(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-521083
(P2025-521083A)
(43)公表日　令和7年7月8日(2025.7.8)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 519/00	*(2006.01)*	C07D	519/00	301	4C086
A61P 43/00	*(2006.01)*	C07D	519/00	CSP	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	29/00		

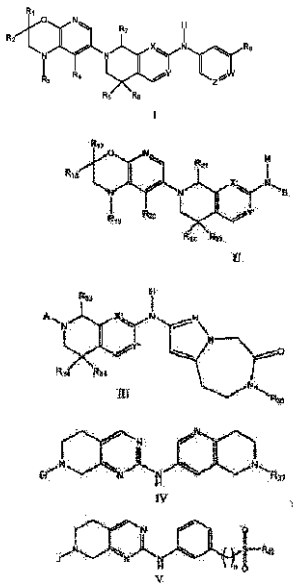
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全514頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-566233(P2024-566233)
(86)(22)出願日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月7日(2025.1.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/066601
(87)国際公開番号　WO2023/220541
(87)国際公開日　令和5年11月16日(2023.11.16)
(31)優先権主張番号　63/340,191
(32)優先日　令和4年5月10日(2022.5.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/383,190
(32)優先日　令和4年11月10日(2022.11.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

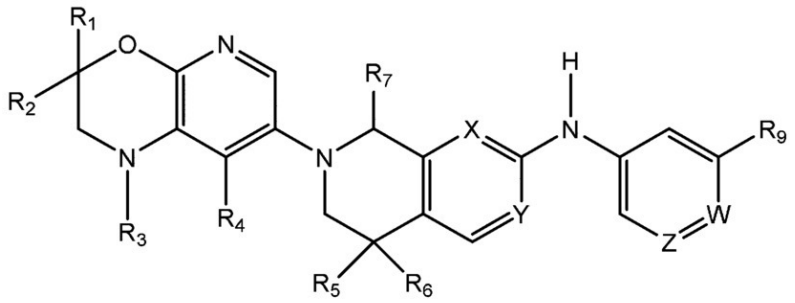
(71)出願人　591032596
メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
Ｍｅｒｃｋ Ｐａｔｅｎｔ Ｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ ｍｉｔ ｂｅｓｃｈｒａｅｎｋｔｅｒ Ｈａｆｔｕｎｇ
ドイツ連邦共和国 デー－６４２９３ ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ ２５０
Ｆｒａｎｋｆｕｒｔｅｒ Ｓｔｒ． ２５０，Ｄ－６４２９３ Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｆｅｄｅｒａｌ Ｒｅｐｕｂｌｉｃ ｏｆ Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＨＰＫ１阻害剤としてのテトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン化合物

(57)【要約】
強力なＨＰＫ１阻害剤であるテトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン化合物が提供される。化合物は、哺乳動物、特にヒトにおける癌及び／若しくは炎症性疾患及び／若しくは自己免疫疾患又はその症状を治療又は予防するのに有用である。化合物は、一般式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）若しくは（Ｖ）の化学構造、又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくは薬学的に許容される塩を有する。

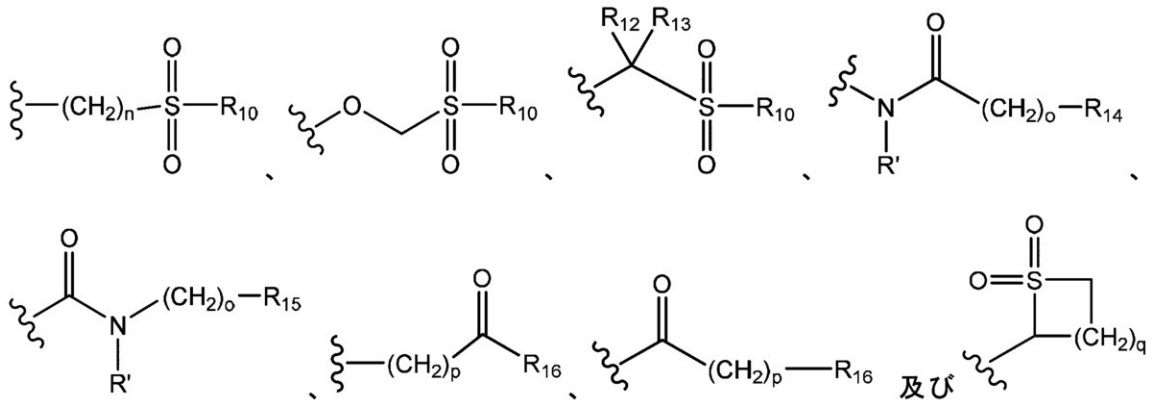


【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物：
【化１】



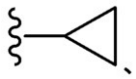
Ｉ

［式中、
Ｒ１及びＲ２は、各々独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ１及びＲ２は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ３～Ｃ６炭素環を形成することができ、
Ｒ３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｒ４は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ５及びＲ６は、各々独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ７は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｘは、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｙは、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｗは、Ｎ及びＣＲ８からなる群から選択され、
Ｚは、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｒ８及びＲ９は、独立して、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ８複素環、任意選択で置換された複素芳香族、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１４芳香族、－（ＣＨ２）ｍ－ＮＲ’Ｒ”、－ＮＲ’－（ＣＨ２）ｍ－ＮＲ’Ｒ”、－（ＣＨ２）ｎ－ＯＲ１１、－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－ＯＲ１１、
【化２】



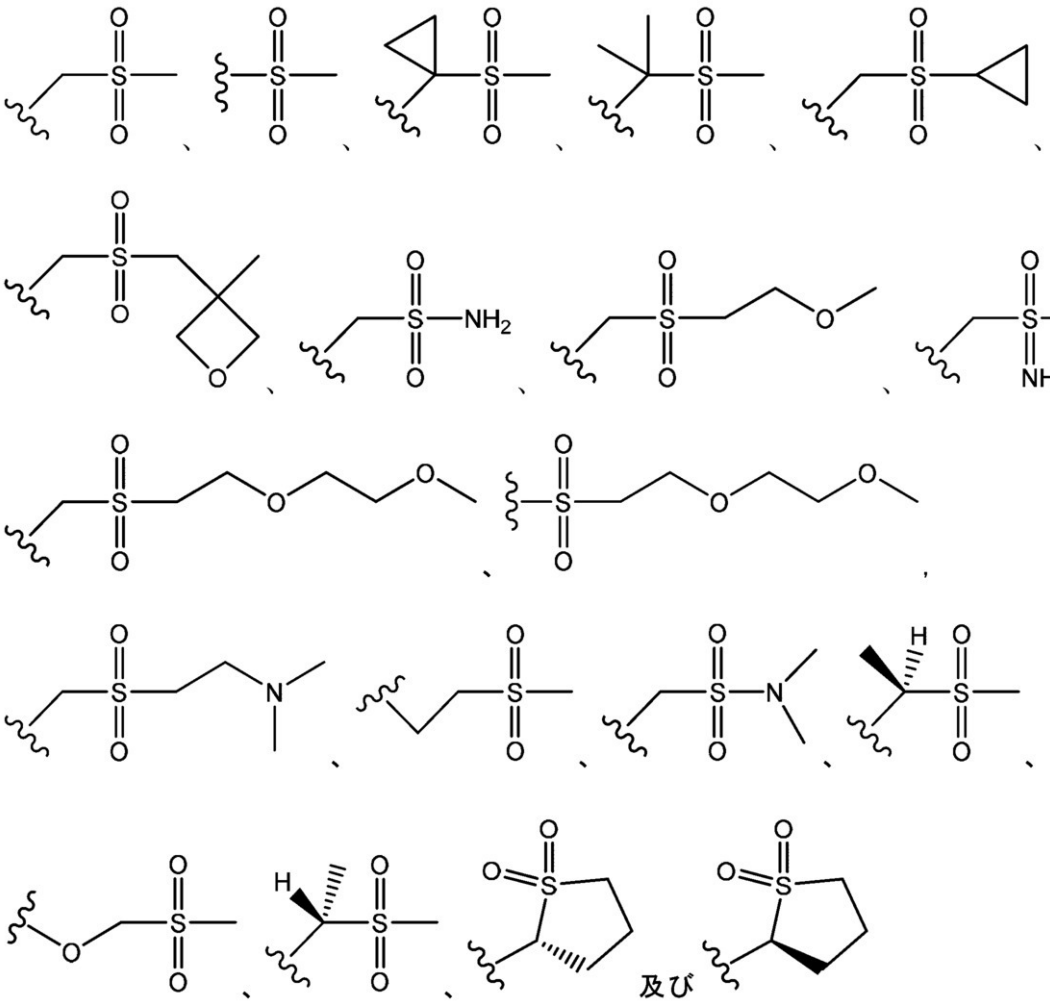
からなる群から選択され、
Ｒ１０は、各出現について、独立して、Ｃ１～Ｃ６アルキル、－ＮＲ’Ｒ”、－（ＣＨ２）ｐ－ＯＲ１１、－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－ＯＲ１１及び－（ＣＨ２）ｍ－ＮＲ

’Ｒ”からなる群から選択され、
Ｒ’及びＲ”は、各出現について、独立して、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ１２及びＲ１３は、各出現について、独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、Ｒ１２及びＲ１３は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ３～Ｃ６炭素環を形成することができ、
Ｒ１１、Ｒ１４、Ｒ１５及びＲ１６は、各出現について、独立して、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ８複素環、任意選択で置換されたヘテロ芳香族、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１４芳香族からなる群から選択され、
ｍ、ｎ、ｏ、ｐ及びｑは、各々独立して、０、１、２、３、４、５及び６からなる群から選択される］、
又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｒ１及びＲ２が、水素である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ３が、水素及び－ＣＨ３からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ４が、水素、
【化３】



Ｃｌ、－ＣＨ２ＣＨ３及び－ＣＨ３からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ５及びＲ６が、水素である、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ７が、水素及び－ＣＨ３からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
Ｘ及びＹが、ＣＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】
Ｘ及びＹが、Ｎである、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
ＸがＮであり、ＹがＣＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｗが、ＣＲ８である、請求項１に記載の化合物。
【請求項１１】
Ｒ８が、

【化４】

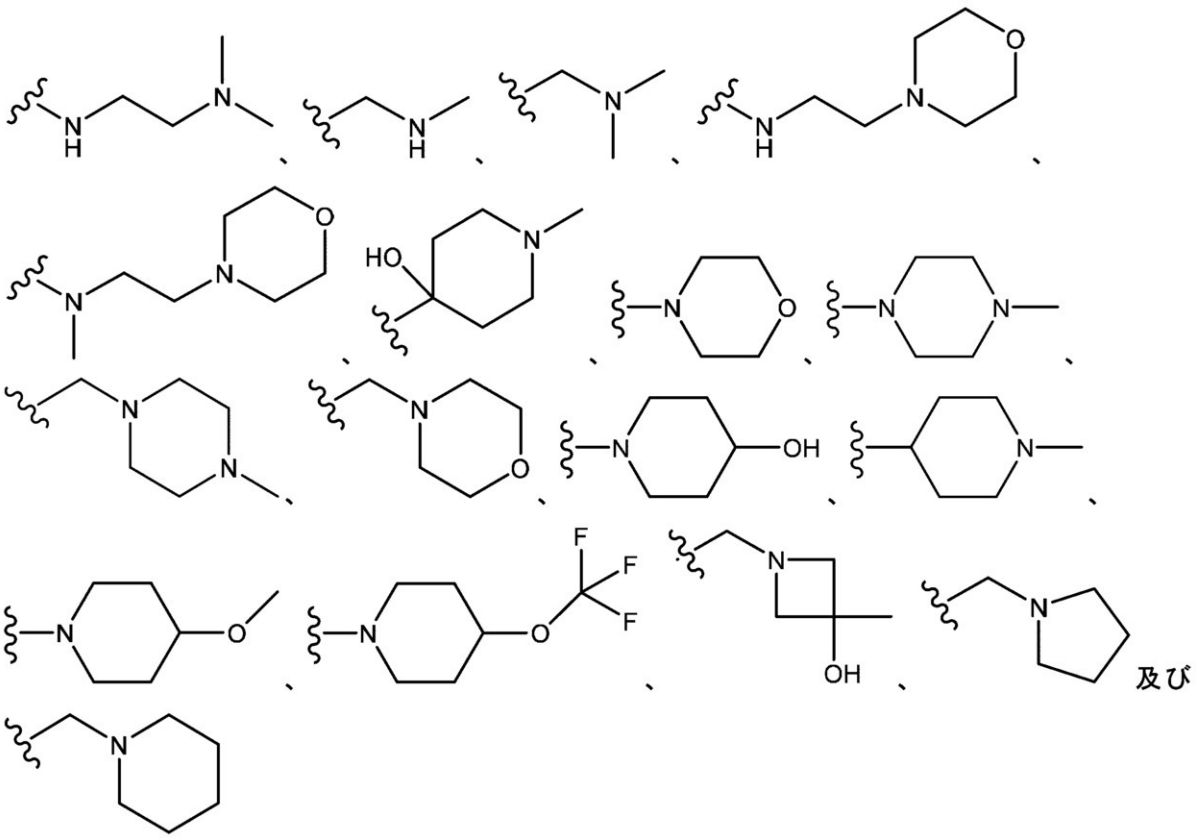


からなる群から選択される、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１２】

R_8が、

【化５】

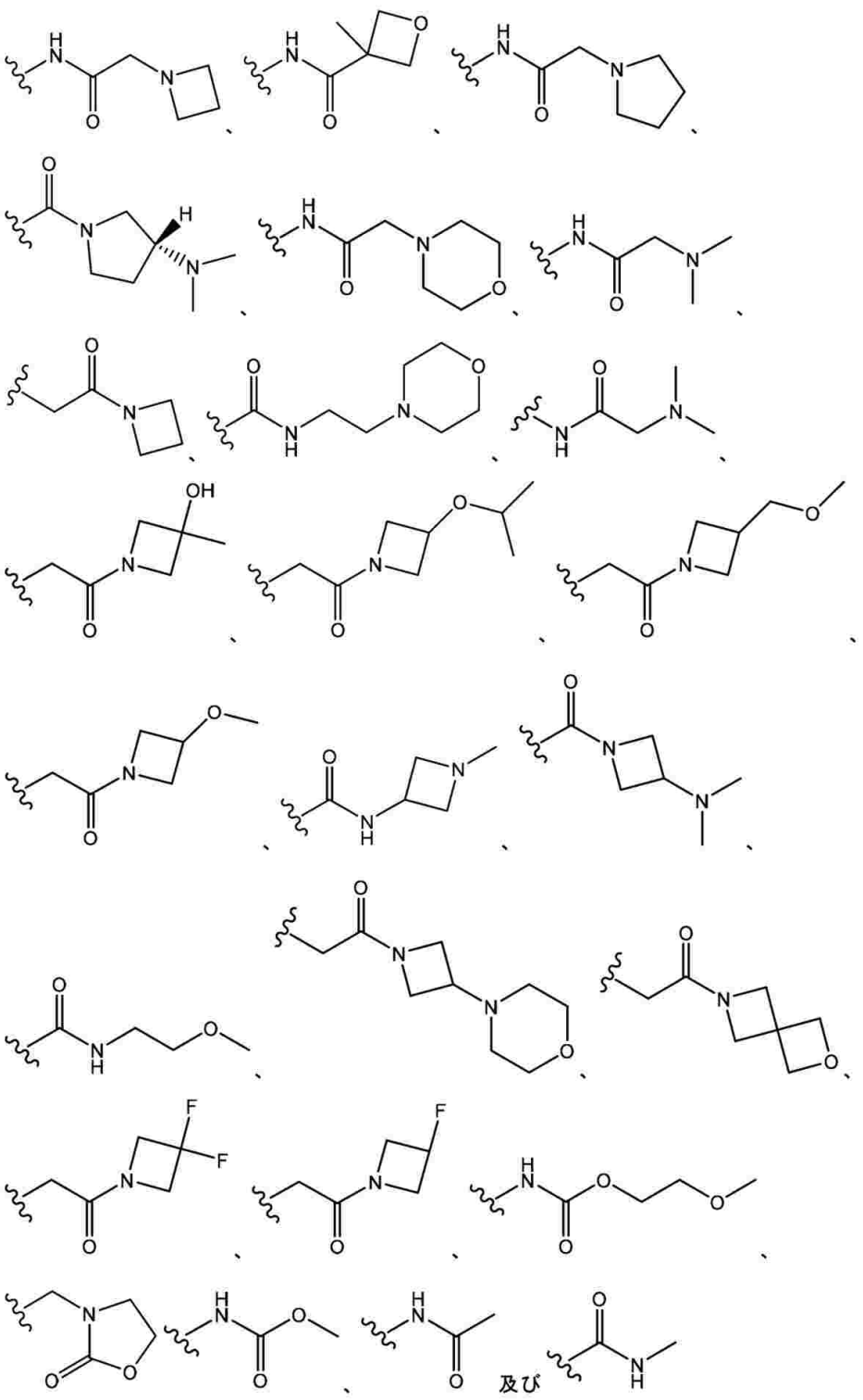


からなる群から選択される、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１３】

R_8が、

【化６】

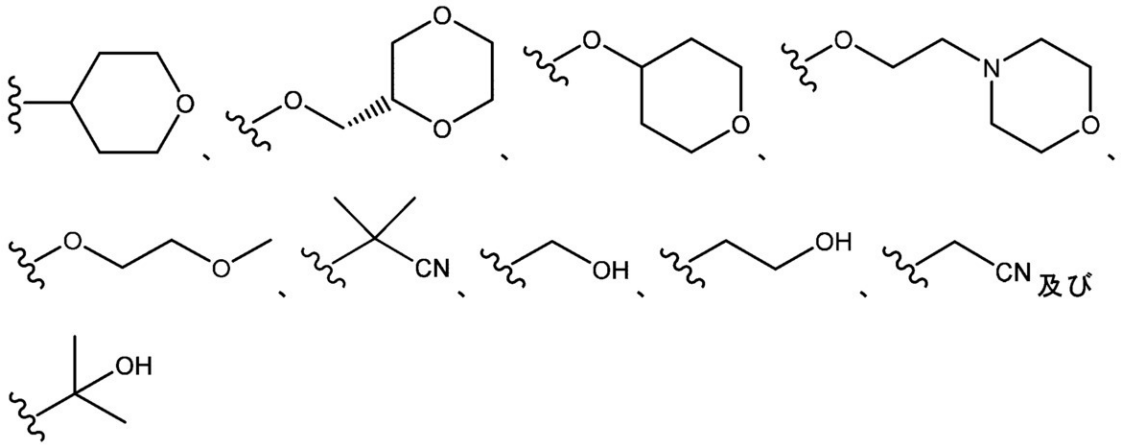


からなる群から選択される、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１４】

R_8が、

【化７】

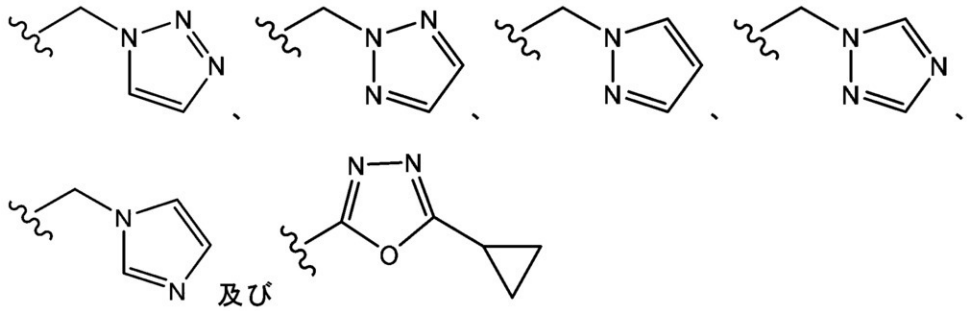


からなる群から選択される、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１５】

R_8が、

【化８】



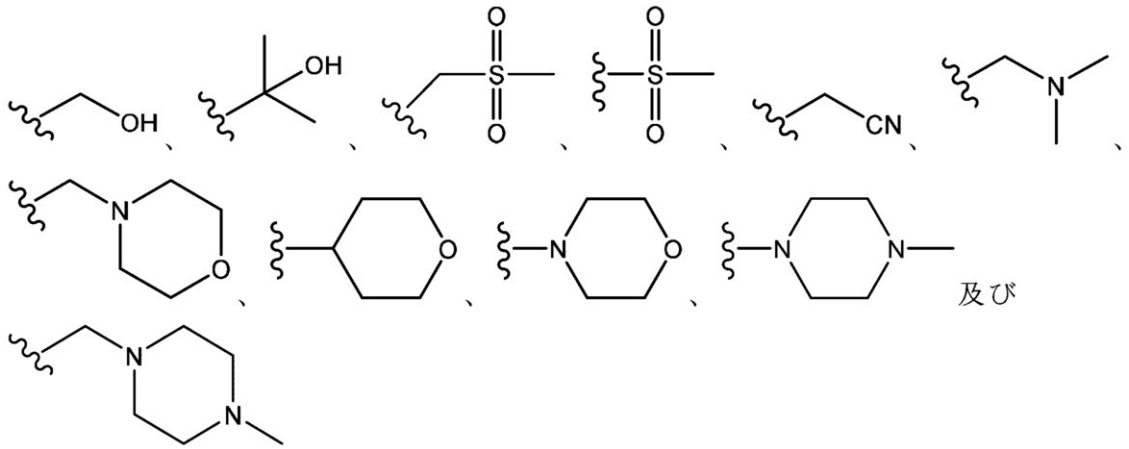
からなる群から選択される、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１６】

R_9が、

水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－CF_3、－CH_3、－CH_2CH_3、

【化９】

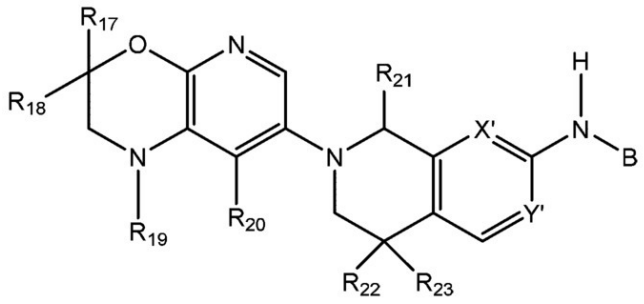


からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１７】

式ＩＩの化合物

【化１０】

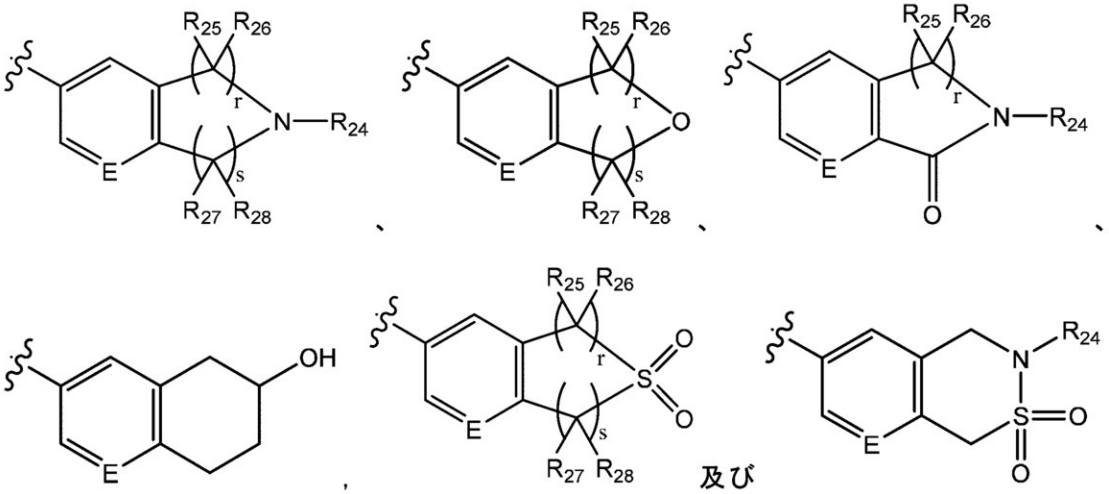


II

［式中、

Ｂは、

【化１１】



からなる群から選択され、

Ｒ１７及びＲ１８は、各々独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ１７及びＲ１８は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ３～Ｃ６炭素環を形成することができ、

Ｒ１９は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、

Ｒ２０は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ２１は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、

Ｒ２２及びＲ２３は、各々独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ２４は、水素、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ２５、Ｒ２６、Ｒ２７及びＲ２８は、各出現について、独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、

Ｘ’は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、

Ｙ’は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、

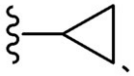
Ｅは、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、

ｓ及びｒは、独立して、１、２及び３からなる群から選択される］、

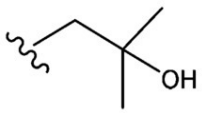
又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的に許容される塩。

【請求項１８】

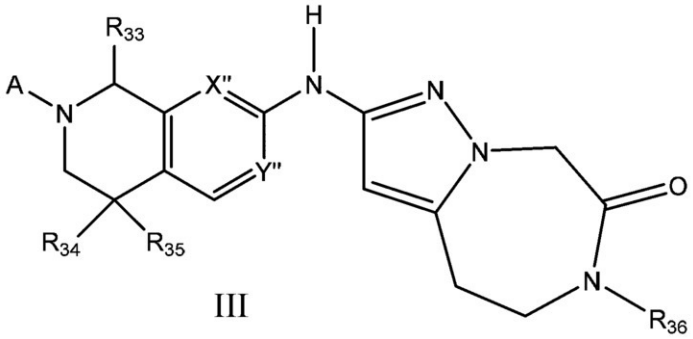
Ｒ１７及びＲ１８が、水素である、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
Ｒ１９が、水素及び－ＣＨ３からなる群から選択される、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２０】
Ｒ２０が、水素、
【化１２】



Ｃｌ、－ＣＨ２ＣＨ３及び－ＣＨ３からなる群から選択される、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２１】
Ｒ２２及びＲ２３が、水素である、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２２】
Ｒ２１が、水素及び－ＣＨ３からなる群から選択される、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２３】
Ｘ’及びＹ’が、ＣＨである、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２４】
Ｘ’及びＹ’が、Ｎである、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｘ’がＮであり、Ｙ’がＣＨである、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２６】
ｒ及びｓが、１である、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２７】
Ｒ２５、Ｒ２６、Ｒ２７及びＲ２８が、水素である、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２８】
Ｒ２５及びＲ２６が、－ＣＨ３であり、Ｒ２７及びＲ２８が、水素である、請求項１７に記載の化合物。
【請求項２９】
Ｒ２４が、水素、－ＣＨ３、－ＣＦ３、ＣＨ２Ｆ２及び
【化１３】



から選択される、請求項１７に記載の化合物。
【請求項３０】
式ＩＩＩの化合物
【化１４】

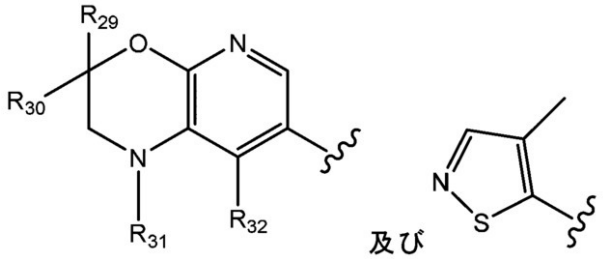


III

［式中、

Ａは、

【化１５】



から選択され、

Ｒ２９及びＲ３０は、各々独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ２９及びＲ３０は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ３～Ｃ６炭素環を形成することができ、

Ｒ３１は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、

Ｒ３２は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ３３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、

Ｒ３４及びＲ３５は、各々独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ３６は、水素、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６シクロアルキル、－（ＣＨ２）ｕ－ＯＲ３及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ３７は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、

ｕは、１、２、３、４，５及び６からなる群から選択され、

Ｘ”は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、

Ｙ”は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択される］、

又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的に許容される塩。

【請求項３１】

Ｒ２９及びＲ３０が、水素である、請求項３０に記載の化合物。

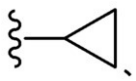
【請求項３２】

Ｒ３１が、水素及び－ＣＨ３からなる群から選択される、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３３】

Ｒ３２が、水素、

【化１６】



Ｃｌ、－ＣＨ２ＣＨ３及び－ＣＨ３からなる群から選択される、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３４】

Ｒ３４及びＲ３５が、水素である、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３５】

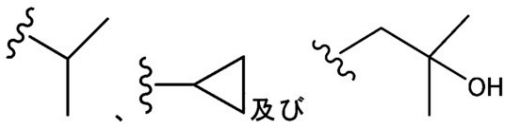
Ｒ３３が、水素及び－ＣＨ３からなる群から選択される、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３６】

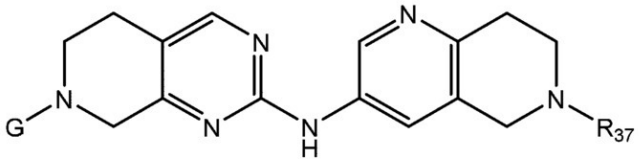
Ｘ”及びＹ”が、ＣＨである、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３７】

Ｘ”及びＹ”が、Ｎである、請求項３０に記載の化合物。
【請求項３８】
Ｘ”がＮであり、Ｙ”がＣＨである、請求項３０に記載の化合物。
【請求項３９】
Ｒ３６が、水素、－ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２Ｆ２、
【化１７】

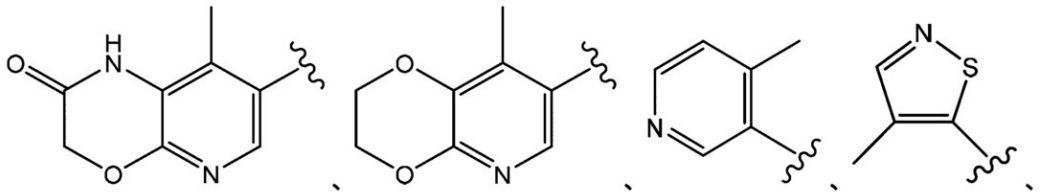


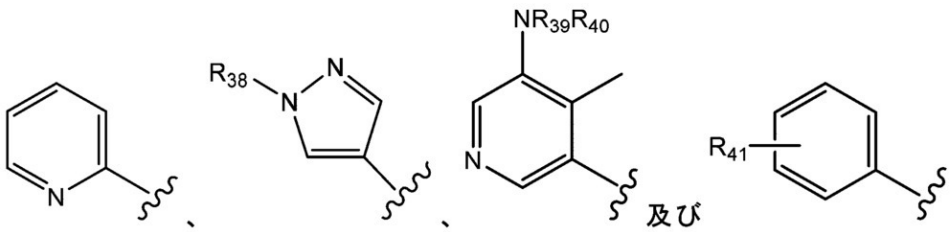
から選択される、請求項３０に記載の化合物。
【請求項４０】
式ＩＶの化合物
【化１８】



IV

［式中、
Ｇは、
【化１９】





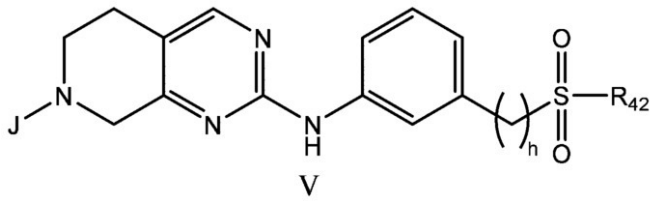
からなる群から選択され、
Ｒ３７、Ｒ３８、Ｒ３９及びＲ４０は、各出現について、独立して、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ４１は、置換可能な各位置について、独立して、水素、ハロゲン、－Ｏ－Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルからなる群から選択される］、又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的に許容される塩。
【請求項４１】
Ｒ３７が、－ＣＨ３である、請求項４０に記載の化合物。
【請求項４２】
Ｒ３８が、－ＣＨ３である、請求項４０に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｒ３９及びＲ４０が、水素である、請求項４０に記載の化合物。
【請求項４４】

Ｒ４１が、水素、－ＯＣＨ３及びＦからなる群から選択される、請求項４０に記載の化合物。

【請求項４５】

式Ｖの化合物

【化２０】

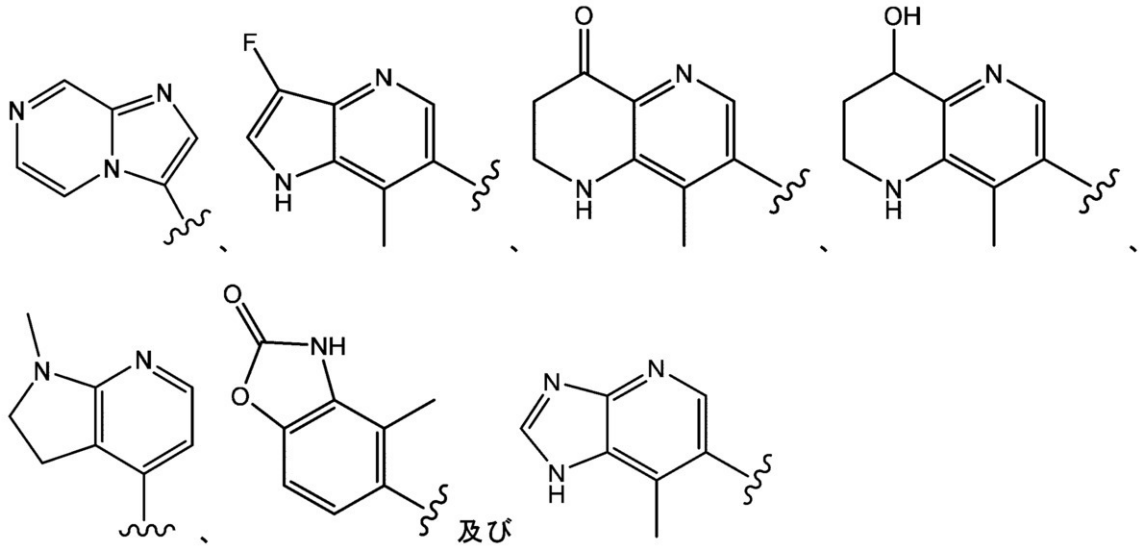


Ｖ

［式中、

Ｊは、

【化２１】



からなる群から選択され、

ｈは、１、２又は３であり、

Ｒ４２は、Ｃ１～Ｃ６アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルからなる群から選択される］、

又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的に許容される塩。

【請求項４６】

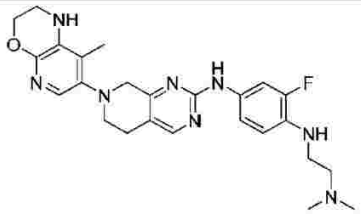
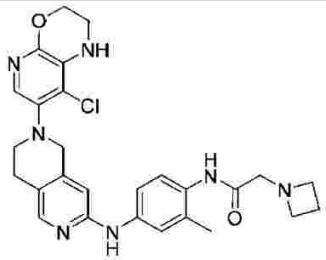
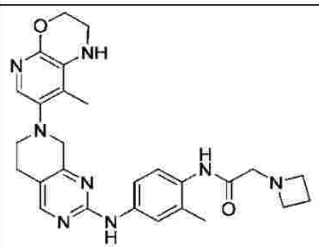
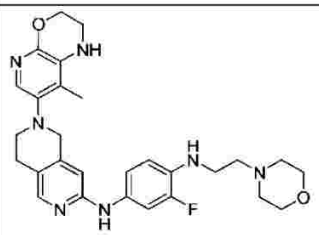
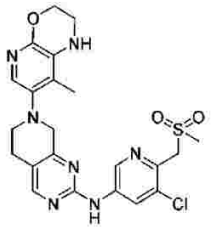
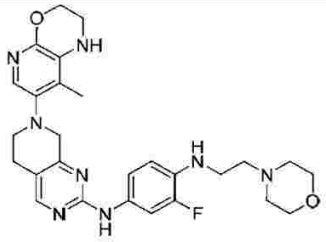
ｈが、１である、請求項４５に記載の化合物。

【請求項４７】

Ｒ４２が、－ＣＨ３である、請求項４５に記載の化合物。

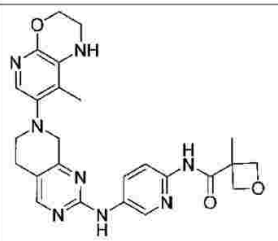
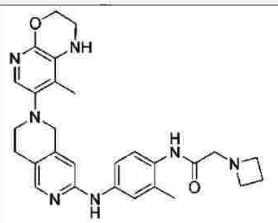
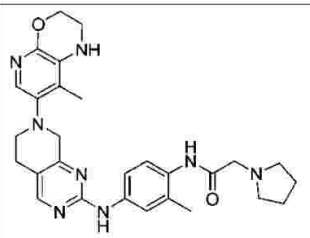
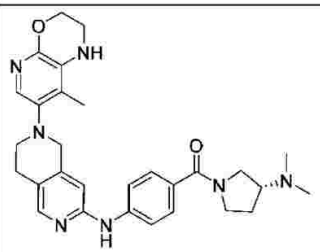
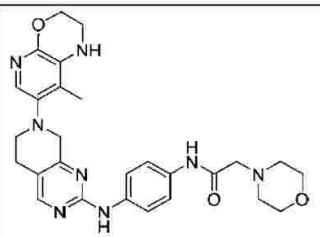
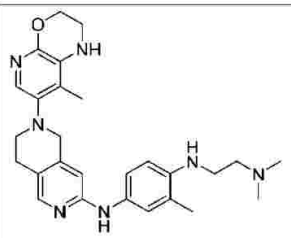
【請求項４８】

【表１－１】

実施例1	
実施例2	
実施例3	
実施例4	
実施例5	
実施例6	

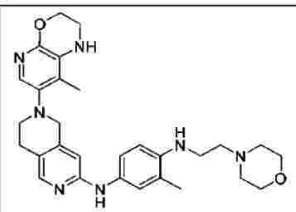
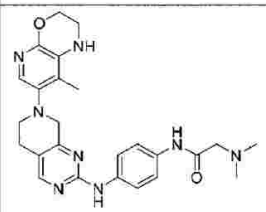
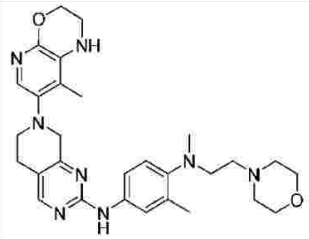
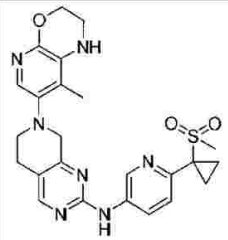
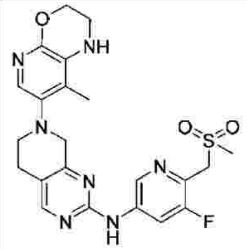
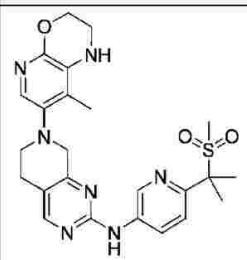
【表１－２】

（上記表の続き）

実施例８	
実施例９	
実施例１０	
実施例１１	
実施例１２	
実施例１４	

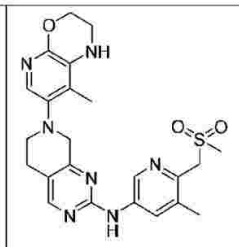
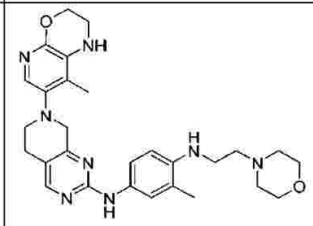
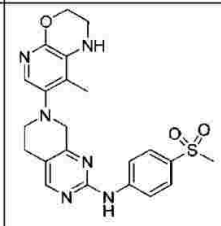
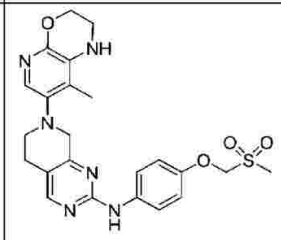
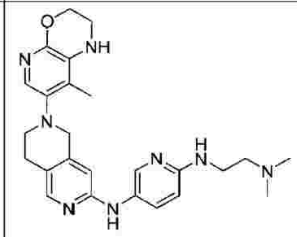
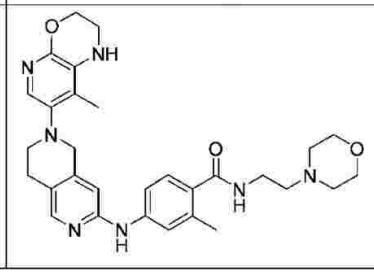
【表１－３】

（上記表の続き）

実施例15	
実施例16	
実施例17	
実施例18	
実施例19	
実施例20	

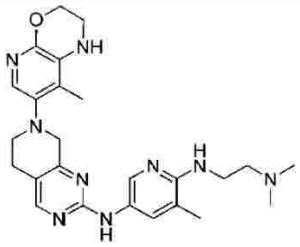
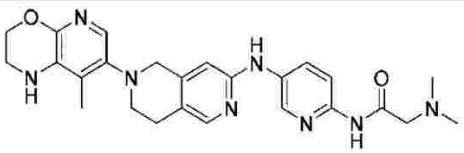
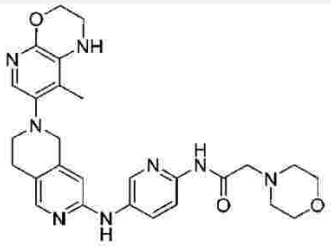
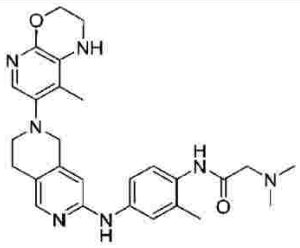
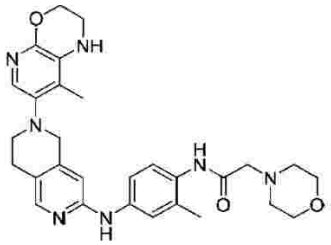
【表１－４】

（上記表の続き）

実施例21	
実施例23	
実施例24	
実施例25	
実施例26	
実施例27	

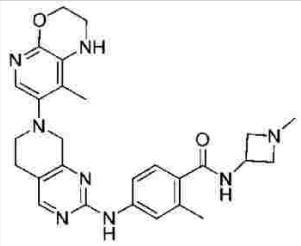
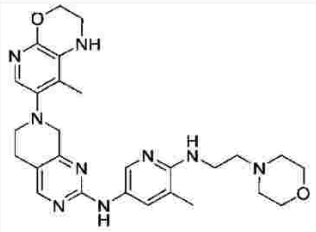
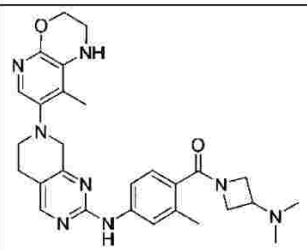
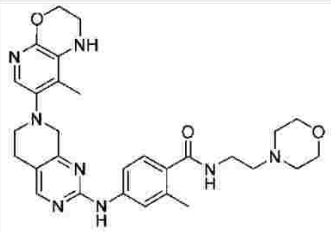
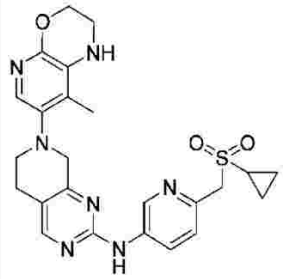
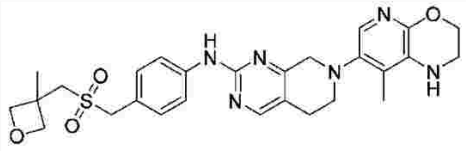
【表１－５】

（上記表の続き）

実施例28	
実施例29	
実施例31	
実施例32	
実施例33	
実施例34	

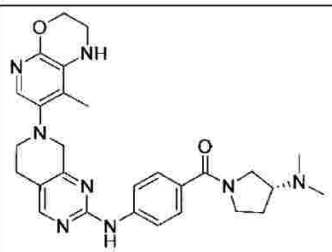
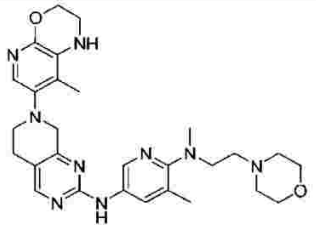
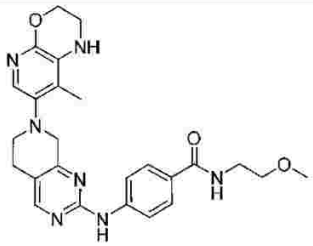
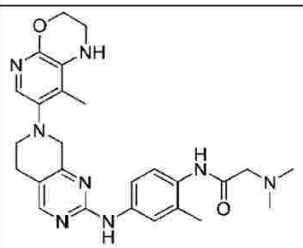
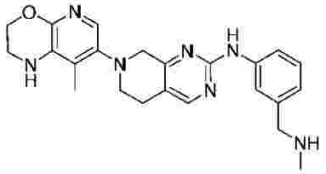
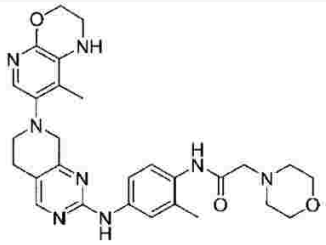
【表１－６】

（上記表の続き）

実施例35	
実施例36	
実施例38	
実施例39	
実施例40	
実施例41	

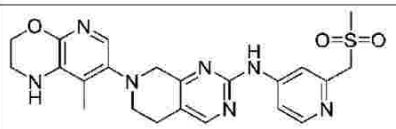
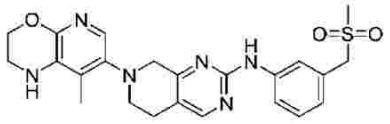
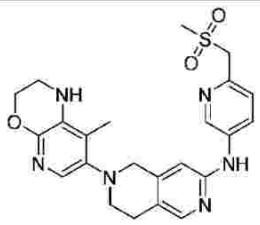
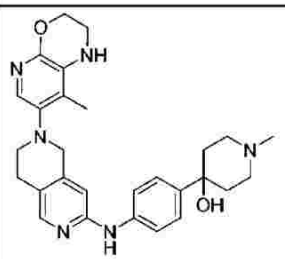
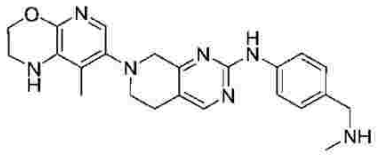
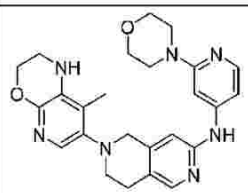
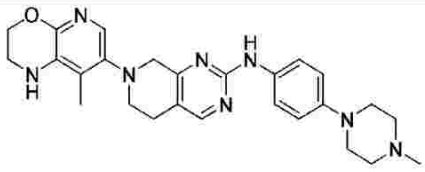
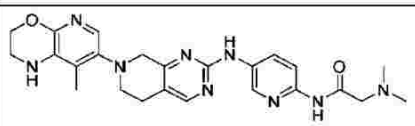
【表１－７】

（上記表の続き）

実施例42	
実施例43	
実施例44	
実施例45	
実施例46	
実施例48	

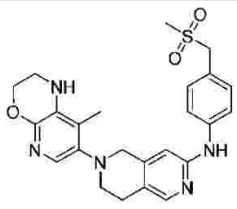
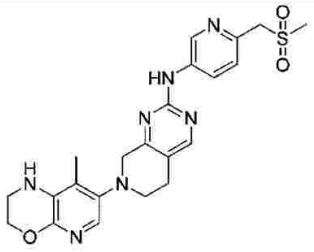
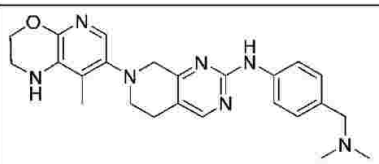
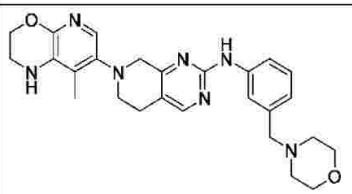
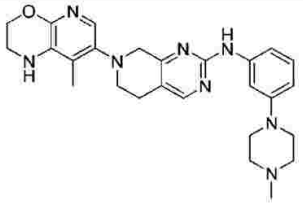
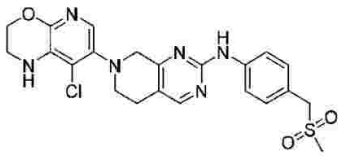
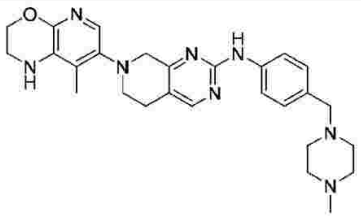
【表１－８】

（上記表の続き）

実施例49	
実施例50	
実施例51	
実施例52	
実施例53	
実施例54	
実施例55	
実施例56	

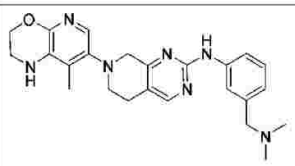
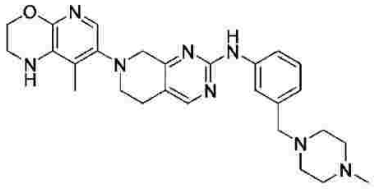
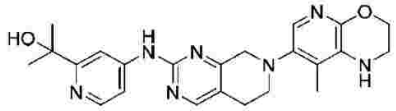
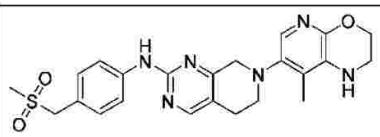
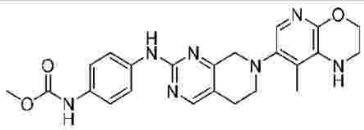
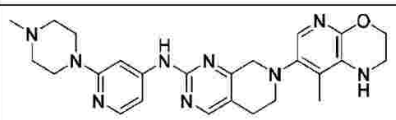
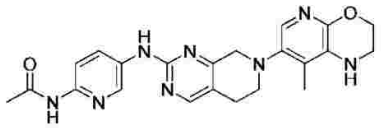
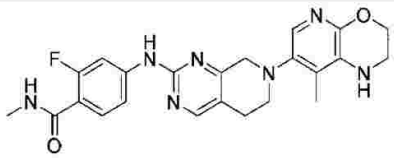
【表１－９】

（上記表の続き）

実施例57	
実施例58	
実施例59	
実施例60	
実施例61	
実施例63	
実施例64	

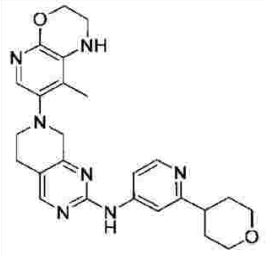
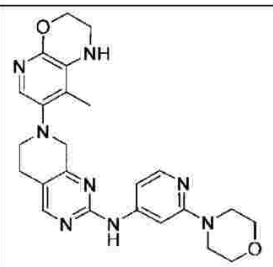
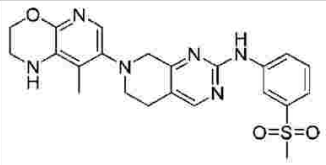
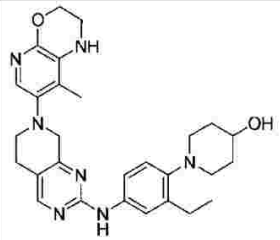
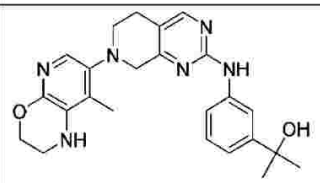
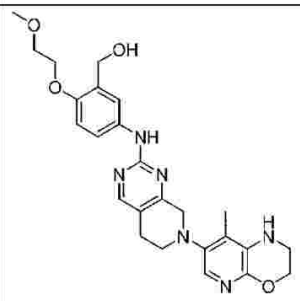
【表１－１０】

（上記表の続き）

実施例65	
実施例66	
実施例67	
実施例69	
実施例71	
実施例72	
実施例73	
実施例74	
実施例75	

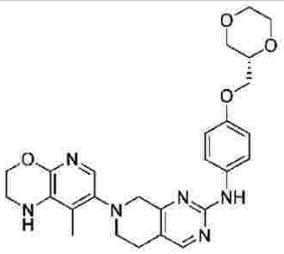
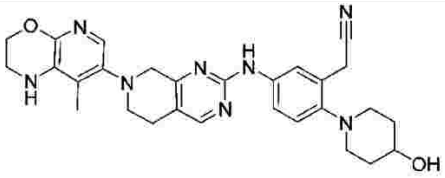
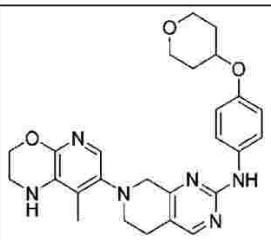
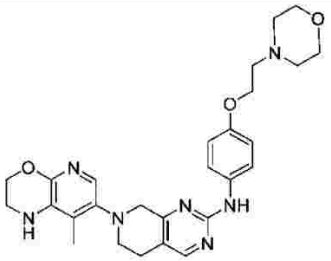
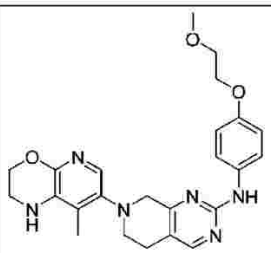
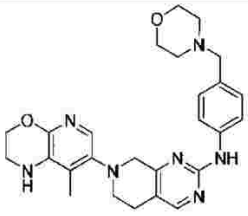
【表１－１１】

（上記表の続き）

実施例76	
実施例77	
実施例79	
実施例80	
実施例82	
実施例83	

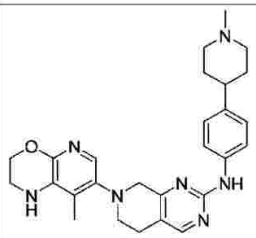
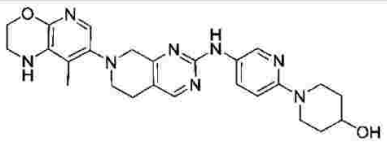
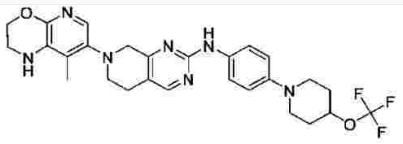
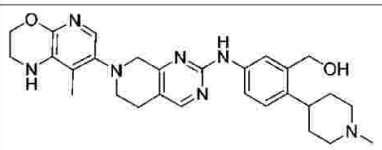
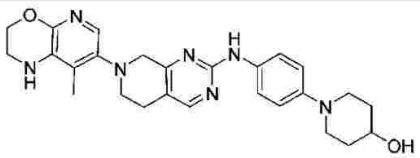
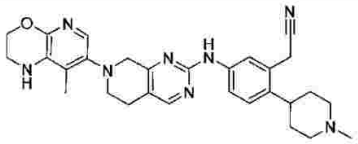
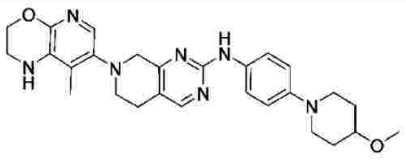
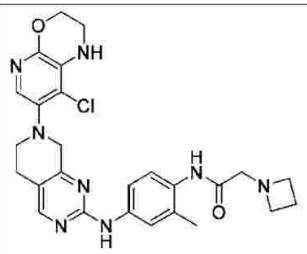
【表１－１２】

（上記表の続き）

実施例90	
実施例91	
実施例94	
実施例97	
実施例98	
実施例99	

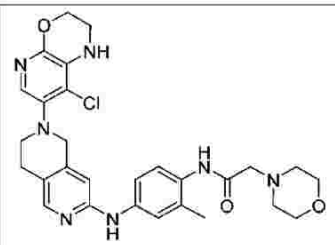
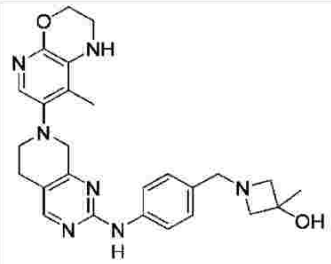
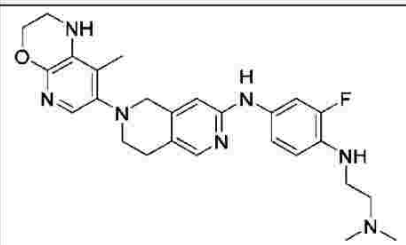
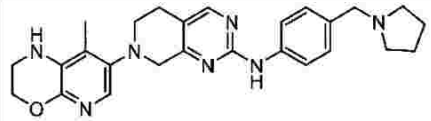
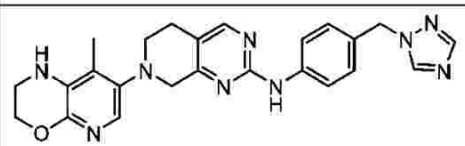
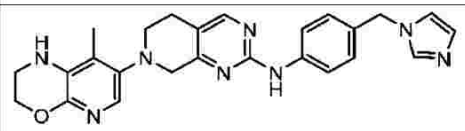
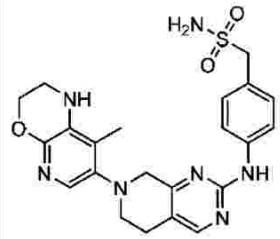
【表１－１３】

（上記表の続き）

実施例100	
実施例102	
実施例103	
実施例107	
実施例111	
実施例112	
実施例113	
実施例121	

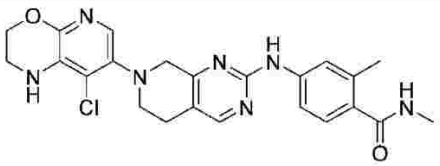
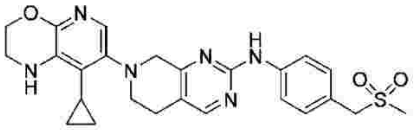
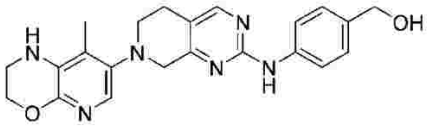
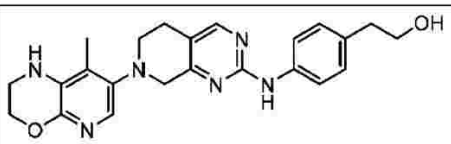
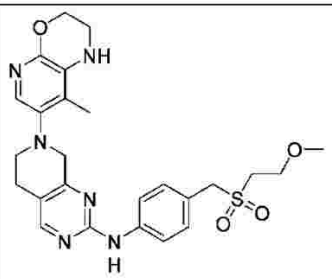
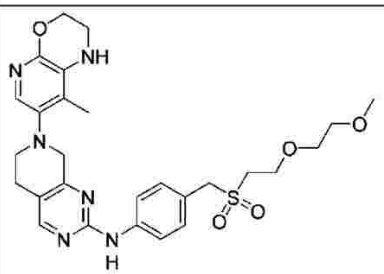
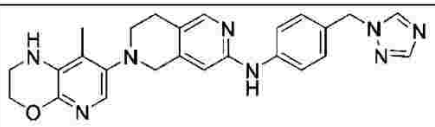
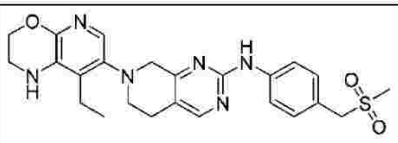
【表１－１４】

（上記表の続き）

実施例122	
実施例123	
実施例124	
実施例125	
実施例126	
実施例127	
実施例128	

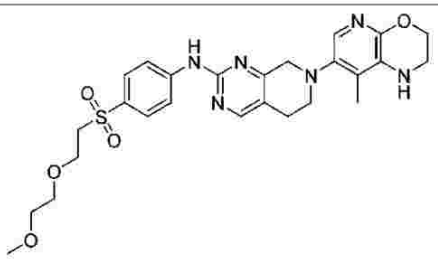
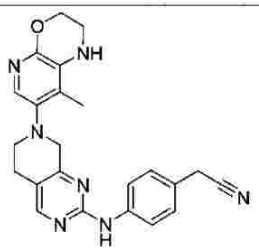
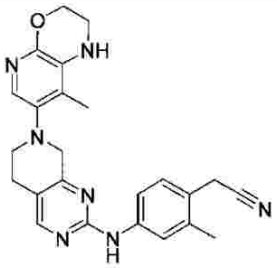
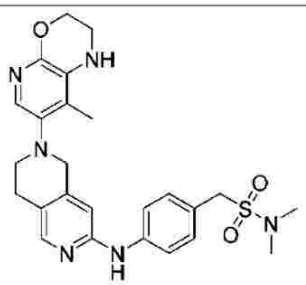
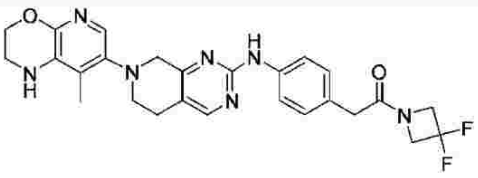
【表１－１５】

（上記表の続き）

実施例130	
実施例132	
実施例133	
実施例134	
実施例135	
実施例137	
実施例144	
実施例145	

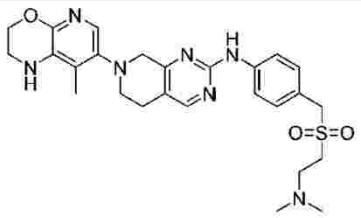
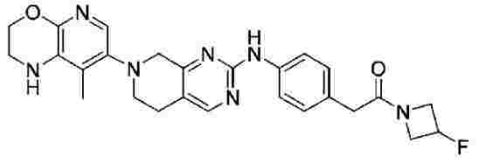
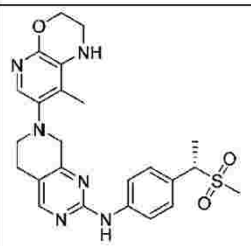
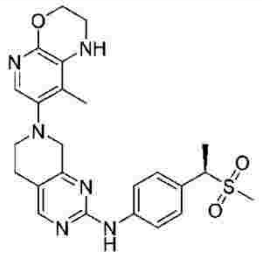
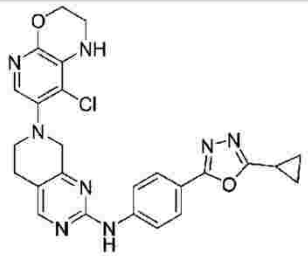
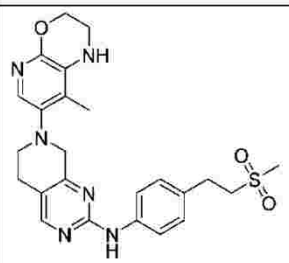
【表１－１６】

（上記表の続き）

実施例147	
実施例148	
実施例149	
実施例150	
実施例151	
実施例152	

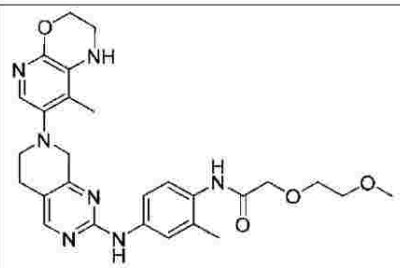
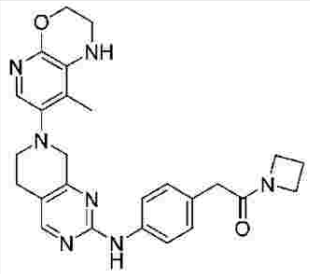
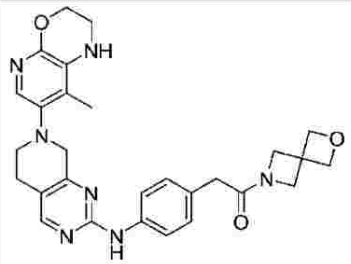
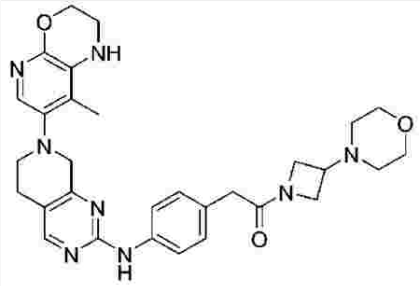
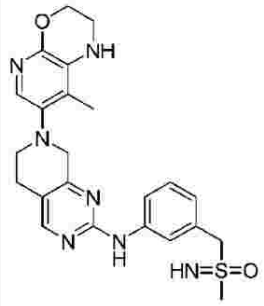
【表１－１７】

（上記表の続き）

実施例154	
実施例155	
実施例157	
実施例158	
実施例159	
実施例161	

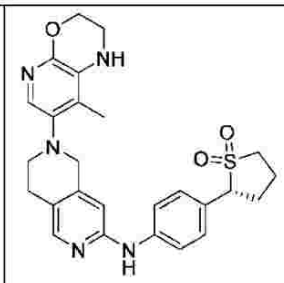
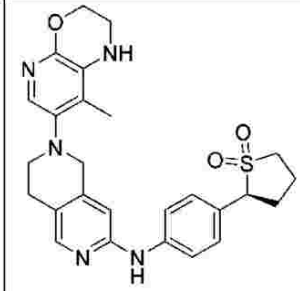
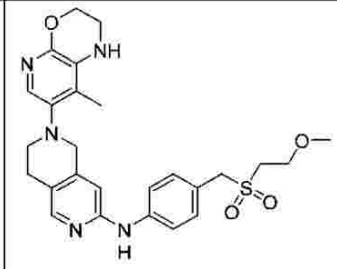
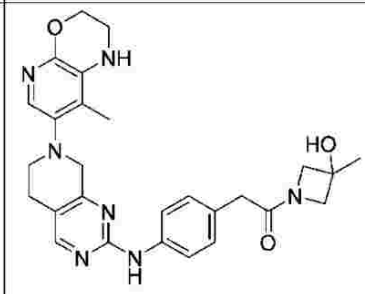
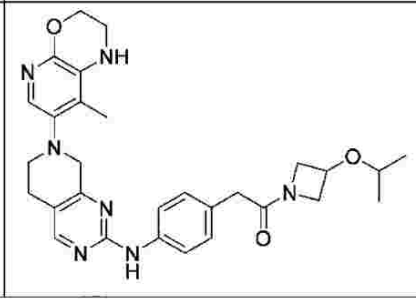
【表１－１８】

（上記表の続き）

実施例162	
実施例163	
実施例164	
実施例165	
実施例168	

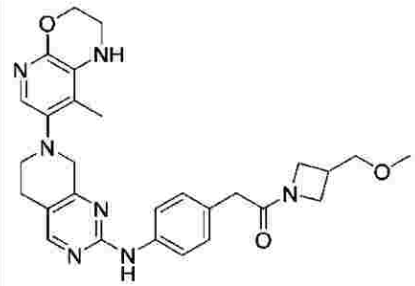
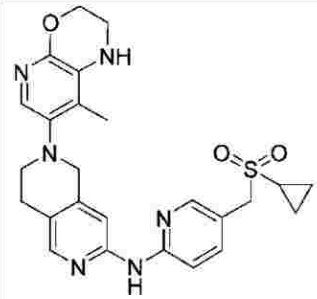
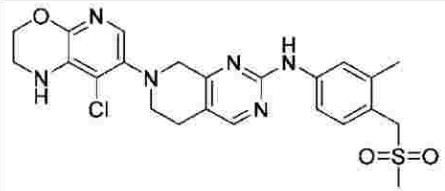
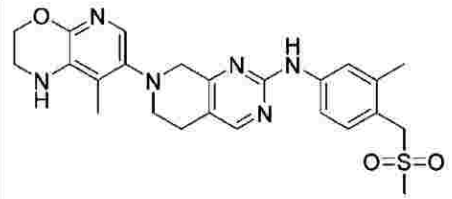
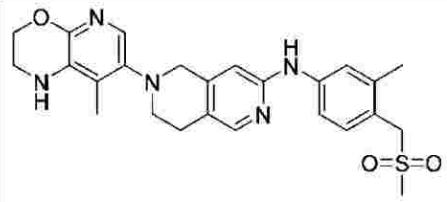
【表１－１９】

（上記表の続き）

実施例169	
実施例170	
実施例172	
実施例173	
実施例174	

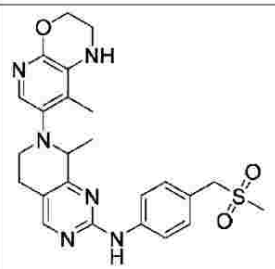
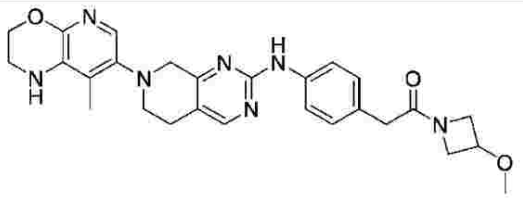
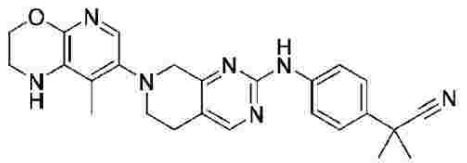
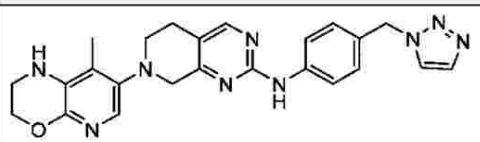
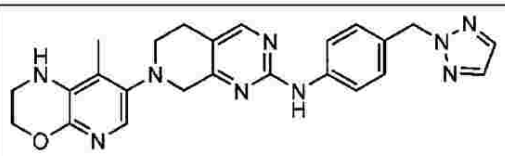
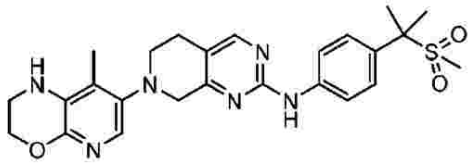
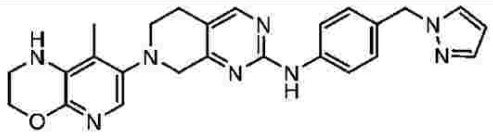
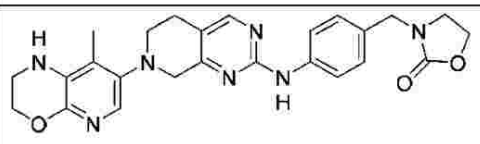
【表１－２０】

（上記表の続き）

実施例175	
実施例176	
実施例177	
実施例178	
実施例179	

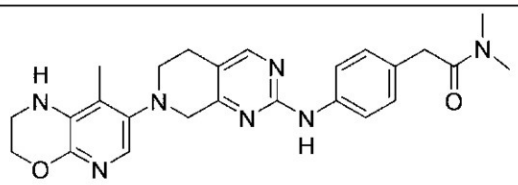
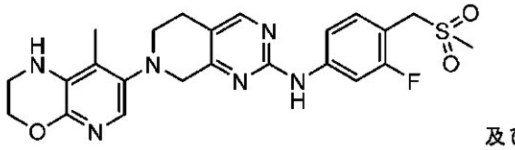
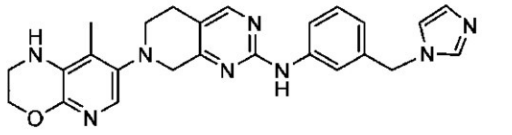
【表１－２１】

（上記表の続き）

実施例180	
実施例181	
実施例182	
実施例183	
実施例185	
実施例186	
実施例187	
実施例188	

【表１－２２】

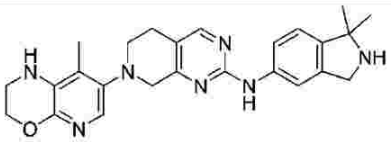
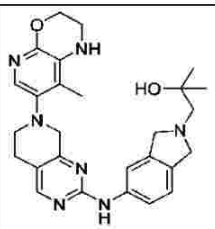
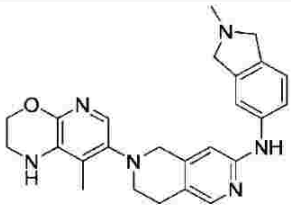
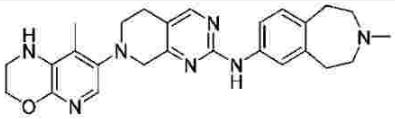
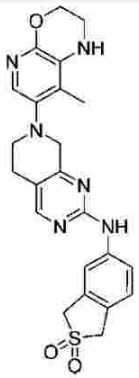
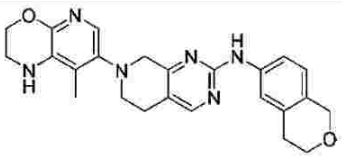
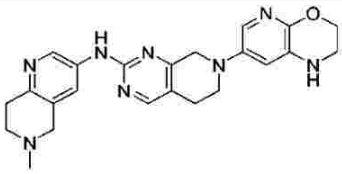
（上記表の続き）

実施例189	
実施例190	 及び
実施例191	

からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物、並びにその薬学的に許容される塩。

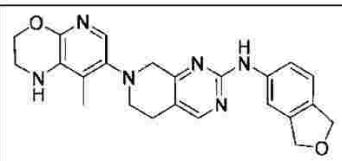
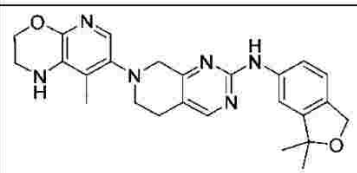
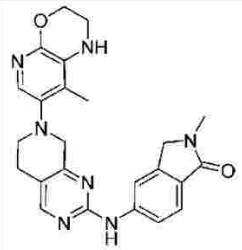
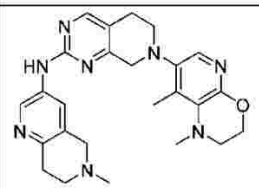
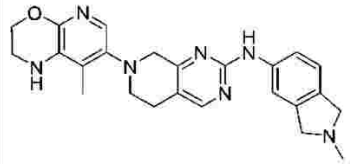
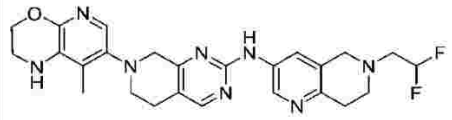
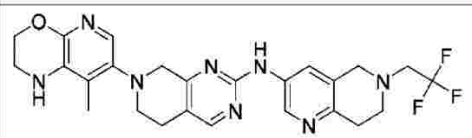
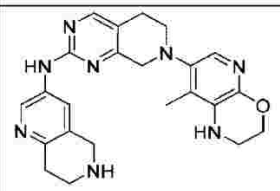
【請求項４９】

【表２－１】

実施例13	
実施例30	
実施例47	
実施例62	
実施例81	
実施例84	
実施例87	

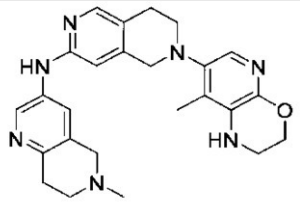
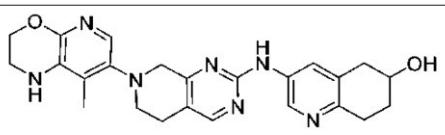
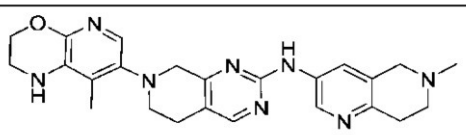
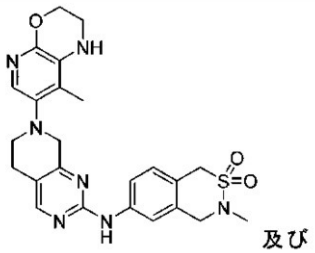
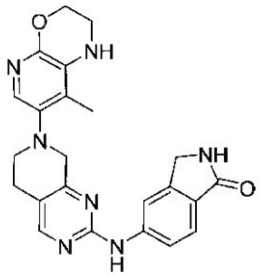
【表２－２】

（上記表の続き）

実施例92	
実施例93	
実施例96	
実施例101	
実施例104	
実施例105	
実施例106	
実施例108	

【表２－３】

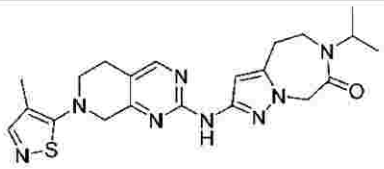
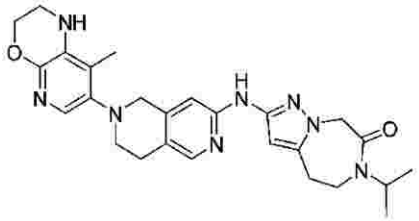
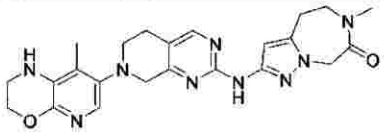
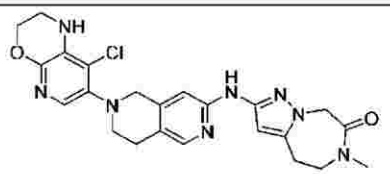
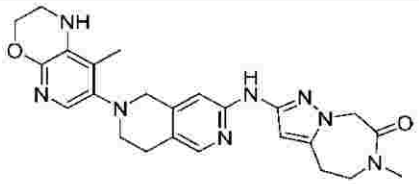
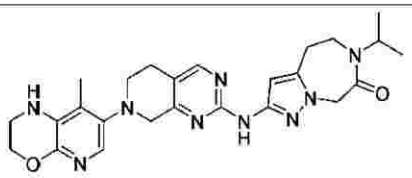
（上記表の続き）

実施例109	
実施例110	
実施例115	
実施例156	 及び
実施例85	

からなる群から選択される、請求項１７に記載の化合物、並びにその薬学的に許容される塩。

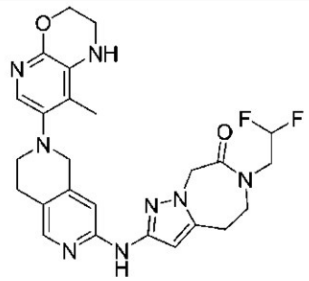
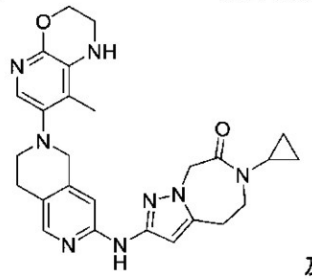
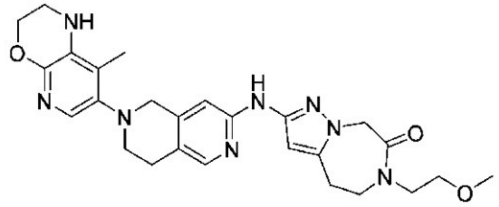
【請求項５０】

【表３－１】

実施例８６	
実施例７	
実施例２２	
実施例３７	
実施例６８	
実施例８９	

【表３－２】

（上記表の続き）

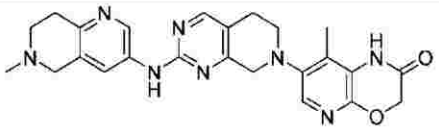
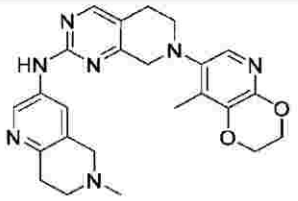
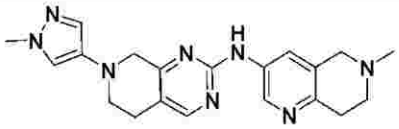
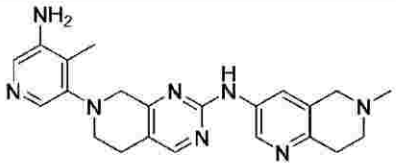
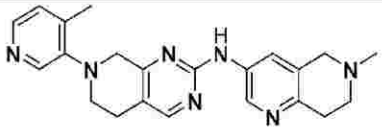
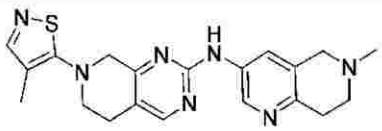
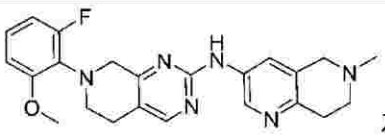
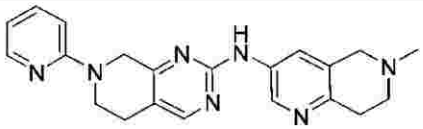
実施例１４０	
実施例１４１	
実施例１５３	

及び

からなる群から選択される、請求項３０に記載の化合物、並びにその薬学的に許容される塩。

【請求項５１】

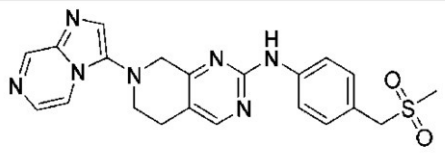
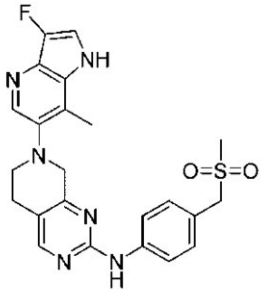
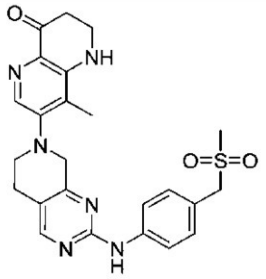
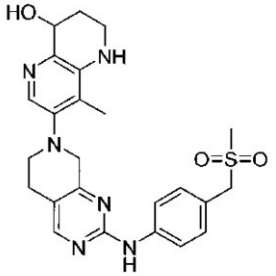
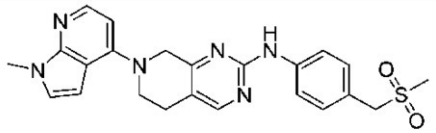
【表４】

実施例88	
実施例95	
実施例114	
実施例116	
実施例118	
実施例119	
実施例120	 及び
実施例129	

からなる群から選択される、請求項４０に記載の化合物、並びにその薬学的に許容される塩。

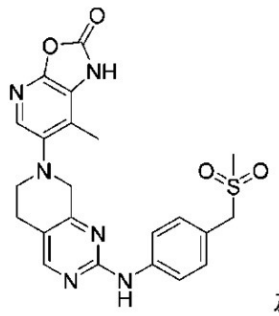
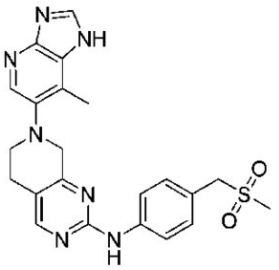
【請求項５２】

【表５－１】

実施例１３６	
実施例１３８	
実施例１４２	
実施例１４３	
実施例１４６	

【表５－２】

（上記表の続き）

実施例１６０	 及び
実施例１７１	

からなる群から選択される、請求項４５に記載の化合物、並びにその薬学的に許容される塩。

【請求項５３】

請求項１、１７、３０、４０、４５、４８、４９、５０、５１又は５２に記載の化合物と、薬学的に許容されるアジュバント、担体、又はビヒクルとを含む、医薬組成物。

【請求項５４】

ＨＰＫ－１媒介性障害を有する患者に、治療有効量の請求項１、１７、３０、４０、４５、４８、４９、５０、５１若しくは５２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項５５】

前記ＨＰＫ１媒介性障害が、癌、自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患である、請求項５４に記載の方法。

【請求項５６】

前記癌が、乳房、膀胱、骨、脳、中枢及び末梢神経系、結腸、内分泌腺、食道、子宮内膜、生殖細胞、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、喉頭及び下咽頭、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、腎臓、小腸、軟組織、精巣、胃、皮膚、尿管、膣、並びに外陰部の癌からなる群から選択される、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】

自己免疫性疾患が、リウマチ性関節炎（ＲＡ）、自己免疫性膵炎（ＡＩＰ）、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）、Ｉ型真性糖尿病、多発性硬化症（ＭＳ）、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、硬化性胆管炎、全身性発症性関節炎、過敏性腸疾患（ＩＢＤ）、強皮症、シェーグレン病、白斑、多発性筋炎、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、クローン病及び潰瘍性結腸炎を含む炎症性腸疾患、自己免疫性肝炎、下垂体機能低下症、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、自己免疫皮膚疾患、ブドウ膜炎、悪性貧血、並びに副甲状腺機能低下症からなる群から選択される、請求項５５に記載の方法。自己免疫疾患としては、多発性血管炎重複症候群、川崎病、類肉腫症、糸球体腎炎、及び寒冷症も挙げられるが、これらに限定されない。

【請求項５８】

前記化合物の前記治療有効量が、０．１～１００ｍｇ／患者体重ｋｇ、０．１～５０ｍｇ／患者体重ｋｇ、０．５～５０ｍｇ／患者体重ｋｇ、１～２０ｍｇ／患者体重ｋｇ、５～２０ｍｇ／患者体重ｋｇ、１０～２０ｍｇ／患者体重ｋｇ、１０～５０ｍｇ／患者体重

ｋｇ、及び１０～１００ｍｇ／患者体重ｋｇからなる範囲から選択される、請求項５５に記載の方法。

【請求項５９】

前記化合物が、前記患者に、連続的に、１日複数回、１日１回、１日おきに、毎週、隔週、毎月、又は隔月に投与される、請求項５５に記載の方法。

【請求項６０】

前記化合物が、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、口腔に、経膣的に、又は埋め込まれたリザーバを介して投与される、請求項５５に記載の方法。

【請求項６１】

前記化合物が、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、及び頭蓋内への注射又は注入手技によって投与される、請求項５４に記載の方法。

【請求項６２】

ＨＰＫ－１媒介性障害を有する患者に、治療有効量の請求項５３に記載の医薬組成物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項６３】

前記ＨＰＫ１媒介性障害が、癌、自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患からなる群から選択される、請求項６２に記載の方法。

【請求項６４】

前記癌が、乳房、膀胱、骨、脳、中枢及び末梢神経系、結腸、内分泌腺、食道、子宮内膜、生殖細胞、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、喉頭及び下咽頭、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、腎臓、小腸、軟組織、精巣、胃、皮膚、尿管、膣、並びに外陰部の癌からなる群から選択される、請求項６３に記載の方法。

【請求項６５】

自己免疫性疾患が、リウマチ性関節炎（ＲＡ）、自己免疫性膵炎（ＡＩＰ）、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）、Ｉ型真性糖尿病、多発性硬化症（ＭＳ）、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、硬化性胆管炎、全身性発症性関節炎、過敏性腸疾患（ＩＢＤ）、強皮症、シェーグレン病、白斑、多発性筋炎、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、クローン病及び潰瘍性結腸炎を含む炎症性腸疾患、自己免疫性肝炎、下垂体機能低下症、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、自己免疫皮膚疾患、ブドウ膜炎、悪性貧血、並びに副甲状腺機能低下症からなる群から選択される、請求項６３に記載の方法。自己免疫疾患としては、多発性血管炎重複症候群、川崎病、類肉腫症、糸球体腎炎、及び寒冷症も挙げられるが、これらに限定されない。

【請求項６６】

前記医薬組成物の前記治療有効量が、０．１～１００ｍｇ／患者体重ｋｇ、０．１～５０ｍｇ／患者体重ｋｇ、０．５～５０ｍｇ／患者体重ｋｇ、１～２０ｍｇ／患者体重ｋｇ、５～２０ｍｇ／患者体重ｋｇ、１０～２０ｍｇ／患者体重ｋｇ、１０～５０ｍｇ／患者体重ｋｇ、及び１０～１００ｍｇ／患者体重ｋｇからなる範囲から選択される、請求項６３に記載の方法。

【請求項６７】

前記医薬組成物が、前記患者に、連続的に、１日複数回、１日１回、１日おきに、毎週、隔週、毎月、又は隔月に投与される、請求項６３に記載の方法。

【請求項６８】

前記化合物が、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、及び頭蓋内への注射又は注入手技によって投与される、請求項６３に記載の方法。

【請求項６９】

治療有効量の請求項１、１７、３０、４０、４５、４８、４９、５０、５１若しくは５２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグと、

前記化合物の使用のための説明書と含む、キット。

【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、２０２２年１１月１０日に出願された米国仮出願第６３／３８３，１９０号及び２０２２年５月１０日に出願された米国仮出願第６３／３４０，１９１号の優先権を主張するものであり、それらの全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

（従来技術の説明）

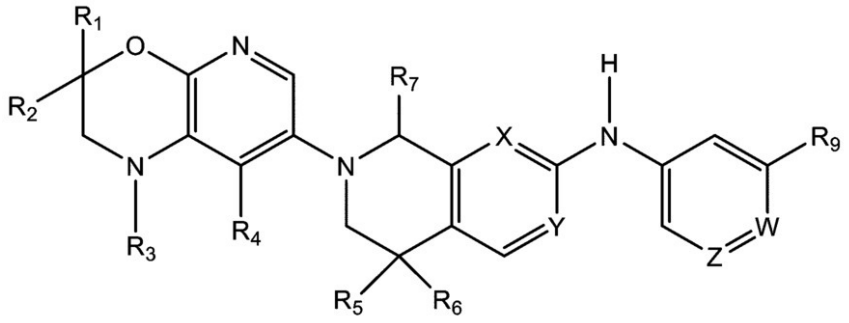
造血前駆体キナーゼ１（ＨＰＫ１）は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、及び樹状細胞において発現されるセリン／スレオニンキナーゼである（Ｊｒ－Ｗｅｎ　Ｓｈｕｉ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．８，２００７，ｐｐ．８４－９１）。Ｔ細胞において、ＨＰＫ１は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）シグナル伝達経路の分子回路を調節することによって、Ｔ細胞活性化のレオスタットとして作用する。ＨＰＫ１は、ＴＣＲ複合体に動員され、ＳＬＰ７６タンパク質をリン酸化し、その分解及びＴＣＲシグナル強度の下方調節をもたらす。ＨＰＫ１の遺伝子除去は、Ｔ細胞活性化、より低いＴＣＲ閾値、増殖の増加、並びにＩＬ－２、ＴＮＦ－α、及びＩＦＮ－γなどの炎症性サイトカインのレベルの上昇をもたらす。ＨＰＫ１発現の喪失は、樹状細胞活性化及び抗原提示を増強する。（Ｈｅｒｎａｎｄｅｚ　Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　Ｒｅｐｏｒｔｓ，ｖｏｌ．２５，２０１８，ｐｐ．８０－９４）。ＨＰＫ１キナーゼ活性は、ＣＤ８＋、ＣＤ４＋、ＤＣ、及びＮＫなどの広範囲の免疫細胞におけるＨＰＫ１の抑制機能を制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）に付与するのに重要であると考えられている。ＨＰＫ１のキナーゼドメインの不活性化は、強い抗腫瘍免疫応答を誘発するのに十分であった（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ，Ｍａｒｃｈ　２６，２０１９）。ＨＰＫ１ノックアウト（ＫＯ）及びキナーゼ死（ＫＤ）マウスは、増強されたＴ細胞機能及び抗腫瘍有効性を示す（Ｙｏｕ　Ｄ．ｅｔ．ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．Ｃａｎｃｅｒ，２０２１）。したがって、ＨＰＫ１の薬理学的阻害は、エフェクターＴ細胞機能及び抗腫瘍活性を増強する可能性を有する。

【発明の概要】

【０００３】

一実施形態では、式Ｉの化合物

【化１】



Ｉ

［式中、

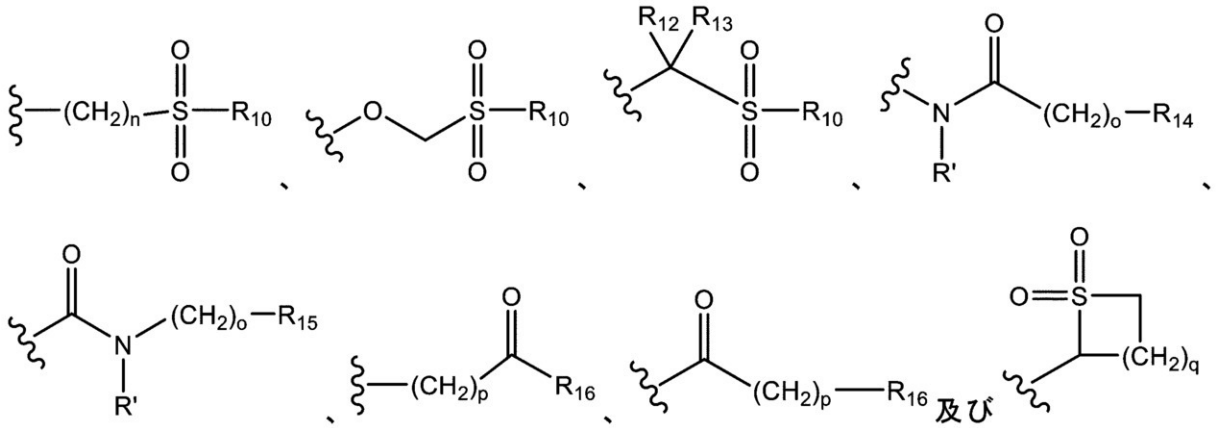
Ｒ１及びＲ２は、各々独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ１及びＲ２は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ３～Ｃ６炭素環を形成することができ、

Ｒ３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、

R_4は、水素、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_1～C_6ハロアルキルからなる群から選択され、
R_5及びR_6は、各々独立して、水素、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_1～C_6ハロアルキルからなる群から選択され、
R_7は、水素及びC_1～C_6アルキルからなる群から選択され、
Xは、N及びCHからなる群から選択され、
Yは、N及びCHからなる群から選択され、
Wは、N及びCR_8からなる群から選択され、
Zは、N及びCHからなる群から選択され、
R_8及びR_9は、独立して、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されたC_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、任意選択で置換されたC_2～C_8複素環、任意選択で置換された複素芳香族、任意選択で置換されたC_6～C_{14}芳香族、$-(CH_2)_m-NR'R''$、$-NR'-(CH_2)_m-NR'R''$、$-(CH_2)_n-OR_{11}$、$-O-(CH_2)_n-OR_{11}$、

【化２】



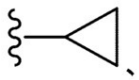
からなる群から選択され、
R_{10}は、各出現について、独立して、C_1～C_6アルキル、$-NR'R''$、$-(CH_2)_p-OR_{11}$、$-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-OR_{11}$及び$-(CH_2)_m-NR'R''$からなる群から選択され、
R'及びR''は、各出現について、独立して、水素、C_1～C_6アルキル及びC_3～C_6シクロアルキルからなる群から選択され、
R_{12}及びR_{13}は、各出現について、独立して、水素及びC_1～C_6アルキルからなる群から選択され、R_{12}及びR_{13}は、それらが結合している炭素と一緒になって、C_3～C_6炭素環を形成することができ、
R_{11}、R_{14}、R_{15}及びR_{16}は、各出現について、独立して、水素、C_1～C_6アルキル、任意選択で置換されたC_2～C_8複素環、任意選択で置換されたヘテロ芳香族、任意選択で置換されたC_6～C_{14}芳香族からなる群から選択され、
m、n、o、p及びqは、各々独立して、0、1、2、3、4、5及び6からなる群から選択される］、
又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的に許容される塩が提供される。

【０００４】
一実施形態では、R_1及びR_2が水素である式Ｉの化合物が提供される。

【０００５】
一実施形態では、R_3が水素及び$-CH_3$からなる群から選択される式Ｉの化合物が提供される。

【０００６】
一実施形態では、R_4が水素、

【化３】



Ｃｌ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$及び－ＣＨ$_3$からなる群から選択される式Ｉの化合物が提供される。

【０００７】

一実施形態では、Ｒ$_5$及びＲ$_6$が水素である式Ｉの化合物が提供される。

【０００８】

一実施形態では、Ｒ$_7$が水素及び－ＣＨ$_3$からなる群から選択される式Ｉの化合物が提供される。

【０００９】

一実施形態では、Ｘ及びＹがＣＨである式Ｉの化合物が提供される。

【００１０】

一実施形態では、Ｘ及びＹがＮである式Ｉの化合物が提供される。

【００１１】

一実施形態では、ＸがＮであり、ＹがＣＨである式Ｉの化合物が提供される。

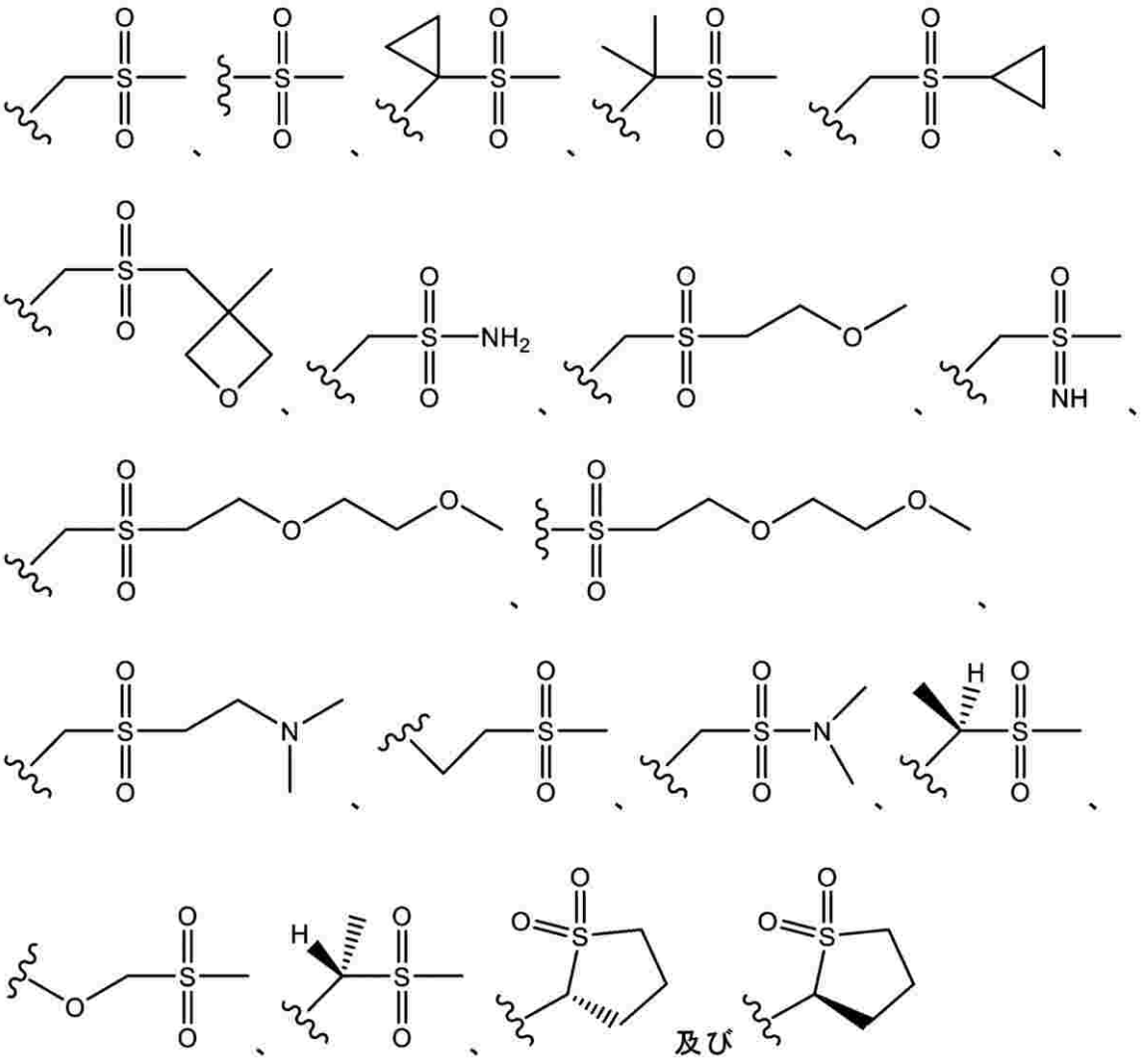
【００１２】

一実施形態では、ＷがＣＲ$_8$である式Ｉの化合物が提供される。

【００１３】

一実施形態では、Ｒ$_8$が

【化４】

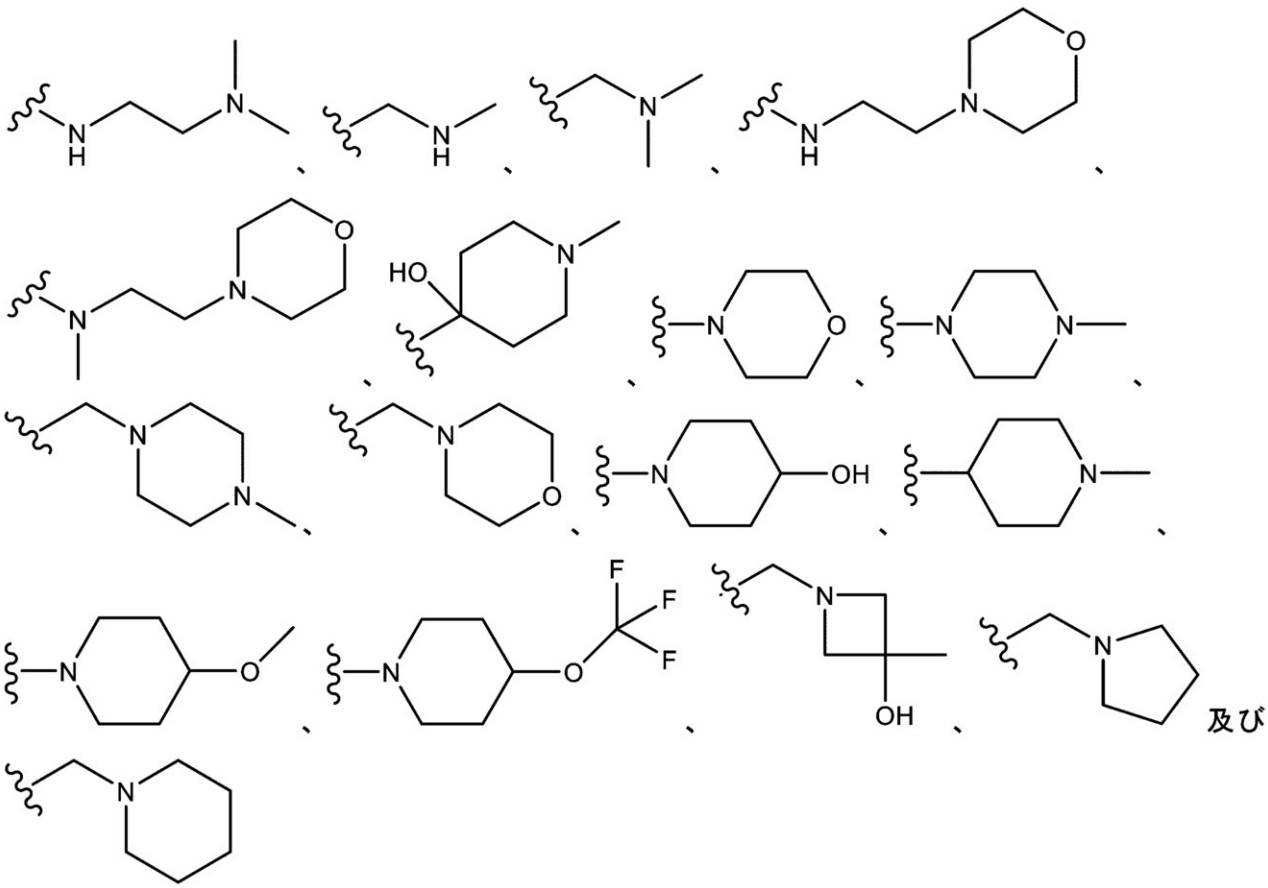


からなる群から選択される式Ｉの化合物が提供される。

【００１４】

一実施形態では、R_8が

【化５】

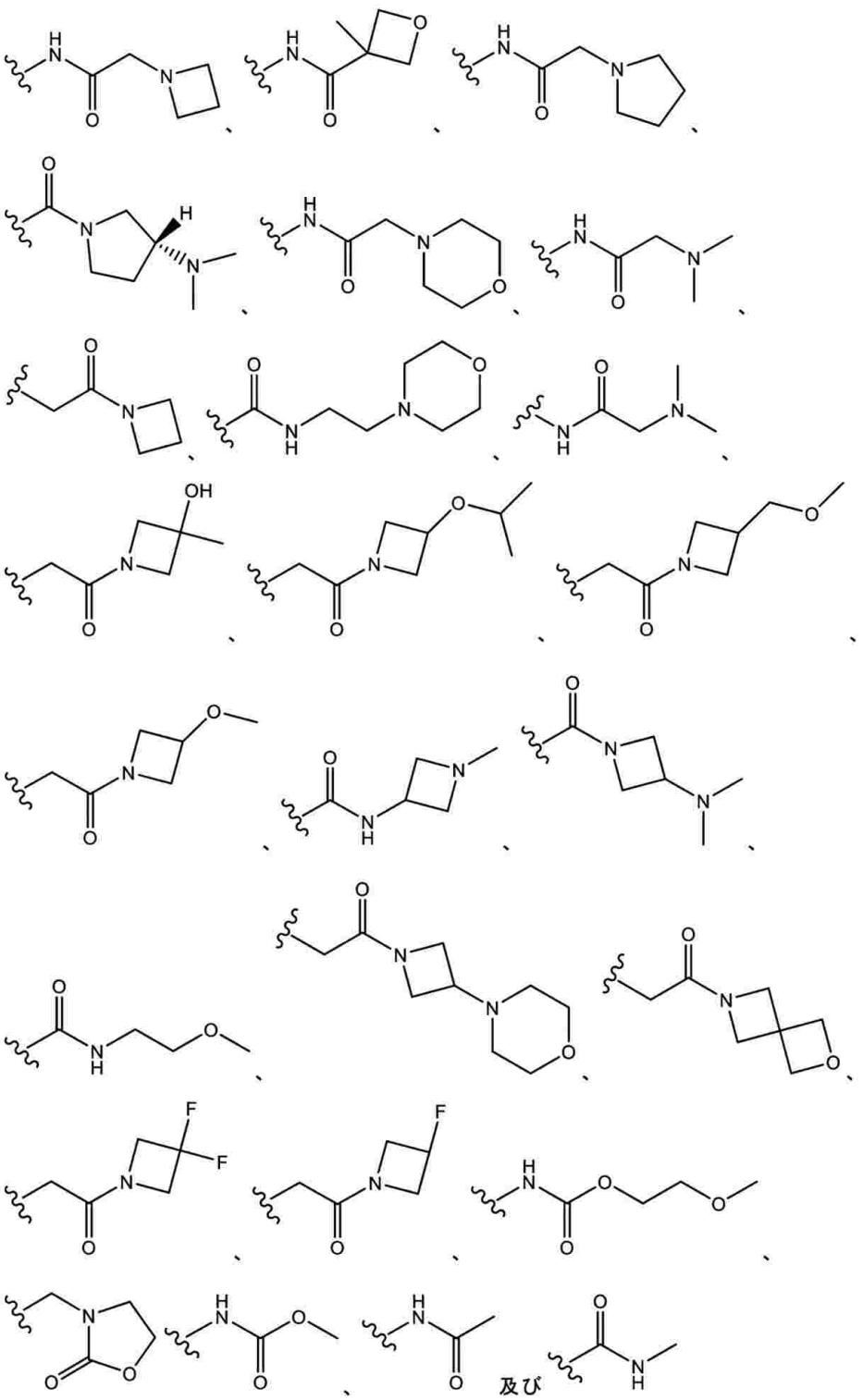


からなる群から選択される式Ｉの化合物が提供される。

【００１５】

一実施形態では、Ｒ$_8$が

【化６】

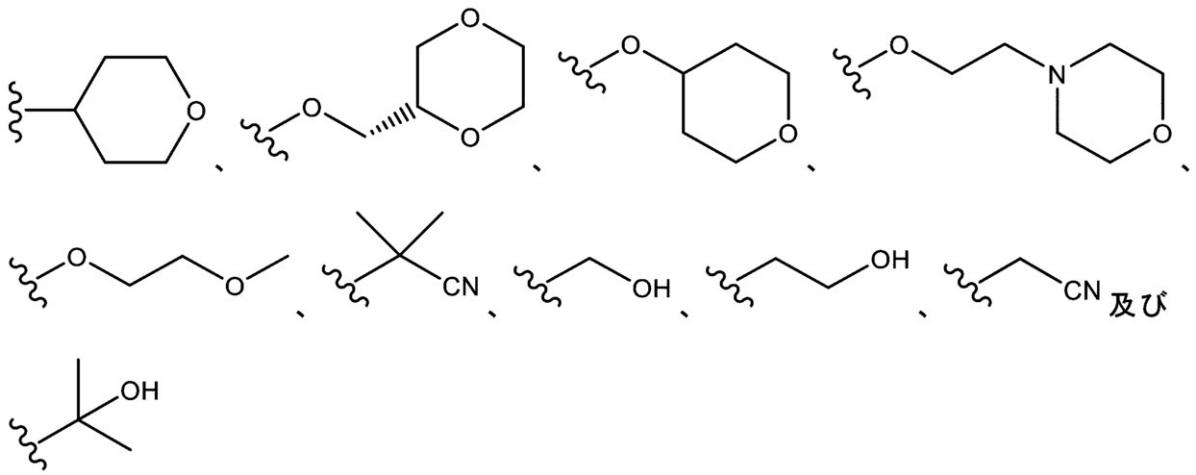


からなる群から選択される式Ｉの化合物が提供される。

【００１６】

一実施形態では、Ｒ$_8$が

【化７】

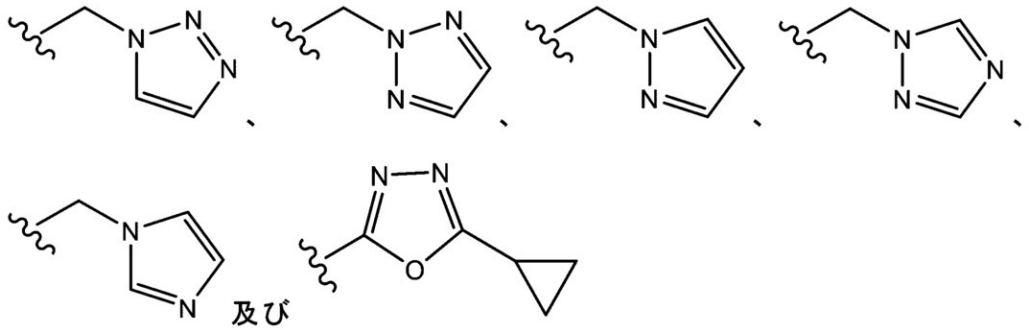


からなる群から選択される式Ｉの化合物が提供される。

【００１７】

一実施形態では、Ｒ８が

【化８】

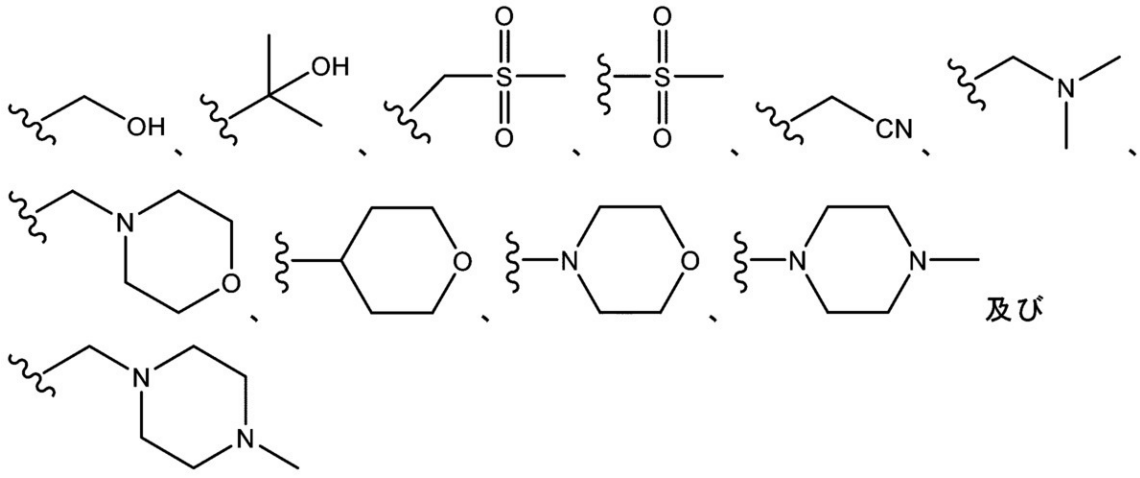


からなる群から選択される式Ｉの化合物が提供される。

【００１８】

一実施形態では、Ｒ９がＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＦ３、－ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ３、

