m / z 345 (M H + ) .

20

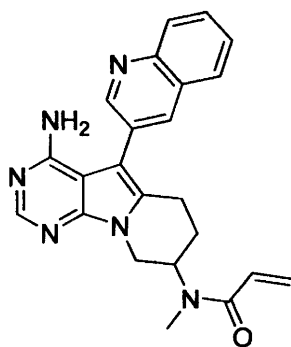
## 【0255】

(工程2)

N-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)-N-メチルアクリルアミドの合成

## 【0256】

## 【化27】



30

## 【0257】

実施例1の工程12で用いた5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-4,8-ジアミンの代わりに工程1で得られたN<sup>8</sup>-メチル-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-4,8-ジアミンを用い、実施例1の工程12と同様の方法で合成し、表題化合物6.2mgを淡黄色固体として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.90 - 2.15 (2H, m), 3.00 - 3.15 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.90 - 4.03 (1H, m), 4.56 - 4.64 (1H, m), 5.06 (2H, brs), 5.15 - 5.30 (1H, m), 5.77 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 16.6 Hz), 6.54 - 6.70 (1H, m), 7.63 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.31 (1H, s), 9.01 (1H

50

, s) .

ESI - MS m / z 399 (MH+) .

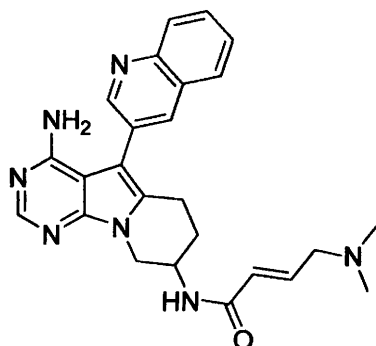
【0258】

実施例 4

(E) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - プテンアミド (化合物 I - 4)

【0259】

【化28】



10

20

【0260】

トランス - 4 - ジメチルアミノクロトン酸 塩酸塩 (4.5 mg) の DMF (0.5 ml) 溶液に、HATU (10.3 mg) 及び実施例 1 の工程 11 で得られた 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 4, 8 - ジアミン (8.8 mg) を室温にて加え、同温にて 1 時間攪拌した後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (和光社製 NH<sub>2</sub> シリカゲル 60 F 254 プレート、展開溶媒：クロロホルム / メタノール) にて精製し、表題化合物 6.4 mg を淡黄色固体として得た。

30

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.05 - 2.20 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.49 - 2.65 (4H, m), 4.10 - 4.20 (1H, m), 4.46 - 5.02 (1H, m), 4.68 - 4.77 (1H, m), 4.91 (2H, brs), 6.06 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.39 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.62 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.17 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.00 (1H, s) .

ESI - MS m / z 442 (MH+) .

40

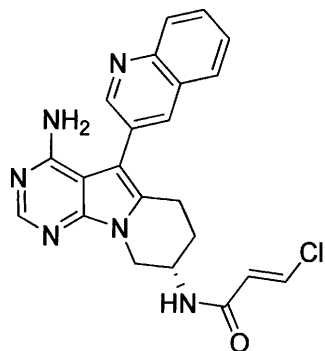
【0261】

実施例 5

(S, E) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) - 3 - クロロアクリルアミド (化合物 I - 5)

【0262】

## 【化29】



10

## 【0263】

実施例1の工程11で得られた5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-4,8-ジアミン(498.0mg)のDMF(8ml)懸濁液に、トランス-3-クロロアクリル酸(399.5mg)を室温にて加えた。溶解後、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(350.1mg)を加え、同温にて1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物261.2mgを淡黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 1.84 - 2.07 (2H, m), 2.92 - 3.08 (2H, m), 3.88 - 4.02 (1H, m), 4.27 - 4.43 (2H, m), 6.07 (2H, brs), 6.48 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 7.63 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.75 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 8.92 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz).  
ESI-MS  $m/z$  419, 421 (MH $^+$ ).

30

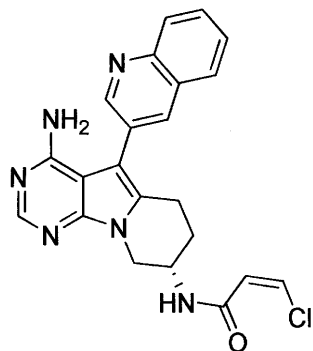
## 【0264】

## 実施例6

(S,Z)-N-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)-3-クロロアクリルアミド  
(化合物I-6)

## 【0265】

## 【化30】



40

## 【0266】

50

実施例 5 で用いたトランス - 3 - クロロアクリル酸の代わりにシス - 3 - クロロアクリル酸を用い、実施例 5 と同様の方法で、表題化合物 93 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 1.82 - 1.96 (1H, m), 1.96 - 2.07 (1H, m), 2.92 - 3.08 (2H, m), 3.85 - 3.97 (1H, m), 4.27 - 4.41 (2H, m), 6.05 (2H, br s), 6.39 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J = 11.4\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J = 11.4\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ).

ESI-MS  $m/z$  419, 421 (MH $^+$ ).

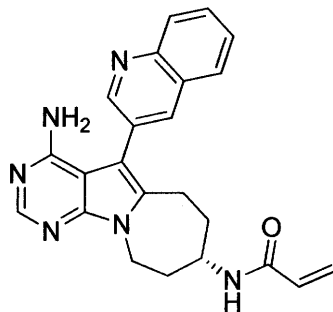
【0267】

実施例 7

(S) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド[5', 4':4, 5]ピロロ[1, 2-a]アゼピン - 8 - イル) アクリルアミド (化合物 I - 7)

【0268】

【化31】

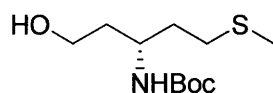


【0269】

(工程 1) (R) - tert - ブチル (1 - ヒドロキシ - 5 - (メチルチオ)ペンタン - 3 - イル) カルバマートの合成

【0270】

【化32】



【0271】

(R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 5 - (メチルチオ)ペンタン酸 (7.92 g) の THF (79.2 ml) 溶液に、N - メチルモルホリン (3.63 ml) 及びクロロギ酸エチル (3.01 ml) を - 10 度にて加え、- 10 度で 15 分間攪拌した後、生成した不溶物を濾別した。濾液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.55 g) の水 (15 ml) 溶液を - 10 度にて加え、- 10 度で 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にて 30 分間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、0.5 N 硫酸水素カリウム水溶液、水、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリ

10

20

30

40

50

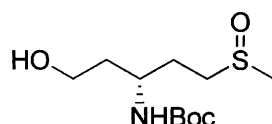
カゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム / 酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 7.18 g を淡黄色油状物として得た。

【0272】

（工程2）tert-ブチル（（3R）-1-ヒドロキシ-5-（メチルスルフィニル）ペンタン-3-イル）カルバマートの合成

【0273】

【化33】



10

【0274】

工程1で得られた（R）-tert-ブチル（1-ヒドロキシ-5-（メチルチオ）ペンタン-3-イル）カルバマート（8.16 g）のメタノール（98 ml）溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（7.0 g）の水（32 ml）懸濁液を10度以下にて加え、室温にて2時間攪拌した。生成した不溶物を濾別し、濾液を減圧留去した。得られた残渣を飽和食塩水に溶解し、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 9.38 g を淡黄色固体として得た。

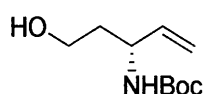
20

【0275】

（工程3）（R）-tert-ブチル（5-ヒドロキシペンタ-1-エン-3-イル）カルバマートの合成

【0276】

【化34】



30

【0277】

工程2で得られたtert-ブチル（（3R）-1-ヒドロキシ-5-（メチルスルフィニル）ペンタン-3-イル）カルバマート（9.38 g）の1,2-ジクロロベンゼン（140 ml）溶液に、酢酸ナトリウム（13.45 g）を室温にて加え、内温166度で18時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物を濾別し、1,2-ジクロロベンゼンを減圧蒸留により留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、次亜塩素酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン / 酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 2.50 g を淡黄色油状物として得た。

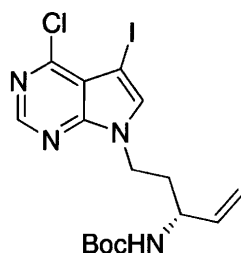
40

【0278】

（工程4）（R）-tert-ブチル（5-（4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル）ペンタ-1-エン-3-イル）カルバマートの合成

【0279】

## 【化35】



10

## 【0280】

工程3で得られた(R)-tert-ブチル(5-ヒドロキシペンタ-1-エン-3-イル)カルバマート(2.5g)及び実施例1の工程1で得られた4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(2.31g)のDME(23ml)溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン(3.25g)を加え溶解した後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(2.44ml)をゆっくり加えた。反応液を氷冷下にて30分間、室温にて1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表題化合物3.49gを淡黄色固体として得た。

20

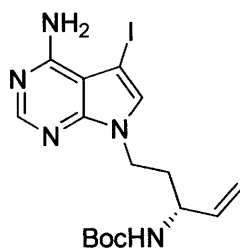
ESI-MS  $m/z$  463, 465 (MH<sup>+</sup>).

