

明 細 書

発明の名称：

3， 5－二置換ベンゼンアルキニル化合物及びその塩

技術分野

[0001] 本発明は、線維芽細胞増殖因子受容体阻害作用を有する新規3， 5－二置換ベンゼンアルキニル化合物及びその塩、並びにこれらを有効成分として含有する医薬組成物、F G F R阻害剤、抗腫瘍剤、腫瘍の治療方法、腫瘍の治療のための前記化合物の使用、に関するものである。

背景技術

[0002] 線維芽細胞増殖因子（F G F ; f i b r o b l a s t g r o w t h f a c t o r）は、細胞増殖、細胞遊走や分化など、多様な生理的プロセスの調節に関与している。F G Fの生理学的活性は、特異的な細胞表面受容体である線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R ; f i b r o b l a s t g r o w t h f a c t o r r e c e p t o r）によって媒介される。F G F Rは、受容体型のタンパク質チロシンキナーゼファミリーに属し、細胞外リガンド結合ドメイン、1回膜貫通ドメイン及び細胞内チロシンキナーゼドメインから構成されており、これまでに4種類のF G F Rが同定されている（F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3及びF G F R 4）。F G F Rは、F G Fの結合によって二量体を形成し、リン酸化により活性化される。受容体の活性化は、下流の特定のシグナル伝達分子の動員及び活性化を誘導し、生理機能を発現する。

[0003] これまでに、F G F / F G F Rシグナル伝達の異常とヒトの各種癌との関連性について数多く報告がある（例えば、非特許文献1、2又は3等）。ヒトの癌におけるF G F / F G F Rシグナルの異常な活性化は、F G F Rの過剰発現及び／又は遺伝子増幅、遺伝子変異、染色体転座、又はリガンドであるF G Fの過剰産生によるオートクリン又はパラクリン機構に起因するとされている。また、このようなシグナル異常は、ヒトの癌における既存の化学

療法抗がん剤又は他の受容体型チロシンキナーゼ阻害薬の治療抵抗性の原因の1つとされている（非特許文献4）。更には、血管形成プロセスの異常が原因となって起こる様々な疾患、例えば、固形腫瘍、リウマチ性関節炎、乾癬、網膜症、加齢性黄斑変性症等と関連することが知られている（非特許文献5）。

[0004] 従って、FGF/FGFRシグナル伝達を標的とする療法は、FGF/FGFRシグナル伝達に依存性の高い腫瘍細胞に対し、直接的な抗腫瘍作用を有することに加え、FGF/FGFRシグナルにより誘導される腫瘍血管形成に対しても阻害作用を示すことが可能なことから、十分な抗腫瘍効果の期待できる標的療法となり得ることが期待される。更には、既存の化学療法抗がん剤又は他の受容体型チロシンキナーゼ阻害薬の薬効増強剤として、或いはこれらに治療抵抗性となった癌種や不応性の癌種に対し、有効な治療手段を提供できるものと期待される。

[0005] 特許文献1には、mTOR阻害活性を有する縮合二環式化合物が広く開示されているが、具体的開示のある化合物は全てイミダゾピラジン系化合物であり、FGFR阻害活性について記載はない。特許文献2には、ピラゾロピリミジン環の3位に特徴的な置換基を有する化合物のBTK阻害剤としての開示はあるが、FGFR阻害活性について記載はない。特許文献3には、ピロロピリミジン環の5位に特徴的な置換基を有する化合物のHSP90阻害剤としての開示はあるが、FGFR阻害活性について記載はない。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開WO2007/087395パンフレット
特許文献2：国際公開WO2008/121742パンフレット
特許文献3：国際公開WO2010/043865パンフレット

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：J. Clin. Oncol. 24, 3664-3671 (2006)
非特許文献2：Mol. Cancer Res. 3, 655-667 (2005)

非特許文献3 : Cancer Res. 70, 2085-2094 (2010)

非特許文献4 : Clin. Cancer Res. 17, 6130-6139 (2011)

非特許文献5 : J. Nat. Med. 1, 27-31 (1995)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 前記のように、F G F R 阻害剤は様々な癌腫に対して治療効果が期待されているが、強力かつ高選択的なF G F R 阻害剤は見出されていないのが現状である。

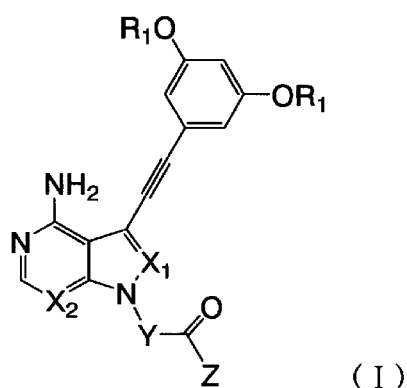
[0009] 従って、本発明の課題は、F G F R 阻害活性を有し、抗癌剤として有用な新規化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、特定の置換基を有するベンゼンアルキニル化合物がF G F R に対し優れた阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有し、癌を治療するための医薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0011] すなわち、本発明は、一般式 (I)

[0012] [化1]



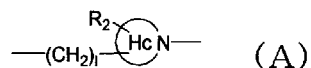
[0013] (式中、R₁は、同一又は相異なって、C₁－C₆アルキル基を示し；

X₁及びX₂は、各々独立してN又はCHであり；

Yは、一般式 (A)

[0014]

[化2]



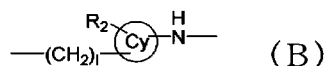
で表される基（ここで、

[0015] [化3]



で表される2価の部分は、含窒素 $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ ヘテロシクロアルキレン基を示す）、一般式（B）

[0016] [化4]



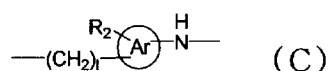
で表される基（ここで、

[0017] [化5]



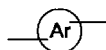
で表される2価の部分は、 $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ シクロアルキレン基を示す）、又は、一般式（C）

[0018] [化6]



で表される基（ここで、

[0019] [化7]

[0020] で表される2価の部分は、 $\text{C}_6\text{--C}_{12}$ アリーレン基を示す）であり；

R_2 は、水素原子、 $\text{C}_2\text{--C}_6$ アルキニル基、 ---C(=O)OR_x 、 $\text{---C(=O)N(R}_x\text{)(R}_y\text{)}$ 、ヒドロキシ $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル基、ジ（ $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル）アミノ $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル基、又は R_3 を有していてもよい $\text{C}_2\text{--C}_9$ ヘテロアリール基であり；

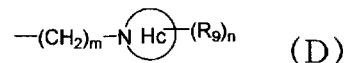
R_3 は、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル基、又はジ（ $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル）アミノ $\text{C}_1\text{--C}$

₆アルキル基であり；

Zは、 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 、又は $-C\equiv C-R_7$ であり；

R_4 、 R_5 及び R_6 は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、 R_8 を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基、又は一般式(D)

[0021] [化8]



で表される基（ここで、

[0022] [化9]



[0023] で表される1価の部分は、含窒素 C_3-C_{10} ヘテロシクロアルキル基を示す）であり、

R_7 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、又はヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基であり；

R_8 は、 $-OR_x$ 、又は $-N(R_x)(R_y)$ であり；

R_9 は、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子、又は $-OR_x$ であり；

R_x 及び R_y は、同一又は相異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基、又は C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基であり；

lは、0～3の整数であり；

mは、1～3の整数であり；

nは、0～2の整数である。）で表される化合物又はその塩を提供するものである。

[0024] また、本発明は、上記一般式(I)化合物又はその塩を有効成分とするFGR阻害剤を提供するものである。

[0025] さらに、本発明は、上記一般式(I)化合物又はその塩と薬学的担体を含む医薬組成物を提供するものである。

[0026] さらに、本発明は、上記一般式(I)化合物又はその塩を有効成分とする

抗腫瘍剤を提供するものである。

[0027] さらに、本発明は、腫瘍の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に上記一般式（I）化合物又はその塩の有効量を投与することを含む、腫瘍の治療方法を提供するものである。