【化９】

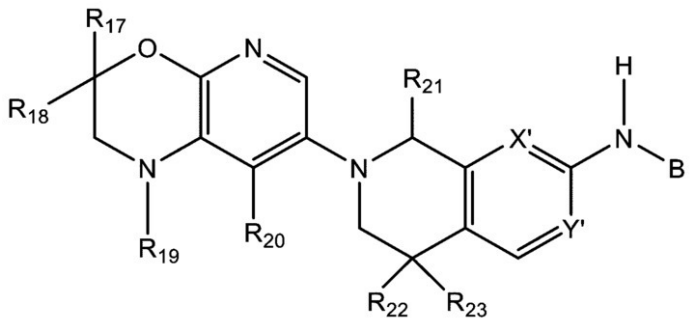


からなる群から選択される式Ｉの化合物が提供される。

【００１９】

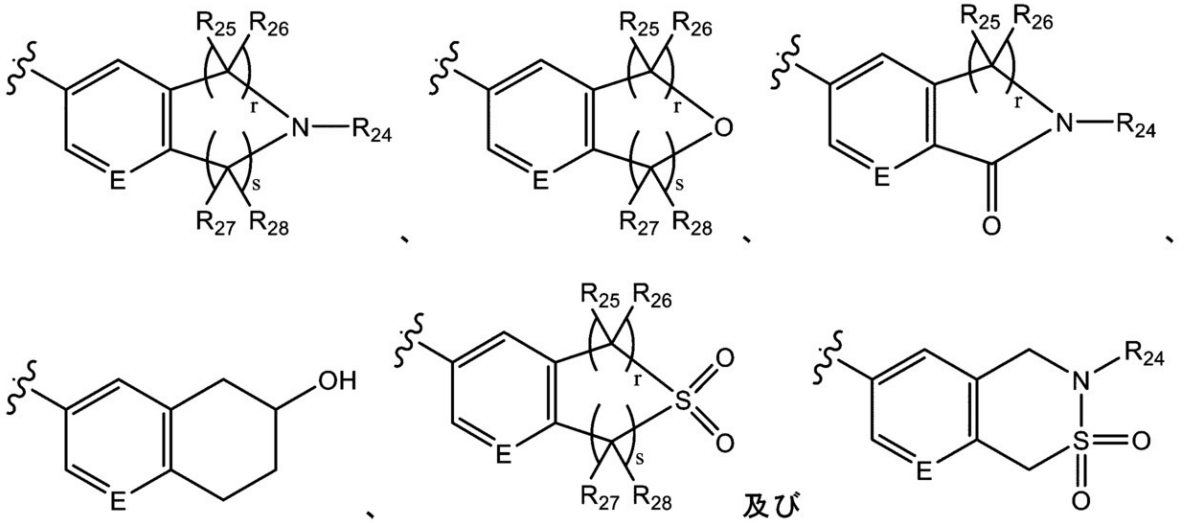
一実施形態では、式ＩＩの化合物

【化１０】



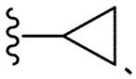
II

［式中、
Ｂは、
【化１１】

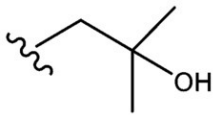


からなる群から選択され、
Ｒ１７及びＲ１８は、各々独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ１７及びＲ１８は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ３～Ｃ６炭素環を形成することができ、
Ｒ１９は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｒ２０は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２１は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｒ２２及びＲ２３は、各々独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２４は、水素、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２５、Ｒ２６、Ｒ２７及びＲ２８は、各出現について、独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｘ’は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｙ’は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｅは、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
ｓ及びｒは、独立して、１、２及び３からなる群から選択される］、
又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的

に許容される塩が提供される。
【００２０】
一実施形態では、R_{17}及びR_{18}が水素である式ＩＩの化合物が提供される。
【００２１】
一実施形態では、R_{19}が水素及び－CH_3からなる群から選択される式ＩＩの化合物が提供される。
【００２２】
一実施形態では、R_{20}が水素、
【化１２】

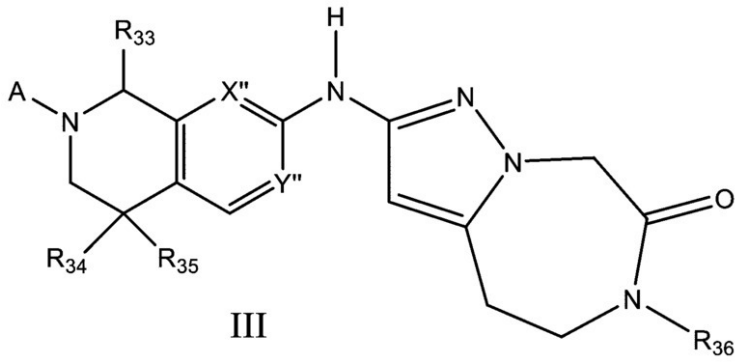


Ｃｌ、－CH_2CH_3及び－CH_3からなる群から選択される式ＩＩの化合物が提供される。
【００２３】
一実施形態では、R_{22}及びR_{23}が水素である式ＩＩの化合物が提供される。
【００２４】
一実施形態では、R_{21}が水素及び－CH_3からなる群から選択される式ＩＩの化合物が提供される。
【００２５】
一実施形態では、Ｘ’及びＹ’がＣＨである式ＩＩの化合物が提供される。
【００２６】
一実施形態では、Ｘ’及びＹ’がＮである式ＩＩの化合物が提供される。
【００２７】
一実施形態では、Ｘ’がＮであり、Ｙ’がＣＨである式ＩＩの化合物が提供される。
【００２８】
一実施形態では、ｒ及びｓが１である式ＩＩの化合物が提供される。
【００２９】
一実施形態では、R_{25}、R_{26}、R_{27}及びR_{28}が水素である式ＩＩの化合物が提供される。
【００３０】
一実施形態では、R_{25}及びR_{26}が－CH_3であり、R_{27}及びR_{28}が水素である式ＩＩの化合物が提供される。
【００３１】
一実施形態では、R_{24}が水素、－CH_3、－CF_3、CH_2F_2及び
【化１３】



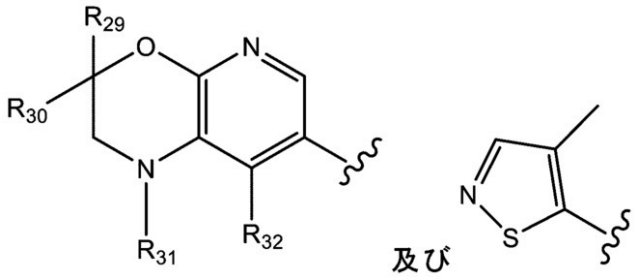
からなる群から選択される式ＩＩの化合物が提供される。
【００３２】
一実施形態では、式ＩＩＩの化合物

【化１４】



III

［式中、
Ａは、
【化１５】



及び

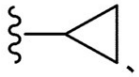
から選択され、
Ｒ２９及びＲ３０は、各々独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２９及びＲ３０は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ３～Ｃ６炭素環を形成することができ、
Ｒ３１は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｒ３２は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ３３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｒ３４及びＲ３５は、各々独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ３６は、水素、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６シクロアルキル、－（ＣＨ２）ｕ－ＯＲ３及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ３７は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
ｕは、１、２、３、４，５及び６からなる群から選択され、
Ｘ”は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｙ”は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択される］、
又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的に許容される塩が提供される。

【００３３】
一実施形態では、Ｒ２９及びＲ３０が水素である式ＩＩＩの化合物が提供される。

【００３４】
一実施形態では、Ｒ３１が水素及び－ＣＨ３からなる群から選択される式ＩＩＩの化合物が提供される。

【００３５】
一実施形態では、Ｒ３２が水素、

【化１６】



、

Ｃｌ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$及び－ＣＨ$_3$からなる群から選択される式ＩＩＩの化合物が提供される。

【００３６】

一実施形態では、Ｒ$_{34}$及びＲ$_{35}$が水素である式ＩＩＩの化合物が提供される。

【００３７】

一実施形態では、Ｒ$_{33}$が水素及び－ＣＨ$_3$からなる群から選択される式ＩＩＩの化合物が提供される。

【００３８】

一実施形態では、Ｘ”及びＹ”がＣＨである式ＩＩＩの化合物が提供される。

【００３９】

一実施形態では、Ｘ”及びＹ”がＮである式ＩＩＩの化合物が提供される。

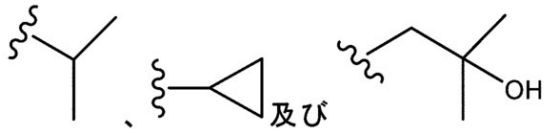
【００４０】

一実施形態では、Ｘ”がＮであり、Ｙ”がＣＨである式ＩＩＩの化合物が提供される。

【００４１】

一実施形態では、Ｒ$_{36}$が水素、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ$_2$、

【化１７】

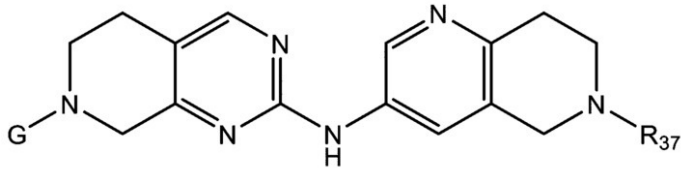


から選択される式ＩＩＩの化合物が提供される。

【００４２】

一実施形態では、式ＩＶの化合物

【化１８】

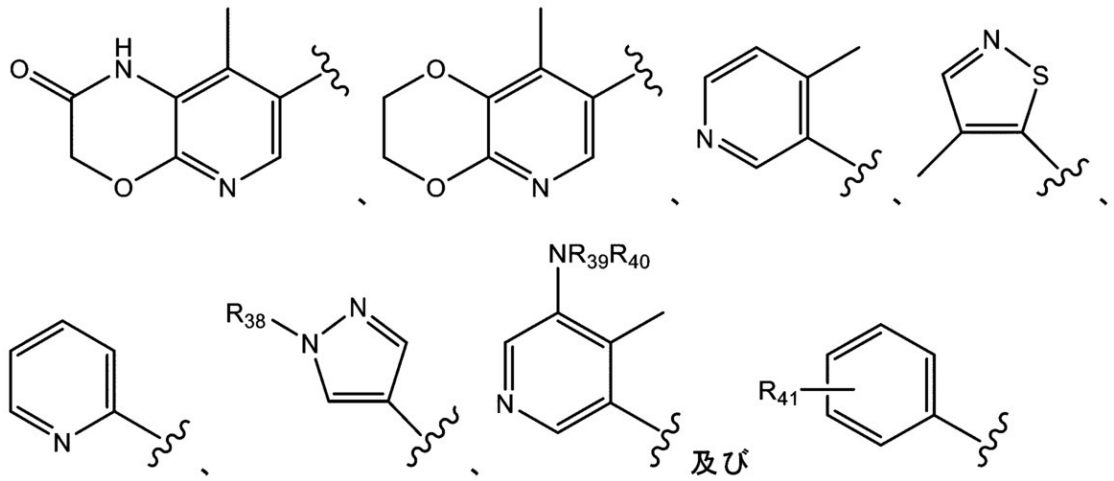


IV

［式中、

Ｇは、

【化１９】



からなる群から選択され、

【００４３】

Ｒ３７、Ｒ３８、Ｒ３９及びＲ４０は、各出現について、独立して、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルからなる群から選択され、

【００４４】

Ｒ４１は、置換可能な各位置について、独立して、水素、ハロゲン、－Ｏ－Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルからなる群から選択される］、又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的に許容される塩が提供される。

【００４５】

一実施形態では、Ｒ３７が－ＣＨ３である式ＩＶの化合物が提供される。

【００４６】

一実施形態では、Ｒ３８が－ＣＨ３である式ＩＶの化合物が提供される。

【００４７】

一実施形態では、Ｒ３９及びＲ４０が水素である式ＩＶの化合物が提供される。

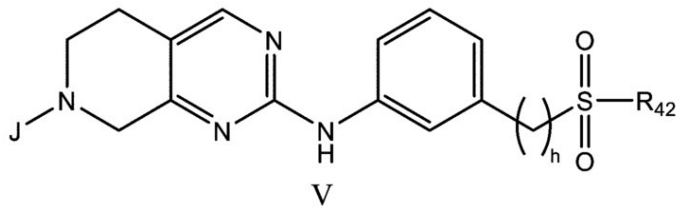
【００４８】

一実施形態では、Ｒ４１が水素、－ＯＣＨ３及びＦからなる群から選択される式ＩＶの化合物が提供される。

【００４９】

一実施形態では、式Ｖの化合物

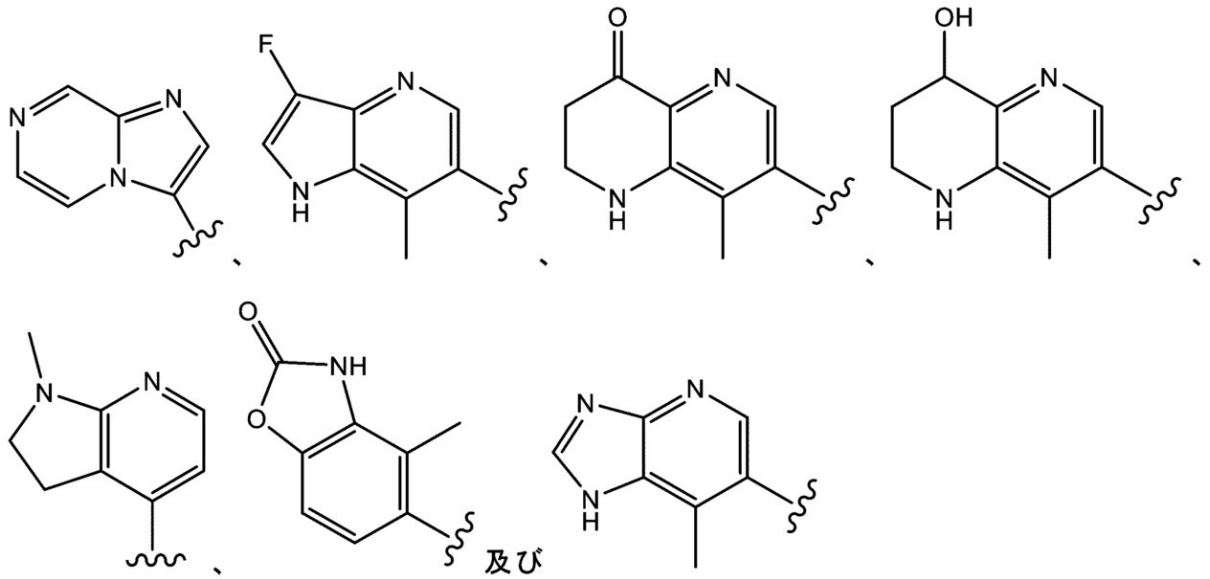
【化２０】



［式中、

Ｊは、

【化２１】



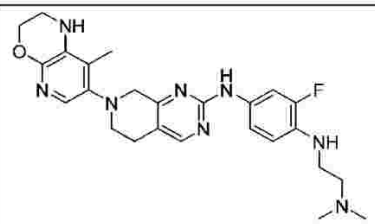
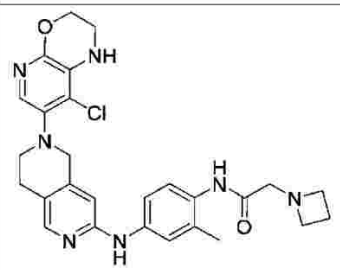
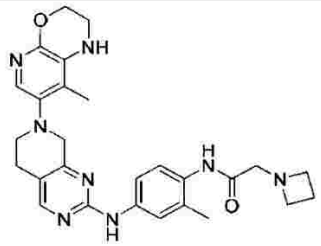
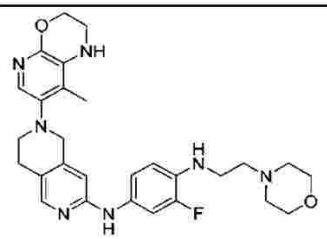
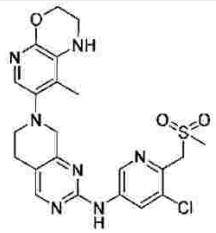
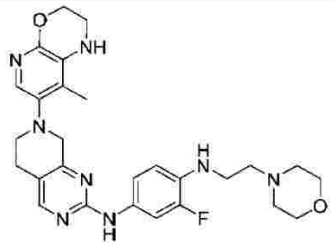
からなる群から選択され、
ｈは、１、２又は３であり、
R_{42}は、C_1～C_6アルキル及びC_3～C_6シクロアルキルからなる群から選択される］、
又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的に許容される塩が提供される。

【００５０】
一実施形態では、ｈが１である式Ｖの化合物が提供される。

【００５１】
一実施形態では、R_{42}が－CH_3である式Ｖの化合物が提供される。

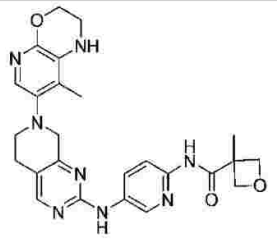
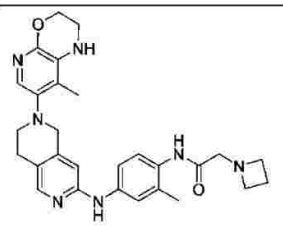
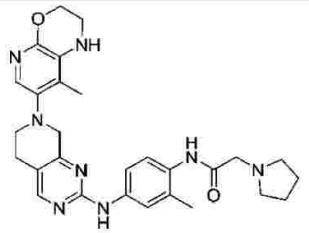
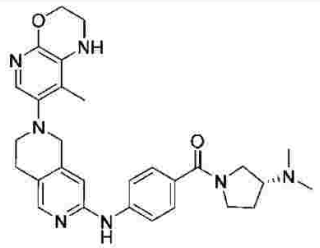
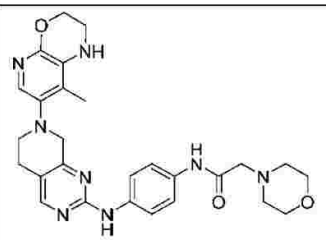
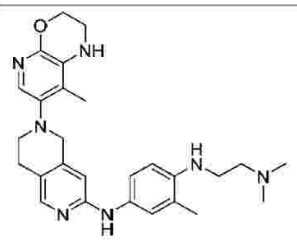
【００５２】
一実施形態では、以下からなる群から選択される式Ｉの化合物、

【表１－１】

実施例1	
実施例2	
実施例3	
実施例4	
実施例5	
実施例6	

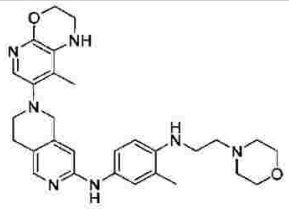
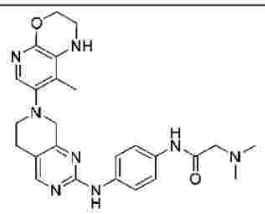
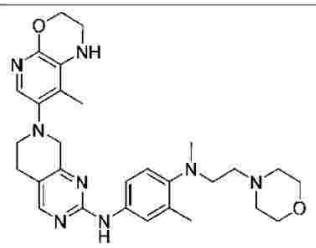
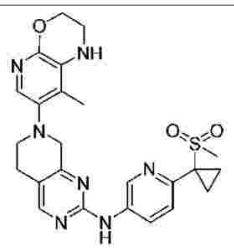
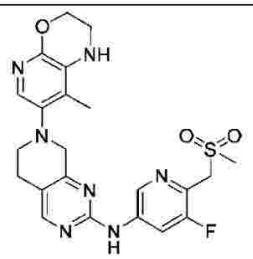
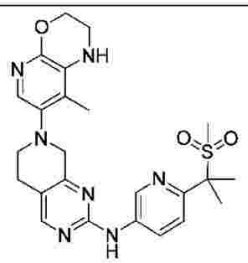
【表１－２】

（上記表の続き）

実施例８	
実施例９	
実施例１０	
実施例１１	
実施例１２	
実施例１４	

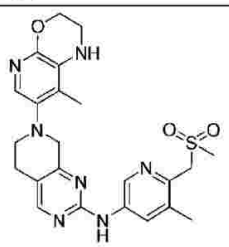
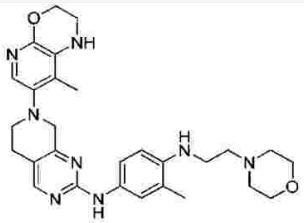
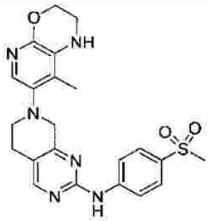
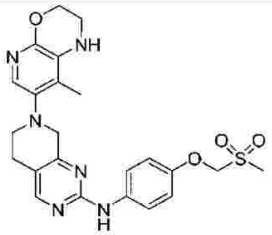
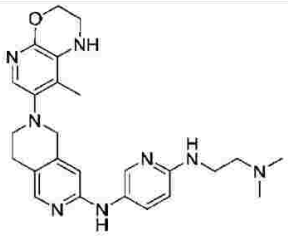
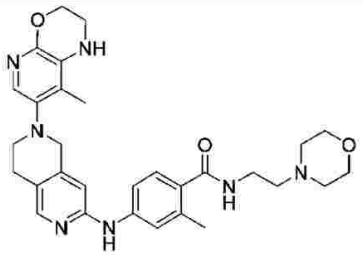
【表１－３】

（上記表の続き）

実施例15	
実施例16	
実施例17	
実施例18	
実施例19	
実施例20	

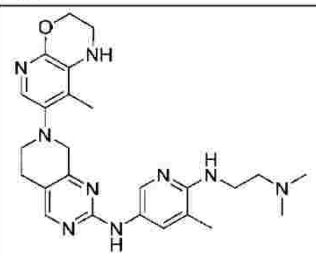
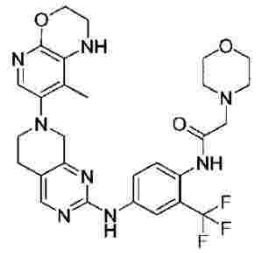
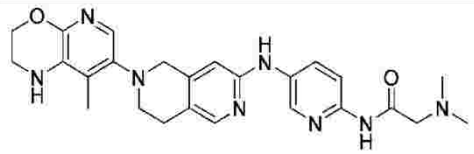
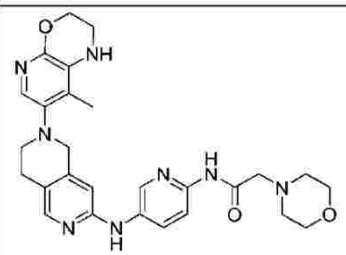
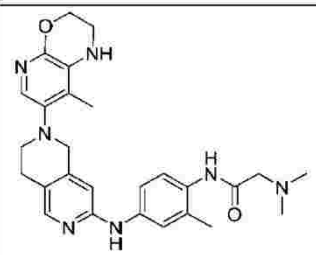
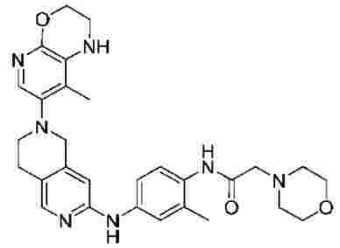
【表１－４】

（上記表の続き）

実施例21	
実施例23	
実施例24	
実施例25	
実施例26	
実施例27	

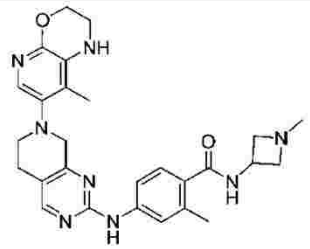
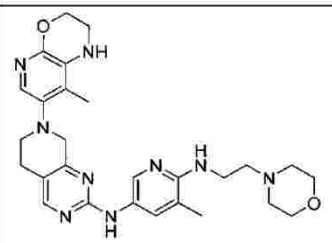
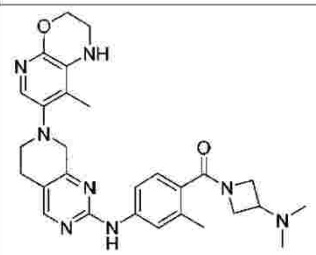
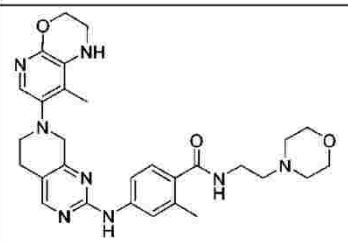
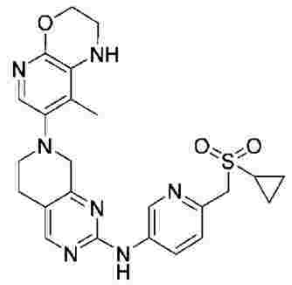
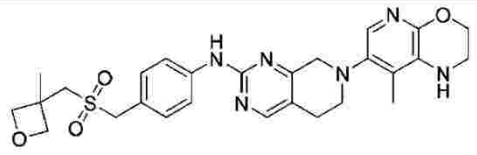
【表１－５】

（上記表の続き）

実施例28	
実施例29	
実施例31	
実施例32	
実施例33	
実施例34	

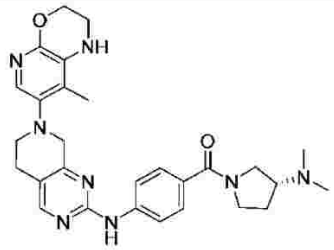
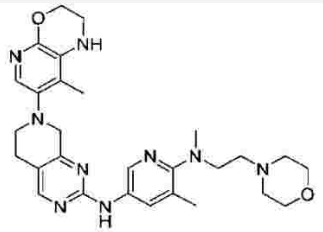
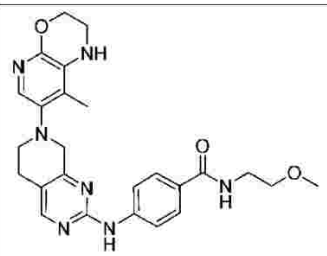
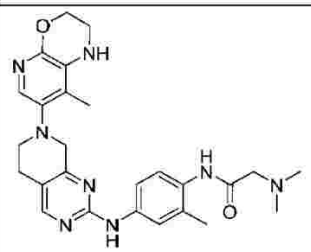
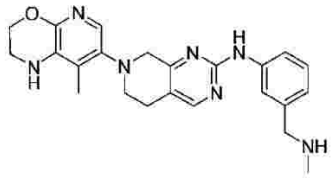
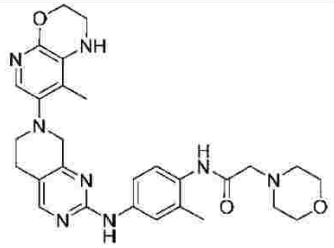
【表１－６】

（上記表の続き）

実施例35	
実施例36	
実施例38	
実施例39	
実施例40	
実施例41	

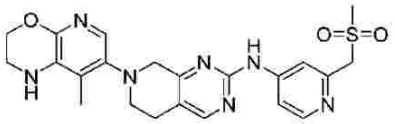
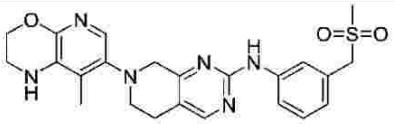
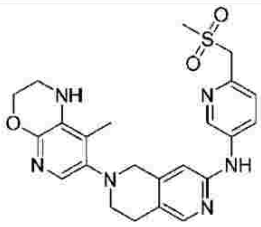
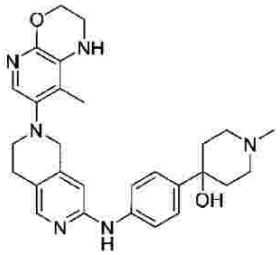
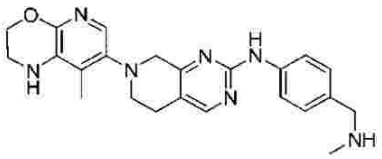
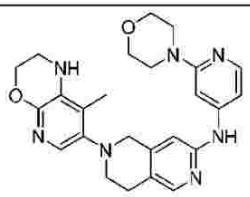
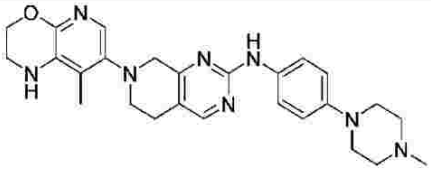
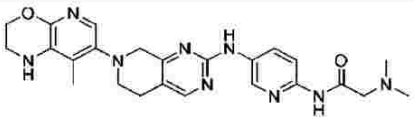
【表１－７】

（上記表の続き）

実施例42	
実施例43	
実施例44	
実施例45	
実施例46	
実施例48	

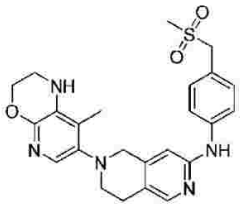
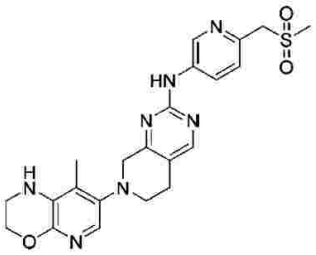
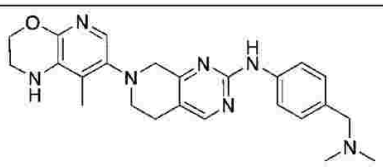
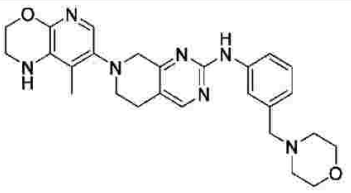
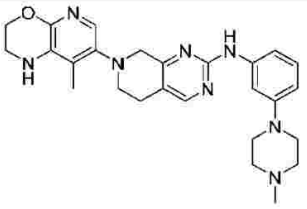
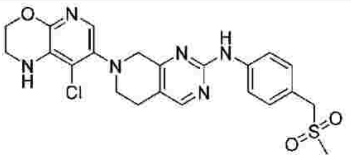
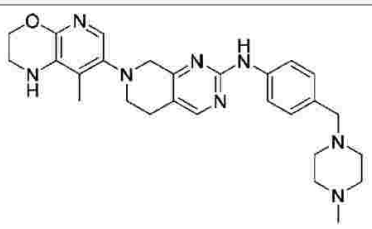
【表１－８】

（上記表の続き）

実施例49	
実施例50	
実施例51	
実施例52	
実施例53	
実施例54	
実施例55	
実施例56	

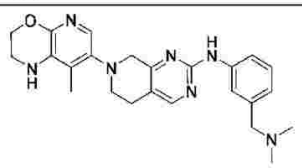
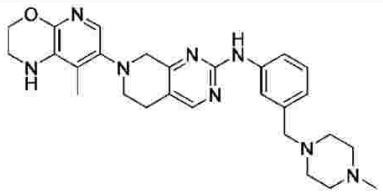
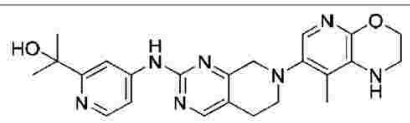
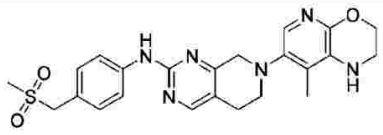
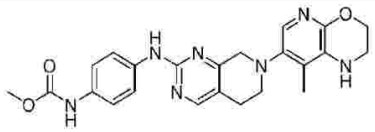
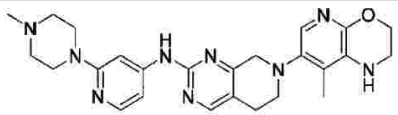
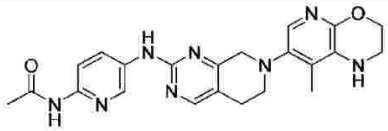
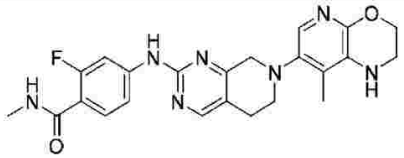
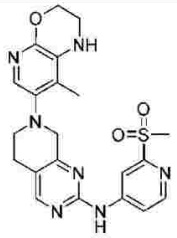
【表１－９】

（上記表の続き）

実施例57	
実施例58	
実施例59	
実施例60	
実施例61	
実施例63	
実施例64	

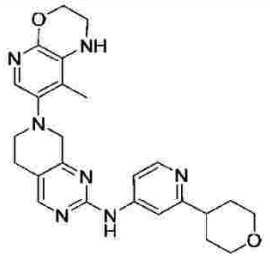
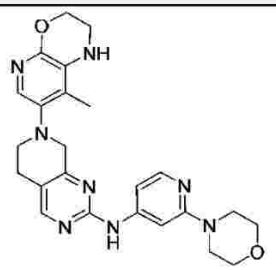
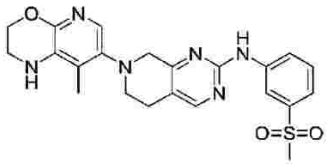
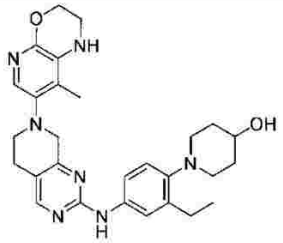
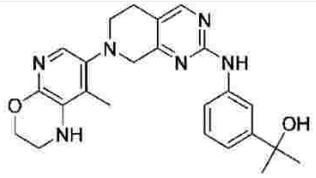
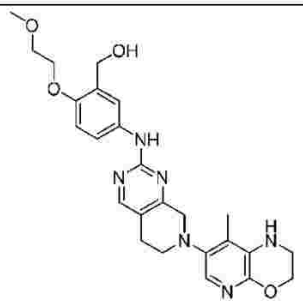
【表１－１０】

（上記表の続き）

実施例65	
実施例66	
実施例67	
実施例69	
実施例71	
実施例72	
実施例73	
実施例74	
実施例75	

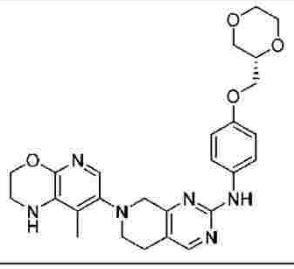
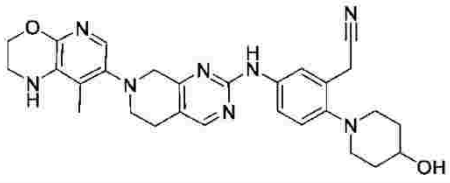
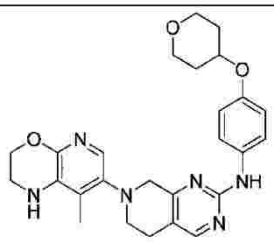
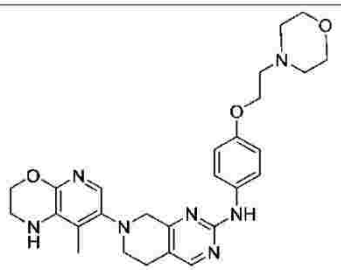
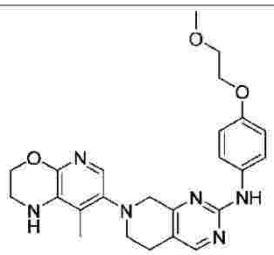
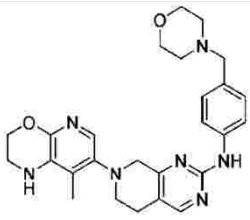
【表１－１１】

（上記表の続き）

実施例76	
実施例77	
実施例79	
実施例80	
実施例82	
実施例83	

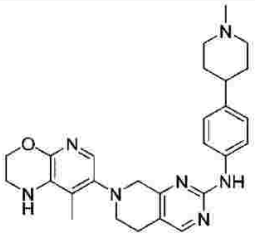
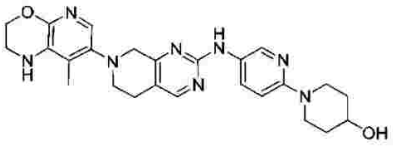
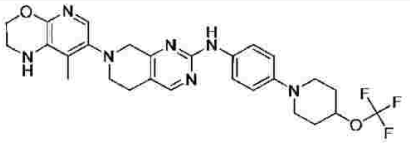
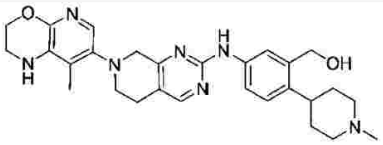
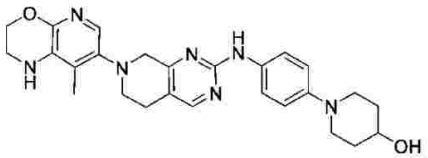
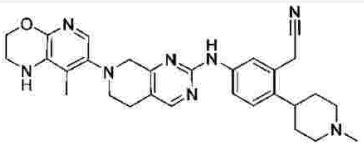
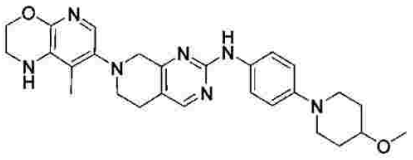
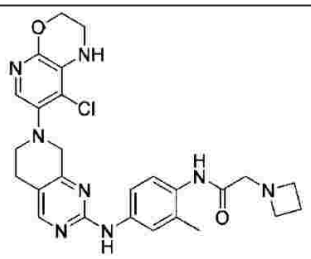
【表１－１２】

（上記表の続き）

実施例90	
実施例91	
実施例94	
実施例97	
実施例98	
実施例99	

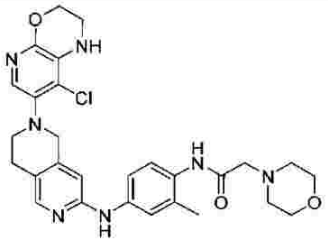
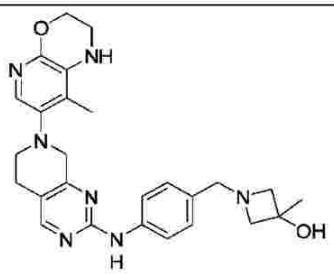
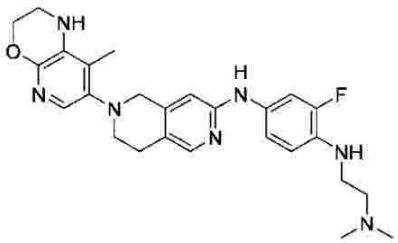
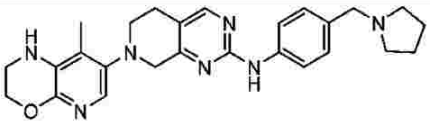
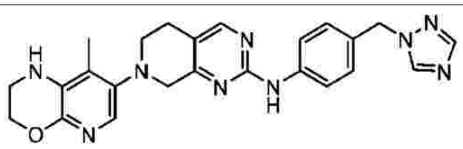
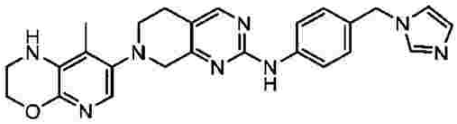
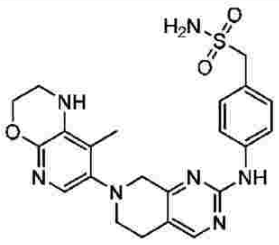
【表１－１３】

（上記表の続き）

実施例100	
実施例102	
実施例103	
実施例107	
実施例111	
実施例112	
実施例113	
実施例121	

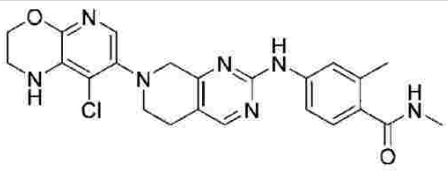
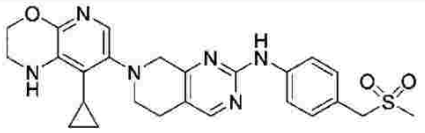
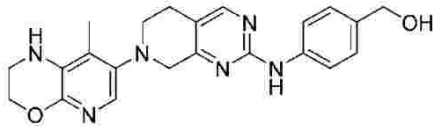
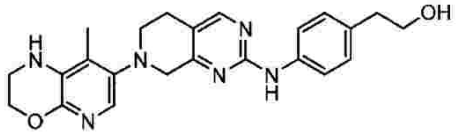
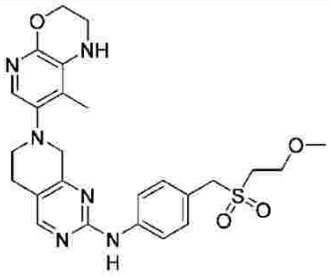
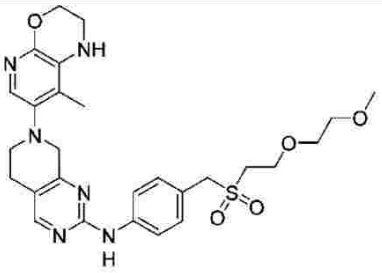
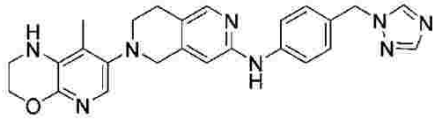
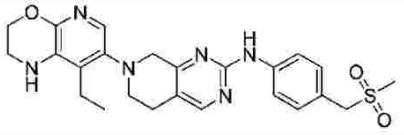
【表１－１４】

（上記表の続き）

実施例122	
実施例123	
実施例124	
実施例125	
実施例126	
実施例127	
実施例128	

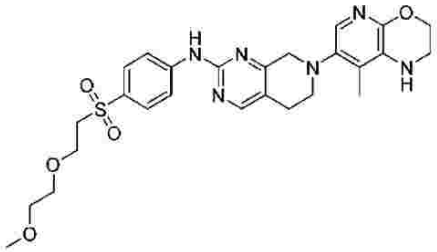
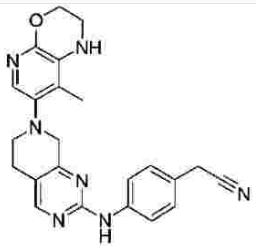
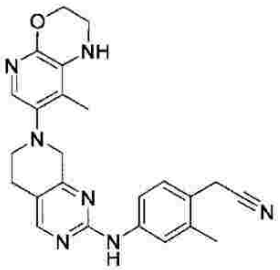
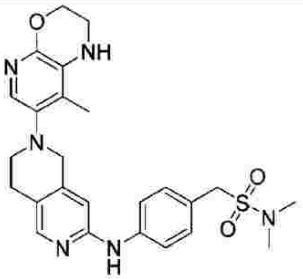
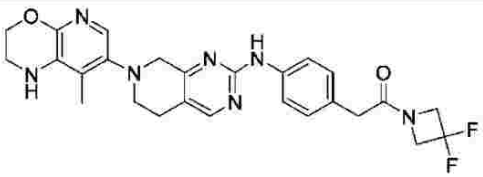
【表１－１５】

（上記表の続き）

実施例130	
実施例132	
実施例133	
実施例134	
実施例135	
実施例137	
実施例144	
実施例145	

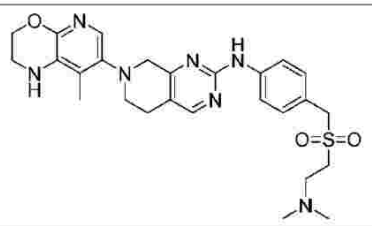
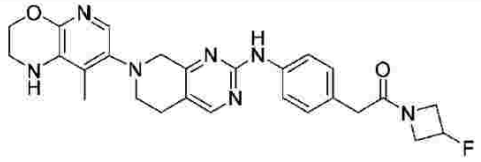
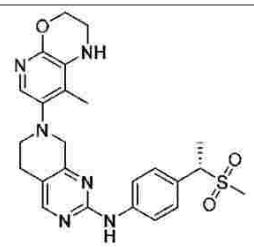
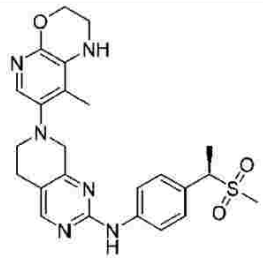
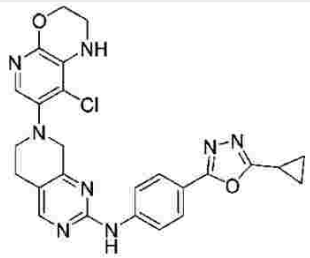
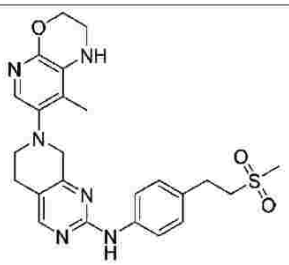
【表１－１６】

（上記表の続き）

実施例147	
実施例148	
実施例149	
実施例150	
実施例151	
実施例152	

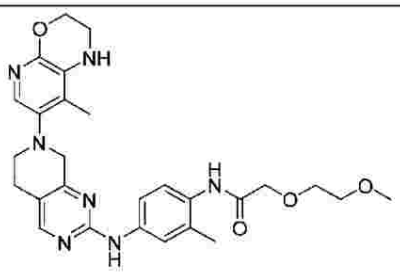
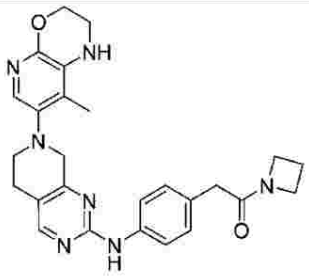
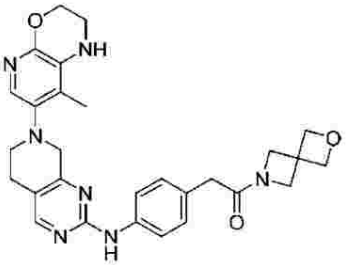
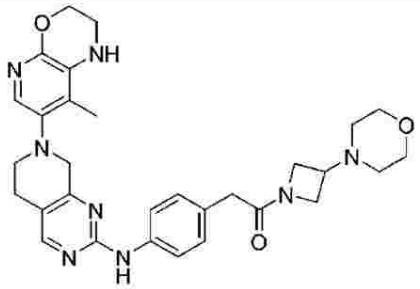
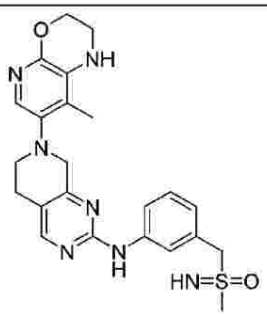
【表１－１７】

（上記表の続き）

実施例154	
実施例155	
実施例157	
実施例158	
実施例159	
実施例161	

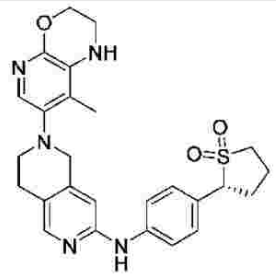
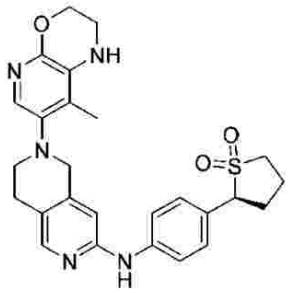
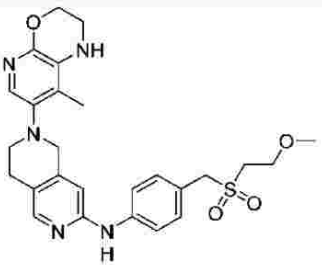
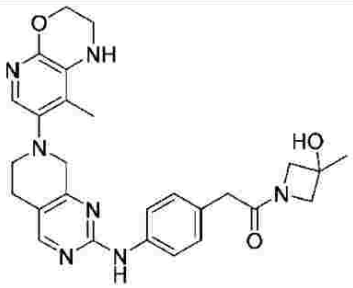
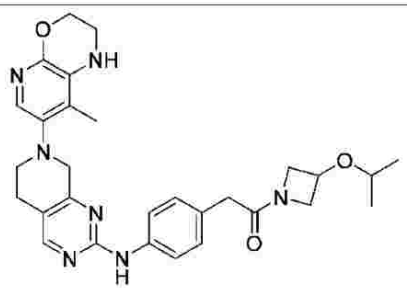
【表１－１８】

（上記表の続き）

実施例162	
実施例163	
実施例164	
実施例165	
実施例168	

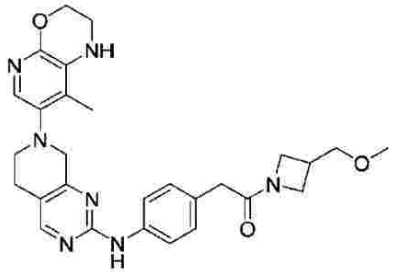
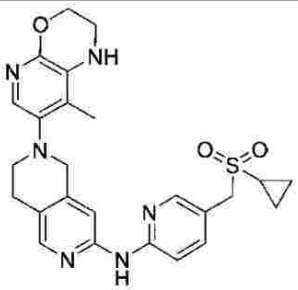
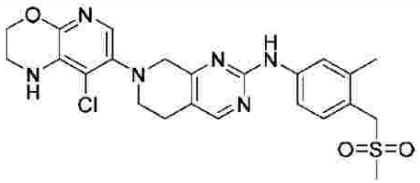
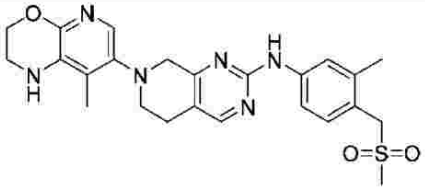
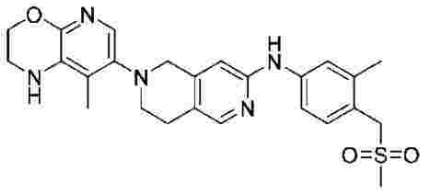
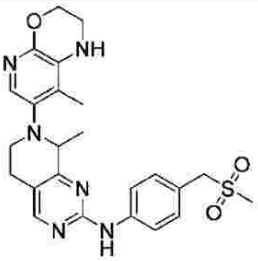
【表１－１９】

（上記表の続き）

実施例169	
実施例170	
実施例172	
実施例173	
実施例174	

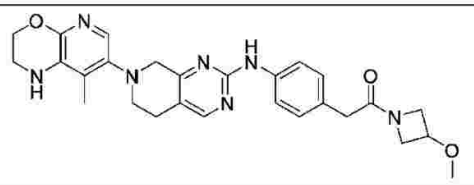
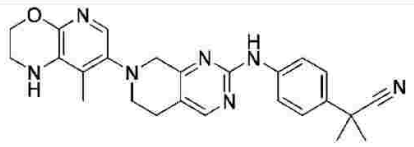
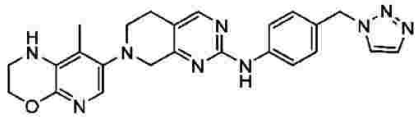
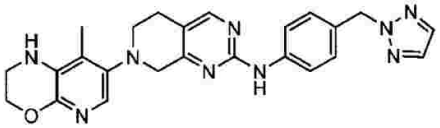
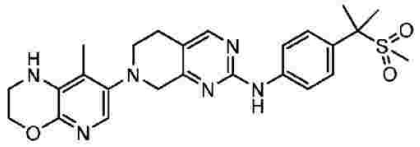
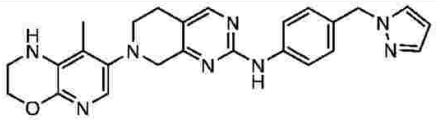
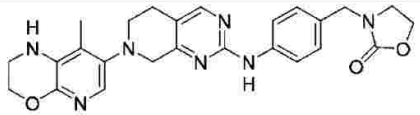
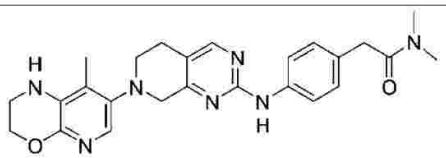
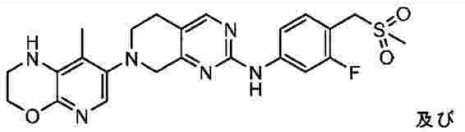
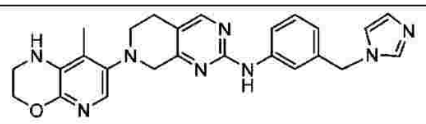
【表１－２０】

（上記表の続き）

実施例175	
実施例176	
実施例177	
実施例178	
実施例179	
実施例180	

【表１－２１】

（上記表の続き）

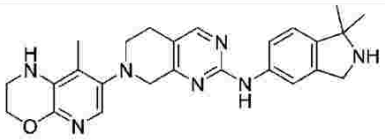
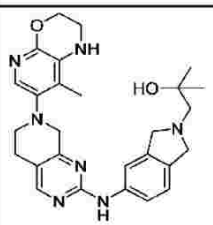
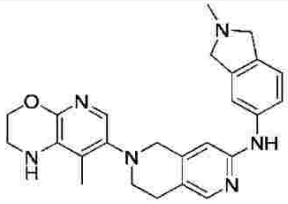
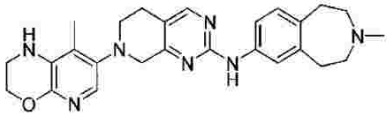
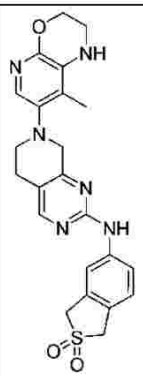
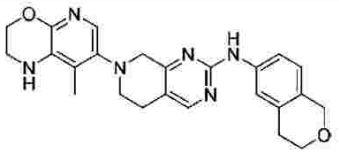
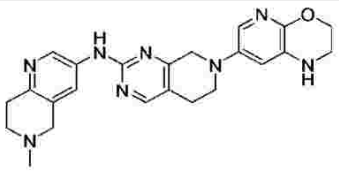
実施例181	
実施例182	
実施例183	
実施例185	
実施例186	
実施例187	
実施例188	
実施例189	
実施例190	 及び
実施例191	

及びその薬学的に許容される塩が提供される。

【００５３】

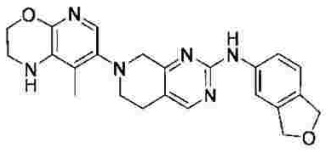
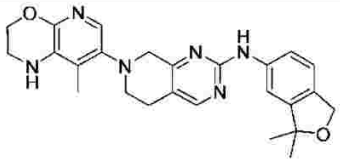
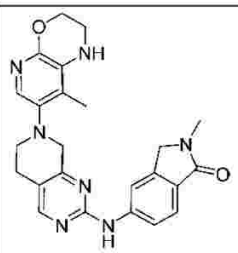
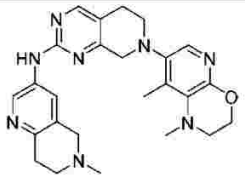
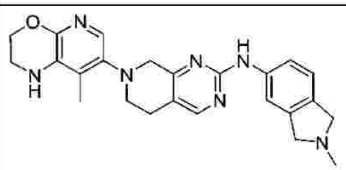
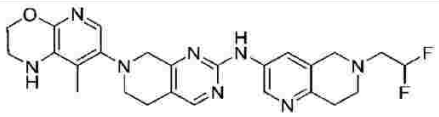
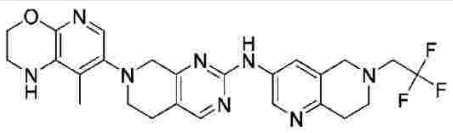
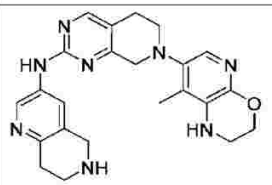
一実施形態では、以下からなる群から選択される式ＩＩの化合物、

【表２－１】

実施例13	
実施例30	
実施例47	
実施例62	
実施例81	
実施例84	
実施例87	

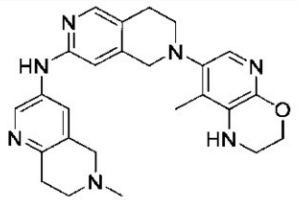
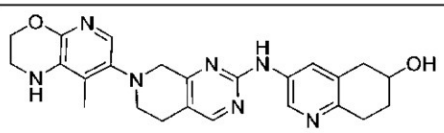
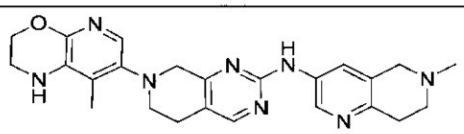
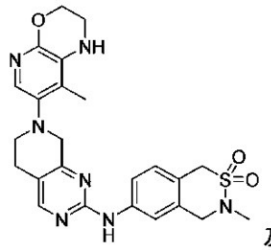
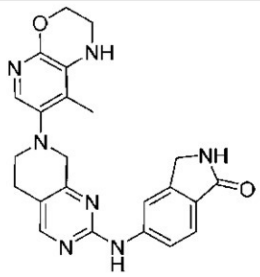
【表２－２】

（上記表の続き）

実施例92	
実施例93	
実施例96	
実施例101	
実施例104	
実施例105	
実施例106	
実施例108	

【表２－３】

（上記表の続き）

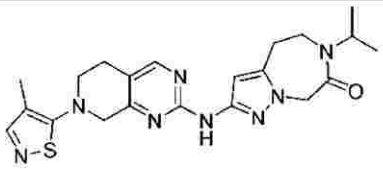
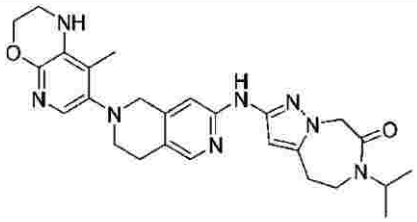
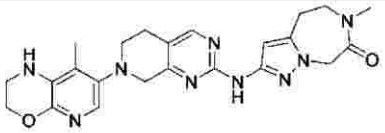
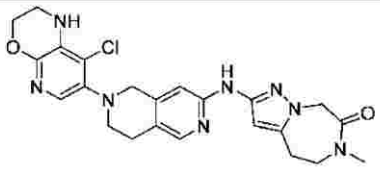
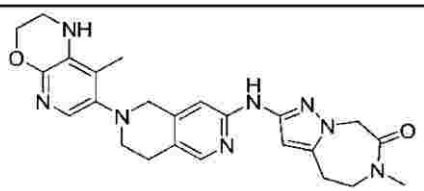
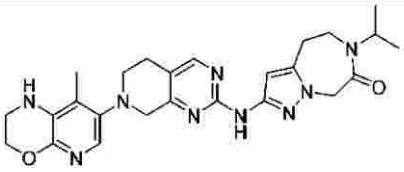
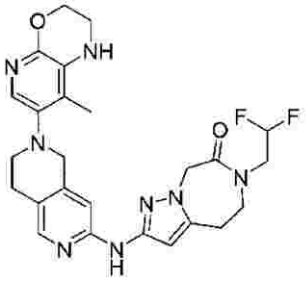
実施例109	
実施例110	
実施例115	
実施例156	 及び
実施例85	

及びその薬学的に許容される塩が提供される。

【００５４】

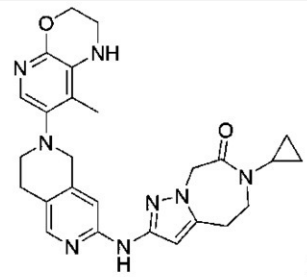
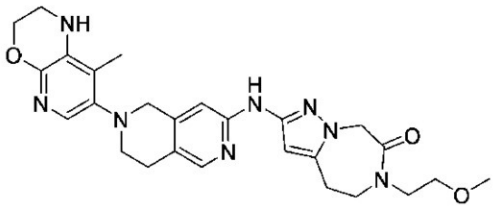
一実施形態では、以下からなる群から選択される式ＩＩＩの化合物、

【表３－１】

実施例８６	
実施例７	
実施例２２	
実施例３７	
実施例６８	
実施例８９	
実施例１４０	

【表３－２】

（上記表の続き）

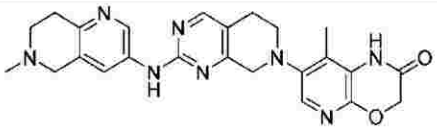
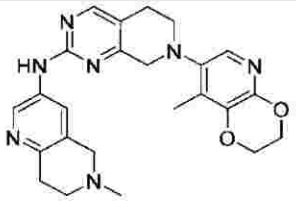
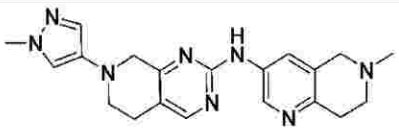
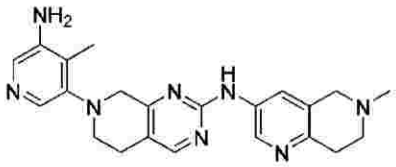
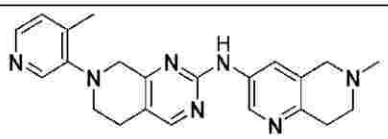
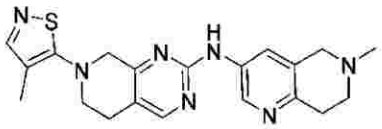
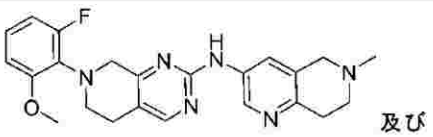
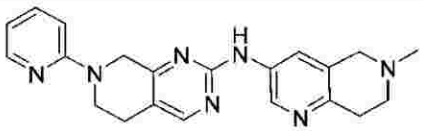
実施例１４１	 及び
実施例１５３	

及びその薬学的に許容される塩が提供される。

【００５５】

一実施形態では、以下からなる群から選択される式ＩＶの化合物、

【表４】

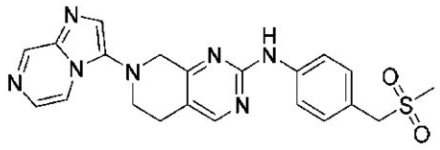
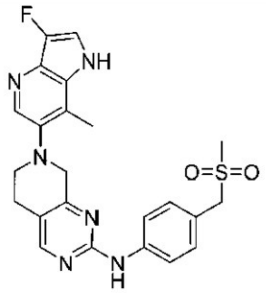
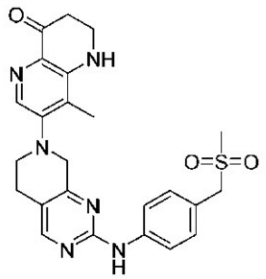
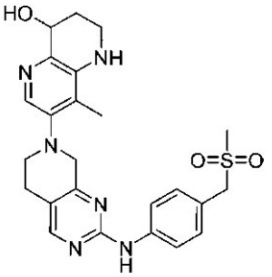
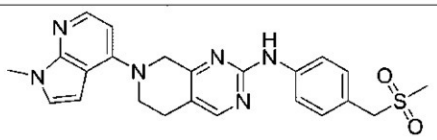
実施例88	
実施例95	
実施例114	
実施例116	
実施例118	
実施例119	
実施例120	 及び
実施例129	

及びその薬学的に許容される塩が提供される。

【００５６】

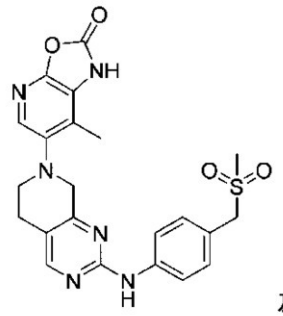
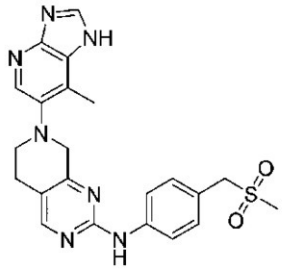
一実施形態では、以下からなる群から選択される式Ｖの化合物、

【表５－１】

実施例１３６	
実施例１３８	
実施例１４２	
実施例１４３	
実施例１４６	

【表５－２】

（上記表の続き）

実施例160	 及び
実施例171	

及びその薬学的に許容される塩が提供される。

【００５７】

一実施形態では、医薬組成物は、上記で定義された式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ又はＶの化合物と、薬学的に許容されるアジュバント、担体、又はビヒクルとを含む。

【００５８】

一実施形態では、治療有効量の上記で定義された式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、ＨＰＫ－１媒介性障害を有する患者に投与する方法が提供される。

【００５９】

一実施形態では、治療有効量の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ又はＶの化合物を含有する医薬組成物と、薬学的に許容されるアジュバント、担体、又はビヒクルとが、ＨＰＫ－１媒介性障害を有する患者に投与される方法が提供される。ＨＰＫ１媒介性障害は、癌又は自己免疫疾患及び／若しくは炎症性疾患であり得る。

【００６０】

ＨＰＫ－１媒介性障害は、癌であり得る。癌は、乳房、膀胱、骨、脳、中枢及び末梢神経系、結腸、内分泌腺、食道、子宮内膜、生殖細胞、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、喉頭及び下咽頭、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、腎臓、小腸、軟組織、精巣、胃、皮膚、尿管、膣、並びに外陰部の癌のうちの１つ以上であり得る。

【００６１】

ＨＰＫ－１媒介性障害は、自己免疫疾患であり得る。自己免疫性疾患は、リウマチ性関節炎（ＲＡ）、自己免疫性膵炎（ＡＩＰ）、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）、Ｉ型真性糖尿病、多発性硬化症（ＭＳ）、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、硬化性胆管炎、全身性発症性関節炎、過敏性腸疾患（ＩＢＤ）、強皮症、シェーグレン病、白斑、多発性筋炎、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、クローン病及び潰瘍性結腸炎を含む炎症性腸疾患、自己免疫性肝炎、下垂体機能低下症、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、自己免疫皮膚疾患、ブドウ膜炎、悪性貧血、並びに副甲状腺機能低下症のうちの１つ以上であり得る。自己免疫疾患としては、多発性血管炎重複症候群、川崎病、類肉腫症、糸球体腎炎、及び寒冷症も挙げられるが、これらに限定されない。

【００６２】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの化合物又はその医薬組成物は、炎症性障害を治

療するために使用することができ、且つ／又は免疫応答は炎症性障害に関連する。炎症性障害は、非関節リウマチ、腎線維症、及び肝線維症のうちの１つ以上であり得る。炎症性障害は、界面皮膚炎であり得る。炎症性障害は、アトピー性皮膚炎（湿疹）などの皮膚障害、薬物誘発性肝臓及び／又は膵臓炎症などの無菌性炎症状態、炎症肝疾患、及び／又は炎症膵臓障害であり得る。

【００６３】

化合物又は医薬組成物の治療有効量は、０．１～１００ｍｇ／患者体重ｋｇ、０．１～５０ｍｇ／患者体重ｋｇ、０．５～５０ｍｇ／患者体重ｋｇ、１～２０ｍｇ／患者体重ｋｇ、５～２０ｍｇ／患者体重ｋｇ、１０～２０ｍｇ／患者体重ｋｇ、１０～５０ｍｇ／患者体重ｋｇ、及び１０～１００ｍｇ／患者体重ｋｇからなる範囲であり得る。化合物又は医薬組成物は、連続的に、１日複数回、１日１回、１日おきに１回、毎週、隔週、毎月、又は隔月で患者に投与され得る。化合物又は医薬組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、口腔に、経膣的に、又は埋め込まれたリザーバを介して投与され得る。化合物は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、及び頭蓋内への注射又は注入手技によって投与され得る。

【００６４】

一実施形態では、治療有効量の上記で定義された式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの化合物又はその生理学的に許容される塩若しくはプロドラッグと、化合物の使用のための説明書と、を含むキットが提供される。

【００６５】

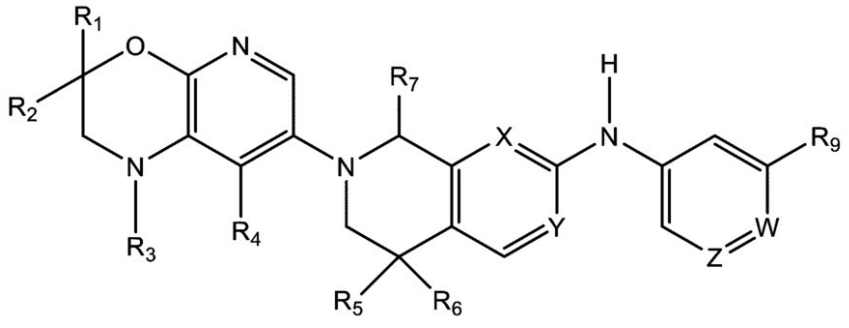
本開示の主題の追加的な特徴、利点、及び実施形態は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲に記載されており、又はそれらを考慮することから明らかであり得る。更に、前述の発明の概要及び以下の詳細な説明は、いずれも例示的なものであり、特許請の範囲を限定することなく更なる説明を提供することを意図していることを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【００６６】

本明細書では、好ましくは癌、炎症性疾患及び／又は自己免疫疾患の、治療に使用するための、一般式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの化学構造、又はそのプロドラッグ若しくは前述のものの薬学的に許容される塩（あらゆる比率でのそれらの混合物を含む）が提供される。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ又はＶの化合物は、ＨＰＫ１活性を阻害することができる。本明細書に開示される化合物は、一般式Ｉ：

【化２２】



Ｉ

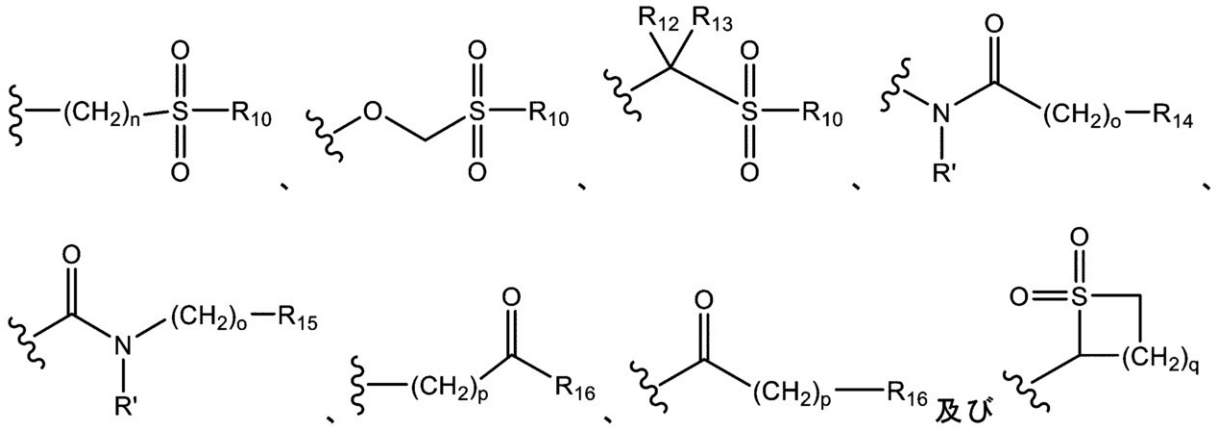
［式中、

R_1及びR_2は、各々独立して、ハロゲン及びC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_1～C_6ハロアルキルからなる群から選択され、

R_1及びR_2は、それらが結合している炭素と一緒になって、C_3～C_6炭素環を形成することができ、

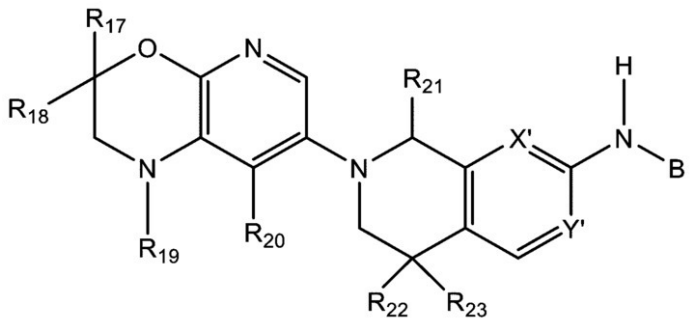
R_3は、水素及びC_1～C_6アルキルからなる群から選択され、

Ｒ４は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ５及びＲ６は、各々独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ７は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｘは、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｙは、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｗは、Ｎ及びＣＲ８からなる群から選択され、
Ｚは、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｒ８及びＲ９は、独立して、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ８複素環、任意選択で置換された複素芳香族、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１４芳香族、－（ＣＨ２）ｍ－ＮＲ’Ｒ”、－ＮＲ’－（ＣＨ２）ｍ－ＮＲ’Ｒ”、－（ＣＨ２）ｎ－ＯＲ１１、－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－ＯＲ１１、
【化２３】



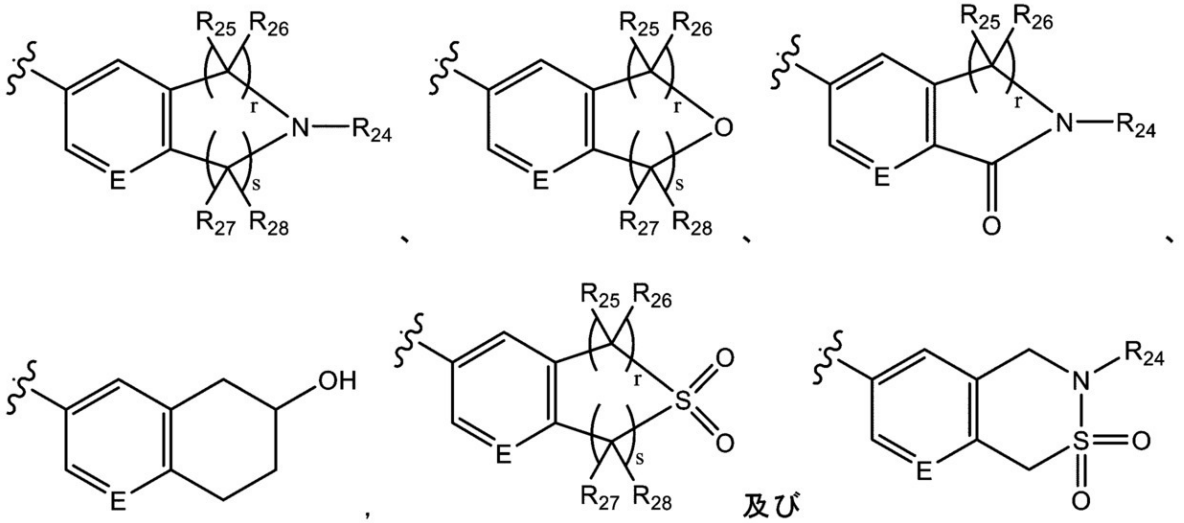
からなる群から選択され、
Ｒ１０は、各出現について、独立して、Ｃ１～Ｃ６アルキル、－ＮＲ’Ｒ”、－（ＣＨ２）ｐ－ＯＲ１１、－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－ＯＲ１１及び－（ＣＨ２）ｍ－ＮＲ’Ｒ”からなる群から選択され、
Ｒ’及びＲ”は、各出現について、独立して、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ１２及びＲ１３は、各出現について、独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、Ｒ１２及びＲ１３は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ３～Ｃ６炭素環を形成することができ、
Ｒ１１、Ｒ１４、Ｒ１５及びＲ１６は、各出現について、独立して、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ８複素環、任意選択で置換されたヘテロ芳香族、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１４芳香族からなる群から選択され、
ｍ、ｎ、ｏ、ｐ及びｑは、各々独立して、１、２、３、４、５及び６からなる群から選択される］、
又はエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくはそれらの混合物若しくはそれらの薬学的に許容される塩と、
一般式ＩＩ：

【化２４】



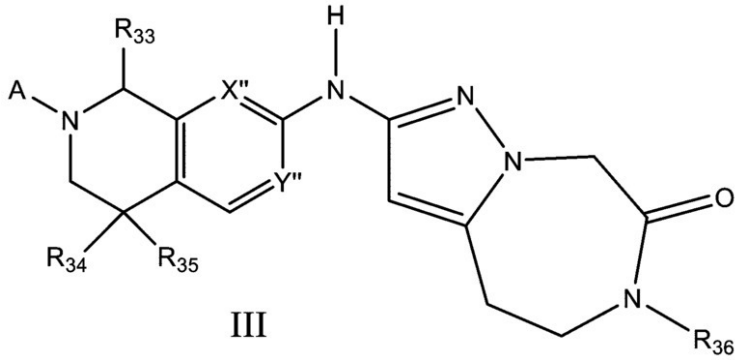
II

［式中、
Ｂは、
【化２５】



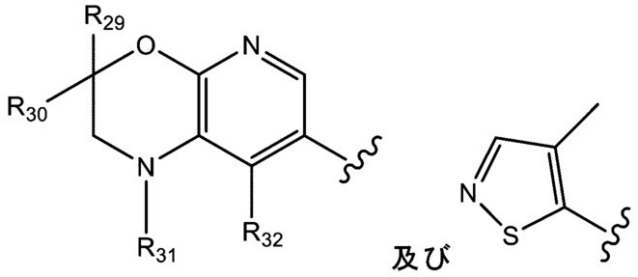
からなる群から選択され、
Ｒ１７及びＲ１８は、各々独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ１７及びＲ１８は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ３～Ｃ６炭素環を形成することができ、
Ｒ１９は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｒ２０は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２１は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｒ２２及びＲ２３は、各々独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２４は、水素、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２５、Ｒ２６、Ｒ２７及びＲ２８は、各出現について、独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｘ’は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｙ’は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｅは、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
ｓ及びｒは、独立して、１、２及び３からなる群から選択される］、又はエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくはそれらの混合物若しくはそれらの薬学的に許容され

る塩と、
一般式ＩＩＩ
【化２６】



III

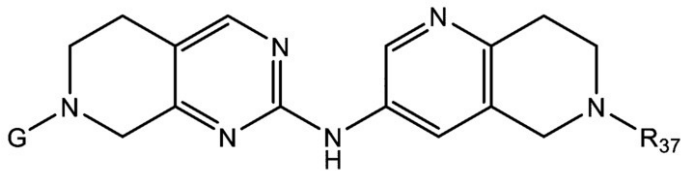
［式中、
Ａは、
【化２７】



及び

から選択され、
Ｒ２９及びＲ３０は、各々独立して、水素及びＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２９及びＲ３０は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ３～Ｃ６炭素環を形成することができ、
Ｒ３１は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｒ３２は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ３３は、水素及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から選択され、
Ｒ３４及びＲ３５は、各々独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ３６は、水素、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６シクロアルキル、－（ＣＨ２）ｕ－ＯＲ３及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ３７は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、
ｕは、１、２、３、４，５及び６からなる群から選択され、
Ｘ”は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択され、
Ｙ”は、Ｎ及びＣＨからなる群から選択される］、又はエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくはそれらの混合物若しくはそれらの薬学的に許容される塩と、
一般式ＩＶ

【化２８】

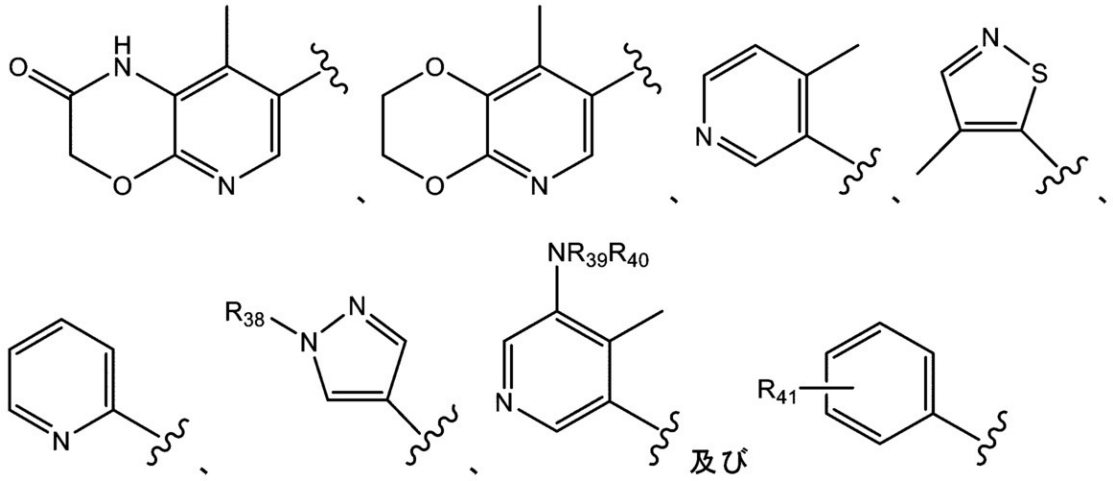


IV

［式中、

Ｇは、

【化２９】



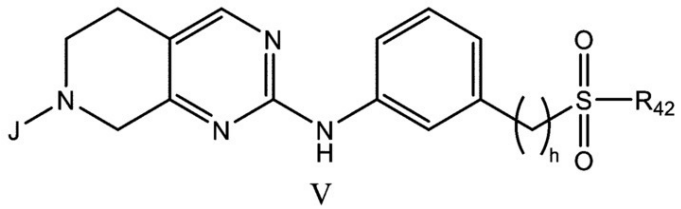
からなる群から選択され、

Ｒ３７、Ｒ３８、Ｒ３９及びＲ４０は、各出現について、独立して、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ４１は、置換可能な各位置について、独立して、水素、ハロゲン、－Ｏ－Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルからなる群から選択される］、又はエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくはそれらの混合物若しくはそれらの薬学的に許容される塩と、

一般式Ｖ

【化３０】

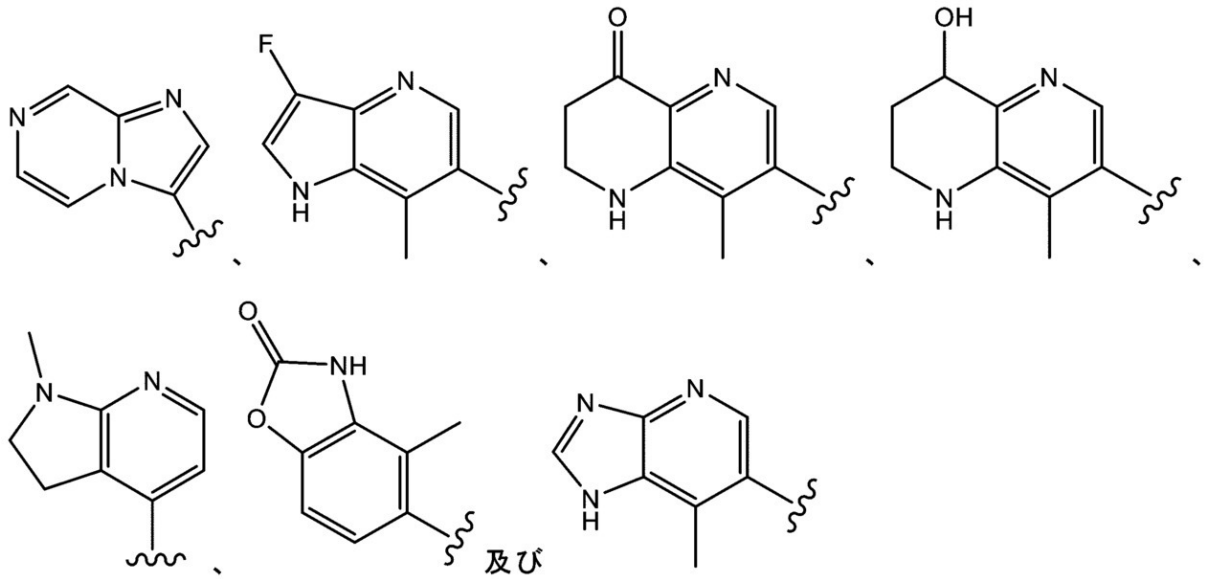


V

［式中、

Ｊは、

【化３１】



から選択され、

ｈは、１、２又は３であり、

R_{42}は、C_1～C_6アルキル及びC_3～C_6シクロアルキルからなる群から選択される］、又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマー若しくは混合物若しくはその薬学的に許容される塩と、を有する。

【００６７】

アルキルは、直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得る。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、及びｔｅｒｔ－ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキルの炭素原子数は、特に限定されない。いくつかの実施形態では、アルキルは、１～６個などの特定の数の炭素原子を有し得る。

【００６８】

ハロゲンは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩを指し得る。ハロアルキルは、アルキルに結合した１つ以上のハロゲンを指し得る。ハロアルキルの例としては、CF_3を挙げることができる。

【００６９】

ヘテロシクリルは、複素環式化合物の任意の環原子から水素原子を除去することによって形成される一価の基である。それは、１つ以上のヘテロ原子を含み得る。ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、リン、又はそれらの任意の酸化形態のうちの１つ以上を指し得る。複素環、ヘテロシクリル、及び複素環式環は、互換的に使用することができ、飽和又は部分不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、１個以上、好ましくは１～４個の上記で定義したヘテロ原子を有する安定な５～７員単環式又は６～１４員二環式複素環部分を指す。複素環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、環原子のいずれかは任意に置換されることができる。飽和又は部分的に不飽和の複素環式環の例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、オキサゼピニル、チアゼピニル及びモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリルには、ヘテロシクリル環に１つ以上のアリール環、ヘテロアリール環、又は脂環式炭化水素環が縮合した基であって、その結合基又は結合点が該ヘテロシクリル環上にある基が含まれ得る。ヘテロシクリル基は、単環式又は二環式であり得る。

【００７０】

部分不飽和とは、少なくとも１つの二重結合又は三重結合を含む環部分を指し得る。それは、複数の不飽和部位を有する環を包含し得るが、アリール又はヘテロアリール部分を

含むことは意図されない。不飽和という用語は、１つ以上の不飽和単位を有する部分を指し得る。

【００７１】

アリール（芳香族）は、アリール単独、又はアラルキル、アラルコキシ、及び／若しくはアリールオキシアルキルなどのより大きな部分を指し得る。それは、単環式及び二環式環を指し得る。系中の少なくとも１つの環は芳香族であり得る。この系における各環は、３～７員を含み得る。例示的なアリール基としては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどが挙げられるが、これらに限定されず、これらは任意に１つ以上の置換基を含む。アリールはまた、芳香環が１つ以上の非芳香環に縮合している基（例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチルなど）を指し得る。

【００７２】

ヘテロアリール（ヘテロ芳香族）は、ヘテロアリール単独、又はヘテロアラルキル若しくはヘテロアラルコキシなどのより大きな部分の一部としてのヘテロアリールを指し得る。それは、５～１４個の環原子、好ましくは５又は６個の環原子を有する基を意味し得る。炭素原子に加えて、ヘテロアリールは、上記で提供されるような１～５個のヘテロ原子を含み得る。ヘテロアリール基としては、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリールには、ヘテロ芳香環が１つ以上のアリール、シクロ脂肪族、及び／若しくはヘテロシクリル環と縮合した基も含まれ、その際、ラジカル又は結合点はヘテロ芳香環上にある。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式又は二環式であり得る。ヘテロアラルキルは、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基を指し得、その際、アルキル及びヘテロアリール部分は、独立して、任意に置換されている。

任意に置換されているという用語は、指定された部分の１つ以上の水素が適切な置換基で置き換えられていることを指し得る。別段の指定がない限り、任意に置換された基は、その基の置換可能な各位置に適切な置換基を有し、任意の構造において、指定された基から選択された複数の置換基で置換される位置が１つ以上ある場合、その置換基は、各位置で同じか若しくは異なる。典型的な置換基としては、

－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、重水素、－ＯＨ、保護されたヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、チオオキソ、－NO_2、－ＣＮ、CF_3、N_3、－NH_2、保護されたアミノ、－ＮＨアルキル、－ＮＨアルケニル、－ＮＨアルキニル、－ＮＨシクロアルキル、－ＮＨ－アリール、－ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨ－複素環、－ジアルキルアミノ、－ジアリールアミノ、－ジヘテロアリールアミノ、－Ｏアルキル、－Ｏアルケニル、－Ｏアルキニル、－Ｏシクロアルキル、－Ｏ－アリール、－Ｏ－ヘテロアリール、－Ｏ－複素環、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－アルケニル、－Ｃ（Ｏ）－アルキニル、－Ｃ（Ｏ）－カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－ＣＯＮH_2、－ＣＯＮＨ－アルキル、－ＣＯＮＨ－アルキル、－ＣＯＮＨ－アルキニル、－ＣＯＮＨ－カルボシクリル、－ＣＯＮＨ－アリール、－ＣＯＮＨ－ヘテロアリール、－ＣＯＮＨ－ヘテロシクリル、－OCO_2－アルキル、－OCO_2－アルケニル、－OCO_2－アルキニル、－OCO_2－カルボシクリル、－OCO_2－アリール、－OCO_2－ヘテロアリール、－OCO_2－ヘテロシクリル、－ＯＣＯＮH_2、－ＯＣＯＮＨ－アルキル、－ＯＣＯＮＨ－アルケニル、－ＯＣＯＮＨ－アルキニル、－ＯＣＯＮＨ

－カルボシクリル、－ＯＣＯＮＨ－アリール、－ＯＣＯＮＨ－ヘテロアリール、－ＯＣＯＮＨ－ヘテロシクリル、－ＮＨＣ（Ｏ）－アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）－カルボシクリル、－ＮＨＣ（Ｏ）－アリール、－ＮＨＣ（Ｏ）－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－ＮＨＣＯ$_2$－アルキル、－ＮＨＣＯ$_2$－アルケニル、－ＮＨＣＯ$_2$－アルキニル、－ＮＨＣＯ$_2$－カルボシクリル、－ＮＨＣＯ$_2$－アリール、－ＮＨＣＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＮＨＣＯ$_2$－ヘテロシクリル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキニル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨカルボシクリル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－アリール、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－ヘテロシクリル、ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－アルキル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨアルケニル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨアルキニル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨカルボシクリル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－アリール、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－ヘテロシクリル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ２、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－アルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－アルキニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－カルボシクリル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－アリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロシクリル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－アルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－カルボシクリル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－アリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）－ヘテロシクリル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－アルキル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－アルケニル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－アルキニル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－カルボシクリル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－アリール、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロアリール、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）－アルキル、－Ｓ（Ｏ）－アルケニル、－Ｓ（Ｏ）－アルキニル、－Ｓ（Ｏ）－カルボシクリル、－Ｓ（Ｏ）－アリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－アルキル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－アルケニル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－アルキニル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－カルボシクリル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－アリール、－ＳＯ$_2$ＮＨ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$ＮＨ－ヘテロシクリル、－ＮＨＳＯ$_2$－アルキル、－ＮＨＳＯ$_2$－アルケニル、－ＮＨＳＯ$_2$－アルキニル、－ＮＨＳＯ$_2$－カルボシクリル、－ＮＨＳＯ$_2$－アリール、－ＮＨＳＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＮＨＳＯ$_2$－ヘテロシクリル、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－モノ－、－ジ－若しくは－トリ－アルキルシリル、－アルキル、－アルケニル、－アルキニル、－アリール、－アリールアルキル、－ヘテロアリール、－ヘテロアリールアルキル、－ヘテロシクロアルキル、－シクロアルキル、－炭素環式、－複素環式、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、－メトキシメトキシ、－メトキシエトキシ、－ＳＨ、－Ｓ－アルキル、－Ｓ－アルケニル、－Ｓ－アルキニル、－Ｓ－カルボシクリル、－Ｓ－アリール、－Ｓ－ヘテロアリール、－Ｓ－ヘテロシクリル、又はメチルチオメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７３】

安定という用語は、本明細書に開示されるようなそれらの産生又は合成、検出、回収、精製、及び／若しくは使用を可能にする条件に供された場合に実質的に変化しない化合物を指し得る。薬学的に許容される塩とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギーの応答などを伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合った塩を指し得る。薬学的に許容される塩は、当該技術分野でよく知られている。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、参照により本明細書に組み込まれるＪ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９において、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本明細書に開示される化合物の薬学的に許容される塩としては、適切な無機及び有機の酸及び塩基から誘導されるものが挙げられる。薬学的に許容される、非毒性の酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸）又は有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、又はマロン酸）を用いて、あるいはイオン交換のような当該技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成され

るアミノ基の塩である。その他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンフル酸塩、カンフルスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩　グルコヘプタノエート、グリセロリン酸塩、グルコン酸、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヒドロヨウ素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸、ラウリン酸、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

【００７４】

塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、及びアンモニウム塩を含む適切な塩基から誘導され得る。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。更に、薬学的に許容される塩としては、必要に応じて、ハライドイオン、ヒドロキシドイオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、アルキルスルホン酸イオン、アリールスルホン酸イオンなどの対イオンを用いて形成される、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

【００７５】

別段の記載がない限り、本明細書に示される構造はまた、その構造の全ての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何（又は配座））形態を含むことが意図される。例えば、各不斉中心のＲ及びＳ立体配置、Ｚ及びＥ二重結合異性体、並びにＺ及びＥ配座異性体である。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体並びにエナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何（又は配座）混合物は、本発明の範囲内である。場合によっては、エナンチオマー過剰は少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、又は１００％である。別段の記載がない限り、本明細書に開示されている化合物の互変異性体の全てが、本件発明の範囲内である。本発明による化合物のラセミ体又は立体異性体の薬学的活性は異なり得るため、エナンチオマーを使用することが望ましい場合がある。これらの場合、最終生成物又は更には中間体は、当業者に公知の化学的又は物理的手段によってエナンチオマー化合物に分離することができ、又は合成においてそのまま使用することもできる。

【００７６】

本明細書に開示される化合物又はそれらのプロドラッグの互変異性、例えば、ケト－エノール互変異性が生じ得る場合、個々の形態、例えばケト又はエノール型は、別々に、及び任意の比率の混合物として一緒に特許請求される。同じことが、立体異性体、例えば、エナンチオマー、シス／トランス異性体、配座異性体などにも当てはまる。必要に応じて、異性体は、当該技術分野で周知の方法、例えば、液体クロマトグラフィーによって分離することができる。同じことが、例えばキラル固定相を使用することによって、エナンチオマーにも当てはまる。更に、エナンチオマーは、それをジアステレオマーに変換することによって、すなわち、鏡像異性的に純粋な補助化合物とカップリングさせ、続いて得られたジアステレオマーを分離し、補助残基を切断することによって単離することができる。あるいは、本明細書に開示される化合物の任意のエナンチオマーは、光学的に純粋な出発物質を使用する立体選択的合成から得ることができる。

【００７７】

本明細書に開示される化合物は、その同位体標識形態を含み得ることも企図される。本明細書に開示される化合物の同位体標識形態は、化合物の１つ以上の原子が、通常天然に存在する原子の原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する１つ以上の原

子によって置き換えられているという事実は別として、この化合物と同一である。容易に商業的に入手可能であり、周知の方法によって式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ又はＶの化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ及び^{36}Ｃｌが挙げられるが、これらに限定されない。１つ以上の上記同位体及び／若しくは他の原子の他の同位体を含有する、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの化合物、そのプロドラッグ、又はいずれかの薬学的に許容される塩が、本開示の実施形態であることも企図される。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの同位体標識化合物は、多くの有益な方法で使用することができる。例えば、^{3}Ｈ又は^{14}Ｃなどの放射性同位体が組み込まれている式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの同位体標識化合物は、薬剤及び／若しくは基質組織分布アッセイに適している。これらの放射性同位体は、それらの調製の容易さ及び優れた検出能によって特に好ましい。より重い同位体、例えば、重水素^{2}Ｈを式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの化合物に組み込むことは、この同位体標識化合物のより高い代謝安定性に起因して、治療的利点を有し得る。より高い代謝安定性は、向上したインビボ半減期又はより低い投薬量に直接つながる。同位体標識された式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの化合物は、同位体標識されていない反応物を容易に入手可能な同位体標識された反応物で置き換えて、本明細書に開示されている合成スキーム、及び関連する説明、実施例部分、及び調製部分に開示されている手順に適合させることができる。

【００７８】

本開示の化合物は、プロドラッグ化合物の形態であり得る。プロドラッグ化合物は、生体における生理学的条件下で、例えば、酸化、還元、加水分解などによって生物学的に活性な化合物に変換される誘導体を指し得、これらの各々は酵素的に、又は酵素の関与なしに行われる。プロドラッグの例は、化合物中のアミノ基がアシル化、アルキル化又はリン酸化されている化合物であり、該ヒドロキシル基は、アシル化、アルキル化、リン酸化されているか、又はホウ酸塩に変換されており、該カルボキシル基は、エステル化又はアミド化されており、又は、スルフヒドリル基は、薬物を標的及び／若しくは細胞のサイトゾルに選択的に送達する担体分子、例えば、ペプチドとジスルフィド架橋を形成している。これらの化合物は、周知の方法に従って、本明細書に開示される化合物から生成することができる。プロドラッグの他の例は、化合物中のカルボキシレートが例えばアルキル－、アリール－、コリン－、アミノ、アシルオキシメチルエステル、又はリノレノイル－エステルに変換されている、化合物である。

【００７９】

一実施形態によれば、組成物は、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される誘導体と、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルとを含む。本明細書に開示される組成物中の化合物の量は、生物学的サンプル又は患者において、ＨＰＫ１又はその変異体を測定可能なほどに阻害するのに有効であり得る。治療有効量の化合物を、それを必要とする患者に投与し得る。患者又は対象は、動物、好ましくは哺乳動物、更により好ましくはヒトを指し得る。生物学的サンプルは、細胞培養物又はその抽出物、哺乳動物から得られる生検材料又はその抽出物、及び、血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、若しくは他の体液又はその抽出物、を指し得るが、これらに限定されない。

【００８０】

薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルは、それと共に製剤化される化合物の薬理活性を破壊しない非毒性担体、アジュバント、又はビヒクルを指し得る。本明細書で開示されている組成物で使用される薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、又は電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、トリケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質

、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、羊毛脂、が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される誘導体は、受容者への投与時に、本明細書に開示される化合物を直接又は間接的に提供することができる、本明細書に開示される化合物の任意の非毒性塩、エステル、エステルの塩、又は他の誘導体を意味する。

【００８１】

本明細書で開示される組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経腸的に、経鼻的に、口腔に、経膣的に、又は埋め込まれたリザーバを介して投与され得る。非経口投与は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、硬膜内、肝臓内、病巣内、及び頭蓋内への注射又は注入手技を指し得る。好ましくは、組成物は、経口的に、腹腔内に、又は静脈内に投与され得る。本明細書に開示される組成物の滅菌注射可能形態には、水性又は油性の懸濁液が含まれる。これらの懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当該技術分野で公知の手技に従って製剤化される。無菌の注射剤は、無菌の注射用溶液又は懸濁液として、非毒性で非経口投与が可能な希釈剤又は溶媒に溶解したものであってもよく、例えば、１，３－ブタンジオール溶液として提供される。許容され得るビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液である。更に、滅菌固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来から使用され得る。

【００８２】

本明細書に開示される薬学的に許容される組成物は、任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。例示的な経口剤形は、カプセル、錠剤、水性懸濁液、又は溶液である。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトース及びコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も典型的には添加される。カプセル形態での経口投与について、有用な希釈剤としては、ラクトース及び乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用のために水性懸濁液が必要とされる場合、活性成分は乳化剤及び／若しくは懸濁化剤と組み合わされ得る。所望であれば、特定の甘味剤、香味剤、及び／若しくは着色剤を任意に添加し得る。最も好ましくは、本明細書に開示される薬学的に許容される組成物は、経口投与用に製剤化される。かかる製剤は、食物と共に又は食物なしで投与し得る。

【００８３】

単一剤形の組成物を製造するために担体材料と組み合わせることができる本明細書に開示される化合物の量は、治療されるホスト、特定の投与様式に応じて変動し得る。好ましくは、提供される組成物は、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の投薬量の化合物が、これらの組成物を受ける患者に投与され得るように製剤化され得る。いくつかの例では、投薬量は、０．１～１００ｍｇ／ｋｇ、０．１～５０ｍｇ／ｋｇ、０．５～５０ｍｇ／ｋｇ、１～５０ｍｇ／ｋｇ、１～２０ｍｇ／ｋｇ、５～２０ｍｇ／ｋｇ、１０～２０ｍｇ／ｋｇ、１０～５０ｍｇ／ｋｇ患者体重、若しくは１０～１００ｍｇ／ｋｇ患者体重、又は本明細書に開示される任意の他の投薬範囲である。いくつかの例では、本明細書における化合物又は組成物は、連続的に、１日複数回、１日１回、１日おきに１回、毎週、隔週、毎月、又は隔月に投与される。本明細書中の化合物又は組成物の治療有効量は、当該技術分野で公知の要因に従って変化し得るが、約０．１～１００ｍｇ／ｋｇ、０．１～５０ｍｇ／ｋｇ、０．５～５０ｍｇ／ｋｇ、１～５０ｍｇ／ｋｇ、１～２０ｍｇ／ｋｇ、５～２０ｍｇ／ｋｇ、１０～２０ｍｇ／ｋｇ、若しくは１０～５０ｍｇ／ｋｇ患者体重、若しくは１０～１００ｍｇ／ｋｇ患者体重、又は本明細書中に開示される任意の他の投薬範囲の用量が、治療有効量であり得る。任意の特定の患者に対する特定の投薬量及び治療レジメンは、種々の因子（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、並びに治療する医師の判断及び治療される特定の疾患の重篤度を含む）に依存する。組成物中の本明細書に開示される化合物の量は、組成物中の特定の化合物にも依存する。

【００８４】

本明細書中に開示される式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの化合物は、疾患の発症の前又は後に、１回又は数回投与され得、治療薬として作用する。本発明の使用の前述の化合物及び医薬品は、特に治療的処置に使用される。治療的に関連する効果により、障害の１つ以上の症状がある程度軽減されるか、又は疾患若しくは病理学的状態に関連するか若しくはその原因である１つ以上の生理学的若しくは生化学的パラメータが部分的若しくは完全に正常に戻る。モニタリングは、化合物が別個の間隔で投与されると、例えば、奏功が強化され、疾患の症状が完全に根絶される限り、一種の治療とみなされる。同一の化合物又は異なる化合物のいずれかを適用することができる。本明細書中に開示される方法を使用することにより、障害を発症する可能性を減少させ、又は更にＨＰＫ１活性に関連する障害の開始をも前もって予防し、又は発生及び継続する症状を治療することができる。

【００８５】

ホスト又は患者は、任意の哺乳動物種、例えば霊長類種、特にヒト、齧歯類（マウス、ラット及びハムスターを含む）、ウサギ、ｙマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物モデルは、ヒト疾患の治療のためのモデルを提供する実験的調査で対象となる。

【００８６】

本明細書に開示される化合物は、ＨＰＫ１阻害に応答する癌のための抗癌剤として有用であり得る。特定の実施形態では、癌としては、限定されないが、乳房、膀胱、骨、脳、中枢及び末梢神経系、結腸、内分泌腺、食道、子宮内膜、生殖細胞、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、喉頭及び下咽頭、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、腎臓、小腸、軟組織、精巣、胃、皮膚、尿管、膣及び外陰部の癌が挙げられ得る。いくつかの例では、癌は、中皮腫、肉腫、網膜芽腫、ウイルムス腫瘍、白血病、リンパ種、非ホジキンリンパ腫、慢性及び急性の骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、ホジキン病、多発性ミエローマ、Ｔ細胞性リンパ腫、脊髄形成異常症候群、形質細胞性新生物、及び腫瘍随伴性症候群である。

【００８７】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ又はＶの化合物は、限定されるものではないが、自己免疫に関連する症状及び／又は自己免疫の治療を含む、望ましくない免疫活性化に関連する症状を改善及び／又は処置するための方法において使用され得る。開示される化合物は、免疫応答を阻害し、それによって自己免疫疾患の発症を予防又は遅延させるのに有用であり得る。自己免疫性疾患は、関節疼痛、抗核抗体陽性、頬骨発疹、又は円板状発疹によって特徴付けられ得る。自己免疫疾患は、皮膚、筋肉組織、及び／又は結合組織に関連し得る。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、皮膚、筋肉組織、及び／又は結合組織の症状によって個体において証明されない。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、全身性である。自己免疫疾患としては、リウマチ性関節炎（ＲＡ）、自己免疫性膵炎（ＡＩＰ）、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）、Ｉ型真性糖尿病、多発性硬化症（ＭＳ）、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、硬化性胆管炎、全身性発症性関節炎、過敏性腸疾患（ＩＢＤ）、強皮症、シェーグレン病、白斑、多発性筋炎、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、クローン病及び潰瘍性結腸炎を含む炎症性腸疾患、自己免疫性肝炎、下垂体機能低下症、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、自己免疫皮膚疾患、ブドウ膜炎、悪性貧血、並びに副甲状腺機能低下症が挙げられるが、これらに限定されない。自己免疫疾患としては、多発性血管炎重複症候群、川崎病、類肉腫症、糸球体腎炎、及び寒冷症も挙げられるが、これらに限定されない。

【００８８】

いくつかの実施形態では、開示される化合物は、炎症性障害を治療するために使用され得、且つ／又は免疫応答は、炎症性障害に関連する。本明細書で使用される場合、「炎症性障害」という用語は、自己免疫疾患、並びに公知の自己免疫成分を伴わない炎症性状態（例えば、アテローム性動脈硬化症、喘息など）を包含し得る。更なる態様では、免疫応答を阻害することは、炎症性障害の１つ以上の症状を緩和又は緩和し得る。免疫応答を阻害することは、炎症性障害を治療するため、且つ／又は炎症性障害の発症を予防若しくは遅延させるために有用であり得る。炎症性障害としては、限定されないが、非関節リウマ

チ、腎線維症、及び肝線維症が挙げられ得る。炎症性障害は、界面皮膚炎であり得る。境界面皮膚炎は、扁平苔癬、苔癬状発疹、扁平苔癬様角化症、線状苔癬、慢性苔癬、多形性紅斑、固定薬疹、苔癬状粃糠疹、光毒性皮膚炎、放射線皮膚障害、ウイルス性発疹、皮膚筋炎、二次梅毒、硬化性苔癬、菌状息肉症、水疱性類天疱瘡、黄色ブドウ球菌苔癬、多孔性角化症、慢性萎縮性先端皮膚炎、及び退行性メラノーマのうちの１つ以上であり得る。炎症性障害は、アトピー性皮膚炎（湿疹）などの皮膚障害、薬物誘発性肝臓及び／又は膵臓炎症などの無菌性炎症状態、炎症肝疾患、及び／又は炎症膵臓障害であり得る。

【００８９】

ＨＰＫ１阻害に対する所与の癌の感受性は、限定されるものではないが、原発性又は転移性の腫瘍負荷の減少（軽度、部分的、又は完全な退縮）、末梢血液像の変化、血中のホルモン又はサイトカイン濃度の変化、腫瘍負荷のなる増加の阻害、患者内の病気の安定化、病気に関連するバイオマーカー又は代用マーカーの評価、患者内の全生存期間の延長、患者内の無増悪生存期間の延長、患者内の無病生存期間の延長、患者内の生活の質の改善、又は病気の共存症の調節（例えば、限定されるものではないが、疼痛、カヘキシア、可動化、入院期間、末梢血液像の変化、体重減少、創傷治癒、発熱）の測定によって、評価することができる。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ又はＶの化合物の薬物動態プロファイルにおける有意な改善は、それによって得ることができ、インビボ半減期（ｔ／２）、最大治療効果における濃度（Ｃｍａｘ）及び用量応答曲線下面積（ＡＵＣ）の増加に関して定量的に表すことができる。

【００９０】

種々の実施形態では、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ又はＶ及び関連する式の化合物は、約１０００ｎＭ未満、約５００ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、５００ｎＭ未満、又は１０００ｎＭ未満のＨＰＫ１の阻害についてのＩＣ$_{50}$を示す。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、及び関連する式の化合物は、少なくとも１ｎＭ、少なくとも１０ｎＭ、少なくとも１００ｎＭ、又は少なくとも５００ｎＭのＨＰＫ１の阻害についてのＩＣ$_{50}$を示す。いくつかの実施形態では、範囲は、これらの値の組み合わせである。

【００９１】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの化合物、及び／又はその薬学的に許容される塩は、更なる医薬活性成分の調製のための中間体として使用することができる。医薬は、好ましくは、例えば、活性成分を少なくとも１つの固体、流体及び／若しくは半流動体の担体又は賦形剤と組み合わせることによって、任意に適切な剤形中の単一又は複数の他の活性物質と併せて、非化学的に調製される。

【００９２】

本明細書では、本明細書で開示される少なくとも１つの化合物又はそのプロドラッグ若しくは薬学的に許容される塩（全ての比率でのそれらの混合物を含む）を含み得る、医薬が提供される。医薬は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの１つ若しくは複数の化合物又はその調製物、例えば、医薬組成物若しくは医薬製剤を含み、ＨＰＫ１活性に関連する疾患に罹患している患者の予防、治療、フォローアップ又はアフターケアにおいて、それらの全体的な状態又は生物の特定の領域の状態の病原性改変が少なくとも一時的に確立され得るような方法で使用され得る、医学の分野における任意の薬剤を指し得る。

【００９３】

種々の実施形態では、活性成分は、単独で、又は他の治療と組み合わせて投与され得る。相乗効果は、医薬組成物中に２つ以上の化合物を使用することによって達成することができ、すなわち、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの化合物は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの別の化合物又は異なる構造骨格の化合物のいずれかである、活性成分としての、少なくとも別の薬剤と組み合わせることができる。活性成分は、同時に又は逐次使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＨＰＫ１阻害剤化合物は、１つ以上の追加の治療剤と同時に投与される。いくつかの実施形態では、逐次投与は、約１分、５分、３０分、１時間、５時間、２４時間、４８時間、又は１週間のうちのいずれかの後に、ＨＰＫ１阻害剤又は追加の治療剤を投与することを含む。いくつ

かの実施形態では、ＨＰＫ１阻害剤は、追加の治療剤と同じ投与経路によって投与される。いくつかの実施形態では、ＨＰＫ１阻害剤は、追加の治療剤とは異なる投与経路によって投与され得る。

【００９４】

治療剤としては、限定されないが、抗炎症薬及び／若しくは化学療法若しくは標的療法において従来から使用されている１つ以上の抗腫瘍剤が挙げられ得る。本明細書に開示される化合物又は組成物は、単剤療法として使用されてもよく、又は治療薬と組み合わされてもよい。抗腫瘍剤の例としては、白金化合物、例えばカルボプラチン、シスプラチン、ピコプラチンなど；アルキル化剤、例えばアルトレタミン、カルムスチン、クロランブシル、ミトブロニトール、アパジクオン、パリホスファミドなど；ＤＮＡ改変剤、例えばビスアントレン（bisantrene）、デシタビン、ミトキサントロン、プロカルバジンなど；微小管修飾剤、例えばドセタキセル、エリブリン、パクリタキセル、ビンブラスチンなど；トポイソメラーゼ阻害剤、例えばエトポシド、ラゾキサン、トポテカンなど；抗癌性抗体、例えばブレオマイシン、マイトマイシンＣなど；代謝拮抗剤、例えばカペシタビン、クラドリビンなど；ホルモン又はアンタゴニスト、例えばタモキシフェン、デキサメタゾンなど；サイトカイン、例えばインターフェロンなど；抗体、例えばペンブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、セツキシマブなど、が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９５】

哺乳動物、好ましくはヒトにおける異常な細胞増殖を阻害するため、又は癌を治療するための方法は、放射線療法と組み合わせて、本明細書に開示される式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶの化合物、又はそのプロドラッグ若しくは薬学的に許容される塩のある量を哺乳動物に投与することを含み得、ここで、化合物、塩、又はプロドラッグの量は、放射線療法と組み合わせて、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害するか、又は癌若しくはその症状を治療するのに有効な量である。放射線療法を施すための手技は、当該技術分野において公知であり、これらの手技は、本明細書に記載される併用療法において使用することができる。

【００９６】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療する」、及び「治療すること」という用語は、本明細書に記載される疾患若しくは障害、又はその１つ若しくは複数の症状を逆転させること、緩和すること、その発症を遅延させること、又はその進行を阻害することを指し得る。いくつかの実施形態では、治療は、１つ以上の症状が発生した後に投与される。他の実施形態では、治療は、症状の非存在下で投与される。例えば、症状が発症する前に、（例えば、症状の既往歴を考慮して、又は遺伝的若しくはその他の感受性因子を考慮して）感受性の高い個人に対して治療が施される。また、症状が消散した後も治療を継続し、例えば再発の予防や遅延をすることもある。

【００９７】

本明細書に開示されるのは、治療有効量の本明細書に開示される化合物又はその生理学的に許容される塩若しくはプロドラッグと、任意に治療有効量の治療剤との別々のパックを含む、キットである。キットは、箱、個々のボトル、バッグ、又はアンプルなどの適切な容器と、キットを使用又は適用するための説明書とを含み得る。キットは、例えば、各々が治療有効量の本明細書に開示される化合物並びに／又はその薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物及び立体異性体（全ての比率でのそれらの混合物を含む）と、溶解形態又は凍結乾燥形態の有効量の更なる治療剤とを収容する、別個のアンプルを含み得る。