## 【0281】

(工程5)(R)-tert-ブチル(5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-1-エン-3-イル)カルバマートの合成

## 【0282】

## 【化36】



30

## 【0283】

工程4で得られた(R)-tert-ブチル(5-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-1-エン-3-イル)カルバマート(3.49g)のDME(17.5ml)溶液に28%アンモニア水(17.5ml)を加え、オートクレーブ中、内温105度で8時間攪拌した。反応液を冷却後、水(70ml)を加え、室温で4時間攪拌した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、乾燥することにより、表題化合物3.20gを淡黄色固体として得た。

40

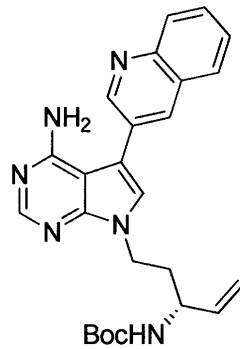
ESI-MS  $m/z$  444 (MH<sup>+</sup>).

## 【0284】

(工程6)(R)-tert-ブチル(5-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-1-エン-3-イル)カルバマートの合成

## 【0285】

## 【化37】



10

## 【0286】

工程5で得られた(R)-tert-ブチル(5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-1-エン-3-イル)カルバマート(3.2g)、3-キノリンボロン酸(1.37g)、炭酸ナトリウム(843mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(250mg)、DME(32ml)及び水(32ml)の混合物を窒素雰囲気下、100度で6時間撹拌した。反応液を冷却後、飽和重曹水及び酢酸エチルを加え、室温で30分間撹拌した。不溶物を濾別後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物3.21gを淡橙色固体として得た。

20

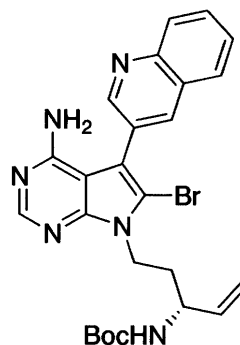
ESI-MS  $m/z$  445 (MH<sup>+</sup>) .

## 【0287】

(工程7)(R)-tert-ブチル(5-(4-アミノ-6-ブromo-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-1-エン-3-イル)カルバマートの合成

## 【0288】

## 【化38】



30

40

## 【0289】

工程6で得られた(R)-tert-ブチル(5-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-1-エン-3-イル)カルバマート(3.21g)のTHF(26ml)溶液に、氷冷下、N-ブロモスクシンイミド(1.35g)のTHF(23ml)溶液を30分間かけて加えた後、氷冷下30分間撹拌した。5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘ

50

キサン/酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物 3.15 g を淡褐色固体として得た。

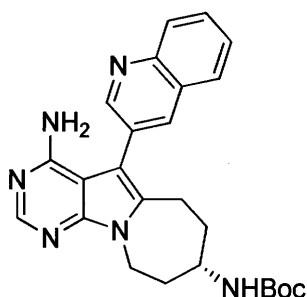
E S I - M S  $m/z$  523, 525 (MH<sup>+</sup>).

【0290】

(工程8)(S)-tert-ブチル(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-8-イル)カルバマートの合成

【0291】

【化39】



10

【0292】

9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの0.5M THF溶液(22.8ml)に工程7で得られた(R)-tert-ブチル(5-(4-アミノ-6-プロモ-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-1-エン-3-イル)カルバマート(994mg)を室温にて加え、同温で1時間攪拌した。4N水酸化ナトリウム水溶液(5.7ml)を注意して加えた後、窒素置換し、内温55度に加熱した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(275mg)を加え、内温66度で15時間攪拌した。反応液を冷却後、有機層を分離し、トルエン(7.7ml)及び20%塩化アンモニウム水溶液(5ml)を加えた。有機層を分離し、20%食塩水で洗浄後、SHシリカゲル(富士シリシア製、1g)を加えた。混合物を内温68度で1時間攪拌した後、SHシリカゲル(富士シリシア製、1g)を加えた。混合物を内温68度で1時間攪拌し、冷却後、シリカゲルを濾別し、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(展開溶媒:酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物439mgを黄色固体として得た。

E S I - M S  $m/z$  445 (MH<sup>+</sup>).

【0293】

(工程9)(S)-5-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-4,8-ジアミンの合成

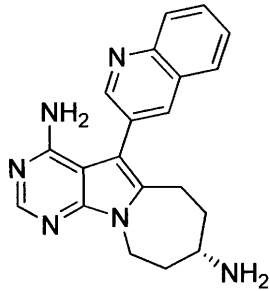
【0294】

20

30

40

## 【化40】



10

## 【0295】

工程8で得られた(S)-tert-ブチル(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-8-イル)カルバマート(436mg)のエタノール(4ml)溶液に、室温にて5N塩酸(1ml)を加え、60度で3時間撹拌した。反応液を冷却後、5N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール)にて精製し、表題化合物320mgを淡黄色固体として得た。

20

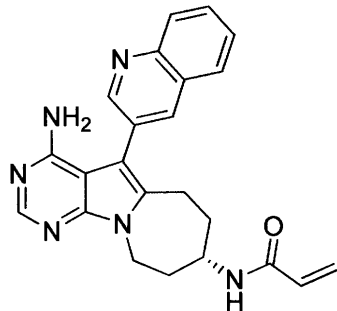
ESI-MS  $m/z$  345 (MH<sup>+</sup>).

## 【0296】

(工程10)(S)-N-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-8-イル)アクリルアミドの合成

## 【0297】

## 【化41】



30

## 【0298】

工程9で得られた(S)-5-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-4,8-ジアミン(317mg)のアセトニトリル(1.6ml)-水(1.6ml)溶液に、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.192ml)及びアクリル酸クロリド(83.3mg)のアセトニトリル(0.83ml)溶液を加え、同温で15分間撹拌した後、飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物226mgを淡黄色固体として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.37 - 1.56 (2H, m), 1.98 - 2.20 (2H, m), 2.75 - 2.83 (1H, m), 2.88 - 2.97 (1H, m), 3.96 - 4.18 (2H, m), 4.78 - 4.90 (1H, m), 5.58 (1H

50

, dd,  $J = 10.0, 2.2$  Hz), 5.93 (2H, brs), 6.19 (1H, dd,  $J = 17.1, 2.2$  Hz), 6.21 (1H, dd,  $J = 17.1, 10.0$  Hz), 7.64 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.77 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 8.01 - 8.09 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.85 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

ESI-MS  $m/z$  399 (MH<sup>+</sup>).