[0028] さらに、本発明は、腫瘍の治療における使用のための上記一般式（I）化合物又はその塩を提供するものである。

[0029] さらに、本発明は、腫瘍の治療のための上記一般式（I）化合物又はその塩の使用を提供するものである。

[0030] さらに、本発明は、抗腫瘍剤の製造のための上記一般式（I）化合物又はその塩の使用を提供するものである。

発明の効果

[0031] 本発明によれば、F G F R阻害剤として有用な上記一般式（I）で表される新規化合物又はその塩が提供される。

[0032] 本発明化合物又はその塩は、優れたF G F R阻害活性を有し、且つ癌細胞株に対する増殖抑制効果を示すことが明らかとなった。従って、本発明化合物又はその塩は、癌の予防及び／又は治療剤として有用である。

発明を実施するための形態

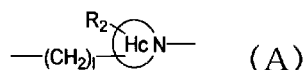
[0033] 本発明の上記一般式（I）で表される化合物は、スペーサー部位を介して α 、 β 不飽和アミドを置換した縮合ヘテロアリール基を有する3，5-二置換ベンゼンアルキニル化合物であり、前記のいずれの先行技術文献等にも記載されていない新規な化合物である。

[0034] 本願明細書において「C₁－C₆アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基（C₁－C₄アルキル基）であり、より好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基である。

[0035] 本願明細書において「C₃－C₁₀シクロアルキル基」とは、炭素数3～10の単環式若しくは多環式のシクロアルキル基を示し、好ましくは炭素数3～6の単環式のシクロアルキル基（C₃－C₆シクロアルキル基）であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、デカリル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

本願明細書において、一般式（A）

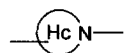
[0036] [化10]



（式中、R₂及びlは、前記と同義である）

で表される基の2価の部分（m o i e t y）

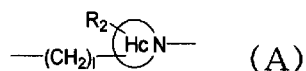
[0037] [化11]



[0038] とは、窒素原子を少なくとも1個環内に含み、更に酸素原子又は硫黄原子から選択される同種又は異種のヘテロ原子を0～2個環内に含む、炭素数3～10の2価のヘテロシクロアルキレン基（含窒素C₃－C₁₀ヘテロシクロアルキレン基）を示し、好ましくは窒素原子を1～3個環内に含み、更に酸素原子を0～1個環内に含む炭素数3～5のヘテロシクロアルキレン基（含窒素C₃－C₅ヘテロシクロアルキレン基）であり、具体的にはアゼチジニレン基、ピロリジニレン基、ピペリジニレン基、ピペラジニレン基、モルホリニレン基、オクタヒドロキノリニレン基、オクタヒドロインドリレン基等が挙げられ、好ましくはアゼチジニレン基、ピロリジニレン基、ピペリジニレン基、ピペラジニレン基、モルホリニレン基である。

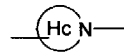
一般式（A）

[0039] [化12]



で表される基は、

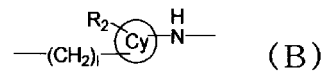
[0040] [化13]



[0041] で表される 2 価の含窒素 $\text{C}_3\text{—C}_{10}$ ヘテロシクロアルキレン基上の窒素原子の一つが結合手を有し、もう一方の結合手が置換基 $\text{—}(\text{CH}_2)_1\text{—}$ に結合し、その環上には置換基 R_2 を有することを意味する。

本願明細書において一般式 (B)

[0042] [化14]



(式中、 R_2 及び 1 は、前記と同義である)

で表される基の 2 価の部分 (m o i e t y)

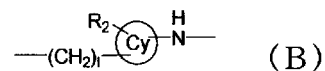
[0043] [化15]



[0044] とは、炭素数 3 ～ 10 の単環式若しくは多環式の 2 価のシクロアルキレン基 ($\text{C}_3\text{—C}_{10}$ シクロアルキレン基) を示し、好ましくは炭素数 3 ～ 6 の単環式の 2 価のシクロアルキレン基 ($\text{C}_3\text{—C}_6$ シクロアルキレン基) であり、具体的にはシクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、シクロヘプチレン基、デカリレン基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピレン基、(1, 2-又は 1, 3-) シクロブチレン基である。

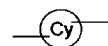
一般式 (B)

[0045] [化16]



は、

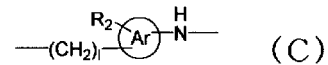
[0046] [化17]



[0047] で表される 2 価の C_3-C_{10} シクロアルキレン基の一つの結合手が隣接するアミノ基 (NH) に結合し、もう一方の結合手が置換基 $-(CH_2)_1-$ に結合し、その環上には置換基 R_2 を有することを示す。

本願明細書において一般式 (C)

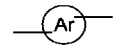
[0048] [化18]



(式中、 R_2 及び 1 は、前記と同義である)

で表される基の 2 価の部分 (m o i e t y)

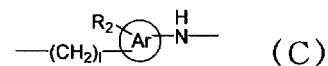
[0049] [化19]



[0050] とは、炭素数 6 ~ 12 の 2 価のアリーレン基 (C_6-C_{12} アリーレン基) を示し、具体的にはフェニレン基、ナフチレン基、ビフェニレン基等が挙げられ、好ましくはフェニレン基である。

一般式 (C)

[0051] [化20]



は、

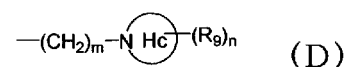
[0052] [化21]



で表される 2 価の C_6-C_{12} アリーレン基の一つの結合手が隣接するアミノ基 (NH) と結合し、もう一方の結合手が置換基 $-(CH_2)_1-$ に結合し、その環上には置換基 R_2 を有することを示す。

本願明細書において一般式 (D)

[0053] [化22]



(式中、 R_9 、 m 及び n は、前記と同義である)

で表される基の 1 価の部分 (m o i e t y)

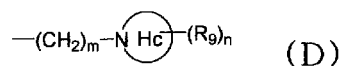
[0054] [化23]



[0055] とは、窒素原子を少なくとも 1 個環内に含み、更に酸素原子又は硫黄原子から選択される同種又は異種のヘテロ原子を 0 ～ 2 個環内に含む炭素数 3 ～ 10 のヘテロシクロアルキル基 (含窒素 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル基) を示し、好ましくは窒素原子を 1 ～ 3 個環内に含み、更に酸素原子を 0 ～ 1 個環内に含む炭素数 3 ～ 5 のヘテロシクロアルキル基 (含窒素 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ ヘテロシクロアルキル基) であり、具体的にはアゼチジニレン基、ピロリジニレン基、ピペリジニレン基、ピペラジニレン基、モルホリニレン基、オクタヒドロキノリニレン基、オクタヒドロインドリレン基等が挙げられ、好ましくはアゼチジニレン基、ピロリジニレン基、ピペリジニレン基、ピペラジニレン基、モルホリニレン基である。

一般式 (D)

[0056] [化24]



は、

[0057] [化25]



[0058] で表される前記含窒素 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル基上の窒素原子の一つが置換基 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ に結合し、その環上には置換基 $\text{---}(\text{R}_9)_n$ 有することを示す。

[0059] 本願明細書において「 $\text{C}_2 - \text{C}_9$ ヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる同種又は異種のヘテロ原子を 1 ～ 3 個含む、単環式又は二環式の炭素数 2 ～ 9 のヘテロアリール基を示し、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる同種又は異種のヘテロ原子を 1 ～ 3 個含む、単環式の炭素数 2 ～ 5 のヘテロアリール基 (単環式 $\text{C}_2 - \text{C}_5$ ヘ

テロアリール基)であり、具体的にはチエニル基、フリル基、ピロリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、イソベンゾフリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、インドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基等が挙げられ、好ましくは1, 3, 4-オキサジアゾリル基である。

[0060] 本願明細書において「 C_2-C_6 アルキニル基」とは、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を含む炭素数2~6の直鎖状又は分枝状のアルキニル基を示し、具体的にはエチニル基、2-プロピニル基、2-ヘキシニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基である。

[0061] 本願明細書において「ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基」とは、ヒドロキシ基を1個有する炭素数1~6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、具体的にはヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基等が挙げられ、好ましくはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシブチル基である。

[0062] 本願明細書において「ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基」とは、炭素数1~6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を2個有するアミノ基を有する炭素数1~6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、好ましくは炭素数1~4の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を2個有するアミノ基を有する炭素数1~4の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基(ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ C_1-C_4 アルキル基)であり、具体的にはジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基、ジメチルアミノブチル基、ジメチルアミノペンチル基、ジメチルアミノヘキシル基、ジエチルアミノメチル基、ジエチルアミノエチル基、ジエチルアミノプロピル基、ジエチルアミノブチル基、ジエチルアミノペンチル基、ジエチルアミノヘキシル基、ジプロピルアミノメチル基、ジブチルアミノメチル基、