【００９８】

実験手順

以下の実施例に示されるように、特定の例示的な実施形態では、化合物は、以下の一般的手順に従って調製される。一般的方法は、特定の化合物の合成を示すが、以下の一般的方法、及び当業者に公知の他の方法は、本明細書中に記載されるように、全ての化合物並びにこれらの化合物の各々のサブクラス及び種に適用され得ることが理解される。

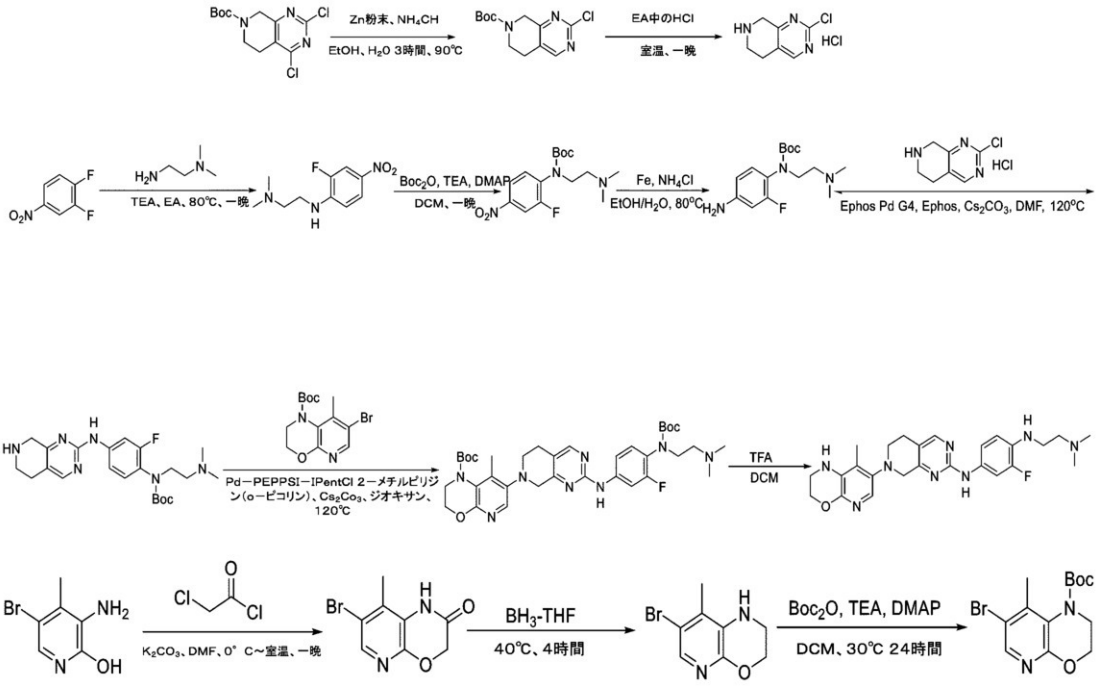
【００９９】
プロセス、スキーム、及び実施例の以下の説明において使用される、記号及び慣行は、現代の科学文献、例えばＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ又はＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙにおいて使用されるものと一致する。
【０１００】
他に示されない限り、全ての温度は℃（摂氏度）で表される。
【０１０１】
使用した全ての溶媒は市販されており、更に精製することなく使用した。反応は、典型的には、窒素の不活性雰囲気下、無水溶媒を用いて行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、一般にシリカゲル６０（粒径０．０３５～０．０７０ｍｍ）を用いて実施した。
【０１０２】
全てのＮＭＲ実験は、プロトンＮＭＲについて４００ＭＨｚでＢｒｕｋｅｒ ４００ ＢＢＦＯプローブを備えたＢｒｕｋｅｒ Ｍｅｒｃｕｒｙ Ｐｌｕｓ ４００ＮＭＲ分光計、又はプロトンＮＭＲについて４００ＭＨｚでＢｒｕｋｅｒ ３００ ＢＢＦＯプローブを備えたＢｒｕｋｅｒ Ｍｅｒｃｕｒｙ Ｐｌｕｓ ３００ＮＭＲ分光計、又はプロトンＮＭＲについて３００ＭＨｚでＢｒｕｋｅｒ ＰＡＢＢＯ ＢＢ－１Ｈ／Ｄ Ｚ ＧＲＤプローブを備えたＢｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ＩＩＩ ４００ＮＭＲ分光計のいずれかで記録した。ほとんどの重水素化溶媒は、典型的には０．０３％～０．０５％ｖ／ｖのテトラメチルシランを含有し、これを参照シグナルとして使用した（１Ｈ及び１３Ｃの両方についてｄ ０．００に設定）。重水素化溶媒にテトラメチルシランが含まれない場合は、非重水素化溶媒の残留ピークを基準信号として使用し、これは、公表されているガイドライン（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，ｖｏｌ．６２，Ｎｏ．２１，１９９７）に従った。
ＬＣ－ＭＳ分析は、以下の２つの機器のいずれか１つで行った。
１．ＵＦＬＣ ２０－ＡＤシステム及びＬＣＭＳ ２０２０ ＭＳ検出器からなるＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－ＭＳ装置。使用したカラムは、Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ ＸＲ－ＯＤＳ、２．２μｍ、３．０×５０ｍｍとした。線形勾配を適用し、２．２分間にわたって９５％Ａ（Ａ：水中０．０５％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ））で開始し、１００％Ｂ（Ｂ：アセトニトリル中０．０５％ＴＦＡ（ＡＣＮ））で終了し、総実行時間は３．６分とした。カラム温度は４０℃、流速は１．０ｍｌ／ｍｉｎとした。ダイオードアレイ検出器を２００～４００ｎｍでスキャンした。質量分析計には、正又は負モードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ＥＳ）を装備した。質量分析計を、スキャン時間０．６秒でｍ／ｚ９０～９００の間でスキャンした。
２．大気圧化学イオン化（ＡＰＣＩ）又はエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）のいずれかを使用する、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ製のＡｇｉｌｅｎｔ １２００シリーズ質量分析計。ダイオードアレイ検出器を２００～４００ｎｍでスキャンした。質量分析計を、スキャン時間０．６秒でｍ／ｚ９０～９００の間でスキャンした。カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｃ８、３．５μｍ、４．６×５０ｍｍ、溶媒Ａ：水＋０．１％ＴＦＡ、溶媒Ｂ：ＡＣＮ＋０．１％ＴＦＡ、流速：２ｍＬ／分、勾配：０分：５％Ｂ、８分：１００％Ｂ、８．１分：１００％Ｂ、８．５分：５％Ｂ、１０分：５％Ｂ又はＬＣ／ＭＳ ｗａｔｅｒｓ ＺＭＤ（ＥＳＩ）。
【０１０３】
ＨＰＬＣデータは、ＳＨＩＭＡＺＵ ＬＣ－ＭＳ装置から、又はカラム（ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ８、３．５μｍ、４．６×５０ｍｍ）及び２つの移動相（移動相Ａ：水＋０．１％ＴＦＡ；１１００移動相Ｂ：ＡＣＮ ＋ ０．１％ ＴＦＡ）を用いるＡｇｉｌｅｎｔ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ製のＡｇｉｌｅｎｔ １１００シリーズＨＰＬＣを用いて得た。流速は、２ｍＬ／分であった。勾配法は、０分：５％ Ｂ、８分：１００％ Ｂ、８．１分：１００％ Ｂ、８．５分：５％ Ｂ、１０分：５％ Ｂ（別段の指示がない限り）であった。

【０１０４】

一般に、本明細書に記載の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶ及び関連する式による化合物は、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。そのような出発物質が市販されていない場合、それらは標準的な合成手技によって調製することができる。一般に、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶ及び関連する式の任意の個々の化合物についての合成経路は、各分子の特定の置換基に依存し、このような要因は、当業者によって理解される。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ若しくはＶ及び関連する式の化合物を調製するために、実施例において以下に記載される以下の一般的方法及び手順を用いることができる。以下のスキームに示される反応条件（例えば、温度、溶媒、又は共試薬）は、例としてのみ示されており、限定するものではない。典型的な又は好ましい実験条件（すなわち、反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒など）が示されている場合、別段の記載がない限り、他の実験条件も使用することができることが理解される。最適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒によって変化し得るが、このような条件は、型どおりの最適化手順を使用して、当業者によって決定され得る。全ての保護及び脱保護方法については、Ｐｈｉｌｉｐ Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ，「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ」，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４ ａｎｄ，Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐｅｔｅｒ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ １９９９を参照されたい。

実施例１：化合物１の合成Ｎ１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンゼン－１，４－ジアミン

【化３２】



【０１０５】

Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－４－ニトロアニリン：１，２－ジフルオロ－４－ニトロベンゼン（３．００ｇ、１７．９１ｍｍｏｌ）及び（２－アミノエチル）ジメチルアミン（１．７０ｇ、１８．３２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ｛トリエチルアミン｝（５．４９ｍＬ、３７．５５ｍｍｏｌ）のＡｃＯＥｔ｛酢酸エチル｝（１００．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ｛石油エーテル｝：ＡｃＯＥｔ＝７：３）で溶出して、Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－４－ニトロアニリン（３．７７ｇ、９０．９％）を黄色の油として得た。

【０１０６】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）カルバメート：Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－４－ニトロアニリン（３．６７ｇ、１５．８５ｍｍｏｌ）及び（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（１７．２５ｍＬ、７６．６１ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ｛４－ジメチルアミノピリジン｝（２００．００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（６．３０ｍＬ、４３．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ｛ジクロロメタン｝溶液（５０．００ｍＬ）を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）カルバメート（５．００ｇ、９６．４％）を黄色の油状物として得た。

【０１０７】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）カルバメート（４．９０ｇ、１４．９７ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_4$Ｃｌ（４．００ｇ、７４．０３ｍｍｏｌ）及びＦｅ（４．００ｇ、７０．１９ｍｍｏｌ）水（３２．００ｍＬ）及びＥｔＯＨ（４８．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：９９）で溶出してｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート（２．００ｇ、６．５０ｍｍｏｌ、４３．４％）をオフホワイトの固体として得た。

【０１０８】

ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２，４－ジクロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２０．００ｇ、６２．４６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（４００．００ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（２２．００ｇ、３１９．６７ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_4$ＯＨ（２４．００ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、９０℃で１５時間撹拌した。反応物を冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、酢酸エチル（ＥＡ）：ＰＥ＝１：３で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１３．００ｇ、７７．２％）を淡黄色の油として得た。

【０１０９】

２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．００ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）、ＨＣｌ（ｇ）中のＥＡ（１０．００ｍＬ、４０．００ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＡｃ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。濾液を減圧下で濃縮して、２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン塩酸塩（７００ｍｇ、９８％）を黄色の固体として得た。

【０１１０】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－［２－フルオロ－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート（３００．００ｍｇ、０．９８ｍｍｏ

ｌ）及び２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン塩酸塩（２５２．００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）及びＥｐｈｏｓ（４６．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_4$（５４．００ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９８０．００ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ｛Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド｝（６．００ｍＬ）溶液を、窒素雰囲気下、１２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－［２－フルオロ－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］カルバメート（２７０．００ｍｇ、５０．９％）を黄色の固体として得た。

【０１１１】

７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン：３－アミノ－５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－オール（１００．００ｇ、４６７．９０、１．０当量）及びK_2CO_3（２０５．００ｇ、１４０９．１９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルメタンアミド（ＤＭＦ）（６００．００ｍＬ）撹拌混合物に、クロロアセチルクロリド（１．２２ｇ、１０．２９４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を氷冷水（３．００Ｌ）に注ぎ、１５分間撹拌した。固体を濾過し、真空下で乾燥させて、７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（１１０ｇ、粗生成物）を灰色の固体として得た。

【０１１２】

７－ブロモ－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン：７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（１１０．００ｇ、４２４．１９ｍｍｏｌ）及びBH_3テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５５０．００ｍＬ、５５０．００ｍｍｏｌ、１Ｍｏｌ／Ｌ）の混合物を窒素雰囲気下、４０℃で４時間撹拌した。得られた混合物をＭｅＯＨ（約５５０ｍＬ）で０℃にて慎重にクエンチした。混合物にＨＣｌ（２Ｍ、５５０ｍＬ）を撹拌しながら添加した。溶液を室温で約３０分間撹拌した。得られた混合物を半分の体積に濃縮し、Na_2CO_3（水溶液）によってｐＨ＝７～８に調整した。最終溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（６５．００ｇ、粗生成物）を褐色の固体として得た。

【０１１３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（５９．００ｇ、２３９．５３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１０７．８３ｍＬ、７３６．９４ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（６．４０ｇ、４９．７７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３５０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（１５０．００ｍＬ）中のBoc_2O（１６９．３０ｇ、７３６．９４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、３０℃で一晩撹拌し（ＬＣＭＳで約７０％変換）、次いで、ＴＥＡ（５３．９１５ｍＬ、３６８．４７ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（８４．６５ｇ、３６８．４７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、３０℃で更に７時間撹拌した。得られた混合物に水を添加した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６７．００ｇ、７９．７％）を黄色の固体として得た。

【０１１４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－［２－フルオロ－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］カルバメート（２００．００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３０５．００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４０．００ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４５０．００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍｌ）溶液を窒素雰囲気下、１２０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０．００ｍｇ、４４．３％）を黄色の固体として得た。

【０１１５】

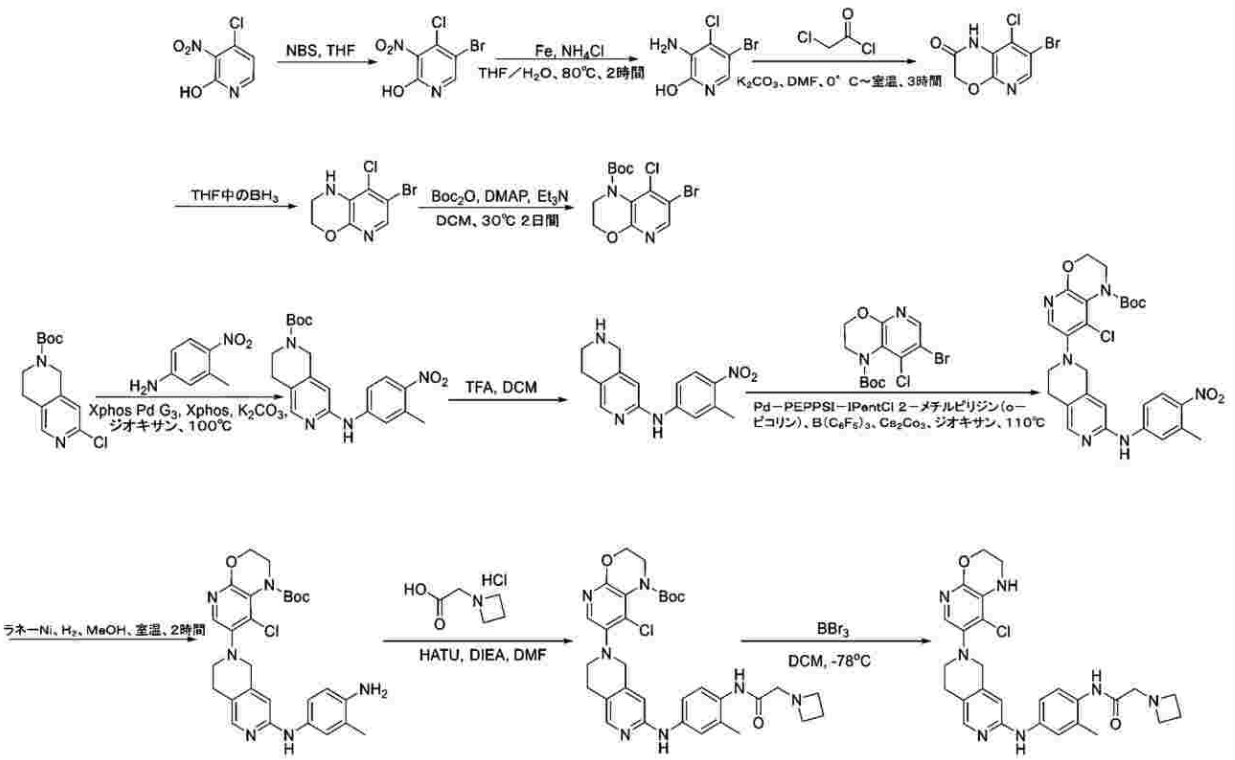
Ｎ１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンゼン－１，４－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０．００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．００ｍＬ）のＤＣＭ（６．０ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をカラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２５％Ｂ～５５％Ｂ、５５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７；実行回数：４回によって精製して、Ｎ１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンゼン－１，４－ジアミン（１８．１０ｍｇ、２２．１％）をオフホワイトの固体として得た。

【０１１６】

ＨＰＬＣ：純度９５．０３％、ＲＴ＝２．２１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７９．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．７８（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，５Ｈ），２．７６（ｓ，１Ｈ），２．５５（ｓ，４Ｈ），２．２９（ｓ，６Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例２：化合物２の合成２（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛４－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－２－メチルフェニル｝アセトアミド

【化３３】



【０１１７】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及び３－メチル－４－ニトロアニリン（２７１．８４ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｘｐｈｏｓ（１４６．４４ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（１３０．０１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４２３．６３ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（６：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３３０．００ｍｇ、５８．７４％）を黄色の固体として得た。

【０１１８】

Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３３０．００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（１５．００ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（３．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２２０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０１１９】

５－ブロモ－４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール：４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（７５．００ｇ、４０８．２１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７００．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）（８９．８８ｇ、４８９．８５

ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＰＥ：ＥＡ＝３：１でスラリー化して精製した。固体を回収して、５－ブロモ－４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（１１０．００ｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０１２０】

３－アミノ－５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－オール：５－ブロモ－４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（７５．００ｇ、２７０．１５ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（６０．８４ｇ、１０８０．６２ｍｍｏｌ）の水（５００．００ｍＬ）及びＴＨＦ（９００．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｆｅ（７９．６２ｇ、１３５０．７７ｍｍｏｌ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＴＨＦ（１０００ｍＬ）で洗浄した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、３－アミノ－５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－オール（７０．００ｇ、粗生成物）を褐色の固体として得た。

【０１２１】

７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン：３－アミノ－５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－オール（６０．００ｇ、２２８．３４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（９９．４４ｇ、６８５．０２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロアセチルクロリド（４７．７９ｍＬ、５７０．８５ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物を室温で６時間、４０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（３０００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを水（１０００ｍＬ）で洗浄した。濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（４０．００ｇ、粗生成物）を褐色の固体として得た。

【０１２２】

７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン：７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（３５．００ｇ、３５０．００ｍＬ）のＴＨＦ（３５０．００ｍＬ、３５０．００ｍｍｏｌ）中のBH_3溶液をN_2雰囲気下、４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出して、７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（２６．００ｇ、７１．３４％）を白色の固体として得た。

【０１２３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（３４０．００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（８９７．００ｍｇ、３．９０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、トリエチルアミン（０．５７ｍＬ、３．９１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（３４．００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、３０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（

３４０．００ｍｇ、６８．６％）を白色の固体として得た。
【０１２４】
ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（５２０．００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７６５．７３ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１８．００ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１５３．４９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１１９０．５０ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１１０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、１２．１４％）を黄色の固体として得た。
【０１２５】
ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１０．００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（２０．０４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４０．００ｍｇ、粗生成物）を白色の固体として得た。
【０１２６】
ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６５．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び２－（アゼチジン－１－イル）酢酸塩酸塩（３６．７３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（９３．１１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４７．４６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、４０℃で６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、５９．４０％）を黄色の固体として得た。
【０１２７】

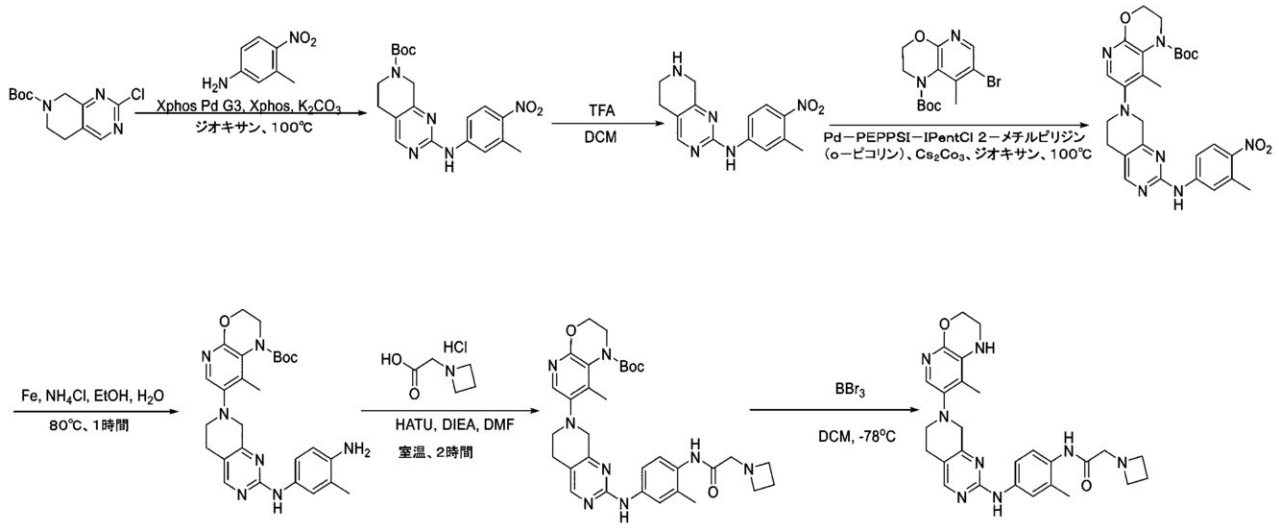
２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛４－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－２－メチルフェニル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＣＭ（０．４０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）中のＢＢｒ$_3$を少量ずつ－７８℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－７８℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣカラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．０５％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で５５％Ｂ～８５％Ｂ、８５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回によって精製して、２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛４－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－２－メチルフェニル｝アセトアミド（７．３０ｍｇ、０２０．２３％）を白色の固体として得た。

【０１２８】

ＨＰＬＣ：純度９９．５９％、ＲＴ＝２．１４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５２０．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ９．０３（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），６．１０（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，４Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ）。

実施例３：化合物３の合成２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド

【化３４】



【０１２９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボ

キシレート（８００．００ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）及び３－メチル－４－ニトロアニリン（５９０．００ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｘ－ＰＨＯＳ（２９０．００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１２６１．００ｍｇ、８．６７ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（２５７．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．００ｇ、８９．８％）を黄色の固体として得た。

【０１３０】

Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９８０．００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（４．００ｍＬ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。反応物を２５℃で$NaHCO_3$（水溶液）で希釈した。得られた混合物をＥＡ（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７００．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０１３１】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７００．００ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（１．９０ｇ、５．５４ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１３０．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝１：１で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７００．００ｍｇ、８０．０％）を黄色の固体として得た。

【０１３２】

７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６８０．００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）及びＦｅ（２２５．００ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（９．００ｍＬ）撹拌混合物に、H_2O（６．００ｍＬ）中のNH_4Cl（２７６．００ｍｇ、５．１１ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ

，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、９３．５％）を黄色の固体として得た。

【０１３３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び２－（アゼチジン－１－イル）酢酸塩酸塩（８２．２１ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（３４９．３５ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（７９．１４ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０．００ｍｇ、６７．８％）を黄色の固体として得た。

【０１３４】

２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＣＭ（１．００ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）中のBBr_3を－７８℃で滴下した。得られた混合物を－２０℃で$NaHCO_3$（水溶液）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂ～２７％Ｂ、２７％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．７）によって精製して、２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド（１７．１０ｍｇ、１１．９％）を白色の固体として得た。

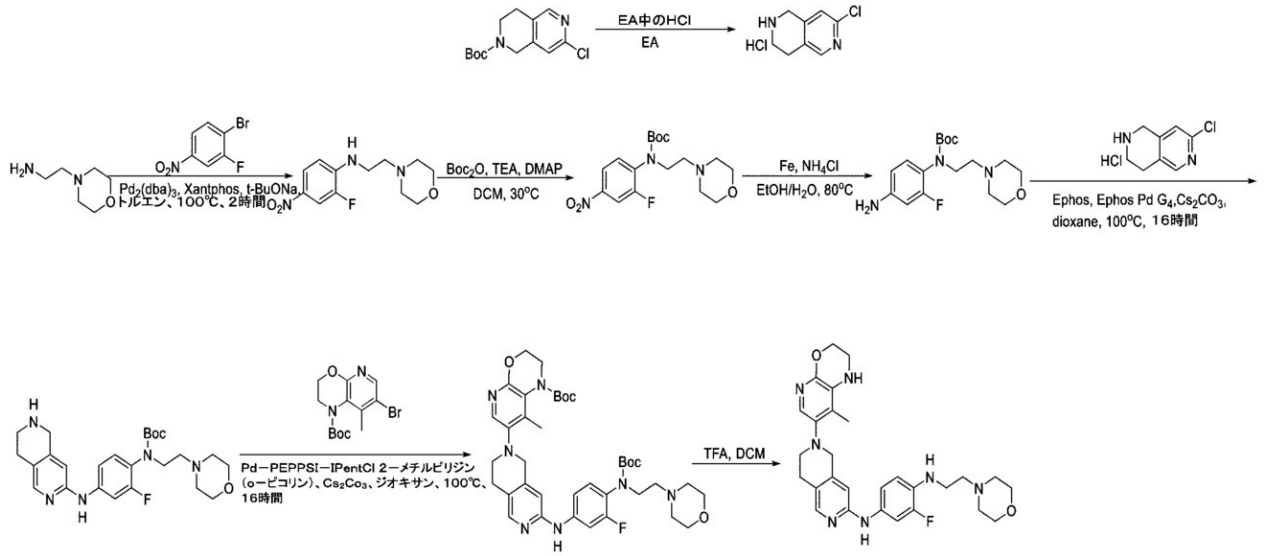
【０１３５】

ＨＰＬＣ：純度９７．３４％、ＲＴ＝２．２９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０１．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　９．４０（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，６Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，４Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．１１－１．９５（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｓ，４Ｈ）。

実施例４：化合物４の合成　２－フルオロ－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テト

ラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン

【化３５】



【０１３６】

２－フルオロ－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン：１－ブロモ－２－フルオロ－４－ニトロベンゼン（６．４０ｇ、２９．０９ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－（モルホリン－４－イル）エタン－１－アミン（３．８０ｇ、２９．１９ｍｍｏｌ）のトルエン（１００．００ｍＬ）撹拌溶液に、$Pd_2(dba)_3$（２．７０ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（３．４０ｇ、５．８２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（８．４０ｇ、７８．６７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中５％ＥＡで溶出して、２－フルオロ－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン（６．４０ｇ、７８．３％）を黄色の固体として得た。

【０１３７】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：２－フルオロ－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン（６．２０ｇ、２２．２３ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１５．００ｇ、６５．２９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００．００ｍＬ）撹拌溶液に、トリエチルアミン（９．６２ｍＬ、６５．７２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（５６３．００ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、３０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中３０％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（７．２０ｇ、８７．７％）を黄色の固体として得た。

【０１３８】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（７．００ｇ

、１８．９５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３．００ｍＬ）及び水（２．００ｍＬ）撹拌溶液に、NH_4Cl（４．００ｇ、７４．０３ｍｍｏｌ）及びＦｅ（５．３０ｇ、８９．９１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。固体を濾別した。濾液を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（６．５０ｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０１３９】

７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（８００．００ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）のＥＡ（１６．００ｍＬ、６４．００ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン塩酸塩（５６０．００ｍｇ、粗生成物）を白色の固体として得た。

【０１４０】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛２－フルオロ－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（９１３．００ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）及び７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン塩酸塩（４６０．００ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｅｐｈｏｓ　Ｐｄ　G_4（２１０．００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Ｅｐｈｏｓ（１２６．００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１４７７．００ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。反応物を室温で水によりクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（４：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛２－フルオロ－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（６５０．００ｍｇ、６０．１％）を黄色の固体として得た。

【０１４１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛２－フルオロ－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（２５０．００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８５．００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４６．００ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３５６．００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍｌ）溶液を窒素雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝６：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル

}－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、２５．７％）を黄色の固体として得た。

【０１４２】

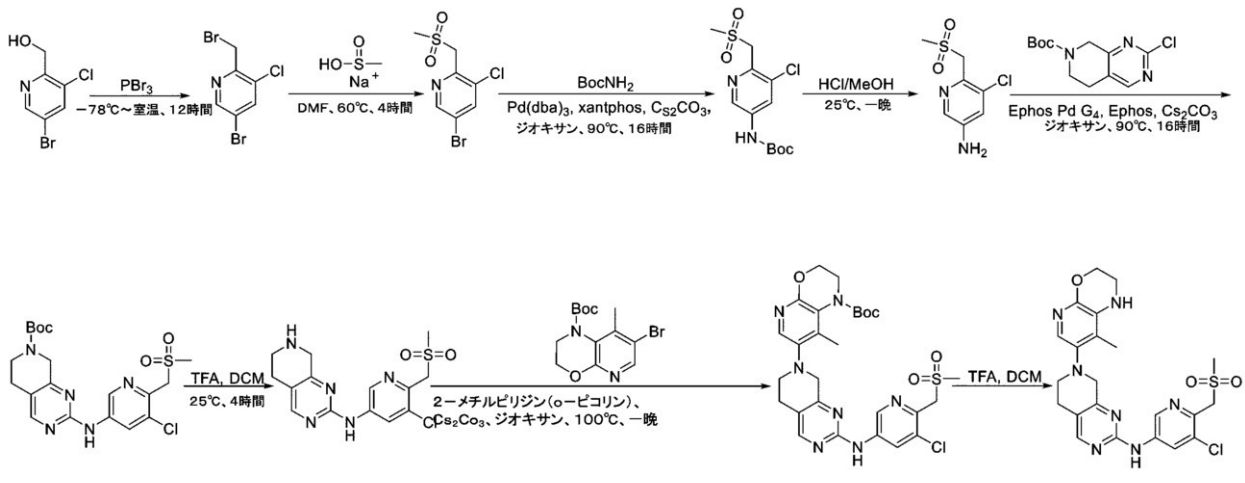
２－フルオロ－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２６％Ｂ～５６％Ｂ、５６％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７によって精製した。これにより、２－フルオロ－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン（３０．４０ｍｇ、４８．５％）を黄色の固体として得た。

【０１４３】

ＨＰＬＣ：純度９９．５１％、ＲＴ＝３．２６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５２０．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ７．８６（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｍ，Ｊ＝８．６，２．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝９．７，８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．６Ｈｚ，４Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）。

実施例５：化合物５の合成 ５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン

【化３６】



【０１４４】
５－ブロモ－２－（ブロモメチル）－３－クロロピリジン：５－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）メタノール（１．００ｇ、３．９６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）撹拌混合物に、ｐＢＲ$_3$（０．５１ｍＬ、５．１５ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。次いで、混合物を室温に温め、室温で１２時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、５－ブロモ－２－（ブロモメチル）－３－クロロピリジン（４４６．００ｍｇ、３８．１％）を黄色の油状物として得た。

【０１４５】
５－ブロモ－３－クロロ－２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン：５－ブロモ－２－（ブロモメチル）－３－クロロピリジン（４００．００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム（２８１．２６ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、６０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、５－ブロモ－３－クロロ－２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン（３８０．００ｍｇ、９４．９％）を黄色の固体として得た。

【０１４６】
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］カルバメート：５－ブロモ－３－クロロ－２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン（３７０．００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（２１０．７５ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．５０当量）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１０９．８３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１３３．１９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（７８１．５６ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。窒素雰囲気下、９０℃で１６時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］カルバメート（４２０．００ｍｇ、９０．３％）を黄色の固体として得た。

【０１４７】
５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ｍピリジン－３－イル］カルバメート（４１０．００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ中のＨＣｌ（２０．００ｍＬ、４Ｍ）混合物を、２５℃で。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－アミン（３６０．００ｍｇ、粗生成物）を褐色の固体として得た。

【０１４８】
ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－アミン（３００．００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３６４．００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）溶液に、Ｅｐｈｏｓ（１５２．００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（９２５．００ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_4$（１３１．００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃

縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２４：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、２５．５％）を黄色の固体として得た。

【０１４９】

５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で４時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（１００．００ｍｇ、８１．５％）を黄色の固体として得た。

【０１５０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（１００．００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８６．００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２３．００ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１６９．００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（６：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４５．００ｍｇ、２１．８％）を黄色の固体として得た。

【０１５１】

５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４０．００ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で４時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝７に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１８％Ｂ～４８％Ｂ

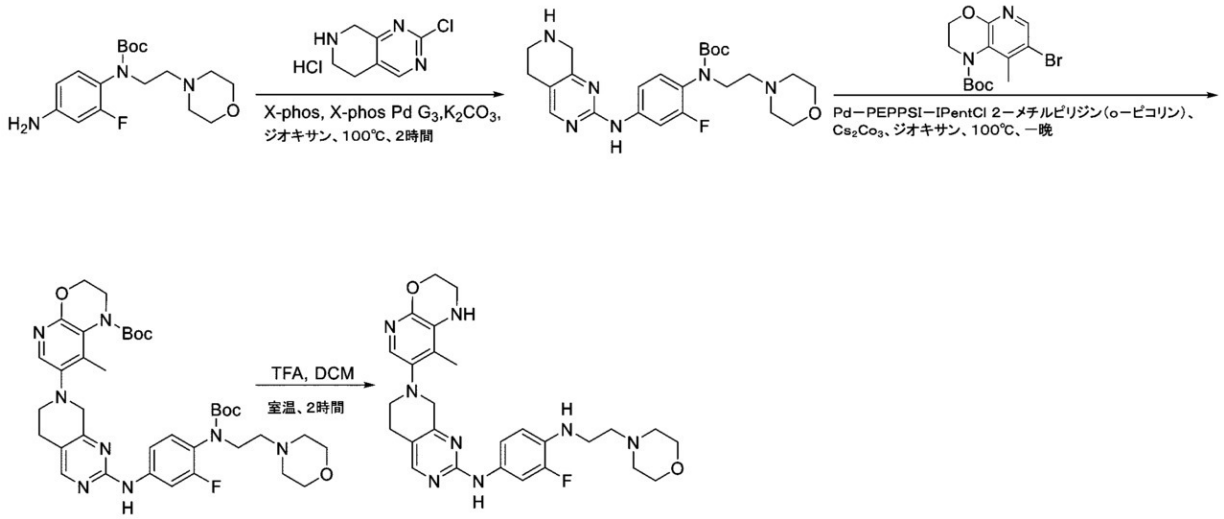
、４８％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、５－クロロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン（４．６０ｍｇ、１８．１％）を白色の固体として得た。

【０１５２】

ＨＰＬＣ：純度９７．６９％、ＲＴ＝２．６３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），４．３０－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例６：化合物６の合成 ２－フルオロ－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン

【化３７】



【０１５３】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－フルオロ－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（４００．００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（２６７．００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＥＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ$_4$（７６．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、Ｅｐｈｏｓ（６３．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．２０ｇ、３．５０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中１５％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－フルオロ－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（３４０．００ｍｇ、５３．６％）をオフホワイトの固体として得た。

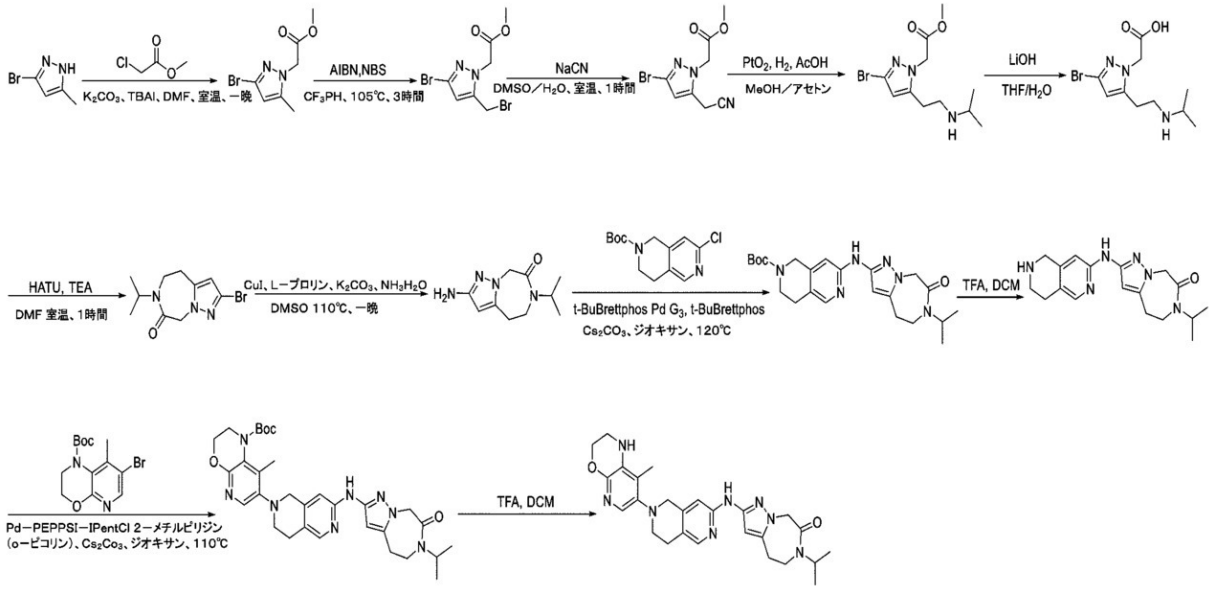
【０１５４】
ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－フルオロ－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（３２０．００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６７．００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５７．００ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６６４．００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、３．２５当量）をN_2雰囲気下、少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、１００％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８０．００ｍｇ、６０．４％）を黄色の固体として得た。

【０１５５】
２－フルオロ－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０．００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、N_2雰囲気下、０℃でＴＦＡ（１．００ｍＬ）を滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２６％Ｂ～５６％Ｂ、５６％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－フルオロ－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン（３７．６０ｍｇ、１９．５％）を黄色の固体として得た。

【０１５６】
ＨＰＬＣ：純度９０．０２％、ＲＴ＝２．１７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５２１．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．２８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７４－６．６２（ｍ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．７７（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，６．３Ｈｚ，４Ｈ），２．７６（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例７：化合物７の合成　２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン

【化３８】



【０１５７】

メチル２－（３－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート：

３－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール（２０．００ｇ、１１８．０１ｍｍｏｌ）、ヨウ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（ＴＢＡＩ）（２．４０ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３１．１０ｇ、２１３．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２００．００ｍＬ）撹拌溶液に、メチル２－クロロアセテート（２０．３０ｇ、１７７．７０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を水（１．５Ｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１Ｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中３０％ＥＡで溶出して、メチル２－［３－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（２９．００ｇ、９８．５％）。

【０１５８】

メチル２－［３－ブロモ－５－（ブロモメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート：メチル２－（３－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（２５．００ｇ、１０７．２７ｍｍｏｌ）及びＮＢＳ（２０．１０ｇ、１０７．２７ｍｍｏｌ）の$PhCF_3$（５００．００ｍＬ）撹拌溶液に、２－［（１Ｚ）－２－（１－シアノ－１－メチルエチル）ジアゼン－１－イル］－２－メチルプロパンニトリル（１８．５４ｇ、１０７．２７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１０５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１Ｌ）で希釈し、ＤＣＭ（３×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝８：１で溶出して、メチル２－［３－ブロモ－５－（ブロモメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（２２．００ｇ、４６．８５％）。

【０１５９】

メチル２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート：メチル２－［３－ブロモ－５－（ブロモメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（２２．００ｇ、５０．２５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２００．００ｍＬ）撹

拌溶液に、シアン化ナトリウム（３．７７ｇ、７５．３８ｍｍｏｌ）及び水（４．００ｍＬ、２１９．７６ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を$FeSO_4$（水溶液）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝７：１で溶出し、濃縮して、メチル２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（８．５０ｇ、５７．０１％）を黄色の固体として得た。

【０１６０】

メチル２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート：メチル２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（２０．００ｇ、５８．０８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０．００ｍＬ）及びアセトン（１２．５０ｍＬ）撹拌混合物に、ジオキソ白金（６．００ｇ、２５．１０ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（６０．００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）を窒素下、室温で滴下した。得られた混合物を水素雰囲気下（１１．７１ｇ、５８０７．６８ｍｍｏｌ）、室温で１．５時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出して、メチル２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（１３．００ｇ、６４．９９％）を黄色の固体として得た。

【０１６１】

２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸：メチル２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（７．００ｇ、５８．０７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００．００ｍＬ）撹拌混合物に、水（２００．００ｍＬ）中のＬｉＯＨ（５．１３ｇ１１６．１４ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物をＨＣｌ（６Ｎ）でＰＨ＝５～６に調整し、減圧下で濃縮して、２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（３０．００ｇ、粗生成物）を白色の固体として得て、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【０１６２】

２－ブロモ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：

２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（２５．００ｇ、７４．２４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２９．７１ｇ、７４．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（１６．２９ｍＬ、１１１．３５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１Ｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２：１（３０ｍＬ）でスラリー化し、固体を濾過して、２－ブロモ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１１．７０ｇ、５４．５５％）を白色の固体として得た。

【０１６３】

２－アミノ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１．００ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）及びNH_3-H_2O（２．００ｍＬ、７５９．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＣｕＩ（１３９．００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、Ｌ－プロリン（１６８．００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）及びK_2

CO_3（１００８．００ｍｇ、６．９３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、封管を使用して１１０℃で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分間で１０％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）で、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、２－アミノ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３８０．００ｍｇ、５２．７％）を黄色の固体として得た。

【０１６４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：２－アミノ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３３０．００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４６８．４２ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、ＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_4（１４５．５５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、Ｅｐｈｏｓ（８４．７４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１５４８．８４ｍｇ、４．５２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１２０℃で３時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中９１％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、２９．９％）を白色の固体として得た。

【０１６５】

６－（プロパン－２－イル）－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、１．００当量）のＤＣＭ（２．４０ｍＬ）撹拌溶液に、N_2雰囲気下、ＴＦＡ（０．８０ｍＬ）を少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を$NaHCO_3$（５０ｍＬ）でｐＨを１０に調整し、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮して、６－（プロパン－２－イル）－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１４０．００ｍｇ、粗生成物）を褐色の固体として得た。

【０１６６】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（７－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－（プロパン－２－イル）－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１１０．００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２２１．７０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２８．２９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO

$_3$（３２９．１４ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中７５％ＥｔＯＡｃで溶出して、粗生成物を得た。粗生成物をＣ１８フラッシュカラムによって再精製し、水中５５％ＡＣＮで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（７－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、５７．４％）を褐色の油として得た。

【０１６７】

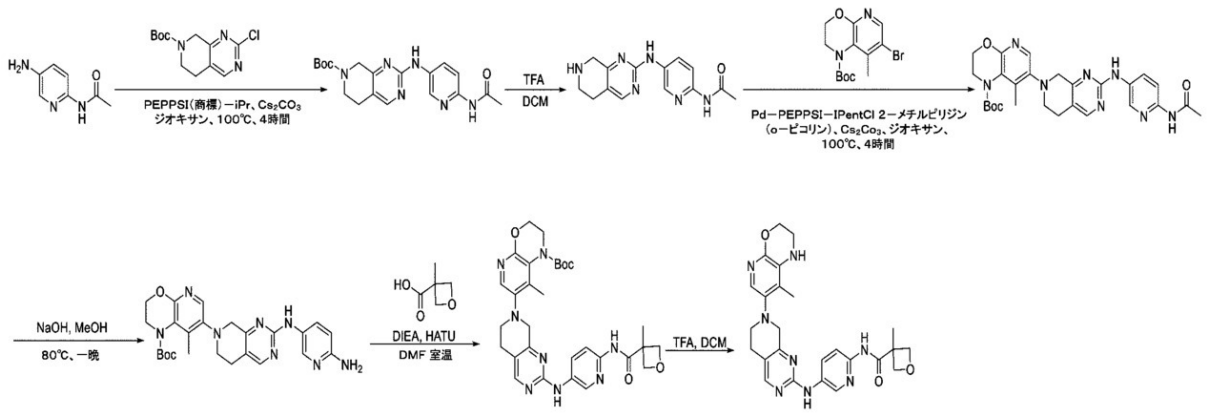
２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（７－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート１１５．００ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５０ｍＬ）撹拌溶液に、N_2雰囲気下、ＴＦＡ（０．５０ｍＬ）を少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２５％Ｂ～５５％Ｂ、５５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（２４．３０ｍｇ、２４．７０％）を白色の固体として得た。

【０１６８】

ＨＰＬＣ：純度９６．１７％、ＲＴ＝２．４４５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８９．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．９９（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），５．４９（ｓ，１Ｈ），４．９０（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｍ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），３．０７（ｓ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

実施例８：化合物８の合成 ３－メチル－Ｎ－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝オキセタン－３－カルボキサミド

【化３９】



【０１６９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１０３７．００ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）及びＮ－（５－アミノピリジン－２－イル）アセトアミド（５００．００ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＰＥＰＰＳＩ（商標）－ＩＰｒ（２６９．００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２１５０．００ｍｇ、６．２７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：９）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－アセトアミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７４０．００ｍｇ、６１．３％）を黄色の固体として得た。

【０１７０】

Ｎ－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－アセトアミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７２０．００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（３．００ｍＬ）のＤＣＭ（９．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。混合物をＮａＯＨ（水溶液）でｐＨ１２に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］アセトアミド（２８０．００ｍｇ、５２．６％）を黄色の固体として得た。

【０１７１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－アセトアミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］アセトアミド（２６０．００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４０２．００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８１．００ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６２７．００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１３．００ｍｌ）溶液を窒素雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８：２）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－アセトアミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピ

リド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４６０．００ｍｇ、９４．４％）を黄色の固体として得た。

【０１７２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－アミノピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－アセトアミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４２０．００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（３３０．００ｍｇ、７．８４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、８０℃で１０時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中H_2O／ＭｅＣＮ、１０分間で１０％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）で、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－アミノピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８０．００ｍｇ、７２．４％）をオフホワイトの固体として得た。

【０１７３】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［６－（３－メチルオキセタン－３－アミド）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－アミノピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０．００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）（０．２９ｍＬ、１．５６ｍｍｏｌ）、３－メチルオキセタン－３－カルボン酸（３３．００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７．００ｍＬ）撹拌溶液に、ヘキサフルオロフォスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム（ＨＡＴＵ）（３５５．００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を室温で水によりクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（３：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［６－（３－メチルオキセタン－３－アミド）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、６１．５％）を黄色の固体として得た。

【０１７４】

３－メチル－Ｎ－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝オキセタン－３－カルボキサミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［６－（３－メチルオキセタン－３－アミド）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ

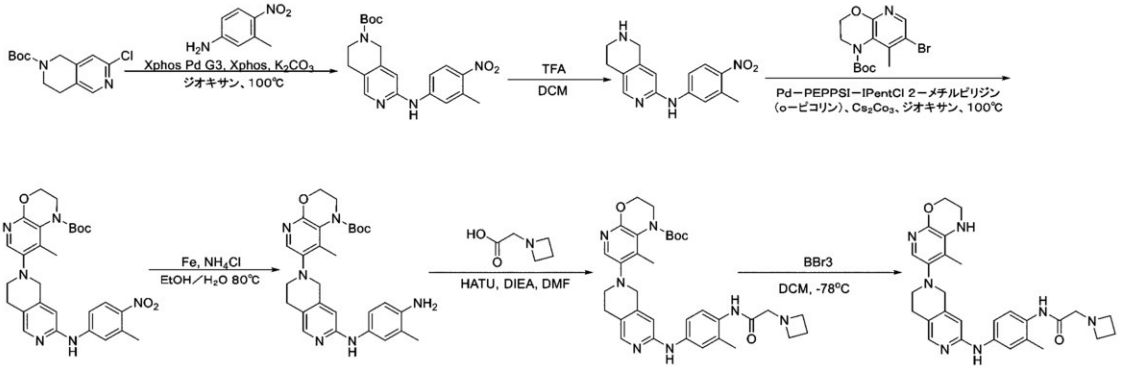
ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３％Ｂ～２５％Ｂ、２５％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ、ＲＴ１（分）：７．４）によって精製した。これにより、３－メチル－Ｎ－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝オキセタン－３－カルボキサミド（１３．４０ｍｇ、９．２％）を黄色の固体として得た。

【０１７５】

ＨＰＬＣ：９８．３８％純度、ＲＴ＝２．４７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８９．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．８４（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１１（ｍ，３Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．００（ｓ，３Ｈ）。

実施例９：化合物９の合成　２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド

【化４０】



【０１７６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（８００．００ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）及び３－メチル－４－ニトロアニリン（５４３．６９ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｘ－ＰＨＯＳ（２９２．８８ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$（２６０．０１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$（８４７．２７ｍｇ、５．８４ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（５８０．００ｍｇ、５１．１１％）を黄色の油状物として得た。

【０１７７】

Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレ

ート（５８０．００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝７に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（４００．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油として得た。

【０１７８】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（１８０．００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２１３．２６ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５４．４８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４２２．５４ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１００）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０．００ｍｇ、３１．２５％）を黄色の固体として得た。

【０１７９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０．００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＦｅ（５６．７４ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６．００ｍＬ）及びH_2O（４．００ｍＬ）撹拌溶液に、NH_4Cl（４３．３６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。８０℃で２時間撹拌した後、得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ、粗生成物）を黒色の油として得た。

【０１８０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及び２－（アゼチジン－１－イル）酢酸塩酸塩（４９．５１ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１２５．５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６３．９７

ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、４０℃で６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、８１．８０％）を黄色の固体として得た。

【０１８１】

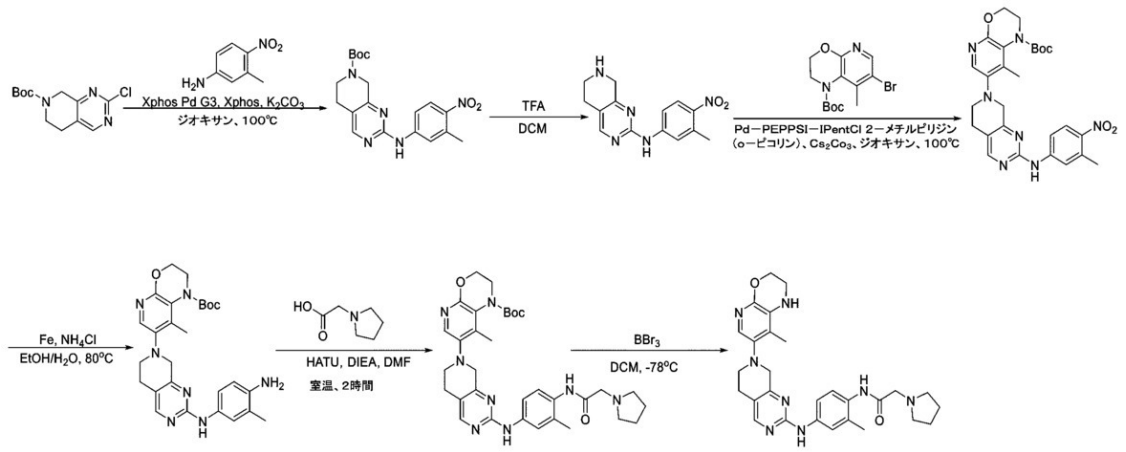
２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＣＭ（０．４０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）中のBBr_3を少量ずつ－７８℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－７８℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣカラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７によって精製して、２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド（１１．４０ｍｇ、１７．７０％）を黄色の固体として得た。

【０１８２】

ＨＰＬＣ：純度９９．４％、ＲＴ＝２．９１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５００．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　９．０３（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，５Ｈ）。

実施例１０：化合物１０の合成Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－２－（ピロリジン－１－イル）アセトアミド

【化４１】



【０１８３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８００．００ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）及び３－メチル－４－ニトロアニリン（５９０．００ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｘ－ＰＨＯＳ（２９０．００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１２６１．００ｍｇ、８．６７ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（２５７．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．００ｇ、８９．８％）を黄色の固体として得た。

【０１８４】

Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９８０．００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（４．００ｍＬ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応物を２５℃で$NaHCO_3$（水溶液）で希釈した。得られた混合物をＥＡ（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７００．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０１８５】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７００．００ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（１．９０ｇ、５．５４ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１３０．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰

囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝１：１で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７００．００ｍｇ、８０．０％）を黄色の固体として得た。

【０１８６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６８０．００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）及びＦｅ（２２５．００ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（９．００ｍＬ）撹拌混合物に、NH_4Cl（２７６．００ｍｇ、５．１１ｍｍｏｌ）及びH_2O（６．００ｍＬ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、９３．５％）を黄色の油状物として得た。

【０１８７】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－メチル－４－［２－（ピロリジン－１－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（８．００ｍＬ）の撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（３８８．１６ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（８７．９３ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル７－［２－（｛３－メチル－４－［２－（ピロリジン－１－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、４３．１％）を黄色の油状物として得た。

【０１８８】

Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－２－（ピロリジン－１－イル）アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－メチル－４－［２－（ピロリジン－１－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＣＭ（０．１０ｍＬ、０．１０ｍｍｏｌ）中のBBr_3を－７８℃で滴下した。混合物を－７８℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下

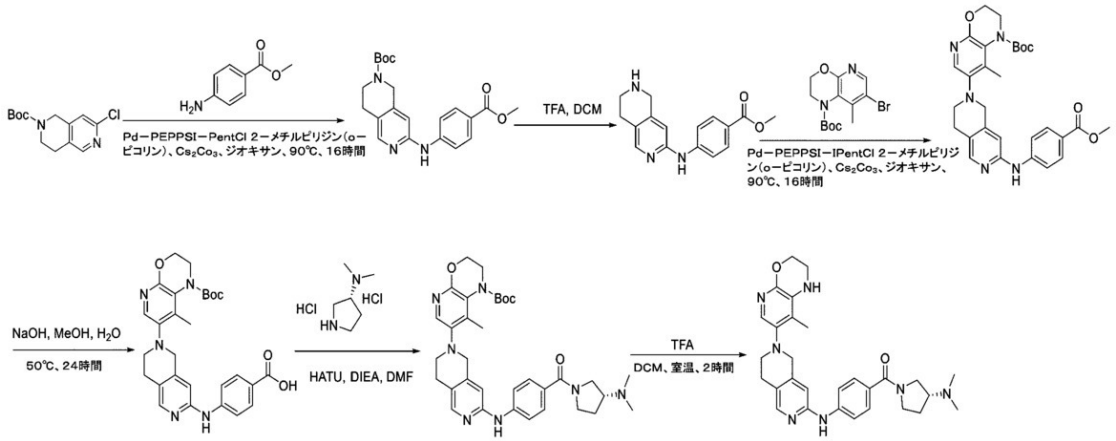
で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂ～２７％Ｂ、２７％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．７）によって精製して、Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－２－（ピロリジン－１－イル）アセトアミド（１２．２０ｍｇ、１９．７％）を黄色の固体として得た。

【０１８９】

ＨＰＬＣ：純度９５．２％、ＲＴ＝２．３９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１５．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　９．４３（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，４Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｐ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，４Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．７７（ｐ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，４Ｈ）。

実施例１１：化合物１１の合成Ｎ－｛４－［（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボニル］フェニル｝－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン

【化４２】



【０１９０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：メチル４－アミノベンゾエート（２３５．００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（９７０．００ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１２５．００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、９０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中９０％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、５３．２３％）を黄色の固体として得た。

【０１９１】
メチル４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ベンゾエート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（２９０．００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５．００ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）で塩基性化し、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡで溶出して、メチル４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ベンゾエート（９０．００ｍｇ、９６．６８％）を黄色の油状物として得た。
【０１９２】
ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：メチル４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ベンゾエート（６０．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８２．００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１４５．００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９．００ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４０．００ｍｇ、２５．０８％）を黄色の固体として得た。
【０１９３】
４－［（６－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］安息香酸：ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１０．００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２．００ｍＬ）及び水（１．００ｍＬ）溶液に、水酸化ナトリウム（２６．００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、４－［（６－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］安息香酸（８５．００ｍｇ、７３．２２％）を黄色の固体として得た。
【０１９４】
ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボニル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：４－［（６－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジ

ン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］安息香酸（８０．００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び（３Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピロリジン－３－アミン二塩酸塩（４３．００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１１２．００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．０８ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、Ｃ１８で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボニル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６０．００ｍｇ、５９．０１％）を黄色の固体として得た。

【０１９５】

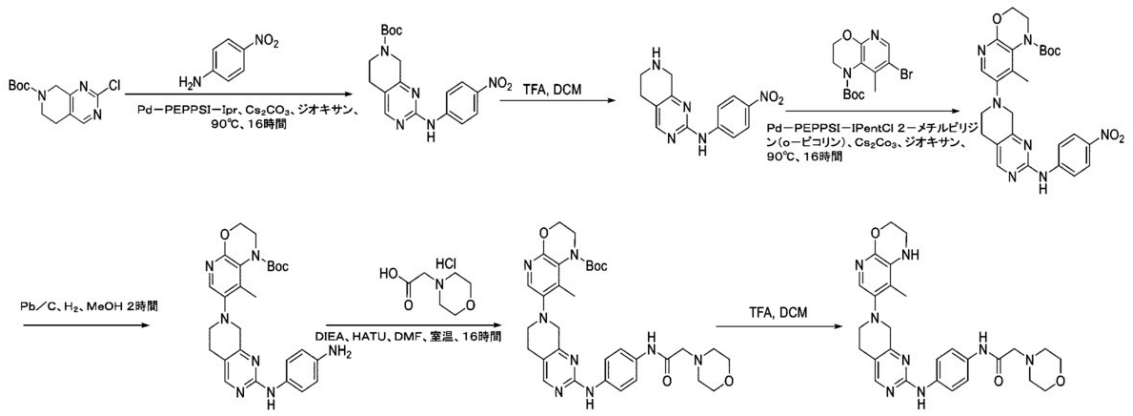
Ｎ－｛４－［（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボニル］フェニル｝－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボニル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６０．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５．００ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濃飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］にし、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．１％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂから５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）、Ｎ－｛４－［（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボニル］フェニル｝－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（１３．１０ｍｇ、３０．７１％）を黄色の固体として得た。

【０１９６】

ＨＰＬＣ：純度９９．７％、ＲＴ＝４．５４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．１５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｍ，６Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．６６（ｓ，１Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ，７Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｓ，１Ｈ）。

実施例１２：化合物１２の合成Ｎ－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド

【化４３】



【０１９７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）及び４－ニトロアニリン（３８３．００ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１５２６．００ｍｇ、４．４５ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９８．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（６：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６５０．００ｍｇ、７７．５７％）を黄色の固体として得た。

【０１９８】

Ｎ－（４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６５０．００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５．００ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝７に塩基性化し、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡで溶出して、Ｎ－（４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４７０．００ｍｇ、９１．８５％）を黄色の固体として得た。

【０１９９】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４７０．００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５９６．００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１１６２．００ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（７５．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－

［（４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０．００ｍｇ、１２．７１％）を黄色の油状物として得た。

【０２００】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０．００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）溶液に、活性炭上のパラジウム（１７．００ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を圧力タンクに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で２時間水素化した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを３０ｍＬのＥＡで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、Ｃ１８によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６０．００ｍｇ、５３．６３％）を黄色の油状物として得た。

【０２０１】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及び２－（モルホリン－４－イル）酢酸（４９．００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（１２６．４４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．０９ｍＬ、０．４７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、Ｃ１８で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、７８．０３％）を黄色の油状物として得た。

【０２０２】

Ｎ－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７５．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５．００ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝７に塩基性化し、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ Ｎ

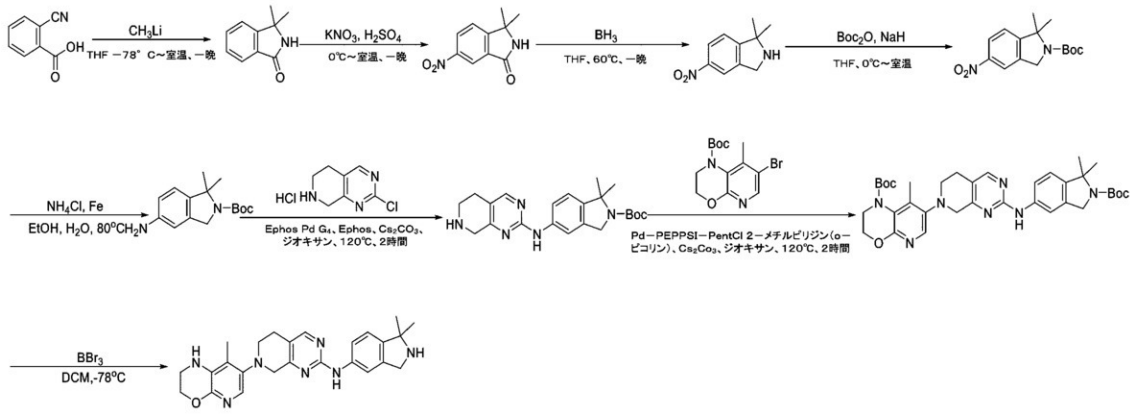
Ｈ４ＨＣＯ３＋０．１％ＮＨ４ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂから５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、Ｎ－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（９．４０ｍｇ、１５．１２％）を黄色の固体として得た。

【０２０３】

ＨＰＬＣ：純度９６．０％、ＲＴ＝１．９７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１７．１５［Ｍ＋Ｈ］＋。１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．６０（ｓ，１Ｈ），９．４５（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１９．３Ｈｚ，８Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，４Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１３：化合物１４の合成　１，１－ジメチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン

【化４４】



【０２０４】

３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン：２－シアノ安息香酸（６．００ｇ、３８．７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＣＨ３Ｌｉ（２５０．００ｍＬ、４００．００ｍｍｏｌ）をＮ２雰囲気下、少量ずつ－７８℃で添加した。得られた混合物をＮ２雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応物をブラインでクエンチし、次いで酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機物を１Ｎ　ＨＣｌ、飽和重炭酸ナトリウム及び水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（２．８０ｇ、４４．８％）を黄色の固体として得た。

【０２０５】

３，３－ジメチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン：３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（２．８０ｇ、１７．３７ｍｍｏｌ）の硫酸（４２．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＫＮＯ３（２．８０ｍＬ）を少量ずつ０℃で添加した。混合物を徐々に室温まで昇温しながら一晩撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、蒸発させて、３，３－ジメチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（３．３０ｇ、９２．１％）を黄色の油状物として得た。

【０２０６】
１，１－ジメチル－５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール：３，３－ジメチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（３．１５ｇ、１５．２８ｍＬ）のＴＨＦ（２０．００ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）中のBH_3溶液を窒素雰囲気下、６０℃で一晩撹拌した。ＮａＯＨ（水溶液）及びＭｅＯＨを混合物に添加し、２時間還流させた。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、１，１－ジメチル－５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール（２．６０ｇ、８３．１％）を黄色の固体として得た。
【０２０７】
ｔｅｒｔ－ブチル１，１－ジメチル－５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート：１，１－ジメチル－５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール（１．３０ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０．００ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（１．３０ｇ、３２．５０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を１時間撹拌した。$(Boc)_2O$（４．４１ｍＬ、１９．５９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温に温め、１時間撹拌した。次いで、２０ｍＬの水を添加することによって反応物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１／１）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１，１－ジメチル－５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート（１．８０ｇ、９１．０％）を黄色の固体として得た。
【０２０８】
ｔｅｒｔ－ブチル５－アミノ－１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル１，１－ジメチル－５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート（２．００ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（２．４０ｇ、４３．９７ｍｍｏｌ）及びＦｅ（２．４０ｇ、４２．１１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１２．００ｍＬ）及び水（８．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル５－アミノ－１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート（１．００ｇ、５５．７％）を暗褐色の油として得た。
【０２０９】
ｔｅｒｔ－ブチル１，１－ジメチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル５－アミノ－１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン塩酸塩（５１１．００ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．８５ｇ、５．３９ｍｍｏｌ）、Ｅｐｈｏｓ（２００．００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_4（２００．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル１，１－ジメチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート（３８０．００ｍｇ、５０．４％）を黄色の固体として得た。
【０２１０】
ｔｅｒｔ－ブチル５－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート：ｔｅｒ

ｔ－ブチル１，１－ジメチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート（３４０．００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５６０．００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（７５．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）Cs_2CO_3（８３７．００ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル５－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、５４．２％）を黄色の固体として得た。

【０２１１】

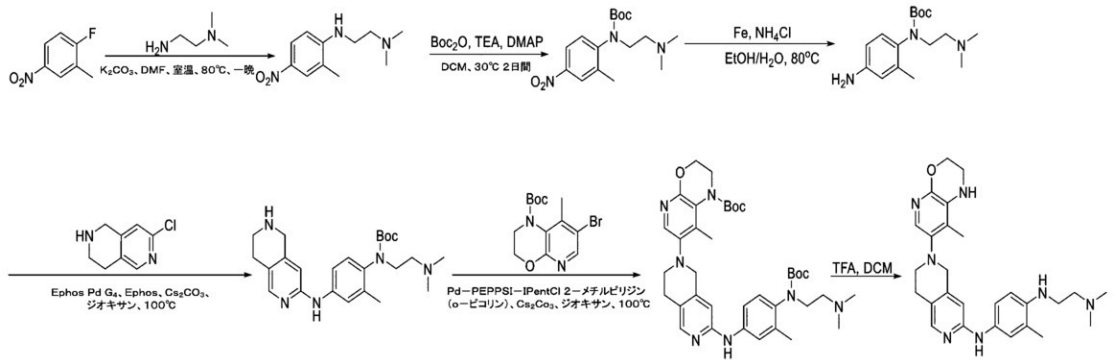
１，１－ジメチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル５－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート（２７０．００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（２．００ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）中のBBr_3を雰窒素雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－７８℃で２時間撹拌した。反応物を－２０℃で氷水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣカラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７によって精製し、これにより、１，１－ジメチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン（３７．３０ｍｇ、１９．４％）を黄色の固体として得た。

【０２１２】

ＨＰＬＣ：純度９７．０％、ＲＴ＝２．４４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４４４．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．４２（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，６Ｈ）。

実施例１４：化合物１５の合成　Ｎ１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－メチル－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）ベンゼン－１，４－ジアミン

【化４５】



【０２１３】

Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－メチル－４－ニトロアニリン：１－フルオロ－２－メチル－４－ニトロベンゼン（１．００ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）及び（２－アミノエチル）ジメチルアミン（１．１４ｇ、１２．２５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、K_2CO_3（２．６７ｇ、１８．３７ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、８０℃で５時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－メチル－４－ニトロアニリン（１．３０ｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０２１４】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（２－メチル－４－ニトロフェニル）カルバメート：Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－メチル－４－ニトロアニリン（１．２６ｇ、５．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１３．００ｍＬ）撹拌溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）（０．１３ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．７８ｇ、１６．７１ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（３．６８ｇ、１６．７１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、３０℃で２日間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（２－メチル－４－ニトロフェニル）カルバメート（１．１０ｇ、４８．２％）を黄色の固体として得た。

【０２１５】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（２－メチル－４－ニトロフェニル）カルバメート（１．００ｇ、２．４４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０．００ｍＬ）及び水（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｆｅ（０．７２ｇ、１２．２１ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（０．８２ｇ、１４．６５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を８０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート（９００．００ｍｇ、１１９．７％）を暗褐色の固体として得た。

【０２１６】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－｛２－メチル－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート（２００．００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及

び７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン（１３５．００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｅｐｈｏｓ（３７．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_4$（６３．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６６８．００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、マイクロ波反応管を使用して１２０℃で１時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－｛２－メチル－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝カルバメート（２６０．００ｍｇ、９１．３％）を黄色の固体として得た。

【０２１７】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－｛２－メチル－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝カルバメート（２４０．００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２１９．００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４８．００ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５６３．００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ｔＭｅＯＨ（３０：１）でによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、５１．８％）を黄色の固体として得た。

【０２１８】

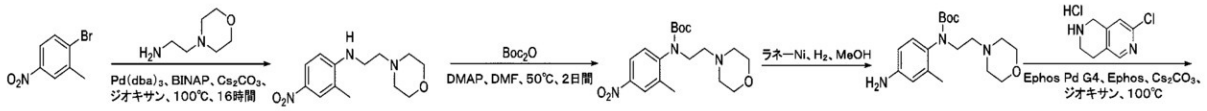
Ｎ１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－メチル－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）ベンゼン－１，４－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を０℃で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｐｒｅｐ　Ｔ３　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：２０ｍＬ／分、勾配：８分間で２０％～５０％、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．５３、実行回数：４回）によって精製して、Ｎ１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－メチル－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）ベンゼン－１，４－ジアミン（２８．６０ｍｇ、２３．６％）を黄色の固体として得た。

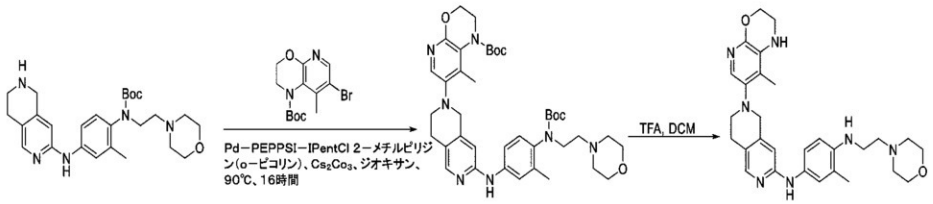
【０２１９】

ＨＰＬＣ：純度９９．８％、ＲＴ＝２．１３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．１８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，６Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，６Ｈ）。

実施例１５：化合物１６の合成　２－メチル－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン

【化４６】





【０２２０】

２－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン：２－（モルホリン－４－イル）エタン－１－アミン（１．８６ｇ、１３．６１Ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２－メチル－４－ニトロベンゼン（２．００ｇ、９．０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０．００ｍＬ）撹拌混合物に、$Pd_2(dba)_3$（０．８７ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１．１９ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６．２２ｇ、１８．１５ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（３：１）で溶出して、２－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン（１．９０ｇ、７５．４６％）を黄色の固体として得た。

【０２２１】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－メチル－４－ニトロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：２－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン（１．３０ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３．２３ｇ、１４．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（０．１２ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２．０６ｍＬ、１４．０５ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、５０℃で１日間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－メチル－４－ニトロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（０．３０ｇ、１５．８０％）を黄色の固体として得た。

【０２２２】
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－メチル－４－ニトロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（３００．００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（１９０．３０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をH_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（２４０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油として得た。

【０２２３】
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛２－メチル－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（２３０．００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及び７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン塩酸塩（１５７．６１ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（５１２．６０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、Ｅｐｈｏｓ（５６．０９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_4（４８．１７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛２－メチル－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（１８０．００ｍｇ、７６．０１％）を黄色の固体として得た。

【０２２４】
ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛２－メチル－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（１７０．００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７８．６３ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（３６８．００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３１．６３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１２：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０．００ｍｇ、５６．４６％）を黄色の油状物として得た。

【０２２５】
２－メチル－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］

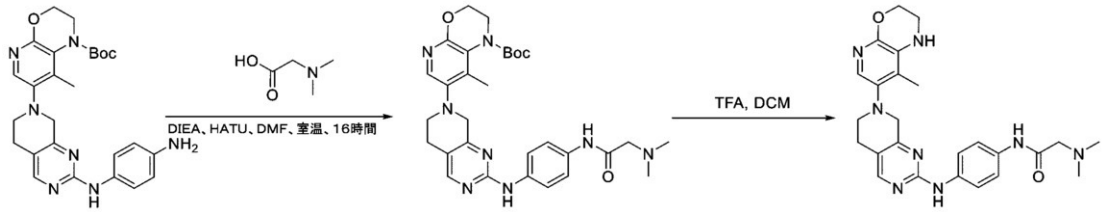
［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で３時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂから５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－メチル－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン（３４．２０ｍｇ、３４．６７％）を黄色の固体として得た。

【０２２６】

ＨＰＬＣ：純度９８．９％、ＲＴ＝３．５８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１６．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　８．１９（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．５０（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｄｔ，Ｊ＝６．８，３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｓ，４Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，６Ｈ）。

実施例１６：化合物１３の合成　２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド

【化４７】



【０２２７】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６０．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び２－（ジメチルアミノ）酢酸（２３．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（８５．８４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．０６ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（６：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２

－（ジメチルアミノ）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７０．００ｍｇ、９８．０４％）を黄色の固体として得た。

【０２２８】

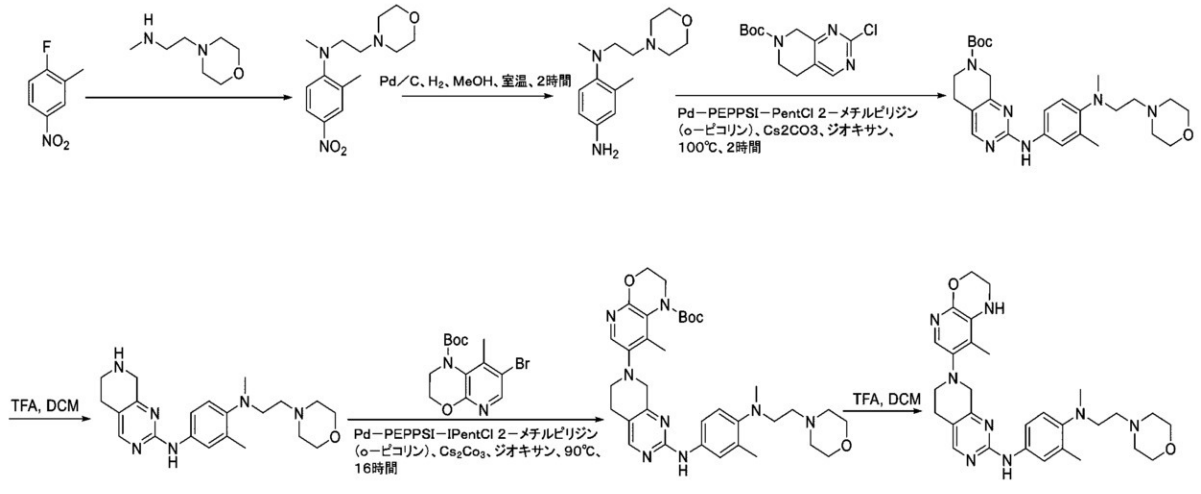
２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５．００ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝７に塩基性化し、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．１％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂから５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）、２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド（７．８０ｍｇ、１３．１４％）を黄色の固体として得た。

【０２２９】

ＨＰＬＣ：純度９６．０％、ＲＴ＝２．２３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．６０（ｓ，１Ｈ），９．４４（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝４９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，６Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１７：化合物１７の合成　Ｎ１，２－ジメチル－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン、ギ酸

【化４８】



【０２３０】
Ｎ，２－ジメチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン：１－フルオロ－２－メチル－４－ニトロベンゼン（３８４．００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）及びメチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミン（３１９．６５ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、K_2CO_3（５８６．２８ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、Ｎ，２－ジメチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン（２４０．００ｍｇ、４１．２％）を黄色の油状物として得た。

【０２３１】
Ｎ１，２－ジメチル－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン：Ｎ，２－ジメチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン（２３０．００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４．００ｍＬ）ｍＬ溶液に、ラネーＮｉ（４０．００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した後、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。粗生成物を更に精製することなく直接次のステップにおいて使用した。これにより、Ｎ１，２－ジメチル－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン（１９０．００ｍｇ、６９．８％）を褐色の油として得た。

【０２３２】
ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５８２．０５ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）及びＮ１，２－ジメチル－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン（２９２．００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）の１，４－ジオキサン（１３．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１０３．５６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（８０３．２６ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３２０．００ｍｇ、５０．５％）を黄色の油状物として得た。

【０２３３】
Ｎ１，２－ジメチル－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－Ｎ４－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ベンゼン－１，４－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５３０．００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１５．００ｍＬ）中のＴＦＡ（３．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝９に塩基性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ１，２－ジメチル－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－Ｎ４－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ベンゼン－１，４－ジアミン（２３０．００ｍｇ、５９．７％）を黄色の油状物として得た。

【０２３４】
ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピ

リド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ１，２－ジメチル－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－Ｎ４－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ベンゼン－１，４－ジアミン（４１０．００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５７４．４５ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（７７．１６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５９８．４９ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０．００ｍｇ、２３．８％）を黄色の油状物として得た。

【０２３５】

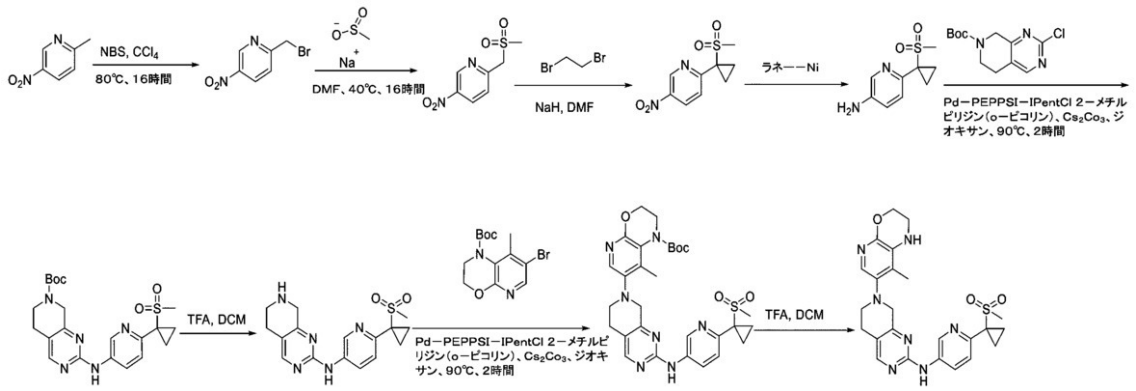
Ｎ１，２－ジメチル－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン、ギ酸：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ）及びＴＦＡ（１．００ｍＬ、１２．７９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　ｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ、５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂ～２７％Ｂ、２７％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ、ＲＴ１（分）：６．７、実行回数：３回）によって精製して、Ｎ１，２－ジメチル－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン、ギ酸（４７．２０ｍｇ、５２．１％）を黄色の固体として得た。

【０２３６】

ＨＰＬＣ：９７．９％純度、ＲＴ＝２．８３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５３１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　９．４６（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｓ，４Ｈ），３．３０（ｓ，１０Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例１８：化合物１８の合成　６（１－メタンスルホニルシクロプロピル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン

【化４９】



【０２３７】

２－（ブロモメチル）－５－ニトロピリジン：２－メチル－５－ニトロピリジン（１０．００ｇ、７０．９５ｍｍｏｌ）のＣＣｌ$_4$（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮＢＳ（３８．６６ｇ、２１２．８５ｍｍｏｌ）及びＡＩＢＮ（４．７６ｇ、２８．３８ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。８０℃で１６時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（６：１）で溶出して、２－（ブロモメチル）－５－ニトロピリジン（６．２０ｇ、３８．５８％）を黄色の固体として得た。

【０２３８】

２－（メタンスルホニルメチル）－５－ニトロピリジン：２－（ブロモメチル）－５－ニトロピリジン（３．００ｇ、１３．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７．００ｍＬ）撹拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム（２．７３ｇ、２６．４９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、６５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、２－（メタンスルホニルメチル）－５－ニトロピリジン（１．２０ｇ、４１．１３％）を黄色の固体として得た。

【０２３９】

２－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）－５－ニトロピリジン：２－（メタンスルホニルメチル）－５－ニトロピリジン（６９６．００ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（４００ｍｇ、１５．８０ｍｍｏｌ、６０％純度）及び１，２－ジブロモエタン（２４９９．１１ｍｇ、１２．６４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。３０℃で４時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出して、２－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）－５－ニトロピリジン（１５５．００ｍｇ、１９．７７％）を黄色の油状物として得た。

【０２４０】

６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）ピリジン－３－アミン：２－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）－５－ニトロピリジン（３２３．００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（１３４．９９ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）ピリジン－３－アミン（２７３．００ｍｇ、９７．１０％）を褐色の油として得た。

【０２４１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）ピリジン－３－アミン（２６３．００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，

７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３３２．１３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１０７．６７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（８３５．０８ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１００）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２６３．００ｍｇ、４７．６２％）を黄色の油状物として得た。

【０２４２】

６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５３．００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（１３０．００ｍｇ、６６．１６％）を褐色の油として得た。

【０２４３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（１３０．００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２７．７２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３２．６３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２５３．０７ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出してｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９６．００ｍｇ、７５．０５％）を黄色の油状物として得た。

【０２４４】

６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９６．００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％ＮＨ４ＯＨ）、移動相Ｂ

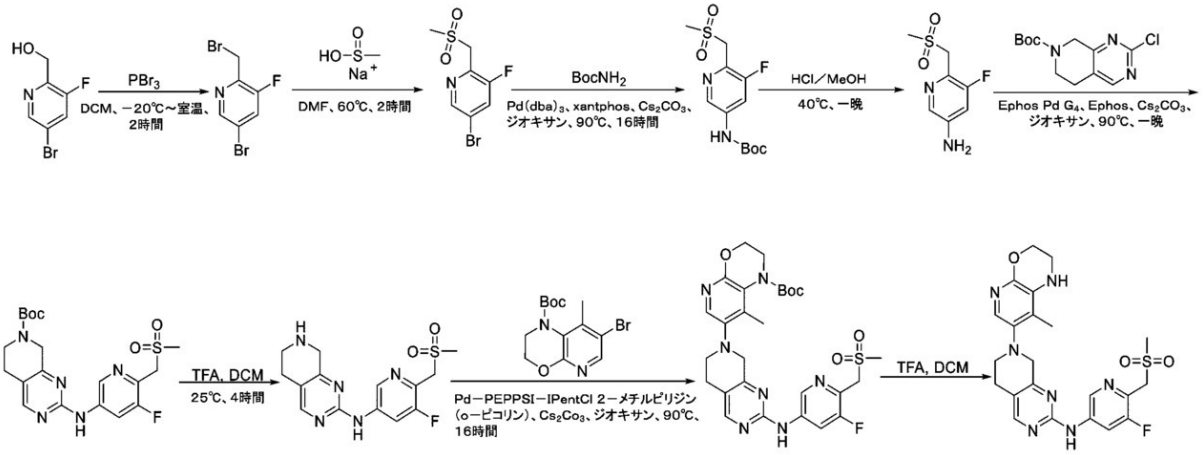
：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１８％Ｂ～４８％Ｂ、４８％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７；実行回数：２回によって精製して、６－（１－メタンスルホニルシクロプロピル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン（３２．９０ｍｇ、２３．９０％）を黄色の固体として得た。

【０２４５】

ＨＰＬＣ：９９．２％純度、ＲＴ＝２．７９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９４．２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　９．９０（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｑ，Ｊ＝４．８，４．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，２Ｈ）。

実施例１９：化合物１９の合成　５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン

【化５０】



【０２４６】

５－ブロモ－２－（ブロモメチル）－３－フルオロピリジン：（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）メタノール（０．９９ｇ、４．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０．００ｍＬ）溶液に、PBr_3（０．６１ｍＬ、６．１２ｍｍｏｌ）を－２０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）（２０ｍｌ）で０℃でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－（ブロモメチル）－３－フルオロピリジン（６７０．００ｍｇ、５１．５％）を得た。

【０２４７】

５－ブロモ－３－フルオロ－２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン：５－ブロモ－２－（ブロモメチル）－３－フルオロピリジン（６６０．００ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム（１２３２．００ｇ、１１．９５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、６０℃で４時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、５－ブロモ－３－フルオロ－２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン（４３０．００ｍｇ、６４．４％）

を黄色の固体として得た。

【０２４８】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］カルバメート：５－ブロモ－３－フルオロ－２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン（７７５．００ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（４６９．００ｍｇ、３．８０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、$Pd_2(dba)_3$（２４５．００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２９７．００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１７３８．００ｍｇ、５．０７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。窒素雰囲気下、９０℃で１６時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］カルバメート（７７０．００ｍｇ、８７．５％）を黄色の固体として得た。

【０２４９】

５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－アミンｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］カルバメート：（７７０．００ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）中のＨＣｌ（ｇ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、４０℃で一晩撹拌した。濾液を減圧下で濃縮した。混合物を飽和ＮａＯＨ（水溶液）でｐＨ［１４］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（６：１）で溶出して、５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－アミン（３１０．００ｍｇ、６７．８％）を黄色の固体として得た。

【０２５０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－アミン（３００．００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５１３．００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）溶液に、Ｅｐｈｏｓ（１６４．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９９９．００ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_4（１４１．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２４：１）で溶出してｔｅｒｔ－ブチル２－｛［５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６１０．００ｍｇ、８４．８％）を黄色の固体として得た。

【０２５１】

５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で４時間撹拌した。混合物をｐＨ［１４］に塩基性化し、濾過ケーキをH_2O（２×５０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（２４０．００ｍｇ、８４．７％）を黄色の固体として得た。

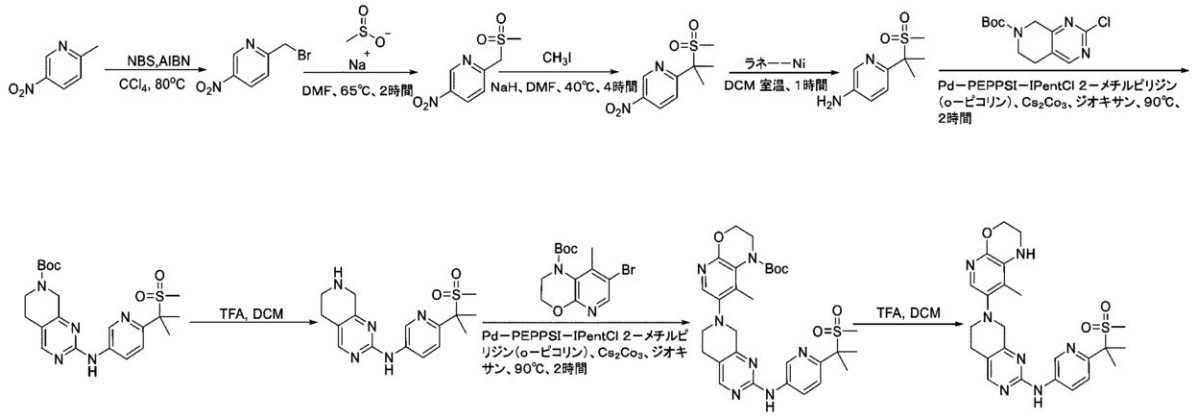
【０２５２】
ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（３２０．００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３２８．００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（６３８．００ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９３．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６０．００ｍｇ、９．９％）を黄色の油状物として得た。

【０２５３】
５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５５．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１８％Ｂ～４８％Ｂ、４８％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７；実行回数：２回）によって精製して、５－フルオロ－６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン（２０．９０ｍｇ、５０．７％）を黄色の固体として得た。

【０２５４】
ＨＰＬＣ：純度９９．５％、ＲＴ＝３．１７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．１９（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄｄ，Ｊ＝２．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．６１－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例２０：化合物２０の合成　６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン

【化５１】



【０２５５】

２－（ブロモメチル）－５－ニトロピリジン：２－メチル－５－ニトロピリジン（１０．００ｇ、７０．９５ｍｍｏｌ）のＣＣｌ４（１００．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮＢＳ（３８．６６ｇ、２１２．８５ｍｍｏｌ）及びＡＩＢＮ（４．７６ｇ、２８．３８ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。８０℃で１６時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（６：１）で溶出して、２－（ブロモメチル）－５－ニトロピリジン（６．２０ｇ、３１．６５％）を黄色の固体として得た。

【０２５６】

２－（メタンスルホニルメチル）－５－ニトロピリジン：２－（ブロモメチル）－５－ニトロピリジン（５．００ｇ、１８．１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム（３．７３ｇ、３６．２１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、６５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、２－（メタンスルホニルメチル）－５－ニトロピリジン（３．２５ｇ、８１．５５％）を黄色の固体として得た。

【０２５７】

２－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）－５－ニトロピリジン：２－（メタンスルホニルメチル）－５－ニトロピリジン（１．２５ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２．００ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（０．２７ｇ、６．８１ｍｍｏｌ）及びCH_3I（２．１２ｇ、１４．２０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。４０℃で４時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、２－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）－５－ニトロピリジン（２７０．００ｍｇ、１９．４４％）を黄色の固体として得た。

【０２５８】

６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）ピリジン－３－アミン：２－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）－５－ニトロピリジン（２７０．００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（１１４．４９ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）ピリジン－３－アミン（２１７．００ｍｇ、８８．２６％）を褐色の油として得た。

【０２５９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）ピリジン－３－

アミン（２１０．００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５７．２５ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８３．３９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６４６．８１ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、２７．１１％）を黄色の油状物として得た。

【０２６０】

６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（８０．００ｍｇ、８６．４６％）を黄色の油状物として得た。

【０２６１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（１２０．００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１４．７８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２９．３２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２２７．４２ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４７．００ｍｇ、２１．７８％）を黄色の油状物として得た。

【０２６２】

６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４７．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、

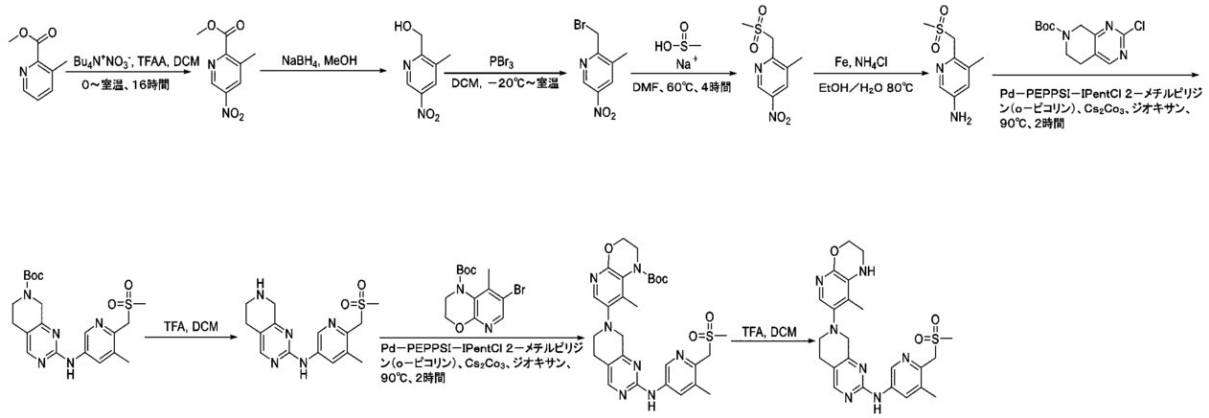
移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．０５％ＮＨ４ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７；実行回数：２回によって精製して、６－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン（７．１０ｍｇ、１９．５１％）を黄色の固体として得た。

【０２６３】

ＨＰＬＣ：９８．３％純度、ＲＴ＝３．１９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９６．２［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．８９（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，５Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．７５（ｓ，６Ｈ）。

実施例２１：化合物２１の合成　６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン

【化５２】



【０２６４】

メチル３－メチル－５－ニトロピリジン－２－カルボキシレート：メチル３－メチルピリジン－２－カルボキシレート（５．００ｇ、３１．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡＡ（１３．２０ｇ、５９．７１ｍｍｏｌ）及びニトロ－３－オキシダニド、テトラブチルアザニウム（１５．１０ｇ、４７．１１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。次いで、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：７）で溶出して、メチル３－メチル－５－ニトロピリジン－２－カルボキシレート（３．８０ｇ、５５．８％）を黄色の固体として得た。

【０２６５】

（３－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）メタノール：メチル３－メチル－５－ニトロピリジン－２－カルボキシレート（３．４０ｇ、１５．７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ジイソブチルアルミニウム水素化物（ジクロロメタン中１．０Ｍ；３２．００ｍＬ、３２．００ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を０℃でＨ２Ｏ（３ｍＬ）の添加によりクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＥＡ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（２：１）で溶出して、（３－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）メタノ

ール（３５０．００ｍｇ、１１．７％）を黄色の固体として得た。

【０２６６】

２－（ブロモメチル）－３－メチル－５－ニトロピリジン：（３－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）メタノール（３２０．００ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）溶液に、PBr_3（０．２０ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を－２０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）（２０ｍｌ）で０℃でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、２－（ブロモメチル）－３－メチル－５－ニトロピリジン（４４０．００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ、９６．５％）を赤色の固体として得た。

【０２６７】

２－（メタンスルホニルメチル）－３－メチル－５－ニトロピリジン：２－（ブロモメチル）－３－メチル－５－ニトロピリジン（４３０．００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム（３２５．００ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、６０℃で４時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、２－（メタンスルホニルメチル）－３－メチル－５－ニトロピリジン（２１０．００ｍｇ、５２．１％）を黄色の油状物として得た。

【０２６８】

６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチルピリジン－３－アミン：２－（メタンスルホニルメチル）－３－メチル－５－ニトロピリジン（３００．００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（２６４．００ｍｇ、４．６９ｍｍｏｌ）の水（１０．００ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｆｅ（３４５．００ｍｇ、５．８５ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチルピリジン－３－アミン（２４０．００ｍｇ、９６．０％）を黒色の油として得た。

【０２６９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチルピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２７８．００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及び６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチルピリジン－３－アミン（２２０．００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（７０７．００ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９２．００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：９）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチルピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、５０．７％）を黄色の油状物として得た。

【０２７０】

６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチルピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２４０

．００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（４：１）で溶出して、６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（１７０．００ｍｇ、９５．１％）を黄色の油状物として得た。

【０２７１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチルピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（１６０．００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５９．００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（３０９．００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４１．００ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチルピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、３６．４％）を黄色の油状物として得た。

【０２７２】

６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチルピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１０．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１８％Ｂ～４８％Ｂ、４８％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、６－（メタンスルホニルメチル）－５－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン（２０．１０ｍｇ、２７．７％）を黄色の固体として得た。

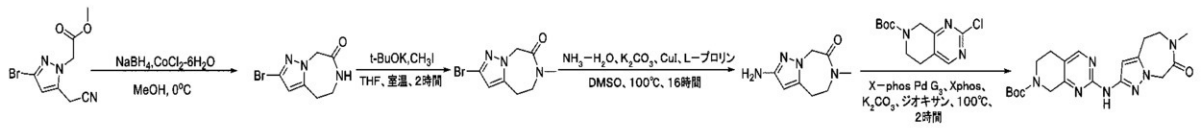
【０２７３】

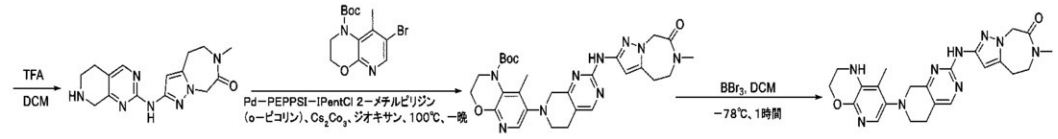
ＨＰＬＣ：純度９９．８％、ＲＴ＝２．６７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．８０（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例２２：化合物２２の合成　６メチル－２－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，

３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン

【化５３】





【０２７４】

２－ブロモ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：メチル２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（１．５０ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）及び塩化コバルト六水和物（２．４６ｇ、１０．１１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＢＨ４（１．０６ｇ、２５．２８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、２５℃で４時間撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）によりクエンチし、得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－ブロモ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１．１０ｇ、６４．２７％）を白色の固体として得た。

【０２７５】

２－ブロモ－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１．１０ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）及びＭｅＩ（０．４０ｍＬ、６．１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＨＦ（５．９９ｍＬ、を、N_2雰囲気下、室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、２５℃で３時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。溶液をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、水中６７％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュによって精製して、２－ブロモ－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（７００．００ｍｇ、９１．３８％）を白色の固体として得た。

【０２７６】

２－アミノ－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（２４０．００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びカルボペルオキソ酸カリウム（２８０．１１ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（３．００ｍＬ）及びNH_4OH（０．６ｍＬ）撹拌溶液に、ＣｕＩ（３８．６０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＬ－プロリン（４６．６７ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、封管を使用して１１０℃で一晩撹拌した。残渣をＣ１８フラッシュカラムによって精製し、水中３０％ＡＣＮで溶出して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムによって再精製し、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶出して、２－アミノ－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（５０．００ｍｇ、２７．６７％）を白色の固体として得た。

【０２７７】
ｔｅｒｔ－ブチル２－｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：２－アミノ－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（５００．００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７５６．００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（２３７．００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＸ－ＰＨＯＳ（２６７．００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びｐ炭酸カリウム（１．１６ｇ、７．９９ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、４９．６％）。

【０２７８】
６－メチル－２－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５８０．００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）をＮ$_2$雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、６－メチル－２－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ａ．ｏ）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（４００．００ｍｇ、９７．１％）を黄色の油状物として得た。

【０２７９】
ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－メチル－２－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１５０．００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３１１．８７ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４０．２２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４６７．８９ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中８％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［（２－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピペリジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ、３０．７％）を黄色の油状物として得た。

【０２８０】

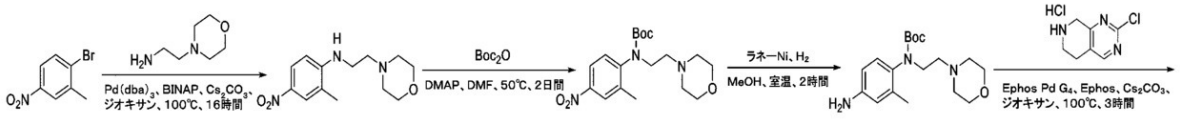
６－メチル－２－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７０．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＣＭ（０．２２ｍＬ０．２２ｍｍｏｌ）中BBr_3をN_2雰囲気下、少量ずつ－７８℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、－７８℃で０．５時間撹拌した。得られた混合物を$NaHCO_3$でクエンチし、次いで、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．１％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂから５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回）によって精製して、６－メチル－２－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１５．５０ｍｇ、２９．９％）を黄色の固体として得た。

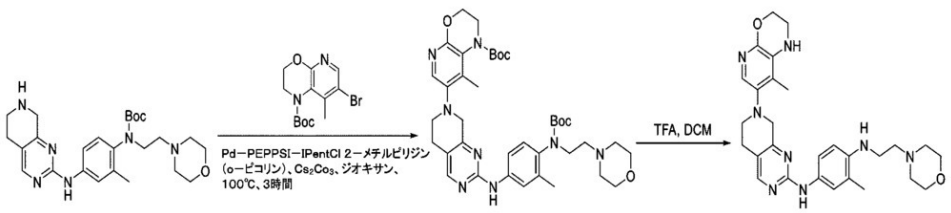
【０２８１】

ＨＰＬＣ：９９．９％純度、ＲＴ＝２．５４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．５０（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，４Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．７６（ｓ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例２３：化合物２３の合成 ２－メチル－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン

【化５４】





【０２８２】

２－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン：２－（モルホリン－４－イル）エタン－１－アミン（１．８６ｇ、１３．６１ｍｍｏｌ）及

び１－ブロモ－２－メチル－４－ニトロベンゼン（２．００ｇ、９．０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０．００ｍＬ）撹拌混合物に、$Pd_2(dba)_3$（０．８７ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１．１９ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６．２２ｇ、１８．１５ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（３：１）で溶出して、２－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン（１．９０ｇ、７５．４６％）を黄色の固体として得た。

【０２８３】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－メチル－４－ニトロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：２－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４－ニトロアニリン（１．８０ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４．４７ｇ、１９．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（０．１７ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、５０℃で２日間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－メチル－４－ニトロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（４００．００ｍｇ、１５．７３％）を黄色の固体として得た。

【０２８４】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－メチル－４－ニトロフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（３２０．００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（２０９．７６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をH_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮してｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（３４０．００ｍｇ、９４．７６％）を褐色の油として得た。

【０２８５】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（１５０．００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン塩酸塩（１１２．０４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（３５１．０１ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、Ｅｐｈｏｓ（３８．４１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_4（３２．９９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１２：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（１４０．００ｍｇ、７５．３３％）を黄色の油状物として得た。

【０２８６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］

ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（１３０．００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１９．１７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（２４５．５１ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２１．１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１２：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、５４．３２％）を黄色の油状物として得た。

【０２８７】

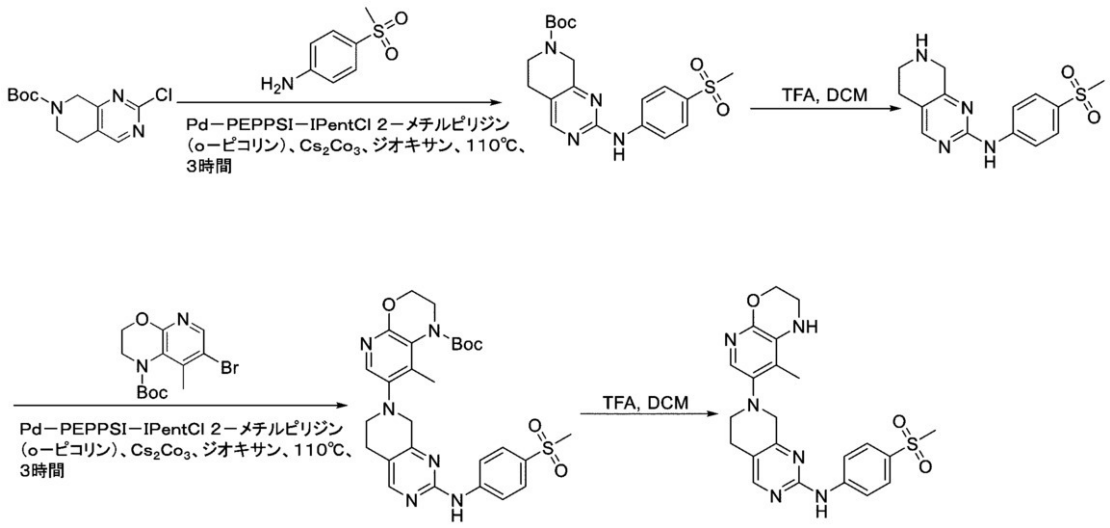
２－メチル－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１０．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で３時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂ～５２％Ｂ、５２％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－メチル－Ｎ４－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンゼン－１，４－ジアミン（９．５０ｍｇ、１４．１１％）を黄色の固体として得た。

【０２８８】

ＨＰＬＣ：９１．１％純度、ＲＴ＝２．４１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．０２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，８Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｓ，６Ｈ），３．１１（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｓ，２Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例２４：化合物２４の合成　Ｎ（４－メタンスルホニルフェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化５５】



【０２８９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９７．２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７５４．３０ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３４０．００ｍｇ、７１．５２％）を黄色の固体として得た。

【０２９０】

Ｎ－（４－メタンスルホニルフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３３０．００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、Ｎ－（４－メタンスルホニルフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１３０．００ｍｇ、５１．８２％）を黄色の油状物として得た。

【０２９１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（４－メタンスルホニルフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１３０．００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３６．９６ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３４．９９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２７１．３７ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５７．００ｍｇ、２５．３２％）を黄色の油状物として得た。

【０２９２】

Ｎ－（４－メタンスルホニルフェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：

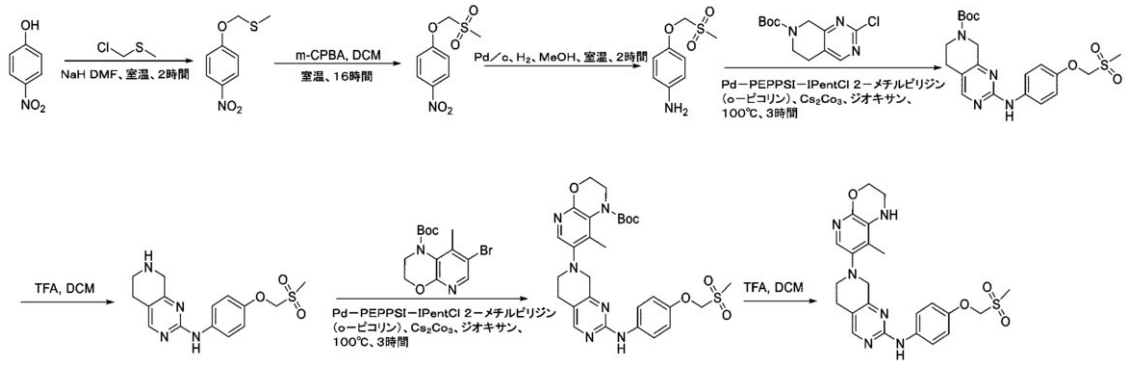
ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５７．００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２２％Ｂ～５２％Ｂ、５２％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回によって精製して、Ｎ－（４－メタンスルホニルフェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１８．００ｍｇ、３８．９１％）を黄色の固体として得た。

【０２９３】

ＨＰＬＣ：純度９７．９％、ＲＴ＝３．２５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１０．１４（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｓ，５Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例２５：化合物２５の合成　Ｎ－［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化５６】



【０２９４】

１－［（メチルスルファニル）メトキシ］－４－ニトロベンゼン：４－ニトロフェノール（１．００ｇ、６．８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、水素化ナトリウム（６８３．００ｍｇ、１７．０８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で１０分間撹拌した。１０分後、クロロ（メチルスルファニル）メタン（１０４１．００ｍｇ、１０．２４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、上記

溶液に０℃で添加した。次いで得られた混合物を室温で更に２時間撹拌した。反応物を室温でH_2Oの添加によってクエンチし、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出して、１－［（メチルスルファニル）メトキシ］－４－ニトロベンゼン（５００．００ｍｇ、３５．９３％）を黄色の固体として得た。

【０２９５】

１－（メタンスルホニルメトキシ）－４－ニトロベンゼン：１－［（メチルスルファニル）メトキシ］－４－ニトロベンゼン（５７０．００ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（２５４１．００ｍｇ、１３．９９ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。次いで得られた混合物を室温で更に１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、１－（メタンスルホニルメトキシ）－４－ニトロベンゼン（４８０．００ｍｇ、７３．７１％）を白色の固体として得た。

【０２９６】

４－（メタンスルホニルメトキシ）アニリン：１－（メタンスルホニルメトキシ）－４－ニトロベンゼン（６０．００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３．００ｍＬ）溶液に、活性炭上のパラジウム（２７．００ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を圧力タンクに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で２時間水素化した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを３０ｍＬのＥＡで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、４－（メタンスルホニルメトキシ）アニリン（５０．００ｍｇ、８８．１９％）を黄色の油状物として得た。

【０２９７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３５０．００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）及び４－（メタンスルホニルメトキシ）アニリン（２９９．００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（８９０．００ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５７．００ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（６：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、５２．９４％）を黄色の固体として得た。

【０２９８】

Ｎ－［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２９０．００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５．００ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝７に塩基性化し、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３００．００ｍｇ、１３３．６６％）を黄色の固体として得た。

【０２９９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチ

ル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１６３．００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（３３１．００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２１．００ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡ：ＰＥ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０．００ｍｇ、４９．０７％）を黄色の固体として得た。

【０３００】

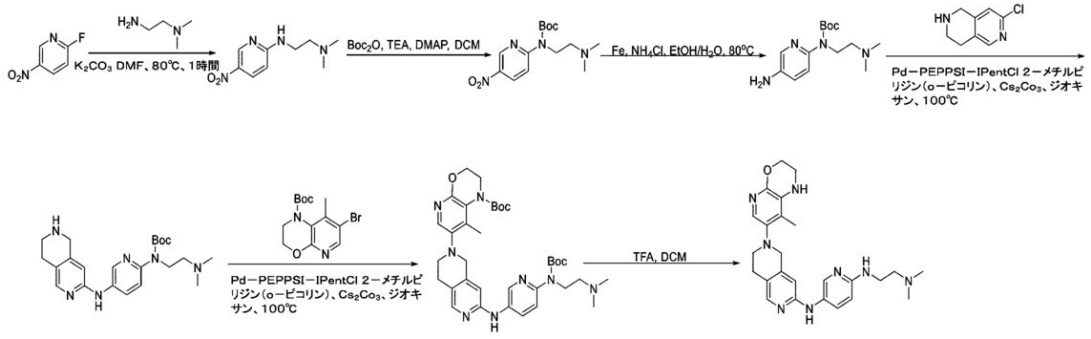
Ｎ－［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５．００ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝７に塩基性化し、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂから５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７によって精製して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメトキシ）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２１．８０ｍｇ、２２．１５％）を黄色の固体として得た。

【０３０１】

ＨＰＬＣ：純度９９．４７％、ＲＴ＝３．２４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８３．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．３６（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．７３－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．０６－６．８８（ｍ，２Ｈ），５．４５（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．００（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ）。

実施例２６：化合物２６の合成　Ｎ２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ５－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）ピリジン－２，５－ジアミン

【化５７】



【０３０２】

Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－５－ニトロピリジン－２－アミン：２－フルオロ－５－ニトロピリジン（１．００ｇ、６．６９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２．９１ｇ、２０．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）溶液に、（２－アミノエチル）ジメチルアミン（０．９３ｇ、１０．０３ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＡＣＮで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＭｅＣＮ（０．０５％NH_4HCO_3）、３０分間で１００％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－５－ニトロピリジン－２－アミン（１．３０ｇ、９２．１％）を緑色の固体として得た。

【０３０３】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）カルバメート：Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－５－ニトロピリジン－２－アミン（１．２８ｇ、６．０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（０．１４ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．９４ｇ、１８．２０ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（４．０１ｇ、１８．２０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）カルバメート（１．７０ｇ、８９．４％）を黄色の油として得た。

【０３０４】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－アミノピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）カルバメート（１．４８ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５．００ｍＬ）及び水（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｆｅ（１．３９ｇ、２３．６１ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１．５９ｇ、２８．３３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物をH_2雰囲気下、８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－アミノピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート（１．３０ｇ、９４．８％）を黄色の固体として得た。

【０３０５】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－｛５－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－アミノピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート（５００．００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）及び７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン（３５７．００ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＥＰｈｏｓ

Ｐｄ Ｇ$_4$（１６６．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、Ｅｐｈｏｓ（９７．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１７７１．００ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、１２０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×２ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ（０．０５％ＮＨ$_3$ＨＣＯ$_3$）、３０分間で１０％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－｛５－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝カルバメート（３８０．００ｍｇ、５１．８％）を褐色の固体として得た。

【０３０６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（６－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－｛５－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝カルバメート（３６０．００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３３９．００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（７５．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（５８０．００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_4$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（６－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、３６．１％）を黄色の固体として得た。

【０３０７】

Ｎ２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ５－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）ピリジン－２，５－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（６－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３０．００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を０℃で滴下した。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．０５％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％～５０％、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ５－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）ピリジン－２，５－ジアミン（４９．００ｍｇ、３７．４％）を黄色の固体として得た。

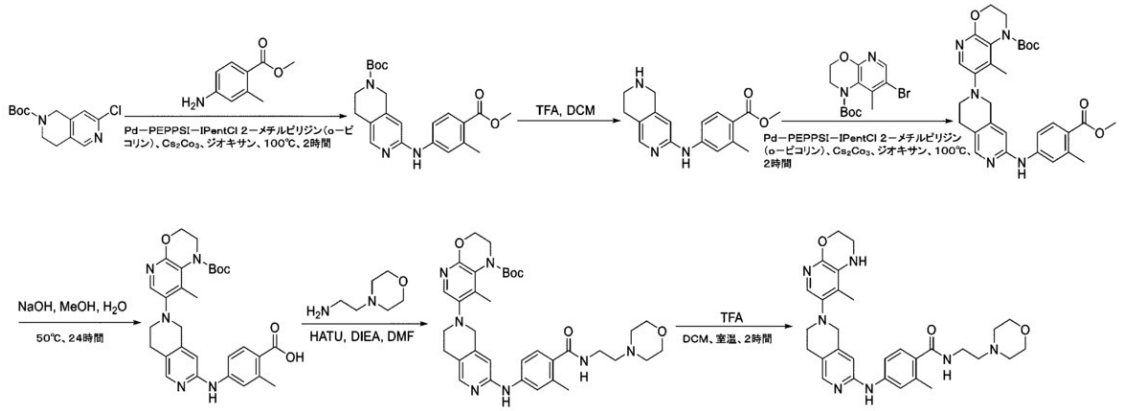
【０３０８】

ＨＰＬＣ：純度９８．８９％、ＲＴ＝２．５１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６１．３０［Ｍ＋

Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）８．２４（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），５．９６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，４Ｈ），３．０６（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，６Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。