【0299】

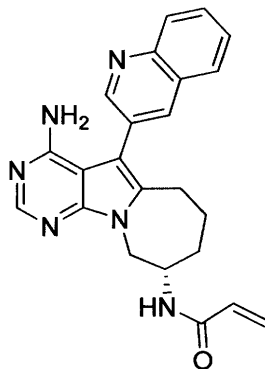
実施例 8

(S)-N-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-9-イル)アクリルアミド

10

【0300】

【化42】



20

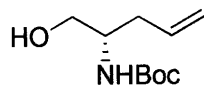
【0301】

(工程1) (S)-tert-ブチル(1-ヒドロキシペンタ-4-エン-2-イル)カルバマートの合成

30

【0302】

【化43】



40

【0303】

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタ-4-エン酸(25.0g)のTHF(250ml)溶液に、N-メチルモルホリン(15.25ml)及びクロロギ酸エチル(12.60ml)を-15度にて加え、-15度で15分間攪拌した後、生成した不溶物を濾別した。濾液に、水素化ホウ素ナトリウム(3.23g)の水(32ml)溶液を-15度にて加え、-15度で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、0.5N硫酸水素カリウム水溶液、水、0.5N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄

50

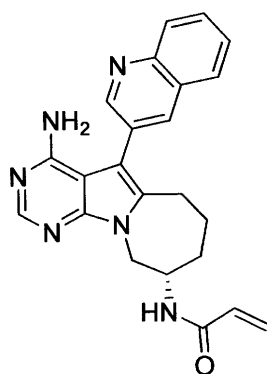
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 11.93 g を淡黄色油状物として得た。

【0304】

(工程2)(S)-N-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-9-イル)アクリルアミドの合成

【0305】

【化44】



10

20

【0306】

実施例7の工程4における(R)-tert-ブチル(5-ヒドロキシペンタ-1-エン-3-イル)カルバマートの代わりに工程1で得られた(S)-tert-ブチル(1-ヒドロキシペンタ-4-エン-2-イル)カルバマートを用い、実施例7の工程4~10と同様な方法で、表題化合物(400.0mg)を乳白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.57-1.65(1H, m), 1.78-1.86(1H, m), 1.93-2.05(2H, m), 2.77-2.89(2H, m), 3.98-4.04(1H, m), 4.21-4.26(1H, m), 4.63(1H, d, J=13.7Hz), 5.60(1H, dd, J=10.0, 2.4Hz), 5.93(1H, brs), 6.12(1H, dd, J=17.1, 2.4Hz), 6.25(1H, dd, J=17.1, 10.0Hz), 7.63-7.67(1H, m), 7.77-7.81(1H, m), 8.07(1H, t, J=8.8Hz), 8.12(1H, s), 8.15(1H, d, J=7.6Hz), 8.28(1H, d, J=2.2Hz), 8.87(1H, d, J=2.2Hz).

ESI-MS m/z 399(MH<sup>+</sup>).

【0307】

実施例9

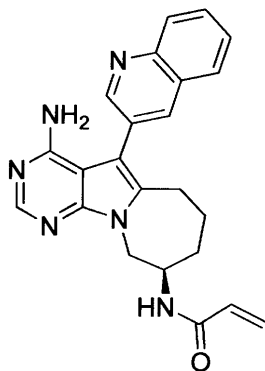
(R)-N-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-9-イル)アクリルアミド(化合物I-9)

【0308】

30

40

【化45】



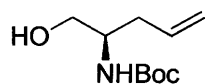
10

【0309】

(工程1) (R) - tert - ブチル (1 - ヒドロキシペンタ - 4 - エン - 2 - イル) カルバマートの合成

【0310】

【化46】



20

【0311】

実施例8の工程1で用いた(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタ - 4 - エン酸の代わりに(R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタ - 4 - エン酸を用い、実施例8の工程1と同様の方法で、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

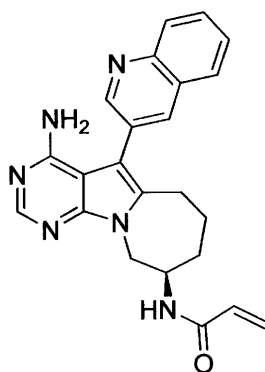
30

【0312】

(工程2) (R) - N - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド[5', 4':4, 5]ピロロ[1, 2-a]アゼピン - 9 - イル) アクリルアミドの合成

【0313】

【化47】



40

【0314】

実施例7の工程4における(R) - tert - ブチル (5 - ヒドロキシペンタ - 1 -

50

エン - 3 - イル) カルバマートの代わりに工程 1 で得られた (R) - tert - ブチル (1 - ヒドロキシペンタ - 4 - エン - 2 - イル) カルバマートを用い、実施例 7 の工程 4 ~ 10 と同様な方法で、表題化合物 (115.5 mg) を乳白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 1.57 - 1.65 (1H, m), 1.78 - 1.86 (1H, m), 1.93 - 2.05 (2H, m), 2.77 - 2.89 (2H, m), 3.98 - 4.04 (1H, m), 4.21 - 4.26 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J = 13.7\text{ Hz}$ ), 5.60 (1H, dd,  $J = 10.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 5.93 (1H, br s), 6.12 (1H, dd,  $J = 17.1, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.25 (1H, dd,  $J = 17.1, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.77 - 7.81 (1H, m), 8.07 (1H, t,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ).

ESI-MS  $m/z$  399 (MH+).

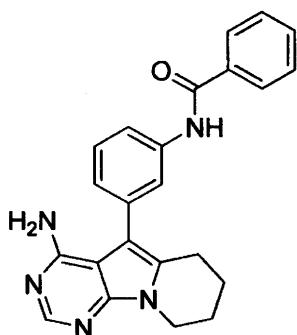
【0315】

比較例 1

N - (3 - (4 - アミノ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド[5, 4 - b]インドリジン - 5 - イル)フェニル)ベンズアミドの合成

【0316】

【化48】



【0317】

国際公開WO2006/102079号パンフレットに記載の方法に準じて合成した。

ESI-MS  $m/z$  384 (MH+).

以下に、本発明に係る化合物の製造中間体の合成法を説明する。本合成法は、これらに何ら限定されるものではない。

【0318】

参考例 1

(S) - tert - ブチル (1 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル)プタ - 3 - エン - 2 - イル)カルバマート

【0319】

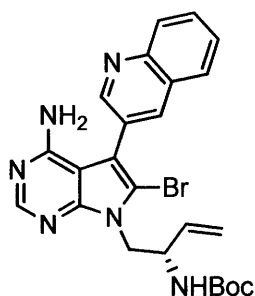
10

20

30

40

【化49】



10

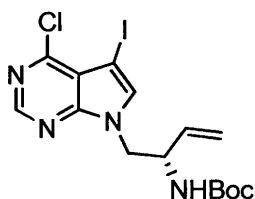
【0320】

(工程1)

(S)-tert-ブチル(1-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの合成

【0321】

【化50】



20

【0322】

トリフェニルホスフィン(13.1g)のテトラヒドロフラン(70ml)溶液に、氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(2.44ml)をゆっくり加えた。反応液を氷冷下にて1時間攪拌した後、非特許文献Org. Lett., 2005, vol. 7, No. 5, pp 847-849に記載の方法に準じて合成した(S)-tert-ブチル(1-ヒドロキシブタ-3-エン-2-イル)カルバマート(7.0g)及び4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(6.97g)のテトラヒドロフラン(35ml)溶液をゆっくり加えた。反応液を室温にて2時間攪拌した後、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(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表題化合物20.84gを淡黄色油状物質として得た。

30

E S I - M S m/z 448, 450 (MH+).

【0323】

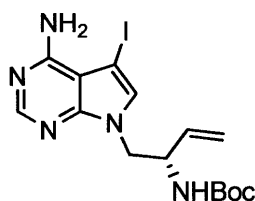
(工程2)

(S)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの合成

40

【0324】

【化51】



【0325】

50

工程1で得られた(S)-tert-ブチル(1-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの(20.84g)に8Nアンモニア-メタノール溶液(89.4ml)を加え、オートクレーブ中、120度で6時間攪拌した。反応液を氷冷後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を少量のメタノールで希釈後、得られた沈殿物を濾取し、冷メタノール(11ml)で洗浄後、減圧乾燥することにより、表題化合物8.28gを乳白色固体として得た。

E S I - M S m / z 430 (M H + )。

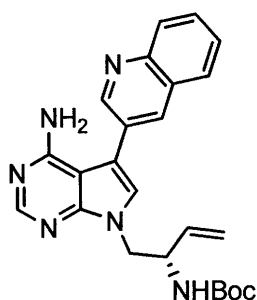
【0326】

(工程3)

(S)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの合成

【0327】

【化52】



10

20

【0328】

工程2で得られた(S)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマート(8.26g)、3-キノリンボロン酸(4.99g)、炭酸セシウム(12.54g)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド(785.6mg)、DME(66ml)及び水(33ml)の混合物を窒素雰囲気下、100度で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水及び酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物8.0gを淡橙色固体として得た。

E S I - M S m / z 431 (M H + )。

【0329】

(工程4)

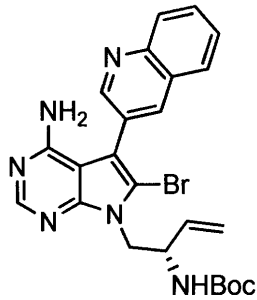
(S)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-6-ブロモ-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの合成

【0330】

30

40

## 【化53】



10

## 【0331】

工程3で得られた(S)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマート(7.98g)のDMF(64ml)溶液に、-15度でN-プロモスクシンイミド(3.63g)を加えた後、-15度で1時間攪拌した。反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えた後、室温で10分間攪拌した。有機層を分離後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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(展開溶媒:酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物6.30gを淡褐色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.26(9H, s), 4.35-4.39(1H, m), 4.50-4.56(1H, m), 4.72(1H, brs), 4.92(1H, brs), 5.26(2H, d, J=10.5Hz), 5.33-5.39(1H, m), 5.92(1H, ddd, J=17.2, 10.6, 5.4Hz), 7.63-7.67(1H, m), 7.79-7.83(1H, m), 7.90-7.92(1H, m), 8.19(1H, d, J=8.3Hz), 8.27(1H, d, J=1.7Hz), 8.35(1H, s), 9.07(1H, d, J=2.2Hz).