ジペンチルアミノメチル基、ジヘキシルアミノメチル基、エチル（メチル）アミノメチル基等が挙げられ、好ましくはジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノエチル基である。

[0063] 本願明細書において「 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシ基を有する炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、好ましくは炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシ基を有する炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基（ C_1-C_4 アルコキシ C_1-C_4 アルキル基）であり、具体的にはメトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、メトキシペンチル基、メトキシヘキシル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基、エトキシブチル基、エトキシペンチル基、エトキシヘキシル基、プロポキシメチル基、ブトキシメチル基、ペンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基等が挙げられ、好ましくは2-メトキシエチル基である。

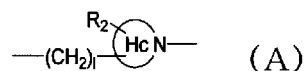
[0064] 本願明細書において「ハロゲン原子」としては、具体的には塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子である。

一般式（I）中、 X_1 及び X_2 において好ましい組合せとしては、（1） X_2 がNの場合、 X_1 はN又はCHであり、（2） X_2 がCHの場合、 X_1 はCHである。

一般式（I）中、 l としては、好ましくは0又は1である。

一般式（I）中、 Y としては、一般式（A）

[0065] [化26]

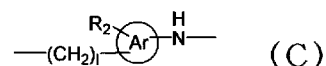


（式中、 R_2 及び l は、前記と同義である）

で表される基、又は一般式（C）

[0066]

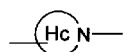
[化27]



(式中、 R_2 及び l は、前記と同義である)

で表される基が好ましく、一般式 (A) で表される基の2価の部分 (m o i e t y)

[0067] [化28]



がピロリジニレン基、アゼチジニレン基、ピペリジニレン基であるか、一般式 (C) で表される基の2価の部分 (m o i e t y)

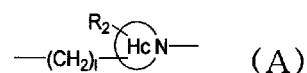
[0068] [化29]



がフェニレン基であるのがより好ましい。

一般式 (I) 中、 Y 及び Z において好ましい組合せとしては、 Y が一般式 (A)

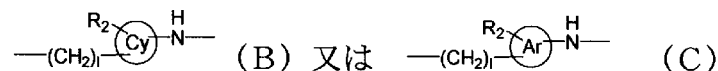
[0069] [化30]



(式中、 R_2 及び l は、前記と同義である)

で表される基の場合、 Z は $\text{---C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 又は $\text{---C}\equiv\text{C---R}_7$ であり、 Y が一般式 (B) 又は一般式 (C) で表される基

[0070] [化31]



(式中、 R_2 、 l は、前記と同義である)

の場合、 Z は $\text{---C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ である。

[0071] 一般式 (I) 中、 R_1 としては、好ましくは $\text{C}_1\text{---C}_4$ アルキル基であり、より好ましくはメチル基又はエチル基である。

[0072] 一般式 (I) 中、 R_2 としては、好ましくは $\text{C}_2\text{---C}_6$ アルキニル基、 $\text{---C}(\text{---})$

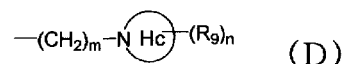
=O) OR_x、ヒドロキシC₁–C₄アルキル基、又はR₃を有していてもよいC₂–C₉ヘテロアリール基であり、より好ましくはエチニル基、メトキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基、又はR₃を有していてもよい1, 3, 4-オキサジアゾリル基である。

[0073] 一般式(1)中、R₃としては、好ましくはC₁–C₄アルキル基又はジ(C₁–C₄アルキル)アミノC₁–C₄アルキル基であり、より好ましくはメチル基又はジメチルアミノメチル基である。

[0074] 一般式(1)中、R₄としては、好ましくは水素原子又はハロゲン原子であり、より好ましくは水素原子又はフッ素原子であり、さらに好ましくは水素原子である。

[0075] 一般式(1)中、R₅及びR₆としては、好ましくは水素原子、R₈を1個有してもよいC₁–C₄アルキル基、又は一般式(D)

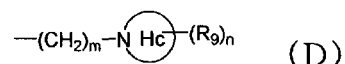
[0076] [化32]



[0077] (式中、R₂及び1は、前記と同義である)

で表される基であり、より好ましくは水素原子、R₈を有するメチル基、又は一般式(D)

[0078] [化33]



(式中、R₉、m及びnは、前記と同義である)

で表される基である。

一般式(1)中、mとしては、好ましくは1である。

一般式(1)中、R₉としては、C₁–C₄アルキル基、フッ素原子、又は水酸基が好ましく、メチル基、フッ素原子、又は水酸基がより好ましい。

一般式(1)中、nとしては、好ましくは0又は1である。

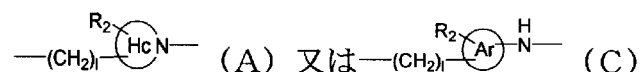
[0079] 一般式(1)中、R₇としては、好ましくは水素原子、C₁–C₄アルキル基、又はヒドロキシC₁–C₄アルキル基であり、より好ましくは水素原子、ヒ

ドロキシメチル基、メチル基、又は2-ヒドロキシ-2-メチル-エチル基である。

[0080] 一般式 (I) 中、 R_8 としては、好ましくは水酸基、又は $-N(R_x)(R_y)$ である。ここで、 R_x 及び R_y は、好ましくは水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、又は C_1-C_4 アルコキシ C_1-C_4 アルキル基であり、さらに好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、又は2-メトキシエチル基である。

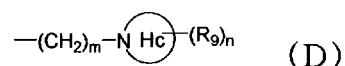
[0081] 本発明化合物において、一般式 (I) 中、 R_1 が C_1-C_4 アルキル基であり； X_1 及び X_2 は、各々独立してN又はCHであり；Yは、一般式 (A) 又は一般式 (C)

[0082] [化34]



で表される基であり； R_2 は、 C_2-C_6 アルキニル基、 $-C(=O)OR_x$ 、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル基、又は R_3 を有していてもよい C_2-C_9 ヘテロアリール基であり； R_3 は、 C_1-C_4 アルキル基又はジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ C_1-C_4 アルキル基であり；Zは、 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 又は $-C\equiv C-R_7$ であり； R_4 は、水素原子又はハロゲン原子であり； R_5 及び R_6 は、同一又は相異なって、水素原子、 R_8 を有していてもよい C_1-C_4 アルキル基、又は一般式 (D)

[0083] [化35]



で表される基であり； R_7 は、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、又はヒドロキシ C_1-C_4 アルキル基であり； R_8 は、水酸基、又は $-N(R_x)(R_y)$ であり； R_9 は、 C_1-C_4 アルキル基、フッ素原子、又は水酸基であり； R_x 及び R_y は、同一又は相異なって、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、又は C_1-C_4 アルコキシ C_1-C_4 アルキル基であり；lが

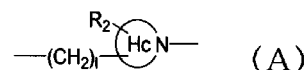
0又は1であり、mが1であり、nが0又は1である化合物が好ましい。

本発明化合物において、一般式（I）中、 R_1 が C_1-C_4 アルキル基であり；

X_1 及び X_2 において、（1） X_2 がNの場合、 X_1 はN又はCHであり、（2）

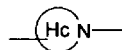
X_2 がCHの場合、 X_1 はCHであり；Yにおいて、一般式（A）

[0084] [化36]



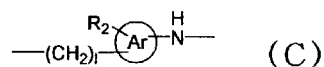
で表される基の2価の部分（m o i e t y）

[0085] [化37]



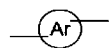
がピロリジニレン基、アゼチジニレン基、ピペリジニレン基であり、又は一般式（C）

[0086] [化38]



で表される基の2価の部分（m o i e t y）

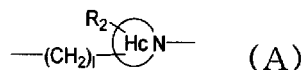
[0087] [化39]



がフェニレン基であり；

（a）Yが一般式（A）

[0088] [化40]

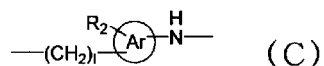


（式中、 R_2 はエチニル基、メトキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基、又は R_3 を有してもよい1，3，4-オキサジアゾリル基であり； R_3 は C_1-C_4 アルキル基であり；lは0又は1である）

で表される基の場合、Zは $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 又は $-C\equiv C-R_7$ であり、（b）Yが一般式（C）

[0089]