実施例２７：化合物２７の合成　２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンズアミド

【化５８】



【０３０９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）及びメチル４－アミノ－２－メチルベンゾエート（４００．２８ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１０７．１５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（８３１．０７ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４５０．００ｍｇ、９１．９％）を黄色の固体として得た。

【０３１０】

メチル２－メチル－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ベンゾエート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（５３０．００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１５．００ｍＬ）中のＴＦＡ（３．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝９に塩基性化した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、メチル２－メチル－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ベンゾエート（４２０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０３１１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：メチル２－メチル－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ベンゾエート（４１０．００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７３８．９５ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９９．２６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７６９．８８ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２７０．００ｍｇ、４３．１％）を黄色の固体として得た。

【０３１２】

４－［（６－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸：ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０．００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（６．００ｍＬ）及びH_2O（３．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＮａＯＨ（４２．９１ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を５０℃で３時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（４Ｎ）でｐＨ＝７に酸性化した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、４Ｎ－［（６－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸（１５０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０３１３】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（３－メチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバモイル｝フェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：４－［（６－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸（１８０．００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及び２－（モルホリン－４－イル）エタン－１－アミン（７１．７６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（３３０．９４ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（７４．９７ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（３－メチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバモイル｝フェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カル

ボキシレート（１２０．００ｍｇ、６２．９％）を褐色の固体として得た。

【０３１４】

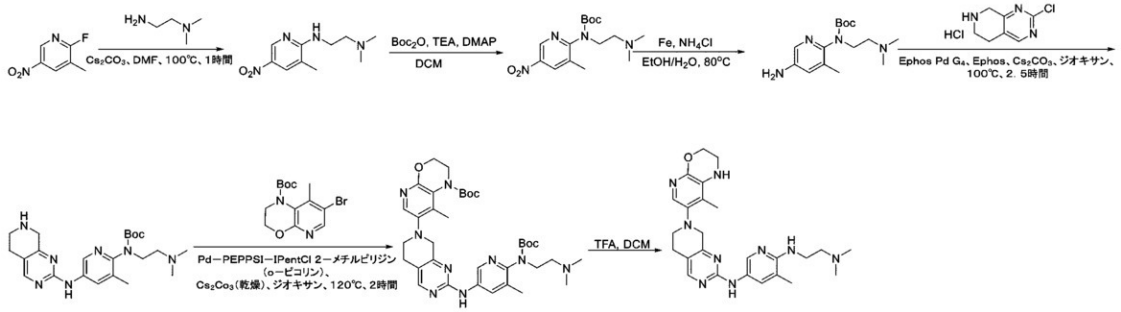
２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンズアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（３－メチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバモイル｝フェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１０．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１．００ｍＬ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンズアミド（５３．８０ｍｇ、６５．４％）を黄色の固体として得た。

【０３１５】

ＨＰＬＣ：純度９９．５７％、ＲＴ＝２．９３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５４４．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：８．９７（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），３．２６（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．５０－２．３１（ｍ，９Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例２８：化合物２８の合成 Ｎ２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－Ｎ５－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－２，５－ジアミン

【化５９】



【０３１６】

Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－５－ニトロピリジン－２－アミン：２－フルオロ－３－メチル－５－ニトロピリジン（１．００ｇ、６．２８ｍｍｏｌ）及び２－アミノエチル）ジメチルアミン（８６４．６４ｍｇ、９．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（６１９７．９１ｍｇ、１８．８３ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－５－ニトロピリジン－２

－アミン（３．０ｇ、粗生成物）を橙黄色の固体として得た。
【０３１７】
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（３－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）カルバメート：Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－５－ニトロピリジン－２－アミン（１．００ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）及び（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（３．１４ｍＬ、１３．３８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＥＡ（１４２４．９０ｍｇ、１３．３８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１１４．６９ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（３－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）カルバメート（１．１０ｇ、７２．９５％）を橙黄色の固体として得た。
【０３１８】
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－アミノ－３－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（３－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）カルバメート（１．００ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_4$Ｃｌ（８０６．９４ｍｇ、１４．７８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１２．００ｍＬ）及び水（８．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｆｅ（７３３．９３ｍｇ、１１．８３ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８３：１７で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－アミノ－３－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート（９１５ｍｇ、９７．７５％）を橙黄色の固体として得た。
【０３１９】
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－［３－メチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］カルバメート：２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン塩酸塩（４００．００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８．００ｍＬ）撹拌溶液に、炭酸セシウム（２６６２．９０ｍｇ、７．７６ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下、少しずつ室温で加えた。混合物を室温で２０分間撹拌した。上記混合物にｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－アミノ－３－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート（６０１．５１ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、Ｅｐｈｏｓ（１０９．２７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_4$（１８７．６８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＥＡで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－［３－メチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］カルバメート（２８０．００ｍｇ、２５．６８％）を黄色の固体として得た。
【０３２０】
ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－５－メチルピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－［３－メチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン

－２－イル］カルバメート（２５０．００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．５９ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４６．５４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５４１．４７ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１２０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中１６％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－５－メチルピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３０．００ｍｇ、５８．７％）を褐色橙色の固体として得た。

【０３２１】

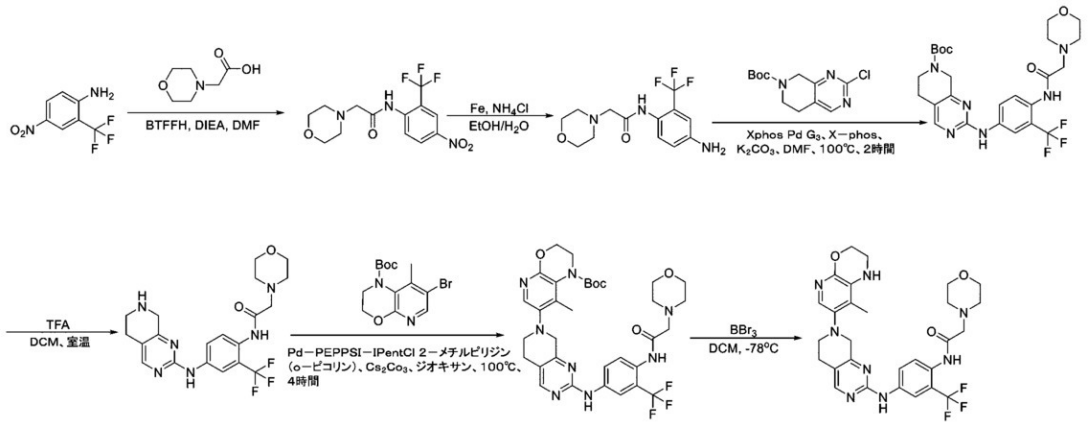
Ｎ２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－Ｎ５－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－２，５－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－５－メチルピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２１０．００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．６０ｍＬ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２５％Ｂ～５５％Ｂ、５５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－Ｎ５－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－２，５－ジアミン（２３．８０ｍｇ、１６．６％）を黄色の固体として得た。

【０３２２】

ＨＰＬＣ：純度９７．９３％、ＲＴ＝２．０５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７６．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）８．９５（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｓ，２Ｈ），７．２７（ｓ，２Ｈ），５．５１（ｓ，２Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．０９（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｓ，２Ｈ），２．４３（ｓ，２Ｈ），２．１８（ｓ，６Ｈ），２．０３（ｓ，６Ｈ）。

実施例２９：化合物２９の合成 Ｎ｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド

【化６０】



【０３２３】

２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミド：２－（モルホリン－４－イル）酢酸（４３５８．７７ｍｇ、２８．５３ｍｍｏｌ）及びＢＴＦＦＨ（５９３２．２６ｍｇ、１７．８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）混合物を３０分間撹拌し、次いで４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）アニリン（１．５０ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（７．８５ｍＬ、４２．７９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で５時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡ：ＰＥ＝２１：７９で溶出して、２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミド（４．２０ｇ、１７６．７％）をオフホワイトの固体として得た。

【０３２４】

Ｎ－［４－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド：２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミド（１．００ｇ、３．００ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（８４４．７６ｍｇ、１５．００ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６．００ｍＬ）及び水（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｆｅ（７０７．５２ｍｇ、１２．００ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で４時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９２：８で溶出して、Ｎ－［４－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（１．６０ｇ、１７５．８％）を黄色の固体として得た。

【０３２５】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：Ｎ－［４－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（４００．００ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５４０．００ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（１２０．００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、Ｘ－ＰＨＯＳ（６０．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５６０．００ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：Ｅ

ｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６５０．００ｍｇ、９０．７％）を黄色の固体として得た。

【０３２６】

２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．００ｍＬ）のＤＣＭ（６．０ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、３０℃で１時間撹拌した。混合物をＮａＯＨ（４Ｎ）でｐＨ１２に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミド（５４０．００ｍｇ、９６．０％）を黄色の固体として得た。

【０３２７】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトアミド（３００．００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３４０．００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６０．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６７４．００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８８．００ｍｇ、４６．６％）を黄色の固体として得た。

【０３２８】

Ｎ－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７８．００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．００ｍＬ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２９％Ｂ～５９％Ｂ、５９％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７によって精製した。これにより、Ｎ－｛４－［（７－｛８－

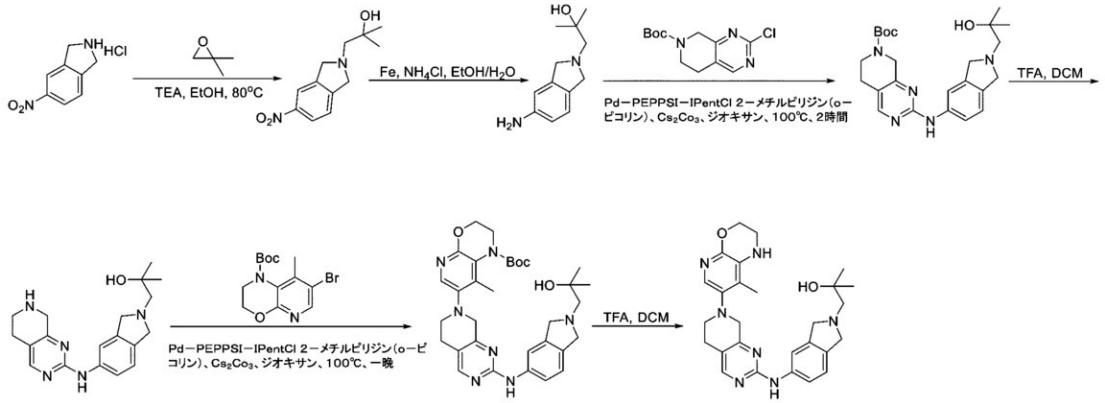
メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（４０．００ｍｇ、２７．２％）をオフホワイトの固体として得た。

【０３２９】

ＨＰＬＣ：純度９５．０３％、ＲＴ＝２．８５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５８５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．８８（ｓ，１Ｈ），９．６１（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，６Ｈ），３．１６－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．２６（ｓ，４Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例３０：化合物の合成　２－メチル－１－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル｝プロパン－２－オール

【化６１】



【０３３０】

２－メチル－１－（５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）プロパン－２－オール：５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール塩酸塩（３２０．００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．８９ｍＬ、６．０６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、２，２－ジメチルオキシラン（３４５．００ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、２－メチル－１－（５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）プロパン－２－オール（３５０．００ｍｇ、９７．８％）を黄色の固体として得た。

【０３３１】

１－（５－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）－２－メチルプロパン－２－オール：２－メチル－１－（５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）プロパン－２－オール（３５０．００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（４０４．００ｍｇ、７．４０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０．００ｍＬ）及び水（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｆｅ（４２２．００ｍｇ、７．４０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。混合物を室温に冷却した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（３：１）で溶出して、１－（５－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）－２－メチルプロパン－２－オール（３００．００ｍｇ、９０．５％）を黄褐色の固体として得た。

【０３３２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：１－（５－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）－２－メチルプロパン－２－オール（３００．００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４２８．００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（８６２．００ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１１１．００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。反応物を室温で水によりクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（４：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３８０．００ｍｇ、６８．８％）を黄褐色の固体として得た。

【０３３３】

２－メチル－１－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル］プロパン－２－オール：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３８０．００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、H_2O／ＭｅＣＮ（１：４）で溶出して、２－メチル－１－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル］プロパン－２－オール（３２０．００ｍｇ、９０．９％）を褐色の固体として得た。

【０３３４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－メチル－１－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル］プロパン－２－オール（３００．００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３０６．００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（５０５．００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６５．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。反応物を室温で水によりクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（４：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－

ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０．００ｍｇ、６０．０％）を黄色の固体として得た。

【０３３５】

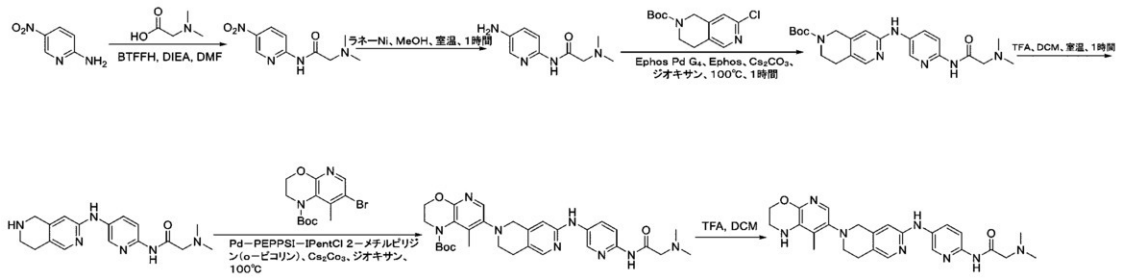
２－メチル－１－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル｝プロパン－２－オール：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４０．００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸｓｅｌｅｃｔＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂ～２３％Ｂ、２３％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ、ＲＴ１（分）：６．３によって精製して、２－メチル－１－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル｝プロパン－２－オール（２１．２０ｍｇ、１０．４％）を黄色の固体として得た。

【０３３６】

ＨＰＬＣ：純度９７．５９％、ＲＴ＝２．４４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８８．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）８．２２（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．９５（ｍ，６Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｓ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ）。

実施例３１：化合物３１の合成　２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛５－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド

【化６２】



【０３３７】

２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド：５－ニトロピリジン－２－アミン（１．００ｇ、６．９７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＢＴＦＦＨ（３．４８ｇ、１０．４６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（４．７４ｇ、３４．８６ｍｍｏｌ）及び２－（ジメチルアミノ）酢酸（２．４２ｇ、２０．９２ｍｍｏｌ）を$Ｎ_{2}$雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を室温まで放冷した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＭｅＣＮ（０．０５％$ＮＨ_{4}ＨＣＯ_{3}$）、１０分間で７０％～８０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド（８０

０．００ｍｇ、４８．５％）を黄色の固体として得た。

【０３３８】

Ｎ－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－（ジメチルアミノ）アセトアミド：２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド（７８０．００ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）ｍＬ溶液に、ラネーＮｉ（５００．００ｍｇ、５．５４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－（ジメチルアミノ）アセトアミド（６００．００ｍｇ、９２．６％）を赤色の油として得た。

【０３３９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：Ｎ－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－（ジメチルアミノ）アセトアミド（２５８．００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_4（１０６．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．０８ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）及びＥｐｈｏｓ（６２．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を水で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＭｅＣＮ（０．０５％NH_4HCO_3）、１０分間で７０％～８０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、８５．５％）を褐色の固体として得た。

【０３４０】

２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛５－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３８０．００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＭｅＣＮ（０．０５％NH_4HCO_3）、３０分間で１０％～２０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）で、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛５－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド（２８０．００ｍｇ、９６．１％）を明褐色の油として得た。

【０３４１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛５－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド（１３０．００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５７．００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．００ｍＬ）撹

拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３５．００ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４０８．００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１２０℃で２４時間撹拌した。得られた混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　２０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、２０．６％）を黄色の固体として得た。

【０３４２】

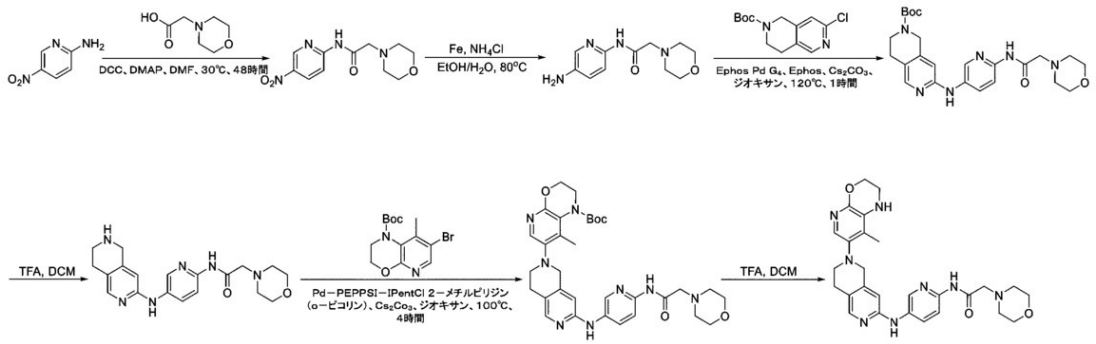
２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛５－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．５０ｍＬ）をN_2雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ－ＨＰＬＣ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で４８％～７８％、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛５－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド（１３．００ｍｇ、３３．３％）を白色の固体として得た。

【０３４３】

ＨＰＬＣ：純度９９．３５％、ＲＴ＝４．６３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７５．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）８．４９（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，４Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，６Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ）。

実施例３２：化合物３２の合成　Ｎ２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－Ｎ５－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－２，５－ジアミン

【化６３】



【０３４４】

２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド：２－（モルホリン－４－イル）酢酸（３．２０ｇ、２０．９２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（０．３６ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）、５－ニトロピリジン－２－アミン（２．００ｇ、１３．９５ｍｍｏｌ）及びＤＣＣ（４．５４ｇ、２０．９２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、３０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中９０％ＥｔＯＡｃで溶出して、２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド（２．５５ｇ、６８．７％）を淡黄色の固体として得た。

【０３４５】

Ｎ－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド：２Ｎ－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド（２．４８ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｆｅ（２．４７ｇ、４１．９２ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（２．３６ｇ、４１．９２ｍｍｏｌ（H_2O（１０．００ｍＬ）に溶解）をN_2雰囲気下、少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、８０℃で１．５時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＭｅＯＨ中３５％ＤＣＭで溶出して、Ｎ－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（２．００ｇ、９９．０％）を黄色の油状物として得た。

【０３４６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛６－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：Ｎ－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（２８０．００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３３１．８９ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、ＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_4（１０３．１３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Ｅｐｈｏｓ（１２０．０８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１０９７．４０ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１２０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中７％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛６－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、１００％）を黄色の固体として得た。

【０３４７】
２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－｛５－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛６－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（６３０．００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物をＮａＯＨ（４Ｎ）でｐＨ＝１２に調整し、次いで、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮して、２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－｛５－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド（５５０．００ｍｇ、粗生成物）を淡黄色の固体として得た。

【０３４８】
ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛６－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－｛５－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド（２８０．００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２５２．０２ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５８．４７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６８０．２９ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛６－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、２７．５％）を黄色の固体として得た。

【０３４９】
Ｎ－｛５－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛６－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．８０ｍＬ）をN_2雰囲気下、少量ずつ１００℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２５％Ｂ～５５％Ｂ、５５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ－｛５－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝－２－（モルホリン－４－イル）ア

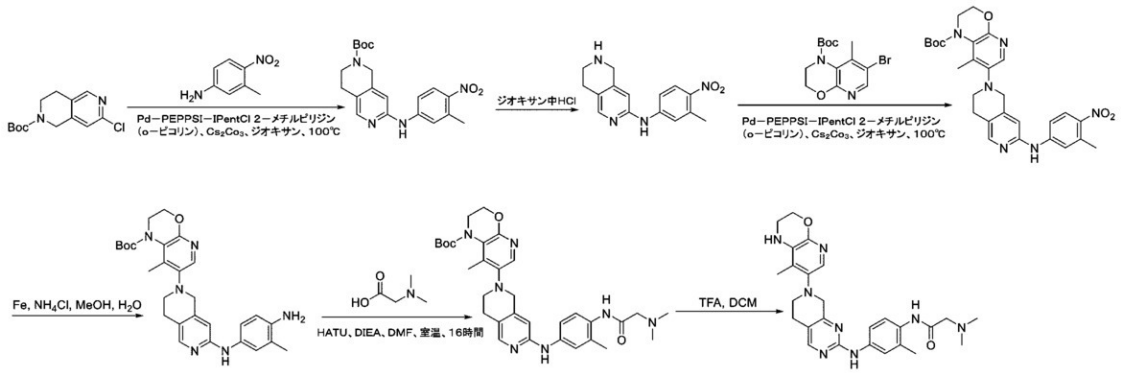
セトアミド（３５．５０ｍｇ、４２．３％）を白色の固体として得た。

【０３５０】

ＨＰＬＣ：純度９５．２６％、ＲＴ＝１．９４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１７．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．７４（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．５０（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），３．３３－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例３３：化合物３３の合成　２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド

【化６４】



【０３５１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：３－メチル－４－ニトロアニリン（４９９．８１ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ、１．５０当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１８．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ（１４２．４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１５００．８３ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（５３０．００ｍｇ、６２．９２％）を淡黄色の固体として得た。

【０３５２】

Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（５２０．００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物を水でクエンチした。混合物をNa_2CO_3（水溶液）でｐＨ＝８に酸性化／塩基性化した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。濾過ケーキを減圧下で濃縮して、Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２９０．００ｍｇ、７５．３

７％）を黄色の固体として得た。
【０３５３】
ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２８０．００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４９０．９２ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１０１１．３７ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８６．９３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：２）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４３０．００ｍｇ、７５．６９％）を黄色の固体として得た。
【０３５４】
ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４２０．００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（１８６．７９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をH_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３３０．００ｍｇ、８６．８４％）を淡黄色の固体として得た。
【０３５５】
ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び２Ｎ－（ジメチルアミノ）酢酸（３７．３６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＩＥＡ（０．１６ｍＬ、０．８６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。次いで、混合物を０℃に冷却して、ＨＡＴＵ（２２９．６１ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり添加した。室温で４時間撹拌した後、得られた混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－

カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、７０．３４％）を黄色の固体として得た。

【０３５６】

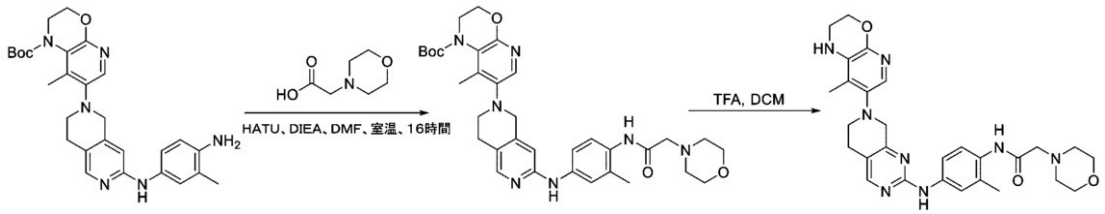
２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－ＡｃｔｕｓＴｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲＳ、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．０５％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂから５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド（３６．４０ｍｇ、３６．８４％）をオフホワイトの固体として得た。

【０３５７】

ＨＰＬＣ：９９．５％純度、ＲＴ＝２．１７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８８．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）：７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．５Ｈｚ，６Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）。

実施例３４：化合物３４の合成　Ｎ－｛２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド

【化６５】



【０３５８】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛３－メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及び２－（モルホリン－４－イル）酢酸（４２．０７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＩＥＡ（０．１３ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。次いで、混合物

を０℃に冷却して、ＨＡＴＵ（１８３．６８ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり添加した。室温で４時間撹拌した後、得られた混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛３－メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０．００ｍｇ、９４．８５％）を黄色の固体として得た。

【０３５９】

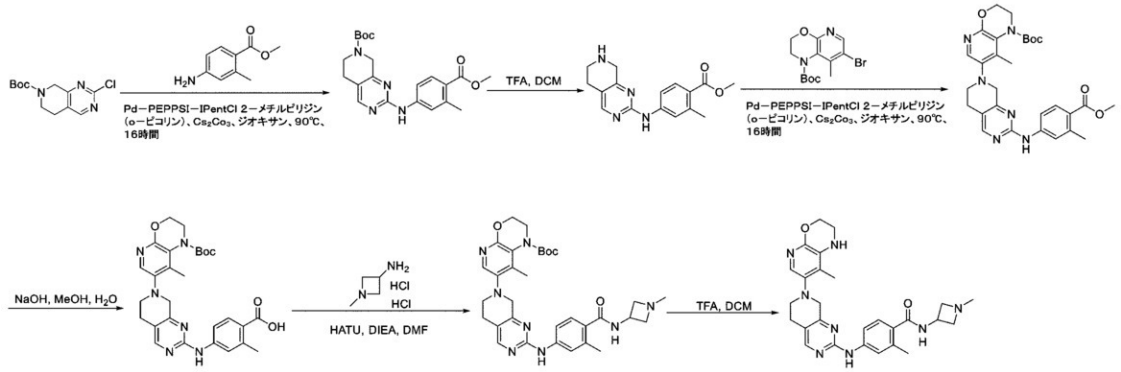
Ｎ－｛２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛３－メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０．００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５２％Ｂ、５２％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ－｛２－メチル－４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（２４．３０ｍｇ、２２．５３％）をオフホワイトの固体として得た。

【０３６０】

ＨＰＬＣ：９９．２％純度、ＲＴ＝２．２９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５３０．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）：７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．５Ｈｚ，６Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）。

実施例３５：化合物３５の合成 ２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド

【化６６】



【０３６１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．００ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）及びメチル４－アミノ－２－メチルベンゾエート（１．００ｇ、６．０４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（０．２７ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２．０７ｇ、６．０４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．２０ｇ、９８．６％）を黄色の固体として得た。

【０３６２】

メチル２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．２６ｇ、２．７９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＴＦＡ（５．００ｍＬ）のＤＣＭ（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝９に塩基性化した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、メチル２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（８００．００ｍｇ、８５．４％）を黄色の固体として得た。

【０３６３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：メチル２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（１．００ｇ、２．７３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１．８０ｇ、５．４６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（０．２４ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．８７ｇ、５．４６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ

／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１．３３ｇ、８６．８％）を黄色の固体として得た。

【０３６４】

４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３７０．００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＮａＯＨ（６０．９６ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、３．００当量）のＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）及びH_2O（３．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。混合物を５０℃で３時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（４　Ｎ）でｐＨ＝７に酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸（９８０．００ｍｇ、粗生成物）を灰色の固体として得た。

【０３６５】

８－メチル－７－［２－（｛３－メチル－４－［（１－メチルアゼチジン－３－イル）カルバモイル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸（１５０．００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及び１－メチルアゼチジン－３－アミン（３９．４９ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（２７５．２７ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６２．３６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－メチル－４－［（１－メチルアゼチジン－３－イル）カルバモイル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、５２．１％）を黄色の固体として得た。

【０３６６】

２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－メチル－４－［（１－メチルアゼチジン－３－イル）カルバモイル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１．００ｍＬ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ

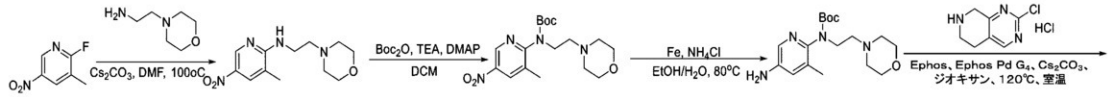
ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド（２２．７０ｍｇ、２３．４％）を白色の固体として得た。

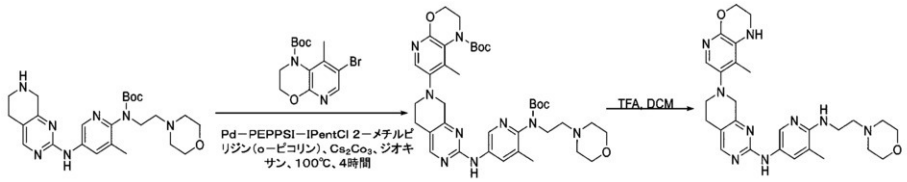
【０３６７】

ＨＰＬＣ：９８．２％純度、ＲＴ＝２．４５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０１．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．６３（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例３６：化合物３６の合成　３－メチル－Ｎ５－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピリジン－２，５－ジアミン

【化６７】





【０３６８】

３－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－５－ニトロピリジン－２－アミン：２－フルオロ－３－メチル－５－ニトロピリジン（２．５０ｇ、１５．２１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１０．０１ｇ、３０．４３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５．００ｍＬ）撹拌溶液に、２－（モルホリン－４－イル）エタン－１－アミン（２．５０ｇ、１８．２６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応物を室温で水によりクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、３－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－５－ニトロピリジン－２－アミン（３．００ｇ、粗製）を黄褐色の固体として得た。

【０３６９】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：３－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－５－ニトロピリジン－２－アミン（２．１０ｇ、７．８９ｍｍｏｌ）、Boc_2O（５．００ｇ、２２．６８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１００．００ｍｇ、０

．８５ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３．４３ｍＬ、２３．４７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、３０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（１．１０ｇ、３４．６％）を黄色の固体として得た。

【０３７０】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－アミノ－３－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（１．１０ｇ、３．００ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（８１０．００ｍｇ、１４．９９ｍｍｏｌ）及びＦｅ（８１０．００ｍｇ、１４．２１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１２．００ｍＬ）及び水（６．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝７：１で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－アミノ－３－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（１．００ｇ、９９．０％）を黄色の固体として得た。

【０３７１】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－メチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－アミノ－３－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（３００．００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン塩酸塩（３２０．００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_4（８０．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、Ｅｐｈｏｓ（８０．００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、０．１６）及びCs_2CO_3（９００．００ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１２０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－メチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバメート（３７０．００ｍｇ、６８．４％）を黄色の固体として得た。

【０３７２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－５－メチルピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－メチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルボキシレート（３５０．００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２２０．００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６３．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７３２．００ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－５－メチルピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリ

ド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８５．００ｍｇ、４９．３％）を黄色の固体として得た。

【０３７３】

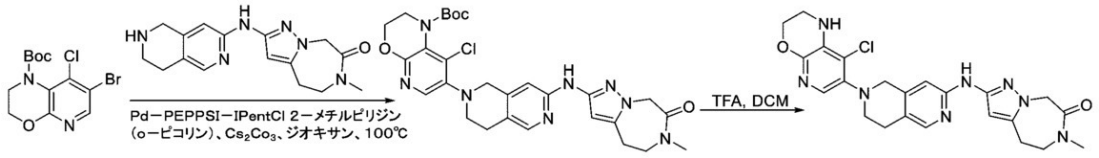
３－メチル－Ｎ５－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピリジン－２，５－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－５－メチルピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２７５．００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．００ｍＬ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、室温で６時間撹拌した。粗生成物を以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ＥｘＲＳ、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．１％ NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で１８％Ｂ～４８％Ｂ、４８％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製した。これにより、３－メチル－Ｎ５－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピリジン－２，５－ジアミン（４２．５０ｍｇ、２１．９％）を橙色の固体として得た。

【０３７４】

ＨＰＬＣ：９０．９８％純度、ＲＴ＝２．１１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１８．４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）８．９５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），５．５３－５．４２（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，５Ｈ），３．４２（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｓ，２Ｈ），２．４１（ｓ，５Ｈ），２．０３（ｓ，６Ｈ）。

実施例３７：化合物３７の合成 ２－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン

【化６８】



【０３７５】

ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－［７－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及び６－メチル－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１８２．６７ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（５４１．５２ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳ

Ｉ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４６．５４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中８％ＭｅＯＨで溶出して、粗生成物を得た。粗生成物をＣ１８フラッシュカラムによって再精製し、水中４５％ＡＣＮで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－［７－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０．００ｍｇ、３６．１７％）を黄色の固体として得た。

【０３７６】

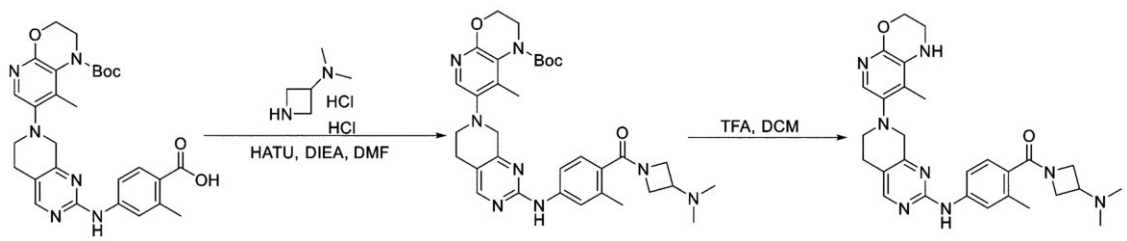
２－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－［７－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を$Ｎ_2$雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　$ＮＨ_4ＨＣＯ_3$＋０．０５％$ＮＨ_4ＯＨ$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で１８％Ｂ～４８％Ｂ、４８％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３３．８０ｍｇ、２６．７３％）をオフホワイトの固体として得た。

【０３７７】

ＨＰＬＣ：９８．２３％純度、ＲＴ＝２．７６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．００（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．１８（ｓ，１Ｈ），６．０８（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．９２（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｓ，１Ｈ）。

実施例３８：化合物３８の合成　Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンゾイル｝アゼチジン－３－アミン

【化６９】



【０３７８】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－カル

ボニル］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸（１５０．００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－３－アミン（４５．９３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（２７５．２７ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６２．３６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、６７．９％）を青色の固体として得た。

【０３７９】

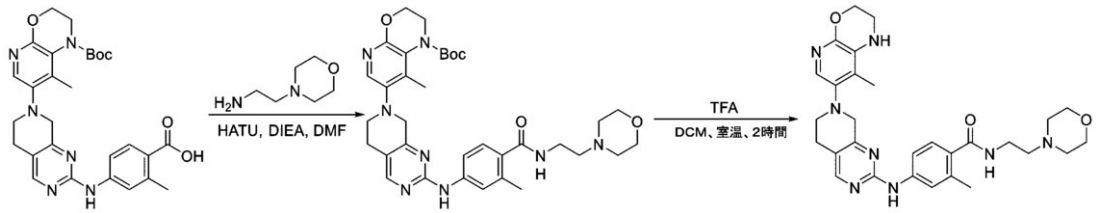
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンゾイル｝アゼチジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０．００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１．００ｍＬ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２イル）アミノ］ベンゾイル｝アゼチジン－３－アミン（２６．７０ｍｇ、２２．４％）を緑色の固体として得た。

【０３８０】

ＨＰＬＣ：９８．８３％純度、ＲＴ＝２．３３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１５．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）：８．３１（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３７－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０３（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，９Ｈ）。

実施例３９：２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンズアミドの合成

【化７０】



【０３８１】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバモイル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸（１５０．００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及び２－（モルホリン－４－イル）エタン－１－アミン（５９．６９ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（２７５．２７ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６２．３６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバモイル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ、９８．４％）を黄色の固体として得た。

【０３８２】

２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンズアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］カルバモイル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンズアミド（２５．５０ｍｇ、１７．７％）を黄色の固体として得た。

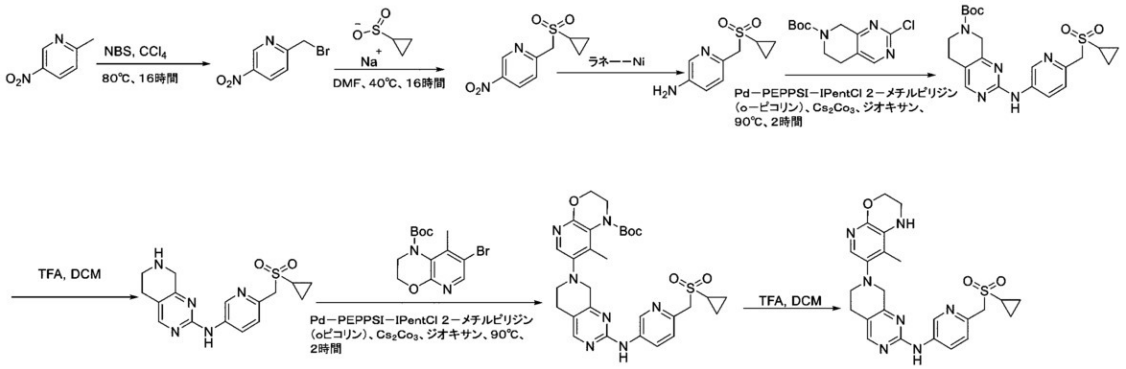
【０３８３】

ＨＰＬＣ：９８．０２％純度、ＲＴ＝２．４６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５４５．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．６２（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２１

（ｍ，２Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．３６（ｍ，６Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例４０：化合物４０の合成　６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン

【化７１】



【０３８４】

２－（ブロモメチル）－５－ニトロピリジン：２－メチル－５－ニトロピリジン（１０．００ｇ、７０．９５ｍｍｏｌ）のＣＣｌ４（１００．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮＢＳ（３８．６６ｇ、２１２．８５ｍｍｏｌ）及びＡＩＢＮ（４．７６ｇ、２８．３８ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。８０℃で１６時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（６：１）で溶出して、２－（ブロモメチル）－５－ニトロピリジン（６．２０ｇ、３１．６５％）を黒色の固体として得た。

【０３８５】

２－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－５－ニトロピリジン：２－（ブロモメチル）－５－ニトロピリジン（１．００ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンスルフィン酸ナトリウム（０．９８ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８．００ｍＬ）撹拌溶液に、シクロプロパンスルフィン酸ナトリウム（０．９８ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、６５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（３：１）で溶出して、２－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－５－ニトロピリジン（８０６．００ｍｇ、９０．８０％）を黄色の固体として得た。

【０３８６】

６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－３－アミン：２－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－５－ニトロピリジン（１．００ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（４２３．１４ｍｇ、４．６９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－３－アミン（７４３．００ｍｇ、８４．８２％）を白色の固体として得た。

【０３８７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－３－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及

び６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－３－アミン（１３７．８７ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５６．７９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４４０．４６ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－３－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、７２．９４％）を黄色の固体として得た。

【０３８８】

６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－３－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（１１０．００ｍｇ、５７．９４％）を黄色の固体として得た。

【０３８９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－３－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（９０．００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７６．８７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１９．６４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１５２．３２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－３－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、４７．３２％）を黄色の固体として得た。

【０３９０】

６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－３－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲＳ、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ

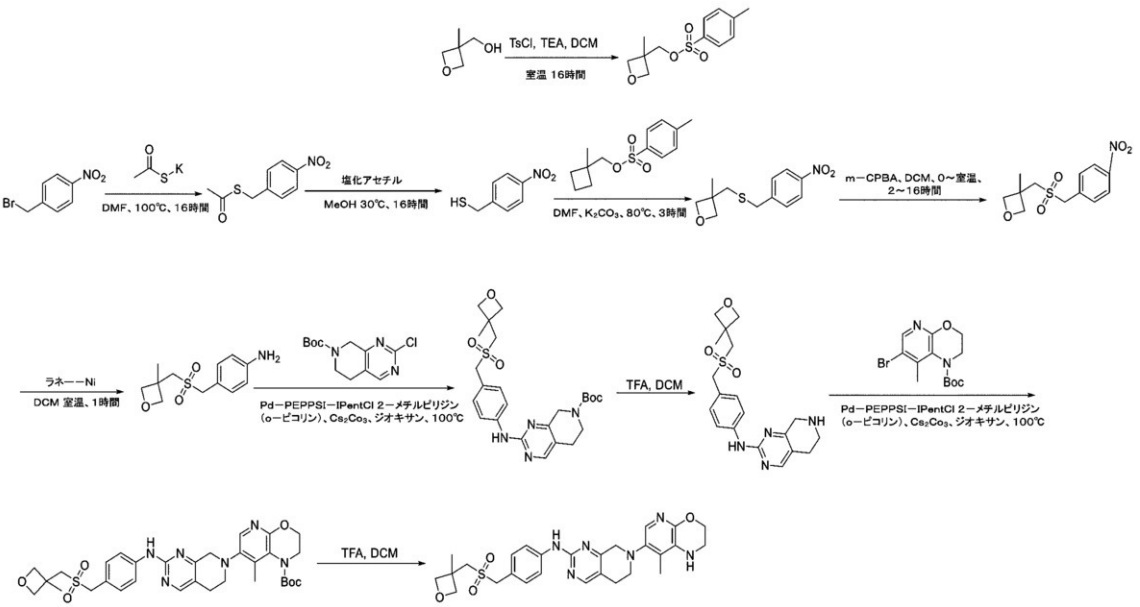
、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂ～６０％Ｂ、６０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７によって精製して、６－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン（１６．６０ｍｇ、３１．８２％）を白色の固体として得た。

【０３９１】

ＨＰＬＣ：９９．４１％純度、ＲＴ＝２．７９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９４．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）：８．９１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４２－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６３－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，２Ｈ），１．０３（ｄｄ，Ｊ＝６．５，３．４Ｈｚ，４Ｈ）。

実施例４１：化合物４１の合成 ７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化７２】



【０３９２】

（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル４－メチルベンゼン－１－スルホネート：（３－メチルオキセタン－３－イル）メタノール（５．００ｇ、４６．５１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（７．８４ｇ、６９．７６ｍｍｏｌ）及び４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（１０．２７ｇ、５１．１６ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。室温で３時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル４－メチルベンゼン－１－スルホネート（２．６０ｇ、２１．４９％）を白色の固体として得た。

【０３９３】

１－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エタン－１－オン：１－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゼン（４．００ｇ、１７．５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０．００ｍＬ）撹拌溶液に、１－（ポタシオスルファニル）エタン－１－オン（２．５４ｇ、２１．１１ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。１００℃で１６時間撹拌した後、得ら

れた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、１－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エタン－１－オン（３．２０ｇ、８４．０１％、粗生成物）を黒色の固体として得た。

【０３９４】

（４－ニトロフェニル）メタンチオール：１－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エタン－１－オン（３．１０ｇ、１４．３２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、塩化アセチル（０．２０ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。３０℃で１６時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（８：１）で溶出して、（４－ニトロフェニル）メタンチオール（２．３４ｇ、９３．０８％）を白色の固体として得た。

【０３９５】

３－メチル－３－（｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝メチル）オキセタン：（４－ニトロフェニル）メタンチオール（１．５０ｇ、８．５４ｍｍｏｌ）及び（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル４－メチルベンゼン－１－スルホネート（２．６７ｇ、１０．２５ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（３０．００ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（２．４８ｇ、１７．０８ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。８０℃で３時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（６：１）で溶出して、３－メチル－３－（｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝メチル）オキセタン（１．３０ｇ、５５．５７％）を黄色の固体として得た。

【０３９６】

３－メチル－３－｛［（４－ニトロフェニル）メタンスルホニル］メチル｝オキセタン：３－メチル－３－（｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝メチル）オキセタン（８００．００ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（２１２２．３７ｍｇ、１１．６８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、３－メチル－３－｛［（４－ニトロフェニル）メタンスルホニル］メチル｝オキセタン（６４４．００ｍｇ、７６．４８％）を白色の固体として得た。

【０３９７】

４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝アニリン：３－メチル－３－｛［（４－ニトロフェニル）メタンスルホニル］メチル｝オキセタン（９００．００ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（３２３．７９ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝アニリン（６６０．００ｍｇ、５６．１５％、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０３９８】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２２０．００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及び４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝アニリン（２６５．９７ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６２．４７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４８４．５１ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、８６．２６％）を黄色の固体として得た。

【０３９９】

Ｎ－（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、Ｎ－（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１９８．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０４００】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１８８．００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３５．００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３４．４９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２６７．５０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出し、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、５９．０６％）を黄色の固体として得た。

【０４０１】

７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で７％Ｂから３７％Ｂ、３７％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８、実行回数：４回によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－（４－｛［（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６

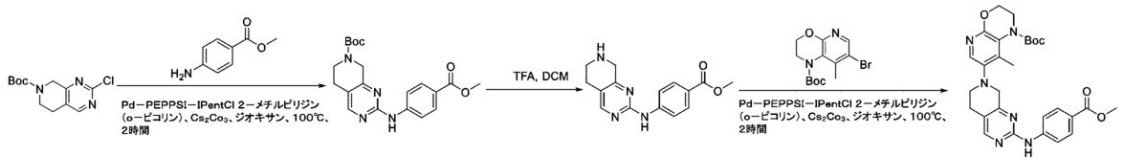
Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン、ギ酸（９．９０ｍｇ、７．３１％）を白色の固体として得た。

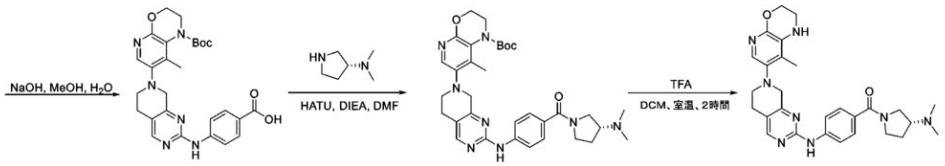
【０４０２】

ＨＰＬＣ：純度９９．０６％、ＲＴ＝３．２３０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５３７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．６５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，３Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｓ，３Ｈ）。

実施例４２：化合物４２の合成　（３Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンゾイル｝ピロリジン－３－アミン

【化７３】





【０４０３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８００．００ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）及びメチル４－アミノベンゾエート（７２９．９０ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２１３．５１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１６５６．０５ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８００．００ｍｇ、８３．８％）を黄色の固体として得た。

【０４０４】

メチル４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８００．００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（４．００ｍＬ）のＤＣＭ（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝９に塩基性化した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、メチル４－（｛５Ｈ，６

Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（３５０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０４０５】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：メチル４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（３４０．００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６４０．８９ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８６．０９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６６７．７１ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３８０．００ｍｇ、６７．１％）を黄色の固体として得た。

【０４０６】

４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］安息香酸：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メトキシカルボニル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３７０．００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（６２．５６ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）及びH_2O（３．００ｍＬ）混合物を、５０℃で３時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（４Ｍ）でｐＨ＝７に酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］安息香酸（３２０．００ｍｇ，粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０４０７】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボニル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］安息香酸（１５０．００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピロリジン－３－アミン（５４．７２ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（２８２．７２ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６４．０４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボニル］フェニル｝アミノ

）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、８０．０％）を黄色の固体として得た。

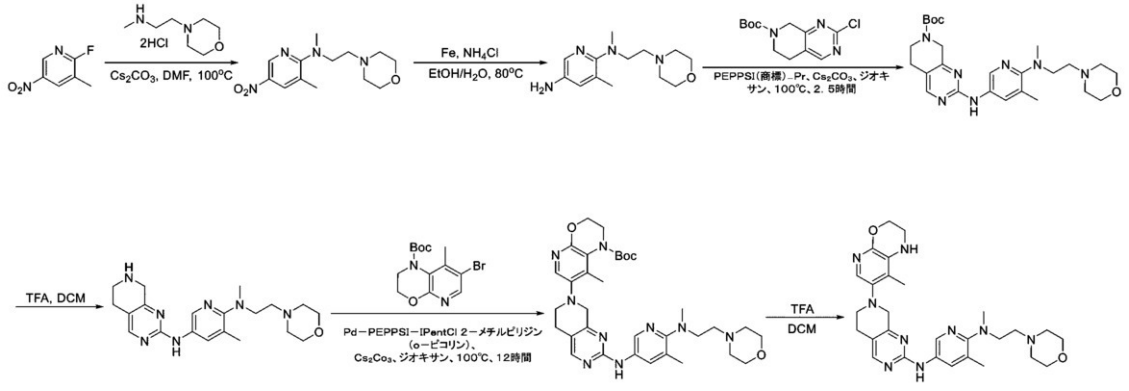
【０４０８】

（３Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンゾイル｝ピロリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボニル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１０．００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１．００ｍＬ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、（３Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンゾイル｝ピロリジン－３－アミン（２５．７０ｍｇ、３１．３％）を白色の固体として得た。

ＨＰＬＣ：純度９８．７３％、ＲＴ＝２．５７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１５．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．８０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，５Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｓ，１Ｈ），２．１７（ｓ，６Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，４Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ）。

実施例４３：化合物４３の合成　Ｎ２，３－ジメチル－Ｎ５－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピリジン－２，５－ジアミン

【化７４】



【０４０９】

Ｎ，３－ジメチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－５－ニトロピリジン－２－アミン：２－フルオロ－３－メチル－５－ニトロピリジン（６３５．００ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミン（５７４．５０ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３９７５．８２ｍｇ、１１．５９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得

られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮して、Ｎ，３－ジメチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－５－ニトロピリジン－２－アミン（１．４０ｇ、８０．１５％）を紫色の油として得た。

【０４１０】

Ｎ２，３－ジメチル－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピリジン－２，５－ジアミン：Ｎ，３－ジメチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－５－ニトロピリジン－２－アミン（１．３５ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（９．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｆｅ（１３６２．６４ｍｇ、２３．１２ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１３０１．５６ｍｇ、２３．１２ｍｍｏｌ（H_2O（６．００ｍＬ）に溶解）をN_2雰囲気下、少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、８０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中５％ＥＡで溶出して、Ｎ２．３－ジメチル－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピリジン－２，５－ジアミン（４３０．００ｍｇ、３５．８％）を紫色の油として得た。

【０４１１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（５－メチル－６－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：Ｎ２，３－ジメチル－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピリジン－２，５－ジアミン（４１０．００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４８０．９２ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、ＰＥＰＰＳＩ（商標）－ＩＰｒ（１３８．６３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１０７８．４７ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２．５時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（５－メチル－６－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８８０．００ｍｇ、７３．９％）を褐色の油として得た。

【０４１２】

Ｎ２，３－ジメチル－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－Ｎ５－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－２，５－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（５－メチル－６－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８６０．００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮して、Ｎ２，３－ジメチル－Ｎ　２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－Ｎ５－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－２，５－ジアミン（６４０．００ｍｇ、１４３．１％）。

【０４１３】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（５－メチル－６－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ

，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ２，３－ジメチル－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－Ｎ５－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－２，５－ジアミン（３００．００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３８２．０４ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６２．２６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４８２．９４ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（５－メチル－６－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２９０．００ｍｇ、４４．７％）を暗褐色の固体として得た。

【０４１４】

Ｎ２，３－ジメチル－Ｎ５－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピリジン－２，５－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（５－メチル－６－｛メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２７０．００ｍｇ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．６０ｍＬ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物に$NaHCO_3$を添加し、次いで、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５２％Ｂ、５２％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．）によって精製して、Ｎ２，３－ジメチル－Ｎ５－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピリジン－２，５－ジアミン（３９．３０ｍｇ、精製生成物）を淡黄色の固体として得た。

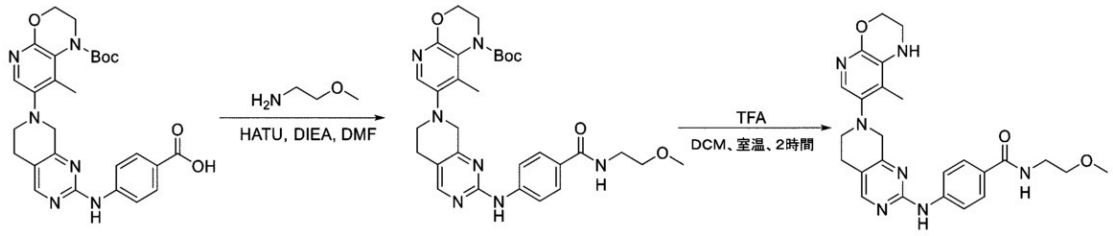
【０４１５】

ＨＰＬＣ：純度９８．０５％、ＲＴ＝２．６１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５３２．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．３５（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），３．３４－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５４－２．４０（ｍ，４Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，４Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例４４：化合物４４の合成　Ｎ－（２－メトキシエチル）－４－［（７－｛８－メ

チル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンズアミド

【化７５】



【０４１６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（２－メトキシエチル）カルバモイル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］安息香酸（１５０．００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び２－メトキシエタン－１－アミン（３５．３７ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（２８２．７２ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６４．０４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（２－メトキシエチル）カルバモイル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、１３８．０％）を黄色の油状物として得た。

【０４１７】

Ｎ－（２－メトキシエチル）－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンズアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（２－メトキシエチル）カルバモイル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（３．００ｍＬ）のＤＣＭ（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ－（２－メトキシエチル）－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンズアミド（３１．８０ｍｇ、１４．５％）を白色の固体として得た。

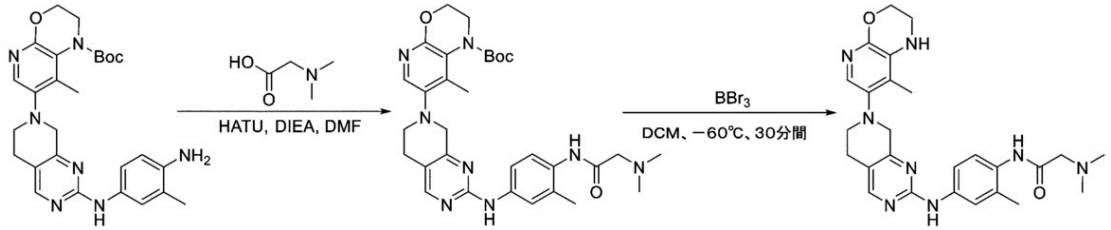
【０４１８】

ＨＰＬＣ：純度９９．８４％、ＲＴ＝３．１８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７６．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．８２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｑ，Ｊ＝９．０

Ｈｚ，４Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｑ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，４Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例４５：化合物４５の合成　２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド

【化７６】



【０４１９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及び２－（ジメチルアミノ）酢酸（６２．００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（２８６．００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１９４．００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応物を２５℃でH_2Oで希釈した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝３：９７で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ、７１．３％）を黄色の固体として得た。

【０４２０】

２（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＣＭ（０．６１ｍＬ、０．６１ｍｍｏｌ）中のBBr_3を－６０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－６０℃で１時間撹拌した。反応物を－２０℃で$NaHCO_3$（水溶液）でクエンチした。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（

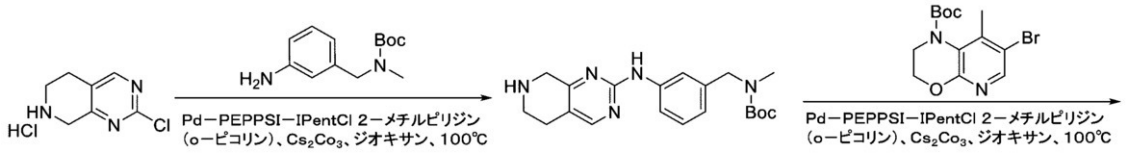
１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．１％ＮＨ４ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂ～５２％Ｂ、５２％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド（２１．８０ｍｇ、２１．３％）を黄色の固体として得た。

【０４２１】

ＨＰＬＣ：純度９７．２８％、ＲＴ＝２．４９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８９．１５［Ｍ＋Ｈ］＋。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．４６（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｐ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｓ，６Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例４６：化合物４６の合成　７｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛３－［（メチルアミノ）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化７７】





【０４２２】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－｛［３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝カルバメート：２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン塩酸塩（４００．００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（３－アミノフェニル）メチル］－Ｎ－メチルカルバメート（４３１．００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１５３．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びＣｓ２ＣＯ３（１１８７．００ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（［８－カルバモイル－６－［３－（クロロメトキシエトキシ）フェニル］ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２４０．００ｍｇ、３２．９％）を黄色の固体として得た。

【０４２３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メ

チル）アミノ｝メチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－｛［３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝カルバメート（２４０．００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５１．００ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９２．００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３７５．００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝１：１で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝メチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０．００ｍｇ、３８．９％）を黄色の固体として得た。

【０４２４】

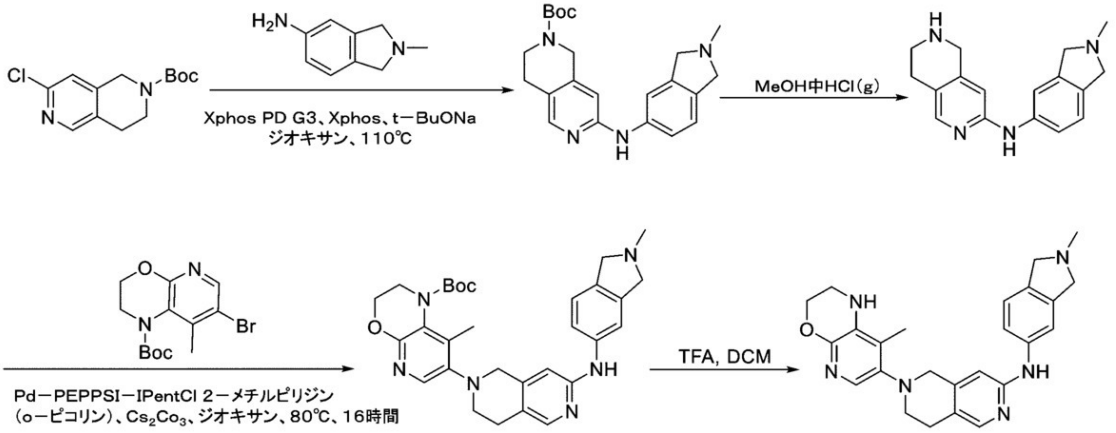
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛３－［（メチルアミノ）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝メチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（５．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、１２０℃で一晩撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂから３０％Ｂ、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．７）によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛３－［（メチルアミノ）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１．６０ｍｇ、２．０％）を黄色の固体として得た。

【０４２５】

ＨＰＬＣ：純度９８．７９％、ＲＴ＝２．６６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４１８．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．５４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例４７：化合物４７の合成　６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン

【化７８】



【０４２６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及び２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン（１３７．８７ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８０．６２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６２５．３４ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３３０．００ｍｇ、９１．８８％）を黄色の固体として得た。

【０４２７】

Ｎ－（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３１０．００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（６．００ｍＬ）中のＨＣｌ（ｇ）を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、Ｎ－（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２７４．００ｍｇ、８４．４６％、粗生成物）を青色の固体として得た。

【０４２８】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２００．００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６７．９５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４２．９０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３３２．７７ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混

合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ、３４．３３％）を黄色の固体として得た。

【０４２９】

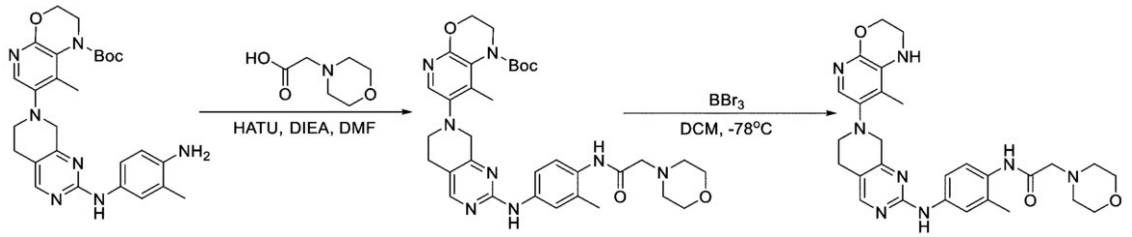
６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂ～５２％Ｂ、５２％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（１６．４０ｍｇ、２１．８３％）を白色の固体として得た。

【０４３０】

ＨＰＬＣ：純度９５．００％、ＲＴ＝２．６０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４２９．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：８．６４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．３９（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，４Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ）。

実施例４８：化合物４８の合成　Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド

【化７９】



【０４３１】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－

メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及び２－（モルホリン－４－イル）酢酸（０．０１ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（２８６．００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１９７．００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応物を２５℃でH_2Oで希釈した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝３：９７で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、８８．７％）を黄色の固体として得た。

【０４３２】

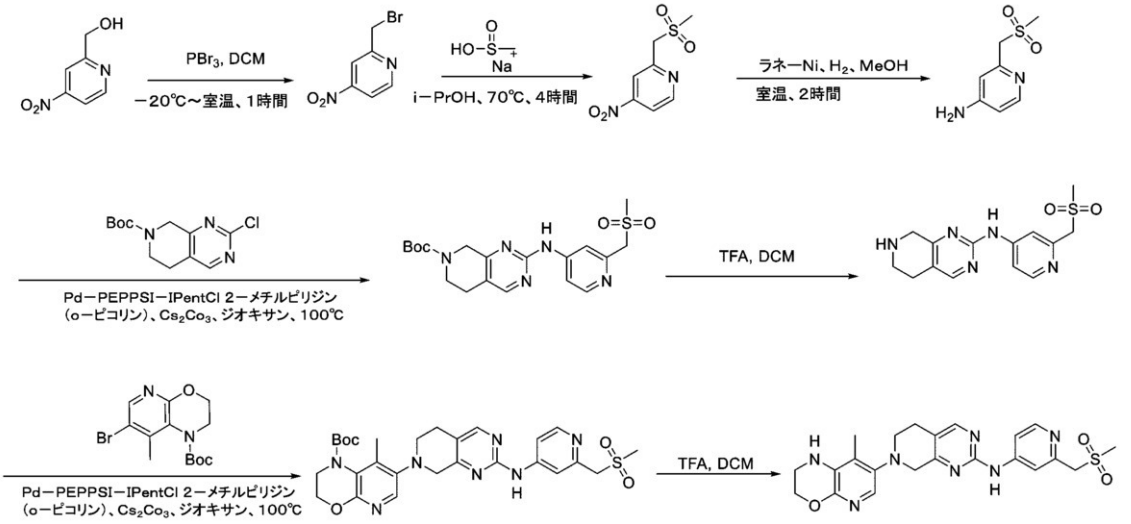
Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３０．００ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＣＭ（０．１４ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）中のBBr_3を少量ずつ－７０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－７０℃で１時間撹拌した。反応物を－２０℃でNa_2CO_3（水溶液）でクエンチした。得られた混合物をＥＡ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（２１．８０ｍｇ、８５．２％）を黄色の固体として得た。

【０４３３】

ＨＰＬＣ：純度９８．６５％、ＲＴ＝２．６９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５３１．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．４３（ｓ，１Ｈ），９．２４（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，４Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例４９：化合物４９の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化８０】



【０４３４】

２－（ブロモメチル）－４－ニトロピリジン：（４－ニトロピリジン－２－イル）メタノール（２．００ｇ、１２．７２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００．００ｍＬ）溶液に、ＰＢＲ$_3$（１．６４ｍＬ、１６．５３ｍｍｏｌ）を－２０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）（２０ｍｌ）で０℃でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥで溶出した。これにより、２－（ブロモメチル）－４－ニトロピリジン（１．８０ｇ、６５．０３％）を褐色の固体として得た。

【０４３５】

２－（（メチルスルホニル）メチル）－４－ニトロピリジン：２－（ブロモメチル）－４－ニトロピリジン（１．８０ｇ、８．２７ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム（４．２６ｇ、４１．３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を７０℃で４時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：２）で溶出して、２－（メタンスルホニルメチル）－４－ニトロピリジン（１．００ｇ、５４．６９％）を白色の固体として得た。

【０４３６】

２－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－４－アミン：２－（メタンスルホニルメチル）－４－ニトロピリジン（１．００ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（１．１０ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をＨ$_2$下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これにより、２－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－４－アミン（０．６０ｇ、粗生成物；７４．９４％）を白色の固体として得た。

【０４３７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（２－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－４－イル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート：２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－４－アミン（３１０．９８ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、１．５０当量）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）のｔ－ＢｕＯＨ（１８．００ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１．５０ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１０７．２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．１０当量）、Ｘ－ＰＨＯＳ（１１１．６３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．２０当量）及

びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（７６２．９２ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ、２．００当量）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：９で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（（２－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－４－イル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（３１０．００ｍｇ、９４．５３％）を黄色の固体として得た。

【０４３８】

Ｎ－（２－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、ｐＨ＝１０に塩基性化した。得られた混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（１５０ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０４３９】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－（（２－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－４－イル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン（１１０．００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５６．７５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（３２２．９４ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２７．７６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ（１１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１０ｍｇ、６６．００％）を黄色の固体として得た。

【０４４０】

７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．０５％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂ～４６％Ｂ、４６％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して

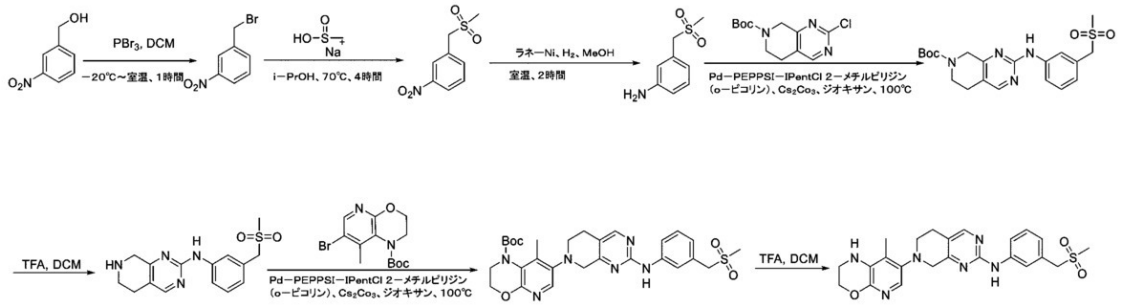
、２－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－４－アミン（１５．６０ｍｇ、９９．１０％）をオフホワイトの固体として得た。

【０４４１】

ＨＰＬＣ：純度９９．１％、ＲＴ＝２．２１０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１０．７０（ｄ，Ｊ＝４６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝１８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｑ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１１－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．３９（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例５０：化合物５０の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（３－（（メチルスルホニル）メチル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化８１】



【０４４２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－（（メチルスルホニル）メチル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及び３－（メタンスルホニルメチル）アニリン（２３１．２６ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ（７２．４１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７６２．９２ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１０：１）で溶出して、［０００８］ｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－（（メチルスルホニル）メチル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、９８．２％）を黄色の油状物として得た。

【０４４３】

Ｎ－（３－（（メチルスルホニル）メチル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５４０．００ｍｇ）のＤＣＭ（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（３．００ｍＬ）を室温で添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝９に塩基性化した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－（３－（

（メチルスルホニル）メチル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３４０．００ｍｇ、９６．５７％）を黄色の固体として得た。

【０４４４】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－（（３－（（メチルスルホニル）メチル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６２６．１７ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）及びＮ－［３－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３０９．００ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８４．１１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６５２．３８ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－（（３－（（メチルスルホニル）メチル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、１８．４％）を黄色の油状物として得た。

【０４４５】

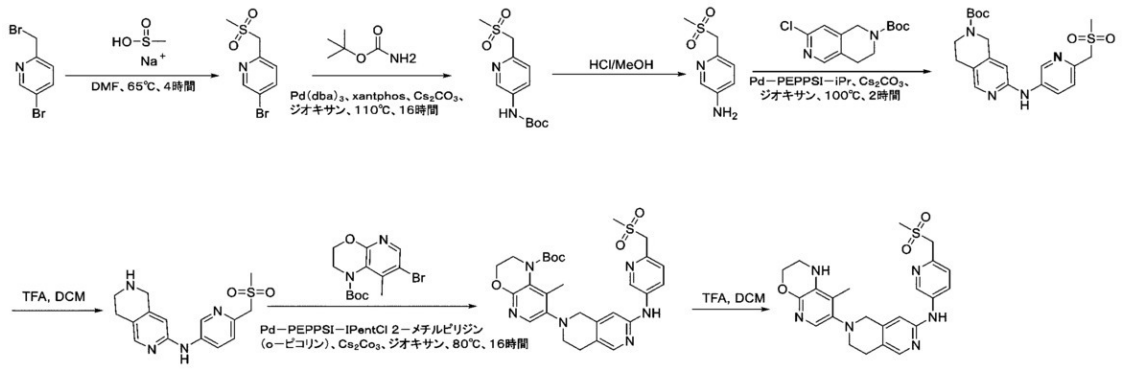
７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（３－（（メチルスルホニル）メチル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の２，２，２－トリフルオロエタン－１－オール（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．１％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７）によって精製した。これにより、Ｎ－［３－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２５．６０ｍｇ、４０．５％）を白色の固体として得た。

【０４４６】

ＨＰＬＣ：純度９９．０％、ＲＴ＝３．１０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，２Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）。

実施例５１：化合物５１の合成　６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（６－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン

【化８２】



【０４４７】

５－ブロモ－２－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン：５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ピリジン（１００．００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５０ｍＬ）撹拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム（２０１．３８ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、６５℃で４時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。濾過後、濾過ケーキをＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン（９０．００ｍｇ、８０．４５％）を褐色の固体として得た。

【０４４８】

ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－３－イル）カルバメート：５－ブロモ－２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン（５００．００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（３６０．９３ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、$Pd_2(dba)_3$（１８８．０９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（２２８．０９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１３３８．４７ｍｇ、３．９０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。アルゴン雰囲気下、９０℃で１６時間撹拌した後。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］カルバメート（３００．００ｍｇ、５０．４８％）を黄色の固体として得た。

【０４４９】

６－（（メチルスルホニル）メチルピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］カルバメート（２９０．００ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、Na_2CO_3でｐＨ＝１０に塩基性化した。得られた混合物をCH_2Cl_2（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－アミン（１７５．００ｍｇ、９８．６０％）を黄色の固体として得た。

【０４５０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（（６－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－３－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－カルボキシレート：６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－アミン（１６８．２４ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（１６５．００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ（３９．１７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びCs_2CO_3（４１２．７３ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（２７０．００ｍｇ、９２．５２％）を褐色の固体として得た。

【０４５１】

Ｎ－（６－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（２７０．００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、ｐＨ＝１０に塩基性化した。次いで、混合物をCH_2Cl_2（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（１１０．００ｍｇ、５３．１２％）を褐色の固体として得た。

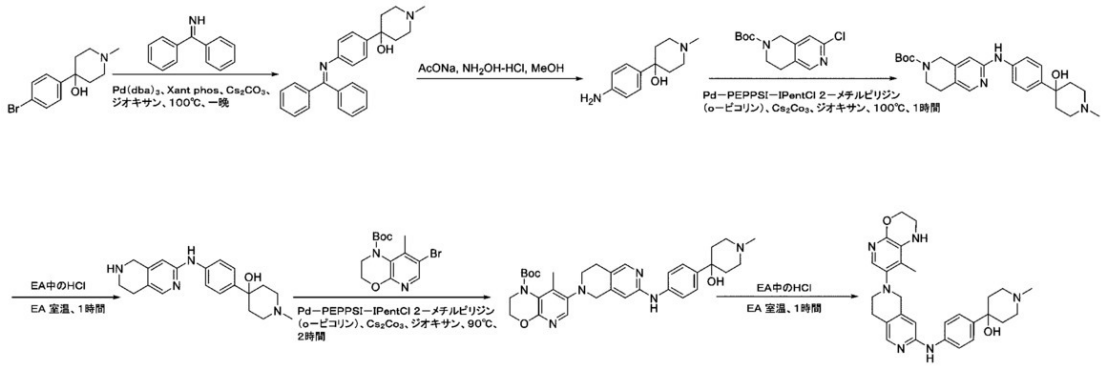
【０４５２】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（７－（（６－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－３－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン１（１０．００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４７．６８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（３０４．２５ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２６．１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１０５．００ｍｇ、２８．９６％）を黄色の固体として得た。

【０４５３】

６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（６－（（メチルスルホニル）メチル）ピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９５．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～４８％Ｂ、４８％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、Ｎ－［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（１２．８０ｍｇ、３３．６７％）を淡黄色の固体として得た。

【０４５４】
ＨＰＬＣ：純度９５．０％、ＲＴ＝２．１４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．７０（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）。
実施例５２：化合物５２の合成　１－メチル－４－（４－（（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－４－オール
【化８３】



【０４５５】
４－（４－（（ジフェニルメチレン）アミノ）フェニル）－１－メチルピペリジン－４－オール：４－（４－ブロモフェニル）－１－メチルピペリジン－４－オール（１．６０ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）及びジフェニルメタンイミン（１．３２ｇ、６．８９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（４２．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（７３．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、０．０１当量）及び炭酸セシウム（５．９１ｇ、１７．２３ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水に注ぎ、混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（０．２Ｍ　NH_4OH）＝５：１で溶出して、４－｛４－［（ジフェニルメチリデン）アミノ］フェニル｝－１－メチルピペリジン－４－オール（２．００ｇ、９３．１％）を橙色の固体として得た。
【０４５６】
４－（４－アミノフェニル）－１－メチルピペリジン－４－オール：４－｛４－［（ジフェニルメチリデン）アミノ］フェニル｝－１－メチルピペリジン－４－オール（１．９８ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）のメタノール（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、酢酸ナトリウム三水和物（２．１８ｇ、１５．８９ｍｍｏｌ、３．００当量）及びヒドロキシルアミン塩酸塩（０．７７ｇ、１０．５９ｍｍｏｌ、２．００当量）をN_2雰囲気下、少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（０．２Ｍ　NH_4OH）＝５：１で溶出して、４－（４－アミノフェニル）－１－メチルピペリジン－４－オール（１．００ｇ、８５．３％）を黄色の固体として得た。
【０４５７】
ｔｅｒｔ－ブチル７－（（４－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－カルボキシレート：４－（４－アミノフェニル）－１－メチルピペリジン－４－オール（２８２．

００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９４．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１．０９ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を水に注ぎ、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ（０．０５％NH_4HCO_3）、３０分間で６５％～７５％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（７－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、３９．５％）を淡黄色の固体として得た。

【０４５８】

１－メチル－４－（４－（（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－４－オール：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３５０．００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（４．００ｍＬ）撹拌溶液に、塩酸（４．０Ｍ酢酸エチル溶液）（１．００ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。沈殿した固体を濾過によって回収し、ＰＥ（３×２ｍＬ）で洗浄した。これにより、１－メチル－４－｛４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝ピペリジン－４－オール（２６０．００ｍｇ、７０．２％）を黄色の固体として得た。

【０４５９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－（（４－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：１－メチル－４－｛４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝ピペリジン－４－オール（２６０．００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２２８．００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、炭酸セシウム（５６９．００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４９．００ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を水に注ぎ、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、４３．２％）を淡黄色の固体として得た。

【０４６０】

１－メチル－４－（４－（（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－４－オール：ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル

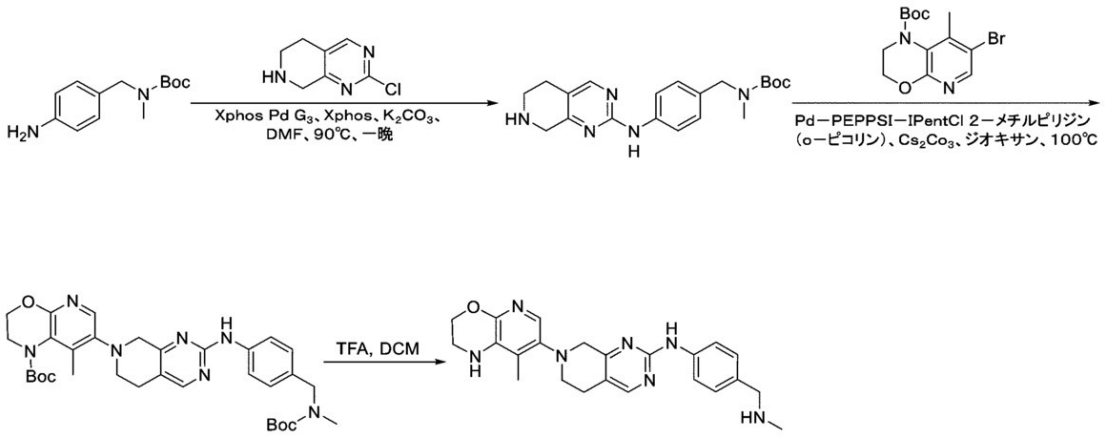
］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４．００ｍＬ）撹拌溶液に、塩酸４．０Ｍ酢酸エチル溶液（１．００ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物をN_2下、室温で１時間撹拌した。沈殿した固体を濾過によって回収し、ＰＥ（３×２ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で１５％～４５％、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回）によって精製して、１－メチル－４－｛４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝ピペリジン－４－オール（８．４０ｍｇ、８．２％）を淡黄色の固体として得た。

【０４６１】

ＨＰＬＣ：純度９５．０％、ＲＴ＝３．１９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）７．９２（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ）。

実施例５３：化合物５３の合成 化合物７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンの合成

【化８４】



【０４６２】

ｔｅｒｔ－ブチルメチル（４－（（５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンジル）カルバメート：２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン塩酸塩（４００．００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（４－アミノフェニル）メチル］－Ｎ－メチルカルバメート（４６０．００ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．００ｍＬ）溶液に、Ｘｐｈｏｓ Ｐｄ G_3（１３８．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１５５．００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、０．２０当量）及びK_2CO_3（８９４．００ｍｇ、６．１６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによっ

て精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（６：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－｛［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝カルバメート（１６０．００ｍｇ、２５．７％）を黄色の固体として得た。

【０４６３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－｛［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝カルバメート（１４０．００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３９．００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．００ｍＬ）溶液に、炭酸セシウム（２３８．００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：９）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝メチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、４５．７％）を黄色の固体として得た。

【０４６４】

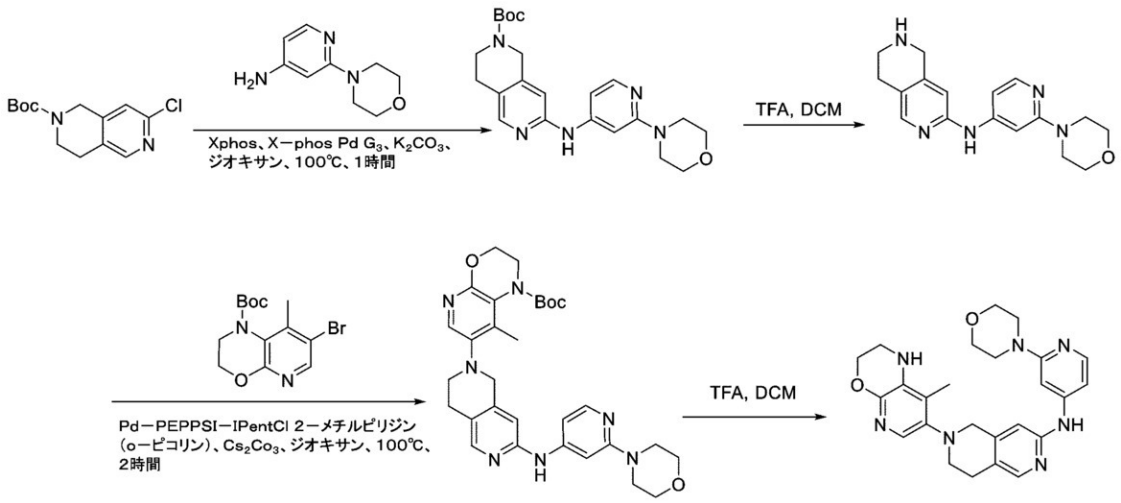
７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝メチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ）のＤＣＭ（２．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．５０ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３％Ｂ～２０％Ｂ、２０％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８、実行回数：２回）によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（メチルアミノ）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３．９０ｍｇ、０．０５％）を黄色の固体として得た。

【０４６５】

ＨＰＬＣ：純度９７．６％、ＲＴ＝２．２９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４１８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．４２（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．０６（ｍ，３Ｈ），５．４２（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）。

実施例５４：化合物５４の合成　６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（２－モルホリノピリジン－４

－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン
【化８５】



【０４６６】
ｔｅｒｔ－ブチル７－（（２－モルホリノピリジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート３００．００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及び２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－アミン（２２０．００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（４６３．００ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）、Ｘ－ＰＨＯＳ（５２．００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＸｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（９４．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水に注ぎ、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、８４．９％）を淡黄色の油として得た。
【０４６７】
Ｎ－（２－モルホリノピリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３８０．００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ（０．０５％NH_4HCO_3）、３０分間で３０％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２５０．００ｍｇ、９３．１％）を淡黄色の固体として得た。
【０４６８】
ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（７－（（２－モルホリノピリジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２４０．００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，

４］オキサジン－１－カルボキシレート（３１５．００ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、炭酸セシウム（７８７．００ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６８．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を水に注ぎ、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、３０分間で６５％～７５％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（７－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、３９．５％）を淡黄色の固体として得た。

【０４６９】

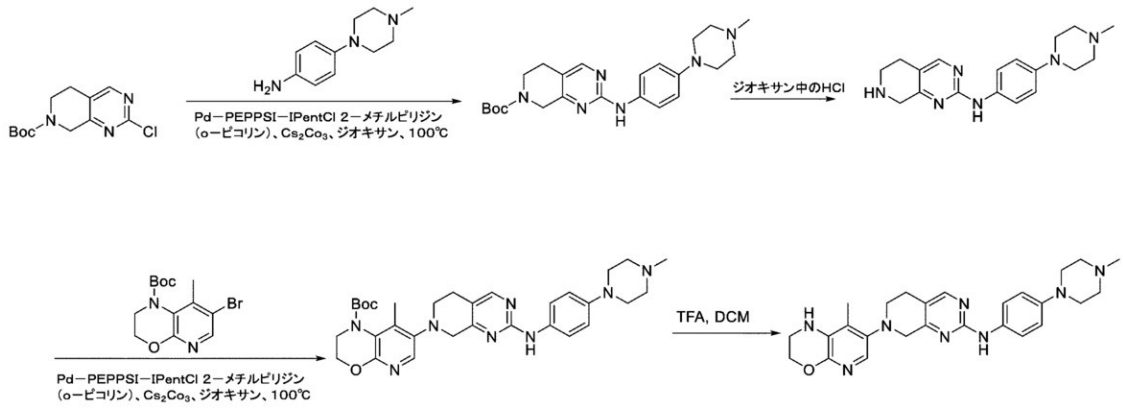
６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（２－モルホリノピリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（７－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０．００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）をN_2雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２５％～５５％、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（４５．１０ｍｇ、３４．４％）を白色の固体として得た。

【０４７０】

ＨＰＬＣ：純度９９．６％、ＲＴ＝３．１４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．１８（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝５．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，６Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例５５：化合物５５の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化８６】



【０４７１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及び４－（４－メチルピペラジン－１－イル）アニリン（１４４．４２ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６４．０３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４９６．６６ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、９４．１％）を淡黄色の油として得た。

【０４７２】

Ｎ－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝９に塩基性化した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１８０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油として得た。

【０４７３】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－（（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１８０．００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５８．１７ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（３２９．５８ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４２．４９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を室温で加

えた。混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ、２８．６％）を淡黄色の油として得た。

【０４７４】

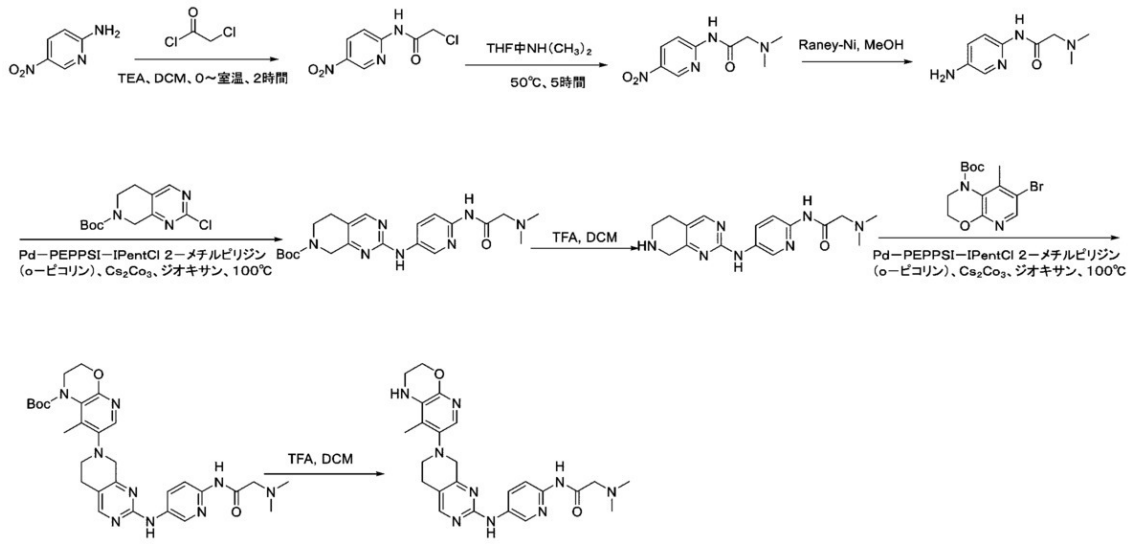
７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１．００当量）のH_2SO_4（３．００ｍＬ、５３．４７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を６０℃で０．５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－ＡｃｔｕｓＴｒｉａｒｔ Ｃ１８ ＥｘＲＳ、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂ～６０％Ｂ、６０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７．３０ｍｇ、１０．４％）を白色の固体として得た。

【０４７５】

ＨＰＬＣ：純度９３．６％、ＲＴ＝７．７１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）：８．２１（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｍ，４Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）。

実施例５６：化合物５６の合成 ２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【化８７】



【０４７６】

２－クロロ－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド：５－ニトロピリジン－２－アミン（２．００ｇ、１３．６６ｍｍｏｌ）及び２－クロロアセチルクロリド（２．４４ｇ、２０．４９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（２．９１ｇ、２７．３２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出して、２－クロロ－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド（１．４５ｇ、５．４３ｍｍｏｌ、３９．７５％）を橙褐色の固体として得た。

【０４７７】

２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド：２－クロロ－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド（１．３５ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）のジメチルアミン（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に。得られた混合物を窒素雰囲気下、５０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出して、２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド（１．０２ｇ、７５．４５％）をピンク色の固体として得た。

【０４７８】

Ｎ－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－（ジメチルアミノ）アセトアミド：２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（５－ニトロピリジン－２－イル）アセトアミド（１．３８ｇ、５．１６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（０．５４ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－（ジメチルアミノ）アセトアミド（８５２．００ｍｇ、粗生成物）を黒色の固体として得た。

【０４７９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（６－（２－（ジメチルアミノ）アセトアミド）ピリジン－３－イル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びＮ－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－（ジメチルアミノ）アセトアミド（１８７．７９ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８５．

１８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６６０．６９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（３：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３９８．００ｍｇ、９０．９５％）を黄色の油状物として得た。

【０４８０】

２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（５－（（５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３９８．００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］アセトアミド（２７０．００ｍｇ、粗生成物）を黒色の固体として得た。

【０４８１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－（（６－（２－（ジメチルアミノ）アセトアミド）ピリジン－３－イル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］アセトアミド（１７９．９８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４５．９８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３５６．６５ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９６．００ｍｇ、５３．７３％）を黄色の固体として得た。

【０４８２】

２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）アセトアミド］ピリジン－３－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８６．００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～４７％Ｂ、４７％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：４回によって精製して、２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３

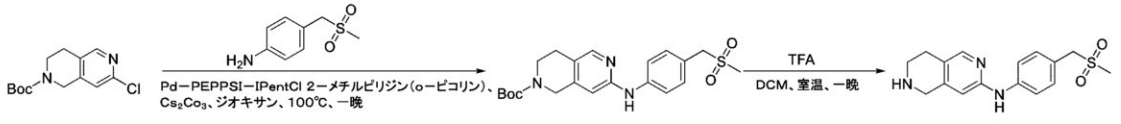
－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド（４６．２０ｍｇ、３５．０２％）を白色の固体として得た。

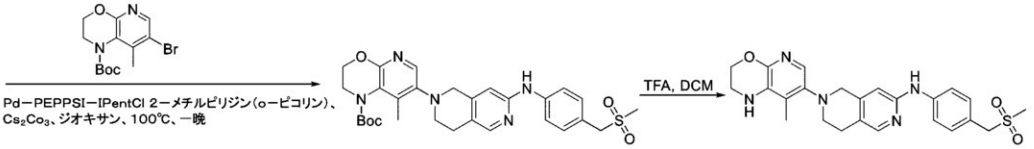
【０４８３】

ＨＰＬＣ：純度９５．５％、ＲＴ＝２．７４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．５９（ｓ，１Ｈ），９．５２（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），５．４１（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，４Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，６Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ）。

実施例５７：化合物５７の合成　Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：

【化８８】





【０４８４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）及び４－（メタンスルホニルメチル）アニリン（２９１．００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１０２１．００ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１３２．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（５６０．００ｍｇ、８５．２％）を黄色の固体として得た。

【０４８５】

Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（５５０．００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（３７０．００ｍｇ、９２．１％）を

黄色の固体として得た。

【０４８６】

７－（７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２５０．００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２５９．００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６９．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５１１．００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（６：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２９０．００ｍｇ、５９．０％）を黄色の固体として得た。

【０４８７】

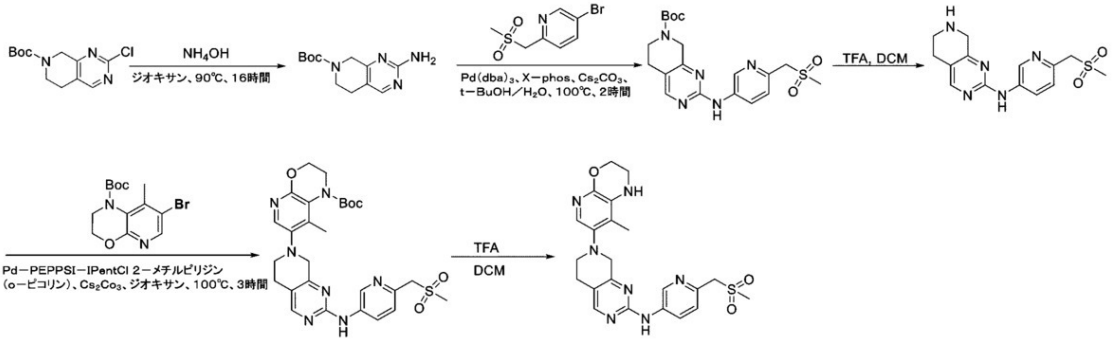
Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８０．００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．５０ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１８％～４８％、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（６６．２０ｍｇ、３２．１％）を白色の固体として得た。

【０４８８】

ＨＰＬＣ：純度９９．７％、ＲＴ＝３．９６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６６．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）８．９８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，３Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，５Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例５８：化合物５８の合成　６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン：

【化８９】



【０４８９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２ｇ、７．４１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、NH_4OH（１０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、封管を使用して９０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６００ｍｇ、３１．８４％）を黄色の固体として得た。

【０４９０】

２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及び５－ブロモ－２－（メタンスルホニルメチル）ピリジン（５９８．６５ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）の水（１．００ｍＬ）及びｔ－ＢｕＯＨ（１４．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１２１０．７７ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１９．７３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＸｐｈｏｓ（１１８．１０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭＥＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５１０．００ｍｇ、８８．０１％）を黄色の固体として得た。

【０４９１】

６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を塩基性環境下でCH_2Cl_2（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをCH_2Cl_2で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（２１０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０４９２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－

８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（２００．００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３０９．３１ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（６３７．２２ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５４．７７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９６．００ｍｇ、４９．３６％）を黄色の固体として得た。

【０４９３】

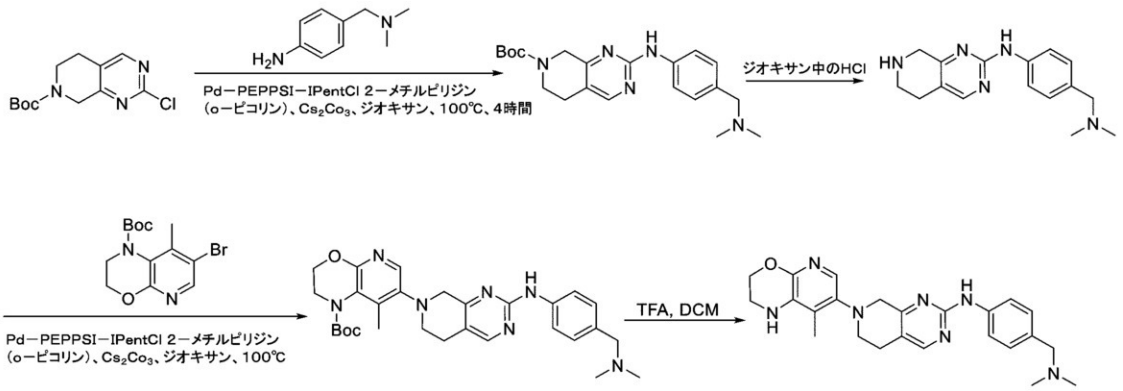
６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（メタンスルホニルメチル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、６－（メタンスルホニルメチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－３－アミン（３４．１０ｍｇ、２４．０６％）を白色の固体として得た。

【０４９４】

ＨＰＬＣ：純度９７．６％、ＲＴ＝３．０８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６８．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．８７（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例５９：化合物５９の合成　Ｎ－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン、ギ酸：

【化９０】



【０４９５】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及び４－［（ジメチルアミノ）メチル］アニリン（２１１．０５ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４９．１８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（７６２．９２ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中３０％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、９３．８％）を淡黄色の固体として得た。

【０４９６】

Ｎ－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３８０．００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｎ）（３．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮して、Ｎ－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３５０．００ｍｇ、粗生成物）を黄褐色の固体として得た。

【０４９７】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３００．００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６２２．９８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９３．６３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７２６．１８ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中５０％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（ジメチル

アミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０．００ｍｇ、４５．６％）を黄褐色の固体として得た。

【０４９８】

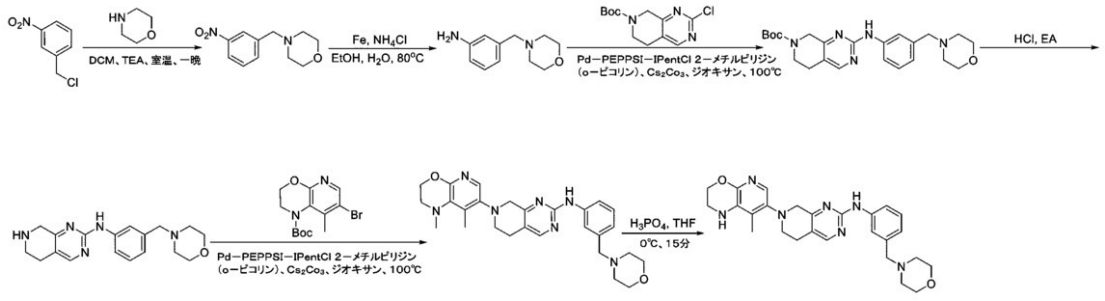
Ｎ－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン、ギ酸：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ ５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で６％～２６％、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．３、実行回数：１回によって精製して、Ｎ－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン、ギ酸（８．００ｍｇ、５．８％）を褐色の固体として得た。

【０４９９】

ＨＰＬＣ：純度９８．０％、ＲＴ＝２．９２分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３２．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）８．５５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），４．３４－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，４Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｓ，６Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ）。

実施例６０：化合物６０の合成 ７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：

【化９１】



【０５００】

４－［（３－ニトロフェニル）メチル］モルホリン：１－（クロロメチル）－３－ニトロベンゼン（１．００ｇ、５．５４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２．４５ｍＬ、１６．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、モルホリン（０．７７ｍＬ、８．４０ｍｍｏｌ）を少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌して、水を反応物に添加した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、４－［（３－ニトロフェニル）メチル］モルホリン（

１．２０ｇ、粗生成物）を黄色の油として得た。
【０５０１】
３－［（モルホリン－４－イル）メチル］アニリン：４－［（３－ニトロフェニル）メチル］モルホリン（１．１８ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（１．２０ｇ、２１．３１ｍｍｏｌ）及びＦｅ（１．６０ｇ、２７．１４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６．００ｍＬ）及びH_2O（４．００ｍＬ）溶液をN_2雰囲気下、８０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶出して、３－［（モルホリン－４－イル）メチル］アニリン（１．２３ｇ、９９．９％）を褐色の固体として得た。
【０５０２】
ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及び３－［（モルホリン－４－イル）メチル］アニリン（３３０．００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（９１０．００ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９４．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、９８．８％）を褐色の固体として得た。
【０５０３】
Ｎ－｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４９０．００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２．００ｍＬ）撹拌混合物に、塩酸４．０Ｍ酢酸エチル溶液（５．００ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。水を反応物に添加した。得られた混合物をＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３５０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。
【０５０４】
ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３３０．００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（７００．００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１００．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨで溶出した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、１０分間で２５％～３５％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製

して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、７０．３％）を黄色の固体として得た。

【０５０５】

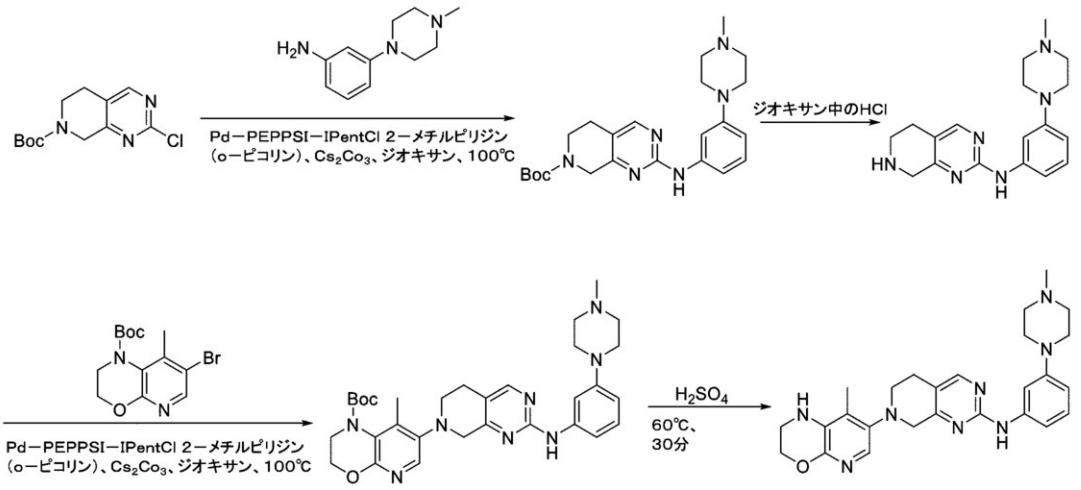
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３９０．００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．００ｍＬ）撹拌混合物に、H_3PO_4（６．００ｍＬ、１０９．０１ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１５分間撹拌した。反応物を２５０ｍＬの氷水の溶液に添加した。混合物を冷ＮａＯＨ（水溶液）でｐＨ１４に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２４％Ｂ～５４％Ｂ、５４％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９３．００ｍｇ、２９．７％）を白色の固体として得た。

【０５０６】

ＨＰＬＣ：純度９９．６％、ＲＴ＝２．８９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７４．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．４６（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｄｔ，Ｊ＝６．７，３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例６１：化合物６１の合成　７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：

【化９２】



【０５０７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及び３－（４－メチルピペラジン－１－イル）アニリン（１８４．２３ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（６６０．６９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８５．１８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５０．００ｍｇ、１０９．０％）を黄色の油状物として得た。

【０５０８】

Ｎ－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５０．００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝９に塩基性化した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２６０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０５０９】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２６０．００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２２８．４７ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（

４７６．０６ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６１．３８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ、３７．３％）を黄色の油状物として得た。

【０５１０】

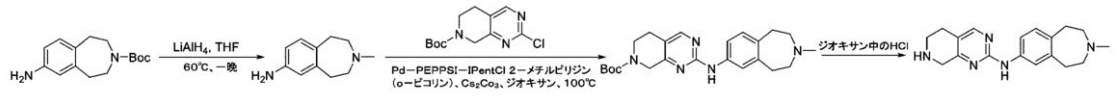
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０．００ｍｇ）のH_2SO_4（５．００ｍＬ）撹拌溶液に。得られた混合物を６０℃で０．５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４．３０ｍｇ、０．０３％）を褐色半固体として得た。

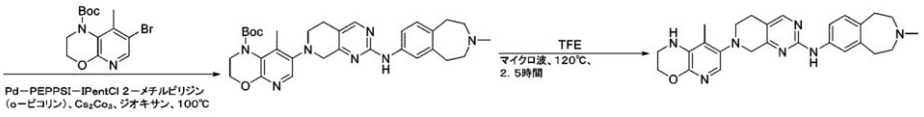
【０５１１】

ＨＰＬＣ：純度９５．０％、ＲＴ＝３．００分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７３．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）：８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．１５（ｍ，３Ｈ），６．７４－６．６３（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．７Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．４５－３．７５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１０Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）。

実施例６２：化合物６２の合成　３－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－アミン：

【化９３】





【０５１２】

３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼ

ピン－３－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＬｉＡｌＨ$_4$（ＴＨＦ中１Ｍ）（４．６０ｍＬ、４．６０ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、６０℃で一晩撹拌した。反応物を水（０．５ｍＬ、非常にゆっくりと添加）、ＮａＯＨの３Ｎ溶液（０．５ｍＬ）、及び水（０．５ｍＬ）で０℃でクエンチした。混合物を室温で５分間撹拌した。反応物に水を添加した。混合物をＥＡ（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－アミン（４００．００ｍｇ、粗生成物）を褐色の油として得た。

【０５１３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及び３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－アミン（３００．００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（７２５．００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９４．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。水を反応物に添加した。得られた混合物をＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、１０分間で５５％～６５％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンズアゼピン－７－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４７０．００ｍｇ、１００．０％）を黄色の油状物として得た。

【０５１４】

３－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５０．００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（７．００ｍＬ）中のＨＣｌ（気体）溶液をＮ$_2$雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物に水を添加し、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（水溶液）でＰＨ＝１０に塩基性化した。得られた混合物をＥＡ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、３－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－アミン（２００．００ｍｇ、粗生成物）を褐色の油として得た。

【０５１５】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：３－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－アミン（１８０．００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（４５０．００ｍｇ、１．

３１ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６０．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ中９０％ＥＡで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１０．００ｍｇ、３４．１％）を黄色の固体として得た。

【０５１６】

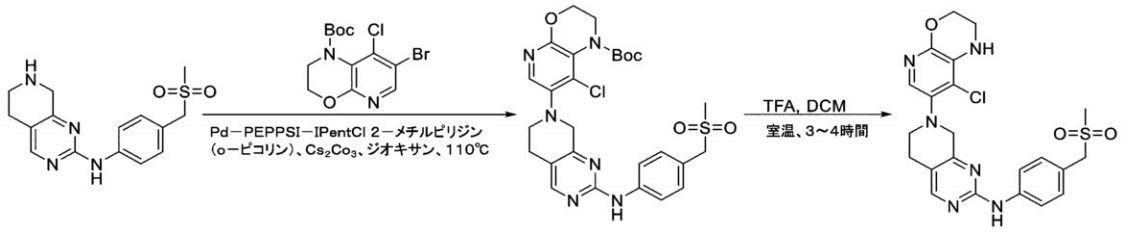
３－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、窒素雰囲気下、１２０℃で２．５時間撹拌した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ（５ｍＭ　NH_4HCO_3）、１０分間で１０％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）で、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．１％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、３－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン－７－アミン（１３．００ｍｇ、９．９％）を黄色の固体として得た。

【０５１７】

ＨＰＬＣ：純度９８．７６％、ＲＴ＝３．０２分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５８．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）Ａ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，６Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例６３：化合物６３の合成　７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：

【化９４】



【０５１８】

ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４８ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２８ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６３０．０ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中２４％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、４９．２％）を黄色の固体として得た。

【０５１９】

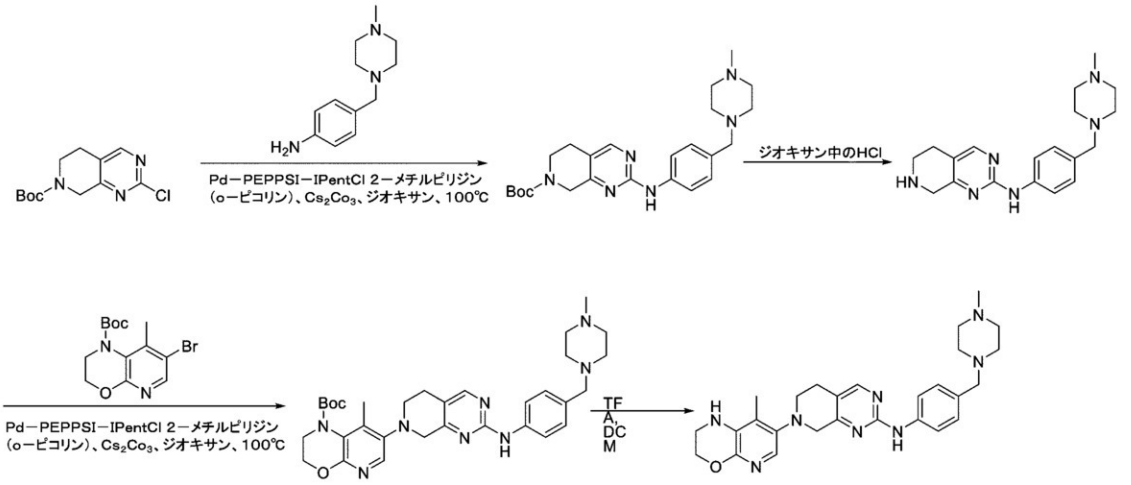
７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ）のＤＣＭ（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（５．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で６時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１９／１で溶出して、７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１１８．１ｍｇ、６３．３％）を黄色の固体として得た。

【０５２０】

ＨＰＬＣ：純度９９．４１％、ＲＴ＝３．４３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８７．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．６５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ）。

実施例６４：化合物６４の合成 ７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：

【化９５】



【０５２１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及び４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］アニリン（２０８．１５ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８５．１８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６６０．６９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３４７．００ｍｇ、８１．６３％）を黄色の油状物として得た。

【０５２２】

Ｎ－｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３３０．００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３．００ｍＬ）を室温で滴下した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、Ｎ－｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１９１．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油として得た。

【０５２３】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９０．００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８７．２１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２２．２

８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１７２．７９ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６５．００ｍｇ、４１．７２％）を黄色の油状物として得た。

【０５２４】

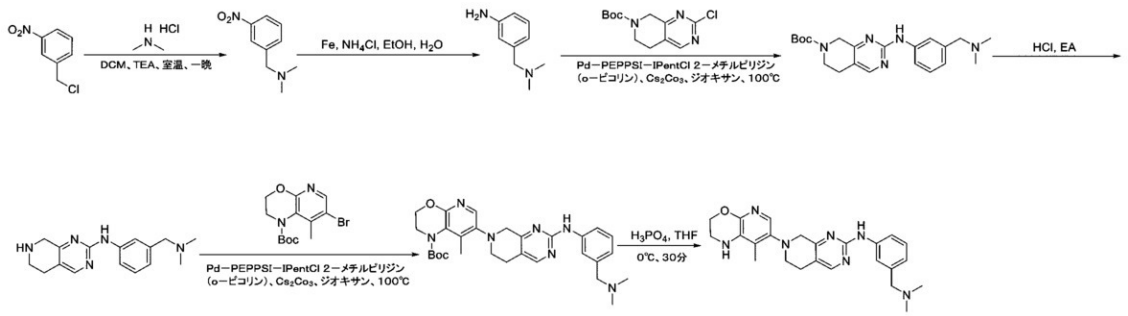
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１０１．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で滴下した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～４７％Ｂ、４７％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１２．１０ｍｇ、１５．８２％）を白色の固体として得た。

【０５２５】

ＨＰＬＣ：純度９８．５７％、ＲＴ＝２．７１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）：８．１３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．０８（ｍ，３Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｓ，２Ｈ），２．９４（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｓ，８Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例６５：化合物６５の合成 Ｎ－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：

【化９６】



【０５２６】

ジメチル［（３－ニトロフェニル）メチル］アミン：１－（クロロメチル）－３－ニトロベンゼン（１．００ｇ、５．５４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２．４５ｍＬ、１６．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ジメチルグリシン塩酸塩（０．９５

ｇ、１１．０７ｍｍｏｌ）を少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。水を反応物に添加した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、ジメチル［（３－ニトロフェニル）メチル］アミン（１．００ｇ、粗生成物）を褐色の油として得た。

【０５２７】

３－［（ジメチルアミノ）メチル］アニリン：ジメチル［（３－ニトロフェニル）メチル］アミン（０．９８ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１．１８ｇ、２０．９６ｍｍｏｌ）及びＦｅ（１．５６ｇ、２６．４６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６．００ｍＬ）及びH_2O（４．００ｍＬ）溶液をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中２７％ＭｅＯＨで溶出した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＭｅＯＨ、１０分間で４５％～５５％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、３－［（ジメチルアミノ）メチル］アニリン（６００．００ｍｇ、６９．５％）を無色の油状物として得た。

【０５２８】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及び３－［（ジメチルアミノ）メチル］アニリン（３００．００ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（９０７．００ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９４．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、７０．０％）を褐色の油として得た。

【０５２９】

Ｎ－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２９０．００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．００ｍＬ）撹拌混合物に、１，４－ジオキサン（４．００ｍＬ、１６．００ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。混合物をNa_2CO_3（水溶液）でｐＨ８に塩基性化した。混合物をＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２１０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０５３０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１７０．００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（５００．００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン

（ｏ－ピコリン）（６５．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、５９．５％）を黄色の固体として得た。

【０５３１】

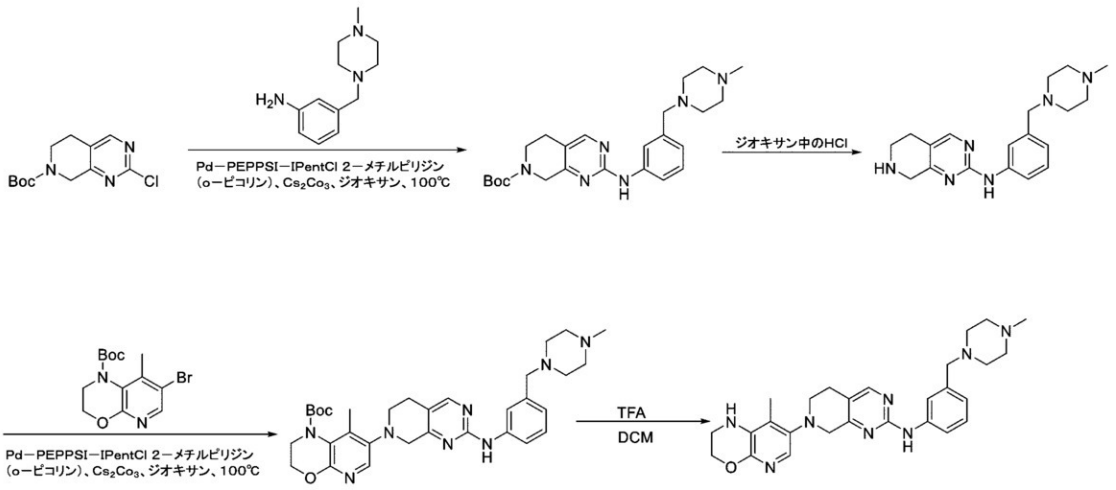
Ｎ－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３０．００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．００ｍＬ）撹拌混合物に、H_3PO_4（３．００ｍＬ、５４．５０ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した。反応物を０℃で氷水で希釈した。混合物をNa_2CO_3でｐＨ８に塩基性化した。得られた混合物をＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２４％～５２％、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６３．４０ｍｇ、４４．４％）を黄色の固体として得た。

【０５３２】

ＨＰＬＣ：純度９３．９％、ＲＴ＝２．９９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３２．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．３４（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．００（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，４Ｈ），２．９９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０２（ｓ，６Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）。

実施例６６：化合物６６の合成 ７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：

【化９７】



【０５３３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］アニリン（２４９．７８ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８５．２８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６６０．６９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４２０．００ｍｇ、９９．０２％）を淡黄色の固体として得た。

【０５３４】

Ｎ－｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．００ｍＬ）及びＴＦＡ（６．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。室温で１時間撹拌した後、反応物をH_2O（３０ｍＬ）でクエンチした。混合物をNa_2CO_3でｐＨ＝１０に塩基性化し、CH_2Cl_2（３０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２６４．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０５３５】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０．３５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＮ－｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１

３０．００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３０．５７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２３６．８６ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：９で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９１．００ｍｇ、９３．５０％）を褐色ガムとして得た。