ESI-MS m/z 509, 511(MH<sup>+</sup>).

## 【0332】

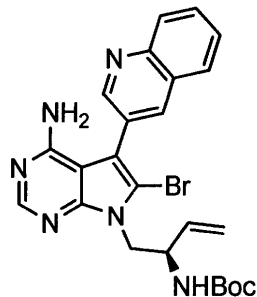
## 参考例2

(R)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-6-ブromo-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマート

30

## 【0333】

## 【化54】



40

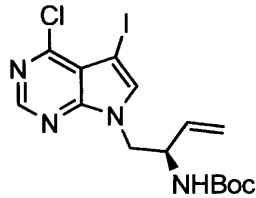
## 【0334】

## (工程1)

(R)-tert-ブチル(1-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの合成

## 【0335】

## 【化55】



## 【0336】

参考例1の工程1における(S)-tert-ブチル(1-ヒドロキシブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの代わりに(R)-tert-ブチル(1-ヒドロキシブタ-3-エン-2-イル)カルバマート(8.74g)を用い、参考例1の工程1と同様な方法で、表題化合物11.05gを白色固体として得た。

E S I - M S m / z 448, 450 (M H +)。

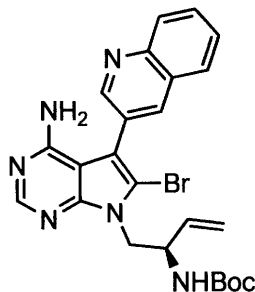
## 【0337】

(工程2)

(R)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-6-ブロモ-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの合成

## 【0338】

## 【化56】



## 【0339】

参考例1の工程2における(S)-tert-ブチル(1-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの代わりに工程1で得られた(R)-tert-ブチル(1-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマート(7.88g)を用い、参考例1の工程2~4と同様な方法で、表題化合物6.80gを黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.26 (9H, s), 4.35 - 4.39 (1H, m), 4.50 - 4.56 (1H, m), 4.72 (1H, brs), 4.92 (1H, brs), 5.26 (2H, d, J = 10.5 Hz), 5.33 - 5.39 (1H, m), 5.92 (1H, ddd, J = 17.2, 10.6, 5.4 Hz), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.79 - 7.83 (1H, m), 7.90 - 7.92 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.35 (1H, s), 9.07 (1H, d, J = 2.2 Hz)。

E S I - M S m / z 509, 511 (M H +)。

## 【0340】

参考例3

(S)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-6-ブロモ-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-4-エン-2-イル)カルバマート

10

20

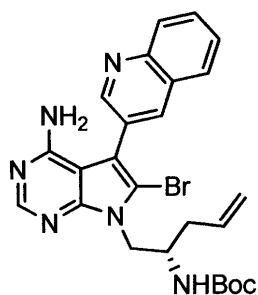
30

40

50

【 0 3 4 1 】

【 化 5 7 】



10

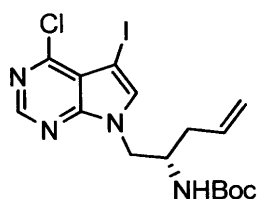
【 0 3 4 2 】

( 工 程 1 )

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ペンタ - 4 - エン - 2 - イル ) カルバマートの合成

【 0 3 4 3 】

【 化 5 8 】



20

【 0 3 4 4 】

参考例 1 の工程 1 における ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ヒドロキシブタ - 3 - エン - 2 - イル ) カルバマートの代わりに ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ヒドロキシペンタ - 4 - エン - 2 - イル ) カルバマート ( 11.93 g ) を用い、参考例 1 の工程 1 と同様な方法で、表題化合物 4.96 g を黄褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.35 ( 9 H , s ) , 2.18 - 2.35 ( 2 H , m ) , 3.97 - 4.05 ( 1 H , m ) , 4.27 - 4.33 ( 1 H , m ) , 4.40 - 4.45 ( 1 H , m ) , 4.63 - 4.65 ( 1 H , m ) , 5.14 - 5.19 ( 2 H , m ) , 5.76 - 5.86 ( 1 H , m ) , 7.42 ( 1 H , br s ) , 8.62 ( 1 H , s ) .

30

ESI - MS m / z 462 , 464 ( MH + ) .

【 0 3 4 5 】

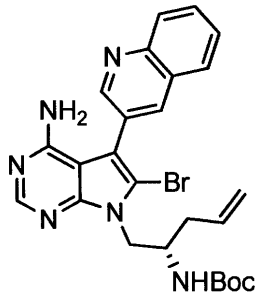
( 工 程 2 )

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - ( キノリン - 3 - イル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ペンタ - 4 - エン - 2 - イル ) カルバマートの合成

40

【 0 3 4 6 】

## 【化59】



10

## 【0347】

参考例1の工程2における(S)-tert-ブチル(1-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)プタ-3-エン-2-イル)カルバマートの代わりに工程1で得られた(S)-tert-ブチル(1-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-4-エン-2-イル)カルバマート(4.90g)を用い、参考例1の工程2~4と同様な方法で、表題化合物3.67gを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.23 (9H, s), 2.39 - 2.42 (2H, m), 4.19 - 4.27 (1H, m), 4.29 - 4.34 (1H, m), 4.43 - 4.50 (1H, m), 4.92 (2H, brs), 5.04 (1H, d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ ), 5.18 - 5.24 (2H, m), 5.86 - 5.96 (1H, m), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.79 - 7.83 (1H, m), 7.90 - 7.92 (1H, m), 8.19 (1H, d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J = 1.5\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, s), 9.07 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ).

20

ESI-MS  $m/z$  523, 525 ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0348】

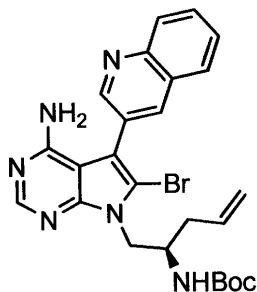
## 参考例4

(R)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-6-ブromo-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-4-エン-2-イル)カルバマート

30

## 【0349】

## 【化60】



40

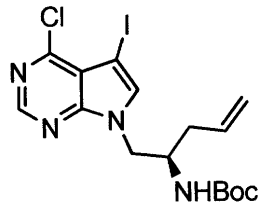
## 【0350】

## (工程1)

(R)-tert-ブチル(1-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-4-エン-2-イル)カルバマートの合成

## 【0351】

## 【化 6 1】



## 【 0 3 5 2】

10

参考例 1 の工程 1 における (S) - tert - ブチル (1 - ヒドロキシブタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバマートの代わりに (R) - tert - ブチル (1 - ヒドロキシペンタ - 4 - エン - 2 - イル) カルバマート (856.4 mg) を用い、参考例 1 の工程 1 と同様な方法で、表題化合物 1.54 g を乳白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.35 (9H, s), 2.18 - 2.35 (2H, m), 3.97 - 4.05 (1H, m), 4.27 - 4.33 (1H, m), 4.40 - 4.45 (1H, m), 4.63 - 4.65 (1H, m), 5.14 - 5.19 (2H, m), 5.76 - 5.86 (1H, m), 7.42 (1H, brs), 8.62 (1H, s).

E S I - M S m / z 462, 464 (MH<sup>+</sup>).