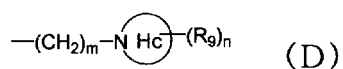
[化41]



(式中、 R_2 は水素原子であり； l は0又は1である)

で表される基の場合、 Z は $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ であり； R_4 は、水素原子又はフッ素原子であり； R_5 及び R_6 は、同一又は相異なって、水素原子、 R_8 を有する C_1-C_4 アルキル基、又は一般式(D)

[0090] [化42]



で表される基であり； R_7 は、水素原子、ヒドロキシメチル基、メチル基、又は2-ヒドロキシ-2-メチル-エチル基であり； R_8 は $-\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$ であり； R_9 は、 C_1-C_4 アルキル基、フッ素原子、又は水酸基であり； R_x 及び R_y は、同一又は相異なって、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、又は C_1-C_4 アルコキシ C_1-C_4 アルキル基であり、 m が1であり、 n が0又は1である化合物がより好ましい。

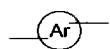
[0091] 本発明化合物において、一般式(I)中、 R_1 がメチル基又はエチル基であり； X_1 及び X_2 において、(1) X_2 がNの場合、 X_1 はN又はCHであり、(2) X_2 がCHの場合、 X_1 はCHであり；Yにおいて、2価の部分(moiety)

[0092] [化43]



がピロリジニレン基、アゼチジニレン基、ピペリジニレン基、又は2価の部分(moiety)

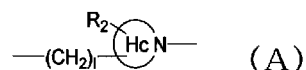
[0093] [化44]



がフェニレン基であり；

(a) Yが一般式(A)

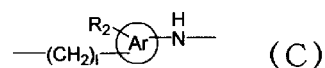
[0094] [化45]



(式中、 R_2 はエチニル基、メトキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基、又はメチル基を有していてもよい1, 3, 4-オキサジアゾリル基であり； l は0又は1である)

で表される基の場合、 Z は $\text{---C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 又は $\text{---C}\equiv\text{C---R}_7$ であり、(b) Y が一般式 (C)

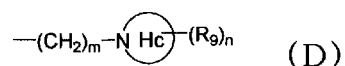
[0095] [化46]



(式中、 R_2 は水素原子であり； l は1である)

で表される基の場合、 Z は $\text{---C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ であり； R_4 は、水素原子であり； R_5 及び R_6 は、同一又は相異なって、水素原子、 R_8 を有するメチル基、又は一般式 (D)

[0096] [化47]



で表される基の1価の部分 (m o i e t y)

[0097] [化48]



がピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼチジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基であり； R_7 は、水素原子、ヒドロキシメチル基、メチル基、又は2-ヒドロキシ-2-メチル-エチル基であり； R_8 は $\text{---N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$ であり； R_9 は、メチル基、フッ素原子、又は水酸基であり； R_x 及び R_y は、同一又は相異なって、水素原子、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、又は2-メトキシエチル基であり； m が1であり、 n が0又は1である化合物がさらに好ましい。

[0098] 具体的な好適な本発明化合物は以下のものが例示できる。

(1) (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 2)

(2) (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - イン - 1 - オン (実施例化合物 5)

(3) (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジエトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 8)

(4) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 9)

(5) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシブター - 2 - イン - 1 - オン (実施例化合物 10)

(6) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 12)

(7) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロピルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 13)

(8) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン (

実施例化合物 14)

(9) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(エチル(メチル)アミノ)ブター-2-エン-1-オン(実施例化合物 15)

(10) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(シクロブチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(実施例化合物 16)

(11) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(ジエチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(実施例化合物 17)

(12) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(tert-ブチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(実施例化合物 18)

(13) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ブター-2-エン-1-オン(実施例化合物 19)

(14) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブター-2-エン-1-オン(実施例化合物 20)

(15) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ブ

ター２－エン－１－オン（実施例化合物２２）

（１６）（Ｒ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）アゼチジン－１－イル）－４－（３－フルオロピロリジン－１－イル）ブター２－エン－１－オン（実施例化合物２３）

（１７）１－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロパー２－エン－１－オン（実施例化合物２８）

（１８）１－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）－２－エチニルピロリジン－１－イル）プロパー２－エン－１－オン（実施例化合物３２）

（１９）（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７－イル）ピロリジン－１－イル）－４－（ジメチルアミノ）ブター２－エン－１－オン（実施例化合物３８）

（２０）（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロパー２－エン－１－オン（実施例化合物３９）

（２１）（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７－イル）ピロリジン－１－イル）－４－（ピロリジン－１－イル）ブター２－エン－１－オン（実施例化合物４０）

（２２）（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７－イル）ピロリジン－１－イル）－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ブター２－エン－１－オン（実施例化合物４２）

(23) (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブター - 2 - イン - 1 - オン (実施例化合物 46)

(24) (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルペント - 2 - イン - 1 - オン (実施例化合物 47)

(25) 1 - ((S) - 3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ((S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ブター - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 49)

(26) (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブター - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 50)

(27) 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アゼチジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 51)

(28) 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 52)

(29) 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブター - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 53)

(30) 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アゼチジ

ン-1-イル)-4-(アゼチジン-1-イル)ブター2-エン-1-オン
(実施例化合物55)

(31) 1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(エチル(メチル)アミノ)ブター2-エン-1-オン(実施例化合物56)

(32) 1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ブター2-エン-1-オン(実施例化合物57)

(33) 1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(ジエチルアミノ)ブター2-エン-1-オン(実施例化合物59)

(34) 1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブター2-エン-1-オン(実施例化合物60)

(35) 1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブター2-エン-1-オン(実施例化合物61)

(36) (S)-1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ブター2-エン-1-オン(実施例化合物62)

(37) (R)-1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)

アゼチジン-1-イル)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ブ
ター-2-エン-1-オン(実施例化合物63)

(38) (2S, 4S)-メチル 1-アクリロイル-4-(4-アミノ-5-
-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-
d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート(実施例化
合物66)

(39) 1-((2S, 4S)-4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメ
トキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7
-イル)-2-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-
1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(実施例化合物68)

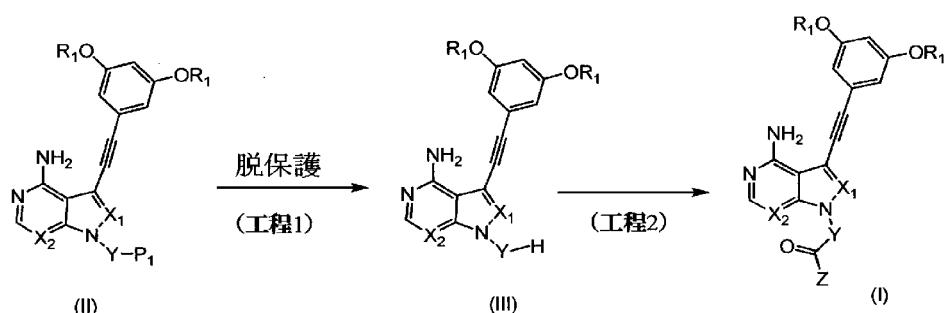
(40) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフ
ェニル)エチニル)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル)ピ
ロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(実施例化合物73)

[0099] 次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

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

製造法1

[0100] [化49]



[式中、 P_1 はYに含まれるアミノ基の保護基を示し； R_1 、 X_1 、 X_2 、Y、
Zは、前記と同義である。]

[0101] (工程1)本工程は、一般式(II)で表される化合物のアミノ基保護を脱
保護して一般式(III)で表される化合物を製造する工程である。脱保護の方

法としては、通常公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley & Sons (1981年)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニルが例示される。保護基としてtert-ブチルオキシカルボニル基を用いた場合、酸性条件下での脱保護が好ましく、酸としては塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、メタンスルホン酸、トシル酸等が挙げられる。酸の使用量は、化合物(II) 1 モルに対して、好ましくは1～100 モルである。

[0102] 反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、アルコール類（例えば、メタノール等）、炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等）、ニトリル類（例えば、アセトニトリル等）、エーテル類（例えば、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等）あるいはそれらの混合物が用いられる。反応時間は0.1～100時間であり、好ましくは0.5～24時間である。反応温度としては0～120℃であり、好ましくは0～90℃である。