【０５３６】

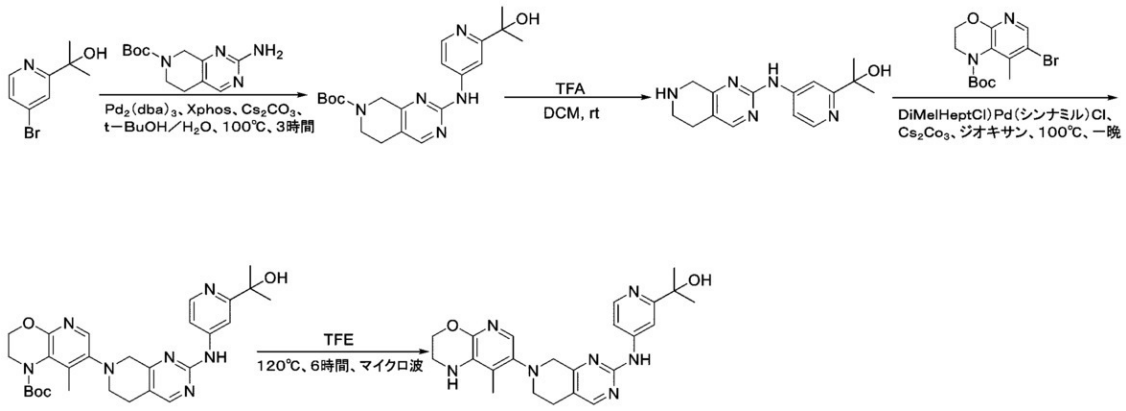
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。マイクロ波下で１００℃で６時間撹拌した後。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～４７％Ｂ、４７％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛３－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１２．５０ｍｇ、１５．１６％）を淡ピンク色の固体として得た。

【０５３７】

ＨＰＬＣ：純度９９．７６％、ＲＴ＝２．７１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８７．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，８Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例６７：化合物６７の合成　２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝プロパン－２－オール：

【化９８】



【０５３８】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及び２－（４－ブロモピリジン－２－イル）プロパン－２－オール（１１８．００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の水（２．００ｍＬ）及びｔ－ＢｕＯＨ（１０．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（３５６．００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５３．００ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びＸｐｈｏｓ（５２．００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭＥＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２２０．００ｍｇ、９９．１％）を黄色の固体として得た。

【０５３９】

２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］プロパン－２－オール：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．２０ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。次いで、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、水によりクエンチした。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］プロパン－２－オール（１５０．００ｍｇ、９２．１％）を黄色の油状物として得た。

【０５４０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］プロパン－２－オール（１３０．００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２５．００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（２５６．００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＤｉＭｅＩＨｅｐｔＣｌ　Ｐｄ（

シンナミル）Ｃｌ（４２．００ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭＥＯＨ（６：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６０．００ｍｇ、２６．９％）を黄色の固体として得た。

【０５４１】

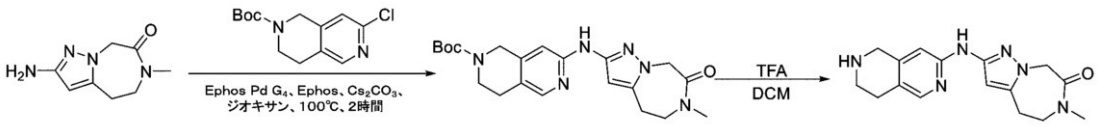
２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝プロパン－２－オール：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、１２０℃で６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％～４７％、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝プロパン－２－オール（１２．９０ｍｇ、３４．９％）を白色の固体として得た。

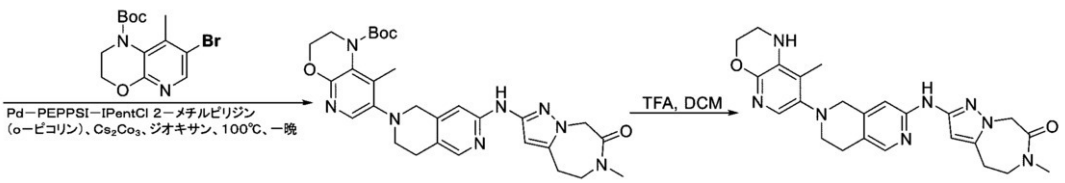
【０５４２】

ＨＰＬＣ：純度９７．９％、ＲＴ＝２．８０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３４．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）１０．７１（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），５．７０（ｓ，１Ｈ），５．４５（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｓ，２Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ）。

実施例６８：化合物６８の合成　６－メチル－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：

【化９９】





【０５４３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［（６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：２－アミノ－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（５６０．００ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（９１８．００ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_4$（２８６．００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びＥｐｈｏｓ（３３３．００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３．１０ｇ、９．０４ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中１０％ＭｅｏＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（１．１２ｇ、９０．５％）を黄色の固体として得た。

【０５４４】

６－メチル－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（１．１０ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、水中３７％ＡＣＮで溶出して、６－メチル－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（７８０．００ｍｇ、９５．３％）を黄色の固体として得た。

【０５４５】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－メチル－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（２５０．００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３４２．００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（７８４．００ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６８．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキ

サジン－１－カルボキシレート（３６０．００ｍｇ、６９．６％）を黄色の固体として得た。

【０５４６】

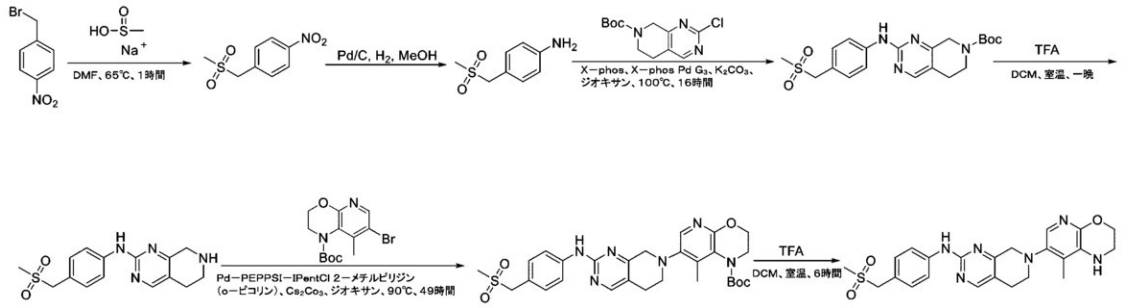
６－メチル－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛６－メチル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３５０．００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１７％～４７％、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７によって精製して、６－メチル－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（８１．１０ｍｇ、３２．６％）を白色の固体として得た。

【０５４７】

ＨＰＬＣ：純度９９．２％、ＲＴ＝２．４４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６１．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）８．９７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．１８（ｓ，１Ｈ），５．４９（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．８６－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，６．６Ｈｚ，４Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。

実施例６９：化合物６９の合成　Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：

【化１００】



【０５４８】

１－（メタンスルホニルメチル）－４－ニトロベンゼン：１－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゼン（５００．００ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム（３６２．８０ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を６５℃で更に２時間撹拌した。反応物を室温でH_2Oの添加によってクエンチし、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、１－（メタンスルホニルメチル）－４－ニトロベンゼン（４２０．００ｍｇ、粗生成物）を白色の固体として得た。

【０５４９】
４－（メタンスルホニルメチル）アニリン：１－（メタンスルホニルメチル）－４－ニトロベンゼン（４５０．００ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０．００ｍＬ）溶液に、活性炭上のパラジウム（２１．１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を水素雰囲気下、室温で２時間水素化した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを３０ｍＬのＥＡで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた濾過残渣に水を添加し、室温でＨＣｌ（２ｍＬ）を添加することでクエンチした。濾液を減圧下で濃縮して、４－（メタンスルホニルメチル）アニリン（４３０．００ｍｇ、粗生成物）を褐色の固体として得た。
【０５５０】
ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２００．０ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）及び４－（メタンスルホニルメチル）アニリン（１４６．７０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（５００．００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（３２．００ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）及びＸｐｈｏｓ（３６．００ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、６２．３％）を黄色の固体として得た。
【０５５１】
Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（７．５０ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で４時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＯＨ（水溶液）でｐＨ［１４］に塩基性化し、濾過ケーキをH_2Oで洗浄し、減圧下で乾燥させて、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２１０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。
【０５５２】
ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（８０．００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８７．１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１７０．００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１０．１０ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で４８時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２５．００ｍｇ、５０．８％）を黄色の固体として得た。
【０５５３】

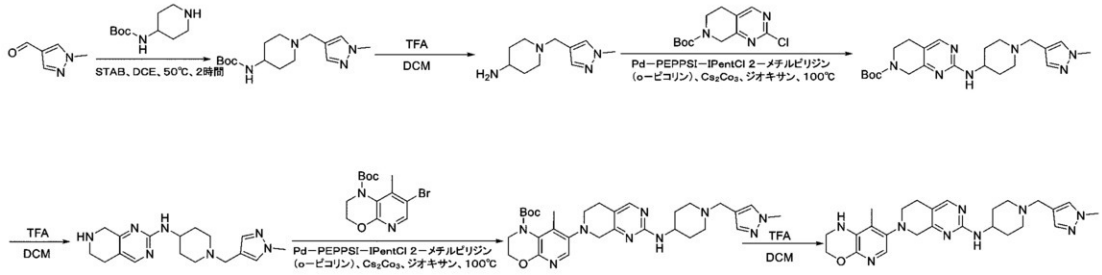
Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で６時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１９：１）で溶出して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（８０．６０ｍｇ、６６．３％）を黄色の固体として得た。

【０５５４】

ＨＰＬＣ：純度９９．２％、ＲＴ＝２．９４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６７．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．６２（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．２５（ｍ，３Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例７０：化合物７０の合成　Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－アミン：

【化１０１】



【０５５５】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝カルバメート：１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（１．００ｇ、８．６３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－（ピペリジン－４－イル）カルバメート（２．００ｇ、９．４９ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＳＴＡＢ（３．８５ｇ、１７．２５ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、５０℃で２時間撹拌した。反応物を室温でＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）によりクエンチした。得られた混合物をＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＣ１８カラムクロマトグラフィーによって精製し、ＡＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ＝１：１で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝カルバメート（２．００ｇ、７８．０％）を黄色の油状物として得た。

【０５５６】

１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－アミン

：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝カルバメート（２ｇ、６．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を２５℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂ～２５％Ｂ、２５％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８）によって精製して、１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－アミン（２００．００ｍｇ、７．１％）を黄色の油状物として得た。

【０５５７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－アミン（１６８．００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（７２．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５５１．００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、７４．５％）を黄色の固体として得た。

【０５５８】

１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（０．５０ｍＬ）を２５℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂ～２５％Ｂ、２５％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８）によって精製して、１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－アミン（２０．００ｍｇ、７．１％）を黄色の油状物として得た。

【０５５９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－アミン（１６８．００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（７２．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５５１．００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、７４．５％）を黄色の固体として得た。

【０５６０】

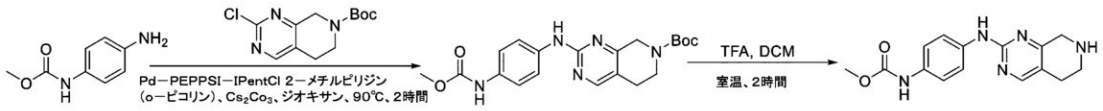
Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を２５℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１６％Ｂ～４４％Ｂ、４４％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピペリジン－４－アミン（１９．９０ｍｇ、４１．６％）を黄色の固体として得た。

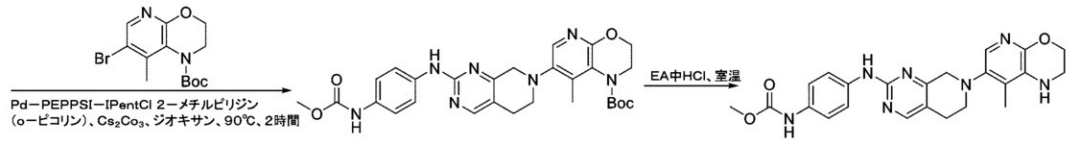
【０５６１】

ＨＰＬＣ：純度９５．１％、ＲＴ＝２．５２分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７６．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）８．１０（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，５Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，４Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，１Ｈ），２．０１（ｓ，２Ｈ），１．９４（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，３．８Ｈｚ，２Ｈ）。

実施例７１：化合物７１の合成 メチルＮ－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝カルバメート：

【化１０２】





【０５６２】

２－（｛４－［（メトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７

Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びメチルＮ－（４－アミノフェニル）カルバメート（２９１．００ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（１．５０ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１２９．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＣ１８カラムによって精製し、H_2O中４８％ＡＣＮで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（メトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３８０．００ｍｇ、６０．６％）を黄色の固体として得た。

【０５６３】

メチルＮ－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（メトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ、２５．５８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$でｐＨ９に塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、メチルＮ－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］カルバメート（２１０．００ｍｇ、９３．８％）を黄色の固体として得た。

【０５６４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（メトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２２０．００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びメチルＮ－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］カルバメート（２１０．００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（６４６．００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５８．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、９５℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中１８％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（メトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３０．００ｍｇ、６４．２％）を黄色の固体として得た。

【０５６５】

メチルＮ－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（メトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（８．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＥｔＯＡｃ（８．００ｍＬ、３２．００ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰

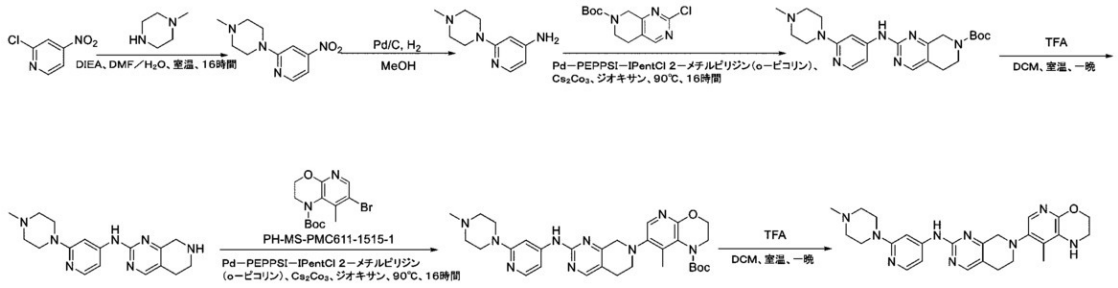
囲気下、２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物をNa_2CO_3（水溶液）でｐＨ９に塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物を以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲＳ、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、メチルＮ－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝カルバメート（１４．００ｍｇ、８．３％）を白色の固体として得た。

【０５６６】

ＨＰＬＣ：純度９６．７％、ＲＴ＝７．６６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４４８．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．４３－９．３８（ｍ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２６（ｍ，３Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例７２：化合物７２の合成　Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－アミン：

【化１０３】



【０５６７】

１－メチル－４－（４－ニトロピリジン－２－イル）ピペラジン：２－クロロ－４－ニトロピリジン（５．００ｇ、２９．９６ｍｍｏｌ）及び１－メチルピペラジン（３．９５ｇ、３７．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０．００ｍＬ）及び水（５０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（８１５１．７８ｍｇ、５９．９２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１９：１）でシリカゲルカラムによって精製して、１－メチル－４－（４－ニトロピリジン－２－イル）ピペラジン（１．１０ｇ、１６．２４％）を黄色の固体として得た。

【０５６８】

２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－アミン：１－メチル－４－（４－ニトロピリジン－２－イル）ピペラジン（１．００ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０．００ｍＬ）溶液に、活性炭上のパラジウム（４６０．３１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で２時間水素化した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを３０ｍＬのＥＡで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。濾液を減圧下で濃縮して、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－アミン（８８０．００ｍｇ、粗生成物）を赤色の固体として得た。

【０５６９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イ

ル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）及び２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－アミン（３４０．００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１０１７．００ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１３１．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ（１：２）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４７１．００ｍｇ、５６．４３％）を黄色の固体として得た。

【０５７０】

２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン（２４８．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０５７１】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン（１９０．００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９９．００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（３８８．００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５０．００ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、２８．７４％）を黄色の固体として得た。

【０５７２】

Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）で

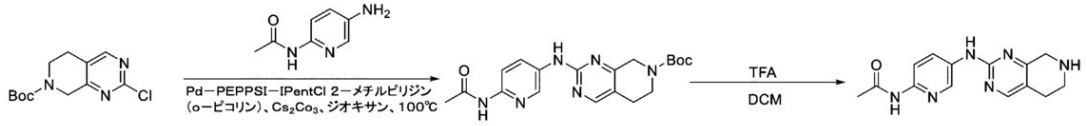
ｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で３０％～６０％、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－アミン（２６．８０ｍｇ、３８．６０％）を黄色の固体として得た。

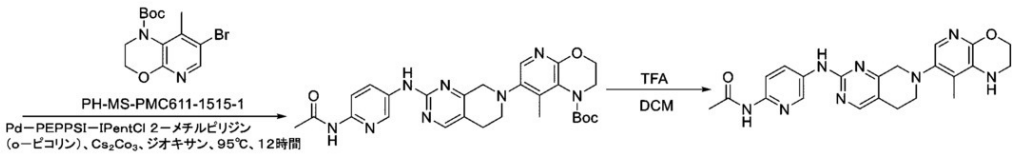
【０５７３】

ＨＰＬＣ：純度９９．８％、ＲＴ＝１．９３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７４．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．７２（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例７３：化合物７３の合成　Ｎ－（５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【化１０４】





【０５７４】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－アセトアミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）及びＮ－（５－アミノピリジン－２－イル）アセトアミド（２８７ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１４５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１１２２ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝３：７で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－アセトアミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、６２．３％）。

【０５７５】

Ｎ－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－アセトア

ミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３８０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（４ｍＬ）を２５℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。混合物を$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝８に塩基性化した。得られた混合物をＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］アセトアミド（３００ｍｇ、９６．７％）。

【０５７６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－アセトアミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］アセトアミド（２６６ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４０７ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝２：８で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－アセトアミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、４７．４％）。

【０５７７】

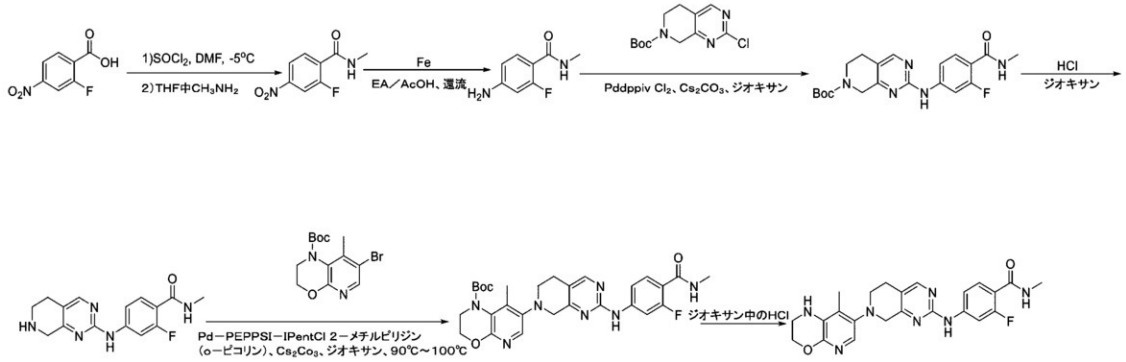
Ｎ－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－アセトアミドピリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を２５℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ ５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂ～３３％Ｂ、３３％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８、実行回数：１回）によって精製して、Ｎ－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド（２５．１ｍｇ、２３．７％）。

【０５７８】

ＨＰＬＣ純度９９．５９％、２．２８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３３．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１０．２８（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，６Ｈ）。

実施例７４：化合物７４の合成　２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンズアミド

【化１０５】



【０５７９】

２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－ニトロベンズアミド：２－フルオロ－４－ニトロ安息香酸（２ｇ、１０．４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＳＯＣＬ２（０．９１ｍＬ、１１．９８ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$雰囲気下、－５℃で滴下した。得られた混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（４０ｍＬ、８０．００ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$雰囲気下、少しずつ０℃で加えた。得られた混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。溶液のｐＨ値を$ＮａＨＣＯ_3$で７～８に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮して、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－ニトロベンズアミド（８４０ｍｇ、３９．７％）。

【０５８０】

４－アミノ－２－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド：２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－ニトロベンズアミド（０．８１ｇ、４．０１ｍｍｏｌ）及びＦｅ（１．１５ｇ、１９．５１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５ｍＬ）及び$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＬ）撹拌溶液に、$ＮＨ_4Ｃｌ$（０．８８ｇ、１５．６３ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、８０℃で１時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中７５％ＥｔＯＡｃで溶出して、４－アミノ－２－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．６１ｇ、９０．２％）。

【０５８１】

３ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－フルオロ－４－（メチルカルバモイル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）及び４－アミノ－２－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド（６００ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌混合物に、$ＰｄｄｐｐｆＣｌ_2$（２５０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及び$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（１．９４ｇ、５．８ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中７５％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－フルオロ－４－（メチルカルバモイル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４６０ｍｇ、４４．９％）を黄橙色の固体として得た。

【０５８２】

２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンズアミド：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－フルオロ

－４－（メチルカルバモイル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４６０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、１，４ジオキサン（５ｍＬ）中４Ｍ　ＨＣｌ（気体）をN_2雰囲気下、少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をN_2下、室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンズアミド（３００ｍｇ、８６．９％）。

【０５８３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－フルオロ－４－（メチルカルバモイル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンズアミド（３００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（１．１３ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を室温で１０分間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４２５．００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８３．７０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中７５％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－フルオロ－４－（メチルカルバモイル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５２１ｍｇ、８１．１％）。

【０５８４】

２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンズアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－フルオロ－４－（メチルカルバモイル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン撹拌溶液に、１，４ジオキサン（５ｍＬ）中４Ｍ　ＨＣｌ（気体）をN_2雰囲気下、少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（水溶液）でＰＨ＝７～８に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：３回によって精製して、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンズアミド（４０．５０ｍｇ）を黄色の固体として得た

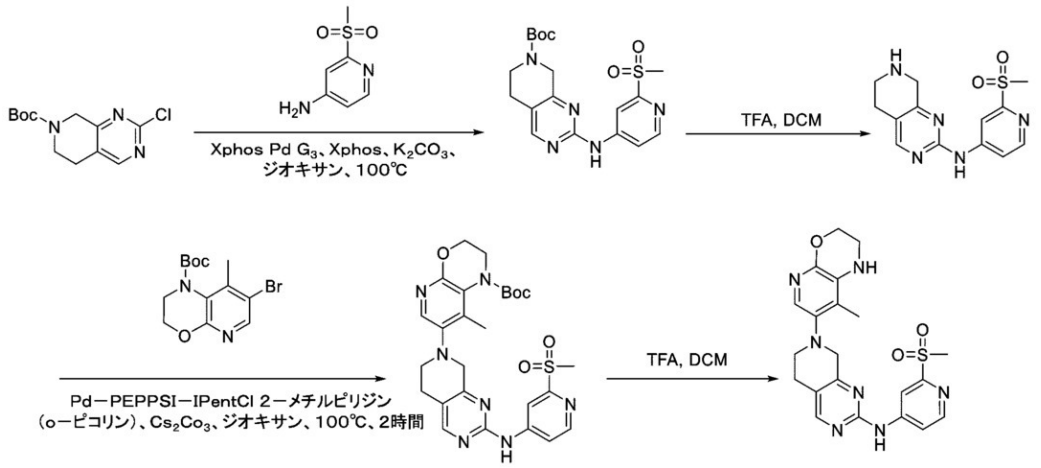
【０５８５】

ＨＰＬＣ：純度９６．１１％、３．０６１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５０．１５［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１０．０５（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．９６－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１

Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１９．５，５．１Ｈｚ，５Ｈ），２．０４（ｓ，３）。

実施例７５：化合物７５の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルホニル）ピリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１０６】



【０５８６】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－メタンスルホニルピリジン－４－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、２－メタンスルホニルピリジン－４－アミン（２０１．６１ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（９９．１０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（５５．８１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３２３．６２ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）溶液をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－メタンスルホニルピリジン－４－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３７０ｍｇ、８２．０％）。

【０５８７】

２－メタンスルホニル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン：ｔｅｒｔ－ブチルｔ２－［（２－メタンスルホニルピリジン－４－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３６０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．６０ｍＬ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液を、室温で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、Ｈ２Ｏ／ＡＣＮによって精製した。得られた混合物を真空下で濃縮して、２－メタンスルホニル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン（２７０ｍｇ、９９．６％）。

【０５８８】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（２－メタンスルホニルピリジン－４－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８　Ｈｐｙｒｉｄｏ［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－メタンスルホニル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ

］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン（２７０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４７０．００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８００．００ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（２－メタンスルホニルピリジン－４－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３０ｍｇ、４７％）。

【０５８９】

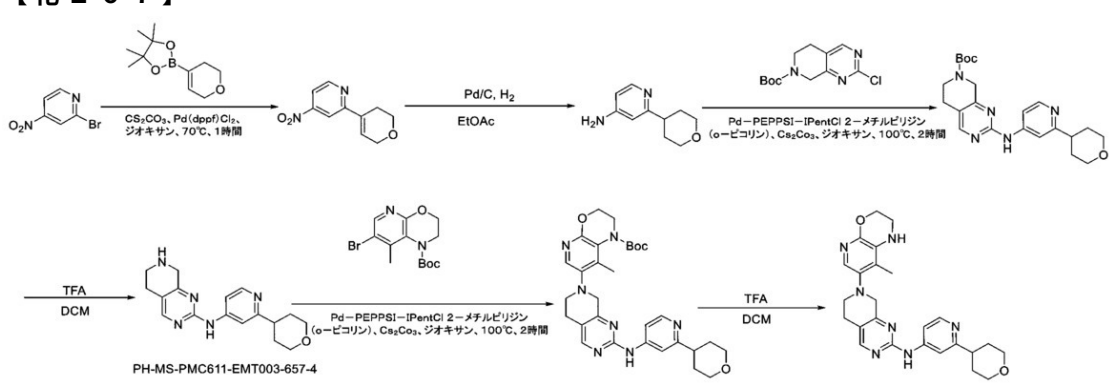
２メタンスルホニル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－４－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（２－メタンスルホニルピリジン－４－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．５０ｍＬ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１９％Ｂ～４７％Ｂ、４７％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７によって精製した。これにより、２－メタンスルホニル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピリジン－４－アミン（８１．２０ｍｇ、４４．８％）。

【０５９０】

ＨＰＬＣ９９．３７％純度、２．８４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５４．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１０．５８（ｓ，１Ｈ），８．５４－８．４３（ｍ，３Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．２８（ｓ，２Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。

実施例７６：化合物７６の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１０７】



【０５９１】
２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－ニトロピリジン：２－ブロモ－４－ニトロピリジン（２ｇ、９．３６ｍｍｏｌ）及び２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．４８ｇ、１１．２３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．７６ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、H_2O（４ｍＬ）及びCs_2CO_3（６．４２ｇ、１８．７２ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝１：１で溶出して、２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－ニトロピリジン（１．６０ｇ、８２．９％）。

【０５９２】
２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－アミン：２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－ニトロピリジン（８００ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）のエチルアセテート（１５ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を水素（気体）雰囲気下、２５℃で一晩撹拌した。反応完了後、得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＥＡ（３×３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－アミン（６００ｍｇ、８２．４％）を黄色の固体として得た。

【０５９３】
ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－アミン（２５１．００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７３２ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝４：６で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５０ｍｇ、４９．１％）。

【０５９４】
２－（オキサン－４－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２３０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を２５℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。反応物を２５℃でH_2Oで希釈した。混合物を$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝８に中和した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、２－（オキサン－４－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン（１７０ｍｇ、７７．２％）。

【０５９５】
ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－（オキサン－４－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，

４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン（１５９．２ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２３９ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、６１．６％）。

【０５９６】

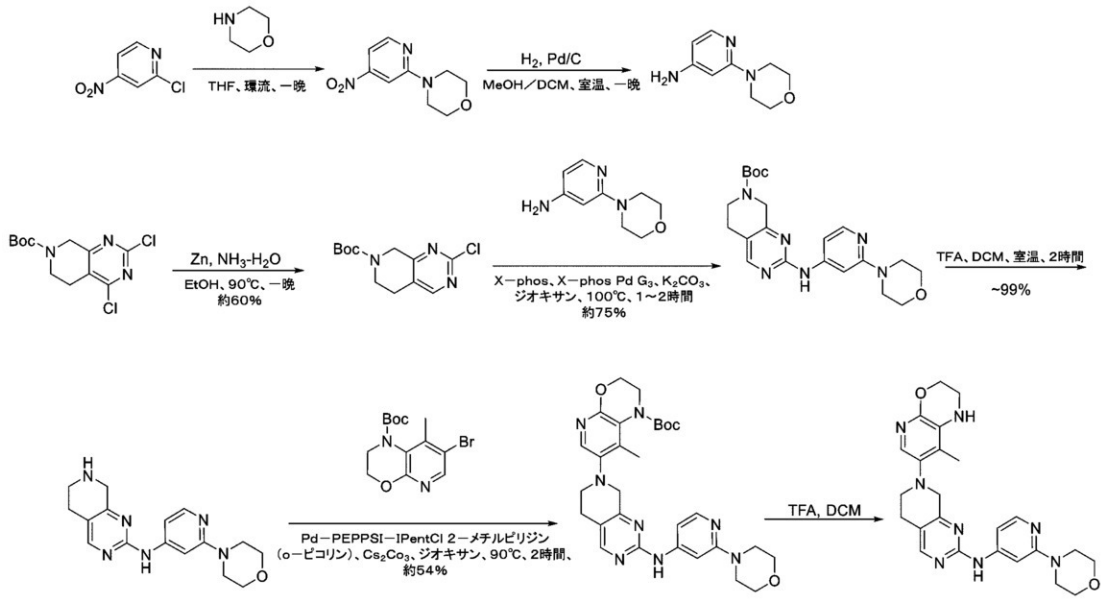
Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を２５℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬNH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１９％Ｂ～４６％Ｂ、４６％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－（オキサン－４－イル）ピリジン－４－アミン（２１．７ｍｇ）をオフホワイトの固体として得た。

【０５９７】

ＨＰＬＣ：純度９９．５８％、２．４４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６０．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．９６（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４９－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｄｔ，Ｊ＝１２．５，６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｄｔ，Ｊ＝９．１，４．３Ｈｚ，４Ｈ）。

実施例７７：化合物７７の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（２－モルホリノピリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１０８】



【０５９８】

４－（４－ニトロピリジン－２－イル）モルホリン：２－クロロ－４－ニトロピリジン（９０ｇ、５３９．２９ｍｍｏｌ）及びモルホリン（１４８．３７ｍＬ、１６１７．８７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９００ｍＬ）撹拌溶液に、モルホリン（１４８．３７ｍＬ、１６１７．８７ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、７０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を室温まで放冷した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ（９５：５）で溶出して、４－（４－ニトロピリジン－２－イル）モルホリン（４５ｇ、３９．５％）。

【０５９９】

２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－アミン：４－（４－ニトロピリジン－２－イル）モルホリン（４４ｇ、２０８．４５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（６００ｍＬ）及びＤＣＭ（２００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２０ｇ、１８．７９ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出して、２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－アミン（４０ｇ、６６．３％）。

【０６００】

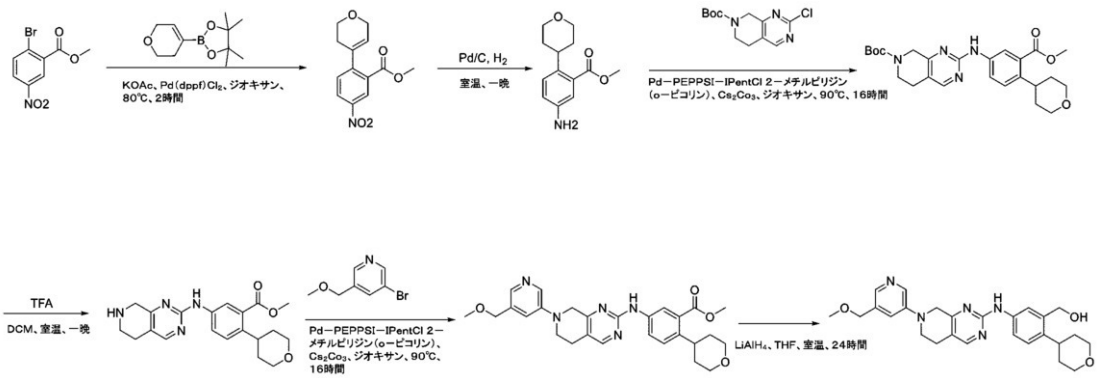
ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３４ｇ、１２６．０５ｍｍｏｌ）及び２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－アミン（３６．４６ｇ、１２６．０５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４００ｍＬ）撹拌混合物に、K_2CO_3（３６．６０ｇ、２５２．１１ｍｍｏｌ）及びＸｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（５．６１ｇ、６．３０ｍｍｏｌ）及びＸｐｈｏｓ（６．６８ｇ、１２．６１ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を水で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ中５０％ＥＡで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキ

シレート（４０ｇ、７５．５％）。
【０６０１】
２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３８．９ｇ、９２．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１００ｍＬ）を０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$でｐＨ７に中和した。混合物をＤＣＭ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン（２９ｇ、９９．７％）。
【０６０２】
ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－４－アミン（１９ｇ、６０．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４．４６ｇ、７２．５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）撹拌混合物に、Cs_2CO_3（４１．４６ｇ、１２０．８７ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２．６７ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１１０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を水で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１００：３）で溶出して、粗製物を得た。粗製物を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、２０分間で７０％～８０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２０ｇ、５８．３％）。
【０６０３】
Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９．８ｇ、３４．９２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１００ｍＬ）を０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。混合物を飽和$NaHCO_3$溶液でｐＨ　７～８に塩基性化した。沈殿した固体を濾過によって回収し、水（３×５０ｍＬ）で洗浄した。これにより、Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－（モルホリン－４－イル）ピリジン－４－アミン（１２．５６ｇ、７６．９％）。
【０６０４】
ＨＰＬＣ：純度９８．４８％、２．４２分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６１．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．９１（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝５．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．７４－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例７８：化合物７８の合成　（５－（（７－（５－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）メタノール

【化１０９】



【０６０５】

メチル２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－ニトロベンゾエート：メチル２－ブロモ－５－ニトロベンゾエート（５ｇ、１９．２３ｍｍｏｌ）及び２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８０７９ｍｇ、３８．４６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（５６７７ｍｇ、３８．４６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2（１６１９ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（４：１）で溶出して、メチル２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－ニトロベンゾエート（４．４ｇ、８６．８％）。

【０６０６】

メチル５－アミノ－２－（オキサン－４－イル）ベンゾエート：メチル２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－ニトロベンゾエート（１．５ｇ、５．７０ｍｍｏｌ）のＡｃＯＥ（２０．００ｍＬ）溶液に、パラジウム／炭素（７５０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を圧力タンクに添加した。混合物を室温で３０ｐｓｉの水素圧下で一晩水素化した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを３００ｍＬのＥＡで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。濾液を減圧下で濃縮して、エチル５－アミノ－２－（オキサン－４－イル）４－イル）ベンゾエート（１．１ｇ、８０．７％）。

【０６０７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（オキサン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：メチル５－アミノ－２－（オキサン－４－イル）ベンゾエート（１．０５ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１２０４．００ｍｇ）の１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（３０６２ｍｇ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３９５ｍｇ）を得た。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下

で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（オキサン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１ｇ、４７．４％）。

【０６０８】

メチル２－（オキサン－４－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（オキサン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１０９６ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。次いで得られた混合物を室温で更に３時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ３（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、メチル２－（オキサン－４－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（６５０ｍｇ、８８．９％）。

【０６０９】

メチル５－（｛７－［５－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２－（オキサン－４－イル）ベンゾエート：メチル２－（オキサン－４－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（６４０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）及び３－ブロモ－５－メトキシメチル）ピリジン（７０２ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１７８８ｍｇ、５．２１ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１５４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭＥＯＨ（２０：１）で溶出して、メチル５－（｛７－［５－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２－（オキサン－４－イル）ベンゾエート（６００ｍｇ、５１．４％）。

【０６１０】

［５－（｛７－［５－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２－（オキサン－４－イル）フェニル］メタノール塩酸塩：メチル５－（｛７－［５－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２－（オキサン－４－イル）ベンゾエート（３００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、ＬｉＡｌＨ４（１４３ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：６回）によって精製して、［５－（｛７－［５－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２－（オキサン－４－イル）フェニル］メタノール塩酸塩（１３．９０ｍｇ）を黄色の固体として得た。

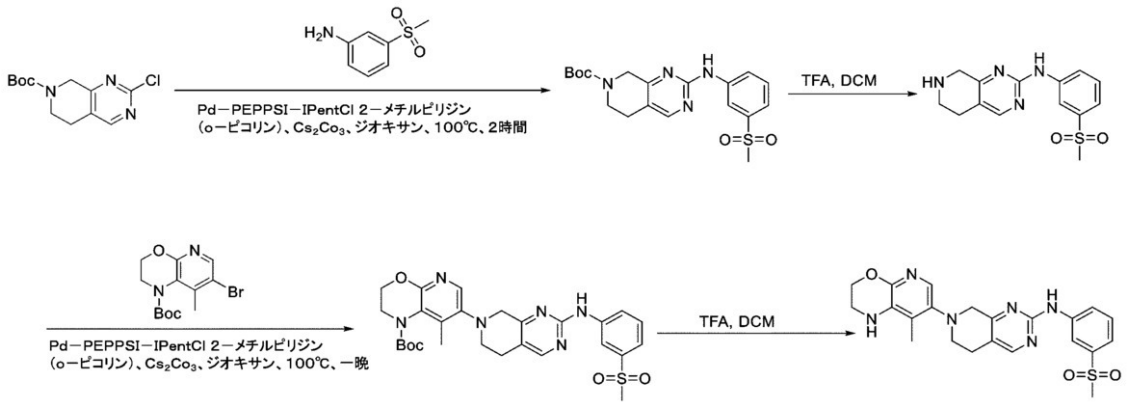
【０６１１】

ＨＰＬＣ：純度９２．６１％、２．９３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６２．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$

．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）：８．４５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５７－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），３．１５（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．６，７．５，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ）。

実施例７９：化合物７９の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１１０】



【０６１２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６００ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）及び３－メタンスルホニルアニリン（４５８ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１８８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及び$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（２．１９ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中７０％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９２０ｍｇ、８９．８％）。

【０６１３】

Ｎ－（３－メタンスルホニルフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を$Ｎ_2$雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を$Ｎ_2$下、室温で１時間撹拌した。残渣を水で希釈し、次いで、$ＮａＨＣＯ_3$でｐＨ６～７に調整した。次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をＰＥ：ＥＡ＝３：１でスラリー化して、Ｎ－（３－メタンスルホニルフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２７０ｍｇ、８５．３％）。

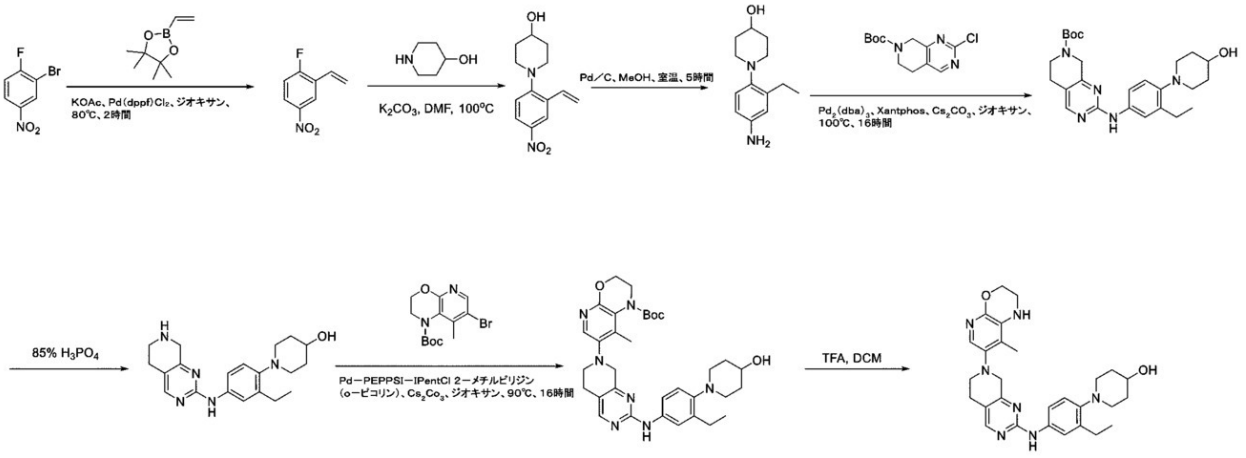
【０６１４】
ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（３－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（３－メタンスルホニルフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２５０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２９７ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（７０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（８０５ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳ：完全な変換。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中７０％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（３－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３３０ｍｇ、６０．３％）。

【０６１５】
Ｎ－（３－メタンスルホニルフェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（３－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３１０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）をN_2雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ－－ＨＰＬＣ、流速：２０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．４、実行回数：４回によって精製して、Ｎ－（３－メタンスルホニルフェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４１．２０ｍｇ、１９．３％）。

【０６１６】
ＨＰＬＣ：純度９２．５４％、３．１５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５３．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）：８．５５（ｑ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），４．５１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）。

実施例８０：化合物８０の合成　１－（２－エチル－４－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－４－オール

【化１１１】



【０６１７】

２－エテニル－１－フルオロ－４－ニトロベンゼン：２－ブロモ－１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（７ｇ、３１．８２ｍｍｏｌ）及び２－［４－（ブロモメチル）フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４．９ｇ、３１．８２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（７０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２７３６ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８８８５ｍｇ、６３．６４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、２－エテニル－１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（４．４ｇ、７７．１％）。

【０６１８】

１－（２－エテニル－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－オール：２－エテニル－１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（４．４ｇ、２６．３３ｍｍｏｌ）及びピペリジン－４－オール（２．６６ｇ、２６．３３ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（（７．６６ｇ、５２．６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液をアルゴン雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。反応物を室温でＨ$_2$Ｏによりクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭＥＯＨ（１０：１）で溶出して、１－（２－エテニル－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－オール（５．２ｇ、７７．８％）。

【０６１９】

１－（４－アミノ－２－エチルフェニル）ピペリジン－４－オール：１－（２－エテニル－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－オール（５．１ｇ、２０．５４ｍｍｏｌ）及び）パラジウム／炭素（２１８７ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（６０ｍＬ）溶液を水素雰囲気下、２５℃で５時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを３００ｍＬのＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、１－（４－アミノ－２－エチルフェニル）ピペリジン－４－オール（２．１ｇ、４４．７％）。

【０６２０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－エチル－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）及び１－（４－アミノ－２－エチルフェニル）ピペリジン－４－オール（８４３ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２５４４ｍｇ、７．４２ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（３７８ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及び

Ｘａｎｔｐｈｏｓ（４３３ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭＥＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－エチル－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．１ｇ、５８．４％）。

【０６２１】

１－［２－エチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペリジン－４－オール：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－エチル－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１１００．００ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）及びH_3PO_4（１０．００ｍＬ）溶液をアルゴン雰囲気下、室温で３時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化し、３×３０ｍＬのＥＡによって抽出した。合わせた有機層を３×３０ｍＬブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭＥＯＨ（５：１）で溶出して、１－［２－エチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペリジン－４－オール（５７０ｍｇ、６６．５％）。

【０６２２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－エチル－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：１－［２－エチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペリジン－４－オール（５６５ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５５４．００ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１０９７ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１４２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭＥＯＨ（６：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－エチル－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３２０ｍｇ、２５．６％）。

【０６２３】

１－｛２－エチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝ピペリジン－４－オール：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－エチル－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５６５ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及び）ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（４ｍＬ）溶液をアルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２６％Ｂ～５６％Ｂ、５６％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、１－｛２－エチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，

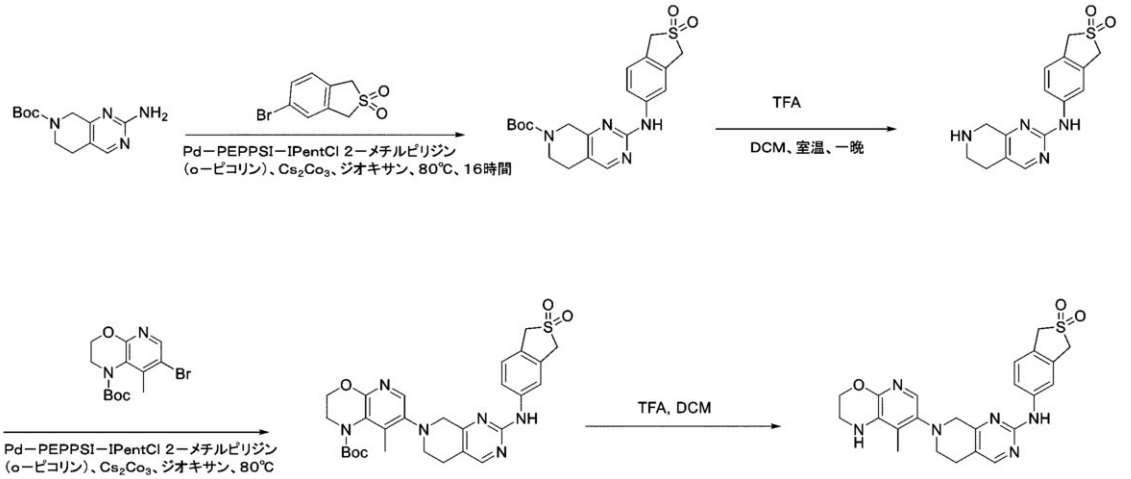
３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝ピペリジン－４－オール（１７．２０ｍｇ）を黄色の固体として得た。

【０６２４】

ＨＰＬＣ：純度９９．６０％、４．２１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．００［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．２６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｓ，１Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，６Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例８１：化合物８１　５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－１，３－ジヒドロベンゾ［ｃ］チオフェン２，２－ジオキシドの合成

【化１１２】



【０６２５】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２，２－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）及び５－ブロモ－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－２，２－ジオン（１５０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（３９５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２，２－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１５０ｍｇ、６０．３％）。

【０６２６】

５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－２，２－ジオン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２，２－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－５－イル

）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。次いで、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－２，２－ジオン（１０５ｍｇ、９９．５％）。

【０６２７】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（２，２－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－２，２－ジオン（９５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：９）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（２，２－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７５ｍｇ、４０．０％）。

【０６２８】

５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－２，２－ジオン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（２，２－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２，６－ベンゾチオフェン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７０．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．２０ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で３０％Ｂ～６０％Ｂ、６０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－１，３－ジヒドロ－２－６－ベンゾチオフェン－２，２－ジオン（１３．４０ｍｇ、２６．２％）。

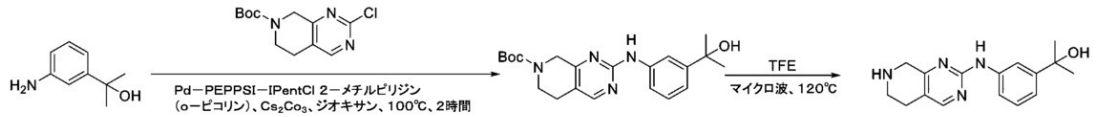
【０６２９】

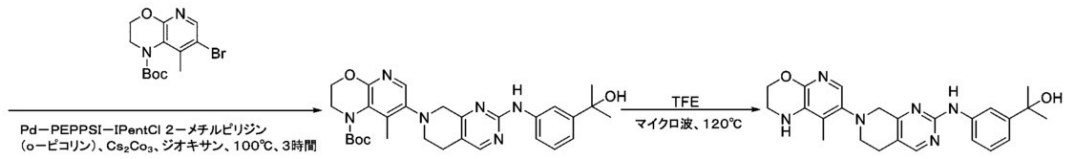
ＨＰＬＣ：純度９８．９２％、３．０５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６５．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．７０（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．１９（ｍ，２Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝２５．０Ｈｚ，４Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ）

，３．３２（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例８２：化合物８２の合成　２－（３－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）プロパン－２－オール

【化１１３】





【０６３０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：２－（３－アミノフェニル）プロパン－２－オール（６００ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１０００ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（２．６０ｇ、７．５８ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３３４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．１ｇ、７５．９０％）。

【０６３１】

２－［３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］プロパン－２－オール：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の２２，２－トリフルオロエタン－１－オール（４ｍＬ）溶液をN_2雰囲気下、１２０℃で４時間ＭＷであった。得られた混合物を減圧下で濃縮して、２－［３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］プロパン－２－オール（７６０ｍｇ、８２．４１％）。

【０６３２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－［３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］プロパン－２－オール（７５０ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９２８ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（１１６０ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン

）（１５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳ：完全な変換。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中７５％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、１３．１４％）。

【０６３３】

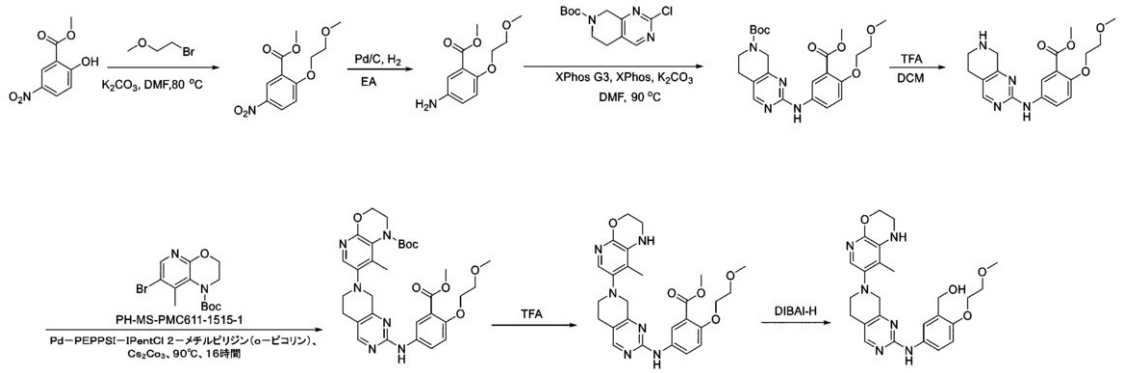
２－｛３－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝プロパン－２－オール：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の２２，２－トリフルオロエタン－１－オール（３．００ｍＬ）溶液をＮ$_2$雰囲気下、１２０℃で１．５時間マイクロ波下で加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＣ１８フラッシュカラムによって精製し、水中３５％ＡＣＮ（０．５％ＮＨ$_3$－Ｈ$_2$Ｏ及び０．５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）で溶出して、２－｛３－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝プロパン－２－オール（１５．８０ｍｇ、１０．２３％）。

【０６３４】

ＨＰＬＣ：純度９９．３５％、３．２３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３３．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．３９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．９０（ｓ，１Ｈ），４．２２－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，６Ｈ）。

実施例８３：化合物８３の合成　（２－（２－メトキシエトキシ）－５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）メタノール

【化１１４】



【０６３５】

メチル２－（２－メトキシエトキシ）－５－ニトロベンゾエート：メチル２－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエート（１ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２－メトキシ

エタン（８５０ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（１．４ｇ、９．６２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件（ＥＡ／ＰＥ　１：８）でシリカゲルカラムによって精製して、メチル２－（２－メトキシエトキシ）－５－ニトロベンゾエート５－ニトロベンゾエート（１．２ｇ、９７．６％）。

【０６３６】

メチル５－アミノ－２－（２－メトキシエトキシ）ベンゾエート：メチル２－（２－メトキシエトキシ）－５－ニトロベンゾエート（１．１８ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）のＡｃＯＥｔ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ）を添加し、得られた混合物を水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。固体を濾別した。濾液を真空下で濃縮して、メチル５－アミノ－２－（２－メトキシエトキシ）ベンゾエート（１．０１ｇ、９５．４％）。

【０６３７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：メチル５－アミノ－２－（２－メトキシエトキシ）ベンゾエート（１ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．４ｇ、５．１９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｘ－ＰＨＯＳ（２５０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．３ｇ、８．９４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件（ＥＡ／ＰＥ　２０：１）でシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．５ｇ、７４．９％）。

【０６３８】

メチル２－（２－メトキシエトキシ）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．４８ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。残渣を水で希釈し、次いで重炭酸ナトリウムでｐＨ６～７に調整した。得られた溶液をCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、メチル２－（２－メトキシエトキシ）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（１．２ｇ、９８．７％）。

【０６３９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：メチル２－（２－メトキシエトキシ）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（４００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　９：１）でシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピ

リド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、２９．５％）。

【０６４０】

メチル２－（２－メトキシエトキシ）－５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンゾエート：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．５０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．５０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　６：１）によって精製して、メチル２－（２－メトキシエトキシ）－５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンゾエート（１３０ｍｇ、８０．３％）。

【０６４１】

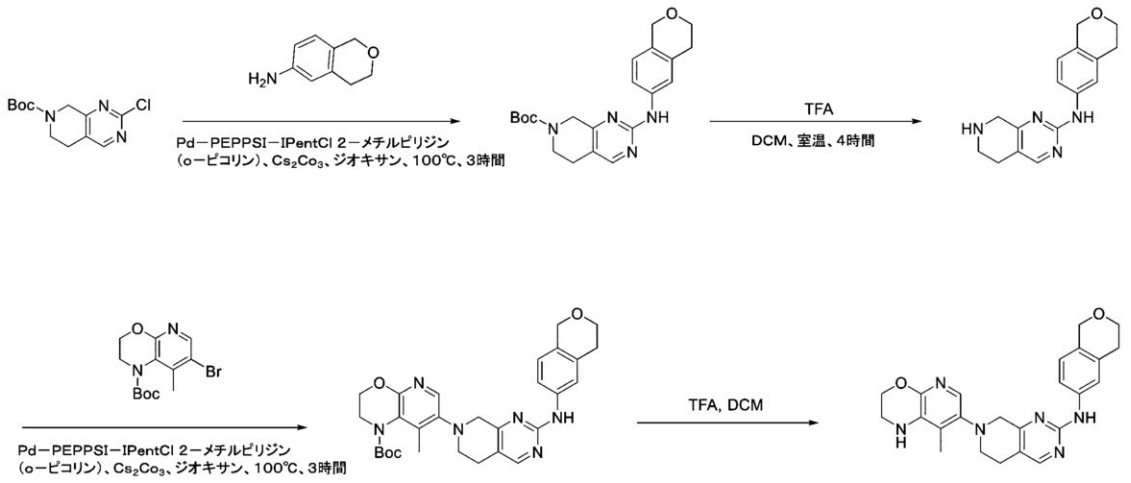
白色の固体としての［２－（２－メトキシエトキシ）－５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル］メタノール：メチル２－（２－メトキシエトキシ）－５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ベンゾエート（１２０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）撹拌溶液に、ジイソブチルアルミニウム水素化物、ヘキサン中１．０Ｍ（２ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で３２％Ｂ～６２％Ｂ、６２％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：３回によって精製して、［２－（２－メトキシエトキシ）－５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル］メタノール（１１．５０ｍｇ）を白色の固体として得た。

【０６４２】

ＨＰＬＣ：純度９９．６６％、２．８６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７９．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．２８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０９－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３６－３．２７（ｍ，５Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例８４：化合物８４の合成　Ｎ－（イソクロマン－６－イル）－７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１１５】



【０６４３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）及び２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－アミン（３４０．００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１０１７．００ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１３１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ（１：２）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４７１ｍｇ、５６．４３％）。

【０６４４】

Ｎ－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－６－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－６－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－６－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、８０．３％）。

【０６４５】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－６－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－６－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４４．９３ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（４７７．２４ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリ

ジン（ｏ－ピコリン）（６１．５３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－６－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、４５．６％）を黄色の固体として得た。

【０６４６】

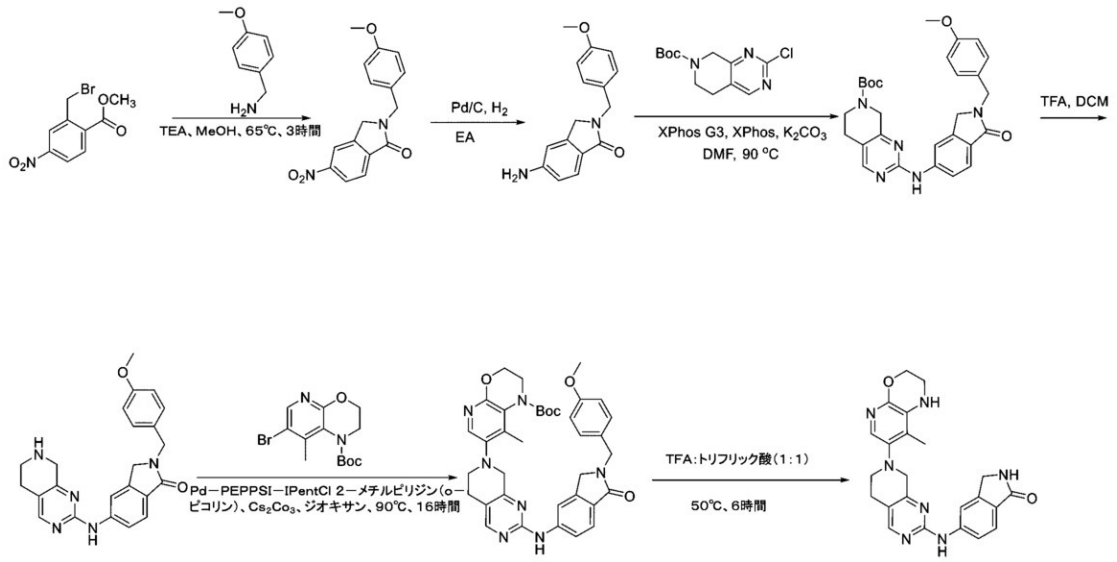
Ｎ－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－６－イル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－６－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ３（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で３０％Ｂ～６０％Ｂ、６０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、Ｎ－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－６－イル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２１．９０ｍｇ）を白色の固体として得た。

【０６４７】

ＨＰＬＣ：純度９８．１４％、４．３５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３１．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．３７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｄｄ，Ｊ＝１８．４，５．７Ｈｚ，５Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例８５：化合物８５の合成　５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）イソインドリン－１－オン

【化１１６】



【０６４８】

２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン：メチル２－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゾエート（２ｇ、６．９３ｍｍｏｌ）及び１－（４－メトキシフェニル）メタンアミン（１ｇ、６．９３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（２．７５ｍＬ、１８．７８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を６５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出して、２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（１．４０ｇ、６７．８％）を黄色の固体として得た。

【０６４９】

５－アミノ－２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン：２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（１ｇ、３．３５ｍｍｏｌ）のＡｃＯＥｔ（２０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．１ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を１００ｍＬ丸底フラスコに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で１時間水素化した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、５－アミノ－２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（８００ｍｇ、８４．９％）を黄色の固体として得た。

【０６５０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：５－アミノ－２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（５００ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びＸｐｈｏｓ（１８０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．１０ｇ、７．５８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出してｔｅｒｔ－ブチル２－（｛２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３

，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００ｍｇ、４６．８％）。

【０６５１】

２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（５００ｍｇ、粗製物）を褐色の固体として得た。

【０６５２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（３００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４２０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、６０．１％）。

【０６５３】

５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛２－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１ｍＬ）撹拌溶液に、CF_3SO_3H（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を５０℃で６時間撹拌した。反応物を室温で水／氷でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（１．２０ｍｇ、４．０％）を白色の固体として得た。

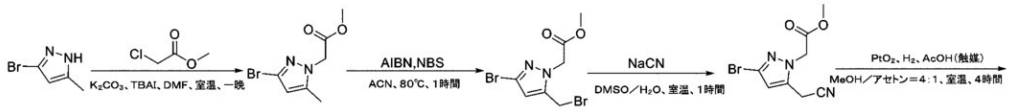
【０６５４】

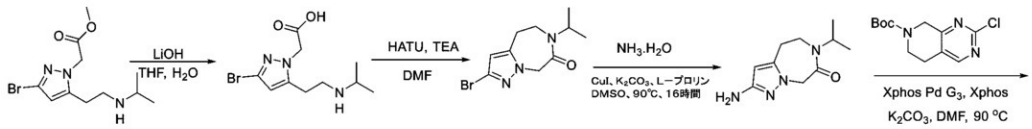
ＨＰＬＣ純度９５．７５％、２．９９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}

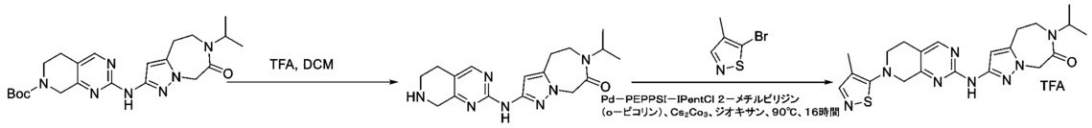
Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，ｐｐｍ）：９．９５（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．０９（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），４．２４－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｓ，１Ｈ）。

実施例８６：化合物８６の合成　２－｛［７－（４－メチル－１，２－チアゾール－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］アミノ｝－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン；トリフルオロ酢酸

【化１１７】







【０６５５】

メチル２－（３－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート：３－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール（５０ｇ、２９５．０３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（７７．２６ｇ、５３１．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５００ｍＬ）撹拌溶液に、メチル２－クロロアセテート（５１ｇ、４４６．４５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、２５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水（２Ｌ）に注いだ。混合物をＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：１で溶出して、メチル２－（３－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（６５ｇ、８１．８３％）を白色の固体として得た。

【０６５６】

メチル２－［３－ブロモ－５－（ブロモメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート：メチル２－（３－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（４０ｇ、１４８．５８ｍｍｏｌ）及びＮＢＳ（３０．６２ｇ、１６３．４４ｍｍｏｌ）のＣＣｌ４（４００ｍＬ）撹拌溶液に、ＡＩＢＮ（２５．６８ｇ、１４８．５８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、８０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×４００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮して、メチル２－［３－ブロモ－５－（ブロモメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（９０ｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０６５７】

メチル２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセ

テート：メチル２－［３－ブロモ－５－（ブロモメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（９０ｇ、１２９．５４ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（４５０ｍＬ）及び水（９ｍＬ）撹拌溶液に、シアン化ナトリウム（１０．３７ｇ、２０７．２６ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１．５Ｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１．５Ｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝１：３で溶出して、メチル２－［３－ブロモ－５－（ブロモメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（１８ｇ、４０．３５％）。

【０６５８】

メチル２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート：メチル２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（１５ｇ、４３．５６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）及びアセトン（１２．５ｍＬ）撹拌混合物に、ジオキソ白金（４．５０ｇ、１８．８３ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（６０ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）を窒素下、室温で滴下した。得られた混合物を水素（８．７８ｇ、４３５５．７６ｍｍｏｌ）雰囲気下、室温で１．５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１で溶出して、メチル２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（８．００ｇ、５３．３３％）。

【０６５９】

２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸：メチル２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（７ｇ、２０．３２ｍｍｏｌ）及びメチル２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（１３ｇ、３７．７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）撹拌混合物に、水（２００ｍＬ）中ＬｉＯＨ（５．１３ｇ、１１６．１４ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物をＨＣｌ（６Ｎ）でＰＨ＝５～６に調整し、減圧下で濃縮して、２Ｎ－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（３０ｇ、粗製物）を白色の固体として得て、それを更に精製することなく次のステップに使用した。

【０６６０】

２－ブロモ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－（３－ブロモ－５－｛２－［（プロパン－２－イル）アミノ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（２５ｇ、７４．２４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２９．７１ｇ、７４．２４ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２５０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（１６．２９ｍＬ、１１１．３５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１Ｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２：１（３０ｍＬ）でスラリー化し、固体を濾過して、２－ブロモ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１１．７０ｇ、５４．５５％）を白色の固体として得た。

【０６６１】

２－アミノ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（６００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム溶液（０．０５ｍＬ

、３７．９６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＣｕＩ（１００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、Ｌ－プロリン（６１０ｍｇ、５．０３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（７０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分間で１０％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）で、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、２－アミノ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３５０ｍｇ、８０．９％）。

【０６６２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：２－アミノ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３５０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２７０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（３５９ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）Ｘｐｈｏｓ（１２２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１１０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１０）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、４０．４％）。

【０６６３】

６－（プロパン－２－イル）－２－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、６－（プロパン－２－イル）－２－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（２２０ｍｇ、９４．８％）。

【０６６４】

２－｛［７－（４－メチル－１，２－チアゾール－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］アミノ｝－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン、酢酸：６－（プロパン－２－イル）－２－（５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド）（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び５－ブロモ－４－メチル－１，２－チアゾール（１００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ２（ｄｂａ）３（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（４０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出する分取ＴＬＣによって精製して、それを得た。残渣を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラ

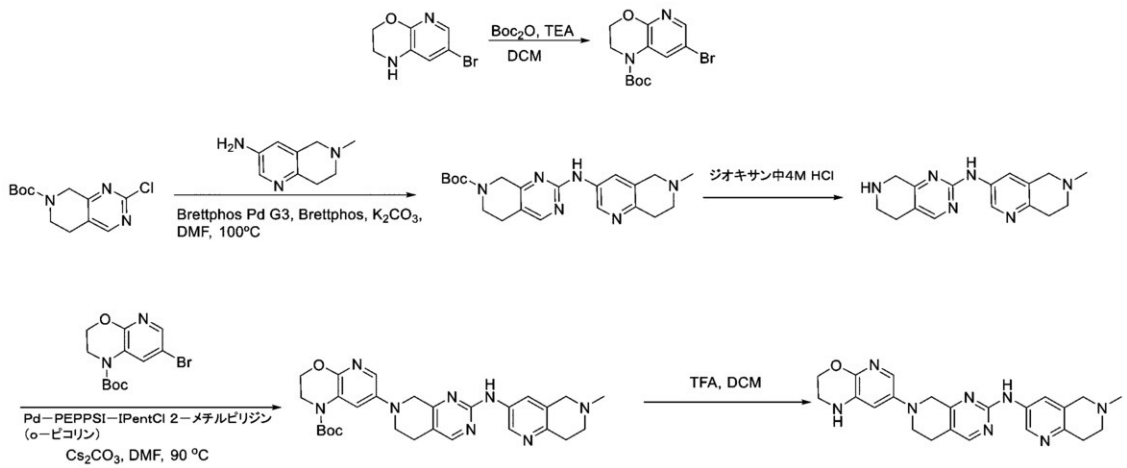
ム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１７％Ｂから４４％Ｂ、４４％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回によって精製した。これにより、２－｛［７－（４－メチル－１，２－チアゾール－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］アミノ｝－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン、トリフルオロ酢酸を褐色の固体として得た（２．６０ｍｇ、１．３％）。

【０６６５】

ＨＰＬＣ純度８２．１６％、６．５２分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４３９．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，ｐｐｍ）：８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４Ｈ），２．７７（ｓ，４Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

実施例８７：化合物８７の合成　７－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１１８】



【０６６６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：７－ブロモ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（２００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及び（Ｂｏｃ）$_{2}$Ｏ（０．４９ｍＬ、２．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（８０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．４１ｍＬ、２．８２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を以下の条件（ＥＡ／ＰＥ　２：３）でシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、７７．４％）。

【０６６７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）及び６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（９００ｍｇ、５．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６５０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、Ｘ－ＰＨＯＳ（３７０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）

及びK_2CO_3（１ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　４：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．４２ｇ、９６．６％）。

【０６６８】

６－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９７０ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ、４０．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。これにより、６－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（８５０ｍｇ、９５．３％）を黄色の固体として得た。

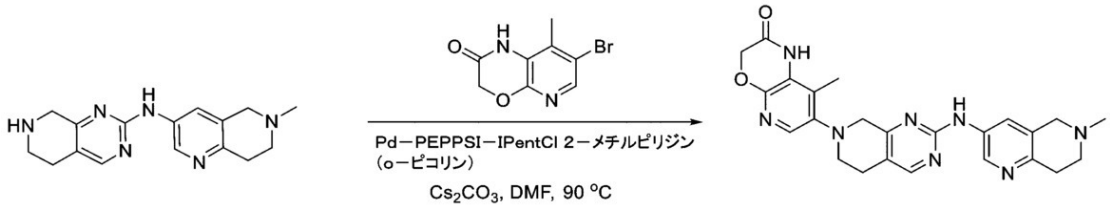
【０６６９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及び６－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（２４０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（４００ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で１６時間撹拌した。残渣を以下の条件（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　４：１）でシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、１１．２％）。

【０６７０】

６－メチル－Ｎ－（７－｛１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．１％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で１０％Ｂから４０％Ｂ、４０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回によって精製して、６－メチル－Ｎ－（７－｛１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（４．５０ｍｇ、１６．７％）。

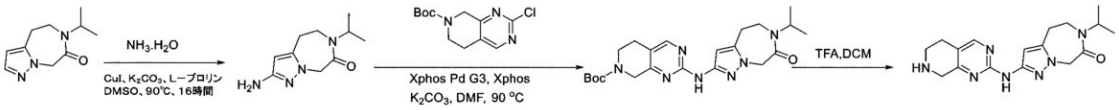
【０６７１】
ＨＰＬＣ純度９９．７２％、２．０６分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４３１．２５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．５９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｐ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）。
実施例８８：化合物８８の合成　８－メチル－７－（２－（（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン
【化１１９】

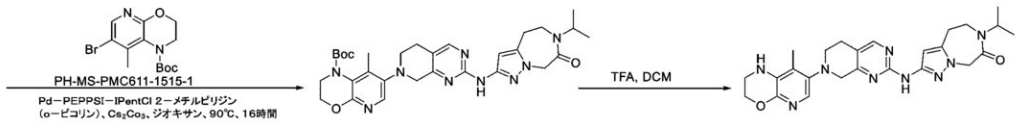


【０６７２】
８－メチル－７－｛２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン：６－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及び７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（２００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（８００ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲＳ、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％ＮＨ４ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：４回によって精製して、８－メチル－７－｛２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（４．３０ｍｇ、１．７％）。
【０６７３】
ＨＰＬＣ純度９８．３６％、２．５２分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４５９．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．４４（ｓ，１Ｈ），９．５９（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）。
実施例８９：化合物８９の合成　６－イソプロピル－２－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６

，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７（８Ｈ）－オン

【化１２０】





【０６７４】

２－アミノ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（６００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム溶液（５ｍＬ）のＤＭＳＯ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＣｕＩ（１００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）Ｌ－プロリン（６１０ｍｇ、５．０３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（７０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分間で１０％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）で、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、２－アミノ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３５０ｍｇ、８０．９％）。

【０６７５】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：２－アミノ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３５０ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４０７ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（４６４ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１６０ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１４２ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１０）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、４０．４％）。

【０６７６】

６－（プロパン－２－イル）－２－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍ

Ｌ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、６－（プロパン－２－イル）－２－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（２２０ｍｇ、９４．８％）。

【０６７７】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－（プロパン－２－イル）－２－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１４０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（４００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出する分取ＴＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、１６．５％）。

【０６７８】

２－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［７－オキソ－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（０．２０ｍＬ、０．２０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、６０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラム：ＹＭＣ－ＡｃｔｕｓＴｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲＳ、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回によって精製した。これにより、２－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－６－（プロパン－２－イル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（７．３０ｍｇ、２９．０％）。

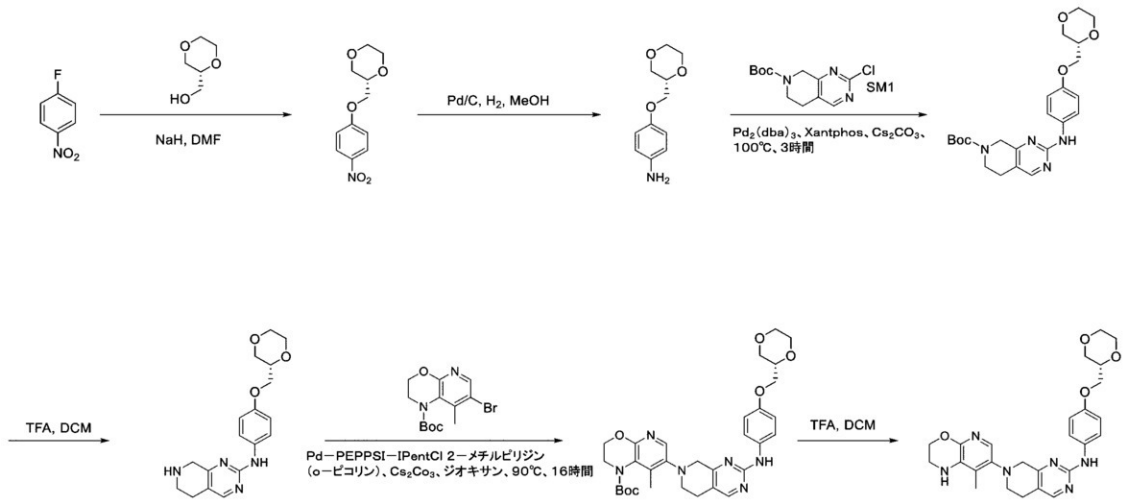
【０６７９】

ＨＰＬＣ９８．８８％、３．１６分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４８９．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，ｐｐｍ）：９．５１（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），５．５４－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．６４－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１６（ｍ，２Ｈ

），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．８１－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

実施例９０：化合物９０の合成　（Ｓ）－Ｎ－（４－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）フェニル）－７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１２１】



【０６８０】

（２Ｓ）－２－［（４－ニトロフェノキシ）メチル］－１，４－ジオキサン：［（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メタノール（４３８ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）及び１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（５００ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を、水素化ナトリウム（２８２ｍｇ、７．０５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応物を冷水でクエンチし、次いで混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－［（４－ニトロフェノキシ）メチル］－１，４－ジオキサン（７００ｍｇ、８０．１１％）。

【０６８１】

４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝アニリン：（２Ｓ）－２－［（４－ニトロフェノキシ）メチル］－１，４－ジオキサン（４５０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、活性炭上のパラジウム（１８８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を丸底フラスコに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で２時間水素化し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。これにより、４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝アニリン（３５０ｍｇ、粗製物）を褐色の固体として得た。

【０６８２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）及び４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝アニリン（３５０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１２７１．５４ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１６３．９４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した

。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５０ｍｇ、５３．８３％）。

【０６８３】

Ｎ－（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４４０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４５０ｍｇ、粗製物）を得た。

【０６８４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１４０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４１ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Ｃｓ$_{15}$ＣＯ$_3$（２７５ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、４０．７５％）。

【０６８５】

Ｎ－（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝フェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．０５％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で３０％Ｂ～６０％Ｂ、６０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、Ｎ－（４－｛［（２Ｓ）－１，４－ジオキ

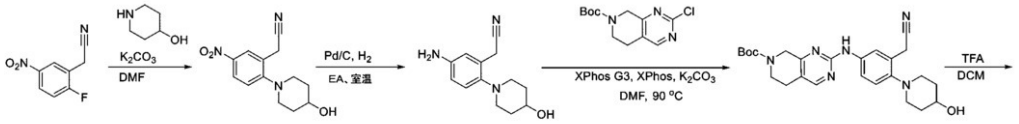
サン－２－イル］メトキシ｝フェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１２．４ｍｇ、２２．４％）。

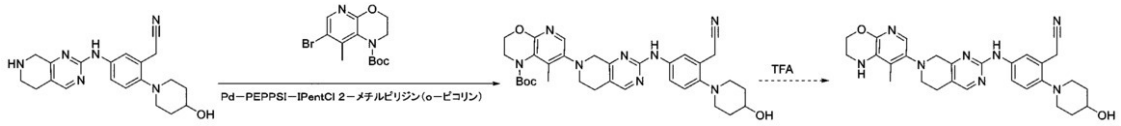
【０６８６】

ＨＰＬＣ９８．８２％、３．５２分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４９１．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．８９－６．８２（ｍ，２Ｈ），５．５１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，４Ｈ），３．８７－３．７６（ｍ，３Ｈ），３．７６－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例９１：化合物９１の合成　２－（２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アセトニトリル

【化１２２】





【０６８７】

２－［２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－５－ニトロフェニル］アセトニトリル：２－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）アセトニトリル（５００ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）及びピペリジン－４－オール（４３０．００ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（７５０ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、以下の条件（ＥＡ／ＰＥ　４：１）でシリカゲルカラムによって精製して、２－［２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－５－ニトロフェニル］アセトニトリル（４００ｍｇ、５５．８％）。

【０６８８】

２－［５－アミノ－２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アセトニトリル：２－［２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－５－ニトロフェニル］アセトニトリル（３９０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）のエチルアセテート（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ）を得た。得られた混合物を水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。固体を濾別した。濾液を真空下で濃縮して、２－［５－アミノ－２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アセトニトリル（３５５ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０６８９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（シアノメチル）－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：２－［５－アミノ－２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アセトニトリル（３４５ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブ

チル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４４０ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２４０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１４０．００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４００ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、以下の条件（ＥＡ　１００％）でシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（シアノメチル）－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５４０ｍｇ、８５．９％）を明黄色の固体として得た。

【０６９０】

２－［２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（シアノメチル）－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５３０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を得た。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を以下の条件（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　４：１）でシリカゲルカラムによって精製して、２－［２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル（２００ｍｇ、４８．１％）。

【０６９１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（シアノメチル）－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－［２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル（１８０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３５０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、以下の条件（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　９：１）でシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（シアノメチル）－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、１１．６％）。

【０６９２】

２－［２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル］アセトニトリル：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（シアノメチル）－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％ＮＨ４ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５７％Ｂ、５７％

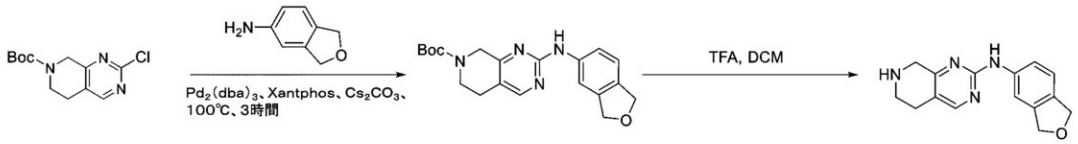
Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回）によって精製して、２－［２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル］アセトニトリル（３．４ｍｇ、１２．６％）。

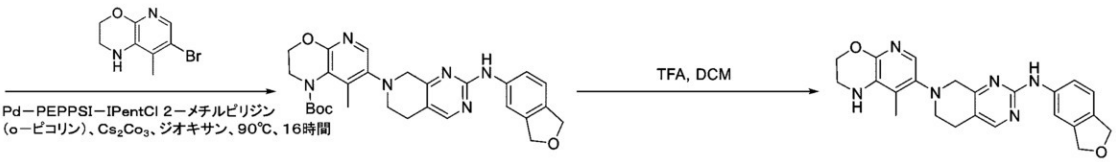
【０６９３】

ＨＰＬＣ９３．０８％、８．４２分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝５１３．３５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．５２（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．５９（ｓ，１Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，４Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ）１．５７（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ）。

実施例９２：化合物９２の合成　Ｎ－（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１２３】





【０６９４】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．８５４ｍｍｏｌ）及び１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－アミン（３８７ｍｇ、２．７７７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$（１２７２ｍｇ、３．７０９ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（１８９ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（２１７ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭＥＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７３１ｍｇ、１０２．８％）。

【０６９５】

Ｎ－（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－

ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００ｍｇ、１．８２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。溶媒を真空下で除去し、混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３３０ｍｇ、４８．６％）。

【０６９６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１００ｍｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８４ｍｇ、０．８０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１８５ｍｇ、０．５３９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２４ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１０ｍｇ、７８．１％）。

【０６９７】

Ｎ－（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７４ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、トリブロモボラン（０．０４３ｍＬ、０．４２９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、－８０℃で添加した。次いで、得られた混合物を－３０℃で更に２時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ　５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０５％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：２０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８、実行回数：１回）によって精製して、Ｎ－（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２．２ｍｇ、３．７％）。

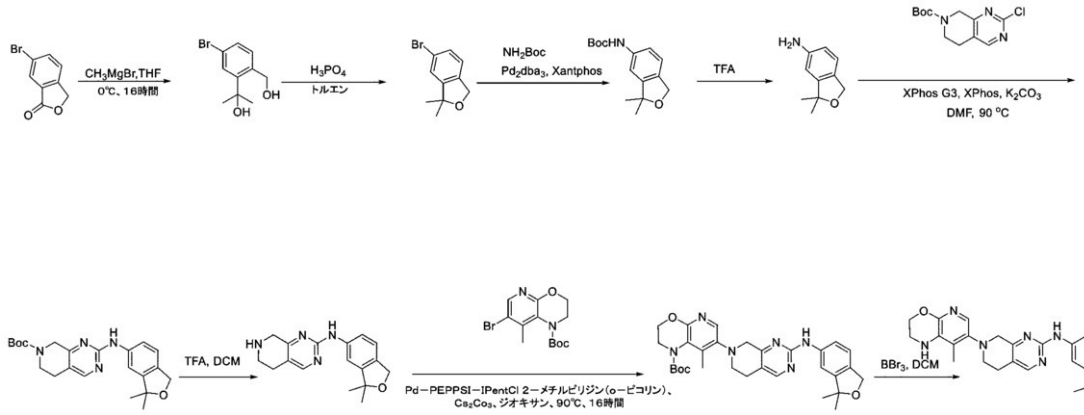
【０６９８】

ＨＰＬＣ９８．６４％、３．５４分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４１７．０５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．５４（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝８

．４Ｈｚ，４Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．２５－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。

実施例９３：化合物９３の合成　Ｎ－（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１２４】



【０６９９】

２－［５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］プロパン－２－オール：６－ブロモ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－オン（２．１６ｇ、９．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）撹拌溶液に、CH_3MgBr（Et_2O中３Ｍ）（１０ｍＬ、３０．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、２－［５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］プロパン－２－オール（２．０ｇ、８０．５％）。

【０７００】

６－ブロモ－１，１－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン：２－［５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］プロパン－２－オール（１．００ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）のトルエン（１５ｍＬ）撹拌溶液に、H_3PO_4（３．４２ｍＬ、６２．０５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。混合物をＮａＯＨ（２Ｍ）で塩基性化し、次いで、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、６－ブロモ－１，１－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン（８００ｍｇ、８６．３％）。

【０７０１】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）カルバメート：６－ブロモ－１，１－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン（４００ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（５１６．００ｍｇ、４．１８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｃｓ２ＣＯ３（１．１４７ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２６０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（２００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１００）で溶出して、それを得た。これにより、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）カルバメート（３００ｍｇ、６４．７％）。

【０７０２】

３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－アミン：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）カルバメート（３５０．００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－アミン（２１０ｍｇ、９６．８％）。

【０７０３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－アミン（６６０ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．４０ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（２．２０ｇ、１５．１５ｍｍｏｌ）Ｘｐｈｏｓ（４００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３２０．００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１０）で溶出して、それを得た。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６５０ｍｇ、４０．５％）を黄色の固体として得た。

【０７０４】

Ｎ－（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４５０ｍｇ、粗生成物）を褐色の固体として得た。

【０７０５】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（２．２０ｇ、６．４１ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１４０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ／シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、それを得た。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、３７．６％）を黄色の固体として得た。

【０７０６】

Ｎ－（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）－７－｛

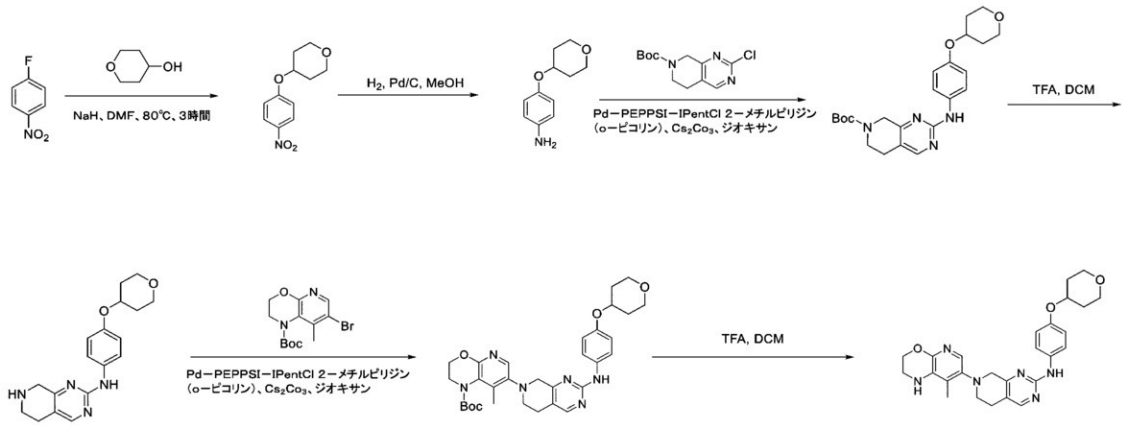
８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出して、粗生成物を得た。粗生成物を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．５５、実行回数：４回によって精製した。これにより、Ｎ－（３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３７ｍｇ、２８．１％）をオフホワイトの固体として得た。

【０７０７】

ＨＰＬＣ純度９８．４４％、３．８７分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４４５．２５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，ｐｐｍ）：９．５２（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５８－５．５１（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，６Ｈ）。

実施例９４：化合物９４の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１２５】



【０７０８】

４－（４－ニトロフェノキシ）オキサン：オキサン－４－オール（８６９ｍｇ、８．０８３ｍｍｏｌ、１．２当量）のＤＭＦ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、水素化ナトリウム（５３９ｍｇ、１３．４７５ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で１０分間撹拌した。１０分後、１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（１ｇ、６．７３３ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、上記溶液に０℃で添加した。次いで、得られた混合物を８０℃で更に３時間撹拌した。反応物を室温でH_2Oの添加によってクエンチし、ＥＡによって抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾

燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、４－（４－ニトロフェノキシ）オキサン（９６７ｍｇ、６１．１％）。

【０７０９】

４－（オキサン－４－イルオキシ）アニリン：４－（４－ニトロフェノキシ）オキサン（９６７ｍｇ、４．２５６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、丸底フラスコ中に活性炭上のパラジウム（１００ｍｇ）を添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で２時間水素化し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを３００ｍＬのＥＡで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、４－（オキサン－４－イルオキシ）アニリン（８８４ｍｇ、粗製物）を褐色の固体として得た。

【０７１０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．８５４ｍｍｏｌ）及び４－（オキサン－４－イルオキシ）アニリン（４３４ｍｇ、１．８５５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１２７２ｍｇ、３．７０９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１６４ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４２０ｍｇ、４７．２％）。

【０７１１】

Ｎ－［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３７０ｍｇ、０．７７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３９７ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

【０７１２】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２０８ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（４０５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８７ｍｇ、２１．９６％）を

黄色の固体として得た。

【０７１３】

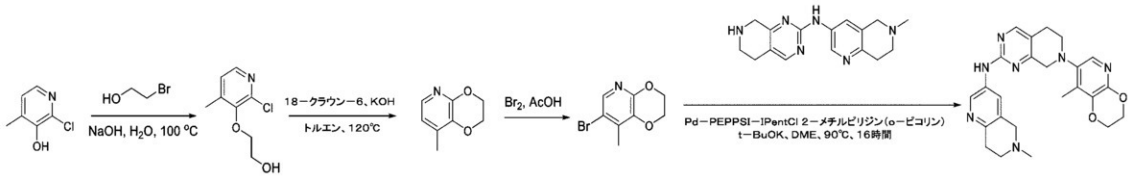
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、トリブロモボラン（０．０３６ｍＬ、０．３６０ｍｍｏｌ）を雰窒素雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－３０℃で１時間撹拌した。混合物を濃飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］にし、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２６％Ｂ～５６％Ｂ、５６％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回）によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７ｍｇ、１２．２％）。

【０７１４】

ＨＰＬＣ９８．９２％、３．８１分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４７５．３５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．３０（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．８９－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，１Ｈ）。

実施例９５：化合物９５の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１２６】



【０７１５】

２－［（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）オキシ］エタン－１－オール：２－クロロ－４－メチルピリジン－３－オール（１．００ｇ、６．６２ｍｍｏｌ）のＮａＯＨ水溶液（１Ｍ）（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、２－ブロモエタン－１－オール（１．３０ｇ、９．８８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。得られた溶液を３×３０ｍＬのＥＡで抽出し、有機層を合わせ、３×３０ｍＬのブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、２－［（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）オキシ］エタン－１－オール（４３０ｍｇ、３４．６％）。

【０７１６】

８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン：２－［（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）オキシ］エタン－１－オール（３５０ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＫＯＨ（２００ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）及び１８－クラウン－６（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を１３０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をＰＥ／Ａ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン（２２０ｍｇ、７８．０％）。

【０７１７】

７－ブロモ－８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン：８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン（２２０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Br_2（０．５ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（３：１）で溶出して、得た。これにより、７－ブロモ－８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン（２００ｍｇ、６２．２％）。

【０７１８】

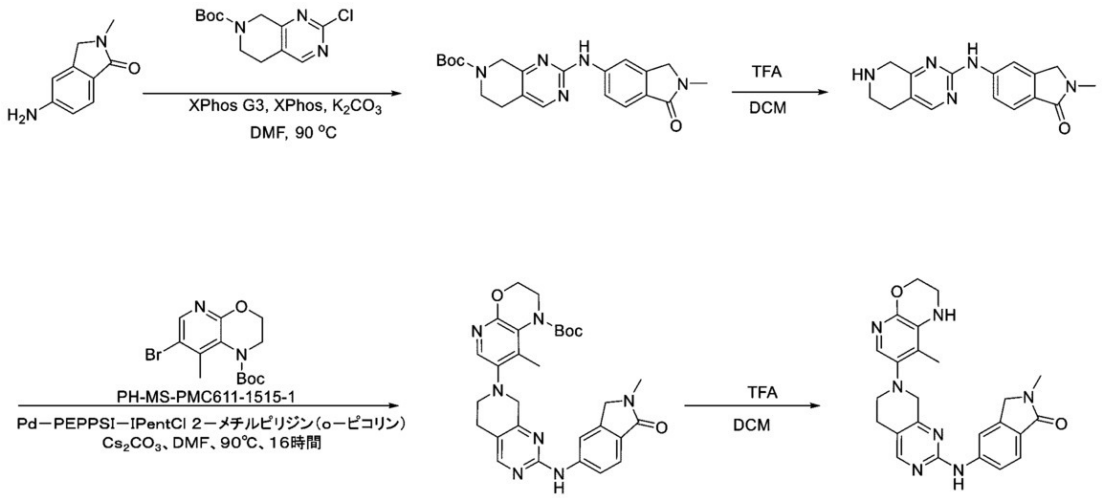
６－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：７－ブロモ－８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン（２１０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及び６－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（１５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（５０．００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（５．９ｍｇ、１．５％）。

【０７１９】

ＨＰＬＣ９７．３７％、２．８８分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４４６．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｐｐｍ９．６３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，６Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，２Ｈ），１．２５（ｓ，１Ｈ）。

実施例９６：化合物９６の合成　２－メチル－５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）イソインドリン－１－オン

【化１２７】



【０７２０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－メチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：５－アミノ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（３００ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５７０ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＸＰｈｏｓ　ＰｄＧ３（１６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、Ｘ－ＰＨＯＳ（９０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５２０ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　９：１）によって精製してｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－メチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６２０ｍｇ、８９．２％）。

【０７２１】

２－メチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－メチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。残渣を水で希釈し、次いで重炭酸ナトリウムでｐＨ６～７に調整し、次いで３×４０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、２－メチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（２６０ｍｇ、８７．０％）。

【０７２２】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（２－メチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－メチル－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（２００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に

、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４７０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　１９：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（２－メチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、２１．７％）。

【０７２３】

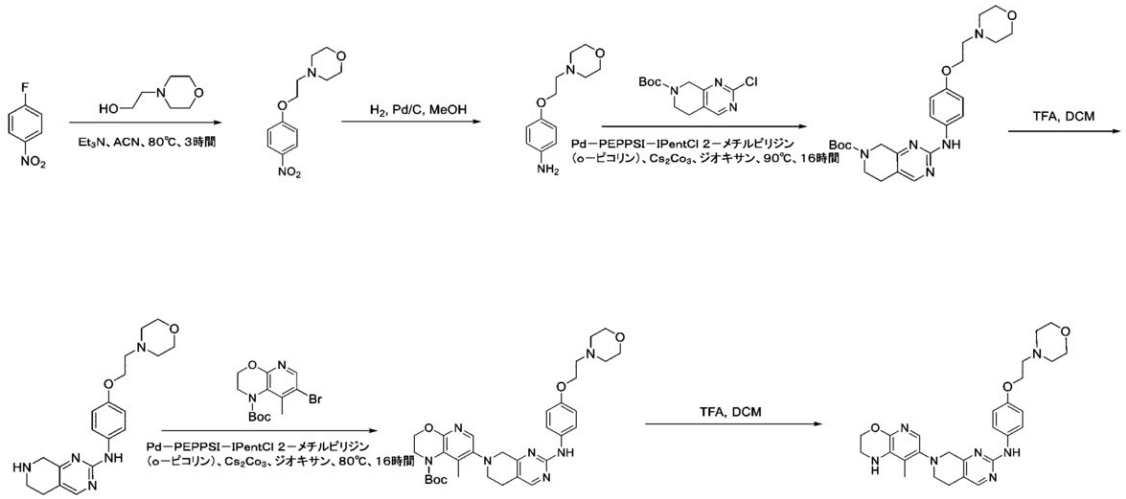
２－メチル－５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（２－メチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬNH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１６％Ｂ～４６％Ｂ、４６％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回によって精製して、２－メチル－５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（７．３０ｍｇ、１１．９％）。

【０７２４】

ＨＰＬＣ９８．６５％、３．２４分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４４４．２５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．９５（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ）。

実施例９７：化合物９７の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（４－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１２８】



【０７２５】

４－［２－（４－ニトロフェノキシ）エチル］モルホリン：２－（モルホリン－４－イル）エタン－１－オール（１ｇ、７．２５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、水素化ナトリウム（３８７ｍｇ、９．６７５ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で１０分間撹拌した。１０分後、１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（７１８ｍｇ、４．８３４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、上記溶液に０℃で添加した。次いで、得られた混合物を８０℃で更に２時間撹拌した。反応物を室温でH_2Oの添加によってクエンチし、ＥＡによって抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、４－［２－（４－ニトロフェノキシ）エチル］モルホリン（１ｇ、７８．９％）を黄色の固体として得た。

【０７２６】

４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］アニリン：４－［２－（４－ニトロフェノキシ）エチル］モルホリン（４５０ｍｇ、１．７１６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）溶液に、活性炭上のパラジウム（１００ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）を丸底フラスコに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で２時間水素化し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮して、４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］アニリン（４２２ｍｇ、粗製物）を得た。

【０７２７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４９７ｍｇ、１．８４３ｍｍｏｌ）及び４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］アニリン（４２１ｍｇ、１．８４１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１２６４ｍｇ、３．６８５ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１６３ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８１０ｍｇ、９０．５％）を黄色の固体として得た。

【０７２８】

Ｎ－｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ

，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３４０ｍｇ、０．７００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、トリブロモボラン（０．２０９ｍＬ、２．１０１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、－８０℃で添加した。次いで、得られた混合物を－３０℃で更に２時間撹拌した。２時間後に分析、試験反応：完全な変換。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３６７．００ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

【０７２９】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９５ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９３ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１８１ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２３ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７６ｍｇ、３９．１％）を黄色の固体として得た。

【０７３０】

７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン、ギ酸：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７５ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、トリブロモボラン（０．０３ｍＬ、０．３０３ｍｍｏｌ）を雰窒素雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－３０℃で１時間撹拌した。混合物を濃飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］にし、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：１３分間で２％Ｂ～１５％Ｂ、１５％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：１２．０２、実行回数：２回）によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン、ギ酸（１７．８０ｍｇ、３０．３％）を黄色の固体として得た。

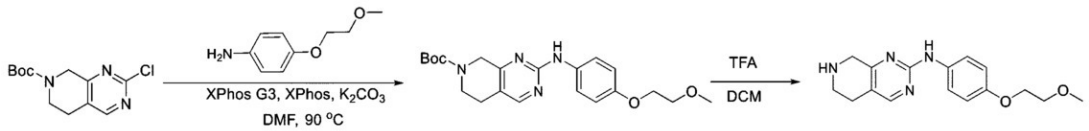
【０７３１】

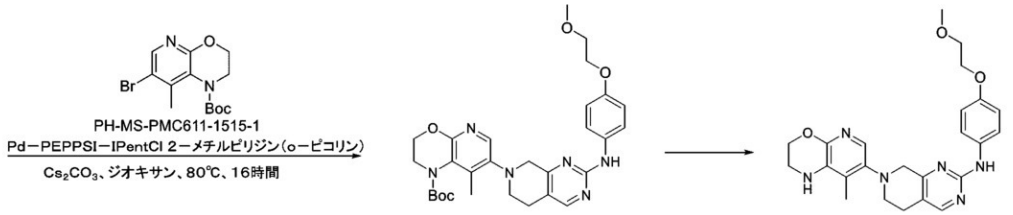
ＨＰＬＣ９５．２７％、３．７２分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝５０４．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４

００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．２８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．６３－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），３．１１（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，４Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例９８：化合物９８の合成　Ｎ－（４－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１２９】





【０７３２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４－（２－メトキシエトキシ）アニリン（４００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７３０ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルｐ－２－イソプロピルビフェニル（２２０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（６６０ｍｇ、４．５４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥＡ／ＰＥ　１：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８００ｍｇ、８７．９％）。

【０７３３】

Ｎ－［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、次いで重炭酸ナトリウムでｐＨ６～７に調整し、３×４０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、Ｎ－［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２９０ｍｇ、粗製物）を黄色の油として得た。

【０７３４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－

５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４６０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥＡ／ＰＥ　９：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、５４．７％）。

【０７３５】

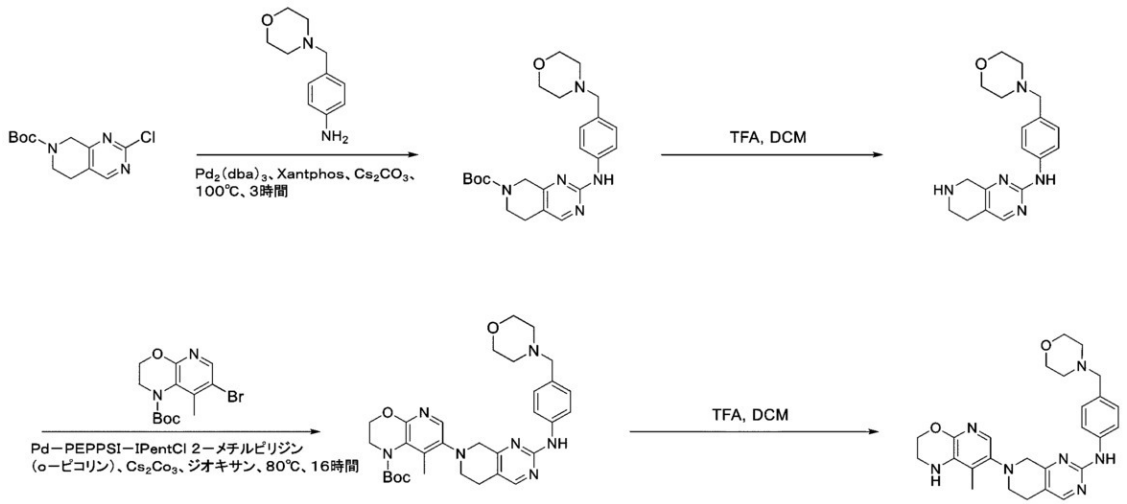
Ｎ－［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）撹拌溶液に、ＢＢｒ３（５０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を－３０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－３０℃で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬNH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２５％Ｂ～５５％Ｂ、５５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回によって精製して、Ｎ－［４－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６．９０ｍｇ、８．４％）。

【０７３６】

ＨＰＬＣ９９．６４％、３．６３分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４４９．２５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例９９：化合物９９の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１３０】



【０７３７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．８５４ｍｍｏｌ）及び４－［（モルホリン－４－イル）メチル］アニリン（５６３ｍｇ、２．７８２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１２７２ｍｇ、３．７０９ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（１８９ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（２１７ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８８０ｍｇ、１０３．９％）。

【０７３８】

Ｎ－｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５０ｍｇ、０．９８５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を０℃で３０分間滴下した。反応物を室温でH_2Oでクエンチした。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$NaCl$（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、精製して、Ｎ－｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２４０ｍｇ、７３．８％）。

【０７３９】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２１０ｍｇ、０．６３６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４４８ｍｇ、１．２７３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（４３６ｍｇ、１．２７１ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコ

リン）（５６ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、８９．６％）。

【０７４０】

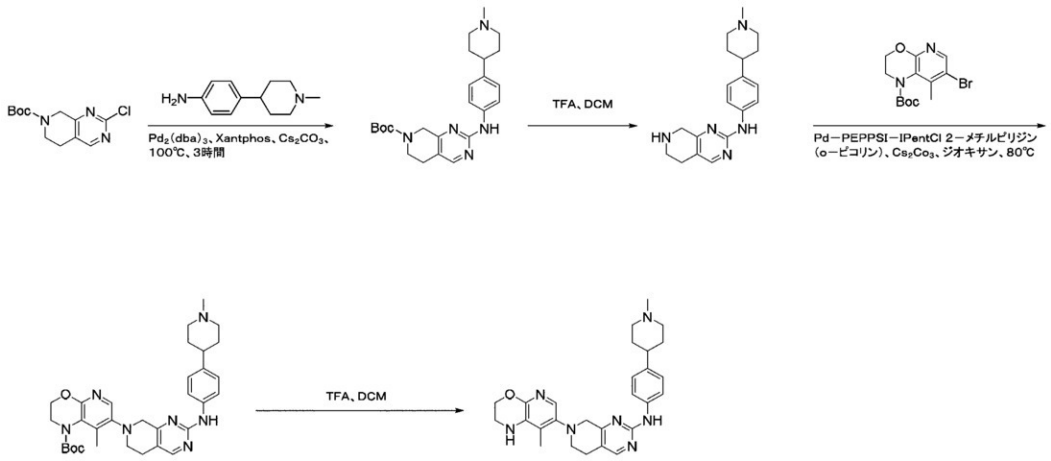
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン、ギ酸：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ　５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０５％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：２０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８、実行回数：２回）によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン、ギ酸（２２．９ｍｇ、２７．０％）。

【０７４１】

ＨＰＬＣ９９．８１％、２．７３分。Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４７４．２５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．４９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．１４（ｍ，２Ｈ），５．５１（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），３．４４（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１００：化合物１００の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１３１】



【０７４２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．８５４ｍｍｏｌ）及び４－（１－メチルピペリジン－４－イル）アニリン（５５７ｍｇ、２．７８１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１２７２ｍｇ、３．７０９ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（１８９ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（２１７ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、６２．６％）。

【０７４３】

Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．５７９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を０℃で３０分間滴下した。反応物を室温でH_2Oでクエンチし、混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、Ｃ１８によって精製して、Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２１０ｍｇ、４０．４％）。

【０７４４】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．６０７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４２７ｍｇ、１．２１３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（４１６ｍｇ、１．２１３ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコ

リン）（５４ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、７８．２％）。

【０７４５】

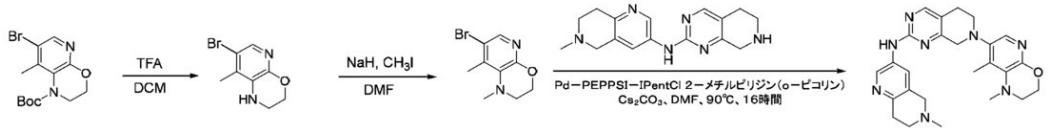
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン、ギ酸：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．０００ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１０．０００ｍＬ）撹拌溶液に、トリブロモボラン（０．０９４ｍＬ、０．９４８ｍｍｏｌ、３．０当量）を少量ずつ－８０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－３０℃で１時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：１３分間で２％Ｂ～１５％Ｂ、１５％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：１２．０２、実行回数：２回）によって精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン、ギ酸（２３．２０ｍｇ、１４．０％）。

【０７４６】

ＨＰＬＣ：純度９８．６１％、２．７５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７２．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．０４（ｍ，２Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．２０－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．３５－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．６１（ｍ，４Ｈ）。

実施例１０１：化合物１０１の合成　７－（１，８－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１３２】



【０７４７】

７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－

ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた溶液を３×４０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、真空下で濃縮して、７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（２５０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７４８】

７－ブロモ－１，８－ジメチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン：７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（２４０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＨ（８０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を加えた。上記の混合物を０℃で３０分間撹拌した。ＭｅＩ（０．２２ｍＬ、３．３５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。次いで反応物を３０ｍＬの水の添加によってクエンチし、次いで、ＤＣＭで抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、真空下で濃縮して、７－ブロモ－１，８－ジメチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（２２０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７４９】

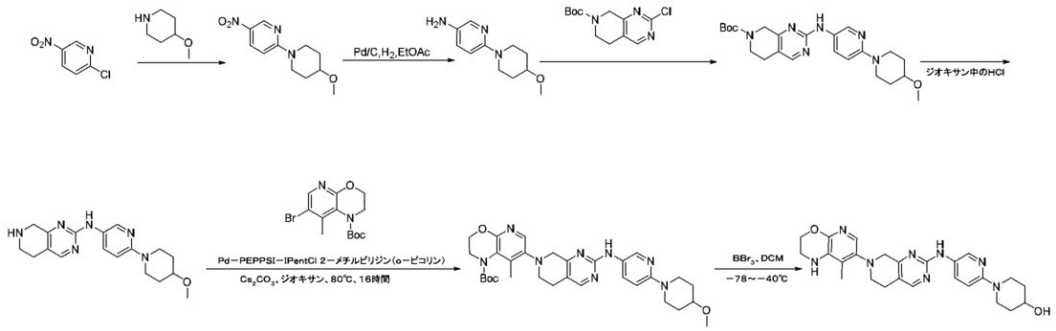
Ｎ－（７－｛１，８－ジメチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：６－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（２５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及び７－ブロモ－１，８－ジメチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（２１０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９００ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で１２時間撹拌した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回）によって精製して、Ｎ－（７－｛１，８－ジメチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（４．４０ｍｇ、１．１％）。

【０７５０】

ＨＰＬＣ：純度９９．６０％、２．６１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５９．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）｜　δ　９．５７（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．５Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，５Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）。

実施例１０２：化合物１０２の合成　１－（５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－オール

【化１３３】



【０７５１】

２－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－５－ニトロピリジン：２－クロロ－５－ニトロピリジン（１ｇ、６．３１ｍｍｏｌ）及び４－メトキシピペリジン（１．１ｇ、９．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（２．７０ｇ、１８．５６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出して、２－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－５－ニトロピリジン（１．２ｇ、８０．２％）。

【０７５２】

６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン：２－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－５－ニトロピリジン（１．２ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）のＡｃＯＥｔ（２５ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、５０ｍＬ丸底フラスコに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で１時間水素化した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これにより、６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（１ｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７５３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（５００．００ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（８００ｍｇ、５．５１ｍｍｏｌ）Ｘｐｈｏｓ（１８０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、それを得た。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５０ｍｇ、４２．３％）。

【０７５４】

６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中ＨＣｌ（気体）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得

られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（３５０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７５５】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピリジン－３－アミン（３５０ｍｇ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（１．２０ｇ、３．５０ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出した。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、４９．６％）。

【０７５６】

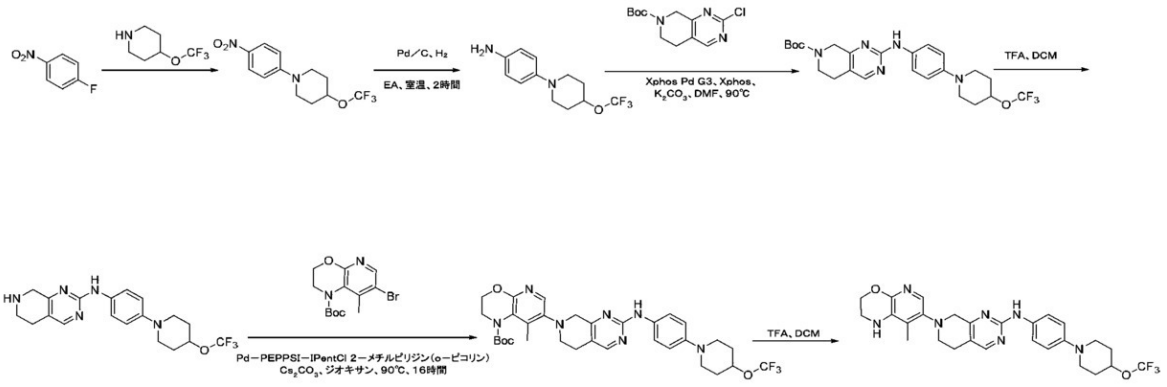
１－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－オール、ギ酸：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（１．００ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）中BBr_3を窒素雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－３０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、１－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－オール、ギ酸（１２．９０ｍｇ、８．２９％）。

【０７５７】

ＨＰＬＣ純度９６．６５％、２．５５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，ｐｐｍ）：８．３７（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９８－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．２７（ｍ，２Ｈ）。

実施例１０３：化合物１０３の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（４－（４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１３４】



【０７５８】

１－（４－ニトロフェニル）－４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン：１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（５７３ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）及び４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン（１０００ｍｇ、５．６２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（１６００ｍｇ、１１．０２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１０：１）で溶出して、得た。これにより、１－（４－ニトロフェニル）－４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン（１０００ｍｇ、８９．３％）。

【０７５９】

４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］アニリン：１－（４－ニトロフェニル）－４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン（７００ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）のＡｃＯＥｔ（１５ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、５０ｍＬ丸底に添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で３時間水素化し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］アニリン（６００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７６０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］アニリン（５８２ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３１４．５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１７４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５１３．４０ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７８０ｍｇ、６１．７％）。

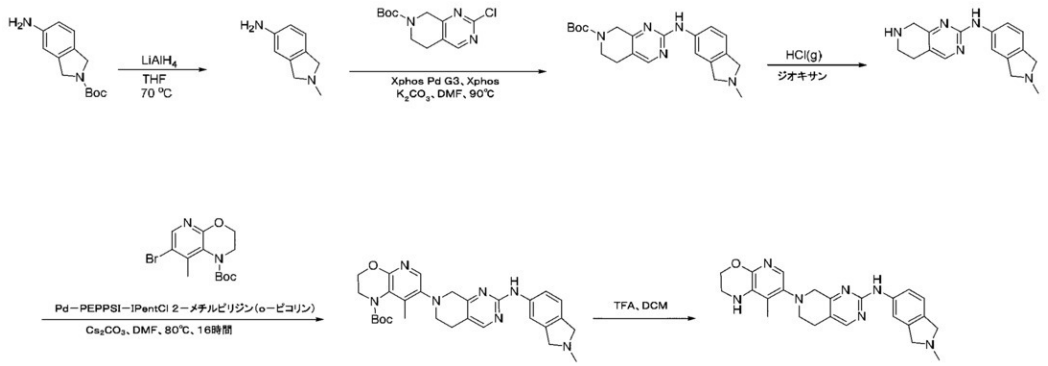
【０７６１】

Ｎ－｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．５０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧

下で濃縮した。
【０７６２】
これにより、Ｎ－｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。
【０７６３】
ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、４７．２％）。
【０７６４】
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（０．０５％ＨＣｌ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３５Ｂ～５５Ｂによって精製した。これにより、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）ピペリジン－１－イル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン塩酸塩（５．９０ｍｇ、１３．８％）。
【０７６５】
ＨＰＬＣ：純度９６．８１％、３．７７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５４２．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｐｐｍ８．４０（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），４．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｓ，４Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，２Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）。
実施例１０４：化合物１０４の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（２－メチルイソインドリン－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－

アミン

【化１３５】



【０７６６】

２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル５－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート（１ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（１．５ｇ、３７．５５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、７０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を、０℃で１ｇのＮａ$_2$ＳＯ$_4$×１０Ｈ$_2$Ｏを添加することによってクエンチした。得られた溶液を０．５時間撹拌し、次いで濾過によって回収し、ＤＣＭで洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン（４３３ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７６７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン（３００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５３．６ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２９０．５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１６０．２０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（７００ｍｇ、４．８１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３０３ｍｇ、４４％）。

【０７６８】

２－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３０３ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（３ｍＬ、１２．００ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。粗生成物を減圧下で得た。これにより、２－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン（２４３．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７６９】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］

ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン（２４３ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４２０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１３００ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８５ｍｇ、３８．２％）。