20

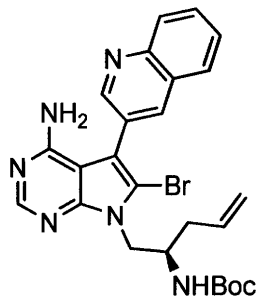
## 【 0 3 5 3】

(工程 2)

(R) - tert - ブチル (1 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ペンタ - 4 - エン - 2 - イル) カルバマートの合成

## 【 0 3 5 4】

## 【化 6 2】



30

## 【 0 3 5 5】

参考例 1 の工程 2 における (S) - tert - ブチル (1 - (4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ブタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバマートの代わりに工程 1 で得られた (R) - tert - ブチル (1 - (4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ペンタ - 4 - エン - 2 - イル) カルバマート (974.9 mg) を用い、参考例 1 の工程 2 ~ 4 と同様な方法で、表題化合物 1.02 g を淡褐色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.23 (9H, s), 2.39 - 2.42 (2H, m), 4.19 - 4.27 (1H, m), 4.29 - 4.34 (1H, m), 4.43 - 4.50 (1H, m), 4.92 (2H, brs), 5.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.18 - 5.24 (2H, m), 5.86 - 5.96 (1H, m), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.79 - 7.83 (1H, m), 7.90 - 7.92 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.5 Hz),

50

8.34 (1H, s), 9.07 (1H, d, J = 2.0 Hz).

E S I - M S m / z 523, 525 (MH+).

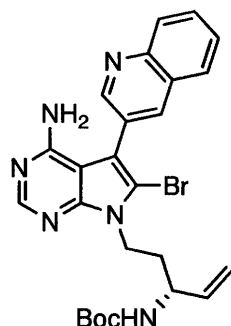
【0356】

参考例 5

(R) - tert - ブチル (5 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)ペンタ - 1 - エン - 3 - イル)カルバマート

【0357】

【化63】



10

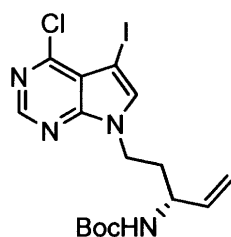
【0358】

(工程 1)

(R) - tert - ブチル (5 - (4 - クロロ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)ペンタ - 1 - エン - 3 - イル)カルバマートの合成

【0359】

【化64】



30

【0360】

参考例 1 の工程 1 における (S) - tert - ブチル (1 - ヒドロキシブタ - 3 - エン - 2 - イル)カルバマートの代わりに (S) - tert - ブチル (5 - ヒドロキシペンタ - 1 - エン - 3 - イル)カルバマート (2.5 g) を用い、参考例 1 の工程 1 と同様な方法で、表題化合物 3.49 g を淡黄色固体として得た。

E S I - M S m / z 463, 465 (MH+).

【0361】

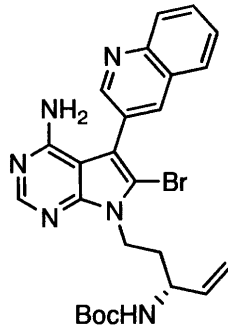
(工程 2)

(R) - tert - ブチル (5 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)ペンタ - 1 - エン - 3 - イル)カルバマートの合成

【0362】

40

## 【化65】



10

## 【0363】

参考例1の工程2における(S)-tert-ブチル(1-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの代わりに工程1で得られた(R)-tert-ブチル(5-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-1-エン-3-イル)カルバマート(3.21g)を用い、参考例1の工程2~4と同様な方法で、表題化合物3.15gを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.46 (9H, s), 2.02 - 2.21 (2H, m), 4.26 - 4.53 (3H, m), 4.90 (2H, brs), 5.07 (1H, d,  $J = 12.4\text{ Hz}$ ), 5.15 (1H, d,  $J = 17.2\text{ Hz}$ ), 5.15 - 5.23 (1H, m), 5.78 (1H, ddd,  $J = 17.2, 12.4, 5.2\text{ Hz}$ ), 7.61 - 7.67 (1H, m), 7.78 - 7.83 (1H, m), 7.88 - 7.93 (1H, m), 8.17 - 8.21 (1H, m), 8.26 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 9.06 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ).

ESI-MS  $m/z$  523, 525 ( $\text{MH}^+$ ).

20

## 【0364】

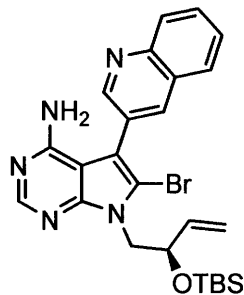
## 参考例6

(R)-6-ブロモ-7-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタ-3-エン-1-イル)-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

30

## 【0365】

## 【化66】



40

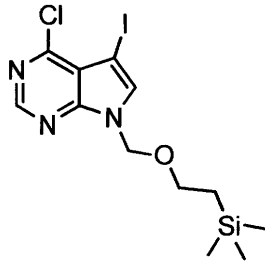
## 【0366】

## (工程1)

4-クロロ-5-ヨード-7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの合成

## 【0367】

## 【化67】



10

## 【0368】

水素化ナトリウム (3.4 g) の DMF (190 ml) 溶液に、氷冷下、4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン (20.0 g) の DMF (50 ml) 溶液をゆっくり加えた後、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (13.3 ml) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応液に2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (1.3 ml) をさらに加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を水 (600 ml) に注ぎ、室温にて15分間攪拌した。得られた沈殿物を濾取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄後、再び酢酸エチルに溶解させた後、濾過により不溶物を濾別した。濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣にヘプタンを加えて沈殿物を濾取し、ヘプタンで洗浄後、減圧乾燥することにより、表題化合物 21.2 g を白色固体として得た。ESI - MS m/z 409, 411 (MH<sup>+</sup>)。 20

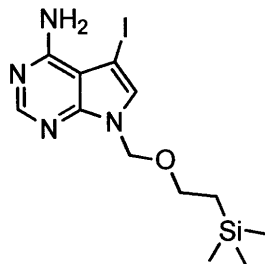
## 【0369】

(工程2)

5 - ヨード - 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 - アミンの合成

## 【0370】

## 【化68】



30

## 【0371】

工程1で得られた4 - クロロ - 5 - ヨード - 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 (20.0 g) に8 N アンモニア / メタノール溶液 (120 ml) を加え、マイクロウェーブ反応装置にて120度で1時間攪拌した。反応液を冷却後、メタノール (65 ml) および水 (185 ml) で希釈した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、減圧乾燥することにより、表題化合物 15.2 g を白色固体として得た。 40

ESI - MS m/z 391 (MH<sup>+</sup>)。 40

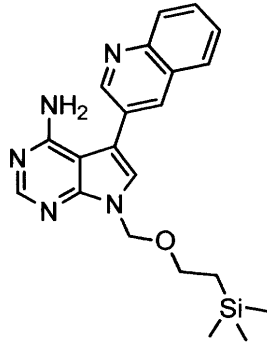
## 【0372】

(工程3)

5 - (キノリン - 3 - イル) - 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 - アミンの合成

## 【0373】

## 【化69】



10

## 【0374】

工程2で得られた5-ヨード-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(15.0g)、3-キノリンボロン酸(8.6g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(2.2g)のDME(270ml)溶液に、2M炭酸ナトリウム水溶液(38ml)を加え、窒素雰囲気下、90度で6時間攪拌した。反応液を冷却後、水(300ml)を注ぎ、得られた沈殿物を濾取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:メタノール/クロロホルム)にて精製

20

し、表題化合物10.17gを淡黄色固体として得た。

E S I - M S  $m/z$  392 (MH<sup>+</sup>)。

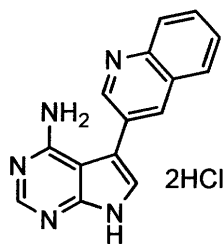
## 【0375】

(工程4)

5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩の合成

## 【0376】

## 【化70】



30

## 【0377】

工程3で得られた5-(キノリン-3-イル)-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(10.0g)のエタノール(200ml)溶液に、90度にて濃塩酸(20ml)を加え、同温にて25分攪拌した後、濃塩酸(30ml)を加え、同温にて75分間攪拌した。反応液を冷却後、エタノール(100ml)を加え、95度にて90分間攪拌した。その後、エタノール(100ml)、濃塩酸(25ml)を加え、同温にて4日間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルを加えた後、得られた沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより、表題化合物4.4gを黄色固体として得た。

40

E S I - M S  $m/z$  335 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0378】

(工程5)

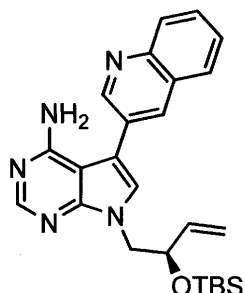
(R)-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プタ-3-エン-1

50

-イル) - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - アミンの合成

【0379】

【化71】



10

【0380】

工程4で得られた5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(1.22g)のDMF(12.2ml)溶液に、炭酸カリウム(4.0g)、(R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタ-3-エン-1-イル 4-メチルベンゼンスルホナート(1.43g)を室温にて加えた後、90度で20時間攪拌した。反応液を冷却後、水(49ml)を注ぎ、室温にて3時間攪拌した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:メタノール/酢酸エチル)にて精製し、表題化合物1.31gを淡黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : -0.32 (3H, s), -0.11 (3H, s), 0.80 (9H, s), 4.06 (1H, dd,  $J = 13.9, 8.5\text{ Hz}$ ), 4.46 (1H, dd,  $J = 13.9, 3.2\text{ Hz}$ ), 4.59 - 4.64 (1H, m), 5.06 (2H, br s), 5.22 (1H, d,  $J = 10.5\text{ Hz}$ ), 5.40 (1H, d,  $J = 16.8\text{ Hz}$ ), 5.89 - 5.97 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.61 - 7.65 (1H, m), 7.74 - 7.78 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, s), 9.10 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ).