[0103] このようにして得られる一般式(III)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0104] (工程2) 本工程は、一般式(III)で表される化合物とZ-COOHで表されるカルボン酸あるいはZ-C(=O)-L (Lは塩素原子又は臭素原子を表す)で表される酸ハライドとのアミド化反応により、一般式(I)で表される本発明化合物を製造する工程である。

[0105] アミド化試薬としてZ-COOHで表されるカルボン酸を用いる場合、適当な縮合剤の存在下、一般式(III)で表される化合物1モルに対して、カル

ボン酸を0.5～10モル、好ましくは1～3モル用いて行われる。なお、当該カルボン酸は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0106] 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、イソプロパノール、*tert*-ブチルアルコール、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。反応温度は、通常、-78～200℃、好ましくは0～50℃である。反応時間は、通常、5分～3日間、好ましくは5分～10時間である。

[0107] 縮合剤としては、例えばジフェニルリン酸アジド、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウム塩、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドと1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの組み合わせ、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド、O-(7-アザベンゾトリアゾ-1-イル)-*N,N,N',N'*-テトラメチルヘキサウロニウムヘキサフルオロホスフェート等が挙げられる。

[0108] また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、カリウム-*tert*-ブチラート、ナトリウム-*tert*-ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

。添加量としては、一般式 (III) で表される化合物 1 モルに対して、1 ～ 100 モルであり、好ましくは 1 ～ 10 モルである。

[0109] アミド化試薬として $Z-C(=O)-L$ (L は塩素原子又は臭素原子を表す) で表される酸ハライドを用いる場合、一般式 (III) で表される化合物 1 モルに対して、酸ハライドを 0.5 ～ 5 モル、好ましくは 0.9 ～ 1.1 モル用いて行われる。なお、当該酸ハライドは、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0110] 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジノン等又はその混合溶媒等が好適である。反応温度は、通常、 $-78 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、5 分～3 日間、好ましくは 5 分～10 時間である。

[0111] また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基は、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、カリウム-*tert*-ブチラート、ナトリウム-*tert*-ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。添加量としては、一般式 (III) で表される化合物 1 モルに対して、1 ～ 100 モル用いることができ、好ましくは 1 ～ 10 モルである。

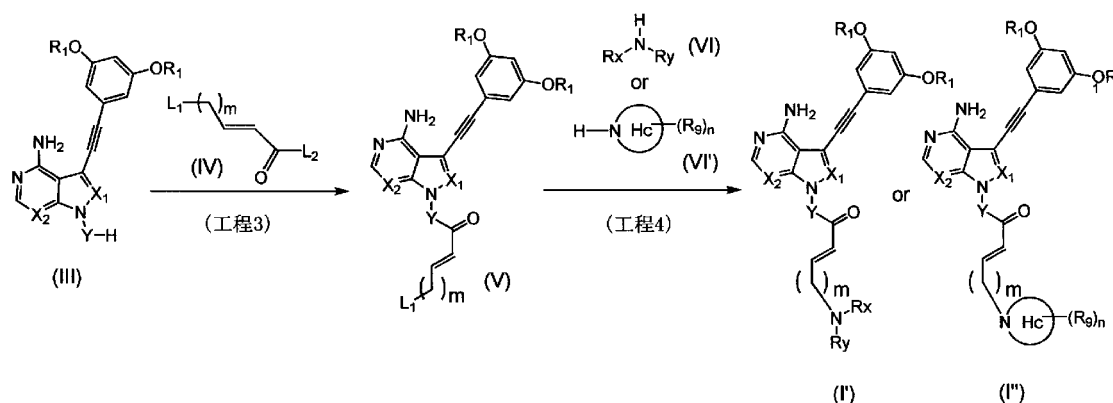
[0112] このようにして得られる一般式 (I) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0113] 本発明化合物 (I) において、下記一般式 (I') 又は (I'') で表される化合物については、例えば、製造法 1 の工程 1 で得られる化合物 (III)

を原料とし、特定のアミン類を用いて、製造法2により製造することも可能である。

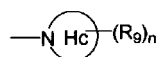
製造法2

[0114] [化50]



[式中、 L_1 、 L_2 はハロゲン原子を示し； $Y-H$ の H は窒素原子に直接結合する水素を示し； X_1 、 X_2 、 Y 、 R_x 、 R_y 、 R_1 、

[0115] [化51]



、 m 、 n は、前記と同義である。]

[0116] (工程3) 本工程は、一般式(III)で表される化合物と一般式(IV)で表される酸ハライドとのアミド化反応により、一般式(V)で表される化合物を製造する工程である。

[0117] 一般式(IV)において、 L_1 、 L_2 で表されるハロゲン原子としては、臭素原子又は塩素原子である。なお、一般式(IV)で表される化合物は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0118] 一般式(III)で表される化合物1モルに対して、一般式(IV)で表される化合物0.5～5モル、好ましくは0.9～1.1モル用いて行われる。

[0119] また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、カリウム-tert-ブチラート、ナトリウム-tert-ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナ

トリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。添加量としては、一般式 (III) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 100 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 10 モルである。

[0120] 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン等又はその混合溶媒等が好適である。反応温度は、通常、-78 ~ 200 °C、好ましくは 0 ~ 50 °C である。反応時間は、通常、5 分 ~ 3 日間、好ましくは 5 分 ~ 10 時間である。

[0121] このようにして得られる一般式 (V) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0122] (工程 4) 本工程は、一般式 (V) で表される化合物と一般式 (VI) 又は (VI') で表されるアミン類とのアルキル化反応により、一般式 (I') 又は (I'') で表される本発明化合物を製造する工程である。

[0123] 一般式 (VI) 又は (VI') で表される化合物は、一般式 (V) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 20 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 10 モルである。

[0124] また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、カリウム-tert-ブチラート、ナトリウム-tert-ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の

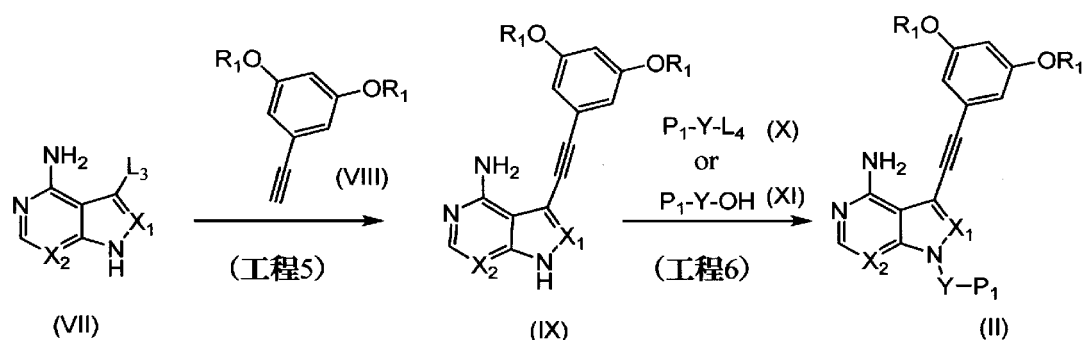
有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。添加量としては、一般式（V）で表される化合物 1 モルに対して、1～100 モル用いることができ、好ましくは 1～20 モルである。

[0125] 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、N－メチルピロリジン－2－オン、アセトニトリル、などを単一又は混合して用いることができる。反応時間は 0.1～100 時間であり、好ましくは 0.5～24 時間である。反応温度としては 0℃～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは 0～100℃である。

[0126] このようにして得られる一般式（I'）又は（I' '）で表される本発明化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。本発明化合物（I）の製造に用いられる一般式（II）で表される化合物は、例えば、製造法 3 又は 4 により製造することが可能である。

製造法 3

[0127] [化52]



[式中、 L_3 、 L_4 は脱離基を示し；、 R_1 、 X_1 、 X_2 、 Y 、 P_1 は、前記と同義である。]

[0128] （工程 5）本工程は、一般式（VII）で表される化合物を、一般式（VIII）で表される化合物とカップリング（ソノガシラ）反応させることにより、一

般式 (IX) で表される化合物を製造する工程である。本工程は、通常公知の方法 (例えば、Chemical Reviews, Vol.107, p.874, 2007) に準じて行うことができ、例えば、遷移金属触媒及び塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

[0129] 一般式 (VII) において、 L_3 で表される脱離基としては、臭素原子又はヨウ素原子であり、当該化合物は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0130] 本工程において、一般式 (VIII) で表される化合物の使用量は、一般式 (V II) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 10 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 3 モルである。