【０７７０】

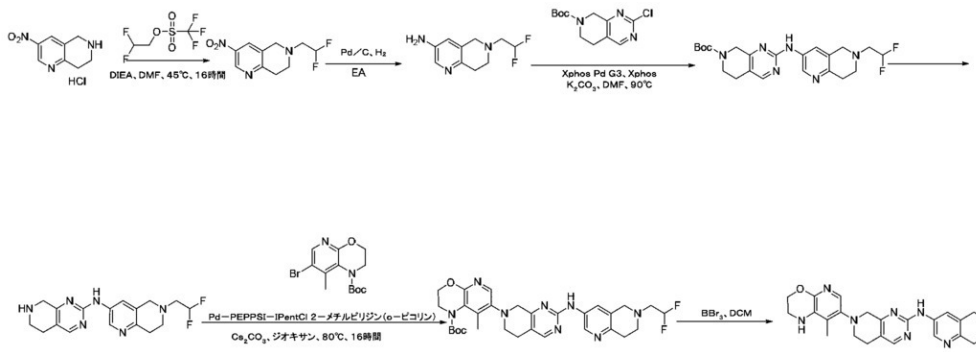
２メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）撹拌溶液に、BBr_3（０．０５ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、－６０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－３０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を１０ｍＬのNH_4Clの添加でクエンチした。得られた溶液を３×１０ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、３×１０ｍＬのブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（０．０５％ＨＣｌ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５Ｂ～３０Ｂ、ＲＴ１：６．８分によって精製した。これにより、２－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－アミン塩酸塩（４．００ｍｇ、１６．９％）。

【０７７１】

ＨＰＬＣ：純度９６．８６％、３．２１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３０．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｐｐｍ８．３９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｍ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４８－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）。

実施例１０５：化合物１０５の合成　Ｎ－（６－（２，２－ジフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１３６】



【０７７２】

６－（２，２－ジフルオロエチル）－３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン：３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン塩酸塩（１ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）及び２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（１．２０ｇ、５．６０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（１．４０ｇ、１０．２９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（５０：１）で溶出して、６－（２，２－ジフルオロエチル）－３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン（４５０ｍｇ、３９．９％）。

【０７７３】

６－（２，２－ジフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：６－（２，２－ジフルオロエチル）－３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン（４４０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）のＡｃＯＥｔ（２０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、５０ｍＬ丸底フラスコに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で１時間水素化した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。濾液を減圧下で濃縮した。これにより、６－（２，２－ジフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（３５０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７７４】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：６－（２，２－ジフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（３５０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５５０ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（８００ｍｇ、５．５０ｍｍｏｌ）Ｘｐｈｏｓ（２００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１８０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：５）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４５０ｍｇ、５１．１％）。

【０７７５】

６－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４

－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（２ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ）中ＨＣｌ（気体）を２５℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、６－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（３００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

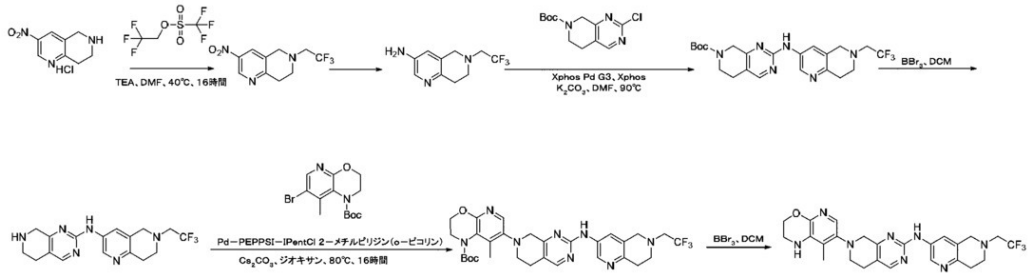
【０７７６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（１５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（４５０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、それを得た。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、６０．５％）。

【０７７７】

６－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（０．５０ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）中BBr_3を窒素雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－６０℃で２時間撹拌した。反応物を、０℃で、飽和$NaHCO_3$（水溶液）（５０ｍＬ）の添加によって室温でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０Ｂ～５０Ｂ、ＲＴ１：６．６）によって精製した。これにより、６－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－ア

ミン（１２．６０ｍｇ、１１．７％）。
【０７７８】
ＨＰＬＣ：純度９３．０１％、３．７３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９５．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，ｐｐｍ）：９．６３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），６．５７－５．９５（ｍ，１Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．７６（ｍ，８Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ）。
実施例１０６：化合物１０６の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン
【化１３７】



【０７７９】
３－ニトロ－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン：３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン塩酸塩（１．０ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（２．０ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｅｔ３Ｎ（１．６５ｍＬ、１１．７４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を４０℃で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出して、それを得た。これにより、３－ニトロ－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン（９００ｍｇ、７４．３％）。
【０７８０】
６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：３－ニトロ－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン（９００ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）のＡｃＯＥｔ（１５ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、５０ｍＬ丸底フラスコに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で１時間水素化した。得られた混合物を真空下で濃縮して、６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（６００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。
【０７８１】
ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（４００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．８５

ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（７１０ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ）Ｘｐｈｏｓ（１７０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６００ｍｇ、７３．８％）を黄色の固体として得た。

【０７８２】

Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５８０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（２．５０ｍＬ、２．５０ｍｍｏｌ）中BBr_3を－７８℃で滴下した。得られた混合物を－７８℃で２時間撹拌した。反応物を、０℃で、飽和$NaHCO_3$（水溶液）（５０ｍＬ）の添加によって室温でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（４８０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７８３】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（３５０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３６０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（１ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出して、それを得た。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３３０ｍｇ、５８．５％）。

【０７８４】

Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［６－（２

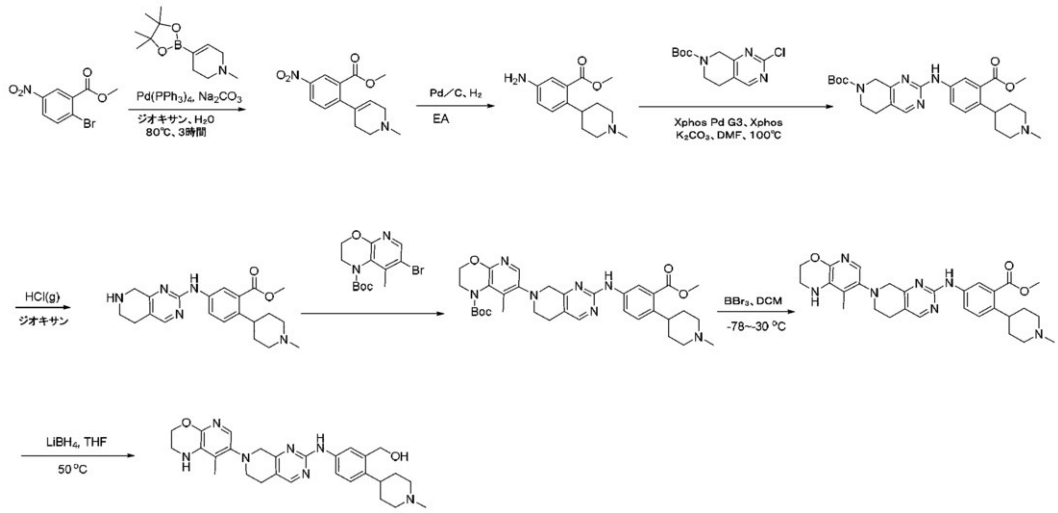
，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（１．２０ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）中BBr_3を窒素雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－６０℃で２時間撹拌した。反応物を、０℃で、飽和$NaHCO_3$（水溶液）（５０ｍＬ）の添加によって室温でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：２０ｍＬ／分、勾配：１０分間で３５Ｂ～４６Ｂ、ＲＴ１：８）によって精製した。これにより、Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（７３．７０ｍｇ、３５．８％）。

【０７８５】

ＨＰＬＣ：純度９８．３６％、３．１９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１３．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，ｐｐｍ）：９．６２（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，５．９Ｈｚ，４Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１０７：化合物１０７の合成　（５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）メタノール

【化１３８】



【０７８６】

メチル２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－ニトロベンゾエート：メチル２－ブロモ－５－ニトロベンゾエート（１ｇ、１．００当量）及び１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（１．０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ

）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（１．０ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．０ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　４：１）によって精製して、メチル２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－ニトロベンゾエート（１．００ｇ、９９．１％）。

【０７８７】

メチル５－アミノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾエート：メチル２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－ニトロベンゾエート（５００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）のエチルアセテート（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を水素バルーンを用いた水素雰囲気下、室温で２時間水素化した。固体を濾別した。濾液を真空下で濃縮して、メチル５－アミノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾエート（４９０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７８８】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：メチル５－アミノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾエート（４８０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５６０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＸＰｈｏｓ　ＰｄＧ３（３１０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｘ－ＰＨＯＳ（１７５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５１０ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　４：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６００ｍｇ、６３．９％）。

【０７８９】

メチル２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５９０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（５ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、メチル２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（３８０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７９０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：メチル２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（３７０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４８０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９５０ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）を加えた。

得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で１４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　４：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、４３．４％）。

【０７９１】

メチル５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾエート：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（メトキシカルボニル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（２ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）中BBr_3を窒素雰囲気下、－３０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－３０℃で２時間撹拌した。残渣を水で希釈し、次いで重炭酸ナトリウムでｐＨ６～７に調整し、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、メチル５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾエート（１６５ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０７９２】

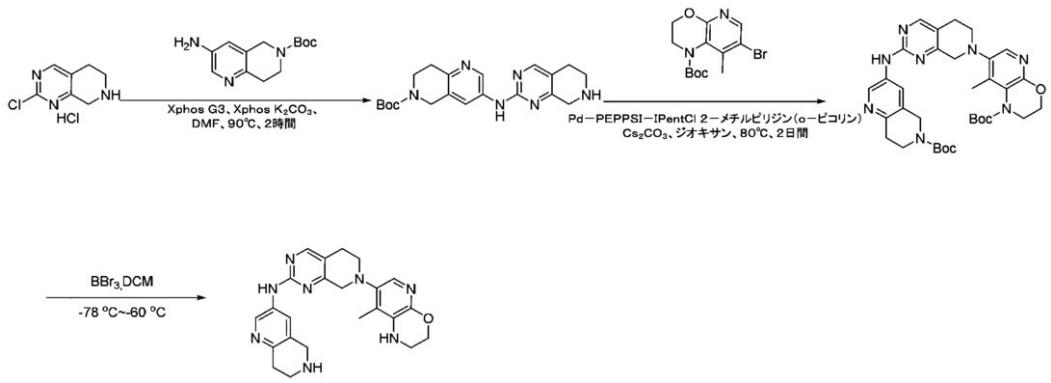
｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル｝メタノール：メチル５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾエート（１３０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）撹拌溶液に、ジイソブチルアルミニウム水素化物、ヘキサン中１．０Ｍ（４．０ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０Ｂ～５０Ｂ、２５４ｎｍ；ＲＴ１：７）によって精製して、｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル｝メタノール（１８．１０ｍｇ、１４．６％）。

【０７９３】

ＨＰＬＣ：純度９９．４５％、３．４３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．３９（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄｑ，Ｊ＝３．７，２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．５３（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２２－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｐ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．９，５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８１－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｔｔ，Ｊ＝１０．４，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｔｄ，Ｊ＝１１．０，４．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．５８（ｍ，４Ｈ）。

実施例１０８：化合物１０８の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１３９】



【０７９４】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－カルボキシレート：２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン塩酸塩（４００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－カルボキシレート（５３０ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、Ｘ－ＰＨＯＳ（１９０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１８０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－カルボキシレート（４５０ｍｇ、６３．８％）を褐色の固体として得た。

【０７９５】

ｔｅｒｔ－ブチル３－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（９００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出した。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル３－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－カルボキシレート（１６０ｍｇ、２４．０％）。

【０７９６】

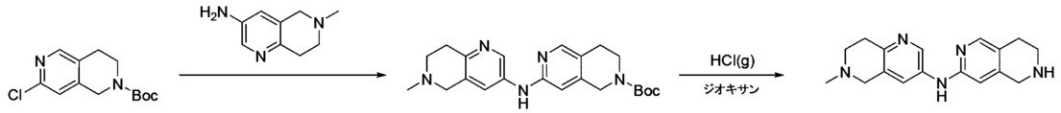
Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル３－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－カルボキシレート（１６０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（１ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）中BBr_3を窒素雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－７８℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（４：１）で溶出して、粗生成物を得た。残渣を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０ Ｂから５０ Ｂ；２５４ｎｍ；ＲＴ１：６．６）によって精製した。これにより、Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（６．１０ｍｇ、１１８．９％）。

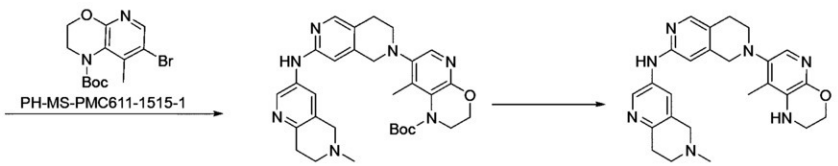
【０７９７】

ＨＰＬＣ：純度９８．５７％、２．０８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３１．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，ｐｐｍ）：８．５９（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．３４－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１０９：化合物１０９の合成 ６－メチル－Ｎ－（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン

【化１４０】





【０７９８】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ

－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）及び６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（４００ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＸＰｈｏｓＰｄ　Ｇ３（７５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルｐ－２－マイナス２－３－イソプロピルビフェニル（４５０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及び２－メチルプロパン－２－オレートナトリウム（５００ｍｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１１０℃で４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　４：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（６００ｍｇ、８５．８％）。

【０７９９】

６－メチル－Ｎ－（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（５９０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（５ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を５０室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、６－メチル－Ｎ－（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（４００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８００】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－メチル－Ｎ－（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４５０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　４：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、４３．５％）。

【０８０１】

６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛７－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、トリブロモボラン（０．５０ｍＬ、５．０２ｍｍｏｌ）を－７０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－７０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣカラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍ

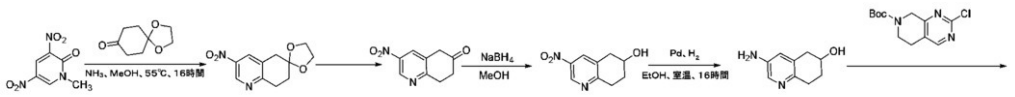
ｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分間で１５Ｂ～４５Ｂ、ＲＴ１：８．７）によって精製して、６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（５．４０ｍｇ、４．７％）。

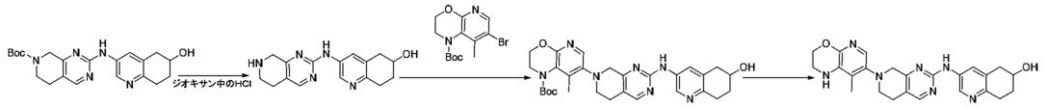
【０８０２】

ＨＰＬＣ純度９９．５４％、２．３９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４４４．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．４６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｓ，４Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ）。４４．２５

実施例１１０：化合物１１０の合成　３－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール

【化１４１】





【０８０３】

３’－ニトロ－７’，８’－ジヒドロ－５’Ｈ－スピロ［１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン］：１－メチル－３，５－ジニトロ－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン（２ｇ、９．５４ｍｍｏｌ）のNH_3（ｇ）／ＭｅＯＨ（２０ｍＬ、１４０．００Ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オン（２ｇ、１２．１７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、５５℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出して、３’－ニトロ－７’，８’－ジヒドロ－５’Ｈ－スピロ［１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン］（１．７０ｇ、６６．６％）。

【０８０４】

３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オン：３’－ニトロ－７’，８’－ジヒドロ－５’Ｈ－スピロ［１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン］（１ｇ、３．７４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、４０℃で５日間撹拌した。冷却した後、混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（１００ｍＬ）に注ぎ、CH_2Cl_2（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過して、真空下で濃縮した。溶出としてCH_2Cl_2中０～５％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによる精製で、化合物３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オン（４５０ｍｇ、６２．７％）。

【０８０５】

３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール：３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オン（４５０ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、$NaBH_4$（１５０ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール（４２０ｍｇ、９２．４％）。

【０８０６】

３－アミノ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール：３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール（４２０ｍｇ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、５０ｍＬ丸底フラスコに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で１時間水素化し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。これにより、３－アミノ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オールテトラヒドロキノリン－６－オール（３８０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８０７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：３－アミノ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール（３８０ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（７５０ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ）Ｘ－ＰＨＯＳ（２２０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（３：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、６０．１％）。

【０８０８】

３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中ＨＣｌ（気体）を窒素雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール（３９０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８０９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール（２００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３

５０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（６００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１２０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３日間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：２）で溶出して、得た。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、２８．８％）。

【０８１０】

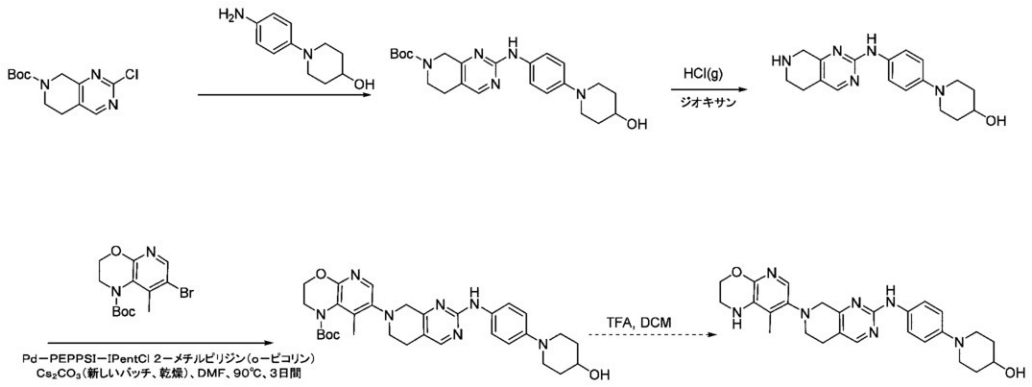
３－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（６－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（１．００ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）中BBr_3を－７８℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－７８℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、生成物を得た。生成物を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０Ｂ～５０Ｂ、２５４ｎｍ、ＲＴ１：６．５４によって精製した。これにより、３－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール（１４．４ｍｇ、１７．５％）。

【０８１１】

ＨＰＬＣ純度９９．４６％、３．０４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４４６．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，ｐｐｍ）：９．５１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．３１－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．５９（ｍ，６Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，２Ｈ）。

実施例１１１：化合物１１１の合成　１－（４－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－４－オール

【化１４２】



【０８１２】

２－｛［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）アニリン（４００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（５４０ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）Ｘ－ＰＨＯＳ（１９０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８００ｍｇ、８８．１％）。

【０８１３】

Ｎ－［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７５０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中ＨＣｌ（気体）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、Ｎ－［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５００ｍｇ、粗製物）を褐色の固体として得た。

【０８１４】

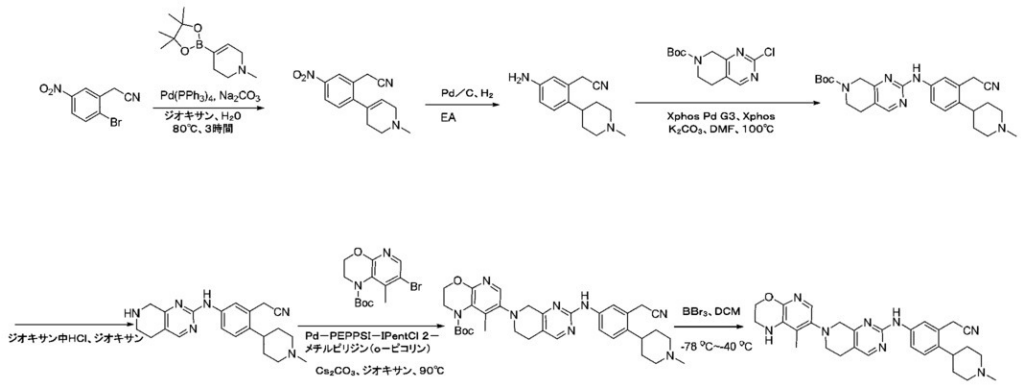
３－［（７－［８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール：Ｎ－［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３４０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（５００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３日間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、３－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール（２００ｍｇ、５７．８％）。

【０８１５】
１－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝ピペリジン－４－オール：３－［（７－［８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール（１６０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、トリブロモボラン（１．１３ｍＬ、１１．３８ｍｍｏｌ）を－７０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－７０℃で６時間撹拌した。反応物を－７８℃でＭｅＯＨによってクエンチし、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．０５％ＮＨ４ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０Ｂ～６０Ｂ、２５４ｎｍ、ＲＴ１：６．５）によって精製して、１－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝ピペリジン－４－オール（１０．３０ｍｇ、７．８％）。

【０８１６】
ＨＰＬＣ純度９７．８２％、３．０４分、ＭＳ：ｍ／ｓ＝４７４．２０［Ｍ＋Ｈ］＋。１Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．２０（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｓ，４Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｑ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，４Ｈ）。

実施例１１２：化合物１１２の合成 ２－（５－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）アセトニトリル

【化１４３】



【０８１７】
２－［２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－ニトロフェニル］アセトニトリル：２－（２－ブロモ－５－ニトロフェニル）アセトニトリル（１ｇ、１．００当量）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（１．４０ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）及びＫ２ＣＯ３（１．２０ｇ、８．２５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及びＨ２Ｏ（１ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（４８０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。得られた混合物をＮ２雰囲気下、８０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１：１０）で溶出して、２－［２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－ニトロフェニル］アセトニトリル（８００ｍｇ、７８．９％）。

【０８１８】

２－［５－アミノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アセトニトリル：２－［２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－ニトロフェニル］アセトニトリル（８００ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ）のＡｃＯＥｔ（１０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、５０ｍＬ丸底フラスコに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で１６時間水素化し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。これにより、２－［５－アミノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アセトニトリル（４００ｍｇ、粗生成物）を黄褐色の固体として得た。

【０８１９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（シアノメチル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：２－［５－アミノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アセトニトリル（４００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（４００ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）Ｘ－ＰＨＯＳ（１５０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１３０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で４時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出して、得た。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（シアノメチル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５０ｍｇ、４１．１％）を褐色の固体として得た。

【０８２０】

２－［２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－（シアノメチル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（５ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）中ＨＣｌ（気体）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、２Ｎ－［２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル（１７０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８２１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（シアノメチル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－［２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル（１５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４９．５ｍｇ，０．４５５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（４００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃

で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：２）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（シアノメチル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０ｍｇ、６７．３％）。

【０８２２】

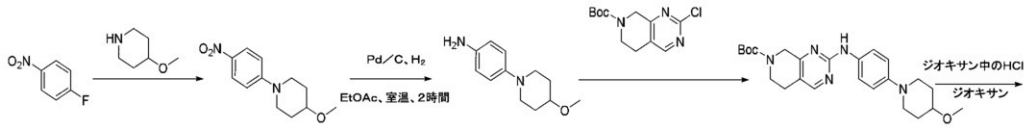
２－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－（１－メチルピペリジン－４イル）フェニル｝アセトニトリル：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（シアノメチル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（０．５０ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）中BBr_3を窒素雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－６０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、組生成物を得た。粗生成物を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０Ｂ～５０Ｂ、２５４ｎｍ、ＲＴ１：６．５によって精製した。これにより、２－｛５－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル｝アセトニトリル（１３．２０ｍｇ、１０．４％）。

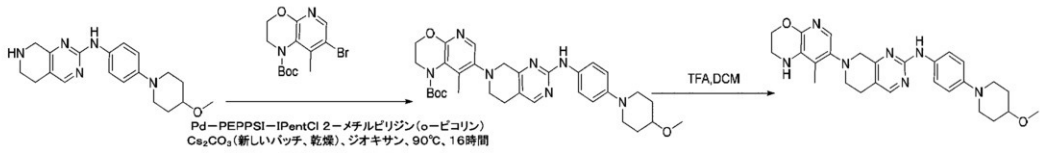
【０８２３】

ＨＰＬＣ純度９８．６０％、３．３６分、ＭＳ：ｍ／ｓ＝５１１．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，ｐｐｍ）：９．５３（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．２２－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，３Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，５Ｈ），１．６２（ｓ，４Ｈ）。

実施例１１３：化合物１１３の合成　Ｎ－（４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル）－７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１４４】





【０８２４】

４－メトキシ－１－（４－ニトロフェニル）ピペリジン：１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（１ｇ、６．７３ｍｍｏｌ）及び４－メトキシピペリジン（１．６０ｇ、１３．２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（２ｇ、１３．７５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、４－メトキシ－１－（４－ニトロフェニル）ピペリジン（１．４０ｇ、８８．０％）。

【０８２５】

４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）アニリン：４－メトキシ－１－（４－ニトロフェニル）ピペリジン（７００ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）の１５ｍＬのＭｅＯＨ溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１０％、１００ｍｇ）を窒素雰囲気下で５０ｍＬ丸底フラスコに添加した。混合物を、水素バルーンを用いて水素雰囲気下、室温で１時間水素化し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。これにより、４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）アニリン（６００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８２６】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）アニリン（６００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（６３０ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、K_2CO_3（５４０ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）Ｘ－ＰＨＯＳ（１９０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７５０ｍｇ、８８．１％）。

【０８２７】

Ｎ－［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７５０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中ＨＣｌ（気体）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、Ｎ－［４－（４－メトキシピペリジン－１－イ

ル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８２８】

３－［（７－［８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール：Ｎ－［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３４０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（５００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３日間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、３－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール（９０ｍｇ、２６．０％）。

【０８２９】

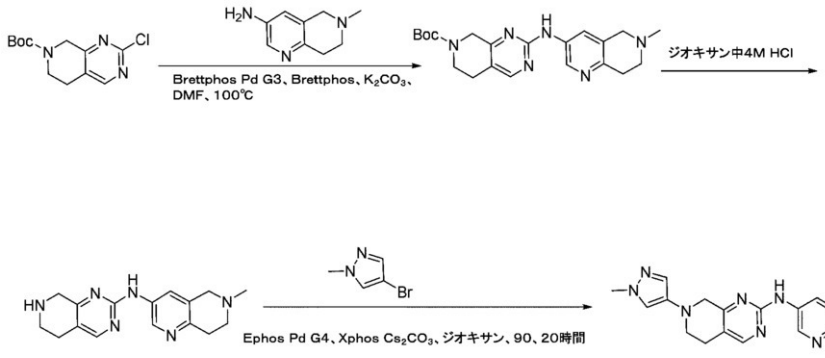
Ｎ－［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：３－［（７－［８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－オール（９０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、Ｎ－［４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６ｍｇ、７．７％）をオフホワイトの固体として得た。

【０８３０】

ＨＰＬＣ純度９５．３２％、６．５９分、ＭＳ：ｍ／ｓ＝４８８．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．２２（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｔｄ，Ｊ＝９．８，４．６Ｈｚ，４Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６３－１．４９（ｍ，６Ｈ）。

実施例１１４：化合物１１４の合成　７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１４５】



【０８３１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７カルボキシレート（１．２５ｇ、４．５７９ｍｍｏｌ）、６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン３アミン（９１５ｍｇ、５．５３３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．９２ｇ、１３．１９８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ、３２３．０４４ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４１２ｍｇ、０．４３２ｍｍｏｌ）及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４９９ｍｇ、０．８８３ｍｍｏｌ）を空気雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。反応物を水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．５ｇ、８２．６３％）を褐色の固体として得た。

【０８３２】

６－メチル－Ｎ－［５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６６０ｍｇ、１．６２３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６ｍＬ、２１．０２１ｍｍｏｌ）中ＨＣｌ（気体）溶液を窒素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。得られた混合物を１０ｍＬの水で希釈し、次いで重炭酸ナトリウムでｐＨ６～７に調整した。得られた溶液を３×５０ｍＬのＭｅＯＨ及びCH_2Cl_2（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：１０）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、６－メチル－Ｎ－［５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（４６０ｍｇ、９５．６３％）を黄色の固体として得る。

【０８３３】

６－メチル－Ｎ－［７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：６－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（１５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１８０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（３００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びＥｐｈｏｓ（６６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）ＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（４５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加

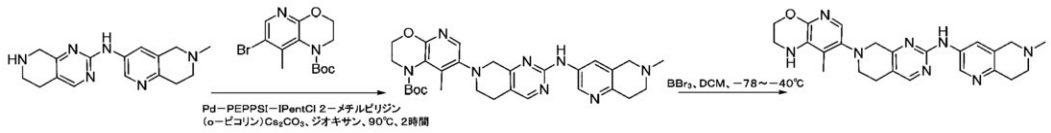
えた。９０℃で１６時間撹拌した後、それを以下の条件でＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ｍＬ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２５Ｂ～５５Ｂ、ＵＶ２５４ｎｍ、ＲＴ１：７によって精製した。これにより、６－メチル－Ｎ－［７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（９．００ｍｇ、４．８％）。

【０８３４】

ＨＰＬＣ純度９５．６３％、４．０９分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝３７７．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．５５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７３（ｍ，４Ｈ），２．７１－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）。

実施例１１５：化合物１１５の合成　７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１４６】



【０８３５】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（５００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８５０ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（１６５０ｍｇ、５．０１ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、（ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４７０ｍｇ、４９．２％）。

【０８３６】

６－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，

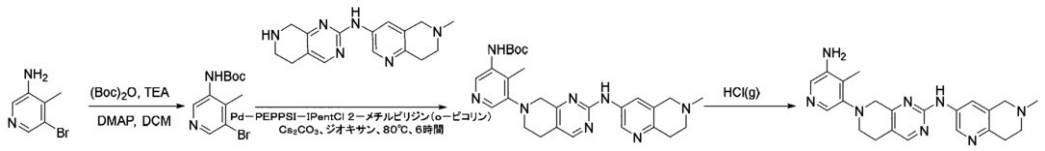
４］オキサジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（２ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）中BBr_3を窒素雰囲気下、－７８℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－７８℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出して、生成物を得た。生成物を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィー：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２０ｍＬ／分、勾配：８分間で２５Ｂ～４０Ｂ、２５４ｎｍ、ＲＴ１：７によって精製した。これにより、６－メチル－Ｎ－（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（５２．６０ｍｇ、２６．４％）を白色の固体として得た。

【０８３７】

ＨＰＬＣ純度９８．６６％、２．３８分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝４４５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，ｐｐｍ）：９．５８（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５５－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１１６：化合物１１６の合成　７－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１４７】



【０８３８】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート：５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－アミン（２００ｍｇ、１．０１６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３４０ｍｇ、３．１９２ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１６０ｍｇ、１．２４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ、１５７．３００ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、Boc_2O（３２０ｍｇ、１．３９３ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。これにより、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート（１８０ｍｇ、４１．５３％）を黄色の固体として得た。

【０８３９】

Ｎ－（４－メチル－５－［２－［（６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］ピリジン－３－イル）カルバメート：６－メチル－Ｎ－［５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（１００ｍｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－イル）カルバマート（２００ｍｇ、０．４６９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ、９４．４３３ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン（１５ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）及びCs_2Co_3（２５０ｍｇ、０．７２９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で６時間撹拌した。これにより、ｔｅｒｔ－ブ

チルＮ－（４－メチル－５－［２－［（６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］ピリジン－３－イル）カルバメート（７０ｍｇ、４１．２８％）を黄色の固体として得る。

【０８４０】

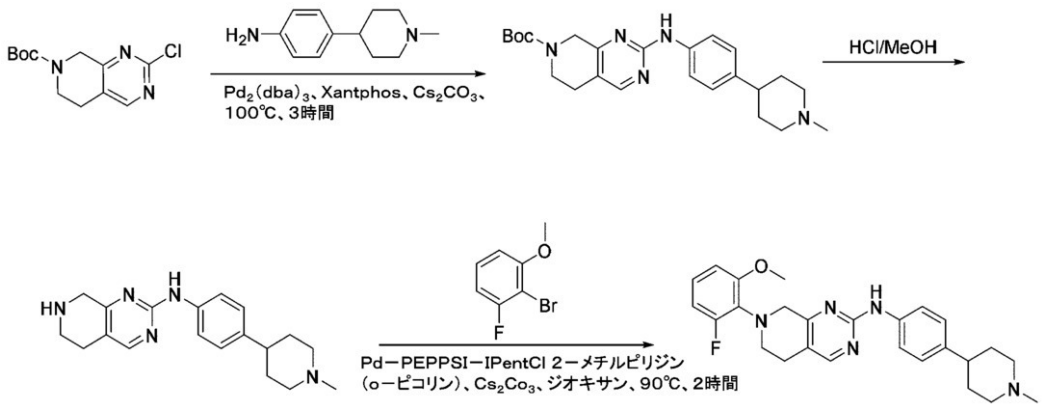
Ｎ－［７－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－メチル－５－［２－［（６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］ピリジン－３－イル）カルバメート（６４ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ、８７．５８７ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のＨＣｌ（気体）溶液を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。これにより、Ｎ－［７－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（９．３ｍｇ、１６．３３％）を灰色の固体として得る。

【０８４１】

ＨＰＬＣ純度８９．０％、６．７６０分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝４０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．００（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｓ，３Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，５Ｈ），２．９７（ｓ，４Ｈ），２．９０（ｓ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）。

実施例１１７：化合物１１７の合成　７－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－Ｎ－（４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１４８】



【０８４２】

２－［［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．１０２ｍｍｏｌ）、４－（１－メチルピペリジン－４－イル）アニリン（３３１ｍｇ、１．６５３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ２（ｄｂａ）$_{3}$（１０６ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１３４ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１０７７ｍｇ、３．３０７ｍｍｏｌ）及びジオキサン（３０ｍＬ、３４０．４９９ｍｍｏｌ）の溶液をアルゴン雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４

－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４３４ｍｇ、９１．２０％）を黄色の固体として得た。

【０８４３】

Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．９２６ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１５ｍＬ、２６．２８０ｍｍｏｌ）中ＨＣｌ（気体）の溶液を空気雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチした。混合物をＮａＯＨでｐＨ７に中和した。水層をCH_2Cl_2で抽出した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２４０ｍｇ、６９．８４％）を黄色の固体として得た。

【０８４４】

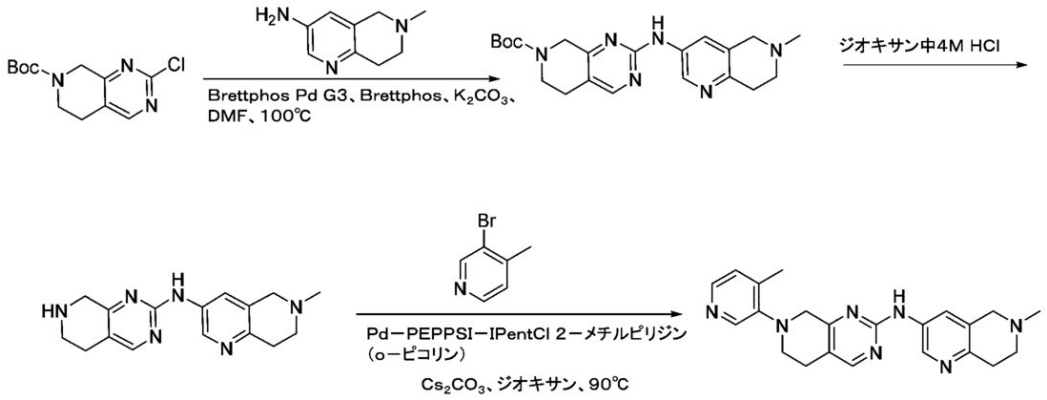
７－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：２－ブロモ－１－フルオロ－３－メトキシベンゼン（２０１．３２ｍｇ、０．９３３ｍｍｏｌ）、Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１７３ｍｇ、０．４６６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ　ＰＥＰＰＳＩ　ＩＰｅｎｔＣｌ（４２．２５ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、Cs_2Co_3（３０３．９３ｍｇ、０．９３２ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１２．００ｍＬ、１４１．６４９ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：２０ｍＬ／分；勾配：８分間で６０％Ｂ～９０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７、実行回数：１回）によって精製して、７－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７．５ｍｇ、３．５２％）を白色の固体として得た。

【０８４５】

ＨＰＬＣ純度９８．１％、４．２８０分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝４４８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．３７（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．０１（ｍ，３Ｈ），６．９０－６．７５（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．５２（ｍ，４Ｈ）。

実施例１１８：化合物１１８の合成　Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－７－（４－メチルピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１４９】



【０８４６】

２－［（６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．２５ｇ、４．５７９ｍｍｏｌ）、６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（９１５ｍｇ、５．５３３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．９２ｇ、１３．１９８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ、３２３．０４４ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４１２ｍｇ、０．４３２ｍｍｏｌ）及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４９９ｍｇ、０．８８３ｍｍｏｌ）を空気雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．５ｇ、８２．６３％）を褐色の固体として得た。

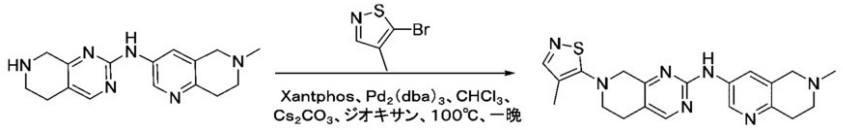
【０８４７】

６－メチル－Ｎ－［５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５９６．００ｍｇ、１．４６６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ、２１．０２１ｍｍｏｌ）中のＨＣｌ（気体）溶液を窒素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。得られた混合物を１０ｍＬの水で希釈し、次いで重炭酸ナトリウムでｐＨ６～７に調整した。得られた溶液を３×５０ｍＬのＭｅＯＨ及びCH_2Cl_2（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：１０）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、６－メチル－Ｎ－［５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（３６６ｍｇ、８０．９７％）を黄色の固体として得る。

【０８４８】

６－メチル－Ｎ－［７－（４－メチルピリジン－３－イル）－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：６－メチル－Ｎ－［５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（１００ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－４－メチルピリジン（７０ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２００ｍｇ、０．５８３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ、９４．４３３ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン（５０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を空気雰

囲気下、室温で添加した。
【０８４９】
得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。
【０８５０】
得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を以下の条件で分取ＨＰＬＣ（２＃ＳＨＩＭＡＤＺＵ（ＨＰＬＣ－０１））：カラム、Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７．２、実行回数：２回）によって精製した。これにより、６－メチル－Ｎ－［７－（４－メチルピリジン－３－イル）－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（２３．１ｍｇ、１８．３５％）を白色の固体として得る。
【０８５１】
ＨＰＬＣ純度９９．８％、２．４０２分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝３８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．６０（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，４Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）。
実施例１１９：化合物１１９の合成 Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－７－（４－メチルイソチアゾール－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン
【化１５０】

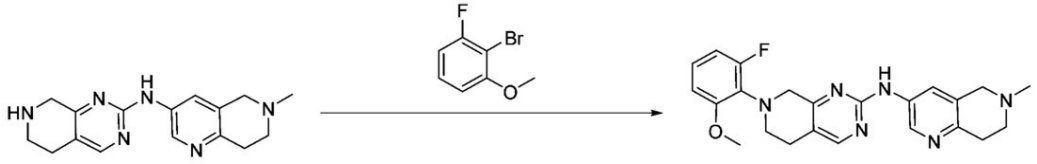


【０８５２】
６－メチル－Ｎ－［７－（４－メチル－１，２－チアゾル－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：６－メチル－Ｎ－［５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（２００ｍｇｍｇ、０．６６１ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－４－メチル－１，２－チアゾール（１４４ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４６１ｍｇ、１．３４４ｍｍｏｌ）のジオキサン（８ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン（６０ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）を空気雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、９０℃で５時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ ８：１）によって精製した。粗生成物（溶解するために、数滴のギ酸を添加する）を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（２＃ＳＨＩＭＡＤＺＵ（ＨＰＬＣ－０１）：（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．０５％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７．４６、実行回数：２回）によって精製して、６－メチル－Ｎ－［７－（４－メチル－１，２－チアゾール－５－イル）－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン、ギ酸（２４．６ｍｇ、８．１８％）を黄色の固体として得た。
【０８５３】

ＨＰＬＣ純度９９．６％、６．２０１分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝３９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．６４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｑ，Ｊ＝５．７，４．５Ｈｚ，４Ｈ），２．８４（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，４Ｈ），２．７０（ｓ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）。

実施例１２０：化合物１２０の合成　７－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－Ｎ－（６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１５１】



【０８５４】

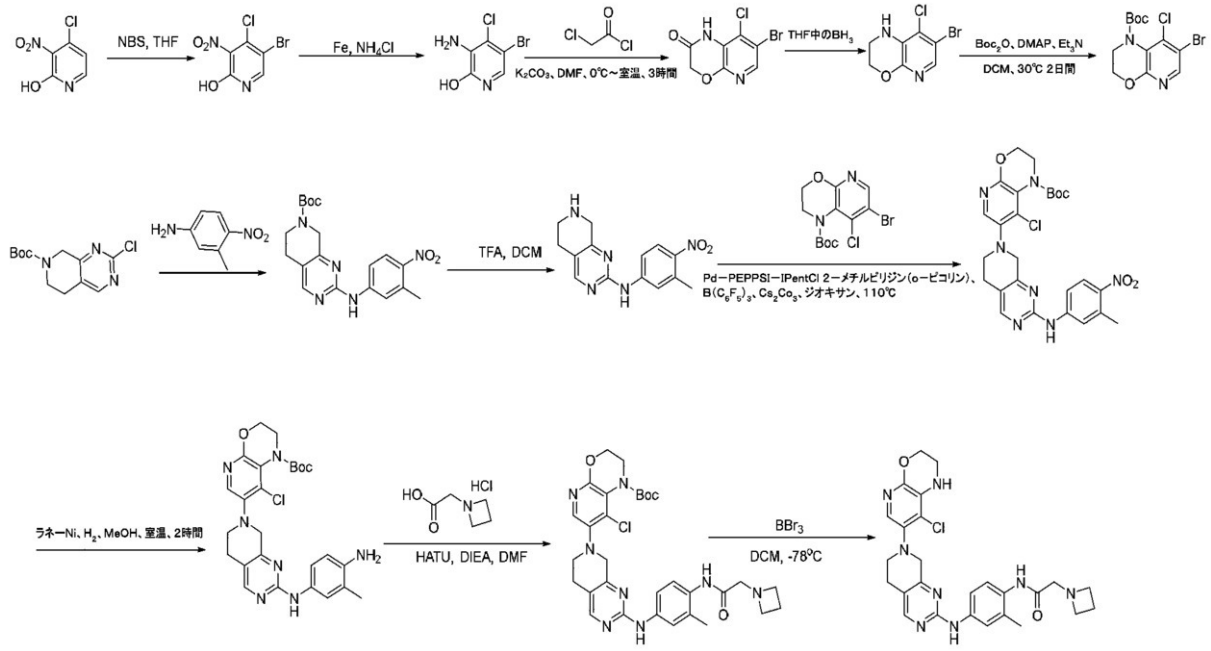
Ｎ－［７－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（２２．６ｍｇ，１３．４６％）：６－メチル－Ｎ－［５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（１２０ｍｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－１－フルオロ－３－メトキシベンゼン（１６６ｍｇ、０．７６９ｍｍｏｌ）及びCs_2Co_3（２６４ｍｇ，０．７７０ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．５ｍＬ、５．９０２ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン（３４ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔＰｈｏｓ（４ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を空気雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、９０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　１０：１）によって精製した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相Ａ：水中NH_4HCO_3（０．０５％）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、５１％Ｂ、検出器、ＵＶ２００ｎｍによって精製して、Ｎ－［７－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－６－メチル－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（２２．６ｍｇ、１３．４６％）をオフホワイトの固体として得た。

【０８５５】

ＨＰＬＣ純度９９．２％、３．２８３分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝３９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．５６（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔｄ，Ｊ＝８．４，６．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．７６（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ）。

実施例１２１：化合物１２１の合成　２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－（４－（（７－（８－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メチルフェニル）アセトアミド

【化１５２】



【０８５６】

５－ブロモ－４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール：４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（７５ｇ、４０８．２１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮＢＳ（８９．８８ｇ、４８９．８５ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＰＥ：ＥＡ＝３：１でスラリー化して精製した。固体を回収して、５－ブロモ－４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（１１０ｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８５７】

３－アミノ－５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－オール：５－ブロモ－４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（７５ｇ、２７０．１５ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（６０．８４ｇ、１０８０．６２ｍｍｏｌ）の水（５００ｍＬ）及びＴＨＦ（９００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｆｅ（７９．６２ｇ、１３５０．７７ｍｍｏｌ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＴＨＦ（１０００ｍＬ）で洗浄した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、３－アミノ－５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－オール（７０ｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８５８】

７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン：３－アミノ－５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－オール（６０ｇ、２２８．３４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（９９．４４ｇ、６８５．０２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７２０ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロアセチルクロリド（４７．７９ｍＬ、５７０．８５ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物を室温で６時間、４０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（３０００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを水（１０００ｍＬ）で洗浄した。濾過物を減圧下で濃縮して、７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（４０．００ｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８５９】

７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサ

ジン：７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（２．７０ｇ、１０．０７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３５０ｍＬ、３５０．００ｍｍｏｌ）中BH_3溶液をN_2雰囲気下、４０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（２００ｍＬ）でクエンチした。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出して、７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（２．５０ｇ、９９．４６％）。

【０８６０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（２．５０ｇ、１０．０２ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（６．９１ｇ、３０．０６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）撹拌溶液に、トリエチルアミン（４．４０ｍＬ、３０．０６ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（０．２６ｇ、２．００ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、３０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３．５０ｇ、９９．６７％）。

【０８６１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３ｇ、１０．８４ｍｍｏｌ）及び３－メチル－４－ニトロアニリン（５９０ｇ、３７６１．３９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）撹拌混合物に、Ｘ－ＰＨＯＳ（２９０ｇ、５７７．９１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１２６１ｇ、８６６８．２３ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ：ＥＡ＝７：３で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３．５０ｇ、７９．０％）。

【０８６２】

Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３．５０ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（７．００ｍＬ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。精製：反応物を２５℃で$NaHCO_3$（水溶液）希釈した。得られた混合物をＥＡ（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２．６０ｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８６３】

ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－｛２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１．５５ｇ、４．４２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブ

ロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１．８６ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（０．３９ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３．０３ｇ、８．８４ｍｍｏｌ）及びトリス（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）ボラン（０．４６ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して，ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－｛２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１．７５ｇ、５３．２％）。

【０８６４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４５０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及びＦｅ（２３８．７７ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）撹拌混合物に、NH_4Cl（２１９．４４ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ）及びH_2O（２．００ｍＬ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、８７．１％）。

【０８６５】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（３７３．０４ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（８４．５０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水によりクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して，ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、７４．３％）。

【０８６６】

２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛４－［（７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－メチルフェニル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］

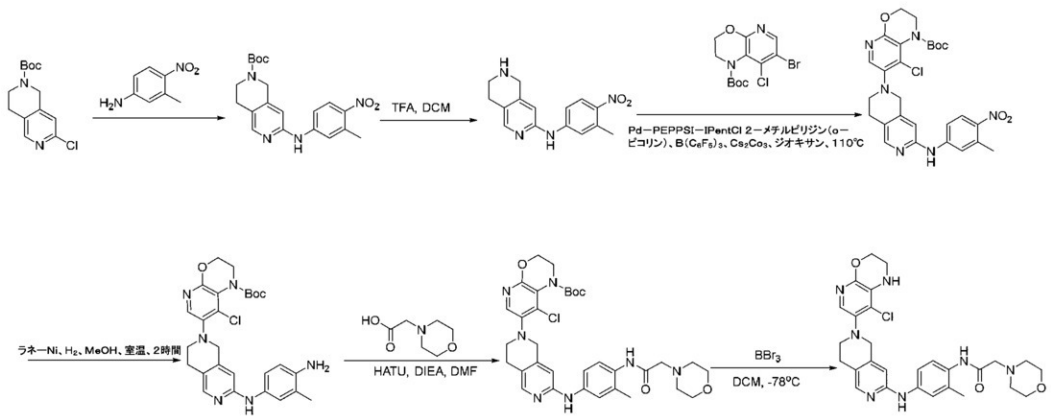
ピリミジン－７－イル］－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＣＭ（１．００ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）中BBr_3を－７８℃で滴下した。混合物を－７８℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２４％Ｂ～５４％Ｂ、長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－｛４－［（７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－メチルフェニル｝アセトアミド（１５．６０ｍｇ、１１．６％）。

【０８６７】

ＨＰＬＣ純度９３．３１％、２．８８分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝５２１．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４３（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２９（ｍ，２Ｈ），６．１２（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２１（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）。

実施例１２２：化合物１２２の合成 Ｎ－（４－（（６－（８－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）－２－メチルフェニル）－２－モルホリノアセトアミド

【化１５３】



【０８６８】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及び３－メチル－４－ニトロアニリン（２７１．８４ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）撹拌溶液に、Ｘｐｈｏｓ（１４６．４４ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１３０．０１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４２３．６３ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４２０ｍｇ、７４．４６％）。

【０８６９】
Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４２０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝７に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２３０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８７０】
ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（３－メチル－４－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２３０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３０２．４７ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６０．６３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４７０．２５ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１１０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、３０．７５％）。

【０８７１】
ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－｛７－［（３－メチル－４－ニトロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びＦｅ（６２．１３ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３ｍＬ）及びH_2O（２．００ｍＬ）撹拌溶液に、NH_4Cl（４７．４８ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。８０℃で２時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１００）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、８６．３４％）。

【０８７２】
ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－［７－（｛３－メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）撹拌溶液に、

ＨＡＴＵ（１４５．６９ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（７４．２６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、４０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－［７－（｛３－メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、５６．７７％）。

【０８７３】

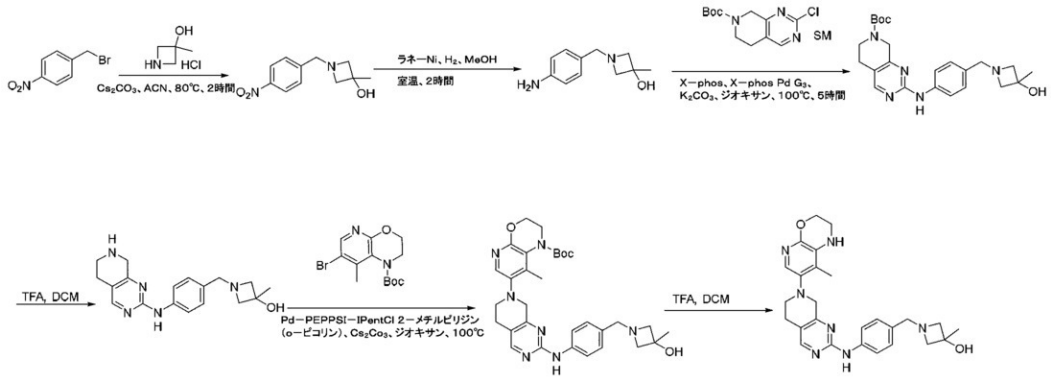
Ｎ－｛４－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－２－メチルフェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－［７－（｛３－メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）撹拌混合物に、ＤＣＭ（０．４０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）中のBBr_3を少量ずつ－７８℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、－７８℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．１％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ、ＨＰＬＣ、流速：２０ｍＬ／分、勾配：８分間で７５％Ｂ～８０％Ｂ、８０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回によって精製して、Ｎ－｛４－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－２－メチルフェニル｝－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（１２．５０ｍｇ、２１．７３％）。

【０８７４】

ＨＰＬＣ純度９８．７８％、４．１３分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝５５０．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．２１（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），６．１０（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．７１－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．１１（ｓ，２Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）。

実施例１２３：化合物１２３の合成　３－メチル－１－（４－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンジル）アゼチジン－３－オール

【化１５４】



【０８７５】

３－メチル－１－［（４－ニトロフェニル）メチル］アゼチジン－３－オール：１－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゼン（２ｇ、８．７９ｍｍｏｌ）及び３－メチルアゼチジン－３－オール塩酸塩（１．１４ｇ、８．７９ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（８０ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（９．０５ｇ、２６．３８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、３－メチル－１－［（４－ニトロフェニル）メチル］アゼチジン－３－オール（１．５５ｇ、７８．０３％）。

【０８７６】

１－［（４－アミノフェニル）メチル］－３－メチルアゼチジン－３－オール：３－メチル－１－［（４－ニトロフェニル）メチル］アゼチジン－３－オール（１．４５ｇ、６．４２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（１．１０ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をH_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、１－［（４－アミノフェニル）メチル］－３－メチルアゼチジン－３－オール（１．２０ｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８７７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）及び１－［（４－アミノフェニル）メチル］－３－メチルアゼチジン－３－オール（２９６．８１ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１８ｍＬ）撹拌混合物に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１２５．５３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１７３．３５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１０１７．２３ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２８０ｍｇ、４０．６６％）。

【０８７８】

３－メチル－１－｛［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝アゼチジン－３－オール：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２７０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＥＡ（１０ｍＬ）中の４　Ｎ　ＨＣｌ撹拌混合物に、室温で。室温で１時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。反応物をＨ

$_2$Ｏ／氷水でクエンチした。混合物をＮａＯＨでｐＨ＝１４に塩基性化した。得られた混合物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ×３）で抽出し、水でクエンチした。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、３－メチル－１－｛［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝アゼチジン－３－オール（１５０ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【０８７９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：３－メチル－１－｛［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝アゼチジン－３－オール（１４０．００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５５．９８ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３４．９２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４０６．２８ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。窒素雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、５３．２２％）。

【０８８０】

３－メチル－１－（｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メチル）アゼチジン－３－オール：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～４４％Ｂ、４４％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７、実行回数：２回）によって精製して、３－メチル－１－（｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メチル）アゼチジン－３－オール（１６．１０ｍｇ、１７．１９％）。

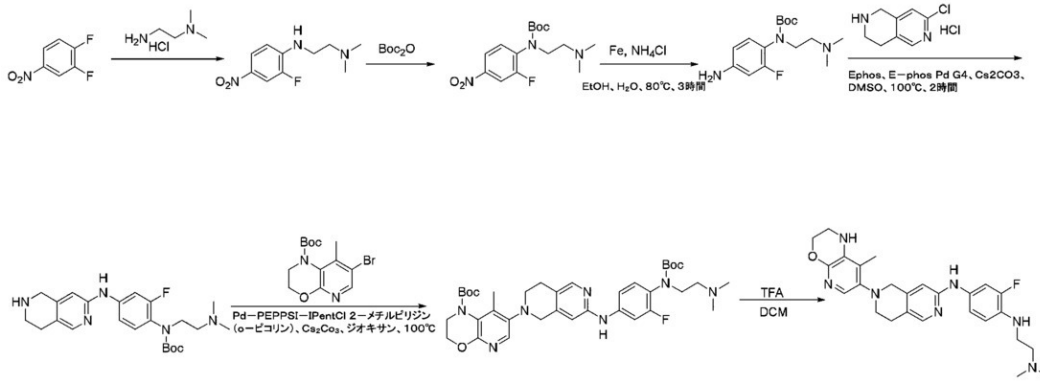
【０８８１】

ＨＰＬＣ純度９１．０９％、７．６２分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝４７４．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４６（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１７－７．０９（ｍ，２Ｈ），５．５７－５．４９（ｍ，１Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，４Ｈ），２．８９－２．７４（ｍ，４Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１２４：化合物１２４の合成　Ｎ１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－

フルオロ－Ｎ４－（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）ベンゼン－１，４－ジアミン

【化１５５】



【０８８２】

Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－４－ニトロアニリン：１，２－ジフルオロ－４－ニトロベンゼン（３ｇ、１７．９１ｍｍｏｌ）及び（２－アミノエチル）ジメチルアミン（１．７０ｇ、１８．３２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５．４９ｍＬ、３７．５５ｍｍｏｌ）のＡｃＯＥｔ（１００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－４－ニトロアニリン（３．４０ｇ、８３．５％）。

【０８８３】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）カルバメート：Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－４－ニトロアニリン（３．５０ｇ、１５．１２ｍｍｏｌ）及び（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（１７．２５ｍＬ、７６．６１ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（２００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（６．３０ｍＬ、４３．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）カルバメート（４．８０ｇ、９７．０％）。

【０８８４】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）カルバメート（４．９０ｇ、１４．９７ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_4$Ｃｌ（４ｇ、７４．０３ｍｍｏｌ）及びＦｅ（４ｇ、７０．１９ｍｍｏｌ）の水（３２ｍＬ）及びＥｔＯＨ（４８ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：９９）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート（３．７０ｇ、８３．１％）。

【０８８５】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－｛２－フルオロ－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］カルバメート（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及び７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン（１１９．８９ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１５ｍＬ）撹拌混合物に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（６３８．１

５ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。反応物を室温でH_2Oによりクエンチした。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１０で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－｛２－フルオロ－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝カルバメート（２５０ｍｇ、５９．９％）。

【０８８６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－｛２－フルオロ－４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝カルバメート（２３０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３５２ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１２：８８で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、３６．３％）。

【０８８７】

Ｎ１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）ベンゼン－１，４－ジアミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛７－［（４－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－フルオロフェニル）アミノ］－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、１９×２５０ｍｍ；５μｍ、流速：２０ｍＬ／分；勾配：１０分間で３％Ｂ～２２％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：８．５、実行回数：２回）によって精製して、１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２－フルオロ－Ｎ４－（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）ベンゼン－１，４－ジアミン、ギ酸（１８．９０ｍｇ、３２．２％）。

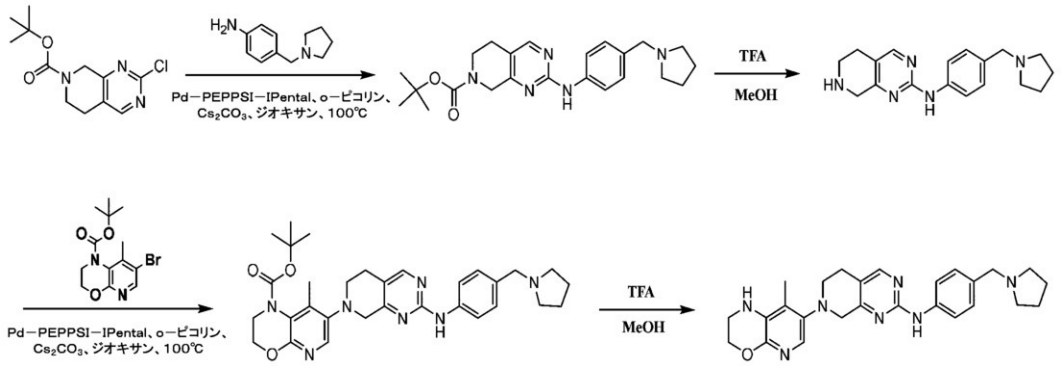
【０８８８】

ＨＰＬＣ純度９９．９３％、２．４９分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝４７８．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：８．５５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ

＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｓ，４Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，５．８Ｈｚ，４Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１９（ｓ，５Ｈ），２．０２（ｓ，２Ｈ）。

実施例１２５：７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンの合成

【化１５６】



【０８８９】

２－（｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．００ｇ、３．７１ｍｍｏｌ、１．００当量）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）懸濁液に、４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］アニリン（０．９８ｇ、５．５６ｍｍｏｌ、１．５０当量）、Cs_2CO_3（３．６２ｇ、１１．１２ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いでＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ｉＰｅｎｔ－ｏ－ピコリン（３６０．６５ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、３９．２％収率）を淡黄色の粉末として得て、更に精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４１０（Ｍ＋Ｈ）。

【０８９０】

Ｎ－｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：バイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）を添加して、トリフルオロ酢酸（６９６０．６９ｍｇ、６１．０５ｍｍｏｌ、５０．００当量）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物（ｍ／ｚ：３１０）が観察された。溶媒を除去し、残渣をＤＭＳＯ（１０ｍＬ）に溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍ分取ＨＰＬＣ：水中２０～９５％ＭｅＣＮ（０．１％水酸化アンモニウム）で１０分間、６０ｍＬ／分の流速で直接精製して、所望の生成物Ｎ－｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３００．００ｍｇ、７９．４％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３１０（Ｍ＋Ｈ）。

【０８９１】

Ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７

－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２４０．００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４１．６８ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　Ｃｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１８５．２１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、０．３０当量）及び炭酸セシウム（４７８．８６ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、４３％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ（５５８，Ｍ＋Ｈ）。

【０８９２】

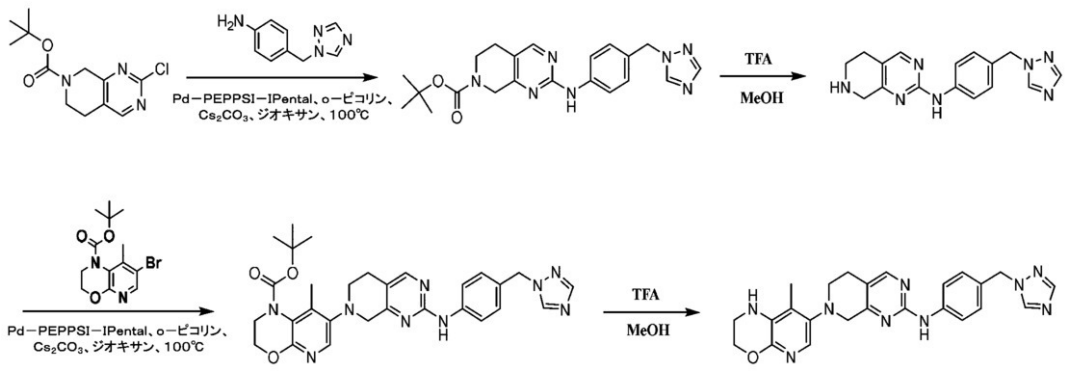
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（２０４４．５７ｍｇ、１７．９３ｍｍｏｌ、１００．００当量）を添加した。混合物を２０分間撹拌した。溶媒を除去した後、残渣をＤＭＦ／水（１０／５ｍＬ）に溶解し、Na_2CO_3を添加して中和した。固体を濾過により除去した。混合物を、流速３０ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１　NH_4OH中のアセトニトリルを用いるＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４９．５０ｍｇ、６０．３％収率）を得た。

【０８９３】

ｍ／ｚ：４５８（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．４６（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，６Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．７０（ｓ，４Ｈ）。

実施例１２６：７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンの合成

【化１５７】



【０８９４】

２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、４Ｎ－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］アニリン（０．５４ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いでＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ｉＰｅｎｔ－ｏ－ピコリン（２５２．４６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１０５８．００ｍｇ、１００％）を淡黄色粉末として得て、次のステップで使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４０８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８９５】

Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１０００．００ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（２７９８３．２３ｍｇ、２４５．４２ｍｍｏｌ、１００．００当量）を添加した。混合物を２０分間撹拌した。溶媒を除去した後、残渣を、流速３０ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１　NH_4OH中のアセトニトリルを用いるＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５００．００ｍｇ、６６．３％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３０８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８９６】

Ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２７０．００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２７３．７０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、１．００当量）

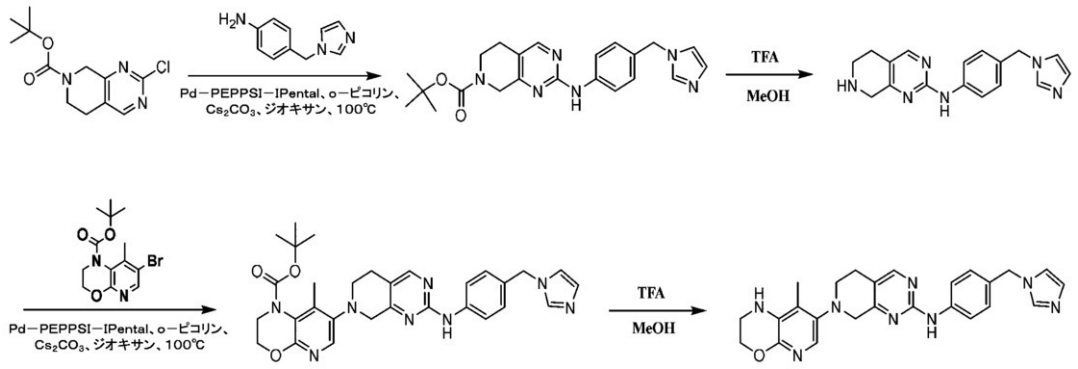
及び炭酸セシウム（５４２．３２ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　Ｃｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２０９．７６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．３０当量）を添加した。得られた混合物を密封し、窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。濾過及び溶媒の除去後、残渣をＤＭＦに溶解した。混合物を、流速２６ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１ギ酸を含有する水中のアセトニトリルを用いるＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３０．００ｍｇ、５２．４％）。ＭＳ：ｍ／ｚ５５６（Ｍ＋Ｈ）。

【０８９７】

７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（２０５２．１３ｍｇ、１８．００ｍｍｏｌ、１００．００当量）を添加した。混合物を２０分間撹拌した。溶媒を除去した後、残渣をＤＭＦ／水（２０／５ｍＬ）に溶解し、Na_2CO_3を添加して中和した。固体を濾過により除去した。混合物を、流速３０ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１　NH_4OH中のアセトニトリルを用いるＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３１．５０ｍｇ、３３％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４５６（Ｍ＋Ｈ）。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．５８（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝３６．０，５．６Ｈｚ，３Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝９２．９Ｈｚ，４Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例１２７：Ｎ－｛４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンの合成

【化１５８】



【０８９８】
ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］アニリン（０．５４ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加した。褐色の懸濁混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いでＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　Ｃｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２５２．４６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１０００．００ｍｇ、９４．８％収率）を得て、次のステップで使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４０７（Ｍ＋Ｈ）。

【０８９９】
Ｎ－｛４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１０００．００ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）を添加して、トリフルオロ酢酸（２７９８３．２３ｍｇ、２４５．４２ｍｍｏｌ、１００．００当量）を添加した。混合物を２０分間撹拌した。溶媒を除去した後、残渣を、流速３０ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１　ＮＨ$_4$ＯＨ中のアセトニトリルを用いるＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物Ｎ－｛４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６５０．００ｍｇ、８６．５％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３０７（Ｍ＋Ｈ）。

【０９００】
Ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４００．００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４０５．４９ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び炭酸セシウム（８０３．４３ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　Ｃｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３１０．７６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、０．３０当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。濾過及び溶媒の除去後、残渣をＤＭＦに溶解した。混合物を、流速２６ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１％　ＦＡを含有する水中のアセトニトリルを用いるＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、３８．５％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５５５（Ｍ＋Ｈ）。

【０９０１】

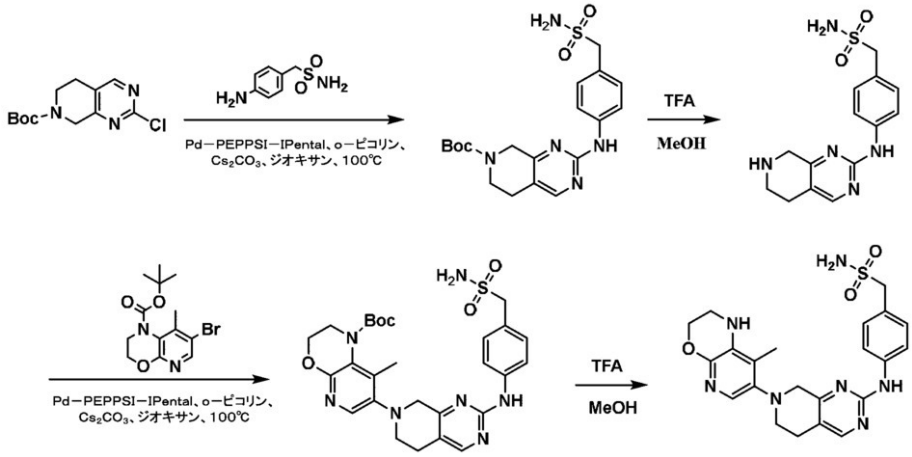
Ｎ－｛４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：フラスコにｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（２０５５．７９ｍｇ、１８．０３ｍｍｏｌ、１００．００当量）を添加した。混合物を２０分間撹拌した。溶媒を除去した後、残渣をＤＭＦ／水（２０／５ｍＬ）に溶解し、Na_2CO_3を添加して中和した。固体を濾過により除去した。混合物を、流速３０ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１　ＮＨ４ＯＨ中のアセトニトリルを用いるＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物Ｎ－｛４－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３７．３０ｍｇ、収率３９．６％）を得た。

【０９０２】

ＭＳ：ｍ／ｚ４５５（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．５７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．２４－７．１３（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｑ，Ｊ＝４．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），４．２６－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．３３－３．２１（ｍ，３Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例１２８：｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メタンスルホンアミドの合成

【化１５９】



【０９０３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（スルファモイルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、（４－アミノフェニル）メタンスルホンアミド（０．５８ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加した。褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いでＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２５２．４６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１

６時間加熱した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（スルファモイルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１０００．００ｍｇ、９１．９％収率）を淡黄色粉末として得て、次のステップで使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４２０（Ｍ＋Ｈ）。

【０９０４】

４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メタンスルホンアミド：フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（スルファモイルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１０００．００ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（２７１８０．７６ｍｇ、２３８．３８ｍｍｏｌ、１００．００当量）を添加した。混合物を２０分間撹拌した。溶媒を除去した後、残渣を、流速３０ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１　ＮＨ$_4$ＯＨ中のアセトニトリルを用いるＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メタンスルホンアミド（７００．００ｍｇ、９１．９％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３２０（Ｍ＋Ｈ）。

【０９０５】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（スルファモイルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メタンスルホンアミド（３２０．００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３１２．１７ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び炭酸セシウム（６１８．５４ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２３９．２４ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、０．３０当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。濾過及び溶媒の除去後、残渣をＤＭＦに溶解した。混合物を、流速２６ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１％　ＦＡを含有する水中のアセトニトリルを用いるＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（スルファモイルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４０．００ｍｇ、７．８％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５６８（Ｍ＋Ｈ）。

【０９０６】

４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メタンスルホンアミド：フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（スルファモイルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２０．００ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（４０１．７３ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ、１００．００当量）を添加した。混合物を２０分間撹拌した。溶媒を除去した後、残渣をＤＭＦ／水（２０／５ｍＬ）に溶解し、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$を添加して中和した。固体を濾過により除去した。混合物を、流速３０ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１　ＮＨ$_4$ＯＨ中のアセトニトリルを用いるＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリ

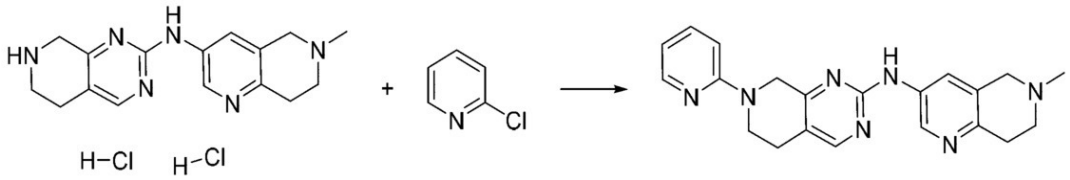
ド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メタンスルホンアミド（３．００ｍｇ、１８％収率）を得た。

【０９０７】

ＭＳ：ｍ／ｚ　４６８（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．５７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，２Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，４Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｓ，２Ｈ）。

実施例１２９：６－メチル－Ｎ－［７－（ピリジン－２－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン：

【化１６０】



【０９０８】

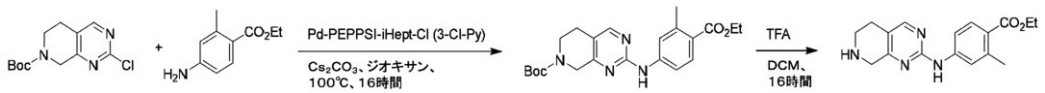
６－メチル－Ｎ－｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン二塩酸塩（１５０．００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－クロロピリジン（１３２．６０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、３．００当量）のＩＰｒＯＨ（０．５０ｍＬ）溶液を、ＤＩＥＡ（１９２．８２ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、４．００当量）を添加した。密閉。窒素でパージし、密閉した。次いで、混合物を$Ｎ_{2}$雰囲気下、１３５℃で１８時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応物が保持されていることを示し、５．２％が所望であった。使用した反応物２は過剰であった。粗製物を濃縮し、Ｃ１８　ｂｉｏｔａｇｅカラム５－９５％ＡＣＮ－０．１％炭酸水素アンモニウム水溶液によって直接精製して、所望の化合物６－メチル－Ｎ－［７－（ピリジン－２－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（２５．００ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１６．８％、黄色の固体）を黄色の固体として得た。

【０９０９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_{4}$）δ　８．６５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝６．８，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，４Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ）。

実施例１３０：化合物の合成　４－［（７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－Ｎ，２－ジメチルベンズアミド

【化１６１】



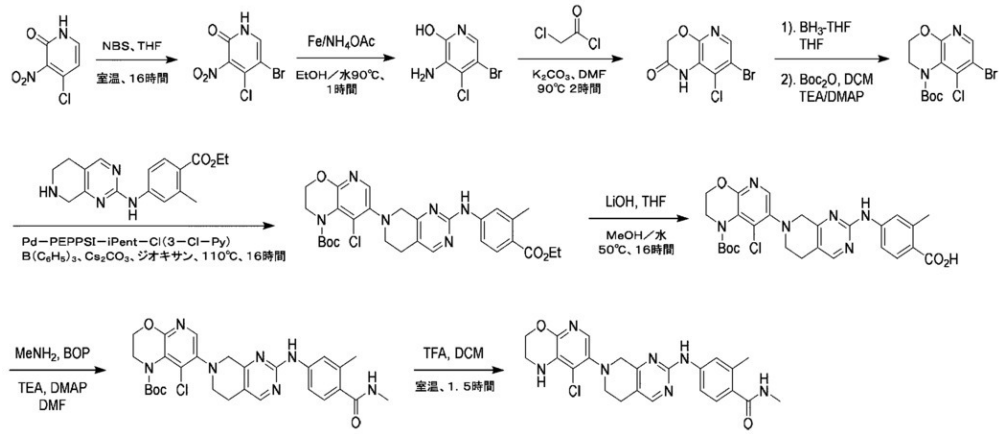
【０９１０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（エトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：７－Ｂｏｃ－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（０．３９０ｇ、１．４４６ｍｍｏｌ、１．０当量）、エチル４－アミノ－２－メチルベンゾエート（０．２８５ｇ、１．５９０ｍｍｏｌ、１．１当量）、炭酸セシウム（１．４１３ｇ、４．３３８ｍｍｏｌ、３．０当量）及びいくらかのＭＳ　４Ａ（２００ｍｇ）をジオキサン（７ｍＬ）に添加し、懸濁液を得て、それを窒素で脱気した。Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ｉＨｅｐｔ－Ｃｌ　３－ＣｌＰｙ（２８．１３１ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、０．０２０当量）を一度に添加した。混合物を窒素で脱気し、１００℃で１６時間加熱した。それを室温に冷却した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）を添加し、撹拌した。懸濁液をセライトを通して濾過し、ＤＣＭ（３×６ｍＬ）で洗浄した。合わせたＤＣＭ濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（エトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．５９６ｇ、１．４４６ｍｍｏｌ、９９％）を淡黄色粉末として得た。

【０９１１】

２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）安息香酸エチル：ＤＣＭ（６．０ｍＬ）及びＴＦＡ（６．０ｍＬ、８０．７７３ｍｍｏｌ、５６当量）を、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メタンスルホニルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．５２０ｇ、１．２８６ｍｍｏｌ、１．０当量）に添加し、赤色溶液を得て、これを室温で１６時間撹拌した。トルエン（２０ｍＬ）を添加し、混合物を濃縮した。残渣を真空オーブン中で乾燥させて、エチル２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（０．４５０ｇ、１．４４５ｍｍｏｌ、９９％）を黄色粉末として得た。

【化１６２】



【０９１２】

５－ブロモ－４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール：４－クロロ－２－ヒドロキシ－３－ニトロピリジン（１２．０ｇ、６８．８ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＮ－ブロモスクシンイミド（２０．８ｇ、１１６．９ｍｍｏｌ、１．７当量）をＴＨＦ（１３０ｍＬ）に添加し、黄色懸濁液を得て、それを室温で１６時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣に２５０ｍＬの水を添加し、撹拌し、４５℃で３０分間加熱した。黄色の懸濁液を超音波処理し、濾過し、水（３×５０ｍＬ）及びペンタン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。回収した固体を真空オーブン中で１６時間乾燥させて、５－ブロモ－４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（１６．７ｇ、６６．１ｍｍｏｌ、９６．１％）を淡黄色粉末として得た。

【０９１３】

３－アミノ－５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－オール：５－ブロモ－４－クロロ

－３－ニトロピリジン－２－オール（８．３ｇ、３２．７ｍｍｏｌ、１．０当量）、鉄（９．１ｇ、１６３．７ｍｍｏｌ、５．０当量）及び塩化アンモニウム（８．７６ｇ、１６３．７ｍｍｏｌ、５．０当量）をエタノール（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）に混合して、暗黄色の懸濁液を得た。混合物を９０℃まで１時間加熱し、室温に冷却した。混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、撹拌し、セライトに通して濾過し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）によって洗浄した。合わせた濾液を分配し、水層をＤＣＭ（１００ｍＬ）によって抽出した。合わせたＤＣＭ層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、セライトに通して再び濾過した。濾液を濃縮して、３－アミノ－５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－オール（１．５ｇ、６．７ｍｍｏｌ、２０．５％）を橙色粉末として得た。

【０９１４】

７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン：３－アミノ－５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－オール（１．１４ｇ、５．１ｍｍｏｌ、１．０当量）、炭酸カリウム（２．６７２ｇ、１９．３ｍｍｏｌ、３．０当量）をＤＭＦ（２０ｍＬ）に添加し、黒色溶液を得た。それを氷浴によって０℃に冷却した。クロロアセチルクロリド（１．３３５ｍＬ、１６．８ｍｍｏｌ、２．６当量）を滴下した。混合物を室温で１時間撹拌し、次いで９２℃まで１時間加熱し、室温に冷却した。混合物をＤＣＭ（４０ｍＬ）で希釈し、セライトを通して濾過し、１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）によって洗浄した。褐色／黒色懸濁液を乾燥させて残渣とし、シリカゲルカラム５０ｇ、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭによって精製して、７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（２．１ｇ、７．９７０ｍｍｏｌ、６９．０２％）。

【０９１５】

７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン：７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（２．１ｇ、８．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を、ボランテトラヒドロフラン錯体溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、４８ｍＬ、４８ｍｍｏｌ、６．０当量）に添加し、室温で黄色の懸濁液を得た。反応混合物を６０℃まで４時間加熱し、次いで室温に冷却した。溶液を氷浴で冷却し、次いでＭｅＯＨ（３０ｍＬ）を滴下した。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、混合物を濃縮して、７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（１．６７３ｇ、６．７ｍｍｏｌ、８４．１％）を黄色の固体として得た。

【０９１６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（１．６７３ｇ、６．７ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－ジメチルアミノピリジン（０．０４１ｇ、０．３３５ｍｍｏｌ、０．０５当量）及びＴＥＡ（２．８０４ｍＬ、２０．１ｍｍｏｌ、３．０当量）をジクロロメタン（２５ｍＬ）に添加し、濁ったオレンジ色の懸濁液を得た。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３．１ｍＬ、１３．４ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間加熱した。反応粗製物を濾過し、濃縮し、残渣を２０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルカラム４０ｇによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１．２３ｇ、３．５２ｍｍｏｌ、５２．４％）。

【０９１７】

ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（エトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：トリス（ペンタフルオロフェニル）ボラン（０．０２２ｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、）０．２当量）、エチル２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）ベンゾエート（０．０８７ｇ、０．２７９

ｍｍｏｌ、１．３当量）、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（０．０７５ｇ、０．２１５ｍｍｏｌ、１．０当量）及び炭酸セシウム（０．２１０ｇ、０．６４４ｍｍｏｌ、３．０当量）をジクロロメタン（１．５ｍＬ）に添加し、撹拌後に黄色懸濁液を得た。反応物を窒素で脱気し、次いで、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ｉＰｅｎｔ－Ｃｌ　３－ＣｌＰｙ（０．００９ｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、０．０５０当量）を一度に添加し、再び窒素で脱気した。反応混合物を１１０℃で１６時間加熱し、室温に冷却した。粗製物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、濾過し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム１２ｇ、５０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（エトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６２ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ、５０％）。

【０９１８】

４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（エトキシカルボニル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８７ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ、１．０当量）及び水酸化リチウム（１１６ｍｇ、４．８２７ｍｍｏｌ、１５当量）をエタノール（３ｍＬ）、ＴＨＦ（１．５ｍＬ）及び水（４ｍＬ）に添加して、黄色の懸濁液を得て、これを５０℃で１６時間加熱した。粗製物を濃縮し、残渣をＤＣＭ（４×１０ｍＬ）と１０％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）との間で分配した。合わせたＤＣＭ層を濃縮して、粗生成物４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸（１７８ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ、９９％）。

【０９１９】

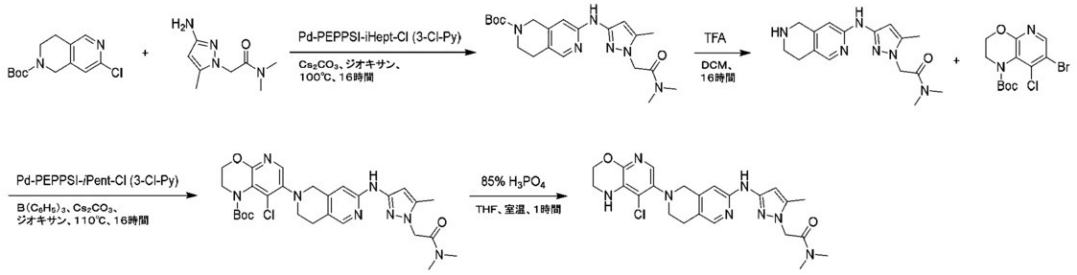
ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［３－メチル－４－（メチルカルバモイル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－２－メチル安息香酸（０．０６５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、１．０当量）をＤＭＦ（１．０ｍＬ）に添加し、黄色溶液を得た。それを氷浴で冷却した。ＴＥＡ（０．０４９ｍＬ、０．３５３ｍｍｏｌ、３．０当量）、４－ジメチルアミノピリジン（１ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、０．０５当量）及びＢＯＰ（７１ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ、１．３７当量）を添加した。メチルアミン（エタノール中３３重量％）（０．０７３ｍＬ、０．５８８ｍｍｏｌ、５．０当量）を滴下した。反応混合物を室温で１５分間撹拌した。粗生成物をＩＰＡｃ（１０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）との間で分配し、水層を１０ｍＬのＩＰＡｃによって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム、２５ｇ、最初に６０～１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、次いで１００％ＥｔＯＡｃ～７０：１８：９：３（ＥｔＯＡｃ／$CHCl_3$／ＭｅＯＨ／アンモニア）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［３－メチル－４－（メチルカルバモイル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８３ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、５４％）。

【０９２０】
４－［（７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－Ｎ，２－ジメチルベンズアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［３－メチル－４－（メチルカルバモイル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（０．０８３ｇ、０．１４７ｍｍｏｌ、１．０００当量）をＤＣＭ（２．０００ｍＬ、３１．２０１ｍｍｏｌ、２１２．７９０当量）に添加して、淡黄色の濁った溶液を得た。ＴＦＡ（２．０００ｍＬ、２６．９２４ｍｍｏｌ、１８３．６２１当量）を室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応粗製物を撹拌トルエン（２０ｍＬ）中でクエンチし、濃縮し、残渣をトルエン（２０ｍＬ）と２回共濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム１２ｇ、１００％ＥｔＯＡｃで５分間、次いで０～５％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃによって精製して、４－［（７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－Ｎ，２－ジメチルベンズアミド（２０ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、２８％）。

【０９２１】
ＨＰＬＣ純度９５％、ＲＴ＝２．４５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６８．２０、４６７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．６３（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｑ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ）。

実施例１３１：２－｛３－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

【化１６３】



【０９２２】
４－［（７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－Ｎ，２－ジメチルベンズアミド：－（３－アミノ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（０．２４０ｇ、１．３１７ｍｍｏｌ、１．０００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－３，４－ジヒドロ［２，６］ナフチリジン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（０．２６０ｇ、０．９６７ｍｍｏｌ、０．７３５当量）、炭酸セシウム（１．２８７ｇ、３．９５１ｍｍｏｌ、３．０００当量及びいくらかのＭＳ　４Ａ（２００ｍｇ）をジオキサン（４．３ｍＬ）に添加し、褐色懸濁液を得た。混合物を窒素で脱気した。Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ｉＨｅｐｔ－Ｃｌ　３－ＣｌＰｙ（２５．６２４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、０．０２０当量）を一度に添加した。反応混合物を窒素で脱気し、１００℃で１６時間加熱し、室温に冷却した。ＤＣＭ（１０ｍ

Ｌ）を粗製物に添加し、撹拌した。懸濁液をセライトを通して濾過し、ＤＣＭ（３×６ｍＬ）で洗浄した。合わせたＤＣＭ濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム０～３５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛１－［（ジメチルカルバモイル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（０．３８０ｇ、０．９１７ｍｍｏｌ、９４．７％）。

【０９２３】

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－｛５－メチル－３－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝アセトアミド：ＤＣＭ（６．０ｍＬ）及びＴＦＡ（６．０ｍＬ、８０．８ｍｍｏｌ、８８当量）を、ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛１－［（ジメチルカルバモイル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（０．３８０ｇ、０．９１７ｍｍｏｌ、１．０当量）に添加し、赤色溶液を形成し、室温で１６時間撹拌した。トルエン（２０ｍＬ）を添加し、濃縮した。残渣を、１００％ＥｔＯＡｃから７０：１８：９：３（ＥｔＯＡｃ／ＣＨＣｌ３／ＭｅＯＨ／アンモニア）によって溶出するシリカゲルカラム２５ｇによって精製して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－｛５－メチル－３－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝アセトアミド（０．２２９ｇ、０．７２８ｍｍｏｌ、６３％）。

【０９２４】

ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－［７－（｛１－［（ジメチルカルバモイル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－｛５－メチル－３－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝アセトアミド（０．０６０ｇ、０．１９１ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（０．０８０ｇ、０．２２９ｍｍｏｌ、１．２当量）、トリス（ペンタフルオロフェニル）ボラン（０．０２０ｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、０．２当量）及び炭酸セシウム（０．１８７ｇ、０．５７３ｍｍｏｌ、３．０当量）をジオキサン（１．２ｍＬ）に添加し、オレンジ色の懸濁液を得た。混合物を窒素で脱気し、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ｉＰｅｎｔ－Ｃｌ（３－Ｃｌ－Ｐｙ）（８ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、０．０５当量）を一度に添加した。反応混合物を窒素で脱気し、１１０℃で１６時間加熱し、室温に冷却した。粗製物をシリカゲルカラム２５ｇによって精製し、１００％ＥｔＯＡｃ～７０：１８：９：３（ＥｔＯＡｃ／ＣＨＣｌ３／ＭｅＯＨ／アンモニア）によって溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－［７－（｛１－［（ジメチルカルバモイル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、１２％）を黄色粉末として得た。

【０９２５】

２－｛３－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－［７－（｛１－［（ジメチルカルバモイル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（０．０５９ｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦ（０．２９５ｍＬ、５Ｖ）に添加し、氷浴で冷却した。リン酸（０．８８５ｍＬ、１５Ｖ）（８５％）を添加した。混合物を氷浴から除去し、室温で１時

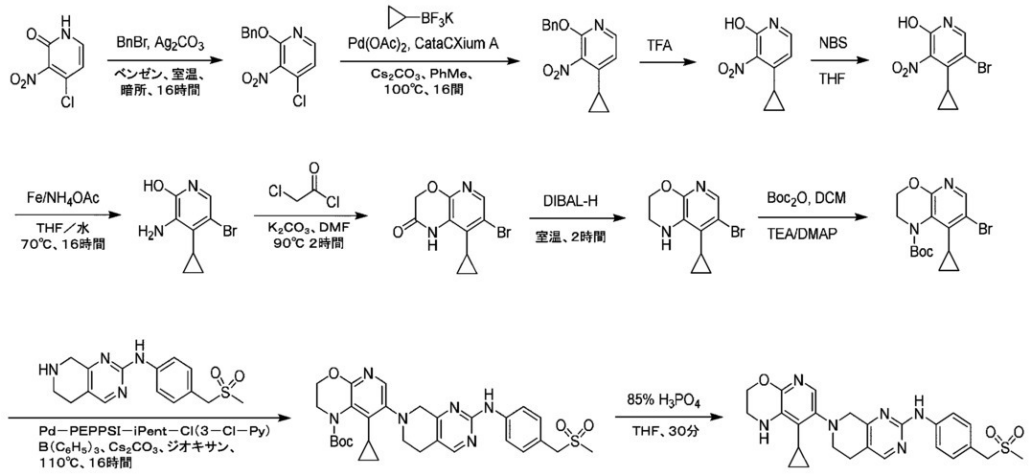
間撹拌した。反応混合物を氷冷炭酸ナトリウム（３０ｍＬ、１０％ｗｔ．）でクエンチし、次いで、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）によって抽出した。合わせたＤＣＭを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－｛３－［（６－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１２ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、２５．４％）を黄色の固体として得た。

【０９２６】

ＨＰＬＣ純度９９％、ＲＴ＝１．３５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８４．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　７．９５（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝５１Ｈｚ，１Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．０２（ｓ，１Ｈ），４．９０（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｓ，２Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１２（ｓ，２Ｈ）。

実施例１３２：７－｛８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１６４】



【０９２７】

２－（ベンジルオキシ）－４－クロロ－３－ニトロピリジン：炭酸銀（１４．２ｇ、５１．６ｍｍｏｌ、１．２当量）及び４－クロロ－２－ヒドロキシ－３－ニトロピリジン（７．５０ｇ、４３．０ｍｍｏｌ、１．０当量）をベンゼン（１５０ｍＬ）に添加し、黄色懸濁液を得た。臭化ベンジル（６．１２４ｍＬ、５１．６ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。反応混合物を室温で４日間暗所で撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、撹拌し、セライトを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）によって洗浄し、濾液を濃縮し、残渣を０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンによって溶出するシリカゲルカラム３００ｇによって精製して、２－（ベンジルオキシ）－４－クロロ－３－ニトロピリジン（１０．５１ｇ、３９．７ｍｍｏｌ、９２．４％）。

【０９２８】

２－（ベンジルオキシ）－４－シクロプロピル－３－ニトロピリジン：炭酸セシウム（２２．１５９ｇ、６８．０１１ｍｍｏｌ、３．０当量）を水（２４ｍＬ）に添加し、それを室温で１５分間撹拌し、次いで、トルエン（１００ｍＬ）を添加し、続いてジ－（１－アダマンチル）－ｎ－ブチルホスフィン（０．２４４ｇ、０．６８０ｍｍｏｌ、０．０３当量、２－（ベンジルオキシ）－４－クロロ－３－ニトロピリジン（６．０ｇ、２２．６７０ｍｍｏｌ、１．０当量）及びシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（４．９３７ｇ、４５．３４１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、黄色混合物を窒素で脱気した。酢

酸パラジウム（ｉｉ）（０．１０２ｇ、０．４５３ｍｍｏｌ、０．０２当量）を加えた。反応混合物を窒素で脱気し、１１０℃まで１６時間加熱し、室温に冷却した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）を反応混合物に添加し、分配した。有機層を２０％ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－（ベンジルオキシ）－４－シクロプロピル－３－ニトロピリジン（６．１２ｇ、２５．９ｍｍｏｌ、９９％）を褐色の油として得た。

【０９２９】

４－シクロプロピル－３－ニトロピリジン－２－オール：氷浴で冷却して、固体２－（ベンジルオキシ）－４－シクロプロピル－３－ニトロピリジン（６．１２７ｇ、２２．６７０ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＴＦＡ（１３ｍＬ）をゆっくり添加した。混合物を冷却しながら１時間、次いで室温で１６時間撹拌した。トルエン（６０ｍＬ）を反応混合物に添加し、次いでそれを濃縮して、４－シクロプロピル－３－ニトロピリジン－２－オールを得た。

【０９３０】

５－ブロモ－４－シクロプロピル－３－ニトロピリジン－２－オール：４－シクロプロピル－３－ニトロピリジン－２－オール（５．５７０ｇ、２０．７１４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液を氷浴で冷却した。Ｎ－ブロモスクシンイミド（４．７９３ｇ、２６．９２８ｍｍｏｌ、１．３当量）を一度に添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラム２２５ｇによって精製し、４０～９０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンによって溶出して、約６ｇの黄色の固体を得、これを水（６０ｍＬ）中、５０℃で１時間スラリー化し、次いで濾過した。回収したケーキを水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、５－ブロモ－４－シクロプロピル－３－ニトロピリジン－２－オール（２．９ｇ、１１．１９ｍｍｏｌ、５４％）。

【０９３１】

３－アミノ－５－ブロモ－４－シクロプロピルピリジン－２－オール：塩化トリメチルアンモニウム（２．６８４ｇ、５０．１８２ｍｍｏｌ、５．０当量）、鉄（２．８０２ｇ、５０．１８２ｍｍｏｌ、５．０当量）及び５－ブロモ－４－シクロプロピル－３－ニトロピリジン－２－オール（２．６ｇ、１０．０３６ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦ（６２．４ｍＬ）及び水（３１．２ｍＬ）に添加し、混合物を７０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濃縮した。ＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ）及びアセトニトリル（１２ｍＬ）を残渣に添加した。混合物を７０℃まで１６時間加熱し、４５℃まで冷却し、濾過し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、３－アミノ－５－ブロモ－４－シクロプロピルピリジン－２－オール（２．０４ｇ、８．９０５ｍｍｏｌ、８８．７％）。

【０９３２】

７－ブロモ－８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン：３－アミノ－５－ブロモ－４－シクロプロピルピリジン－２－オール（２．０４０ｇ、８．９０５ｍｍｏｌ、１．０当量）、炭酸カリウム（３．６９２ｇ、２６．７１６ｍｍｏｌ、３．０当量）をＤＭＦ（４０．８ｍＬ）に添加した。混合物を氷浴によって０℃に冷却した。クロロアセチルクロリド（２．１２８ｍＬ、２６．７１６ｍｍｏｌ、３．０当量）を滴下し、次いで混合物を氷浴から除去した。混合物を９５℃で約７５分間加熱し、室温に冷却した。粗製物を濾過し、濃縮した。残渣を０％～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルカラム１００ｇによって精製して、７－ブロモ－８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（２．２６０ｇ、８．３９９ｍｍｏｌ、９４．３％）を橙色の固体として得た。

【０９３３】

７－ブロモ－８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン：氷浴で冷却し、ジイソブチルアルミニウム水素化物（トルエン中１．０Ｍ）（４１．８ｍＬ、４１．８ｍｍｏｌ、７．０当量）を７－ブロモ－８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（１．６０７ｇ、５．９７２ｍｍｏｌ、１．０当量）に添加し、濃赤色溶液を得た。混合物を冷却

浴で１０分間撹拌した。次いで、室温で約２時間撹拌した。粗製の反応物を撹拌している氷冷１０％Ｒｏｃｈｅｌｌａ塩（２５０ｍＬ、２５ｇ）に添加し、次いでＭｅ－ＴＨＦ（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、撹拌し、分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、７－ブロモ－８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（１．３ｇ、５．０９６ｍｍｏｌ、８５．３％）。

【０９３４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：７－ブロモ－８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（１．３ｇ、５．０９６ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－ジメチルアミノピリジン（０．０３１ｇ、０．２５５ｍｍｏｌ、０．０５当量）及びＴＥＡ（２．１３１ｍＬ、１５．２８７ｍｍｏｌ、３．０当量）をＤＣＥ（２２ｍＬ）に添加した。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２．５７５ｍＬ、１１．２１１ｍｍｏｌ、２．２当量）を室温で添加した。混合物を７５℃で１６時間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム８０ｇによって精製し、０～６０％ＥＡ／ヘキサンで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５３０ｍｇ、１．４９２ｍｍｏｌ、２９．３％）。

【０９３５】

ｔｅｒｔ－ブチル８－シクロプロピル－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（０．０７０ｇ、０．１９７ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（０．０７５ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ、１．２当量）及びトリス（ペンタフルオロフェニル）ボラン、９５％（０．０２０ｇ、０．０３９ｍｍｏｌ、０．２当量）、炭酸セシウム（０．１９３ｇ、０．５９１ｍｍｏｌ、３．０当量）及びＭＳ　４Ａ（１００ｍｇ）をジオキサン（１．１２ｍＬ）に添加し、撹拌後に黄色懸濁液を得た。混合物を窒素で脱気し、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ｉＰｅｎｔ－Ｃｌ（３－Ｃｌ－Ｐｙ）（０．０１７ｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。反応混合物を窒素で脱気し、１１０℃で２２時間加熱した。それを室温に冷却した。粗製物をシリカゲルカラム２５ｇによって精製し、５０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－シクロプロピル－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（０．０１６ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、１３．７％）を黄色の固体として得た。

【０９３６】

７－｛８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－シクロプロピル－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（０．０６４ｇ、０．１０８ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦ（０．３２ｍＬ）に添加し、黄色懸濁液を得た。混合物を氷浴で冷却し、リン酸（０．９６ｍＬ）（８５％）を添加した。次いで、氷浴を除去し、混合物を室温で４０分間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）及び氷冷水（１５　ｇ）によってクエンチした。ＤＣＭ層を廃棄し、水層を炭酸ナトリウム溶液（１０％、２８ｍＬ）によって塩基性化し、ＤＣＭ（３×４０ｍＬ）によって抽出した。

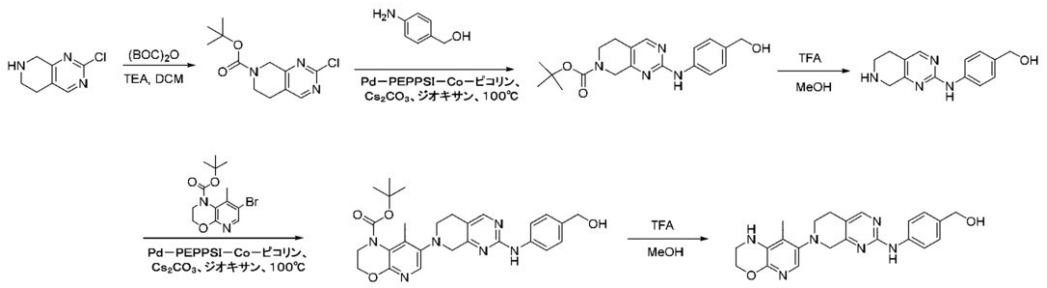
ＤＣＭ層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、橙色の固体を得た。２５ｍｇの固体をＤＭＳＯに溶解し、５５ｇのＣ１８カラムで精製し、０．１％アンモニアを含む水及びアセトニトリルで溶出して、７－｛８－シクロプロピル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、１４．６％）を黄色の固体として得た。

【０９３７】

ＨＰＬＣ純度９４％、ＲＴ＝２．７７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９３．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．６４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｓ，１Ｈ），１．４６（ｔｄ，Ｊ＝８．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），０．５９（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ）。

実施例１３３：｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メタノールの合成

【化１６５】



【０９３８】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、（４－アミノフェニル）メタノール（０．３８ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いで２－メチルピリジン、｛１，３－ビス［２，６－ビス（ペンタン－３－イル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イリデン｝ジクロロパラジウム（１０９．０２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１３００．００ｍｇ、粗生成物）を淡黄色粉末として得て、次のステップで使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ３５７（Ｍ＋Ｈ）。

【０９３９】

４－（｛４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メタノール：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．３０ｇ、３．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１３．９６ｍＬ、１８２．３７ｍｍｏｌ、５０．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したこ

とを示し、所望の生成物が観察された。生成物を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を濃縮して、［４－（｛４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８　ａＨ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メタノール（７５３．００ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ、７９．９％）を暗褐色グリースを得て、合成の次のステップで使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ２５９（Ｍ＋Ｈ）。

【０９４０】

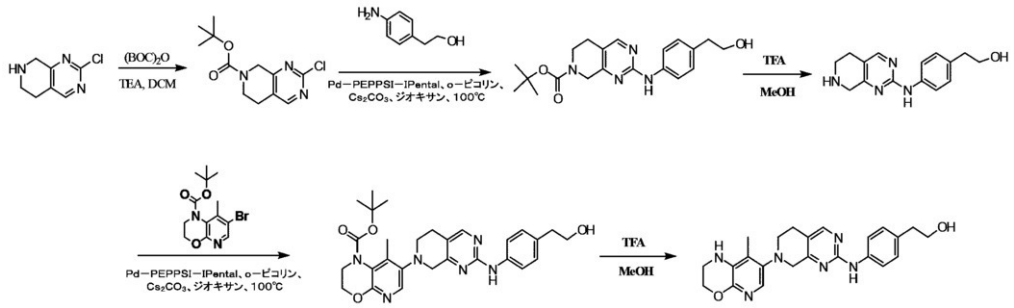
ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：４０ｍＬバイアルに、［４－（｛４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８　ａＨ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メタノール（２３０．００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１．００当量）炭酸ジカリウム（１＋）（８７０．３０ｍｇ２．６７ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いでｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３５１．７２ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１．２０当量）及び２－メチルピリジン、｛１，３－ビス［２，６－ビス（ペンタン－３－イル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イリデン｝ジクロロパラジウム（２２．４４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．０３当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ上で精製した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３８５．００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、８５．７％）を淡黄色粉末として得て、次のステップにそのまま使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ５０５（Ｍ＋Ｈ）。

【０９４１】

４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メタノール：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３８５．００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びメタノール（６．９３ｍＬ、１８．００Ｖ）の懸濁液に、トリフルオロ酢酸（２．９２ｍＬ、３８．１５ｍｍｏｌ、５０．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（ＵＰＬＣ）によって精製したところ、生成物純度は９２％であった。溶媒を凍結し、凍結乾燥して、（４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メタノール（４３．４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１４．１％）を淡黄色粉末として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４０５（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．１１（ｓ，１Ｈ），９．７４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），５．４７（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｍ，４Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ）。

実施例１３４：２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オールの合成

【化１６６】



【０９４２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－（４－アミノフェニル）エタン－１－オール（０．４３ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。

【０９４３】

褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いで２－メチルピリジン、｛１，３－ビス［２，６－ビス（ペンタン－３－イル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イリデン｝ジクロロパラジウム（１０９．０２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１３００．００ｍｇ、粗生成物）を淡黄色粉末として得て、次のステップにそのまま使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ３７１（Ｍ＋Ｈ）。

【０９４４】

２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］エタン－１－オール：１００ｍＬ丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．９６ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びトリフルオロ酢酸（１．２０当量）のエタノール（２．００ｍＬ、２．０８Ｖ）を添加した。混合物を室温で２０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。生成物を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、溶媒を濃縮して、暗褐色のグリース（７２７ｍｇ、１０２％）を生成した。ＭＳ：ｍ／ｚ２７３（Ｍ＋Ｈ）。

【０９４５】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：４０ｍＬバイアルに、２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］エタン－１－オール（３４３．００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５０１．２２ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１．２０当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いで２－メチルピリジン、｛１，３－ビス［２，６－ビス（ペンタン－３－イル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イリデン｝ジクロロパラジウム（３１．９８ｍｇ

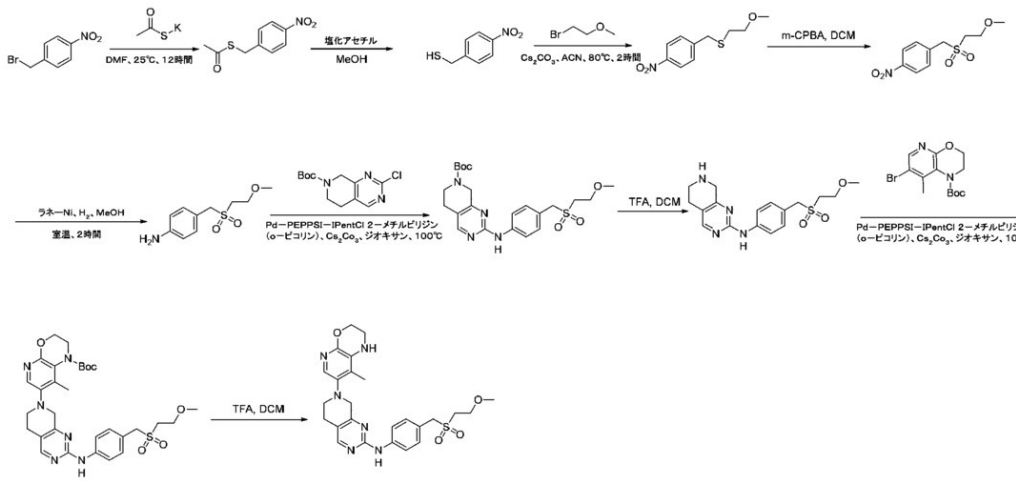
、０．０４ｍｍｏｌ、０．０３当量）及び炭酸ジカリウム（１＋）（１２４０．２２ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１０１．００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、１５．３％）を得て、塩基性条件下でＩｎｔｅｒｃｈｉｍ逆相カラムによって精製した。生成物は濃厚な赤色グリースであり、次のステップで使用する。ＭＳ：ｍ／ｚ５１９（Ｍ＋Ｈ）。

【０９４６】

２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オール：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１０１．００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール（１．００ｍＬ）の懸濁液に、トリフルオロ酢酸（０．７５ｍＬ、９．７４ｍｍｏｌ、５０．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（ＵＰＬＣ）によって精製したところ、生成物純度は９２％であった。溶媒を凍結し、凍結乾燥して、２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オール（１４．９０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、１６．６％）の淡黄色粉末を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４１９（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３９（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．０３（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．５８（ｓ，１Ｈ），４．３２－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８４－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。

実施例１３５：化合物の合成　Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１６７】



【０９４７】
１－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エタン－１－オン：１－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゼン（５．００ｇ、２１．９９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０．００ｍＬ）撹拌溶液に、１－（ポタシオスルファニル）エタン－１－オン（３．１７ｇ、２６．３８ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。２５℃で１６時間撹拌した後得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、１－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エタン－１－オン（４．６０ｇ、９８．５０％）を黒色の固体として得た。

【０９４８】
（４－ニトロフェニル）メタンチオール：１－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エタン－１－オン（４．６０ｇ、２１．１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、塩化アセチル（２．００ｍｌ）を少量ずつ室温で添加した。３０℃で１６時間撹拌した後得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（４－ニトロフェニル）メタンチオール（３．３０ｇ、８７．７１％）を白色の固体として得た。

【０９４９】
１－｛［（２－メトキシエチル）スルファニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン：（４－ニトロフェニル）メタンチオール（１．５０ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２－メトキシエタン（１．５４ｇ、１０．５６ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（６．０４ｇ、１７．６０ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。８０℃で３時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１０：１）で溶出して、１－｛［（２－メトキシエチル）スルファニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン（７７０．００ｍｇ、３８．１５％）を黄色の油状物として得た。

【０９５０】
１－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］－４－ニトロベンゼン：１－｛［（２－メトキシエチル）スルファニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン（７７０．００ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２．００ｍｌ）撹拌溶液に、－ＣＰＢＡ（２４３９．５１ｍｇ、１３．４３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中５％ＥＡで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］－４－ニトロベンゼン（７７０．００ｍｇ、８７．４０％）を白色の固体として得た。

【０９５１】
４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］アニリン：１－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］－４－ニトロベンゼン（７７０．００ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（３０５．００ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した後得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］アニリン（５８０．００ｍｇ、８５．５１％）を白色の固体として得た。

【０９５２】
ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］アニリン（４０９．０５ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１５５．８９ｍｇ、０．１８ｍｍ

ｏｌ）及びCs_2CO_3（１２０９．１０ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７２０．００ｍｇ、８７．７９％）を黄色の固体として得た。

【０９５３】

Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００．００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３．００ｍｌ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４８０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０９５４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４２７．０３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１０２．１８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７９２．５６ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１００）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して，ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、３８．００％）を黄色の固体として得た。

【０９５５】

Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍｌ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ；５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂ～５２％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７によって精製して、

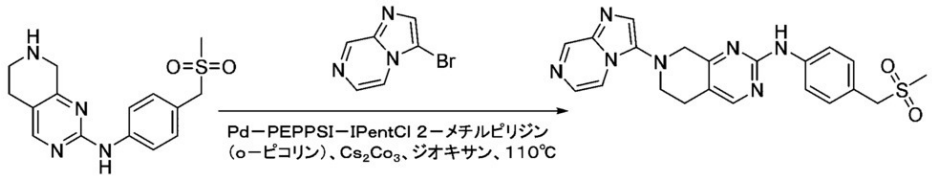
Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７０．３０ｍｇ　６２．４７％）を白色の固体として得た。

【０９５６】

ＨＰＬＣ：純度９９．６％、ＲＴ＝２．９８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．６３（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２２（ｍ，３Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．３６（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，５Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例１３６：化合物の合成　７－｛イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１６８】



【０９５７】

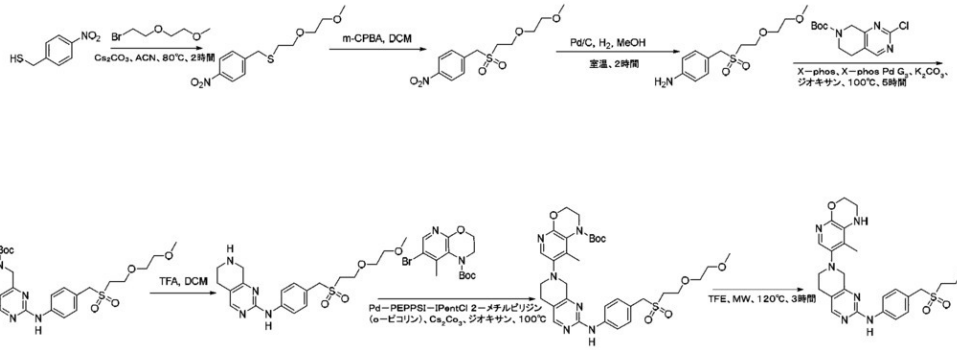
７－｛イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：３－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（３６７．７４ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）及びＮ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５００．００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６６．０３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１５３６．４３ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１０５℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ；５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂ～５５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７によって精製して、７－｛イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１０．１０ｍｇ、１．４２％）を白色の固体として得た。

【０９５８】

ＨＰＬＣ：純度９１．６３％、ＲＴ＝２．２５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３６．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．６８（ｓ，１Ｈ），９．００（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），２．９４（ｓ，２Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ）。

実施例１３７：化合物の合成　Ｎ（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ

]ピリミジン－２－アミン
【化１６９】



【０９５９】
１－（｛［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］スルファニル｝メチル）－４－ニトロベンゼン：（４－ニトロフェニル）メタンチオール（１．５０ｇ、８．５４ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２－（２－メトキシエトキシ）エタン（１．９０ｇ、１０．２５ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（３０．００ｍｌ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（５．８６ｇ、１７．０８ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。８０℃で３時間撹拌した後得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（６：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］スルファニル｝－４－ニトロベンゼン（６４０．００ｍｇ、２４．８５％）を黄色の油状物として得た。
【０９６０】
１－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン：１－（｛［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］スルファニル｝メチル）－４－ニトロベンゼン（５８０．００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（１３９７．８８ｍｇ、７．７０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン（４１０．００ｍｇ　６９．８４％）を白色の固体として得た。
【０９６１】
４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝アニリン：１－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン（３８０．００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０．００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１３２．５２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．８３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物をH_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝アニリン（３４０．００ｍｇ、組生成物）をオフホワイトの固体として得た。
【０９６２】
ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及び４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝アニリン（３２９．１４ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（１８．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（９９．１０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１３０．０１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３１３．７２ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。アルゴン雰囲気下、１００℃で５時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、３８．７６％）を黄色の固体として得た。

【０９６３】

Ｎ－（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２９０．００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物を水／氷（２０ｍＬ）でクエンチし、ＮａＯＨでｐＨ＝１４に塩基性化した。得られた混合物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１９０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０９６４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１８０．００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２６．６８ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．００ｍｌ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２８．３６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３２９．９５ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。アルゴン雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、３７．８５％）を淡黄色の固体として得た。

【０９６５】

Ｎ－（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７０．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（５．００ｍｌ）撹拌溶液に、室温で。得られた混合物をマイクロ波雰囲気下、１２０℃で４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で３４％Ｂ～５２％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ－（４－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホ

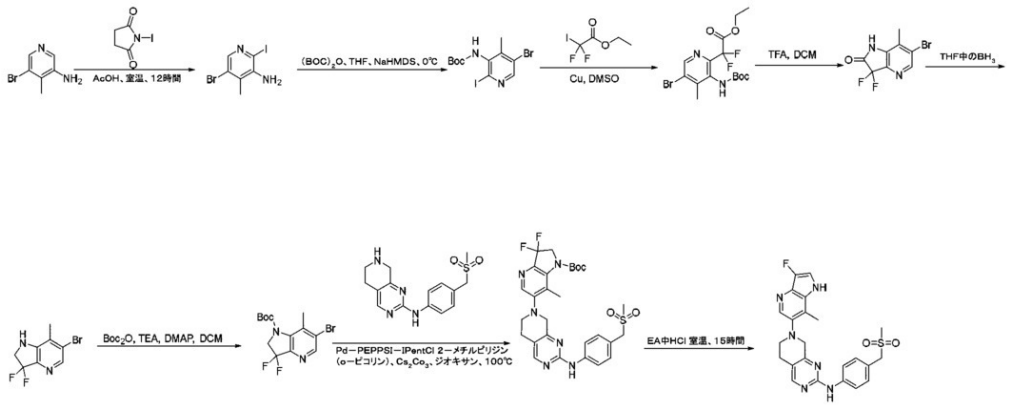
ニル］メチル｝フェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４０．９０ｍｇ、６８．０７％、）を淡緑色の固体として得た。