30

ESI-MS  $m/z$  446 ( $\text{MH}^+$ ).

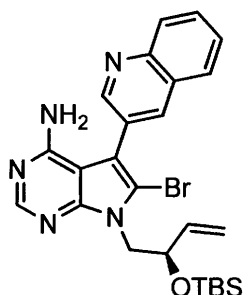
【0381】

(工程6)

(R)-6-ブロモ-7-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタ-3-エン-1-イル)-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの合成

【0382】

【化72】



40

【0383】

50

参考例 1 の工程 4 の (S) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル) ブタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバマートの代わりに工程 5 で得られた (R) - 7 - ( 2 - ( (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 1 . 3 0 g ) を用い、参考例 1 の工程 4 と同様な方法で、表題化合物 ( 1 . 4 4 g ) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : - 0 . 3 4 ( 3 H , s ) , - 0 . 1 2 ( 3 H , s ) , 0 . 7 5 ( 9 H , s ) , 4 . 3 3 - 4 . 4 0 ( 2 H , m ) , 4 . 7 4 - 4 . 7 9 ( 1 H , d m ) , 4 . 9 1 ( 2 H , b r s ) , 5 . 2 1 - 5 . 2 4 ( 1 H , m ) , 5 . 3 6 - 5 . 4 1 ( 1 H , m ) , 5 . 9 2 - 6 . 0 1 ( 1 H , m ) , 7 . 6 3 - 7 . 6 7 ( 1 H , m ) , 7 . 7 9 - 7 . 8 3 ( 1 H , m ) , 7 . 9 2 ( 1 H , d , J = 7 . 8 \text{ Hz} ) , 8 . 2 0 ( 1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz} ) , 8 . 2 4 ( 1 H , d , J = 2 . 2 \text{ Hz} ) , 8 . 3 7 ( 1 H , s ) , 9 . 0 6 ( 1 H , d , J = 2 . 2 \text{ Hz} ) .

ESI - MS  $m/z$  5 2 4 , 5 2 6 ( MH+ ) .

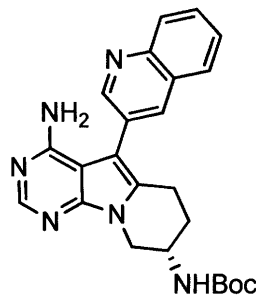
【 0 3 8 4 】

実施例 1 0

(S) - tert - ブチル ( 4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 8 - イル) カルバマート

【 0 3 8 5 】

【 化 7 3 】



【 0 3 8 6 】

参考例 1 で得られた (S) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル) ブタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバマート ( 6 . 0 g ) のテトラヒドロフラン ( 4 2 m l ) 溶液に、窒素雰囲気下、室温下で 9 - ボロピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンの 0 . 5 M テトラヒドロフラン溶液 ( 1 4 1 . 3 m l ) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 8 4 . 8 m l ) を室温にてゆっくり加えた後、減圧下に脱気して、窒素雰囲気下、(テトラキストリフェニルホスフィン) パラジウム ( 0 ) ( 1 . 7 0 g ) を加え、6 6 度で 1 2 時間攪拌した。反応液を冷却後、有機層を分取し、2 0 % 塩化アンモニウム水溶液 ( 6 0 m l ) で洗浄し、有機層に S H シリカゲル ( 6 . 0 g ) を加え、窒素雰囲気下、5 0 度で 1 4 時間攪拌した後、濾過した。濾液に再び S H シリカゲル ( 富士シリシア社製、6 . 0 g ) を加え、窒素雰囲気下、5 0 度で 1 4 時間攪拌した後、濾過した。濾液から溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 : 酢酸エチル / メタノール ) にて精製し、表題化合物 4 . 4 6 g ( 収率 : 8 8 % ) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 4 8 ( 9 H , s ) , 1 . 9 1 - 2 . 0 0 ( 1 H , m ) , 2 . 1 2 - 2 . 1 9 ( 1 H , m ) , 2 . 9 8 - 3 . 1 1 ( 2 H , m ) , 4 . 0 0 ( 1 H , d d , J = 1 2 . 7 , 7 . 1 \text{ Hz} ) , 4 . 3 2 ( 1 H , b r s ) , 4 . 5 5 ( 1 H , d d , J = 1 2 . 7 , 4 . 6 \text{ Hz} ) , 4 . 8 1 - 4 . 8 3 ( 1 H , m ) , 4 . 9 0 ( 2 H , b r s ) , 7 . 6 1 - 7 . 6 5 ( 1 H , m ) , 7 . 7 5 - 7 . 8 0 ( 1 H , m ) ,

7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.02 (1H, d, J = 2.2 Hz).

ESI-MS m/z 431 (MH<sup>+</sup>).

【0387】

実施例 1 1

参考例 1 で得られた (S) - tert - ブチル (1 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) プタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバマート (0.3 g) のテトラヒドロフラン (4.5 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にて 9 - ポロピシクロ [3.3.1] ノナンダイマー (0.431 g) を加え、室温下で 2 時間攪拌した。反応液に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.12 ml) を室温にてゆっくり加えた後、減圧下に脱気して、窒素雰囲気下、(テトラキストリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.136 g) を加え、64 度で 12 時間攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。このとき、生じた不溶物を濾過にて除去した後、有機層を分取した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧下にて濃縮することにより粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール) にて精製し、(S) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) カルバマート 203 mg (収率: 80%) を淡黄色固体として得た。

10

【0388】

実施例 1 2

参考例 1 で得られた (S) - tert - ブチル (1 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) プタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバマート (300 mg) の 1, 2 - ジメトキシエタン (4.5 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にて 9 - ポロピシクロ [3.3.1] ノナンダイマー (431 mg) を加え、48 度で 40 分間攪拌した。室温に放冷後、反応液に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.1 ml) を室温にてゆっくり加えた後、減圧下に脱気して、窒素雰囲気下、(テトラキストリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (136 mg) を加え、79 度で 5 時間攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。このとき、生じた不溶物を濾過にて除去した後、有機層を分取した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧下にて濃縮することにより粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール) にて精製し、(S) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) カルバマート 0.190 g (収率: 75%) を淡黄色固体として得た。

20

30

【0389】

実施例 1 3

実施例 1 0 における水酸化ナトリウム水溶液の代わりに 4 N 水酸化リチウム水溶液 (1.8 ml) を用い、実施例 1 0 と同様に処理して、(S) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) カルバマート 224 mg (収率: 88%) を淡黄色固体として得た。

40

【0390】

実施例 1 4

実施例 1 0 における水酸化ナトリウム水溶液の代わりに 4 N 水酸化カリウム水溶液 (1.8 ml) を用い、実施例 1 0 と同様に処理して、(S) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) カルバマート 198 mg (収率: 78%) を淡黄色固体として得た。

【0391】

50

実施例 15

実施例 10 における水酸化ナトリウム水溶液の代わりに 4 N 水酸化セシウム水溶液 (1.8 ml) を用い、実施例 10 と同様に処理して、(S) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) カルバマート 202 mg (収率: 80%) を淡黄色固体として得た。

【0392】

実施例 16

実施例 10 における (テトラキストリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の代わりに トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (34 mg)、トリフェニルホスフィン (39 mg) を用い、実施例 10 と同様に処理して、(S) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) カルバマート 194 mg (収率: 76%) を淡黄色固体として得た。

10

【0393】

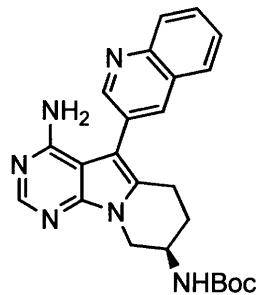
実施例 17

(R) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) カルバマート

【0394】

【化74】

20



30

【0395】

実施例 10 における (S) - tert - ブチル (1 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) プタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバマートの代わりに参考例 2 で得られた (R) - tert - ブチル (1 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) プタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバマート 6.70 g を用い、実施例 10 と同様に処理して、(R) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) カルバマート 4.76 g (収率: 84%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.48 (9H, s), 1.91 - 2.00 (1H, m), 2.12 - 2.19 (1H, m), 2.98 - 3.11 (2H, m), 4.00 (1H, dd, J = 12.7, 7.1 Hz), 4.32 (1H, brs), 4.55 (1H, dd, J = 12.7, 4.6 Hz), 4.81 - 4.83 (1H, m), 4.90 (2H, brs), 7.61 - 7.65 (1H, m), 7.75 - 7.80 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.02 (1H, d, J = 2.2 Hz).