[0131] 本工程で利用可能な遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒 (例、酢酸パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン-パラジウム (II) ジクロロリドー-ジクロロメタン錯体等) であり、必要に応じて、リガンド (例、トリフェニルホスフィン、トリー t e r t - ブチルホスフィン等) を添加し、銅試薬 (例、ヨウ化銅、酢酸銅等) を共触媒として用いる。遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、一般式 (VII) で表される化合物 1 モルに対して、通常 0.0001 ~ 1 モル、好ましくは 0.01 ~ 0.5 モルである。リガンドの使用量としては、一般式 (VII) で表される化合物 1 モルに対して、通常 0.0001 ~ 4 モル、好ましくは 0.01 ~ 2 モルである。共触媒の使用量は、一般式 (VII) で表される化合物 1 モルに対して、通常 0.0001 ~ 4 モル、好ましくは 0.01 ~ 2 モルである。

[0132] また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、カリウム - t e r t - ブチラート、ナトリウム - t e r t - ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の

有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。なかでも、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好適である。塩基の使用量は、一般式 (VII) で表される化合物 1 モル化合物対して、通常 0.1 ~ 50 モル、好ましくは 1 ~ 20 モルである。

[0133] 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ニトリル類（例えば、アセトニトリル等）、エーテル類（例えば、ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等）、水あるいはそれらの混合物等が挙げられる。反応時間は 0.1 ~ 100 時間であり、好ましくは 0.5 ~ 24 時間である。反応温度としては 0℃ ~ 溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは 0 ~ 150℃ である。

[0134] このようにして得られる一般式 (IX) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0135] (工程 6) 本工程は、一般式 (IX) と (X) もしくは (XI) で表される化合物を用いて、一般式 (II) で表される化合物を製造する工程である。

[0136] 一般式 (X) で表される化合物をアルキル化試薬として用いる場合、塩基存在下で製造することができる。一般式 (X) において、 L_4 は、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル等の脱離基が挙げられ、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。一般式 (X) で表される化合物は、一般式 (IX) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 10 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

[0137] 塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭

酸セシウム、水酸化セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基やトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン類が挙げられ、塩基の使用量としては、一般式 (IX) で表される化合物 1 モルに対して、1~100 モル用いることができ、好ましくは 2~10 モルである。

[0138] 溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N-メチルピロリジン-2-オン、アセトニトリル、などを単一又は混合して用いることができる。反応時間は0.1~100時間であり、好ましくは0.5~24時間である。反応温度としては0℃~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0~100℃である。

[0139] 一般式 (XI) をアルキル化試薬として用いる場合、光延反応を用いて製造することができる。本工程は、通常公知の方法（例えば、Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551, 2009）に準じて行うことができ、例えば、光延試薬（Mitsunobu Reagents）、ホスフィン試薬存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。本工程は、通常、一般式 (IX) で表される化合物 1 モルに対して、一般式 (XI) で表される化合物を 1~10 モル、好ましくは 1~5 モル用いて行われる。

[0140] 光延試薬は、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が例示できる。光延試薬の使用量は、一般式 (IX) で表される化合物 1 モルに対して 1~10 モル、好ましくは 1~5 モル用いて行われる。

[0141] ホスフィン試薬は、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンが例示できる。ホスフィン試薬は、一般式 (IX) で表される化合物 1 モルに対して、1~10 モル、好ましくは 1~5 モル用いて行われる。

[0142] 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトルエン、ベンゼンテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチル

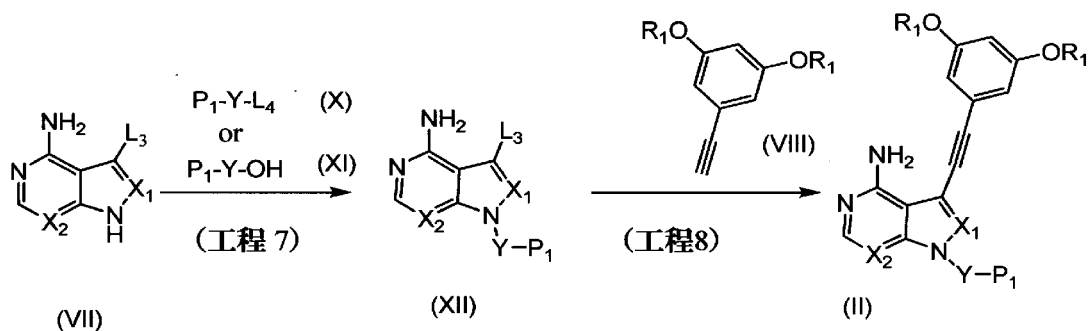
ホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

[0143] 反応温度は、通常、 $-78 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、5分～3日間、好ましくは10分～10時間である。

[0144] このようにして得られる一般式 (II) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、本発明化合物 (I) の製造に利用することができる。

製造法4

[0145] [化53]



[式中、 L_3 、 L_4 、 R_1 、 X_1 、 X_2 、 Y 、 P_1 は、前記と同義である。]

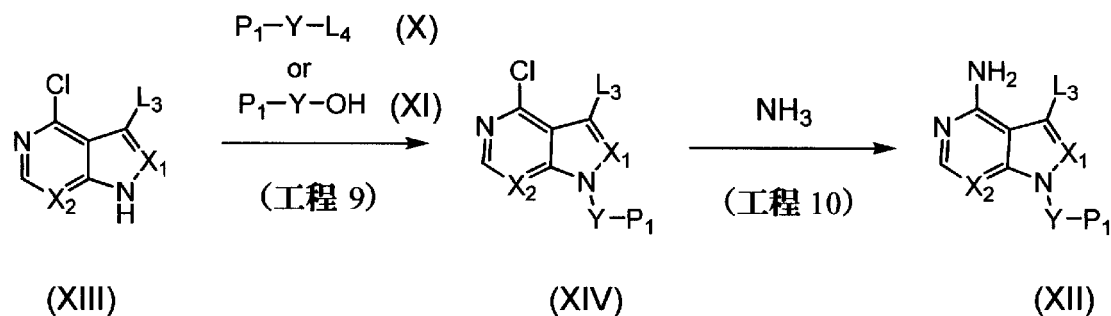
[0146] (工程7) 本工程は、第6工程と同様の方法により行うことができる。

[0147] (工程8) 本工程は、第5工程と同様の方法により行うことができる。

[0148] 本発明化合物 (I) の製造に用いられる一般式 (XII) で表される化合物は、例えば、製造法5により製造することも可能である。

製造法5

[0149] [化54]



[式中、 L_3 、 L_4 、 X_1 、 X_2 、 Y 、 P_1 は、前記と同義である。]

[0150] (工程 9) 本工程は、第 6 工程の方法に準じて行うことができる。

[0151] (工程 10) 本工程は、一般式 (XIV) で表される化合物と、アンモニア又はその塩とを反応させて、一般式 (XII) で表される化合物を製造する方法である。

[0152] 本工程において用いられるアンモニア又はその塩の量は、一般式 (XIII) で表される化合物 1 モルに対して、通常、等モルないし過剰モルである。反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

[0153] 反応温度は、通常、0～200℃、好ましくは室温～150℃である。反応時間は、通常、5分～7日間、好ましくは30分～24時間である。

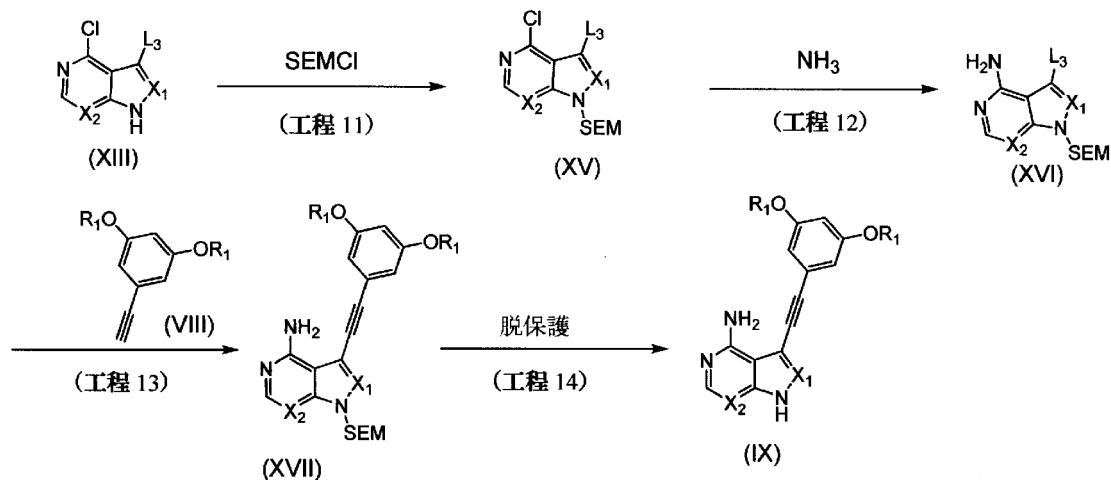
[0154] このようにして得られる一般式 (XIV) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、工程 8 に使用することができる。