【０９６６】

ＨＰＬＣ：純度９８．０３％、ＲＴ＝３．０５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５５５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．６３（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｄｄ，Ｊ＝５．８，３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例１３８：化合物の合成　７－｛３－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１７０】



【０９６７】

５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－アミン：５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－アミン（１０．００ｇ、５０．７９ｍｍｏｌ）のＡｃｏＨ（１００．００ｍＬ）溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（１２．０３ｇ、５０．７９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－アミン（１０．００ｇ、６２．９％）を黄色の固体として得た。

【０９６８】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート：５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－アミン（１０．００ｇ、３１．９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＨＭＤＳ（７９．８１ｍｌ、１５９．６２ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した。３０分後（Ｂｏｃ）$_{2}$Ｏ（１０．７９ｍｌ、４７．８９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、上記溶液に０℃で添加した。次いで、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、３０分間で８５％～９０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート（９．００ｇ、６７

．７％）を黄色の固体として得た。

【０９６９】

エチル２－（５－ブロモ－３－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－４－メチルピリジン－２－イル）－２，２－ジフルオロアセテート：Ｃｕ（０．４８ｇ、７．２１ｍｍｏｌ）及びエチル２，２－ジフルオロ－２－ヨードアセテート（３．１６ｇ、１２．０１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０．００ｍＬ）溶液をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。上記混合物に、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート（１．００ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を２５℃で一晩撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、１０分間で５０％から６０％までの勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、エチル２－（５－ブロモ－３－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－４－メチルピリジン－２－イル）－２，２－ジフルオロアセテート（８４０．００ｍｇ、８９．４％）を黄色の油状物として得た。

【０９７０】

６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－オン：エチル２－（５－ブロモ－３－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－４－メチルピリジン－２－イル）－２，２－ジフルオロアセテート（７９０．００ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（４．００ｍｌ）を室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、４０℃で２日間撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨ＝９に塩基性化した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－オン（５１０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【０９７１】

６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン：６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－オン（５００．００ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＨＦ（３．６９ｍｌ）中BH_3を室温で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応物をＭｅＯＨ中ＨＣｌで０℃でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、１０分間で４５％から５０％までの勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（２９０．００ｍｇ、６０．８％）を黄色の固体として得た。

【０９７２】

ｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート：６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（２７０．００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．４３ｍｌ）、ＤＭＡＰ（２７．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及び$(Boc)_2O$（０．７１ｍｌ、３．１４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、２０分間で５６％～７０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、５４．６％）をオフホワイトの固体として得た。

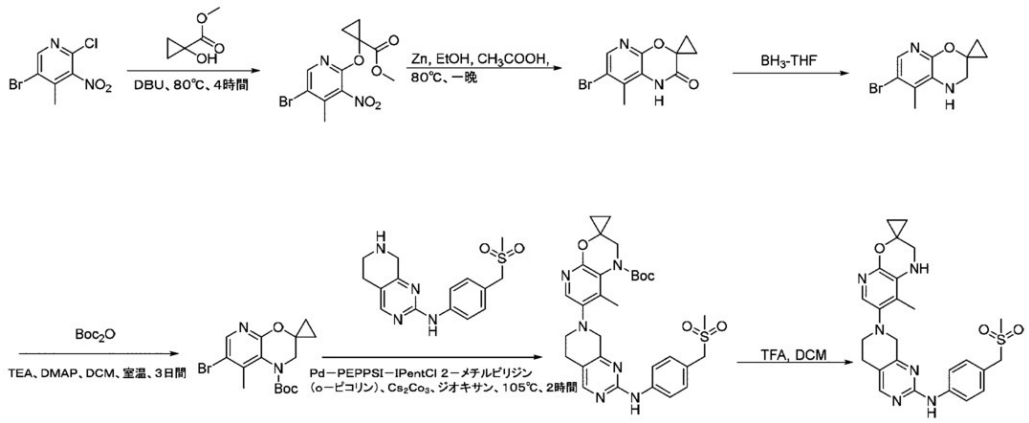
【０９７３】
ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－６－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１６０．００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート（１９３．００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のジオキサン（２．００ｍｌ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４４．００ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３３０．００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－６－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート（１６０．００ｍｇ、４７．０％、）を黄色の固体として得た。

【０９７４】
７－｛３－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－６－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１．００ｍＬ）撹拌溶液に、４ｍｏｌ／Ｌ　ＨＣｌ（０．３０ｍｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で４０分間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％ＮＨ４ＯＨ、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１７％～５７％、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：０回）によって精製して、７－｛３－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１８．８０ｍｇ、５３．０％）を黄色の固体として得た。

【０９７５】
ＨＰＬＣ：純度９６．７２％、ＲＴ＝２．７０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１１．０１（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），９．６７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ）

実施例１３９：化合物の合成　Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－７’－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１７１】



【０９７６】

メチル１－［（５－ブロモ－４－メチル－３－ニトロピリジン－２－イル）オキシ］シクロプロパン－１－カルボキシレート：メチル１－ヒドロキシシクロプロパン－１－カルボキシレート（７．７６ｇ、６３．４７ｍｍｏｌ）及びメチル１－ヒドロキシシクロプロパン－１－カルボキシレート（７．７６ｇ、６３．４７ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、ＤＢＵ（５．０９ｇ、３１．７３ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。得られた混合物を８０℃で更に４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＭｅＯＨ（６：１）で溶出して、メチル１－［（５－ブロモ－４－メチル－３－ニトロピリジン－２－イル）オキシ］シクロプロパン－１－カルボキシレート（９００．００ｍｇ、２４．７６％）を黄色の固体として得た。

【０９７７】

７’－ブロモ－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－２’－オン：メチル１－［（５－ブロモ－４－メチル－３－ニトロピリジン－２－イル）オキシ］シクロプロパン－１－カルボキシレート（９００．００ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５．００ｍｌ）撹拌混合物に、Ｚｎ（９９１．２７ｍｇ、１４．４０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出して、７’－ブロモ－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－２’－オン（５００．００ｍｇ、６９．８４％）をオフホワイトの固体として得た。

【０９７８】

７’－ブロモ－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］：７’－ブロモ－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－２’－オン（５００．００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＴＨＦ（５．００ｍｌ、５．００ｍｍｏｌ）中BH_3を添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、４０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、水／ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）でクエンチした。合わせた有機層をブライン（３０ｍｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、７’－ブロモ－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］（２４０．００ｍｇ、５０．９０％）をガラス質の固体として得た。

【０９７９】

ｔｅｒｔ－ブチル７’－ブロモ－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－１’－カルボキシレート

：７’－ブロモ－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］（２４０．００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（６４１．６３ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、トリエチルアミン（０．４１ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（２３．９４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を５０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７’－ブロモ－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－１’－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、９０．４４％）をガラス質の固体として得た。

【０９８０】

ｔｅｒｔ－ブチル７’－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－１’－カルボキシレート：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１８０．００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７’－ブロモ－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－１’－カルボキシレート（２３０．４２ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２３．８３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５５４．５１ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。アルゴン雰囲気下、１０５℃で１６時間撹拌した後混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）を溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７’－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－１’－［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－１’－カルボキシレート（２４０．００ｍｇ、７４．０６％、）を淡黄色の固体として得た。

【０９８１】

Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－７’－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７’－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－１’－カルボキシレート（２４０．００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（８．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を０℃で４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＣＡＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２４％Ｂ～５４％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７）によって精製した。これにより、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８’－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン］－７’－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２４．５ｍｇ、１２．４％）を白色の固体として得た。

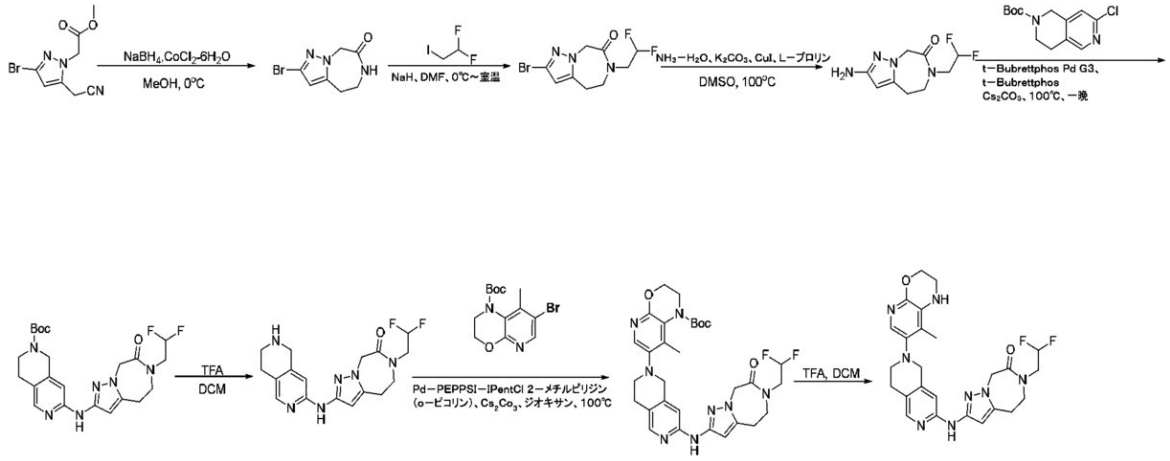
【０９８２】

ＨＰＬＣ：純度９９．８８％、ＲＴ＝３．１４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９３．２０［Ｍ＋

Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．６４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２４（ｍ，３Ｈ），５．６５（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．８４（ｍ，５Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），０．９７－０．８１（ｍ，２Ｈ），０．７８－０．６８（ｍ，２Ｈ）。

実施例１４０：化合物の合成　６－（２，２－ジフルオロエチル）－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン

【化１７２】



【０９８３】

２－ブロモ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：メチル２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（４．７０ｇ、１１．０４ｍｍｏｌ）及び塩化コバルト六水和物（８．７０ｇ、３５．８３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３００．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＮａＢＨ$_4$（３．５０ｇ、８３．２７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮して、２－ブロモ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３ｇ、粗生成物）を灰色の固体として得た。

【０９８４】

２－ブロモ－６－（２，２－ジフルオロエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３．００ｇ、１１．６６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＨ（９４４．００ｍｇ、２３．６０ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した。１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタン（１２．２０ｇ、６３．５６ｍｍｏｌ）の溶液をＮ$_2$雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中３０％ＣＡＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、２－ブロモ－６－（２，２－ジフルオロエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１．３０ｇ、３３．５％）をオフホワイトの固体として得た。

【０９８５】

２－アミノ－６－（２，２－ジフルオロエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－６－（２，２－ジフルオロエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１．２０ｇ、３．６０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．２０ｇ、８．２５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１０．００ｍＬ）及びNH_4OH（２．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＣｕＩ（１５６．００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及びＬ－プロリン（１８９．００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、封管中１００℃で一晩撹拌した。残渣を、CH_2Cl_2中２０％ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、水中６０％ＣＡＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって再精製して、２－アミノ－６－（２，２－ジフルオロエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（４３０．００ｍｇ、４８．９％、５２．２％）を黄色の固体として得た。

【０９８６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：２－アミノ－６－（２，２－ジフルオロエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（４１０．００ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（５２６．００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（１５３．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１７３．００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．８０ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、１００％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４１０．００ｍｇ、５０．７％）をオフホワイトの固体として得た。

【０９８７】

６－（２，２－ジフルオロエチル）－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中１０％ＣＡＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、６－（２，２－ジフルオロエチル）－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１５０．００ｍｇ、４９．４％）をオフホワイトの固体として得た。

【０９８８】

Ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－

メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－（２，２－ジフルオロエチル）－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１３０．００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３６．００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩｐｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３１．００ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３５２．００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2中１０％ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、７５．５％）を黄色の固体として得た。

【０９８９】

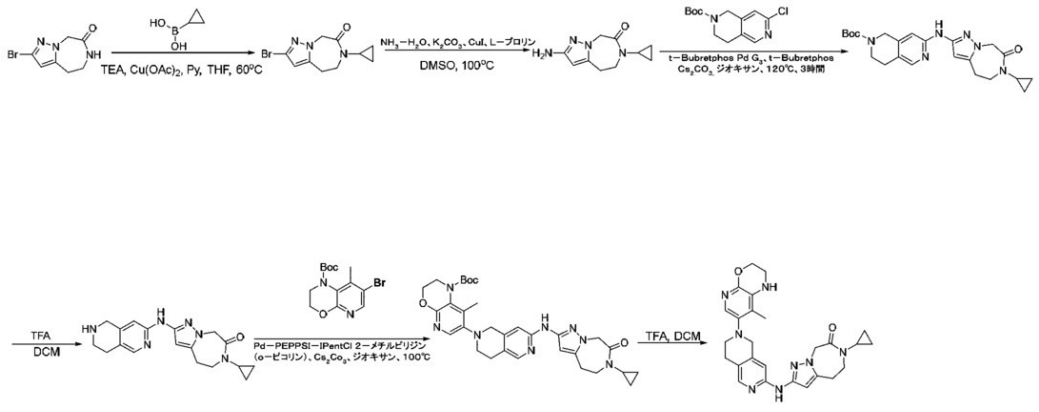
６－（２，２－ジフルオロエチル）－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［６－（２，２－ジフルオロエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ　カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＣＡＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂから５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７によって精製して、６－（２，２－ジフルオロエチル）－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（７２．１０ｍｇ、５５．２％）をオフホワイトの固体として得た。

【０９９０】

ＨＰＬＣ：純度９９．２１％、ＲＴ＝２．３１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１１．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．００（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．６０－５．９５（ｍ，２Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），４．００－３．７５（ｍ，６Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），３．０６（ｓ，４Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例１４１：化合物の合成　６－シクロプロピル－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン

【化１７３】



【０９９１】

２－ブロモ－６－シクロプロピル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１．６０ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（１．８０ｇ、１９．９１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Et_3N（２．１０ｇ、１８．６８ｍｍｏｌ）、酢酸第二銅一水和物（１．３０ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）及びピリジン（８２８．００ｍｇ、９．４２ｍｍｏｌ）をO_2雰囲気下、少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をO_2雰囲気下、６０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中３０％ＣＡＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、２－ブロモ－６－シクロプロピル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１．００ｇ、３９．７％）を褐色の油として得た。

【０９９２】

２－アミノ－６－シクロプロピル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－６－シクロプロピル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（９００．００ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（９２４．００ｍｇ、６．３５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５．００ｍＬ）及びNH_4OH（１．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＣｕＩ（１２８．００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及びＬ－プロリン（１５４．００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、封管中１００℃で一晩撹拌した。残渣を、水中２０％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、２－ブロモ－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（２９０．００ｍｇ、５４．６％）を黄色の固体として得た。

【０９９３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［（６－シクロプロピル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：２－アミノ－６－シクロプロピル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（２８０．００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４３８．００ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（１１７．００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１３２．００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．３３ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物をＮ

$_2$雰囲気下、１２０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2中１０％ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛６－シクロプロピル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（２７０．００ｍｇ、３８．７％）を黄色の固体として得た。

【０９９４】

６－シクロプロピル－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛６－シクロプロピル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（２６０．００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中３００％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、６－シクロプロピル－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１８０．００ｍｇ、９７．５％）を白色の固体として得た。

【０９９５】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛６－シクロプロピル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－シクロプロピル－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１７０．００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３３０．００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４３．００ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４９５．００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2中１５％ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛６－シクロプロピル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０．００ｍｇ、５０．２％）を黄色の固体として得た。

【０９９６】

６－シクロプロピル－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛６－シクロプロピル－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2

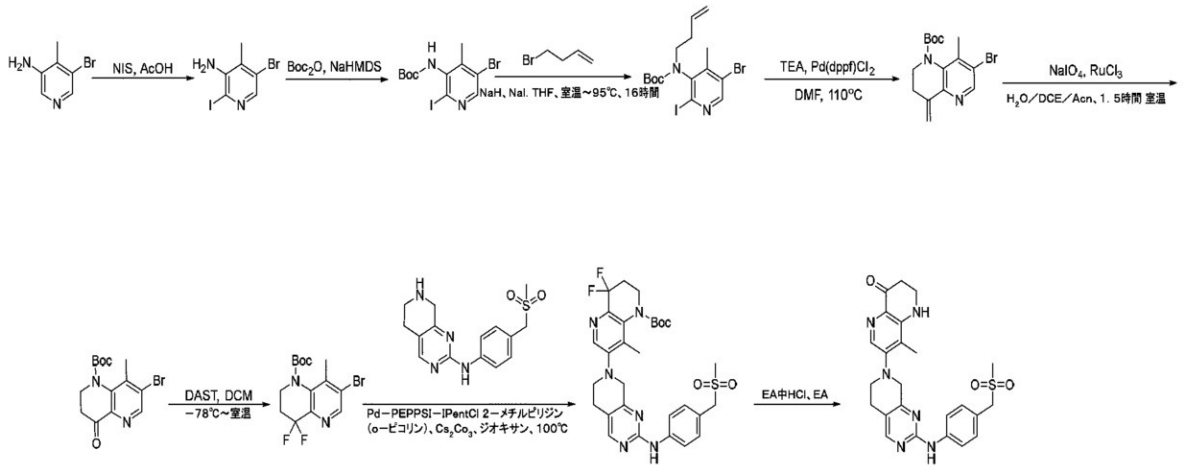
（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂ～５５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；６－シクロプロピル－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３４．７０ｍｇ、３２．７％）をオフホワイトの固体として得た。

【０９９７】

ＨＰＬＣ：純度９５．０９％、ＲＴ＝２．１７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．７１（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．０３（ｓ，１Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１０（ｍ，４Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．９５－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），０．７０（ｍ，４Ｈ）。

実施例１４２：化合物の合成　７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－４－オン

【化１７４】



【０９９８】

５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－アミン：５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－アミン（１８．００ｇ、９１．４３ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（２００．００ｍＬ）溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（２１．６５ｇ、９１．４３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出して、５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－アミン（１８．００ｇ、４６．５％）を黄色の固体として得た。

【０９９９】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート：５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－アミン（１８．００ｇ、４２．５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＮａＨＭＤＳ（１０６．３７ｍｌ、２１２．７４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した。３０分後、$(Boc)_2O$（１０．５４ｍＬ、４６．８０ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、上記溶液に０℃で添加した。次いで得られた

混合物を室温で更に２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート（１６．００ｇ、７１．８％）を黄色の固体として得た。

【１０００】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－イル）－Ｎ－（ブタ－３－エン－１－イル）カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート（４．００ｇ、７．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＨ（６９８．００ｍｇ、１７．４５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で３０分間撹拌した。４－ブロモブタ－１－エン（５．３０ｇ、３７．３０ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、９５℃で一晩加熱した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－イル）－Ｎ－（ブタ－３－エン－１－イル）カルバメート（３．００ｇ、７３．８％）を黄色の油状物として得た。

【１００１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－４－メチリデン－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－２－ヨード－４－メチルピリジン－３－イル）－Ｎ－（ブタ－３－エン－１－イル）カルバメート（２．９０ｇ、５．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Et_3N（１．３０ｇ、１１．５６ｍｍｏｌ）及び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）ジクロリドジクロロメタン錯体（２５５．００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１１０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－４－メチリデン－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート（１．３０ｇ、７０．１％）を黄色の油状物として得た。

【１００２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－４－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－４－メチリデン－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート（１．２０ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）及び$NaIO_4$（１．９０ｇ、８．４４ｍｍｏｌ）の水（１０．００ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（１０．００ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、$RuCl_3$（２４０．００ｍｇ）を添加した。１．１０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で３時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中３０％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－４－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート（４１０．００ｍｇ、３３．６％）を緑色の固体として得た。

【１００３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－４，４－ジフルオロ－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－４－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．

００ｍｌ）撹拌溶液に、ＤＡＳＴ（２５．００ｍＬ）をＮ$_2$雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応物をＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）で０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－４，４－ジフルオロ－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート（２７０．００ｍｇ、５０．７％）をオフホワイトの固体として得た。

【１００４】

ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－４，４－ジフルオロ－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート（２５０．００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びＮ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２４２．００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５９．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（６７６．００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中８５％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート（３１０．００ｍｇ、７５．０％）を黄色の固体として得た。

【１００５】

７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－４－オン：ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＥＡ（２．００ｍｌ、８．００ｍｍｏｌ）中４Ｎ　ＨＣｌをＮ$_2$雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣカラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．０５％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１９％Ｂ～４７％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：２回によって精製して、７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－４－オン（２３．００ｍｇ、５４．５％）を黄色の固体として得た。

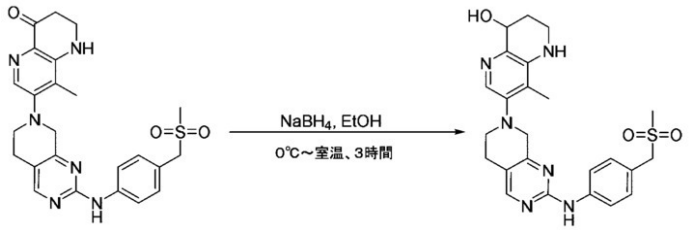
【１００６】

ＨＰＬＣ：純度９５．０４％、ＲＴ＝２．５６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７９．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．６７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝

６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｓ，５Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）。

実施例１４３：化合物の合成　７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－４－オール

【化１７５】



【１００７】

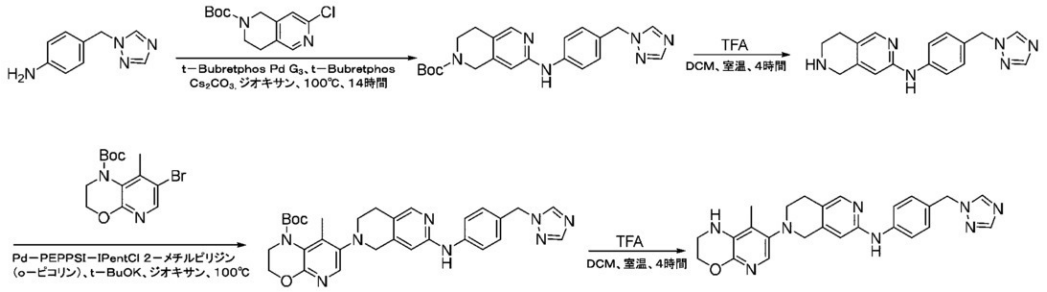
７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－４－オール：７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－４－オン（８０．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＮａＢＨ$_4$（２４．００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．０５％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１８％Ｂ～４４％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：２回によって精製して、７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－４－オール（４７．４０ｍｇ、５８．０％）を白色の固体として得た。

【１００８】

ＨＰＬＣ：純度９８．３５％、ＲＴ＝２．６６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．６６（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），５．０２（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，４Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．９４－１．６６（ｍ，２Ｈ）。

実施例１４４：化合物の合成　６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン

【化１７６】



【１００９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（１．５０ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）及び４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］アニリン（１４５８．５０ｍｇ、７．９５ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（４７７．４７ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２７０．５４ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５４５５．８０ｍｇ、１５．９１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中８５％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（１．６０ｇ、７４．２％）を黄色の固体として得た。

【１０１０】

Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（１．１０ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１６．００ｍｌ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（４．００ｍＬ）を窒素雰囲気下、少量ずつ室温で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。溶液のｐＨ値を$NaHCO_3$で９に調整した。次いで、ＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中４０％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（６００．００ｍｇ、７２．４％）を黄色の固体として得た。

【１０１１】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（４００．００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６４４．００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリ

ン）（１１０．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（４４０ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中９％ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３５０．００ｍｇ、４３．６％）を黄色の固体として得た。

【１０１２】

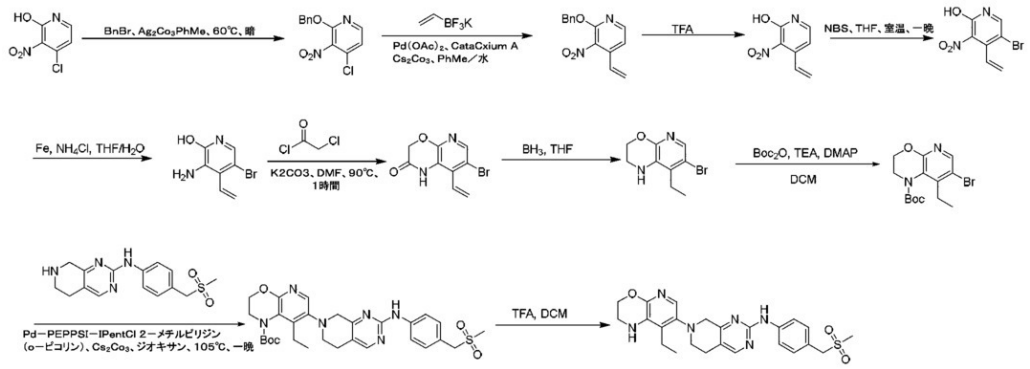
６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［７－（｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）をN_2雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＤＣＭで希釈し、溶液のｐＨ値を$NaHCO_3$で８に調整した。次いで、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：１２分間で２４％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ、ＲＴ１（分）：７．７２；実行回数：４回によって精製して、６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（１３３．１０ｍｇ、５９．８％）を黄色の固体として得た。

【１０１３】

ＨＰＬＣ：純度９９．７７％、ＲＴ＝２．８７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．７５－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，８．１，４．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７２－６．５８（ｍ，２Ｈ），６．４６（ｄｔ，Ｊ＝８．６，３．７Ｈｚ，３Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．５１（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０７（ｓ，２Ｈ），１．３２（ｑ，Ｊ＝４．８，３．７Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例１４５：化合物の合成　７－｛８－エチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１７７】



【１０１４】

２－（ベンジルオキシ）－４－クロロ－３－ニトロピリジン：４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（５０．００ｇ、２７２．１４ｍｍｏｌ）及び（ブロモメチル）ベンゼン（５８．７９ｇ、３２６．５７ｍｍｏｌ）のトルエン（５００．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ag_2CO_3（９４．７９ｇ、３２６．５７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ（９：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（ベンジルオキシ）－４－クロロ－３－ニトロピリジン（５０．００ｇ、６６．１％）をオフホワイトの固体として得た。

【１０１５】

２－（ベンジルオキシ）－４－クロロ－３－ニトロピリジン：２－（ベンジルオキシ）－４－クロロ－３－ニトロピリジン（５０．００ｇ、１６３．７５ｍｍｏｌ）及びエテニルトリフルオロボランカリウム（４４．３１ｇ、３２７．５１ｍｍｏｌ）のトルエン（５００．００ｍＬ）及びH_2O（１５０．００ｍＬ）撹拌溶液に、$Pd(OAc)_2$（７７４．００ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）、ブチルジ－１－アダマンチルホスフィン（１．７８ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１６１．６８ｇ、４９１．２６ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を１１０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ（９５：５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（ベンジルオキシ）－４－エテニル－３－ニトロピリジン（４０．００ｇ、８８．９％）を淡黄色の油として得た。

【１０１６】

４－エテニル－３－ニトロピリジン－２－オール：２－（ベンジルオキシ）－４－エテニル－３－ニトロピリジン（４０．００ｇ、１４３．９３ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（４０．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、４－エテニル－３－ニトロピリジン－２－オール（２０．００ｇ、８２．７％）を黄色の固体として得た。

【１０１７】

５－ブロモ－４－エテニル－３－ニトロピリジン－２－オール：４－エテニル－３－ニトロピリジン－２－オール（２０．００ｇ、１１９．００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮＢＳ（２１．８４ｇ、１１９．００ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９８：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－ブロモ

－４－エテニル－３－ニトロピリジン－２－オール（２３．００ｇ、７５．６％）を黄色の固体として得た。

【１０１８】

３－アミノ－５－ブロモ－４－エテニルピリジン－２－オール：５－ブロモ－４－エテニル－３－ニトロピリジン－２－オール（２３．００ｇ、８９．９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｆｅ（２６．５０ｇ、４４９．６２ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（２９．１５ｇ、５３９．５４ｍｍｏｌ（H_2O（４０．００ｍＬ）に溶解）を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×２００ｍＬ）で洗浄した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－アミノ－５－ブロモ－４－エテニルピリジン－２－オール（１４．００ｇ、６１．５％）を黄褐色の固体として得た。

【１０１９】

７－ブロモ－８－エテニル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン：３－アミノ－５－ブロモ－４－エテニルピリジン－２－オール（１４．００ｇ、６２．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロアセチルクロリド（１１．１０ｇ、９３．３７ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２７．１６ｇ、１８６．７３ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を９０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、７－ブロモ－８－エテニル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（９．００ｇ、５５．７％）を淡黄色の固体として得た。

【１０２０】

７－ブロモ－８－エチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン：７－ブロモ－８－エテニル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２－オン（１．００ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＴＨＦ（１９．２５ｍｌ、１９．２５ｍｍｏｌ）中BH_3を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を０℃の水でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、２０分間で５０％～６０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、７－ブロモ－８－エチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（５００．００ｍｇ、５１．８％）を黄色の油状物として得た。

【１０２１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－エチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：７－ブロモ－８－エチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（４８０．００ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（１．２７ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．８４ｍｌ、５．７５ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（４５．００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９８：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－エチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４５０．００ｍｇ、６５．７％）を黄褐色の油として得た。

【１０２２】

ｔｅｒｔ－ブチル８－エチル－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－エチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ

）及びＮ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２３０．００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３０．００ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６７８．００ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、３０分間で４０％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－エチル－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、２６．３％）を黄色の固体として得た。

【１０２３】

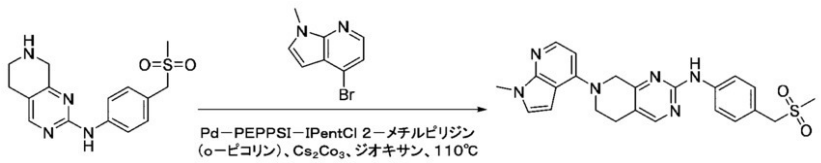
７－｛８－エチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－エチル－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を窒素雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐカラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ、分取、流速：２０ｍＬ／分；勾配：１０分間で５７％～７０％、波長：２５４／２２０ｎｍ、ＲＴ１（分）：８．７５／９．５）によって精製して、７－｛８－エチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１３．４０ｍｇ、１８．４％）をオフホワイトの固体として得た。

【１０２４】

ＨＰＬＣ：純度９９．２７％、ＲＴ＝２．９０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．６３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例１４６：化合物の合成　Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１７８】



【１０２５】

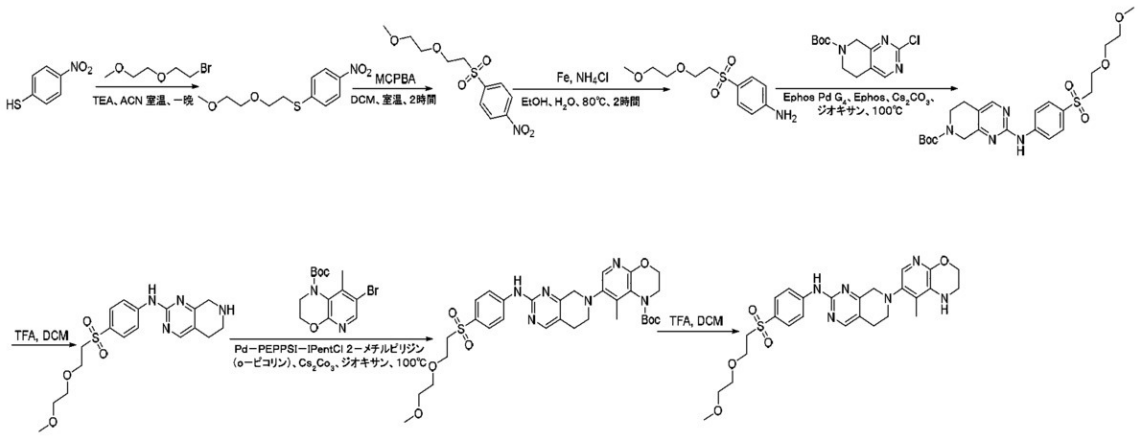
Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３２７．００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）及びＮ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５００．００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（１．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１３２１．００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）及び$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（１０２４．００ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ　５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０５％ＨＣｌ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２０ｍＬ／分；勾配：９分間で１８Ｂ～３５Ｂ）によって精製して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１８．８０ｍｇ、２．７２％）を白色の固体として得た。

【１０２６】

ＨＰＬＣ：純度９６．９％、ＲＴ＝２．７１０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４４９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．６８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，３Ｈ），６．５６（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝６３．４Ｈｚ，４Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｓ，５Ｈ）。

実施例１４７：化合物の合成　Ｎ－｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１７９】



【１０２７】

１－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］スルファニル｝－４－ニトロベンゼン：４－ニトロベンゼン－１－チオール（２．００ｇ、１２．６３ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２－（２－メトキシエトキシ）エタン（３．１６ｇ、１６．４２ｍｍｏｌ）の$ＣＨ_3ＣＮ$（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＥＡ（２．０２ｇ、１８．９５ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$ＭｇＳＯ_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝７：９３で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して

、１－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］スルファニル｝－４－ニトロベンゼン（２．７０ｇ、７８．４％）を橙色の油として得た。

【１０２８】

１－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］－４－ニトロベンゼン：１－｛［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］スルファニル｝－４－ニトロベンゼン（１．４０ｇ、５．１４ｍｍｏｌ）及びｍ－ＣＰＢＡ（２．８０ｇ、１５．４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１４．００ｍｌ）撹拌混合物に、窒素雰囲気下、２５℃で。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。混合物をNa_2CO_3でｐＨ＝１０に塩基性化した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、１－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］－４－ニトロベンゼン（１．８０ｇ、８４．１３％）を白色の固体として得た。

【１０２９】

４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］アニリン：１－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］－４－ニトロベンゼン（９００．００ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ．）及びNH_4Cl（７３６．８１ｍｇ、１３．０９ｍｍｏｌ）のエタノール（６．００ｍＬ）及び水（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｆｅ（５９０．５９ｍｇ、１０．４７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ＝５０：５０で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］アニリン（５７７．００ｍｇ、８５．１％）を無色の油状物として得た。

【１０３０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］アニリン（５７７．００ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９１６．８２ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（８．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｅｐｈｏｓ（６２．６３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_4（１０７．５７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２２８９．３４ｍｇ、６．６８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ＝２５：７５で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２６０．００ｍｇ、２０．７％）を黄色の油状物として得た。

【１０３１】

Ｎ－｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２４０．００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．００ｍｌ）撹拌混合物に、トリフルオロ酢酸（０．５０ｍＬ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ＝３０：７０で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１１０．００ｍｇ、６６．１％）を黄色の固体として得た。

【１０３２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９００．００ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（９３２．０５ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２０２．８０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２３５９．４２ｍｇ、６．８８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝６０：４０で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、１３．６％）を黄色の油として得た。

【１０３３】

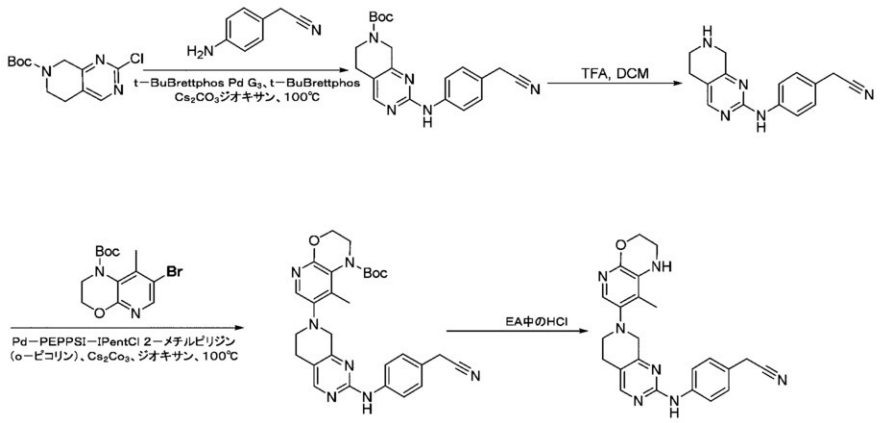
Ｎ－｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８．００ｍｌ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２．００ｍｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：２回）によって精製して、Ｎ－｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）エタンスルホニル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３１．８０ｍｇ、１８．２％）を淡黄色の固体として得た。

【１０３４】

ＨＰＬＣ：純度９６．８％、ＲＴ＝３．０１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．１３（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．０３－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２４（ｍ，４Ｈ），３．１６（ｓ，５Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１４８：化合物の合成　２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトニトリル；ギ酸

【化１８０】



【１０３５】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（シアノメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８５０．００ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）及び２－（４－アミノフェニル）アセトニトリル（６４５．７１ｍｇ、４．６４ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（１２．００ｍＬ）撹拌混合物に、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ G_3（２７８．６３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３１５．７４ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３０５５．１０ｍｇ、９．２８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝２５：７５で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（シアノメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．００ｇ、８８．４％）を黄色の固体として得た。

【１０３６】

２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（シアノメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．００ｇ、２．７４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０．００ｍｌ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（５．００ｍｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝５０：５０で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル（６００．００ｍｇ、８２．１％）を黄色の固体として得た。

【１０３７】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（シアノメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３５０．００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及び２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル（３６９．０７ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（１６．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９４．０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3

（１．０９ｇ、３．１９ｍｍｏｌ、）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝５２：４８で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（シアノメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４３０．００ｍｇ、７５．６％）を黄色の固体として得た。

【１０３８】

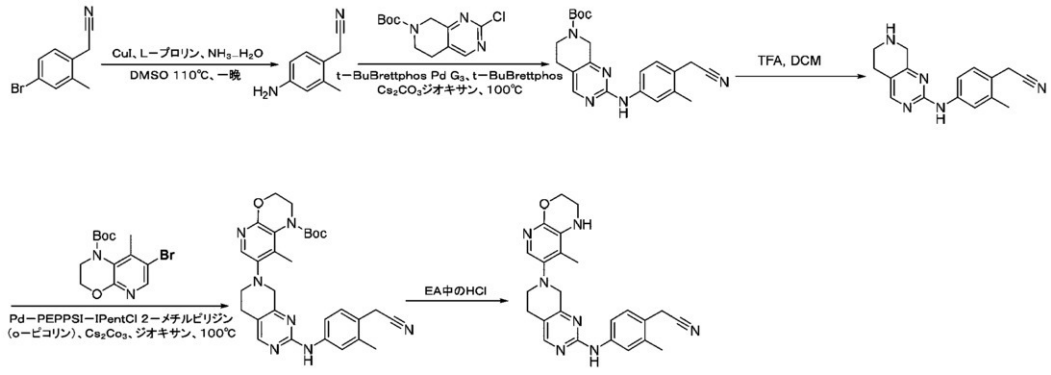
２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトニトリル、ギ酸：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（シアノメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４３０．００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の塩酸４．０　Ｍ酢酸エチル溶液（２０．００ｍＬ）の混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　ｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で１５％Ｂ～４５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；）によって精製して、２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトニトリル、ギ酸（６４．１０ｍｇ、１７．０％）を黄色の固体として得た。

【１０３９】

ＨＰＬＣ：純度９７．８％、ＲＴ＝３．２０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．６０（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．１８（ｍ，２Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，４Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１４９：化合物の合成　２－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトニトリル

【化１８１】



【１０４０】

２－（４－アミノ－２－メチルフェニル）アセトニトリル：２－（４－アミノ－２－メチルフェニル）アセトニトリル（２．００ｇ、１２．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１５．

００ｍＬ）及びNH_4OH（１．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＣｕＩ（４．９４ｇ、２４．６３ｍｍｏｌ）、Ｌ－プロリン（０．２１ｇ、１．８５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．５４ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１１０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中６０％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、水中４５％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、２－（４－アミノ－２－メチルフェニル）アセトニトリル（７４０．００ｍｇ、３２．６％）を黄色の油状物として得た。

【１０４１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（シアノメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）及び２－（４－アミノ－２－メチルフェニル）アセトニトリル（５００．０６ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（１２．００ｍＬ）撹拌混合物に、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（１６２．７１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１８４．３９ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．７８ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝２５：７５で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（シアノメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３２０．００ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

【１０４２】

２－［２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（シアノメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍｌ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２．５０ｍｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝５０：５０で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－［２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル（３２０．００ｍｇ、９６．８％）を黄色の固体として得た。

【１０４３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（シアノメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３１４．０５ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）及び２－［２－メチル－４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトニトリル（２２０．００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６４．３４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７１８．２６ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量

ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝５０：５０で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（シアノメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３２０．００ｍｇ、８３．４％）を橙色の固体として得た。

【１０４４】

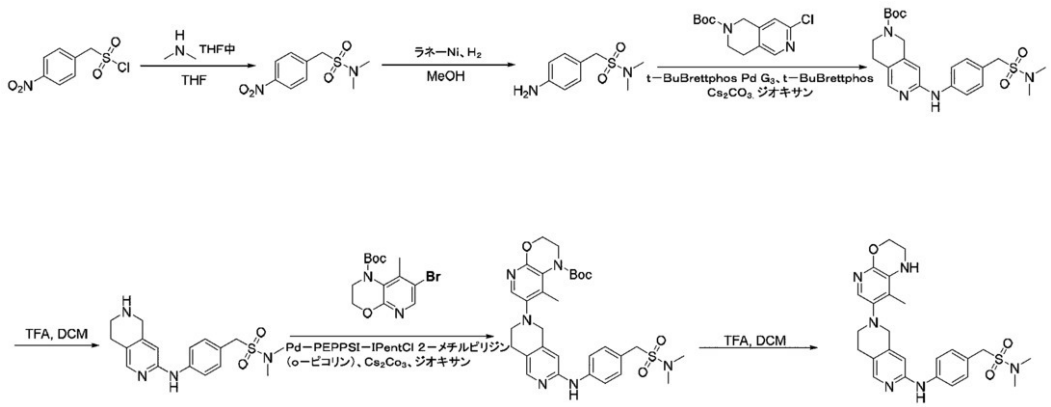
２－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトニトリル、ギ酸：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（シアノメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレートエステル（３００．００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２０．００ｍｌ）中の塩酸４．０Ｍ溶液の混合物を窒素雰囲気下、２５℃で。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ ｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ ５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で１５％Ｂ～４５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７）によって精製して、２－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトニトリル（２２．００ｍｇ、７．２％）を黄色の固体として得た。

【１０４５】

ＨＰＬＣ：純度８８．４％、ＲＴ＝４．７７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．５１（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），３．３６－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１５０：化合物の合成 Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝メタンスルホンアミド：

【化１８２】



【１０４６】
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（４－ニトロフェニル）メタンスルホンアミド：（４－ニトロフェニル）メタンスルホニルクロリド（２．００ｇ、８．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ジメチルアミン（２２．００ｍＬ）及びＴＥＡ（３．５４ｍＬ、２４．１９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で４時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（４－ニトロフェニル）メタンスルホンアミド（２．５０ｇ、９２．００％）を黄色の固体として得た。

【１０４７】
１－（４－アミノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンスルホンアミド：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（４－ニトロフェニル）メタンスルホンアミド（２．００ｇ、８．１９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（１４０３．０４ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をH_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、１－（４－アミノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンスルホンアミド（１．７０ｇ、粗生成物）を淡黄色の固体として得た。

【１０４８】
ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛４－［（ジメチルスルファモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）及び１－（４－アミノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンスルホンアミド（３９６．７３ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２．００ｍＬ）撹拌混合物に、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ G_3（１５３．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１７３．００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１３９６．１０ｍｇ、４．２４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で６時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝６０：４０で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛４－［（ジメチルスルファモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、９５．０％）を黄色の固体として得た。

【１０４９】
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝メタンスルホンアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛４－［（ジメチルスルファモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（２４０．００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のジクロメタン（８．００ｍｌ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２．００ｍｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＡＣＮ：H_2O＝４５：５５で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝メタンスルホンアミド（１５０．００ｍｇ、８０．６５％）を黄色の固体として得た。

【１０５０】
ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［（ジメチルスルファモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－

ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝メタンスルホンアミド（２００．００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８２．７８ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５９．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５８９．２２ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＡＣＮ：H_2O＝１：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［（ジメチルスルファモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６０．００ｍｇ、１７．６％）を黄色の固体として得た。

【１０５１】

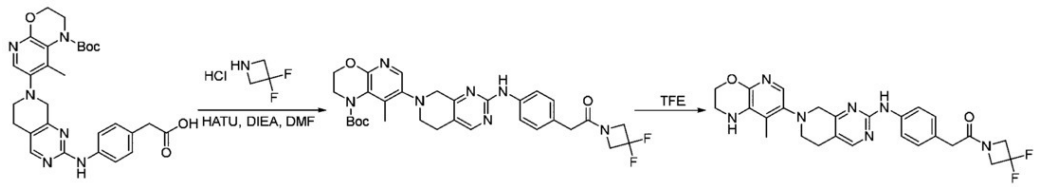
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝メタンスルホンアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［（ジメチルスルファモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６０．００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を少量ずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分間で５％～２５％、波長：２５４／２２０ｎｍ、ＲＴ１（分）：８．４７）によって精製して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝メタンスルホンアミド（１３．００ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、２４．８％）。

【１０５２】

ＨＰＬＣ：純度９５．１％、ＲＴ＝３．２４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．０２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，３．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，３Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，３．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｓ，６Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例１５１：化合物の合成　１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン：

【化１８３】



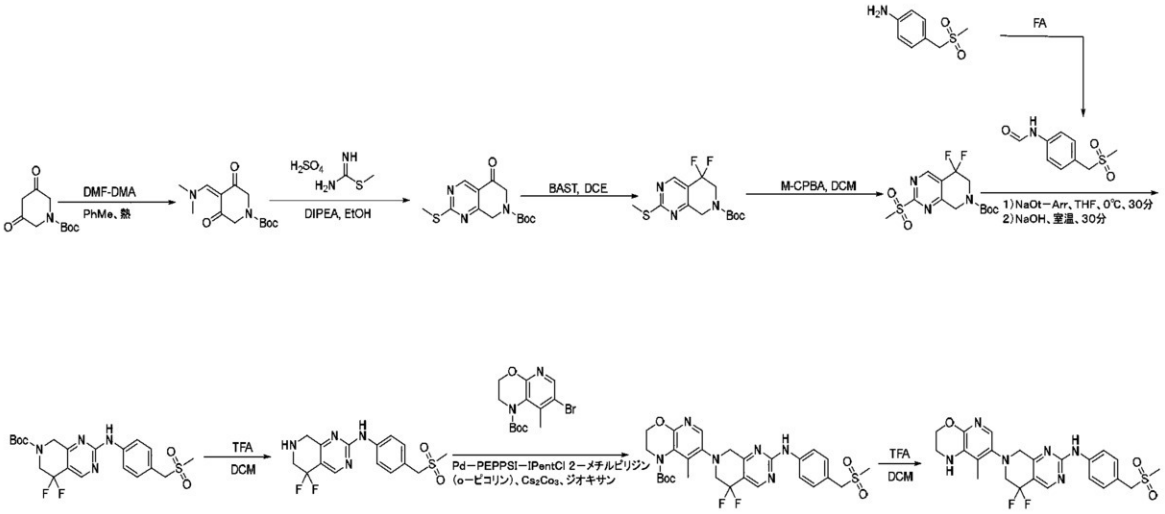
【１０５３】
ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（８４．６２ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．３０ｍＬ、１．６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８．００ｍＬ）撹拌混合物に、２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（２３０．００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３３１．１７ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝３０：７０で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２２０．００ｍｇ、８０．１％）を明黄色の油として得た。

【１０５４】
１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（１０．００ｍＬ）混合物を窒素雰囲気下、１２０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ；５μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％～５０％、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７）によって精製して、１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン（２９．１０ｍｇ、２６．７％）を淡橙色の固体として得た。

【１０５５】
ＨＰＬＣ：純度９８．２９％、ＲＴ＝４０６７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０８．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．５０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．０８（ｍ，２Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），３．３３－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１５２：化合物の合成　５，５－ジフルオロ－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：

【化１８４】



【１０５６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（ジメチルアミノ）メチリデン］－３，５－ジオキソピペリジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル３，５－ジオキソピペリジン－１－カルボキシレート（２５．００ｇ、１１７．２４ｍｍｏｌ）のトルエン（２５０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（２３．１３ｍＬ、１６４．１４ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を８０℃で３０分間、次いで、N_2雰囲気下、５０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（ジメチルアミノ）メチリデン］－３，５－ジオキソピペリジン－１－カルボキシレート（３０．００ｇ、１１０．４３ｍｍｏｌ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【１０５７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（メチルスルファニル）－５－オキソ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ビス（（メチルスルファニル）メタンイミドアミド）、硫酸（３９．３２ｇ、１３４．１７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５００．００ｍｌ）溶液に、ＤＩＥＡ（３０．４２ｇ、２２３．６２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を８０℃で３０分間撹拌し、次いでｔｅｒｔ－ブチル４－［（ジメチルアミノ）メチリデン］－３，５－ジオキソピペリジン－１－カルボキシレート（３０．００ｇ、１１１．８１ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、８０℃で３時間加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物を$NaHCO_3$（水溶液）（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（メチルスルファニル）－５－オキソ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７．１０ｇ、２１．５％）を黄色の固体として得た。

【１０５８】

ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジフルオロ－２－（メチルスルファニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－（メチルスルファニル）－５－オキソ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３．００ｇ、１０．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＢＡＳＴ（１１．８３ｇ、５０．７９ｍｍｏｌ）を２５℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、５０℃で２時間撹拌した。反応物を室温で$NaHCO_3$でクエンチした。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ＝１：４で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し

て、ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジフルオロ－２－（メチルスルファニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．８０ｇ、５５．８％）を黄色の固体として得た。

【１０５９】

ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジフルオロ－２－メタンスルホニル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジフルオロ－２－（メチルスルファニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．８０ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ｍ－ＣＰＢＡ（２．５８ｇ、１４．１８ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で１６時間撹拌した。反応物を室温で$NaHCO_3$でクエンチした。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ＝３８：６２で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジフルオロ－２－メタンスルホニル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９００．００ｍｇ、４５．４％）を黄色の固体として得た。

【１０６０】

Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］ホルムアミド：４－（メタンスルホニルメチル）アニリン（１０．７０ｇ、５６．９２ｍｍｏｌ）のギ酸（１３０．００ｍＬ）撹拌混合物に、２５℃で。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］ホルムアミド（１２．００ｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【１０６１】

ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジフルオロ－２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニルアミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］ホルムアミド（１３４．００ｍｇ、（０．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、ナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド（７３．００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジフルオロ－２－メタンスルホニル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１１０．００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を０℃で３０分間撹拌した。ＮａＯＨ（０．５０ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で３０分間撹拌した。ＥＡで希釈し、濾過ケーキをＥＡで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡ：ＰＥ＝１：１で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジフルオロ－２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、４２．７％、黄色の固体）を得た。

【１０６２】

５，５－ジフルオロ－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジフルオロ－２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１６％Ｂ～４５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７。これにより、５，５－ジフルオロ－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００．０

０ｍｇ、３９．３％）を黄色の固体として得た。

【１０６３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（５，５－ジフルオロ－２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：５，５－ジフルオロ－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１５０．００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３８．００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２９．００ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２２３．００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ＝４：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（５，５－ジフルオロ－２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、５１．１％）を黄色の固体として得た。

【１０６４】

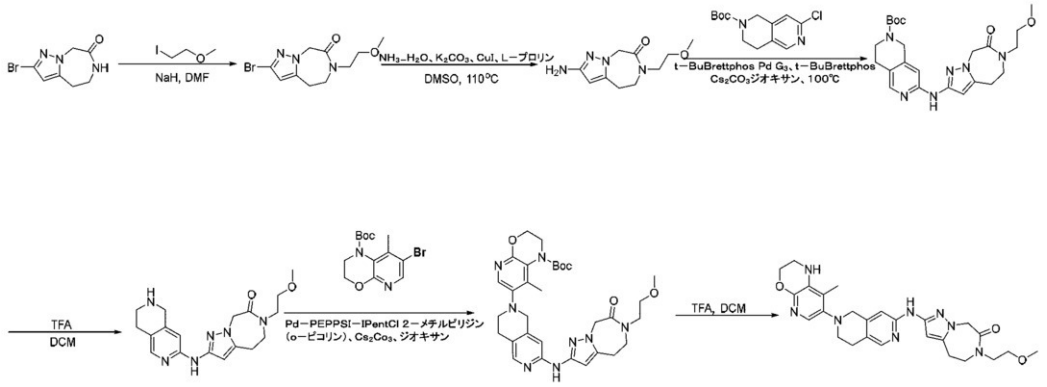
５，５－ジフルオロ－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［４（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７０．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＥＡ（３．００ｍＬ）中の４　Ｎ　ＨＣｌ溶液を室温で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣカラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２４％～５４％、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７によって精製した。これにより、５，５－ジフルオロ－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１３．７０ｍｇ、２３．２％）を黄色の固体として得た。

【１０６５】

ＨＰＬＣ：純度９９．０２％、ＲＴ＝３．１４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０３．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）１０．２１（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．３０（ｍ，３Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝３２．８Ｈｚ，４Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例１５３：化合物の合成　６－（２－メトキシエチル）－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：

【化１８５】



【１０６６】

２－ブロモ－６－（２－メトキシエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３．００ｇ、１１．６６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＨ（１．８６ｇ、４６．６２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した。溶液に１－ヨード－２－メトキシエタン（６．８５ｇ、３４．９７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中３０％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、２－ブロモ－６－（２－メトキシエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１．０５ｇ、３１．３％）をオフホワイトの固体として得た。

【１０６７】

２－アミノ－６－（２－メトキシエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：２－ブロモ－６－（２－メトキシエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１．０ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム溶液（２．００ｍＬ、１５１８．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＣｕＩ（１３９．００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、Ｌ－プロリン（１６８．００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．００ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。残渣を、水中３０％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、２－アミノ－６－（２－メトキシエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（７００．００ｍｇ、８９．９％）を黄色の固体として得た。

【１０６８】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［６－（２－メトキシエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：２－アミノ－６－（２－メトキシエチル）－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（４１０．００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（５２６．００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（１５３．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１７３．００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．８０ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物

を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、１００％　ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［６－（２－メトキシエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（２６０．００ｍｇ、３３．０％）をオフホワイトの固体として得た。

【１０６９】

６－（２－メトキシエチル）－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［６－（２－メトキシエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（２４０．００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ＝１：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－（２－メトキシエチル）－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１６０．００ｍｇ、８５．４％）を黄色の固体として得た。

【１０７０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［６－（２－メトキシエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：６－（２－メトキシエチル）－２－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１４０．００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８８．００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３５．００ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２７０．００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ：４：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［６－（２－メトキシエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０．００ｍｇ、５１．１％）を黄色の固体として得た。

【１０７１】

６－（２－メトキシエチル）－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［６－（２－メトキシエチル）－７－オキソ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ

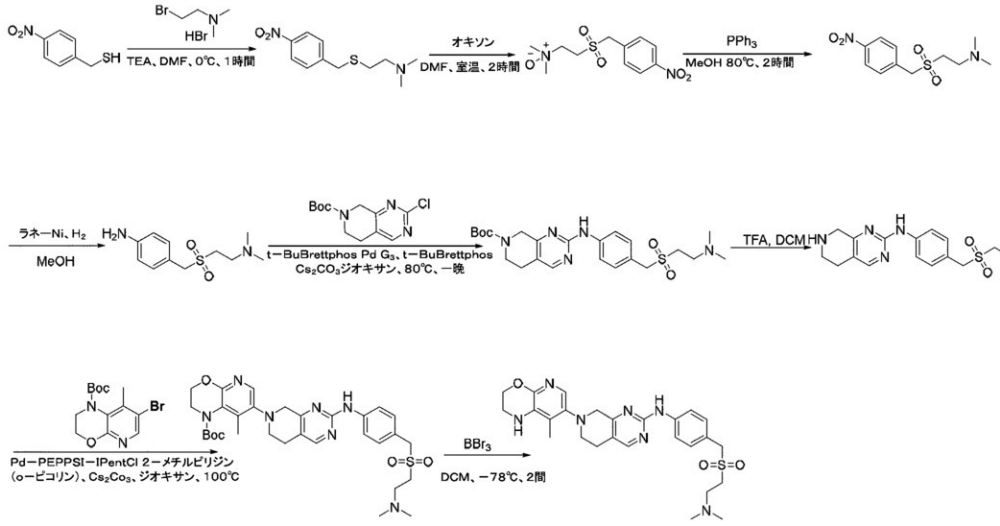
）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂ～６０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７。これにより、６－（２－メトキシエチル）－２－［（６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（２６．４０ｍｇ、２７．０％）をオフホワイトの固体として得た。

【１０７２】

ＨＰＬＣ：純度９５．３９％、ＲＴ＝２．１４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０５．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）８．０４（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），３．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例１５４：化合物の合成　１Ｎ－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１８６】



【１０７３】

ジメチル（２－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エチル）アミン：（４－ニトロフェニル）メタンチオール（５．００ｇ、２７．７２ｍｍｏｌ）２－ブロモエチル）ジメチルアミン臭化水素酸塩（８．１６ｇ、３３．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＥＡ（１２．１７ｍＬ）を２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で１時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、ジメチル（２－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エチル）アミン（４．２０ｇ、６３．１％）を黄色の固体として得た。

【１０７４】

１－｛［２－（ジメチル－オキソ－５－アザニル）エタンスルホニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン：ジメチル（２－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エチル）アミン（３．７０ｇ、１５．４０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８０．００ｍＬ）撹拌混合

物に、オキソン（２９．８９ｇ、４６．１９ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中５０％ＥＡで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－｛［２－（ジメチル－オキソ－５－アザニル）エタンスルホニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン（３．８０ｇ、８５．６％）を黄色の固体として得た。

【１０７５】

ジメチル（｛２－［（４－ニトロフェニル）メタンスルホニル］エチル｝）アミン：１－｛［２－（ジメチル－オキソ－５－アザニル）エタンスルホニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン（３．７０ｇ、１２．８３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８０．００ｍＬ）撹拌混合物に、PPh_3（７．０９ｇ、２５．６７ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で２０分間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中５０％ＥＡで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ジメチル（｛２－［（４－ニトロフェニル）メタンスルホニル］エチル｝）アミン（１．６０ｇ、４５．８％）を黄色の固体として得た。

【１０７６】

４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝アニリン：ジメチル（｛２－［（４－ニトロフェニル）メタンスルホニル］エチル｝）アミン（１．６０ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（７９５．００ｍｇ、８．８１ｍｍｏｌ）を圧力タンクに添加した。混合物を水素（０．２７ｍｌ、１１．９０ｍｍｏｌ）雰囲気下、室温で一晩水素添加した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝アニリン（１．２０ｇ、８４．３％、５２．２％）を黄色の固体として得た。

【１０７７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝アニリン（１．１０ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（１４９４．００ｍｇ、５．４５Ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（４０９．００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２３２．００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３１１０．００ｍｇ、９．０７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、１００％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１８．５％）をオフホワイトの固体として得た。

【１０７８】

Ｎ－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ

（３．００ｍｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ＥｘＲＳ、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：６．５によって精製した。これにより、Ｎ－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２６０．００ｍｇ、８２．３％）を黄色の固体として得た。

【１０７９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２４０．００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８１．００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５７．００ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４３９．００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、２０％ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、５０．２％）を黄色の固体として得た。

【１０８０】

Ｎ－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ（１ｍＬ）中BBr_3（１ｍｏｌ／Ｌ）を－７８℃で滴下した。得られた混合物を－７８℃で２時間撹拌した。得られた混合物を－７８℃～－５０℃の$NaHCO_3$（水溶液）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２２％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７によって精製した。これにより、Ｎ－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホニル］メチル｝フェニル）－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４５．１０ｍｇ、３１．０％）を淡黄色の固体として得た。

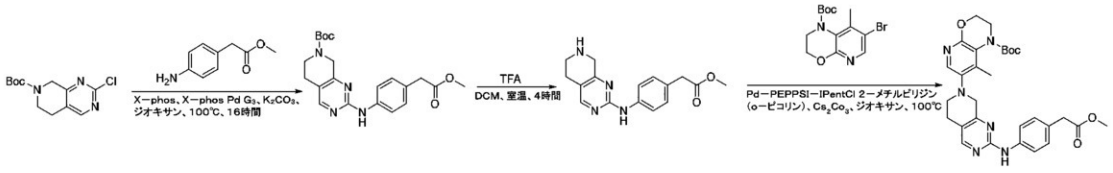
【１０８１】

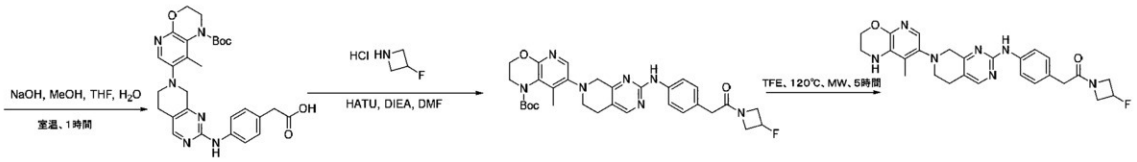
ＨＰＬＣ：純度９７．９４％、ＲＴ＝３．２５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．６４（ｓ，１Ｈ），８．３５

（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２２（ｍ，３Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，４Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｓ，６Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）

実施例１５５：化合物の合成　１－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン

【化１８７】





【１０８２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５．００ｇ、１８．０６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物を添加し、Ｘ－ＰＨＯＳ（１．８１ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５．２５ｇ、３６．１２ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（１．６１ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５．２８ｇ、７０．４％）を黄色の固体として得た。

【１０８３】

メチル２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセテート：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５．１８ｇ、１３．００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１５．００ｍＬ２０１．９４ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセテート（３．１０ｇ、７８．６％）をピンク色の固体として得た。

【１０８４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］

アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４．２０ｇ、１２．７６ｍｍｏｌ）及びメチル２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセテート（３．５０ｇ、１１．５０ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（８０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（０．３０ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７．８９ｇ、２２．９９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４．３１ｇ、５１．９％）を黄色の油状物として得た。

【１０８５】

２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４．３１ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０．００ｍＬ）、H_2O（２０．００ｍＬ）及びＭｅＯＨ（４０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＯＨ（１．３０ｇ、３０．８８ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。混合物を５０℃で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、２０ｍＬの水を残渣に添加し、濃ＨＣｌでＰＨ＝６～７に調整して、濾過によって固体を回収し、真空下で乾燥させた。これにより、２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（３．８０ｇ、９５．９％）を黄色の固体として得た。

【１０８６】

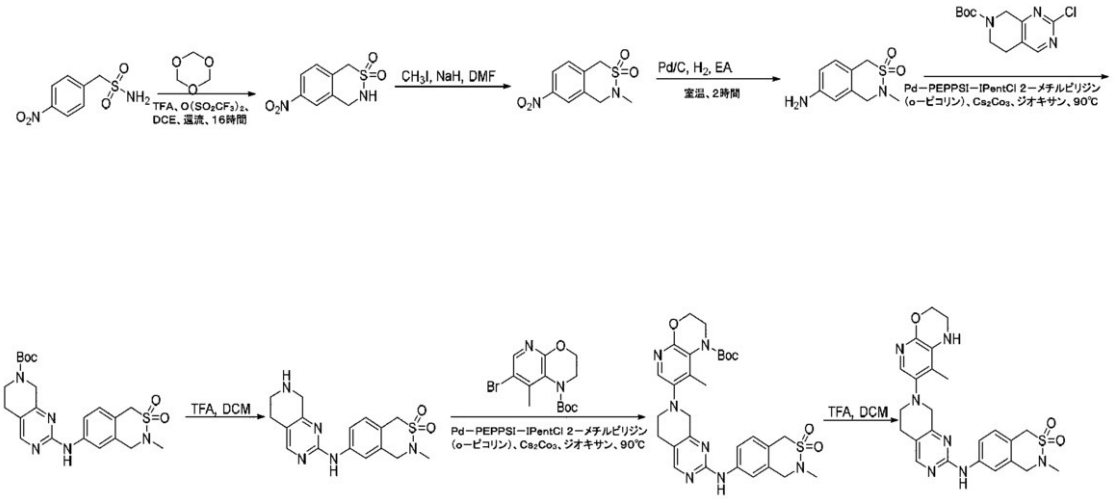
ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：３－フルオロアゼチジン塩酸塩（７３．００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．３０ｍＬ、１．６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．００ｍＬ）撹拌混合物に、２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（２３０．００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３３１．００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３０．００ｍｇ、９４．３％）を黄色の固体として得た。

【１０８７】
１－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（６．００ｍｌ）溶液を１２０℃で４時間撹拌した。粗混合物を逆相で精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７。これにより、１－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン（５４．８０ｍｇ、３３．７％）を橙色の固体として得た。

【１０８８】
ＨＰＬＣ：純度９７．０３％、ＲＴ＝３．９１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．０６（ｍ，２Ｈ），５．３８（ｄｄｔ，Ｊ＝５７．２，６．１，３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．０８（ｍ，４Ｈ），３．９９－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．３７（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１５６：化合物の合成　３－メチル－６－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２，６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン

【化１８８】



【１０８９】
６－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン：４－ニトロフェニル）メタンスルホンアミド（４．００ｇ、１７．５８ｍｍｏｌ）の１，１－ジクロロエタン（５０．００ｍＬ）溶液に、CF_3SO_3H（７．００ｍＬ、７５．１５ｍｍｏｌ）、Tf_2O（７．００ｍＬ、３９．３６ｍｍｏｌ）及び（ＨＣＨＯ）ｎ（５５６．００ｍｇ、１７．５９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、

３５℃で２時間撹拌し、一晩還流させた。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン（７３０．００ｍｇ、１４．９％）を灰色の固体として得た。

【１０９０】

３－メチル－６－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン：６－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン（７００．００ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＮａＨ（１５２．００ｍｇ、３．８０ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で１０分間撹拌した。１０分後、ＣＨ$_3$Ｉ（４５２．００ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、上記溶液に０℃で添加した。次いで、得られた混合物を室温で更に２時間撹拌した。反応物を室温でＨ$_2$Ｏでクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、３－メチル－６－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン（５８０．００ｍｇ、粗生成物）を灰色の固体として得た。

【１０９１】

６－アミノ－３－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン：３－メチル－６－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン（５５０．００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）のエチルアセテート（１０．００ｍＬ）溶液を、Ｐｄ／Ｃ（１０．００ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを３００ｍＬのＥＡで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、６－アミノ－３－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２，３，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン（３６０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【１０９２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－２，２－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－６－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（３０４．００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及び６－アミノ－３－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン（３５０．００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４溶液（１０．００ｍＬ）溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（７７１．００ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１００．００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－２，２－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－６－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５６０．００ｍｇ、８７．５％）を白色の固体として得た。

【１０９３】

３－メチル－６－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－メチル－２，２－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－６－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５５０．００ｍｇ、０．９７ｍｍ

ｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、３－メチル－６－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン（４４０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【１０９４】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－２，２－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－６－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：３－メチル－６－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン（４３０．００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２９８．００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４溶液（１０．００ｍＬ）溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（５８０．００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（７５．００ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：３）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－２，２－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２，６，３－ベンゾチアジン－６－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、５３．４％）を黄色の固体として得た。

【１０９５】

３－メチル－６－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（３－メチル－２，２－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－６－イル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３８０．００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で６時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ ５μｍ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２５％Ｂ～５５％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７）によって精製して、３－メチル－６－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２－６，３－ベンゾチアジン－２，２－ジオン（１５．６０ｍｇ、６．８％）を白色の固体として得た。

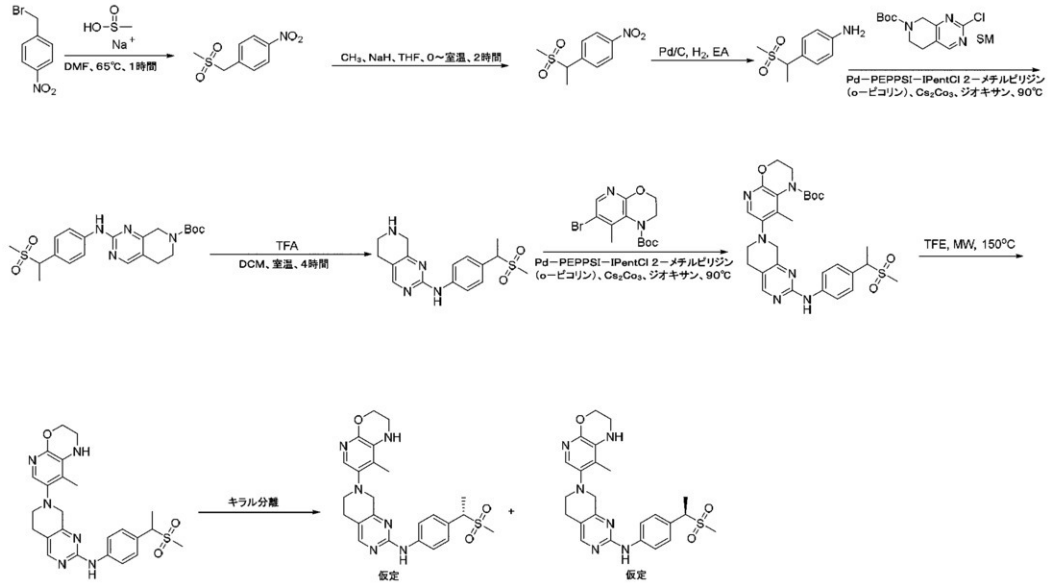
【１０９６】

ＨＰＬＣ：純度９１．７３％、ＲＴ＝６．３８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．６４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），

７．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，５Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１５７及び１５８：化合物の合成　Ｎ－｛４－［（１Ｓ）－１－メタンスルホニルエチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン及びＮ－｛４－［（１Ｒ）－１－メタンスルホニルエチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１８９】



【１０９７】

１－（メタンスルホニルメチル）－４－ニトロベンゼン：１－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゼン（１０．００ｇ、４３．９７ｍｍｏｌ、）のＤＭＦ（１００．００ｍＬ）撹拌溶液に、メタンスルホン酸ナトリウム（７．９４ｇ、６６．００ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、得られた混合物を６５℃で更に２時間撹拌した。反応物をH_2Oでクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをH_2O（２×３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、１－（メタンスルホニルメチル）－４－ニトロベンゼン（８．８０ｇ、粗生成物）を白色の固体として得た。

【１０９８】

１－（１－メタンスルホニルエチル）－４－ニトロベンゼン：１－（メタンスルホニルメチル）－４－ニトロベンゼン（１０００．００ｍｇ、４．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＨ（２５１．００ｍｇ、６．２８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、０℃で１０分間撹拌した。１０分後、CH_3I（０．３３ｍＬ、５．０２ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、上記溶液に０℃で添加した。次いで、得られた混合物を室温で更に２時間撹拌した。反応物を室温でH_2Oの添加によってクエンチし、３×３０ｍＬのＥＡによって抽出した。合わせた有機層を３×３０ｍＬのブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（メタンスルホニルメチル）－４－ニトロベンゼン（５２０．００ｍｇ、５０．９％）を黄色の固体として得た。

【１０９９】

４－（１－メタンスルホニルエチル）アニリン：１－（１－メタンスルホニルエチル）－４－ニトロベンゼン（５００．００ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）のエチルアセテート（１

０．００ｍＬ）溶液を、Ｐｄ／Ｃ（１０．００ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを３００ｍＬのＥＡで洗浄した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、４－（メタンスルホニルメチル）アニリン（４１０．００ｍｇ、８０．４％）を黄色の固体として得た。

【１１００】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４１２．００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）及び４－（１－メタンスルホニルエチル）アニリン（３８０．００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４溶液（１０．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１０４６．００ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１３５．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１９：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７６０．００ｍｇ、９９．６％）を黄色の固体として得た。

【１１０１】

Ｎ－［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７５０．００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍｌ）を少量ずつ室温で添加した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６００．００ｍｇ、９０．６％）を黄色の固体として得た。

【１１０２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５８０．００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４６２．００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４溶液（１０．００ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（９００．００ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１１７．００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１９：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５８０．００ｍｇ、７１．３％）を黄色の固体として得た。

【１１０３】

Ｎ－［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ

，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５５０．００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（５．００ｍｌ）溶液を１５０℃で２時間マイクロ波照射した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂ～６０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７）によって精製して、Ｎ－［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２１０．００ｍｇ、４９．２％）を黄色の固体として得た。

【１１０４】

Ｎ｛４－［（１Ｓ）－１－メタンスルホニルエチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン及びＮ－｛４－［（１Ｒ）－１－メタンスルホニルエチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：Ｎ－［４－（１－メタンスルホニルエチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２１０．００ｍｇ、（０．４４ｍｍｏｌ）を、分取キラル－ＨＰＬＣ（カラム：ＤＺ－ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＥ－３、４．６×５０ｍｍ、３．０ｕｍ、移動相Ａ：（Ｈｅｘ：ＤＣＭ＝１：１）（０．１％ＤＥＡ）：ＩＰＡ＝５０：５０、流速：１ｍＬ／分；注入量：５μＬ／ｍＬ）によって精製して、Ｎ－｛４－［（１Ｓ）－１－メタンスルホニルエチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６９．９０ｍｇ、３３．１％）をオフホワイトの固体として、Ｎ－｛４－［（１Ｒ）－１－メタンスルホニルエチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６７．００ｍｇ、３１．４％）をオフホワイトの固体として得た。

【１１０５】

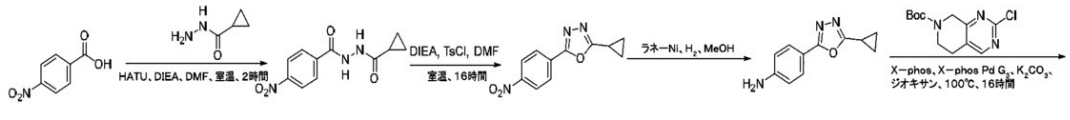
化合物１５７（推定立体化学）ＨＰＬＣ：純度９９．２７％、ＲＴ＝２．８８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．６４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．１７（ｍ，３Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，５Ｈ），２．５１（ｐ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

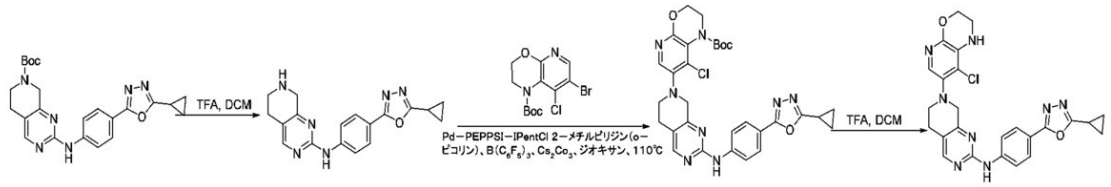
【１１０６】

化合物１５８（推定立体化学）：ＨＰＬＣ：純度９８．３６％、ＲＴ＝２．８６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．６４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，５Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例１５９：化合物の合成　７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１９０】





【１１０７】

Ｎ’－シクロプロパンカルボニル－４－ニトロベンゾヒドラジド：４－ニトロ安息香酸（５．００ｇ、２４．３５ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンカルボヒドラジド（３．０４ｇ、２４．３５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（２９．２４ｇ、７３．０６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６．６２ｇ、４８．７１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。濾過後、ケーキを減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ’－シクロプロパンカルボニル－４－ニトロベンゾヒドラジド（６．００ｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【１１０８】

２－シクロプロピル－５－（４－ニトロフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール：Ｎ’－シクロプロパンカルボニル－４－ニトロベンゾヒドラジド（６．００ｇ、１９．６０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（８．４０ｍＬ）のＤＭＦ（１００．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴｓＣｌ（５．００ｇ、２４．９１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、２－シクロプロピル－５－（４－ニトロフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール（１．００ｇ、２１．４％）を緑色の固体として得た。

【１１０９】

４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）アニリン：２－シクロプロピル－５－（４－ニトロフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール（１．００ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（３０．００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した後得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。粗生成物を更に精製することなく直接次のステップにおいて使用した。これにより、４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）アニリン（８００．００ｍｇ、９２．５％）を黄色の固体として得た。

【１１１０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．４

４ｍｍｏｌ）及び４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）アニリン（３５９．６５ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｘ－ＰＨＯＳ（１４５．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４２０．３４ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（１２８．５５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５１０．００ｍｇ、７２．０％）を黄色の固体として得た。

【１１１１】

Ｎ－［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５１０．００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ、２６．９３ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝９に塩基性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３４０．００ｍｇ、８５．３％）を黄色の油状物として得た。

【１１１２】

ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３３０．００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３３７．０３ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（７１．０５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５５１．０５ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）及びトリス（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）ボラン（８３．９４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２７０．００ｍｇ、４０．８％）を黄色の固体として得た。

【１１１３】

７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［

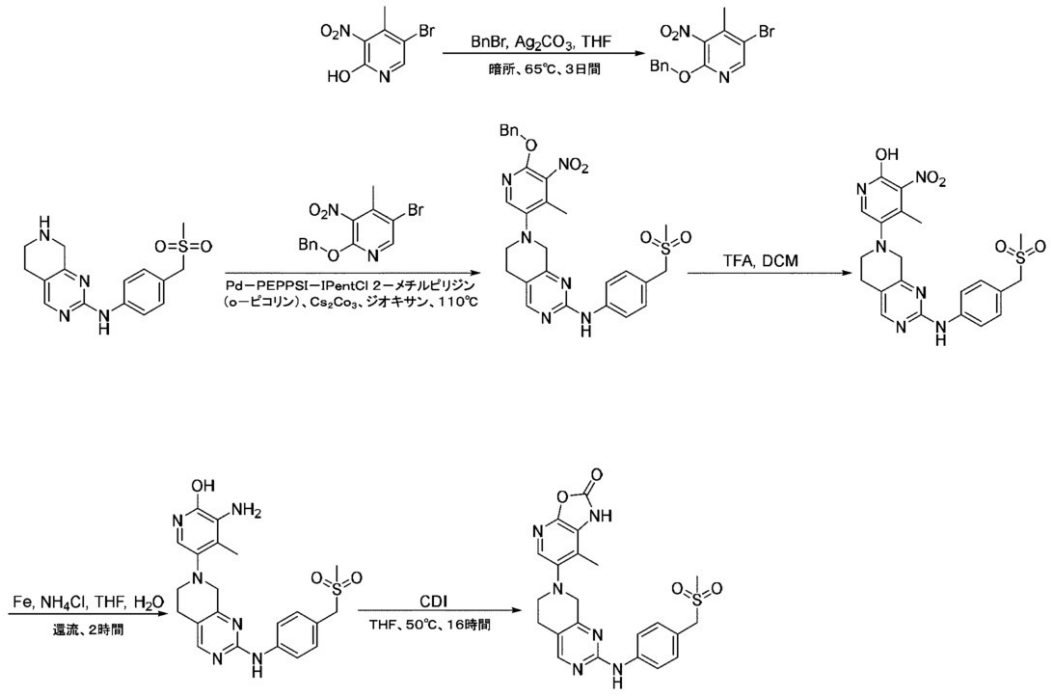
１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０．００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．００ｍＬ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、室温で。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で３３％～６３％、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７）によって精製して、７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（５－シクロプロピル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９２．５０ｍｇ、４８．４％）を白色の固体として得た。

【１１１４】

ＨＰＬＣ：純度９９．９０％、ＲＴ＝４．２４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０３．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１０．０１（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．９０－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），６．１３（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．３３－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｔｔ，Ｊ＝８．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２７－１．１０（ｍ，４Ｈ）。

実施例１６０：化合物の合成　６－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ－［１，３］オキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－２－オン

【化１９１】



【１１１５】

２－（ベンジルオキシ）－５－ブロモ－４－メチル－３－ニトロピリジン：５－ブロモ－４－メチル－３－ニトロピリジン－２－オール（２．５０ｇ、１０．１９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＢｎＢｒ（２．２０ｇ、１２．２３ｍｍｏｌ）及びAg_2CO_3（３．５５ｇ、１２．２３ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物を、暗室６５℃で２日間撹拌した。残渣を、ＰＥ中８０％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、水中９７％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、２－（ベンジルオキシ

）－５－ブロモ－４－メチル－３－ニトロピリジン（１．７０ｇ、４６．８％）を黄色の固体として得た。

【１１１６】

７－［６－（ベンジルオキシ）－４－メチル－５－ニトロピリジン－３－イル］－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：２－（ベンジルオキシ）－５－ブロモ－４－メチル－３－ニトロピリジン（１．１０ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）及びＮ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１．００ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（１５．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２６５．００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２．０５ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：６）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、７－［６－（ベンジルオキシ）－４－メチル－５－ニトロピリジン－３－イル］－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６５０．００ｍｇ、３２．６％）を黄色の固体として得た。

【１１１７】

５－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－メチル－３－ニトロピリジン－２－オール：７－［６－（ベンジルオキシ）－４－メチル－５－ニトロピリジン－３－イル］－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６５０．００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．００ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を室温で添加した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、５－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－メチル－３－ニトロピリジン－２－オール（４００．００ｍｇ、６６．３％）を黄色の固体として得た。

【１１１８】

３－アミノ－５－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－メチルピリジン－２－オール：５－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－メチル－３－ニトロピリジン－２－オール（４００．００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ．）及びNH_4Cl（１３７．００ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）の水（４．００ｍＬ）及びＥｔＯＨ（６．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｆｅ（１７９．００ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、３－アミノ－５－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－メチルピリジン－２－オール（３００．００ｍｇ、８４．１％）を黄色の固体として得た。

【１１１９】

６－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ－［１，３］オキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－２－オン：３－アミノ－５－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［

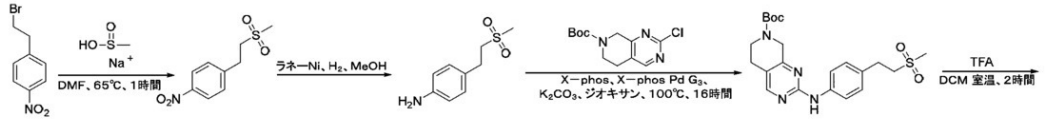
３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－メチルピリジン－２－オール（３００．００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４．００ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（１３１．００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、３５℃で２時間撹拌し、一晩還流させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１８％～４０％、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７）によって精製して、６－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－７－メチル－１Ｈ，２Ｈ－［１，３］オキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－２－オン（２５．４０ｍｇ、１０．４％）を淡黄色の固体として得た。

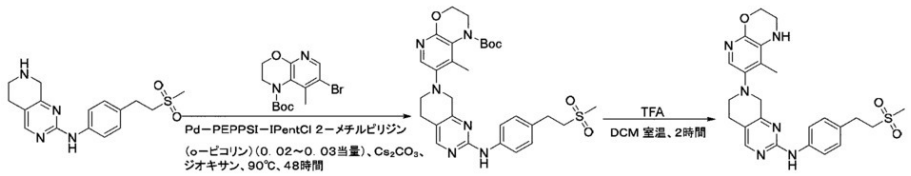
【１１２０】

ＨＰＬＣ：純度９７．０４％、ＲＴ＝３．６９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６７．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）１１．９６（ｓ，１Ｈ），９．６５（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．６６（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｍ，５Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）。

実施例１６１：化合物の合成　Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１９２】





【１１２１】

１－（２－メタンスルホニルエチル）－４－ニトロベンゼン：１－（２－ブロモエチル）－４－ニトロベンゼン（５．００ｇ、２１．１７ｍｍｏｌ）及びメタンスルフィン酸ナトリウム（３．４９ｇ、３３．８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０．００ｍｌ）混合物を６０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、１－（２－メタンスルホニルエチル）－４－ニトロベンゼン（４．００ｇ、８１．５％）を白色の固体として得た。

【１１２２】

４－（２－メタンスルホニルエチル）アニリン：１－（２－メタンスルホニルエチル）－４－ニトロベンゼン（２．００ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０．００ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（３０．００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した後得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく直接次のステップにおいて使用した。これにより、４Ｎ－（２－メタンスルホニルエチル）アニリン（１．５０ｇ、８５．３％）を白色の固体として得た。

【１１２３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔ

ｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）及び４－（２－メタンスルホニルエチル）アニリン（３５６．１５ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｘ－ＰＨＯＳ（１４５．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４２０．３４ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１２８．５５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（６００．００ｍｇ、９４．１％）を黄色の固体として得た。

【１１２４】

Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５１０．００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝９に塩基性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３１０．００ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【１１２５】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３００．００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４８３．６５ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（６４．９７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５０３．８９ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３２０．００ｍｇ、６５．７％）を黄色の固体として得た。

【１１２６】

Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０．００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．００ｍＬ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移

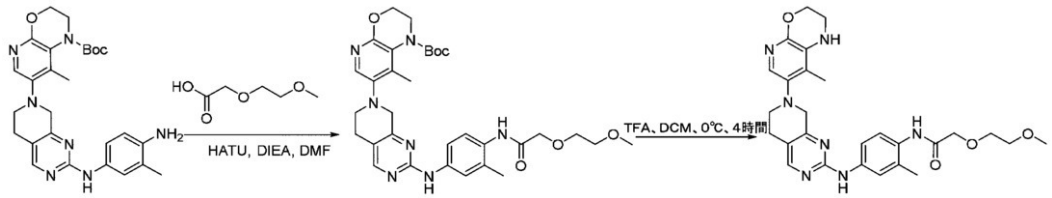
動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．０５％ＮＨ$_4$ＯＨ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２３％Ｂ～５３％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルエチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５６．００ｍｇ、２８．３％）を黄色の固体として得た。

【１１２７】

ＨＰＬＣ：純度９５．７６％、ＲＴ＝２．７７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　：９．４６（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８５（ｍ，５Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例１６２：化合物の合成　２－（２－メトキシエトキシ）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド

【化１９３】



【１１２８】

７－［２－（｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－アミノ－３－メチルフェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及び２－（２－メトキシエトキシ）酢酸（８６．７２ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．００ｍｌ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（３８８．１６ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（８７．９３ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）アセトアミド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、９７．４％）を褐色の固体として得た。

【１１２９】

２－（２－メトキシエトキシ）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（２－メトキシエトキシ）アセトアミ

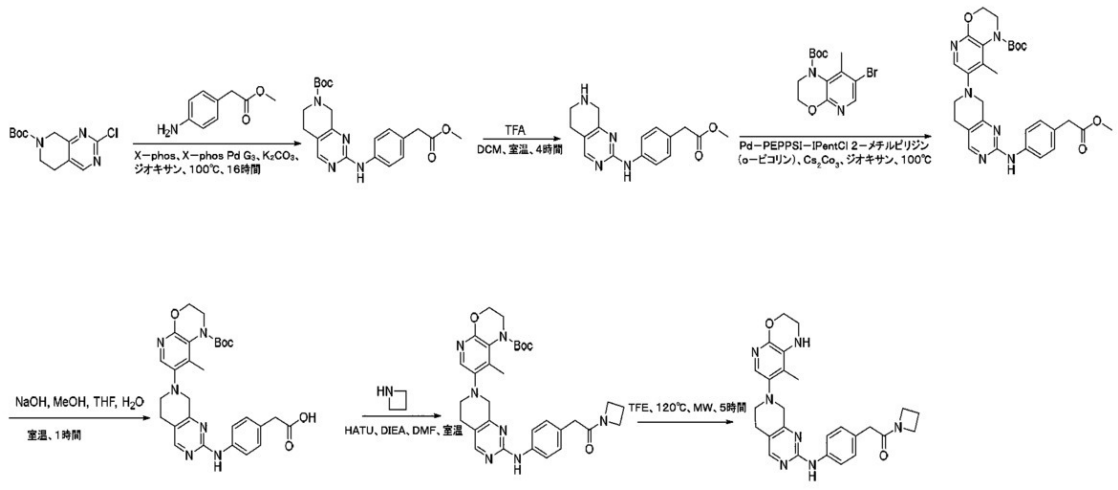
ド］－３－メチルフェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．００ｍＬ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で３３％Ｂ～６０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；２－（２－メトキシエトキシ）－Ｎ－｛２－メチル－４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド（４３．４０ｍｇ、２９．９％）を白色の固体として得た。

【１１３０】

ＨＰＬＣ：純度９６．８５％、ＲＴ＝２．９６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５２０．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４３（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２５（ｍ，２Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．８，３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｄｄ，Ｊ＝５．７，３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３４－３．２５（ｍ，５Ｈ），３．１１（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例１６３：化合物の合成 １－（アゼチジン－１－イル）－２－（４－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）エタン－１－オン

【化１９４】



【１１３１】

２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５ｇ、１８．０６ｍｍｏｌ）及びメチル２－（４－アミノフェニル）アセテート（３．６９ｇ、２１．６７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）撹拌混合物に、Ｘ－ＰＨＯＳ（１．８１ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５．２５ｇ、３６．１２ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１．６１ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出するシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５．２８ｇ、７０．４％）を黄色の固体として得た。

【１１３２】

メチル２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセテート：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５．１８ｇ、１３．００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１５ｍＬ、２０１．９４ｍｍｏｌ）を少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセテート（３．１０ｇ、７８．６％）をピンク色の固体として得た。

【１１３３】

７－（２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４．２０ｇ、１２．７６ｍｍｏｌ）及びメチル２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセテート（３．５０ｇ、１１．５０ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（８０ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（０．３０ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７．８９ｇ、２２．９９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４．３１ｇ、５１．９％）を黄色の油状物として得た。

【１１３４】

２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４．３１ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）及びH_2O（２０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（４０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ（１．３０ｇ、３０．８８ｍｍｏｌ）を少しずつ室温で加えた。混合物を５０℃で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、２０ｍＬの水を残渣に添加し、濃ＨＣｌでＰＨ＝６～７に調整して、濾過によって固体を回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。これにより、２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（３．８０ｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

【１１３５】

７－［２－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝

アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（２００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（３６７．０３ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（８３．１４ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、６７．０％）を黄色の固体として得た。

【１１３６】

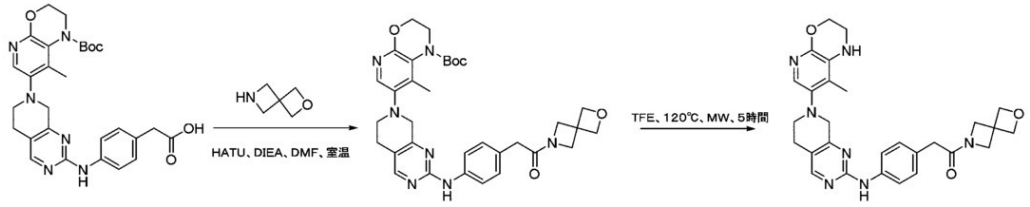
１－（アゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（アゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の２，２，２－トリフルオロエタン－１－オール（１ｍＬ）溶液を、ＭＷ下１２０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：２回）によって精製して、１－（アゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン（４８．２ｍｇ、３４．７％）をピンク色の固体として得た。

【１１３７】

ＨＰＬＣ純度９９．３１％、３．８０分。ＭＳ：ｍ／ｓ＝４７２．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，６．６Ｈｚ，４Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｓ，４Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．１５（ｐ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例１６４：化合物の合成　２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－１－｛２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル｝エタン－１－オン

【化１９５】



【１１３８】

８－メチル－７－（２－｛［４－（２－｛２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル｝－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（２００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（３６７．０３ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（８３．１４ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（２－｛２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル｝－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、７８．０％）を黄色の固体として得た。

【１１３９】

２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－１－｛２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル｝エタン－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－（２－｛［４－（２－｛２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル｝－２－オキソエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の２，２，２－トリフルオロエタン－１－オール（１０ｍＬ）溶液を、ＭＷ下１２０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ、移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂ～２７％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ、ＲＴ１（分）：６．７；実行回数：２回）によって精製して、２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－１－｛２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル｝エタン－１－オン（７９．７０ｍｇ、５６．７％）を灰色の固体として得た。

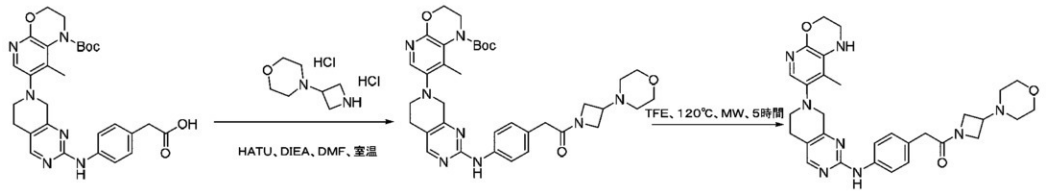
【１１４０】

ＨＰＬＣ純度９９．７６％、３．５７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１４．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，４Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ

，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例１６５　化合物の合成　２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－１－［３－（モルホリン－４－イル）アゼチジン－１－イル］エタン－１－オン

【化１９６】



【１１４１】

）８－メチル－７－｛２－［（４－｛２－［３－（モルホリン－４－イル）アゼチジン－１－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（２００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（３６７．０３ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（８３．１４ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（４－｛２－［３－（モルホリン－４－イル）アゼチジン－１－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、９０．４％）を褐色の固体として得た。

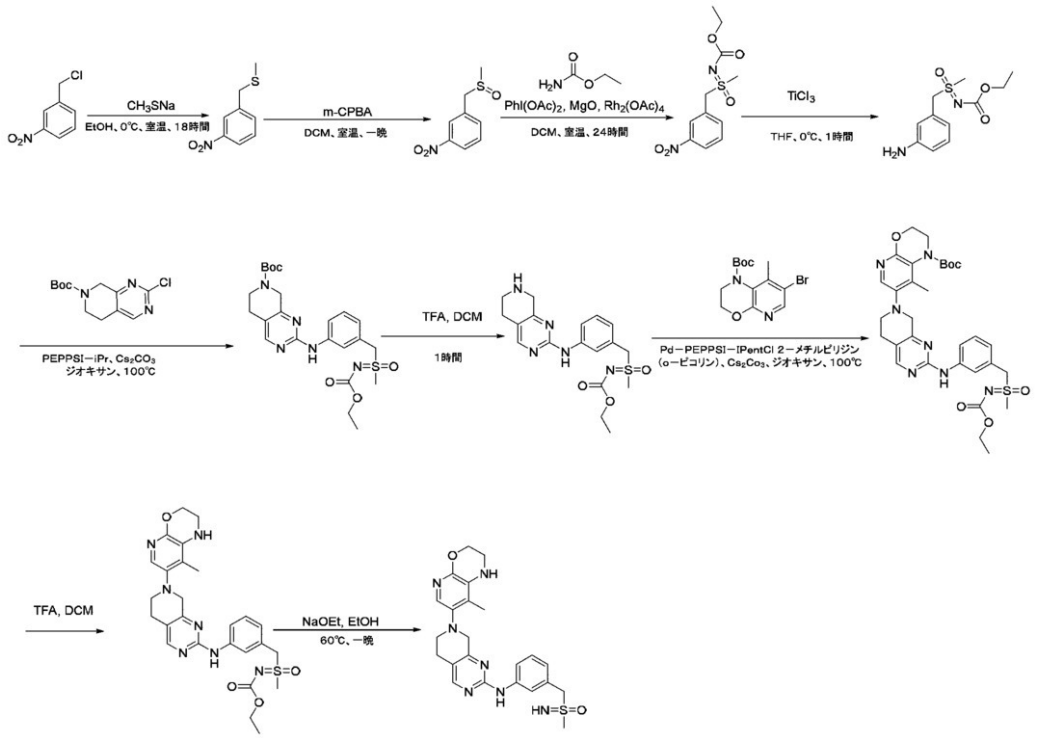
【１１４２】

２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－１－［３－（モルホリン－４－イル）アゼチジン－１－イル］エタン－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（４－｛２－［３－（モルホリン－４－イル）アゼチジン－１－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０．００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の２，２，２－トリフルオロエタン－１－オール（１０ｍＬ）溶液を、１２０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１８％Ｂ～４８％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：０回）によって精製して、２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－１－［３－（モルホリン－４－イル）アゼチジン－１－イル］エタン－１－オン（６７．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、４９．５％、ピンク色の固体、精製生成物）。

【１１４３】
ＨＰＬＣ純度９９．３０％、３．０７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５５７．３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｓ，３Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，３Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝９．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，４Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．１，６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．２９（ｓ，４Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

実施例１６８　化合物の合成　イミノ（メチル）（３－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンジル）－１６－スルファノン

【化１９７】



【１１４４】
１－［（メチルスルファニル）メチル］－３－ニトロベンゼン：１－（クロロメチル）－３－ニトロベンゼン（５ｇ、２７．６８ｍｍｏｌ）及び（メチルスルファニル）ナトリウム（３ｇ、４０．６６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、１－［（メチルスルファニル）メチル］－３－ニトロベンゼン（４．７０ｇ、粗生成物）を白色の固体として得た。

【１１４５】
１－（メタンスルフィニルメチル）－３－ニトロベンゼン：１－［（メチルスルファニル）メチル］－３－ニトロベンゼン（９．５０ｇ、４９．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）撹拌溶液に、ｍＣＰＢＡ（８．９５ｇ、４９．２６ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、ゆっくりと０℃で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２日間撹拌した。得られた混合物に水を添加した。次いで、飽和$Na_2S_2O_3$を添加し、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中１００％ＥｔＯＡｃ

で溶出するシリカゲルカラムによって精製して、１－（メタンスルフィニルメチル）－３－ニトロベンゼン（５．７０ｇ、５５．８％）を白黄色の固体として得た。

【１１４６】

エチル（メチル（３－ニトロベンジル）（オキソ）－１６－スルファニリデン）カルバメート：１－（メタンスルフィニルメチル）－３－ニトロベンゼン（１ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、カルバミン酸エチル（０．６４ｇ、６．７８ｍｍｏｌ）、ヨードベンゼンジアセテート（６．１３ｇ、１８．０７ｍｍｏｌ）、$Rh_2(OAc)_4$（０．１１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＭｇＯ（０．３８ｇ、９．０３ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で一晩撹拌した。残渣を、ＰＥ中７５％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、エチル（メチル（３－ニトロベンジル）（オキソ）－スルファニリデン）カルバメート（１．２０ｇ、９６．２％）を緑色の油として得た。

【１１４７】

エチル（３－アミノベンジル）（メチル）（オキソ）－１６－スルファニリデン）カルバメート：エチル（メチル（３－ニトロベンジル）（オキソ）－１６－スルファニリデン）カルバメート（１．５０ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴｉＣｌ３（２Ｎ　ＨＣｌ中１５～２０％ｗ／ｖ溶液）（３０ｍＬ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、次いでＮａＯＨ（１　ｏＩ／Ｌ）を添加してｐＨを１０に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、エチルエチル（（３－アミノベンジル）（メチル）（オキソ）－スルファニリデン）カルバミメート（９００ｍｇ、６４．０％）を白色の油として得た。

【１１４８】

ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－（（Ｎ－（エトキシカルボニル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）メチル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート：ｅエチル（エチル（（３－アミノベンジル）（メチル）（オキソ）－スルファニリデン）カルバメート（８００ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８４１．８４ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ（１９３．０３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３０５０．７２ｍｇ、８．９０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。残渣を、ＰＥ中１００％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、水中８０％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって再精製してｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－（（Ｎ－（エトキシカルボニル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）メチル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（４１０ｍｇ、２７．３％）を白色の固体として得た。

【１１４９】

エチルＮ－［メチル（オキソ）｛［３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝－６－スルファニリデン］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－（（Ｎ－（エトキシカルボニル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）メチル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（３９０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$でＰＨ＝１０に調整し、ＤＣＭで抽出した（３×５０ｍＬ）。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中７０％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラム

によって精製して、メチルＮ－［メチル（オキソ）｛［３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝－６－スルファニリデン］カルバメート（１５０ｍｇ、４８．７％）を黄色の固体として得た。

【１１５０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（｛［（エトキシカルボニル）イミノ］（メチル）オキソ－６－スルファニル｝メチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：エチルＮ－［メチル（オキソ）｛［３－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝－６－スルファニリデン］カルバメート（１３０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１０９．８８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ（２０．６４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３２６．２６ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2下、１００℃で一晩撹拌した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、ＰＥ中１００％ＥｔＯＡｃで溶出して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（｛［（エトキシカルボニル）イミノ］（メチル）オキソ－６－スルファニル｝メチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、６７．４）を黄色の固体として得た。

【１１５１】

エチルＮ－［メチル（｛３－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メチル）オキソ－６－スルファニリデン］カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－（｛［（エトキシカルボニル）イミノ］（メチル）オキソ－６－スルファニル｝メチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．８０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．６０ｍＬ）をN_2雰囲気下、少量ずつ０℃で添加した。得られた混合物をN_2下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、次いで$NaHCO_3$を添加し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中３０％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、エチルＮ－［メチル（｛３－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メチル）オキソ－６－スルファニリデン］カルバメート（３５ｍｇ、１９．４％）を黄色の固体として得た。

【１１５２】

イミノ（メチル）（３－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンジル）－１６－スルファノン：エチルＮ－［メチル（｛３－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メチル）オキソ－６－スルファニリデン］カルバメート（１００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３ｍｌ）撹拌溶液に、ＥｔＯＮａ／ＥｔＯＨ（ｗ／ｗ　２１％）（０．１７ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ０℃で加えた。得られた混合物をN_2下、６０℃で４８時間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、イミノ（メチル）（３－（（７－（８－メチル－２，３－

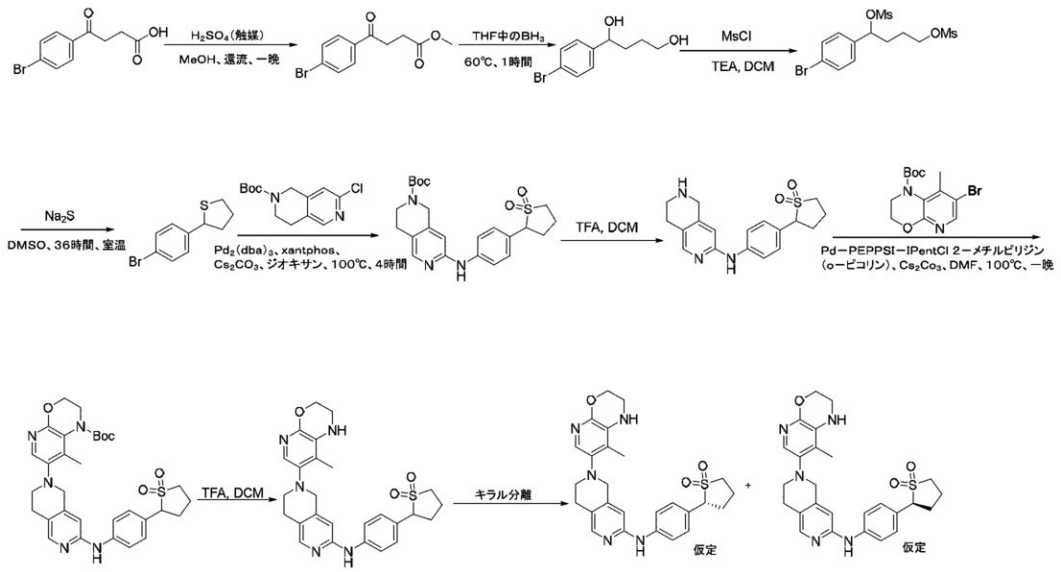
ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンジル）－１６－スルファノン（１５．７０ｍｇ、４９．２％）を白色の固体として得た。

【１１５３】

ＨＰＬＣ：純度９５．０２％、２．２８０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６６．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．５６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．３７－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，５Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１６９及び１７０化合物の合成（Ｒ）－２－（４－（（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）テトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド及び（Ｓ）－２－（４－（（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）テトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド

【化１９８】



【１１５４】

メチル４－（４－ブロモフェニル）－４－オキソブタノエート：４－（４－ブロモフェニル）－４－オキソブタン酸（９ｇ、３３．２６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１８０ｍＬ）撹拌溶液に、H_2SO_4（９ｍＬ、１０８．００ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で滴下した。

【１１５５】

得られた混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮して、メチル４－（４－ブロモフェニル）－４－オキソブタノアート（９ｇ、粗生成物）を白色の固体として得た。

【１１５６】

１－（４－ブロモフェニル）ブタン－１，４－ジオール：メチルメチル４－（４－ブロモフェニル）－４－オキソブタノアート（４．８０ｇ、１６．６４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）中BH_3溶液をN_2雰囲気下、６０℃で４時間撹拌した。反応物をＭｅＯＨによってクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣（前のバッチを含む）を、ＰＥ中４０％ＥＡで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、１－（４－ブロモ

フェニル）ブタン－１，４－ジオール（８ｇ、９６．１１％）を白色の固体として得た。
【１１５７】
１－（４－ブロモフェニル）－４－（メタンスルホニルオキシ）ブチルメタンスルホネート：１－（４－ブロモフェニル）ブタン－１，４－ジオール（６ｇ、２４．４８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２８．３５ｍＬ、１９５．８３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２０ｍｌ）撹拌溶液に、ＭｓＣｌ（９．９７ｍｌ、１２２．３９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、２５℃で一晩撹拌した。反応物をH_2Oでクエンチし、ＤＣＭで抽出して、１－（４－ブロモフェニル）－４－（メタンスルホニルオキシ）ブチルメタンスルホネート（７ｇ、粗生成物）を無色の固体として得た。
【１１５８】
２－（４－ブロモフェニル）テトラヒドロチオフェン：１－（４－ブロモフェニル）－４－（メタンスルホニルオキシ）ブチルメタンスルホネート（７ｇ、１２．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２００ｍｌ）撹拌溶液に、硫化ナトリウム（５．０２ｇ、６１．０５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、２５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を氷冷水に注ぎ、ＥＡで抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中の３０％ＥＡで溶出した先のバッチと共にシリカゲルカラムによって精製して、２－（４－ブロモフェニル）テトラヒドロチオフェン（３．７０ｇ、８７．６０％）を黄色の固体として得た。
【１１５９】
ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－（（４－（１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－２－イル）フェニル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－（４－（（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）テトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド（８００ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４溶液（５ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（２５９７．２３ｍｇ、７．５７ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３４０．９５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１９３．１８ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中９０％ＥＡで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－（（４－（１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－２－イル）フェニル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（７００ｍｇ、３８．１２％）を黄色の固体として得た。
【１１６０】
２－（４－（（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）テトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド：ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－（（４－（１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－２－イル）フェニル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６９０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中２８％ＡＣＮ（０．５ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3）で溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、２－（４－（（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）テトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド（３９０ｍｇ、７３．２９％

）を黄色の固体として得た。
【１１６１】
ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－（（４－（１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－２－イル）フェニル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－｛４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル｝－１ラムダ６－チオラン－１，１－ジオン（３５０ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４４２．７５ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍｌ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（６３８．７０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８２．３５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を氷冷水に注いだ。溶液をＥＡで抽出した。合わせた有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－（（４－（１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－２－イル）フェニル）アミノ）－３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２９０ｍｇ、２８．４４％）を黄色の固体として得た。
【１１６２】
２－（４－（（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）テトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド：ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（１，１－ジオキソ－１ラムダ６－チオラン－２－イル）フェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２８０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中２０％ＡＣＮ（０．５ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3）で溶出するＣ１８フラッシュカラムによって精製して、２－（４－（（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）テトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド（１１０ｍｇ、４７．２９％）を黄色の油状物として得た。
【１１６３】
（Ｒ）－２－（４－（（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）テトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド及び２－（４－（（６－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）フェニル）テトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド：（１１０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、以下の条件で分取キラルＨＰＬＣ（カラム：（Ｒ，Ｒ）ＷＨＥＬＫ－Ｏ１　４．６×５０ｍｍ、３．５μｍ、移動相Ａ：ＭｔＢＥ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝５０：５０、流速：１ｍＬ／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ、注入量：５μＬ／ｍＬ）によって精製して、異性体－１（２７．３０ｍｇ、４９．５９％）を白色の固体として、及び異性体－２（２３．８０ｍｇ、４３．２７％）を白色の固体として得た。
実施例１６９（立体化学を仮定）：
【１１６４】
ＨＰＬＣ純度９９．９３％、２．１７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９２．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：８．９６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．１８（ｍ，３Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．３Ｈｚ，３Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．４６－２．０５（ｍ，４Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

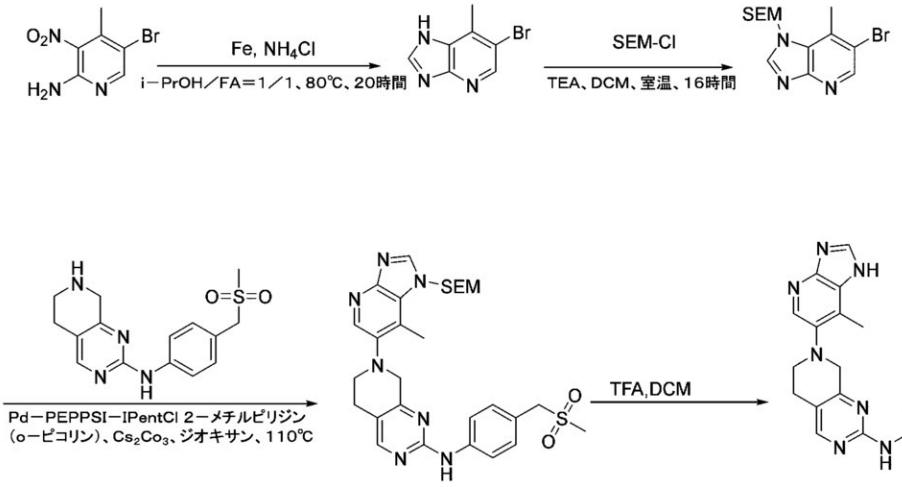
実施例１７０（立体化学を仮定）：

【１１６５】

ＨＰＬＣ純度９９．８４％、２．１５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９２．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：８．９６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．１８（ｍ，３Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．３Ｈｚ，３Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．４６－２．０５（ｍ，４Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例１７１：化合物の合成　Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化１９９】



【１１６６】

６－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン：５－ブロモ－４－メチル－３－ニトロピリジン－２－アミン（２ｇ、８．４５ｍｍｏｌ）のギ酸（５０ｍＬ）及びｉ－ＰｒＯＨ（５０ｍＬ）撹拌溶液に、NH_4Cl（４．７６ｇ、８４．４７ｍｍｏｌ）及びＦｅ（４．９８ｇ、８４．４７ｍｍｏｌ）を少量ずつ室温で添加した。８０℃で２時間撹拌した後固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（１．１０ｇ、６０．１３％）。

【１１６７】

６－ブロモ－７－メチル－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン：６－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（１ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）及び［２－（クロロメトキシ）エチル］トリメチルシラン（８６７．７５ｍｇ、５．１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＮａＨ（１８．７０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を少量ずつ０℃で添加した。室温で１６時間撹拌した後反応物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃによって抽出した。有機層を合わせて、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ

（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－ブロモ－７－メチル－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（９２０ｍｇ、５６．０４％）。

【１１６８】

Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－（７－メチル－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：６－ブロモ－７－メチル－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（３１３．９９ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及びＮ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（１２．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３９．６２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６１４．５７ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１０５℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１０）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－（７－メチル－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２６０ｍｇ、４８．８４％）。