40

ESI - MS m/z 431 (MH<sup>+</sup>).

【0396】

実施例 18

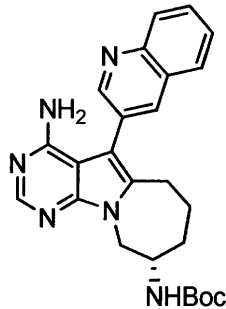
(S) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7, 8, 9,

50

10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [ 5' , 4' : 4 , 5 ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] アゼ  
ピン - 9 - イル ) カルバマート

【 0 3 9 7 】

【 化 7 5 】



10

【 0 3 9 8 】

実施例 10 における ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ブタ - 3 - エン - 2 - イル ) カルバマートの代わりに参考例 8 で得られた ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ペンタ - 4 - エン - 2 - イル ) カルバマート ( 2 . 0 g ) を用い、実施例 10 と同様に処理して、表題化合物 1 . 5 6 g ( 収率 : 9 2 % ) を淡黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 4 3 ( 9 H , s ) , 1 . 7 7 - 1 . 8 9 ( 2 H , m ) , 1 . 9 5 - 2 . 1 4 ( 2 H , m ) , 2 . 7 1 - 2 . 8 4 ( 1 H , m ) , 2 . 8 6 - 3 . 0 0 ( 1 H , m ) , 4 . 0 0 - 4 . 1 5 ( 1 H , m ) , 4 . 2 4 - 4 . 4 0 ( 1 H , m ) , 4 . 4 0 - 4 . 5 0 ( 1 H , m ) , 4 . 8 4 ( 3 H , b r s ) , 7 . 6 2 - 7 . 6 6 ( 1 H , m ) , 7 . 7 7 - 7 . 8 1 ( 1 H , m ) , 7 . 8 9 - 7 . 9 1 ( 1 H , m ) , 8 . 1 8 - 8 . 2 0 ( 2 H , m ) , 8 . 3 3 ( 1 H , s ) , 8 . 9 8 ( 1 H , d , J = 1 . 5 \text{ Hz} ) .

ESI - MS  $m/z$  445 ( MH<sup>+</sup> ) .

30

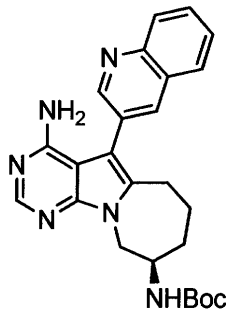
【 0 3 9 9 】

実施例 19

( R ) - tert - ブチル ( 4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [ 5' , 4' : 4 , 5 ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] アゼ  
ピン - 9 - イル ) カルバマート

【 0 4 0 0 】

【 化 7 6 】



40

【 0 4 0 1 】

実施例 10 における ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ブタ - 3

50

-エン-2-イル)カルバマートの代わりに参考例9で得られた(R)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-6-ブロモ-5-(キノリン-3-イル))-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-4-エン-2-イル)カルバマート(690mg)を用い、実施例10と同様に処理して、表題化合物429mg(収率:73%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.43 (9H, s), 1.77 - 1.89 (2H, m), 1.95 - 2.14 (2H, m), 2.71 - 2.84 (1H, m), 2.86 - 3.00 (1H, m), 4.00 - 4.15 (1H, m), 4.24 - 4.40 (1H, m), 4.40 - 4.50 (1H, m), 4.84 (3H, brs), 7.62 - 7.66 (1H, m), 7.77 - 7.81 (1H, m), 7.89 - 7.91 (1H, m), 8.18 - 8.20 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.98 (1H, d, J = 1.5 Hz).

ESI-MS m/z 445 (MH<sup>+</sup>).

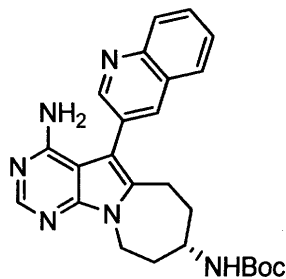
【0402】

実施例20

(S)-tert-ブチル(4-アミノ-5-(キノリン-3-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-8-イル)カルバマート

【0403】

【化77】



【0404】

実施例10における(S)-tert-ブチル(1-(4-アミノ-6-ブロモ-5-(キノリン-3-イル))-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ブタ-3-エン-2-イル)カルバマートの代わりに参考例10で得られた(R)-tert-ブチル(5-(4-アミノ-6-ブロモ-5-(キノリン-3-イル))-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ペンタ-1-エン-3-イル)カルバマート(994mg)を用い、実施例10と同様に処理して、表題化合物439mg(収率:52%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.46 (9H, s), 2.18 - 2.28 (1H, m), 2.32 - 2.42 (1H, m), 2.65 - 2.77 (1H, m), 2.99 - 3.08 (1H, m), 3.80 - 3.97 (2H, m), 4.53 - 4.62 (1H, m), 4.80 (2H, brs), 4.97 - 5.11 (1H, m), 7.61 - 7.66 (1H, m), 7.76 - 7.81 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.15 - 8.20 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz).

ESI-MS m/z 445 (MH<sup>+</sup>).

【0405】

実施例21

(R)-8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-4-アミン

【0406】

10

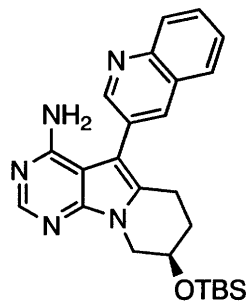
20

30

40

50

## 【化 7 8】



10

## 【0407】

実施例 10 における (S) - tert - ブチル (1 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ブタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバマートの代わりに参考例 11 で得られた (R) - 6 - ブロモ - 7 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1.0 g) を用い、実施例 10 と同様に処理して、(R) - 8 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ

20

ピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 4 - アミン 546 mg (収率: 64%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.14 (3H, s), 0.15 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.97 - 2.02 (2H, m), 2.85 - 2.92 (2H, m), 3.14 - 3.22 (1H, m), 4.11 - 4.18 (1H, m), 4.28 - 4.33 (1H, m), 4.41 - 4.46 (1H, m), 4.95 (2H, brs), 7.61 - 7.65 (1H, m), 7.75 - 7.79 (1H, m), 7.88 - 7.90 (1H, m), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.35 (1H, s), 9.04 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz) .

ESI - MS  $m/z$  446 (MH<sup>+</sup>) .