[0155] 本発明化合物 (I) の製造に用いられる一般式 (IX) で表される化合物は、例えば、製造法 6 により製造することも可能である。

製造法 6

[0156]

[化55]



[式中、L₃、X₁、X₂は、前記と同義である。SEMはトリメチルシリルエトキシメチルを示す。]

[0157] (工程 11) 本工程は、一般式 (XIII) で表される化合物と、SEMCl (トリメチルシリルエトキシメチルクロライド) とを塩基存在下において反応させて、一般式 (XV) で表される化合物を製造する方法である。一般式 (XIII) で表される化合物は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0158] 本工程において用いられるSEMClは、一般式 (XIII) で表される化合物 1 モルに対して、通常、等モルないし過剰モルである。反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等又はその混合溶媒等が好適である。

[0159] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブチラート等の無機塩基を使用することができる。

[0160] 当該塩基の使用量は、通常、一般式 (XIII) で表される化合物 1 モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 3 モルである。

[0161] 反応温度は、通常、 $-78 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは 0°C ～室温である。反応時間は、通常、5分～7日間、好ましくは10分～24時間である。

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

[0162] (工程 12) 本工程は、第 10 工程の方法に準じて行うことができる。

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

[0163] (工程 13) 本工程は、第 5 工程の方法に準じて行うことができる。

[0164] (工程 14) 本工程は、一般式 (XVII) で表される化合物を、酸性条件下で脱保護させることにより、一般式 (IX) で表される化合物を製造する方法である。脱保護の方法としては、通常公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley & Sons (1981年) に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

酸としては塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、メタンスルホン酸、トシル酸等が挙げられる。酸の使用量は、一般式 (XVII) で表される化合物 1 モルに対して、1～100モルである。

[0165] 反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、アルコール類（例えば、メタノール等）炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなど）、ニトリル類（例えば、アセトニトリルなど）、エーテル類（例えば、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、など）あるいはそれらの混合物が用いられる。反応時間

は0.1～100時間であり、好ましくは0.5～24時間である。反応温度としては0℃～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0～100℃である。

[0166] このようにして得られる一般式 (IX) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、工程6に利用することができる。

[0167] 上記製造法1～6において、アミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、カルボニル基及びアミド基、並びにインドールのような活性プロトンを有する官能基等は、各製造法における適切な工程で、保護された試薬を用いるか、常法に従い、当該官能基に保護基を導入した後、当該保護基を除去することができる。

[0168] 「アミノ基若しくはイミノ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、クミル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばp-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基等；例えばtert-ブチルスルフィニル基等の低級アルキルスルフィニル基等；例えばベン

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

[0169] 「水酸基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基等の低級アルキル基；例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

[0170] 「カルボキシ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2,2,2-トリクロロエチル基等のハロ低級アルキル基；例えばアリル基等の低級アルケニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、アリル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、トリメチルシリルエトキシメチル基；等が好ましい。

[0171] 「カルボニル基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばエチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール、エチレンアセタール、トリメチレンアセタール、ジメチルアセ

タール等のケタール、アセタール等が挙げられる。

[0172] 保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物（I）の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法〔プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、第3版、T. W. グリーン（T.W.Greene）著、John Wiley & Sons社（1999年）参照〕又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム－炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

[0173] 本発明化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、分取用逆相高速液体クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

[0174] 本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれの異性体の混合物も本発明化合物に包含される。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）によりそれぞれを単一化合物として得ることができる。

[0175] 本発明化合物又はその塩は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても多形混合物であっても本発明化合物又はその塩に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。本発明化合物又はその塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも本発明化合物又はその塩に包含される。同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識された化合物も、本発明化合物又はその塩に包含される。

[0176] 本発明化合物又はその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明化合物又はその塩に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明化合物又はその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明化合物又はその塩に変化する化合物をいう。また、本発明化合物又はその塩のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で本発明化合物又はその塩に変化するものであってもよい。

[0177] 本発明化合物の塩とは、有機化学の分野で用いられる慣用的なものを意味し、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩又はアミノ基若しくは塩基性の複素環基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性複素環基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

[0178] 該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

[0179] 該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、ギ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

[0180] 本発明化合物又はその塩は、優れた F G E R 阻害活性を有し、抗腫瘍剤として有用である。また、F G F R に対する優れた選択性を有しており、他のキナーゼによる副作用が少ないという利点を有する。対象となる癌は特に制限はされないが、例えば、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、胆道癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮

体癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、血液癌、多発性骨髄腫、皮膚癌、脳腫瘍、中皮腫等が挙げられ、好適には、B細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、末梢性T細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病等の血液癌である。

[0181] 本発明化合物又はその塩は医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよく、好ましくは、経口剤が採用される。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0182] 薬学的担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0183] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

[0184] 注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

[0185] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では0.05～1000mg、注射剤では0.01～500mg、坐剤では1～1000mgとするのが望ましい。

[0186] また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、本発明化合物として通常成人(体重50kg)1日あたり0.05～5000mg、好ま

しくは0.1～1000mgとすればよく、これを1日1回又は2～3回程度に分けて投与するのが好ましい。

実施例

[0187] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

[0188] 実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、モリテックス社製プリフパック（登録商標）S I、バイオタージ社製K P-S i l（登録商標）S i l i c a プレパックドカラム、又はバイオタージ社製H P-S i l（登録商標）S i l i c a プレパックドカラムを用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにはモリテックス社製プリフパック（登録商標）N H又はバイオタージ社製K P-N H（登録商標）プレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーにはメルク社製K i e s e l g e l T M 6 0 F 2 5 4, A r t. 5 7 4 4又は和光社N H 2シリカゲル6 0 F 2 5 4プレートを用いた。NMRスペクトルは、A L 4 0 0（400MHz；日本電子（J E O L））、M e r c u r y 4 0 0（400MHz；アジレント・テクノロジー）型スペクトロメータ、又はO M N M R プローブ（P r o t a s i s）を装備したI n o v a 4 0 0（400MHz；アジレント・テクノロジー）型スペクトロメータを使用し、重溶媒中にテトラメチルシランを含む場合は内部基準としてテトラメチルシランを用い、それ以外の場合には内部基準としてN M R 溶媒を用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。マイクロウェーブ反応は、C E M社製D i s c o v e r Sクラスを用いて行った。

[0189] またL C M SスペクトルはW a t e r s社製A C Q U I T Y S Q D（四重極型）を用いて下記条件にて測定した。

カラム：Y M C社製Y M C-T r i a r t C 1 8, 2.0X50mm, 1.9 μ m

M S検出：E S I p o s i t i v e

U V検出：254及び210nm

カラム流速：0.5 mL/min

移動相：水/アセトニトリル（0.1%ギ酸）

インジェクション量：1 μ L

グラディエント（table 1）

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

[0190] また、逆相分取HPLC精製はWATERS社製分取システムを用いて下記条件にて実施した。

カラム：YMC社製YMC-Actus Triart C18, 20X50 mm, 5 μ m と YMC社製YMC-Actus Triart C18, 20X10 mm, 5 μ mを連結したものを使用した。

UV検出：254 nm

MS検出：ESI positive

カラム流速：2.5 mL/min

移動相：水/アセトニトリル（0.1%ギ酸）

インジェクション量：0.1-0.5 mL

[0191] 略号の意味を以下に示す。

s：シングレット

d：ダブレット

t：トリプレット

q：カルテット

dd：ダブル ダブレット

dt：ダブル トリプレット

td：トリプル ダブレット

tt：トリプル トリプレット

d d d : ダブル ダブル ダブレット

d d t : ダブル ダブル トリプレット

d t d : ダブル トリプル ダブレット

t d d : トリプル ダブル ダブレット

m : マルチプレット

b r : ブロード

b r s : ブロードシングレット

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

NMP : 1 - メチル - 2 - ピロリジノン

DMSO : ジメチルスルホキシド

TFA : トリフルオロ酢酸

SEMC1 : 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロライド

PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ : 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