【１１６９】

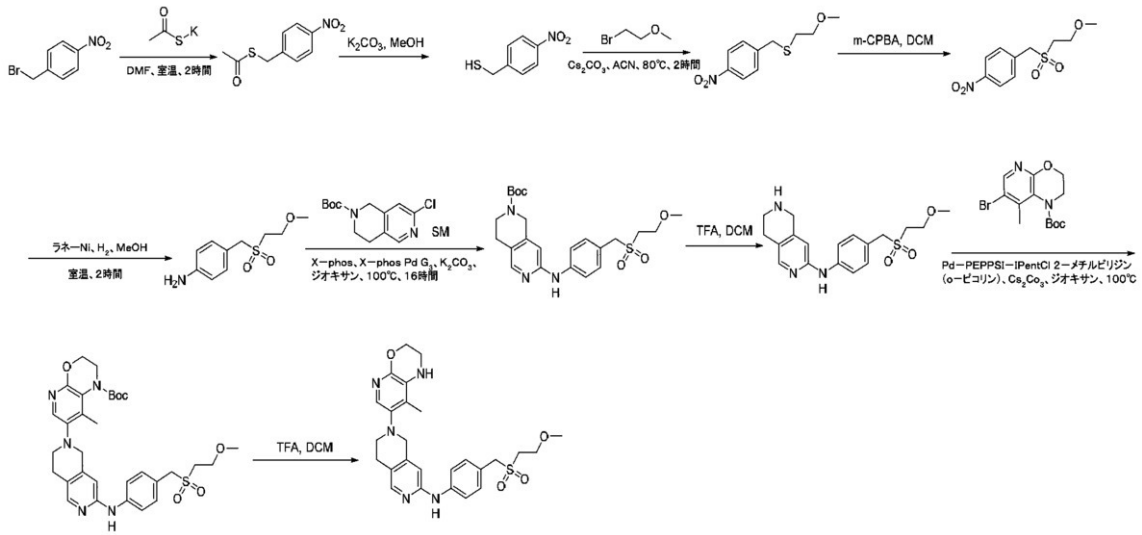
Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－（７－メチル－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２６０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３ｍＬ）撹拌溶液に少量ずつ０℃で。窒素雰囲気下、０℃で１時間撹拌した後得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ；５μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で１８％Ｂ～４８％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：１回；により精製し、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２２．９０ｍｇ、１１．２５％）。

【１１７０】

ＨＰＬＣ：９６．６３％、２．４８分、Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４５０．０５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１２．７４（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｂｓ，５Ｈ），２．８７（ｂｓ，５Ｈ）。

実施例１７２：化合物の合成　Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン

【化２００】



【１１７１】

１－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エタン－１－オン：１－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゼン（１０ｇ、４３．９７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）撹拌溶液に、１－（ポタシオスルファニル）エタン－１－オン（６．３４ｇ、５２．７７ｍｍｏｌ）を少量ずつ室温で添加した。２５℃で１６時間撹拌した後反応物を氷／水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、１－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エタン－１－オン（９．１ｇ、９７．６５％、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【１１７２】

（４－ニトロフェニル）メタンチオール：１－｛［（４－ニトロフェニル）メチル］スルファニル｝エタン－１－オン（９．１ｇ、４５．９８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４０ｍＬ）撹拌溶液に、塩化アセチル（４ｍｌ）を少量ずつ室温で添加した。３０℃で１６時間撹拌した後得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（４－ニトロフェニル）メタンチオール（６．５０ｇ、８２．９８％）。

【１１７３】

１－｛［（２－メトキシエチル）スルファニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン：（４－ニトロフェニル）メタンチオール（１．１ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２－メトキシエタン（１．１３ｇ、７．７５ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、Cs_2CO_3（４．４３ｇ、１２．９１ｍｍｏｌ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－｛［（２－メトキシエチル）スルファニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン（７８０ｍｇ、５２．９２％）。

【１１７４】

１－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］－４－ニトロベンゼン：１－｛［（２－メトキシエチル）スルファニル］メチル｝－４－ニトロベンゼン（７７０ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２ｍＬ）撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（２４５１ｍｇ、１３．４９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］－４－ニトロベンゼン（７５０ｍｇ、８４．７１％）。

【１１７５】

４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］アニリン：１－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］－４－ニトロベンゼン（７００ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（２７６．６３ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した後固体を濾別し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］アニリン（５５０ｍｇ、８７．７７％、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【１１７６】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）及び４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］アニリン（３０７．２６ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（８．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｘ－ＰＨＯＳ（１０９．８３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（９７．５１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３１７．７３ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３９０ｍｇ、７６．４０％）。

【１１７７】

Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３８０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（３１０ｍｇ、９１．５５％、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【１１７８】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（３００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（８ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３１．９３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４９５．３５ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ、５０．２０％）。

【１１７９】

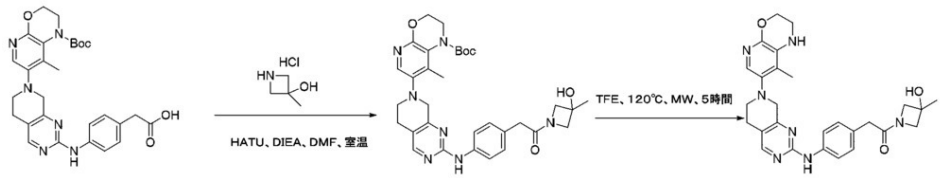
Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：３回）によって精製して、Ｎ－｛４－［（２－メトキシエタンスルホニル）メチル］フェニル｝－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（９７．１０ｍｇ、５３．６３％）。

【１１８０】

ＨＰＬＣ：９８．１１％、３．８４分、Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝５１０．１５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：８．９９（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，３Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２４（ｍ，７Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ）。

実施例１７３　化合物の合成　１－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン

【化２０１】



【１１８１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及び３－メチルアゼチジン－３－オール塩酸塩（９３．６０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２８７．９７ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１４６．７８ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、８６．８０％）。

【１１８２】

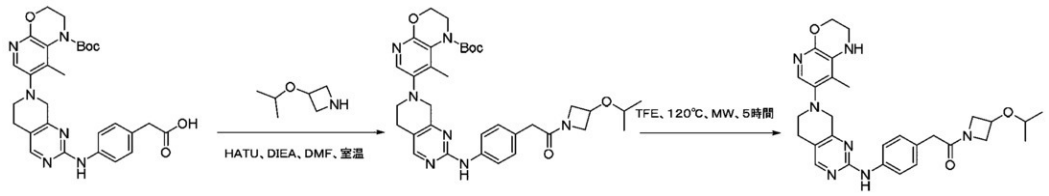
１－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（１０ｍＬ）溶液をマイクロ波雰囲気下、１２０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂから５０％Ｂ、５０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：１回）によって精製して、１－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン（１７．７０ｍｇ、１１．４０％）。

【１１８３】

ＨＰＬＣ：９５．５７％、３．５１分、Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝５０２．３０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．６３（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．７４－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ）。

実施例１７４：化合物の合成　２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－１－［３－（プロパン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル］エタン－１－オン

【化２０２】



【１１８４】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（４－｛２－オキソ－２－［３－（プロパン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル］エチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（２００ｍｇ、０．３６ｍｍ

ｏｌ）及び３－（プロパン－２－イルオキシ）アゼチジン塩酸塩（１１４．８４ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．００ｍｌ）撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２８７．９７ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１４６．７８ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（４－｛２－オキソ－２－［３－（プロパン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル］エチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、７６．９７％）。

【１１８５】

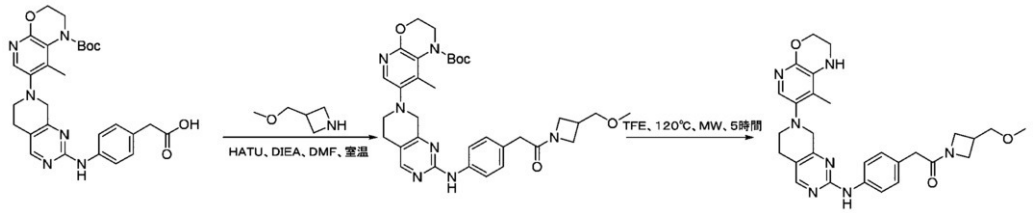
２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－１－［３－（プロパン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル］エタン－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－｛２－［（４－｛２－オキソ－２－［３－（プロパン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル］エチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（１０ｍＬ）溶液をマイクロ波雰囲気下、１２０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤカラム、１９×１００ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂ～６０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：２回）によって精製して、２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝－１－［３－（プロパン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル］エタン－１－オン（５９．００ｍｇ、４２．２４％）。

【１１８６】

ＨＰＬＣ：９９．１７％、４．３７分、Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝５３０．３５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．４０－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，３Ｈ），３．６６－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），３．０６（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６Ｈ）。

実施例１７５　化合物の合成　１－［３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル］－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン

【化２０３】



【１１８７】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛２－［３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及び３－（メトキシメチル）アゼチジン塩酸塩（１０４．２２ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍｌ）撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２８７．９７ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１４６．７８ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛２－［（４－｛２－［３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、８２．００％）。

【１１８８】

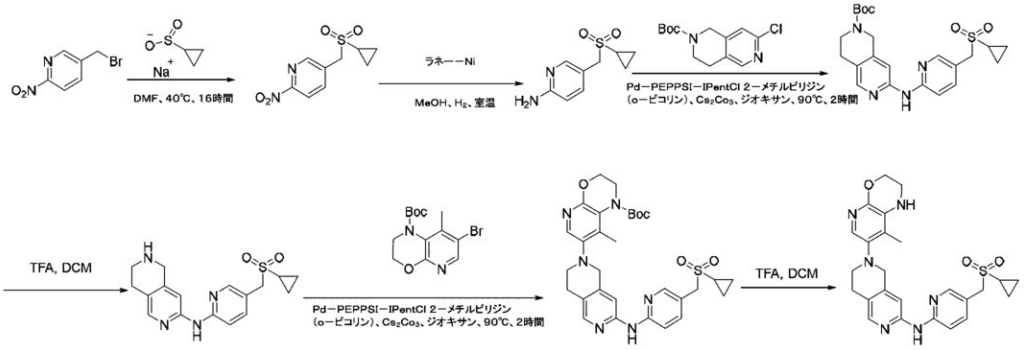
１－［３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル］－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン：７－｛２－［（４－｛２－［３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）アミノ］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＴＦＥ（１０ｍｌ）溶液を、ＭＷ下１２０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤカラム、１９×１００ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂ～６０％Ｂ、６０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：４回）によって精製して、１Ｎ－［３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル］－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン（７７．７ｍｇ、５０．５９％）。

【１１８９】

ＨＰＬＣ：９９．０３％、３．９１分、Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝５１６．２５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．４７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，３Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４２（ｓ，４Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．０，６．３Ｈｚ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１７６：化合物の合成　Ｎ－｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン

【化２０４】



【１１９０】

５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－２－ニトロピリジン：５－（ブロモメチル）－２－ニトロピリジン（１ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、シクロプロパンスルフィン酸ナトリウム（１．２１ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、６５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１００）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－２－ニトロピリジン（９８０ｍｇ、８９．４０％）。

【１１９１】

５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－アミン：５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］－２－ニトロピリジン（９８０ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、ラネーＮｉ（４１５．０２ｍｇ、４．６０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した後得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－アミン（７１０ｍｇ、８２．４５％、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【１１９２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）及び５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－アミン（２８２．５１ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（１０．００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（９６．７５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７５０．４１ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００ｍｇ、８０．６１％）。

【１１９３】

Ｎ－｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。室温で１時間撹拌した後混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ［７］に塩基性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ

－｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（３００ｍｇ、９７．８４％、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【１１９４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２９７．４７ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３３．２１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５１５．１６ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製してｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４０ｍｇ、５１．４２％）。

【１１９５】

Ｎ－｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［７－（｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を少量ずつ室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：４回）によって精製して、Ｎ－｛５－［（シクロプロパンスルホニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（９１．６ｍｇ、５１．６３％）を得た。

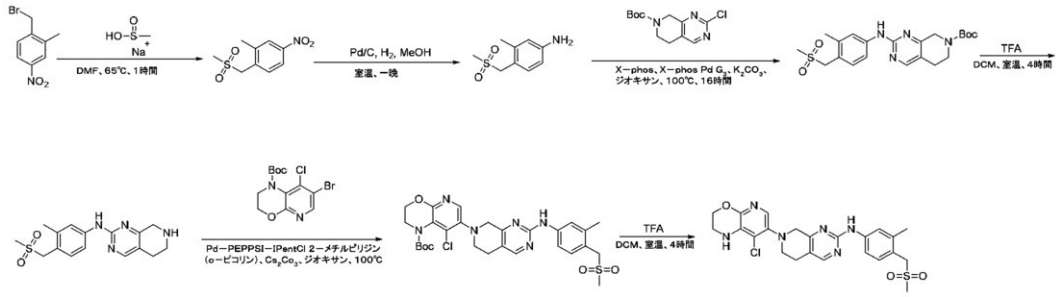
【１１９６】

ＨＰＬＣ：９９．５６％、３．３５分、Ｍ／Ｓ：ｍ／ｚ＝４９３．１０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．７２（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．２５（ｓ，２Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６４－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｄｔ，Ｊ＝７．１，３．３Ｈｚ，２Ｈ），０．９５－０．８４（ｍ，２Ｈ）

実施例１７７化合物の合成７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミ

ン

【化２０５】



【１１９７】

１－（メタンスルホニルメチル）－２－メチル－４－ニトロベンゼン：１－（ブロモメチル）－２－メチル－４－ニトロベンゼン（１ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌混合物に、メタンスルフィン酸ナトリウム（０．４５ｇ、４．１３ｍｍｏｌ、０．８３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、６５℃で３時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（メタンスルホニルメチル）－２－メチル－４－ニトロベンゼン（８６０ｍｇ、９０．７％）。

【１１９８】

４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルアニリン：１－（メタンスルホニルメチル）－２－メチル－４－ニトロベンゼン（８２０ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ／Ｃ（８２０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ及びＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルアニリン（７３０ｍｇ、９９．５％）。

【１１９９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルアニリン（６４０ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１１２０ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（７ｍＬ）撹拌混合物に、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２７８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルｐ－２－マイナス２－３－イソプロピルビフェニル（１５６ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（９０６ｍｇ、６．２３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレートをオフホワイトの固体（１．３ｇ、９４．７％）。

【１２００】

Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（４ｍＬ）を０℃で添加した。得られた混

合物を窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、３０分間で４０％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９００ｍｇ、９７．５％）。

【１２０１】

ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍｌ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４０５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、３０分間で４５％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、３６．５％）。

【１２０２】

７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４（ｍｅｔｈａｎｅｓｕｌｆｏｎｙｌｍｅｔｈイル）－３－メチルフェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－クロロ－７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（０．３ｍＬ）を０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１．５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２３％～５３％、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：１回）によって精製して、７－｛８－クロロ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１２．３ｍｇ、１４．８％）。

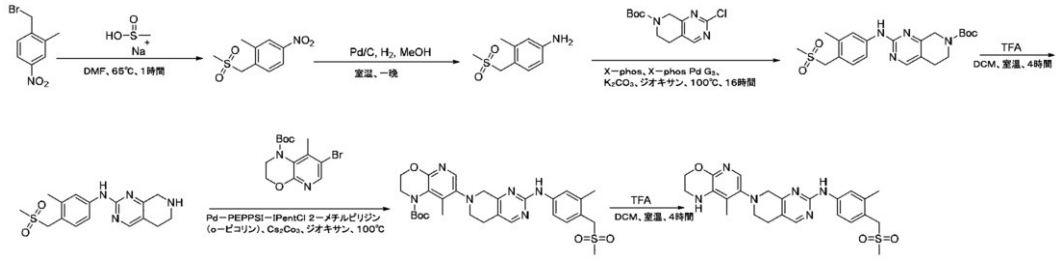
【１２０３】

ＨＰＬＣ：純度９９．８６％、４．６０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．５５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）

実施例１７７及び１７８：化合物の合成　Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３

－メチルフェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化２０６】



【１２０４】

１－（メタンスルホニルメチル）－２－メチル－４－ニトロベンゼン：１－（ブロモメチル）－２－メチル－４－ニトロベンゼン（１ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌混合物に、メタンスルフィン酸ナトリウム（０．４５ｇ、４．１３ｍｍｏｌ、０．８３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、６５℃で３時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（メタンスルホニルメチル）－２－メチル－４－ニトロベンゼン（８６０ｍｇ、９０．７％）。

【１２０５】

４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルアニリン：１－（メタンスルホニルメチル）－２－メチル－４－ニトロベンゼン（８２０ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）撹拌混合物に、Ｐｄ／Ｃ（８２０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ及びＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルアニリン（７３０ｍｇ、９９．５％）。

【１２０６】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルアニリン（６４０ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１１２０ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（７ｍＬ）撹拌混合物に、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２７８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルｐ－２－マイナス２－３－イソプロピルビフェニル（１５６ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（９０６ｍｇ、６．２３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．３ｇ、９４．７％）。

【１２０７】

Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、２．７２ｍｍｏｌ

）のＤＣＭ（１２ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（４ｍＬ）を０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、３０分間で４０％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９００ｍｇ、９７．５％）。

【１２０８】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４５ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍｌ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４０５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、２０分間で４０％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、３７．６％）。

【１２０９】

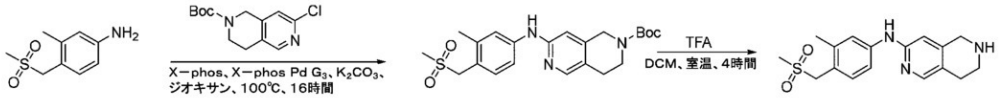
Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（０．３ｍＬ）を０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１．５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝９～１０に塩基性化した。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ；５μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２３％～５０％、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：１回）によって精製して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１５．４ｍｇ、１８．２％）。

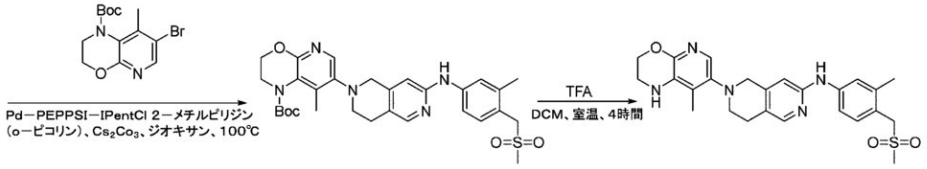
【１２１０】

ＨＰＬＣ：純度９７．０２％、３．９２分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）９．５５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，４Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）

実施例１７９：化合物の合成　Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン

【化２０７】





【１２１１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート：４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルアニリン（５００ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（７９３ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）のジオキサン－１，４（６ｍＬ）撹拌混合物に、メタンスルホナート（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（２１５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルｐ－２－マイナス２－３－イソプロピルビフェニル（１２１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（７００ｍｇ、４．８２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（８５０ｍｇ、８１．２％）。

【１２１２】

Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－カルボキシレート（８３０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝９に塩基性化した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（６３０ｍｇ、９７．３％）。

【１２１３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボ

キシレート：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（３００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３６８ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍｌ）撹拌混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（７８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６０８ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、３０分間で４５％～５０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ、４６．０％）。

【１２１４】

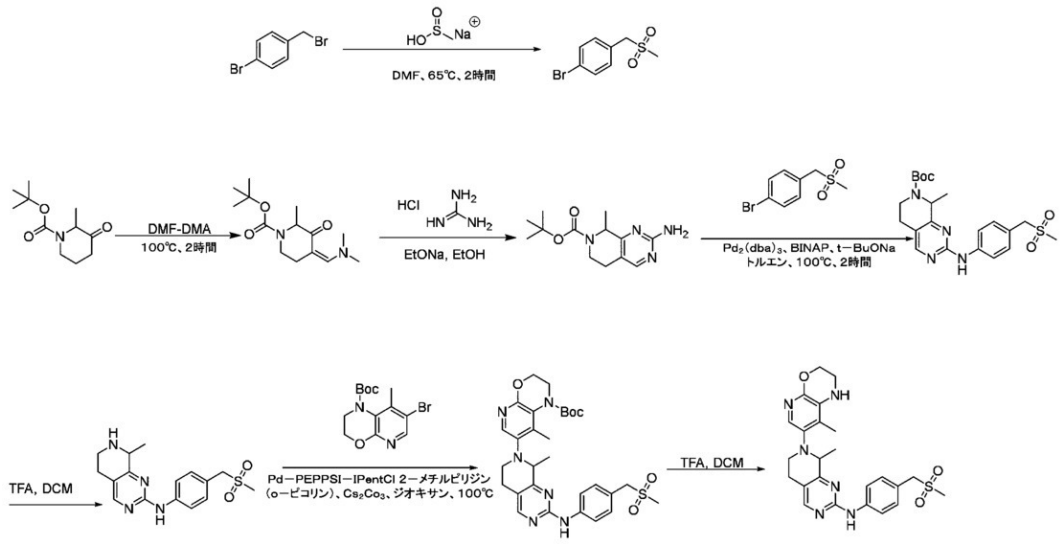
Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－｛［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］アミノ｝－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－２－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）撹拌混合物に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１．５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝９に塩基性化した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。粗生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ；５μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２３％～５０％、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：１回）によって精製して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）－３－メチルフェニル］－６－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン－３－アミン（２２．７０ｍｇ、１５．８％）。

【１２１５】

ＨＰＬＣ：純度９９．３３％、４．４９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　８．８８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），５．５０（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．３１－３．２５（ｂｓ，２Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例１８０：化合物の合成　Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－８－メチル－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン

【化２０８】



【１２１６】

１－ブロモ－４－（メタンスルホニルメチル）ベンゼン：１－ブロモ－４－（ブロモメチル）ベンゼン（２ｇ、７．６０ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム（１．５７ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、得られた混合物を６５℃で更に２時間撹拌した。反応物を室温でH_2Oの添加によってクエンチし、ＥＡによって抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、１－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）ベンゾニトリル（１．８ｇ、９５．０％）。

【１２１７】

ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｚ）－４－［（ジメチルアミノ）メチリデン］－２－メチル－３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ－ＤＭＡ（１５ｍｌ）撹拌混合物に、窒素雰囲気下、２５℃で。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡ：ＰＥ＝６０：４０で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｚ）－４－［（ジメチルアミノ）メチリデン］－２－メチル－３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、５０．２％）を得た。

【１２１８】

ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｚ）－４－［（ジメチルアミノ）メチリデン］－２－メチル－３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）及びグアニジン塩酸塩（１６１．８１ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５ｍｌ）撹拌混合物に、ＥｔＯＮａ／ＥｔＯＨ（ｗ／ｗ　２１％）（１４４９．０６ｍｇ、４．４７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、少量ずつ２５℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、４５℃で２０分間、７０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５：９５で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２６０ｍｇ、８３．１％）を灰色の溶液として得た。

【１２１９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－８－

メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－４－（メタンスルホニルメチル）ベンゼン（２８２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍｌ）撹拌溶液に、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（７０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、［２’－（ジフェニルホスファニル）－［１，１’－ビナフタレン］－２－イル］ジフェニルホスファン（９６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１４６ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中７０％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、水中４５％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって再精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５１２ｍｇ、７７．３％）を得た。

【１２２０】

Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍｌ）をN_2雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、飽和$NaHCO_3$でＰＨ＝１０に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３３３ｍｇ、１００％）。

【１２２１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（５１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCS_2CO_3（５８９ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３７ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１３０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ中３０％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、水中３０％ＡＣＮで溶出するＣ１８フラッシュカラムによって再精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（４８ｍｇ、１４．１％）。

【１２２２】

Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－８－メチル－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－

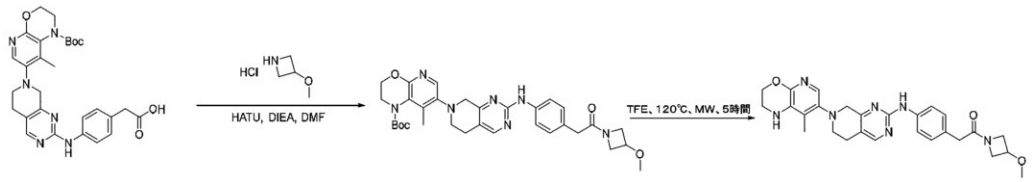
（２－｛［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－８－メチル－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）をN_2雰囲気下、少量ずつ室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、飽和$NaHCO_3$でＰＨ＝１０に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．０５％NH_4OH）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２３％Ｂ～５３％Ｂ、５３％Ｂ、波長：２５４ｎｍ、ＲＴ１（分）：７；実行回数：１回）によって精製して、Ｎ－［４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－８－メチル－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４．６０ｍｇ、１４．３％）を得た。

【１２２３】

ＨＰＬＣ：９７．７２％純度、３．９５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$　^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　８．２４（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），４．３７－４．２６（ｍ，４Ｈ），４．２４（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．６７（ｍ，５Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例１８１：化合物の合成　１－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン

【化２０９】



【１２２４】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：３－メトキシアゼチジン塩酸塩（６２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍｌ）のＤＩＥＡ（０．２９ｍｌ、１．６０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１０分間撹拌した。次いで、２－｛４－［（７－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝酢酸（１８０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２５７ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、少しずつ室温で加えた。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中１５％ＥｔＯＨで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）

－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７６ｍｇ、８９．３％）。

【１２２５】

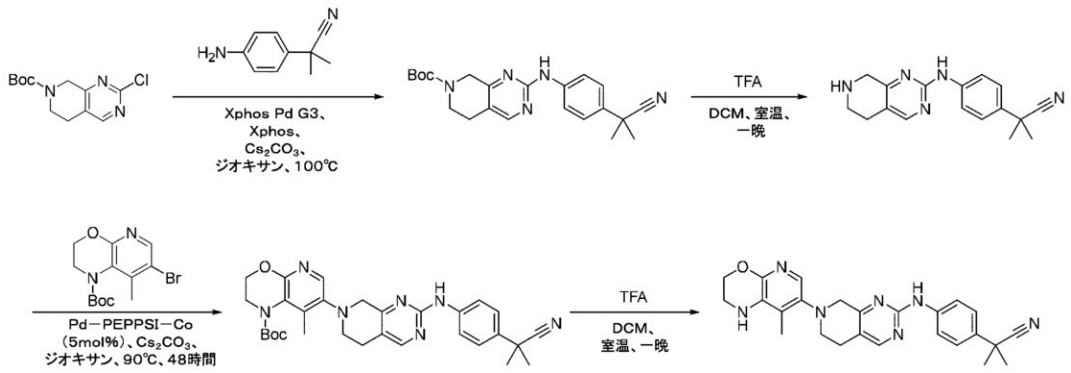
１－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［２－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、ＴＦＥ（５ｍｌ）をN_2雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下、ＭＷ下１２０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣ：Ｈａｌｏ　Ｃ１８　４．６×１００ｍｍ、２．７ｕｍ、カラムオーブン：４０℃、溶媒Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、溶媒Ｂ：ＡＣＮ／０．０５％ＴＦＡ、流速：１．５ｍＬ／分、勾配：８分間で１０％Ｂ～９５％Ｂ、２分間保持、２５４ｎｍによって精製して、１－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝エタン－１－オン（６１．５０ｍｇ、４９．０％）。

【１２２６】

ＨＰＬＣ：純度９８．３６％、３．８１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．４７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，２Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．３７－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．４，６．９，４．０Ｈｚ，３Ｈ），４．０６－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｓ，４Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）

実施例１８２：２－メチル－２－（４－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）プロパンニトリル

【化２１０】



【１２２７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（４－（２－シアノプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート：

バイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－（４－アミノフェニル）－２－メチルプロパンニトリル（８９ｍｇ、０．５５６ｍｍｏｌ、１．５０当量）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１６．５ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、０．０５当量）、Ｘｐｈｏｓ（１８．６ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、０．１０当量）、炭酸カリウム（１０２ｍｇ、０．７４１ｍｍｏｌ、２．００当量）及びジオキサン（１．００ｍＬ、１０．００Ｖ）を添加した。混合物をＡｒ下で２時間１１０℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル２－（（４－（２－シアノプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（１２５ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ、８６％）。

【１２２８】

２－メチル－２－（４－（（５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）プロパンニトリル：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（１－シアノ－１－メチルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１２５ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（２．００ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を除去した。残渣をＥｔＯＡｃに溶解した。溶液を$NaHCO_3$で中和し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物２－メチル－２－（４－（（５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）プロパンニトリル（８５ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ、９１％）を得た。

【１２２９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－（（４－（２－シアノプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：バイアルに、２－メチル－２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］プロパンニトリル（８９ｍｇ、０．３０４ｍｍｏｌ、１．２５当量）、ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＰＥＰＰＳＩ　ＩＨｅｐｔ－Ｃｌ（１１．８ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、０．０５当量）、炭酸セシウム（１５８ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ、２．００当量）及びジオキサン（１．２０ｍＬ、１５．００Ｖ）を添加した。混合物をN_2下で２０時間１１０℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィーによって直接精製して、所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－（（４－（２－シアノプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、６１％）。

【１２３０】

２－メチル－２－（４－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）プロパンニトリル：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（１－シアノ－１－メチルエチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（２．００ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１５分間撹拌した。混合物を濃縮し、水で希釈した。混合物を$NaHCO_3$で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出し、Na_2S

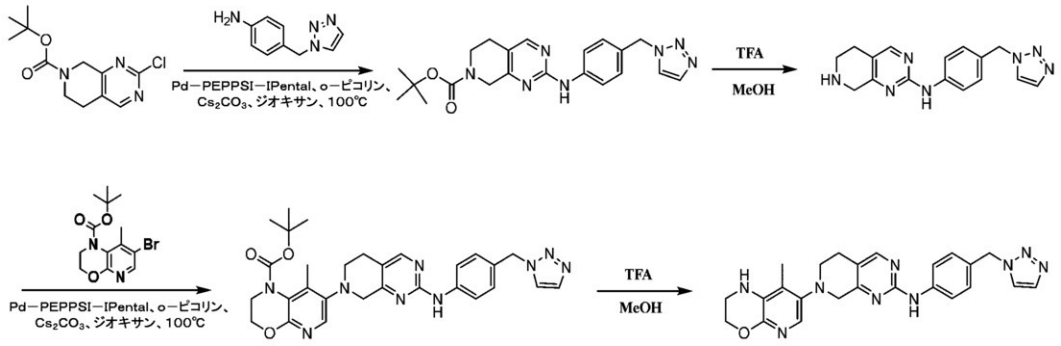
Ｏ$_4$で乾燥させて、濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、生成物２－メチル－２－（４－（（７－（８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）プロパンニトリル（１７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、２６％）。

【１２３１】

ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ－２）：［Ｍ＋Ｈ］$C_{25}H_{28}N_7O$に対する計算値：４４２．２、実測値４４２．２。ＨＰＬＣ（ＨＰＬＣ－２）：０．７３分で９９％純度（２５４ｎｍ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ　９．６４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．５６（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．６５（ｓ，６Ｈ）。

実施例１８３：７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンの合成

【化２１１】



【１２３２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量、４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］アニリン（０．５４ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）懸濁液をアルゴンで５分間脱気し、次いで、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ｉＰｅｎｔ－Ｃｌ　Ｏ－ピコリン（１２６．２３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９００．００ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、収率８５．１％）を淡黄色粉末として得て、次のステップにそのまま使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４０８．２０（Ｍ＋Ｈ）。

【１２３３】

Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレ

ート（９０００．００ｍｇ、２２．０９ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１２６．７７ｍｌ、１６５６．５７ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣をＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解し、混合物を、流速２５ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１　ＮＨ$_4$ＯＨ中アセトニトリルを用いてＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２５０ｍｇ．収率３３．２％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３０８．２０（Ｍ＋Ｈ）。

【１２３４】

Ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００．００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４７．８０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１．１０当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２８．７７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．０５当量）及び炭酸セシウム（４４６．３５ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮した。混合物をＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードし、精製して（水中０．１％ギ酸及びアセトニトリル）ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、収率４７％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５５６．３０（Ｍ＋Ｈ）

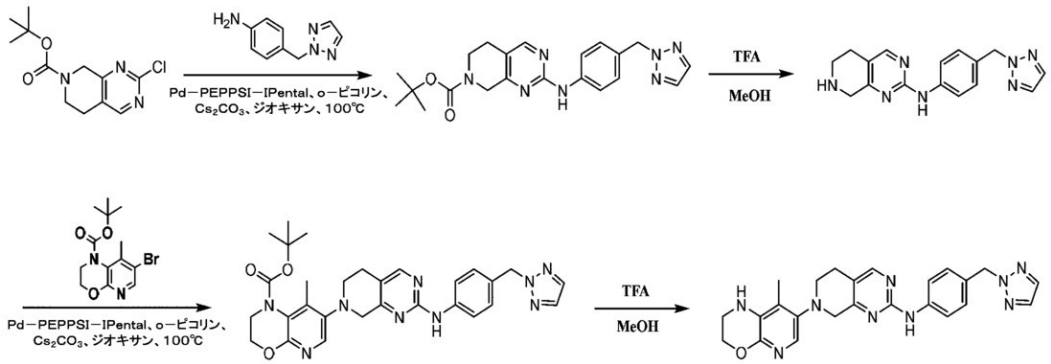
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１７０．００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１．７６ｍｌ、２２．９５ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードして、塩基性条件（水中０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ及びアセトニトリル）で精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンを得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４５６（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．６２（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．２０（ｍ，２Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ

，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）。

【１２３５】

実施例１８５：７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンの合成

【化２１２】



【１２３６】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量、４Ｎ－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］アニリン（０．５４ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いで２－メチルピリジン、｛１，３－ビス［２，６－ビス（ペンタン－３－イル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イリデン｝ジクロロパラジウム（１０９．０２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９００．００ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、収率８５％）を淡黄色粉末として得て、次のステップにそのまま使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４０８（Ｍ＋Ｈ）。

【１２３７】

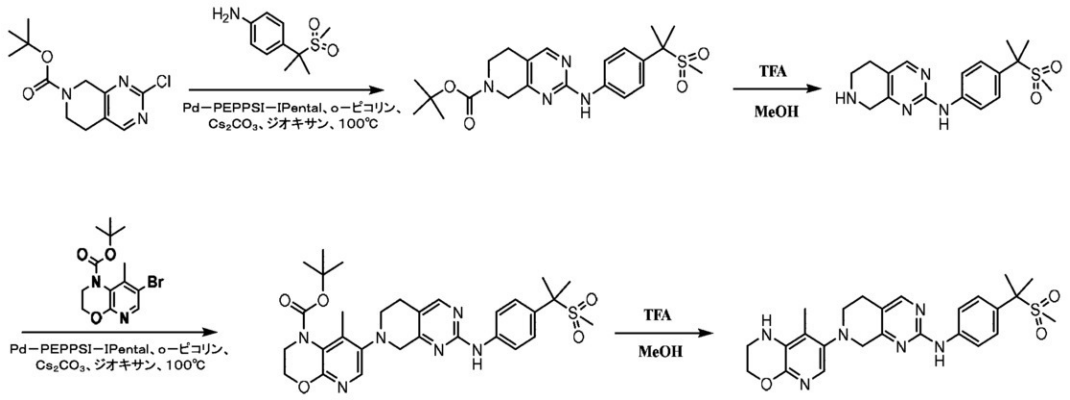
Ｎ－｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００．００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（９．８６ｍｌ、１２８．８４ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣をＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解し、混合物を、流速２５ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１　ＮＨ$_4$ＯＨ中アセトニトリルを用いてＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物Ｎ－｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４７０．００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、収率４４％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３０８（Ｍ＋Ｈ）。

【１２３８】
ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００．００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４７．８０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１．１０当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２８．７７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．０５当量）及び炭酸セシウム（４４６．３５ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮した。混合物をＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードし、塩基性条件（水中０．１％ギ酸及びアセトニトリル）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、収率４４％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５５６（Ｍ＋Ｈ）。

【１２３９】
７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１．６５ｍｌ、２１．６０ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードして、塩基性条件（水中０．１％ＮＨ４ＯＨ及びアセトニトリル）で精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１８．３０ｍｇ、収率１４％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４５６（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．６０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．５５（ｓ，３Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｑ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例１８６：Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンの合成

【化２１３】



【１２４０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量、４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）アニリン（０．６６ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いでＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ｉＨｅｐｔ－ｏ－ピコリン（１０９．０２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９００．００ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ、収率７７％）を淡黄色粉末として得て、次のステップにそのまま使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４４７（Ｍ＋Ｈ）。

【１２４１】

Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９０００．００ｍｇ、２０．１５ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１１５．６７ｍｌ、１５１１．５４ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣をＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解し、混合物、流速２５ｍＬ／分で１４分間で０％～１００％の０．１　NH_4OH中アセトニトリルを用いてＩｎｔｅｒＣｈｉｍ逆相によって精製して、所望の生成物Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１５０ｍｇ、収率２．１％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３４７（Ｍ＋Ｈ）。

【１２４２】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（１５０．００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６４．８８ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．１０当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ－Ｐ

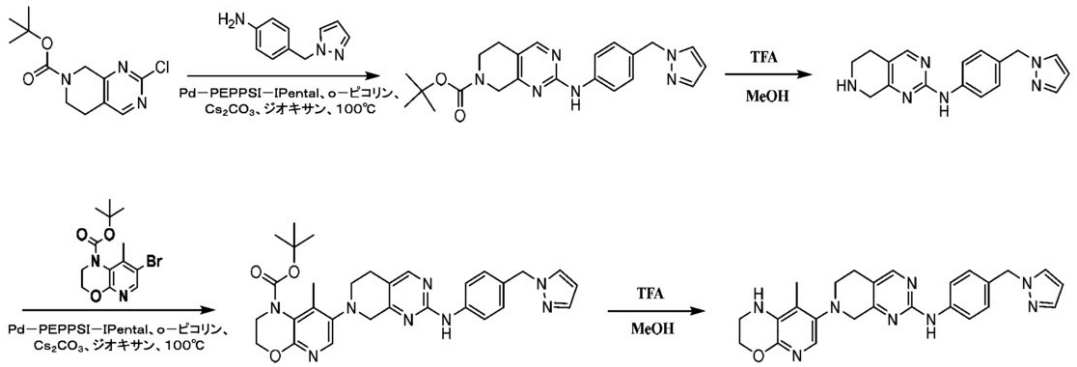
ＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１９．１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．０５当量）及び炭酸ジカリウム（１＋）（２９６．９９ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮した。混合物をＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードし、酸性条件（水中０．１％ギ酸及びアセトニトリル）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６ｍｇ、収率１０％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５９５（Ｍ＋Ｈ）。

【１２４３】

Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２６．００ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（０．２５ｍｌ、３．２８ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードして、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、Ｎ－［４－（２－メタンスルホニルプロパン－２－イル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３．５ｍｇ、収率１６％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４９５（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．６９（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．５６（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｓ，６Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ）。

実施例１８７：７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンの合成

【化２１４】



【１２４４】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］アニリン（０．５４ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いで２－メチルピリジン、｛１，３－ビス［２，６－ビス（ペンタン－３－イル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イリデン｝ジクロロパラジウム（１０９．０２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９００．００ｍｇ、８７％収率）を淡黄色粉末として得て、次のステップにそのまま使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４０７（Ｍ＋Ｈ）。

【１２４５】

Ｎ－｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１１００．００ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１５．５３ｍｌ、２０２．９６ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードして、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、Ｎ－｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（７４０．００ｍｇ、８９％収率）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ３０７（Ｍ＋Ｈ）。

【１２４６】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００．００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４８．６０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１．１０当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２８．８７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．０５当量）及び炭酸セシウム（４４７．７９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。

【１２４７】

ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮した。混合物をＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードし、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１１０．

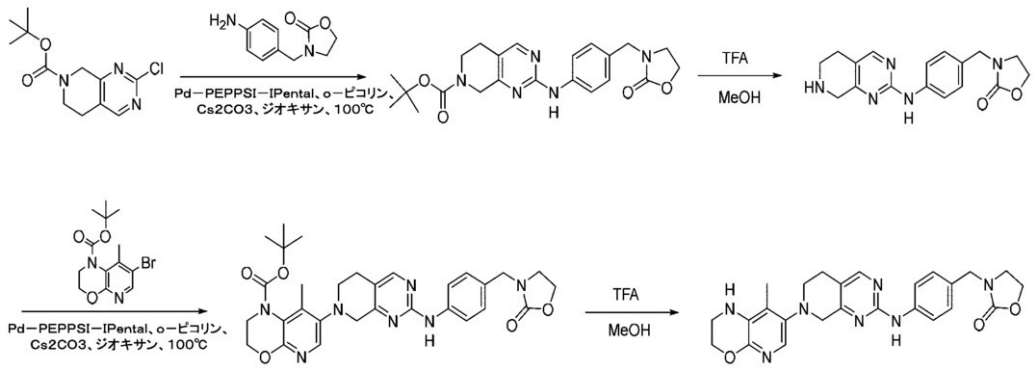
００ｍｇ、３０％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５５５（Ｍ＋Ｈ）。

【１２４８】

７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１．６６ｍｌ、２１．６４ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードして、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－Ｎ－｛４－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（８．９０ｍｇ、収率６．２％）を得た。ＭＳ：ｍｚ／４５５（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．６０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．５５（ｓ，３Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｑ，Ｊ＝３．８，３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

実施例１８８：３－（｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メチル）－１，３－オキサゾリジン－２－オンの合成

【化２１５】



【１２４９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、３－［（４－アミノフェニル）メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（０．６０ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。

【１２５０】

褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いで２－メチルピリジン、｛１，３－ビス［２，６－ビス（ペンタン－３－イル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イリデン｝ジクロロパラジウム（１０９．０２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１０００．００ｍｇ、収率９０％）を淡黄色粉末として得て、次のステップにそのまま使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４２６（Ｍ＋Ｈ）。

【１２５１】

３－｛［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝－１，３－オキサゾリジン－２－オン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（１０００．００ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１３．４９ｍｌ、１７６．２７ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードして、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、３－｛［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝－１，３－オキサゾリジン－２－オン（５００．００ｍｇ、６５％）。ＭＳ：ｍ／ｚ３２６（Ｍ＋Ｈ）。

【１２５２】

ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：３－｛［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］メチル｝－１，３－オキサゾリジン－２－オン（２００．００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２３４．０８ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、１．１０当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２７．１８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．０５当量）及び炭酸セシウム（４２１．６４ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮した。混合物をＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードし、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、収率５４％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５７４（Ｍ＋Ｈ）。

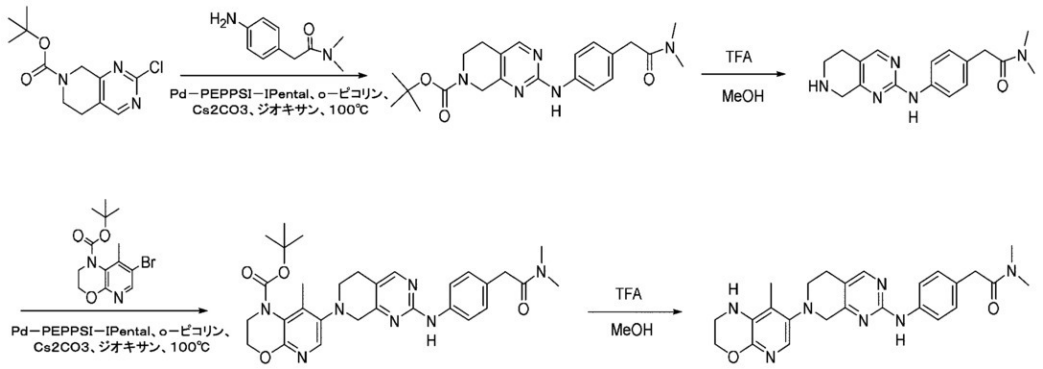
【１２５３】

３－（｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メチル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン：ｔｅｒｔ－ブチル８－メチル－７－［２－（｛４－［（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン

－３－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１９０．００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ；１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１．９０ｍｌ、２４．８４ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードして、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、３－（｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝メチル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン（５８．１０ｍｇ、収率３４％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４７３（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ９．５９（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．２１（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１８９：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミドの合成

【化２１６】



【１２５４】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（ジメチルカルバモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（０．７０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－（４－アミノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（０．５６ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸セシウム（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。褐色混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いで２－メチルピリジン、｛１，３－ビス［２，６－ビス（ペンタン－３－イル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イリデン｝ジクロロパラジウム（１０９．０２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。

【１２５５】

ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（ジメチルカルバモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピ

リミジン－７－カルボキシレートを淡黄色粉末として得て、更に精製することなく次のステップで使用した（９００、収率８４％）。ＭＳ：ｍ／ｚ４１２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２５６】

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛４－［（ジメチルカルバモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９００．００ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１２．５５ｍｌ、１６４．０３ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードして、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトアミド（５１０．００ｍｇ、７５％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３１２。

【１２５７】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（ジメチルカルバモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［４－（｛５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アセトアミド（２００．００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４４．５９ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、１．１０当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２８．４０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．０５当量）及び炭酸セシウム（４４０．５８ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮した。混合物をＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードし、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（ジメチルカルバモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、収率４４％）を得た。ＭＳ：５６０（Ｍ＋Ｈ）。

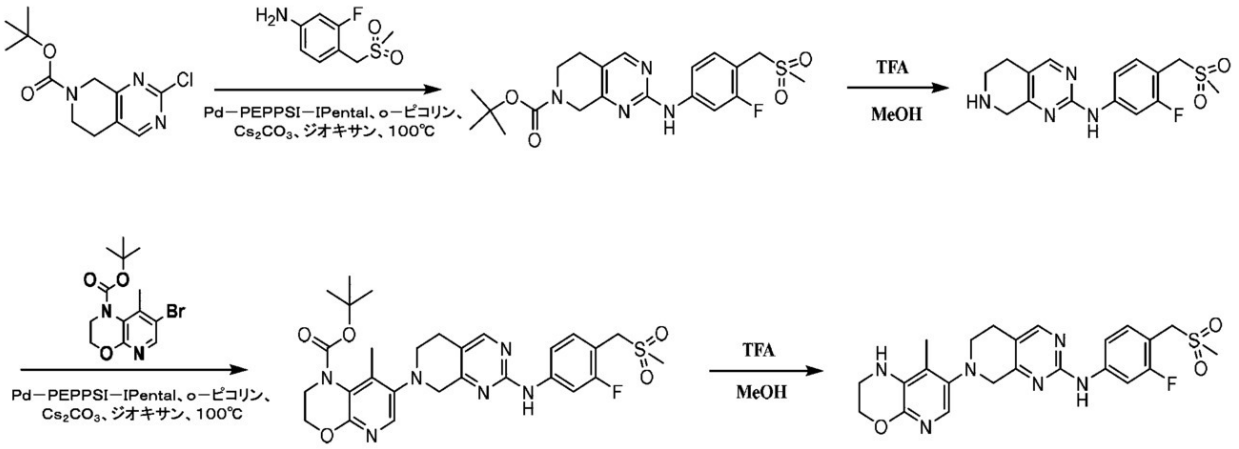
【１２５８】

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛４－［（ジメチルカルバモイル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（２．０５ｍｌ、２６．８０ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣をＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。混合物をＩｎｔｅｒＣｈｉｍカラムにロードして、塩基性条件（水中０．１％ＮＨ４ＯＨ及びアセトニトリル）で精製して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－｛４－［（７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－

２－イル）アミノ］フェニル｝アセトアミド（３５．１０ｍｇ、２１．４％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４６０（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．４９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

実施例１９０：Ｎ－［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンの合成

【化２１７】



【１２５９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬバイアルに、３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）アニリン（６３２．９３ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００．００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、炭酸セシウム（１６９１．１５ｍｇ、５．１９ｍｍｏｌ、２．００当量）のジオキサン（２０ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いでＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　Ｃｌ　２－メチルピリジン（１０９．１５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（８５０．００ｍｇ、７５％収率）を淡黄色粉末として得て、次のステップにそのまま使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４３７（Ｍ＋Ｈ）

【１２６０】

Ｎ－［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００．００ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（９．２０ｍｌ、１２０．２７ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、Ｉ

ｎｔｅｒＣｈｉｍカラムにロードして、塩基性条件（水中０．１％ＮＨ４ＯＨ及びアセトニトリル）で精製して、Ｎ－［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４５０．００ｍｇ、収率８９％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３３７（Ｍ＋Ｈ）。

【１２６１】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００．００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２２６．４１ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１．１０当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２６．２９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．０５当量）及び炭酸ジカリウム（１＋）（４０７．８３ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮した。混合物をＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードして、塩基性条件（水中０．１％ＮＨ４ＯＨ及びアセトニトリル）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４０．００ｍｇ、６９％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５８５（Ｍ＋Ｈ）

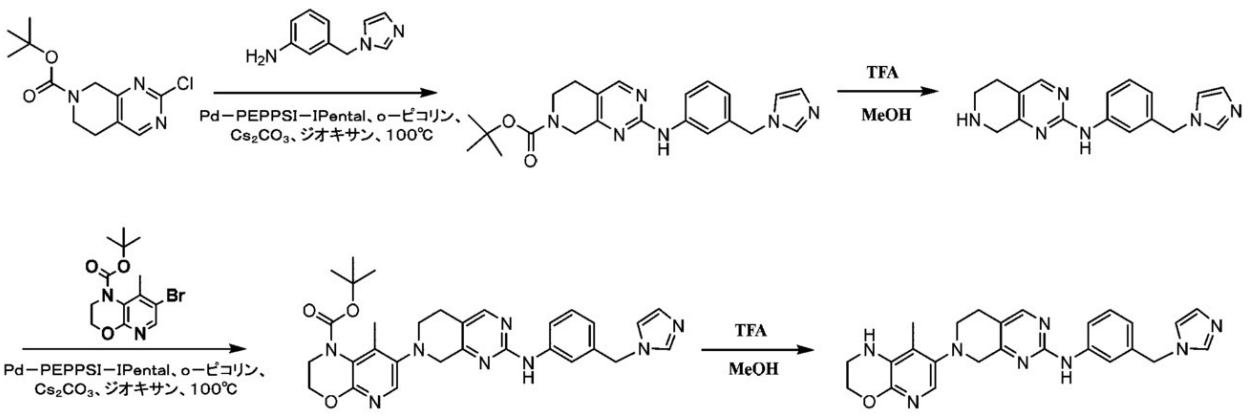
【１２６２】

Ｎ－［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－｛［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］アミノ｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４０．００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（２．３６ｍｌ、３０．７９ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍカラムにロードして、塩基性条件（水中０．１％ＮＨ４ＯＨ及びアセトニトリル）で精製して、Ｎ－［３－フルオロ－４－（メタンスルホニルメチル）フェニル］－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６０．４０ｍｇ、収率３０％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４８５（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．９３（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．８６－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３Ｈ）。

実施例１９１：Ｎ－｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７

－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミンの合成

【化２１８】



【１２６３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート：４０ｍＬバイアルに、３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］アニリン（５３９．４３ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．２０当量）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００．００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、炭酸セシウム（１６９１．１５ｍｇ、５．１９ｍｍｏｌ、２．００当量）のジオキサン（１５ｍＬ）を添加して、懸濁液を得た。褐色の混合物をアルゴンで５分間脱気し、次いでＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　Ｃｌ　２－メチルピリジン（１０９．１５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、キャップした。混合物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（９２０．００ｍｇ、８７％収率）を淡黄色の粉末として得て、更に精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ：４０７（Ｍ＋Ｈ）。

【１２６４】

Ｎ－｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－カルボキシレート（７００．００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（９．８８ｍｌ、１２９．１６ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を室温で１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣をＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。混合物をＩｎｔｅｒＣｈｉｍカラムにロードして、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、Ｎ－｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（４７０．００ｍｇ、８９％　ｙｉｅｌｄ）を得た：ＭＳ：ｍ／ｚ３０７（Ｍ＋Ｈ）

【１２６５】

ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート：Ｎ－｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル

}－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２００．００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４８．６０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１．１０当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ　２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（２８．８７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．０５当量）及び炭酸ジカリウム（１＋）（４４７．７９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、２．００当量）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、所望の生成物が観察された。不溶性物を濾過により除去した。溶媒を濃縮した。混合物をＩｎｔｅｒＣｈｉｍにロードして、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（３００．００ｍｇ、８３％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５５５（Ｍ＋Ｈ）。

【１２６６】

Ｎ－｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン：ｔｅｒｔ－ブチル７－［２－（｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝アミノ）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７－イル］－８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（２４０．００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（２．４８ｍｌ、３２．４５ｍｍｏｌ、７５．００当量）を添加した。混合物を室温で１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは反応が完了したことを示した。Ｒｏｔａｖａｐｏｒで溶媒を除去した後、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）を添加してｐＨを１２～１４に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で３回洗浄した。固体をＤＭＦに溶解し、ＩｎｔｅｒＣｈｉｍカラムにロードして、塩基性条件（水中０．１％NH_4OH及びアセトニトリル）で精製して、Ｎ－｛３－［（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］フェニル｝－７－｛８－メチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル｝－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－アミン（６０．４０ｍｇ、３０％収率）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４５５（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．５６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔｄ，Ｊ＝７．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，３Ｈ）。

表１：インビトロ及び細胞での活性を有する例

ＨＰＫ１キナーゼアッセイ（生化学アッセイ）

【１２６７】

Ｎ末端グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）タグを有する全長ヒトＨＰＫ１（ＭＡＰ４Ｋ１）からなる組換え融合タンパク質を、バキュロウイルス発現系を使用して昆虫細胞Ｓｆ２１において産生した。ＧＳＴ－ＨＰＫ１タンパク質を、グルタチオンセファロースアフィニティークロマトグラフィーによって細胞溶解物から精製した。アッセイは、３つの連続するステップ：１）ＨＰＫ１酵素キナーゼ反応、２）ＡＴＰ枯渇、及び３）ＡＤＰ検出で行われ、ステップ２及び３は、Ｐｒｏｍｅｇａ製のＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標

）キナーゼアッセイキット（Ｖ９１０１）を用いて行われる。試験化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中の１０点連続希釈によって調製し、１００ｎＬの各希釈物をＬａｂｃｙｔｅ　Ｅｃｈｏによって３８４ウェルＯｐｔｉｐｌａｔｅ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　ａｎｄ　Ｃａｔ＃６００７２９９）上にスポットした。ＨＰＫ１（３．２ｎＭ）酵素を含有する５μＬのキナーゼ反応緩衝液（０．０２％Ｂｒｉｊ－３５、２ｍｍ　ＤＴＴ、５０ｍｍ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ　７．５、ＭｇＣｌ２　１０ｍｍ、ＢＳＡ　０．０１％及びβ－グリセロホスフェート１２．５ｍｍ）を各ウェルに移し、室温、湿度６０％で１５分間インキュベートした。酵素反応は、５μＬのＳｔａｒｔ－Ｍｉｘ（１０μＭ　ＡＴＰ及び３．２３５μＭ　ＭＢＰ）を添加することによって開始した。１２０分後、５μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｖ９１０１）を添加することによって反応を停止させ、暗所において２３℃で４０分間インキュベートした。ＡＤＰのレベルを決定するために、１０μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ検出溶液を添加し、暗所において２３℃で１時間インキュベートした。発光検出のためにプレートをＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎ（２１０４　Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌ　Ｒｅａｄｅｒ）に移し、Ｇｅｎｅｄａｔａ　Ｓｃｒｅｅｎｅｒを使用して阻害活性パーセント及びＩＣ５０値を決定した。

細胞アッセイ、ホスホ－ＳＬＰ－７６（Ｓｅｒ３７６）

【１２６８】

細胞におけるＨＰＫ１酵素活性の阻害を、Ｊｕｒｋａｔ（ヒト）及びＥＬ－４（マウス）細胞からの溶解物におけるＳｅｒ３７６残基でのＳＬＰ７６リン酸化の検出によって決定した。Ｊｕｒｋａｔ及びＥＬ－４細胞は、ＨＰＫ１及びＳＬＰ７６の両方を天然に発現する。全ての細胞を、１０％熱不活性化ウシ胎児血清（ＦＢＳ）及び１×ペニシリン－ストレプトマイシンを含有するＲＰＭＩ　１６４０培地中で培養した。Ｊｕｒｋａｔ又はＥ１－４アッセイのいずれかにおいて、それぞれのαＣＤ３／αＣＤ２８　Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（商標）によるＴ細胞刺激の前に、細胞を試験化合物とプレインキュベートした。検出のために、プレートをＥｎｖｉｓｉｏｎで読み取り、阻害パーセント及びIC_{50}をＧｅｎｅｄａｔａ　ＡｎａｌｙｚｅｒのＳｍａｒｔ　ｆｉｔによって決定した。

【１２６９】

Ｊｕｒｋａｔ細胞について：３５μＬの細胞懸濁液を、ＨＢＳＳ（Ｇｉｂｃｏ、１４０２５０７６）＋０．１％ＢＳＡ）を含有する３８４ウェルプレートに３００００細胞／ウェルの密度で分注した。試験化合物のＤＭＳＯ中の１０点対数連続希釈物をハミルトン（Ｈａｍｉｌｔｏｎ）自動液体ハンドリングロボットによって調製し、３５ｎＬをエコー（Ｅｃｈｏ）液体ハンドラーによって各ウェルに移した。６０分後。プレインキュベーションの前に、１．２×１０７ビーズ／ｍｌで５μＬのヒトＴ活性化因子αＣＤ３／αＣＤ２８　Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（商標）（Ｇｉｂｃｏ、１１１３２Ｄ）を３７℃で１５分間添加することによって細胞を刺激した。Ｓｅｒ３７６リン酸化状態の検出は、まず、Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉ（５８４０３００）を使用して１０μＬの５×ＡｌｐｈａＬＩＳＡ溶解緩衝液（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、ＡＬＳＵ－ＰＳＬＰ－Ａ５００）を細胞プレートの各ウェルに添加し、続いて２０分間振とうすることによって達成した。次いで、各処理からの１０μＬの細胞溶解物を白色３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３５７２）に移し、ＡｌｐｈａＬＩＳＡアクセプタービーズ（ＡｌｐｈａＬＩＳＡ　ＳｕｒｅＦｉｒｅ　Ｕｌｔｒａ　ｐ－ＳＬＰ７６（Ｓｅｒ３７６）、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、ＡＬＳＵ－ＰＳＬＰ－Ａ５００）と共に１時間インキュベートし、ドナービーズと共に暗所で、室温で更に２時間インキュベートした。

【１２７０】

ＥＬ－４．ＩＬ２アッセイのために、ＨＢＳＳ中２×１０６細胞／ｍＬの５０μＬ細胞懸濁液を最初に３８４ウェルプレートに分注し、次いで試験化合物の５０ｎＬ連続希釈物をＥｃｈｏリキッドハンドラーによって各ウェルにスポットした。３７℃で６０分間インキュベートした後、５μＬのマウスＴ　ｃｅｌｌ　ａｃｔｉｖａｔｏｒαＣＤ３／αＣＤ２８　Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（商標）（ＴｈｅｒｍＦｉｓｈｅｒサイエンティフィック社、１１４５２Ｄ）を３７℃で３０分間添加することによって細胞を刺激した。短時間回転さ

せた後、上清を捨て、１２．５μＬのＣｉｓｂｉｏ溶解緩衝液を各ウェルに添加し、プレートを４５０　ＲＰＭで３０分間振盪した。検出のために、検出緩衝液中の４μＬの調製したＨＴＲＦ抗体混合物（Ｃｉｓｂｉｏ、６３ＡＤＫ０００Ｕ）を１６μＬの細胞溶解物と混合し、プレートを室温で１９時間インキュベートした後、ＥｎＶｉｓｉｏｎで読み取った。

結果を以下の表に示す。

酵素活性について：

Ａ：ＩＣ５０＜１００ｎＭ

Ｂ：ＩＣ５０：１００ｎＭ－１０００ｎＭ

Ｃ：ＩＣ５０＞１０００ｎＭ

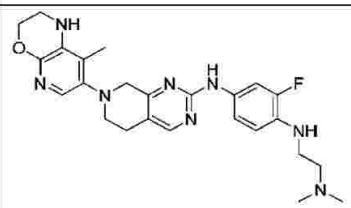
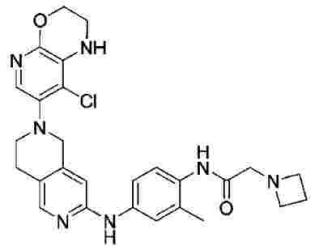
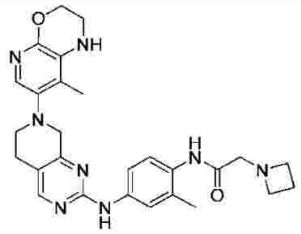
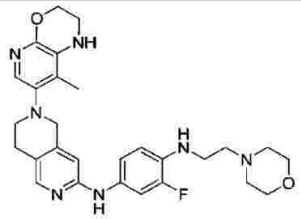
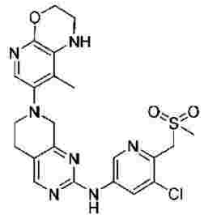
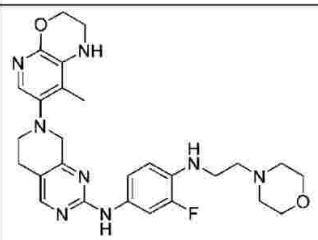
細胞活性について：

Ａ：ＩＣ５０＜５００ｎＭ

Ｂ：ＩＣ５０：５００ｎＭ－１０００ｎＭ

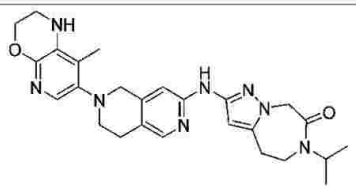
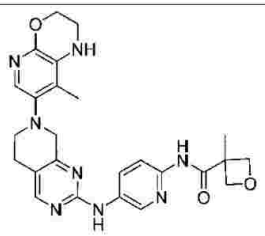
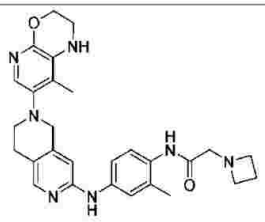
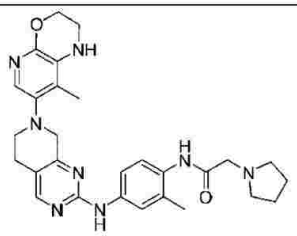
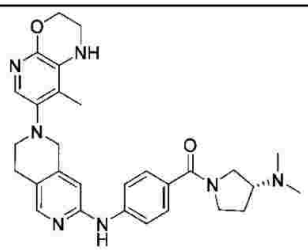
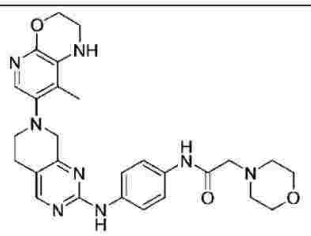
Ｃ：ＩＣ５０＞１０００ｎＭ

【表６－１】

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例1		A	A
実施例2		A	A
実施例3		A	A
実施例4		A	A
実施例5		A	C
実施例6		A	A

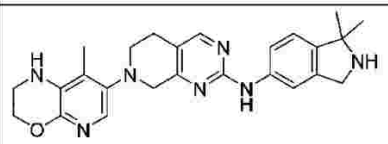
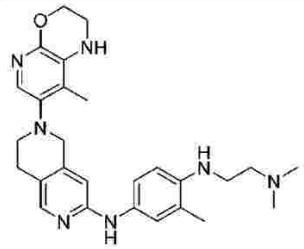
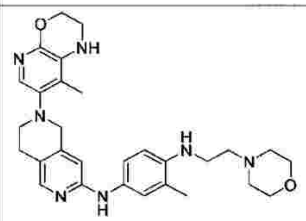
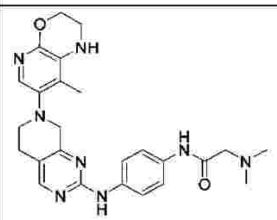
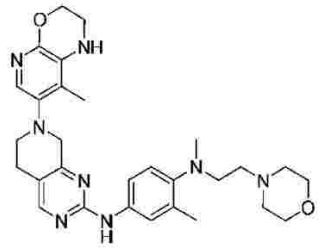
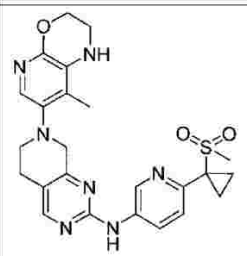
【表６－２】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例7		A	A
実施例8		B	NA
実施例9		A	A
実施例10		A	A
実施例11		A	NA
実施例12		A	A

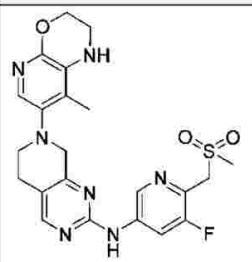
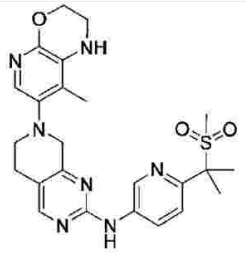
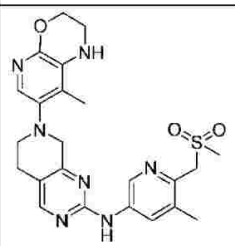
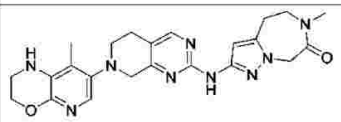
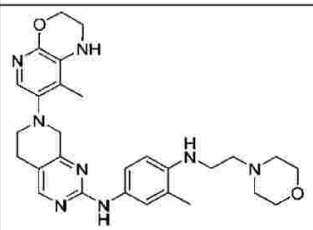
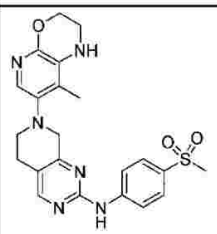
【表６－３】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例13		A	A
実施例14		A	A
実施例15		A	B
実施例16		A	A
実施例17		A	B
実施例18		A	B

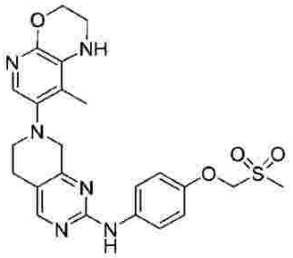
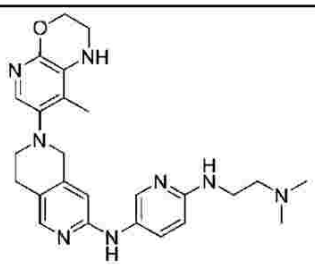
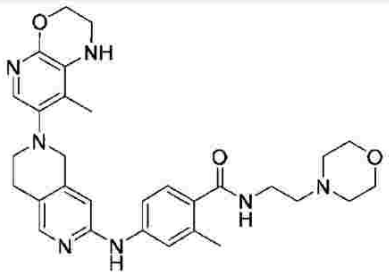
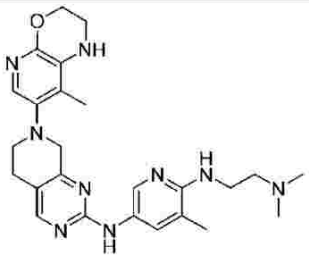
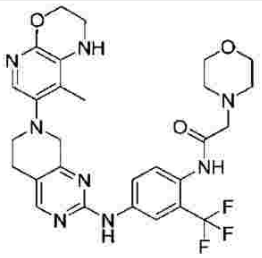
【表６－４】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例19		A	A
実施例20		A	C
実施例21		A	B
実施例22		B	NA
実施例23		A	B
実施例24		A	B

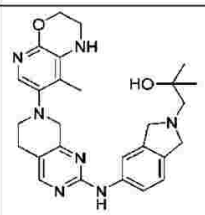
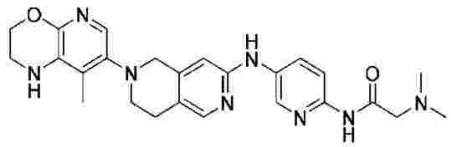
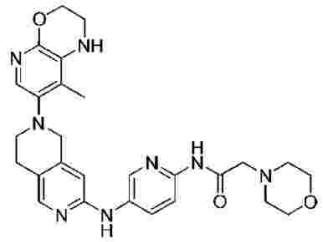
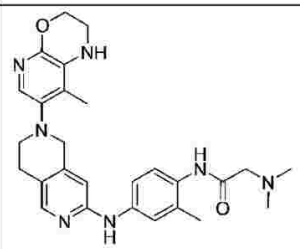
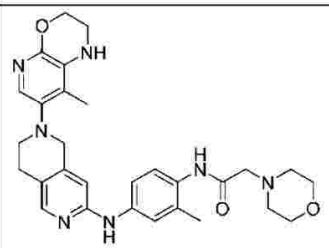
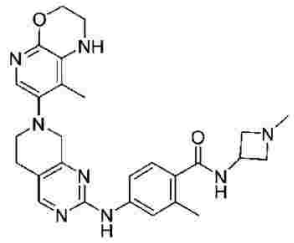
【表６－５】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例25		A	A
実施例26		A	B
実施例27		A	B
実施例28		A	B
実施例29		A	A

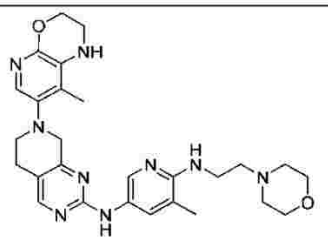
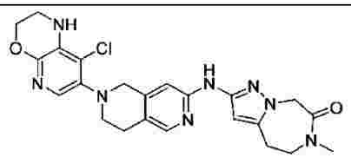
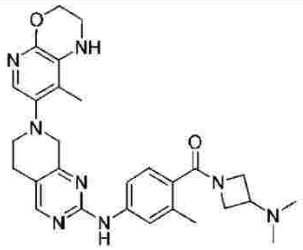
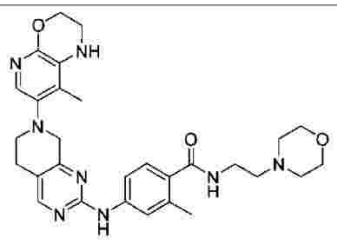
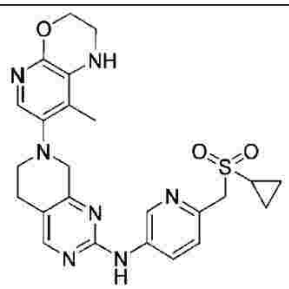
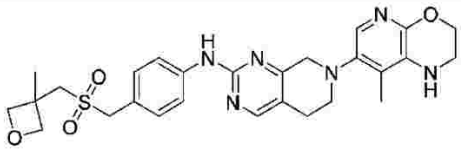
【表６－６】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例30		A	A
実施例31		A	C
実施例32		A	C
実施例33		A	C
実施例34		A	A
実施例35		A	B

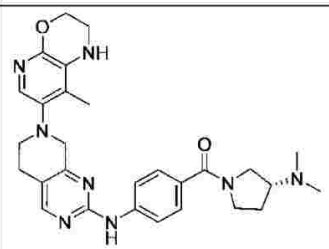
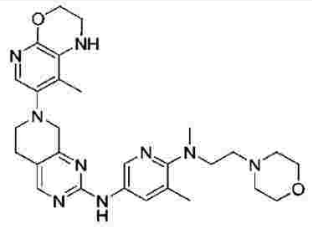
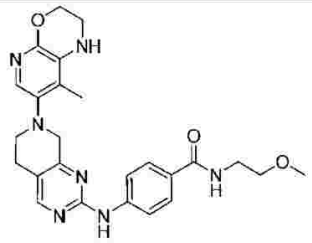
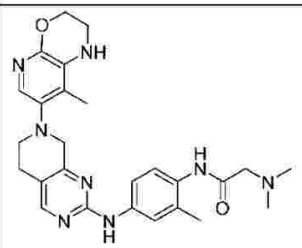
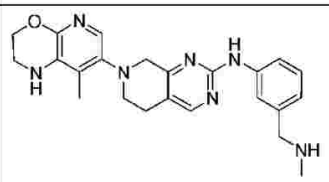
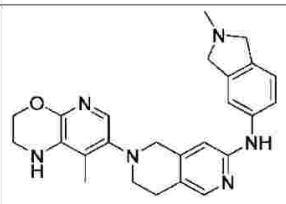
【表６－７】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例36		A	B
実施例37		A	B
実施例38		A	C
実施例39		A	A
実施例40		A	A
実施例41		A	A

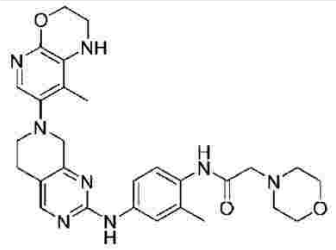
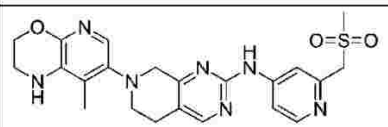
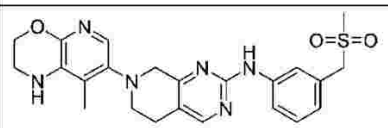
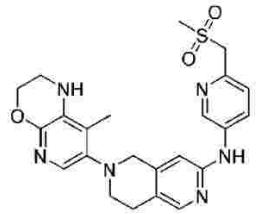
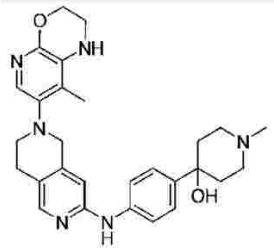
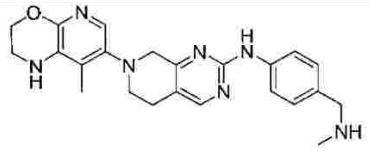
【表６－８】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例42		A	A
実施例43		A	NA
実施例44		A	A
実施例45		A	A
実施例46		A	B
実施例47		A	B

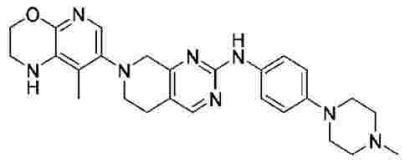
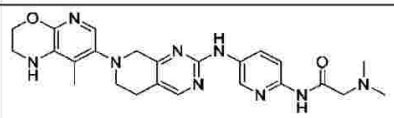
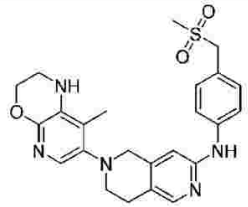
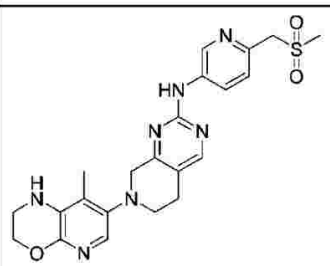
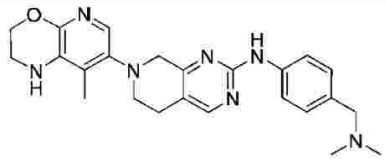
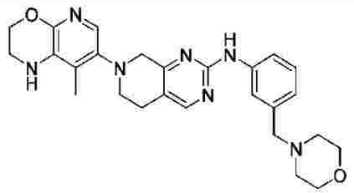
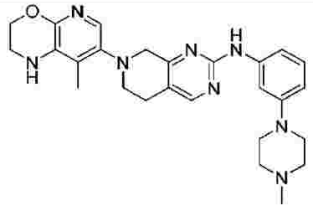
【表６－９】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例48		A	A
実施例49		A	B
実施例50		A	A
実施例51		A	B
実施例52		A	B
実施例53		A	B
実施例54		A	NA

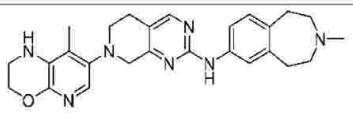
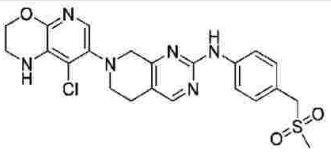
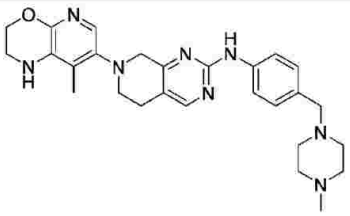
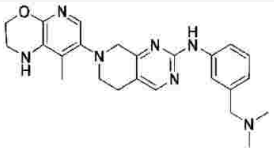
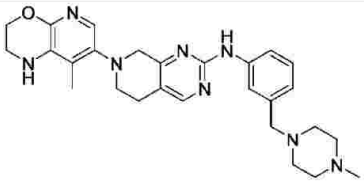
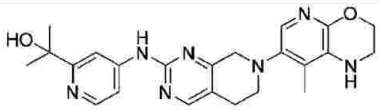
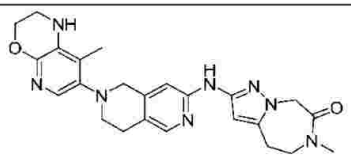
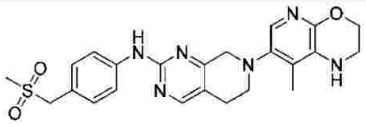
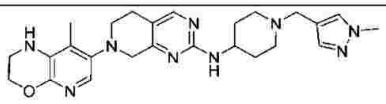
【表６－１０】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例55		A	B
実施例56		A	A
実施例57		A	A
実施例58		A	A
実施例59		A	C
実施例60		A	B
実施例61		A	B

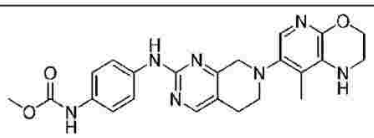
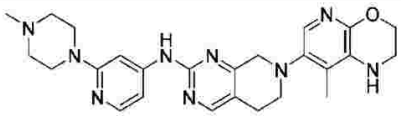
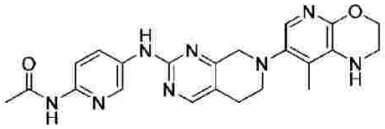
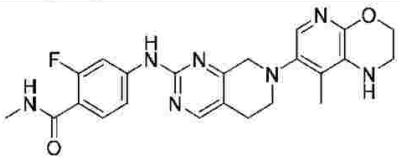
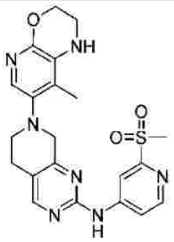
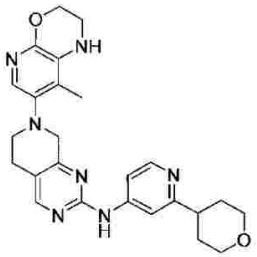
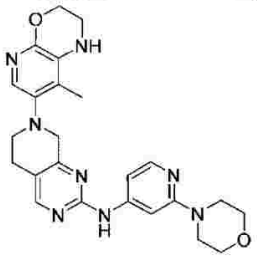
【表６－１１】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例62		A	NA
実施例63		A	A
実施例64		A	NA
実施例65		A	B
実施例66		A	B
実施例67		A	B
実施例68		A	A
実施例69		A	A
実施例70		C	NA

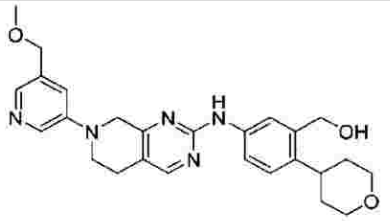
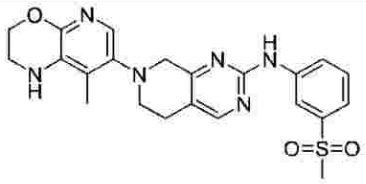
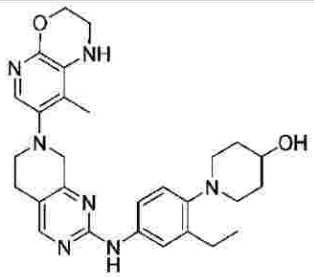
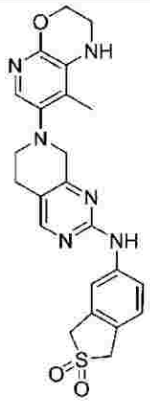
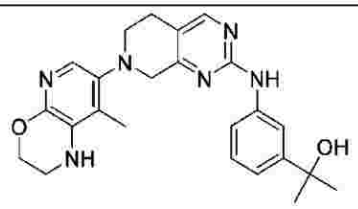
【表６－１２】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例71		A	A
実施例72		A	A
実施例73		A	B
実施例74		A	A
実施例75		A	NA
実施例76		A	A
実施例77		A	A

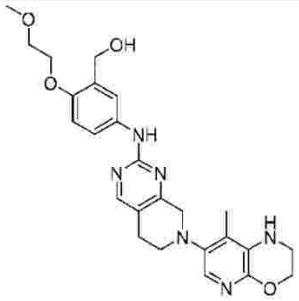
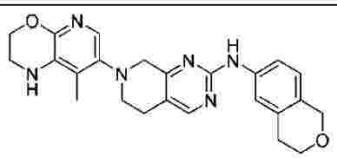
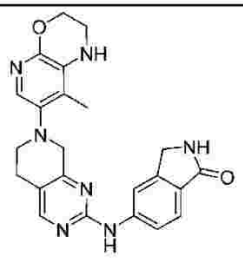
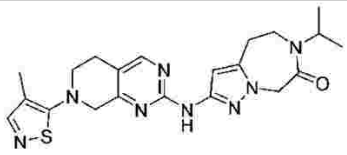
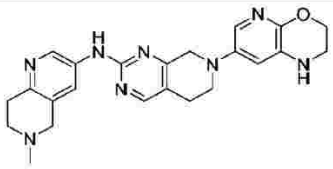
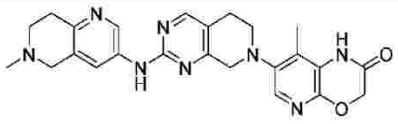
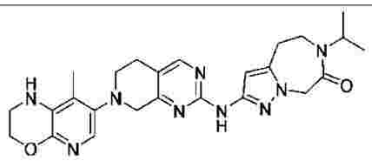
【表６－１３】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例78		B	NA
実施例79		A	A
実施例80		A	B
実施例81		A	A
実施例82		A	A

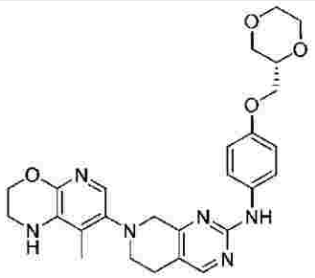
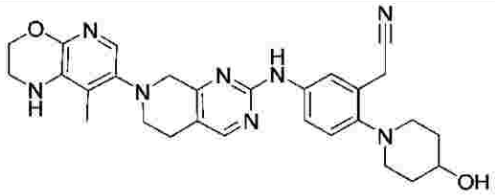
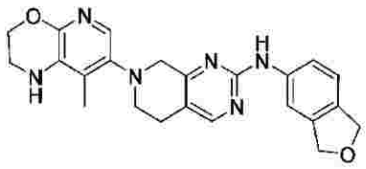
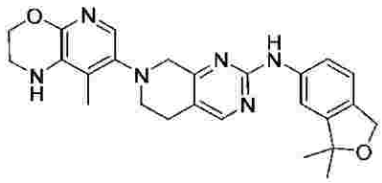
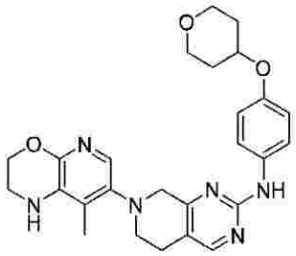
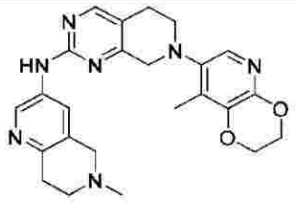
【表６－１４】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例83		A	B
実施例84		A	A
実施例85		A	C
実施例86		C	NA
実施例87		B	C
実施例88		A	NA
実施例89		C	NA

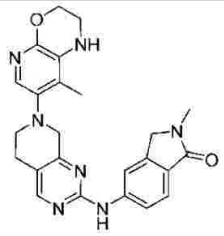
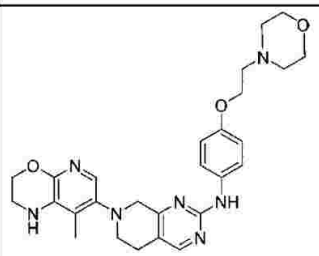
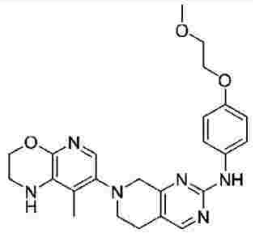
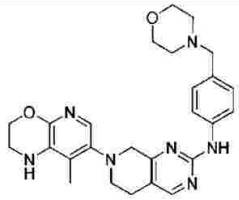
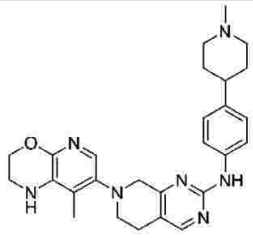
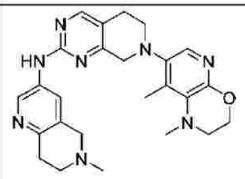
【表６－１５】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例90		A	B
実施例91		A	A
実施例92		A	B
実施例93		A	A
実施例94		A	B
実施例95		A	NA

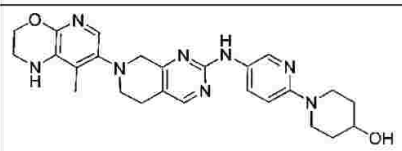
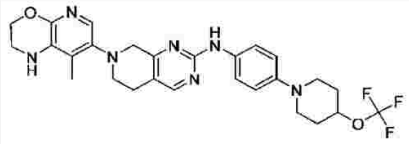
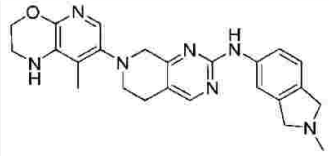
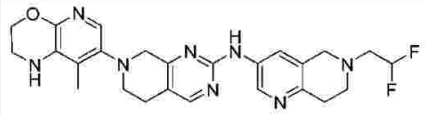
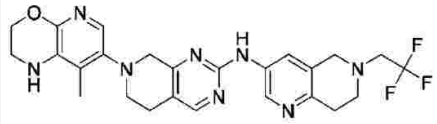
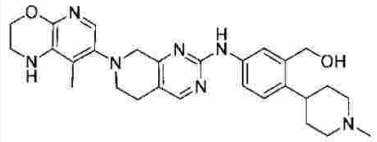
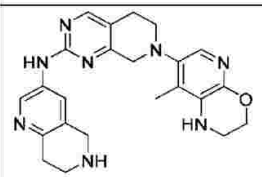
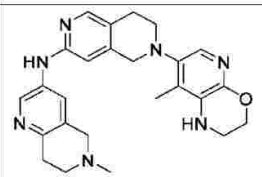
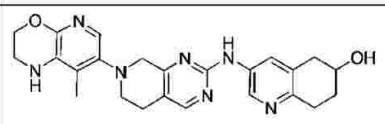
【表６－１６】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例96		A	C
実施例97		A	B
実施例98		A	B
実施例99		A	B
実施例100		A	B
実施例101		A	NA

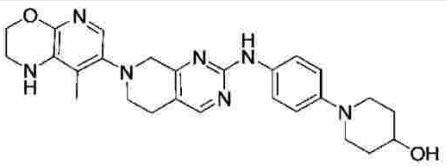
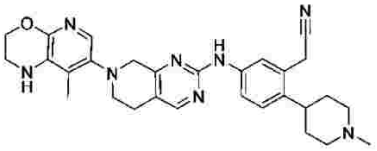
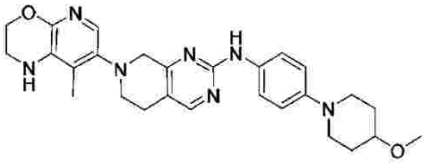
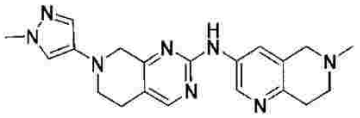
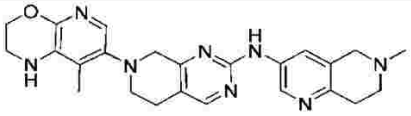
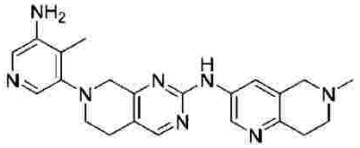
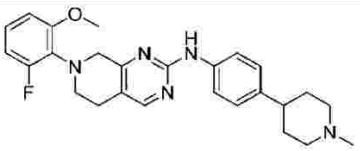
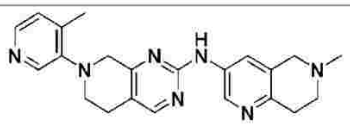
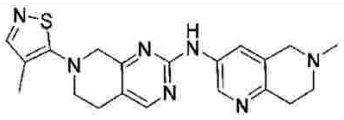
【表６－１７】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例102		A	C
実施例103		A	C
実施例104		A	A
実施例105		A	B
実施例106		A	C
実施例107		A	B
実施例108		A	B
実施例109		B	C
実施例110		A	B

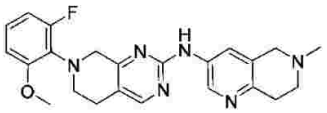
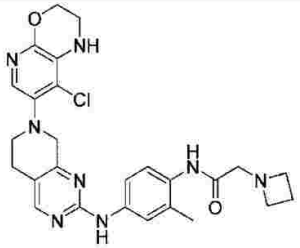
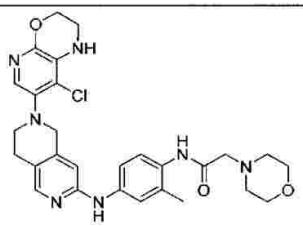
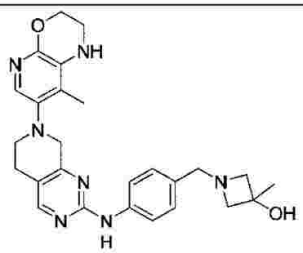
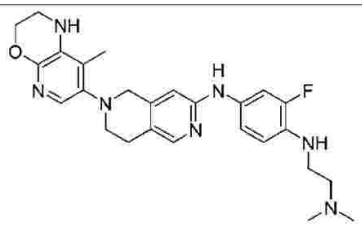
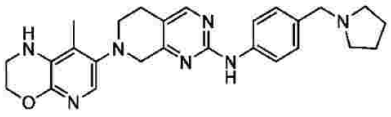
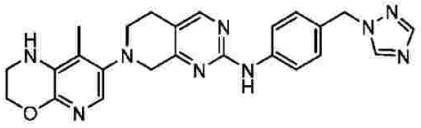
【表６－１８】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例111		A	B
実施例112		A	B
実施例113		A	B
実施例114		A	NA
実施例115		A	B
実施例116		A	C
実施例117		A	NA
実施例118		A	C
実施例119		A	C

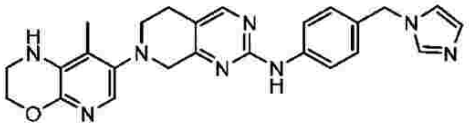
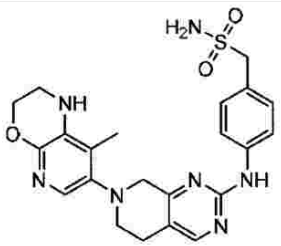
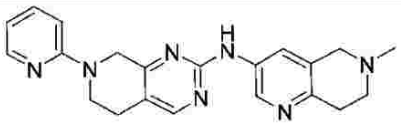
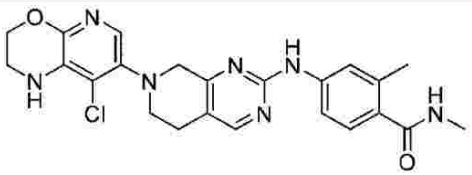
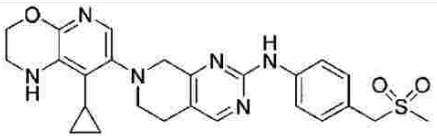
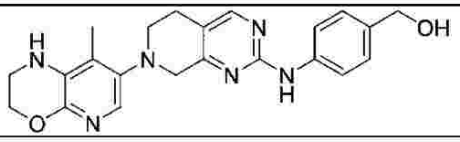
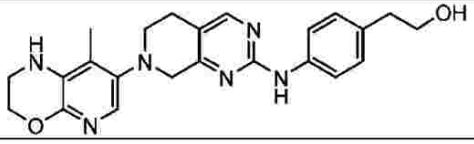
【表６－１９】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例120		A	C
実施例121		A	A
実施例122		A	B
実施例123		B	NA
実施例124		A	B
実施例125		A	C
実施例126		A	A

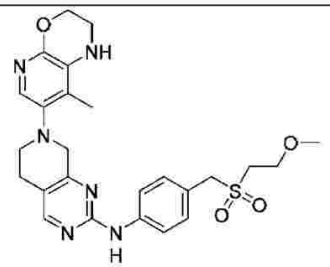
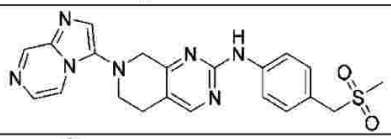
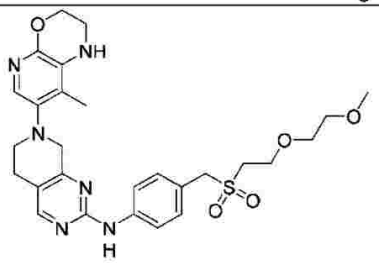
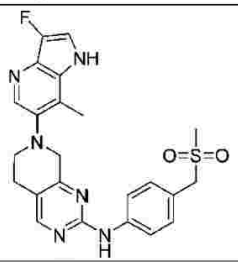
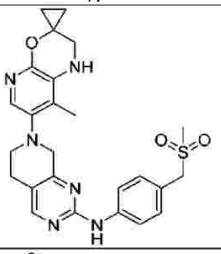
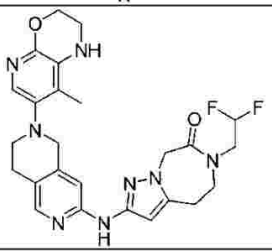
【表６－２０】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例127		A	A
実施例128		A	A
実施例129		B	NA
実施例130		A	B
実施例131		C	NA
実施例132		A	A
実施例133		A	A
実施例134		A	NA

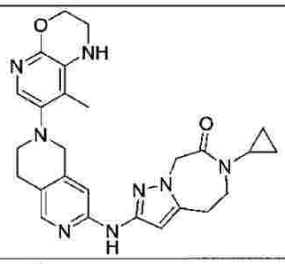
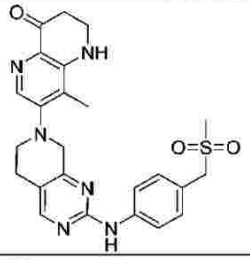
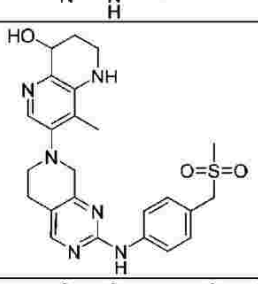
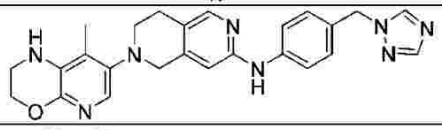
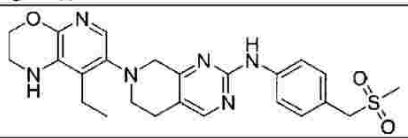
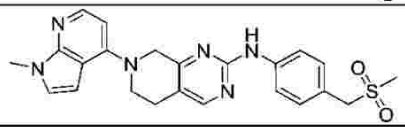
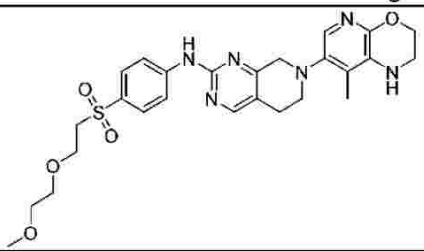
【表６－２１】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例135		A	A
実施例136		C	NA
実施例137		A	NA
実施例138		A	A
実施例139		A	A
実施例140		A	A

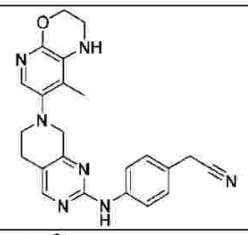
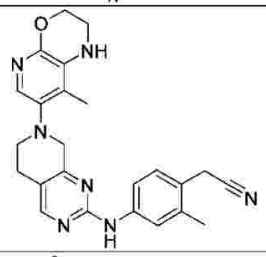
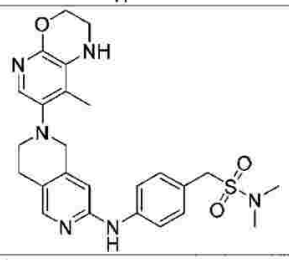
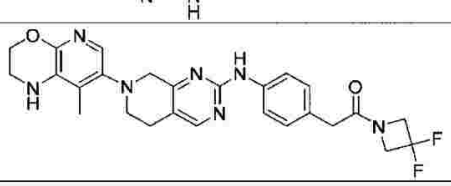
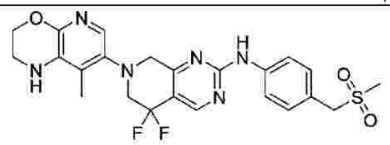
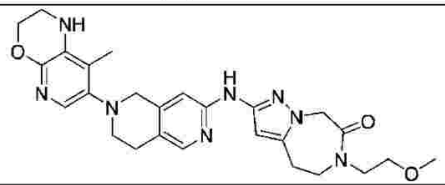
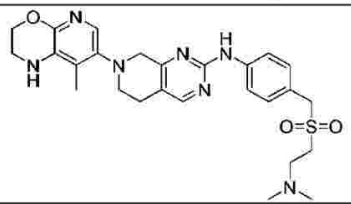
【表６－２２】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例141		A	NA
実施例142		A	C
実施例143		A	A
実施例144		A	A
実施例145		A	A
実施例146		C	NA
実施例147		A	A

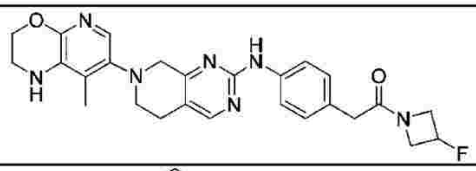
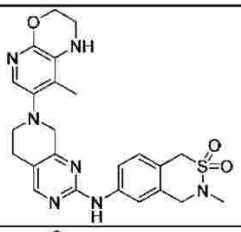
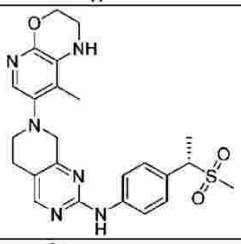
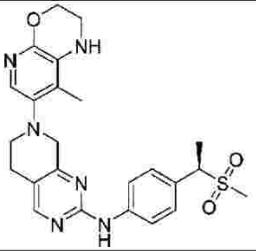
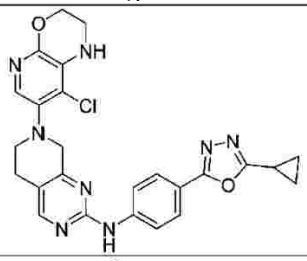
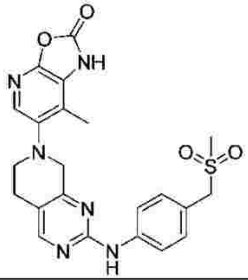
【表６－２３】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例148		A	A
実施例149		A	NA
実施例150		A	A
実施例151		A	A
実施例152		A	A
実施例153		A	A
実施例154		A	A

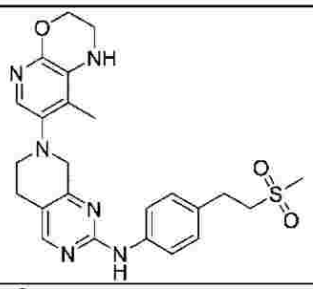
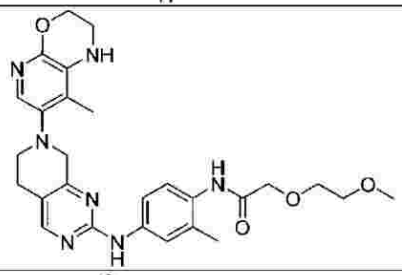
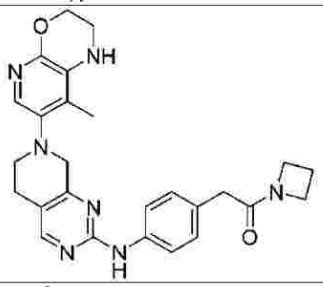
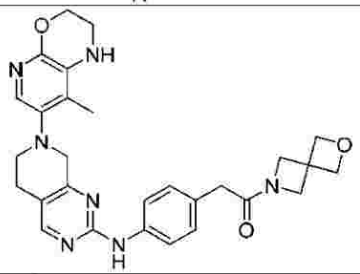
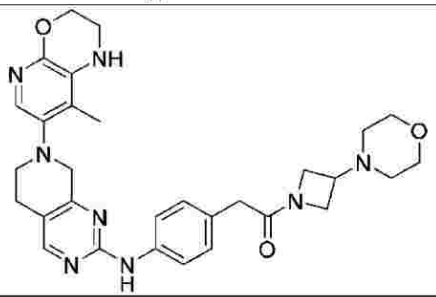
【表６－２４】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例155		A	A
実施例156		A	A
実施例157		A	A
実施例158		A	A
実施例159		A	NA
実施例160		A	NA

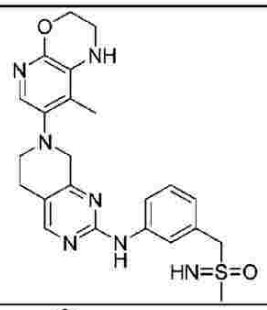
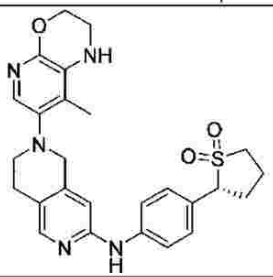
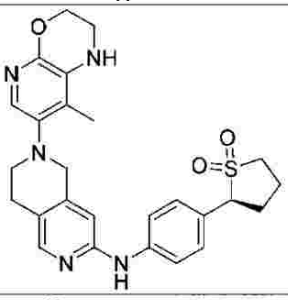
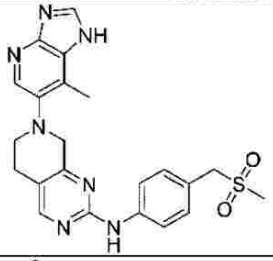
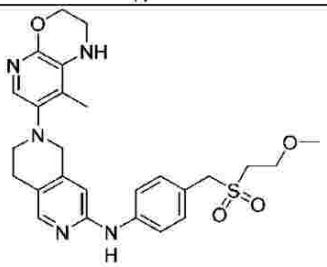
【表６－２５】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例161		A	A
実施例162		A	A
実施例163		A	A
実施例164		A	A
実施例165		A	A

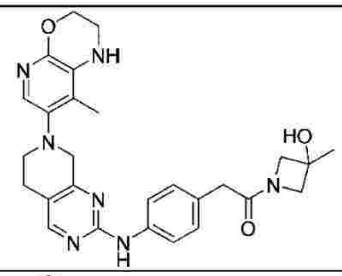
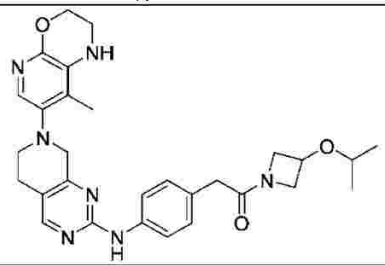
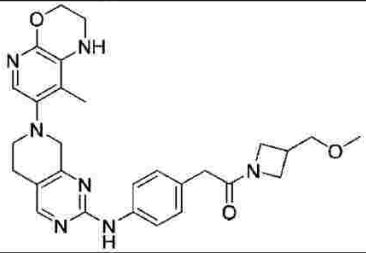
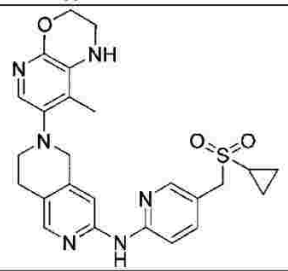
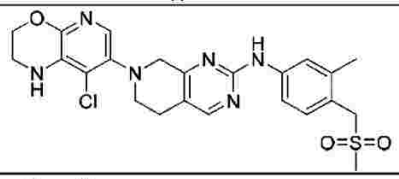
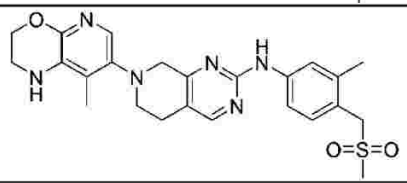
【表６－２６】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例168		A	A
実施例169		A	A
実施例170		A	A
実施例171		A	B
実施例172		A	NA

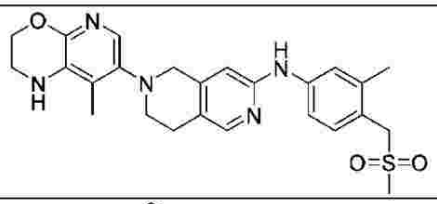
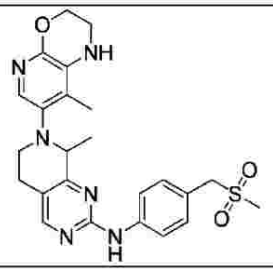
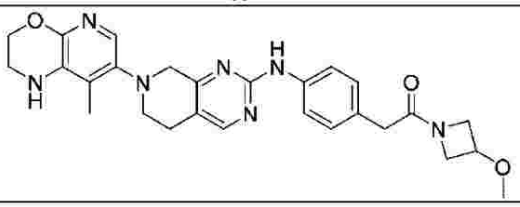
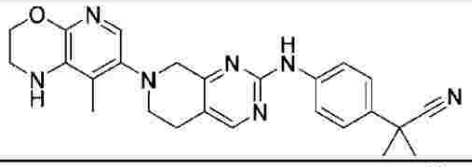
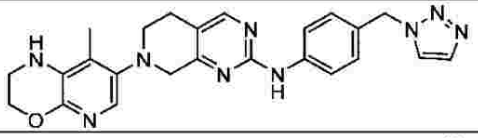
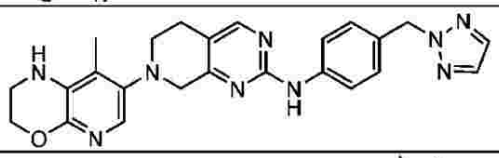
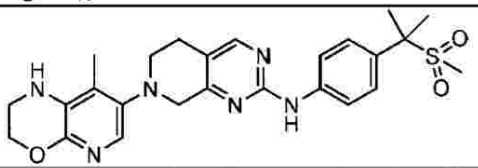
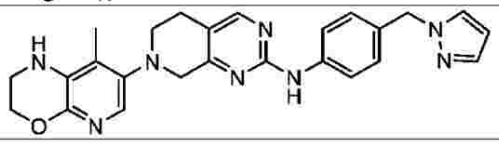
【表６－２７】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例173		A	A
実施例174		A	A
実施例175		A	A
実施例176		A	A
実施例177		A	NA
実施例178		A	A

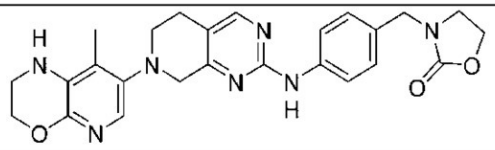
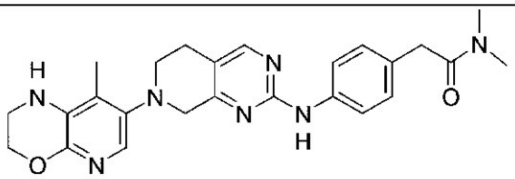
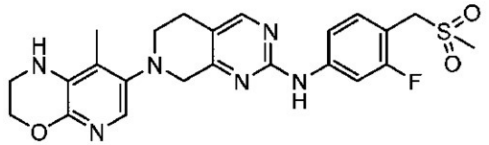
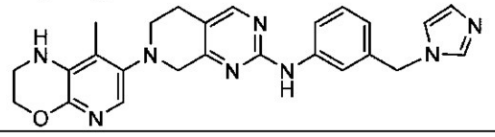
【表６－２８】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例１７９		A	A
実施例１８０		A	A
実施例１８１		A	A
実施例１８２		A	A
実施例１８３		A	A
実施例１８５		A	A
実施例１８６		A	B
実施例１８７		A	A

【表６－２９】

（上記表の続き）

#	構造	HPK1酵素 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
実施例188		A	A
実施例189		A	A
実施例190		A	A
実施例191		A	A

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 C07D491/056 C07D498/04 A61K31/5383 A61P35/00
A61P37/00 A61P29/00 A61K31/551 A61K31/519
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/183964 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 4 October 2018 (2018-10-04) page 862; claims; examples	1-69
A	LINNEY IAN D ET AL: "Inhibitors of immuno-oncology target HPK1 - a patent review (2016 to 2020)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 31, no. 10, 20 May 2021 (2021-05-20), pages 893-910, XP093004903, GB ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1080/13543776.2021.1924671 Retrieved from the Internet: URL:https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13543776.2021.1924671?needAccess=true> the whole document	1-69

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 July 2023	21/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Österle, Carmen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/066601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018183964 A1	04-10-2018	AU 2018243770 A1	19-09-2019
		BR 112019019555 A2	22-04-2020
		CA 3054161 A1	04-10-2018
		CL 2019002734 A1	17-01-2020
		CL 2020000856 A1	21-08-2020
		CN 110709392 A	17-01-2020
		CO 2019009927 A2	30-09-2019
		CR 20190424 A	04-11-2019
		EP 3601259 A1	05-02-2020
		IL 268994 A	31-10-2019
		JP 7129420 B2	01-09-2022
		JP 2020515603 A	28-05-2020
		KR 20190135029 A	05-12-2019
		MA 48994 A	05-02-2020
		PE 20200008 A1	06-01-2020
		PH 12019502258 A1	06-07-2020
		RU 2019133646 A	30-04-2021
		SG 10201914112V A	30-03-2020
		SG 11201908940U A	30-10-2019
		TW 201843139 A	16-12-2018
		US 2018282282 A1	04-10-2018
		US 2021163417 A1	03-06-2021
		WO 2018183964 A1	04-10-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	*1/18 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18	
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ	*3/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ	*1/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00	
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*27/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*21/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	*7/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ	*5/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/06	
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/00	
Ａ６１Ｋ	*31/5383(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
		Ａ６１Ｐ	13/12	
		Ａ６１Ｋ	31/5383	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

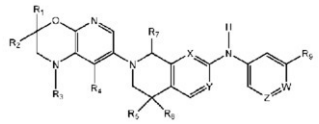
（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＢＲＩＪ

(74)代理人 100123582
弁理士 三橋 真二
(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝
(74)代理人 100138210
弁理士 池田 達則
(74)代理人 100170852
弁理士 白樫 依子
(72)発明者 モマー トゥーレ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０１８２１，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク ４５エー，イーエムディー セローノ リサーチ アンド ディベロップメント インスティテュート，インコーポレイティド
(72)発明者 ピン リー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０１８２１，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク ４５エー，イーエムディー セローノ リサーチ アンド ディベロップメント インスティテュート，インコーポレイティド
(72)発明者 コンスタンティン ニーグ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０１８２１，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク ４５エー，イーエムディー セローノ リサーチ アンド ディベロップメント インスティテュート，イ

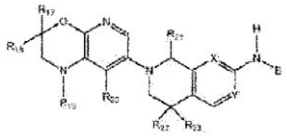
ンコーポレイティド
(72)発明者　イェンピン ワン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０１８２１，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク ４５エー，イーエムディー セローノ リサーチ アンド ディベロップメント インスティテュート，インコーポレイティド
(72)発明者　テレサ ジョンソン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０１８２１，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク ４５エー，イーエムディー セローノ リサーチ アンド ディベロップメント インスティテュート，インコーポレイティド
(72)発明者　アンドレア ウンズエ ロペス
ドイツ連邦共和国，６４２９３ ダルムシュタット，フランクフルター シュトラーセ ２５０，メルク ヘルスケア コマンディトゲゼルシャフト アウフ アクティーン
(72)発明者　ユーファン シャオ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０１８２１，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク ４５エー，イーエムディー セローノ リサーチ アンド ディベロップメント インスティテュート，インコーポレイティド
(72)発明者　エミリー フリース
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０１８２１，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク ４５エー，イーエムディー セローノ リサーチ アンド ディベロップメント インスティテュート，インコーポレイティド
(72)発明者　マリア ディポト
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０１８２１，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク ４５エー，イーエムディー セローノ リサーチ アンド ディベロップメント インスティテュート，インコーポレイティド
(72)発明者　サテニグ ギュラー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０１８２１，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク ４５エー，イーエムディー セローノ リサーチ アンド ディベロップメント インスティテュート，インコーポレイティド

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 MA13 MA52 MA55 MA57
MA59 MA60 MA65 MA66 MA67 NA14 ZA02 ZA33 ZA36 ZA55 ZA66
ZA68 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZC06
ZC21 ZC35

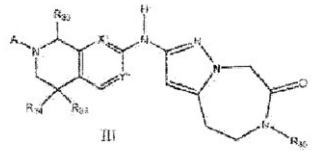
【要約の続き】



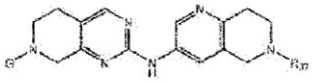
I



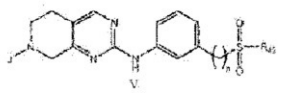
II



III



IV



V