## 【0408】

30

参考例 7

実施例 10 における (テトラキストリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の代わりに 1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド (32 mg) を用い、実施例 10 と同様に処理して、(S) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) カルバマート 21 mg (収率: 25%) を淡黄色固体として得た。

## 【0409】

参考例 8

実施例 10 における水酸化ナトリウム水溶液の代わりに炭酸セシウム (2.3 g)、水 (1.8 ml) を用い、実施例 10 と同様に処理して、(S) - tert - ブチル (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) カルバマート 88 mg (収率: 35%) を淡黄色固体として得た。

40

## 【0410】

試験例

本発明に係る化合物を、以下の試験法を用いて評価した:

試験例 1 各種 EGFR キナーゼ活性阻害作用 (in vitro) の測定

1) EGFR (T790M/L858R) キナーゼ阻害活性測定

化合物 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8 及び I - 9

50

のEGFR (T790M/L858R) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

【0411】

その材料は、基質ペプチドとして、キャリパーライフサイエンス社のLabChip (登録商標) シリーズ試薬FL-Peptide 22を参考に記載のアミノ酸をビオチン化したもの (biotin-EEPLYWSFPAKKK) を合成し、EGFR (T790M/L858R) として、カルナバイオサイエンス社の精製リコンビナントヒトEGFR (T790M/L858R) 蛋白質を購入した。

【0412】

その測定方法は、化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及びI-9をそれぞれジメチルスルホキシド (DMSO) で段階希釈した。次に、キナーゼ反作用緩衝液 (カルナバイオサイエンス株式会社) 中に、EGFR (T790M/L858R) 蛋白質、基質ペプチド (終濃度は250nM)、塩化マグネシウム (終濃度は10mM)、塩化マンガン (終濃度は10mM)、ATP (終濃度は1µM) とそれぞれの化合物のDMSO溶液 (DMSOの終濃度は2.5%) を加え、25℃で120分間インキュベーションしキナーゼ反応を行った。そこへ、終濃度24mMになるようEDTAを加えることで反応を停止させ、ユーロピウム (Eu) ラベル化抗リン酸化チロシン抗体PT66 (PerkinElmer) とSureLight APC-SA (PerkinElmer) を含む検出液を添加し、室温で2時間以上静置した。最後に、PHERAstar FS (BMG LABTECH) で波長337nmの励起光照射時における蛍光量を620nmと665nmの二波長で測定した。二波長の蛍光量比からリン酸化反応量を求め、リン酸化反応を50%抑制することのできる化合物濃度であるIC50値 (nM) を得た。

【0413】

2) EGFR (d746-750/T790M) キナーゼ阻害活性測定

化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及びI-9のEGFR (d746-750/T790M) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

【0414】

その材料は、EGFR (d746-750/T790M) として、カルナバイオサイエンス株式会社の精製リコンビナントヒトEGFR (d746-750/T790M) 蛋白質を購入した。ATPの終濃度は1.5µMとした。その他はEGFR (T790M/L858R) キナーゼ阻害活性測定と同様の材料、測定方法によりIC50値 (nM) を得た。

【0415】

3) EGFR (L858R) キナーゼ阻害活性測定

化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及びI-9のEGFR (L858R) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

【0416】

その材料は、EGFR (L858R) として、カルナバイオサイエンス株式会社の精製リコンビナントヒトEGFR (L858R) 蛋白質を購入した。ATPの終濃度は4µMとした。その他はEGFR (T790M/L858R) キナーゼ阻害活性測定と同様の材料、測定方法によりIC50値 (nM) を得た。

【0417】

4) EGFR (d746-750) キナーゼ阻害活性測定

化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及びI-9のEGFR (d746-750) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

【0418】

その材料は、EGFR (d746-750) として、カルナバイオサイエンス株式会社の精製リコンビナントヒトEGFR (d746-750) 蛋白質を購入した。ATPの終濃度は5µMとした。キナーゼ反応のインキュベーションは90分間とした。その他はE

10

20

30

40

50

G F R ( T 7 9 0 M / L 8 5 8 R ) キナーゼ阻害活性測定と同様の材料、測定方法により I C 5 0 値 ( n M ) を得た。

【 0 4 1 9 】

5 ) E G F R ( W T )

化合物 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8 及び I - 9 の E G F R ( W T ) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

【 0 4 2 0 】

その材料は、E G F R ( W T ) として、N 末端に F L A G タグを融合させたヒト E G F R ( W T ) の細胞質内ドメインをバキュロウイルス発現系により昆虫細胞 S f 9 で発現させ、抗 F L A G 抗体アガロース ( シグマ・アルドリッチ社 ) を用いて精製したものを利用した。基質ペプチドの終濃度は 5 0 0 n M、A T P の終濃度は 4 . 7 μ M とした。その他は E G F R ( T 7 9 0 M / L 8 5 8 R ) キナーゼ阻害活性測定と同様の材料、測定方法により I C 5 0 値 ( n M ) を得た。

10

【 0 4 2 1 】

これらの結果を表 1 に示す。

【 0 4 2 2 】

化合物 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8 及び I - 9 は、E G F R ( L 8 5 8 R )、E G F R ( d 7 4 6 - 7 5 0 ) のみならず、E G F R ( T 7 9 0 M / L 8 5 8 R )、E G F R ( d 7 4 6 - 7 5 0 / T 7 9 0 M ) に対しても強力な阻害活性を持つことが確認された。また、これらと比較して、E G F R ( W T ) に対しては阻害活性が弱いことが確認された。

20

【 0 4 2 3 】

一方で、本発明に係る化合物と類似の構造を有する化合物である N - ( 3 - ( 4 - アミノ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピリミド [ 5 , 4 - b ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ) ベンズアミド ( 特許文献 1 ) は、各種 E G F R キナーゼに対する阻害活性をほとんど有していないことが確認された。

【 0 4 2 4 】

【表 1】

EGFR型	EGFR (T790M/L858R)	EGFR (d746-750/T790M)	EGFR (L858R)	EGFR (d746-750)	EGFR (WT)
化合物					
I-1	5.3	2.8	14	13	170
I-2	0.3	0.2	0.4	0.4	4.3
I-3	1.3	0.6	1.3	1	18
I-4	6.7	4.1	12	10	120
I-5	0.4	0.3	0.7	0.5	5.9
I-6	1.2	1.2	2.9	3.6	41
I-7	1.4	0.5	2.9	1.8	33
I-8	18	13	41	20	490
I-9	160	82	350	270	3600
比較例1	>5000	>5000	>5000	1500	>5000

10

20

30

40

## 【0425】

試験例 2 野生型および変異型 EGFR 発現細胞株に対する増殖抑制活性測定試験 ( *in vitro* )

1) EGFR ( T 7 9 0 M / L 8 5 8 R ) を発現している肺腺癌細胞株である N C I - H 1 9 7 5 細胞、2) EGFR ( d 7 4 6 - 7 5 0 ) を発現している肺腺癌細胞株である H C C 8 2 7 細胞、3) EGFR ( W T ) を発現しているヒト類上皮癌細胞株である A 4 3 1 細胞を、それぞれ A T C C により推奨されている培地中に懸濁させた。細胞懸濁液を、384 ウェル平底マイクロプレートもしくは 96 ウェル平底プレートの各ウェルに播種し、5% 炭酸ガス含有の培養器中 37 で 1 日培養した。本発明化合物、および比較化

50

物をDMSOに溶解し、DMSOを用いて被検化合物を終濃度の200倍の濃度になるように希釈した。被検化合物のDMSO溶液を各細胞の懸濁に用いた培地で希釈し、これを細胞の培養プレートの各ウェルにDMSOの最終濃度が0.5%になるように加え、5%炭酸ガス含有の培養器中37℃で3日培養した。培養開始時および培養後の細胞数の計測はセルタイターグロ(プロメガ社製)を用いて、プロメガ社の推奨するプロトコールに基づき行った。以下の式より増殖阻害率を算出し、50%阻害する被検化合物の濃度(GI50(nM))を求めた。

【0426】

$$\text{増殖阻害率(\%)} = (C - T) / (C - C_0) \times 100$$

T: 被検化合物を添加したウェルの発光強度

C: 被検化合物を添加しなかったウェルの発光強度

C<sub>0</sub>: 被検化合物添加前に測定したウェルの発光強度

この結果を表2に示す。

【0427】

化合物I-2及びI-3は、EGFR(d746-750)発現細胞のみならず、EGFR(T790M/L858R)発現細胞に対しても、強力な増殖抑制効果を持つことが確認された。また、これらと比較して、EGFR(WT)発現細胞に対しては、増殖抑制効果が弱いことが確認された。

【0428】

【表2】

試験例2			
	1)	2)	3)
EGFR型	EGFR (T790M/L858R)	EGFR (d746-750)	EGFR (WT)
細胞名	NCI-H1975	HCC827	A431
化合物			
I-2	27	5	590
I-3	86	10	1800

10

20

30

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 K 31/55  
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 野々下 克昌  
茨城県つくば市大久保3番地 大鵬薬品工業株式会社内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2011/046964(WO, A2)  
特表2010-526768(JP, A)  
特表2010-504324(JP, A)  
特表2009-532476(JP, A)  
特表2009-520028(JP, A)  
国際公開第2008/018881(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D471/00 - 471/22  
C07D487/00 - 491/22  
A61K 31/33 - 33/44  
A61P 1/00 - 43/00  
CAplus/REGISTRY(STN)