WSC : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド
塩酸塩

HOBt : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物

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

HBTU : O - ベンゾトリアゾル - N, N, N', N' - テトラメチルヘ
キサウロニウム ヘキサフルオロホスフェート

DIAD : ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

TBAF : テトラブチルアンモニウムフルオリド

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン

Boc₂O : 二炭酸ジ-tert-ブチル

DMAPI : ジメチルアミノピリジン

[0192] 実施例 1

1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(実施例化合物1)の合成

(工程1) 3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンの合成

[0193] 国際公開WO2007/126841号パンフレットに記載されている方法にて合成した3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン520mg、1-エチニル-3,5-ジメトキシベンゼン504mg、ヨウ化銅(I)57.3mg、トリエチルアミン0.56mlのDMF10ml混合物に、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂163mgを加え、窒素置換した後、90℃にて6時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール)にて精製し、表題化合物を茶褐色固体物質として120mg得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 296.0

[0194] (工程2) tert-ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

[0195] N-Boc-3-ピロリジノール1000mgをクロロホルム20mlに溶解し、0℃にてトリエチルアミン1.15ml、メタンサルホニルクロライド498μlを加えた。室温にて1.0時間攪拌したのち、酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を無色油状化合物として1.2g得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 266.1

[0196] (工程3) *tert*-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程1で得られた3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-4-アミン62mg、工程2で得られた*tert*-ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート217mg、炭酸カリウム221mgのDMF 2.0ml懸濁溶液を70℃にて一時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして36.2mg得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 465.1

[0197] (工程4) 実施例化合物1の合成

上記工程3で得られた*tert*-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート32mgに4*N*-塩酸/1,4-ジオキサン4mlを加え、室温にて1.5時間攪拌した。得られた反応混合物の溶媒を減圧留去後、引き続きトルエン共沸を行い、3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-4-アミンの粗生成物を32mg得た。得られた粗生成物の一部12mgにクロロホルム2.0ml、トリエチルアミン20μlを加えた。0℃に冷却後、塩化アクリル2.3μlを溶解したクロロホルム100μlを加え、室温にて10分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させた後、生成物を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物を白色固体として6.5mg得た。物性値を表1に示す。

[0198] 実施例 2

(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 2) の合成
(工程 1) (R) - tert - ブチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成

[0199] (R) - N - Boc - 3 - ピロリジノール 935 mg をクロロホルム 15 ml に溶解し、0℃にてトリエチルアミン 1.04 ml、メタンスルホニルクロライド 467 μ l を加えた。室温にて 1.5 時間攪拌したのち、酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を無色油状化合物として 1.1 g 得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 266.1

[0200] (工程 2) (S) - tert - ブチル 3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成

[0201] 実施例 1 (工程 1) で得られた 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 334 mg、上記 (工程 1) で得られた (R) - tert - ブチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート 379 mg、炭酸カリウム 391 mg の DMF 4.0 ml 懸濁溶液を 70℃にて 3 時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして 149 mg 得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 465.1

[0202] (工程 3) 実施例化合物 2 の合成

実施例 1 (工程 4) に準じ、tert - ブチル 3 - (4 - アミノ - 3 -

((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートに代わり、上記 (工程2) で得られた (S)-tert-ブチル 3- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートを用い、酸性条件下、Boc基の除去により (S)-3- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1- (ピロリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミンの粗生成物を得た後アミド化を行い、表題化合物を白色固体として得た。物性値を表1に示す。

[0203] 実施例3

1- (3- (4-アミノ-3- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) ブター2-エン-1-オン (実施例化合物3) の合成

実施例1 (工程4) に準じ、塩化アクリルの代わりに、クロチルクロライドを用いることにより、表題化合物を白色固体として得た。物性値を表1に示す。

[0204] 実施例4

(S)-1- (3- (4-アミノ-3- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター2-エン-1-オン (実施例化合物4) の合成

実施例2の中間体として得られた (S)-3- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1- (ピロリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミンの粗生成物5.6mg、4- (ジメチルアミノ) ブター2-エン酸 塩酸塩6.3mg、HATU15mgをDMF 1.0mlに溶解し、DIPEA50μl加え、終夜攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を

逆相分取HPLC精製（水／アセトニトリル（0.1%ギ酸））にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして2.3mg得た。物性値を表1に示す。

[0205] 実施例5

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-イン-1-オン（実施例化合物5）の合成
実施例2の中間体として得られた(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-((ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン)の粗生成物16mg、3-(トリメチルシリル)-プロピノイックアシッド10mg、HATU28mgをDMF0.5mlに溶解し、DIPEA31μl加え、終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物を白色固体として0.7mg得た。物性値を表1に示す。

[0206] 実施例6

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-フルオロプロパー-2-エン-1-オン（実施例化合物6）の合成

実施例4に準じ、4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 塩酸塩の代わりに2-フルオロアクリル酸を用いることで表記化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0207] 実施例7

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロ

リジン-1-イル)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)プロパー2-エン-1-オン(実施例化合物7)の合成

実施例4に準じ、4-(ジメチルアミノ)ブター2-エン酸 塩酸塩の代わりに2-(ピロリジン-1-イルメチル)酢酸(syn. comm. 1995, 641)を用いることで表記化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0208] 実施例8

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジエトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン(実施例化合物8)の合成

[0209] (工程1) 1,3-ジエトキシ-5-エチニルベンゼンの合成

四臭化炭素4.78gをジクロロエタン14mLに溶解し、0℃にてトリフェニルホスフィン7.56gを加えた。0℃にて5分間攪拌した後、3,5-ジエトキシベンズアルデヒド1.40gのジクロロメタン7mL溶液を加え、20分間攪拌した。そのまま反応溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し1-(2,2-ジブロモビニル)-3,5-ジエトキシベンゼンを得た。得られた化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。上記で得られた化合物をTHF30mLに溶解し、-78℃にて1.63M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液10.5mLを加え、-78℃にて30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表題化合物を無色油状物として1.31g得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 191.0

[0210] (工程2) 実施例1に準じ、1-エチニル-3,5-ジメトキシベンゼンの代わりに、上記工程1で得られた、1,3-ジエトキシ-5-エチニルベンゼンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物

性値を表 1 に示す。

[0211] 実施例 9

1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エノン(実施例化合物 9)の合成

[0212] (工程 1) tert-ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

N-Boc-3-ヒドロキシアゼチジン 1.73 g をクロロホルム 20 ml に溶解し、0℃にてトリエチルアミン 2.09 ml、メタンスルホニルクロライド 856 μl を加えた。室温にて 0.5 時間撹拌したのち、酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を無色油状化合物として 2.32 g 得た。物性値: m/z [M+H] + 252.0

[0213] (工程 2) tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

上記工程 1 で得られた tert-ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート 1.32 g、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン 1.37 g、炭酸セシウム 3.47 g の DMF 10 ml 懸濁溶液を 90℃にて 10 時間撹拌した。酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして 482 mg 得た。物性値: m/z [M+H] + 417.0

[0214] (工程 3) tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

上記工程2で得られたtert-ブチル-3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート200mg, 1-エチニル-3,5-ジメトキシベンゼン117mg、ヨウ化銅(I)14mg、トリエチルアミン0.5mlのTHF 5ml混合物に、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ 39mgを加え、窒素置換した後、80℃にて1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして185mg得た。物性値：m/z [M+H]⁺ 451.1

[0215] (工程4) 実施例化合物9の合成

実施例1(工程4)に準じ、tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程3で得られたtert-ブチル-3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを用い、酸性条件下、Boc基の除去により1-(アゼチジン-3-イル)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンの粗生成物を得た後アミド化を行い、表題化合物を白色固体として得た。物性値を表1に示す。

[0216] 実施例10

1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-ヒドロキシブター2-イン-1-オン(実施例化合物10)の合成

実施例9の中間体として得られた1-(アゼチジン-3-イル)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d

] ピリミジン-4-アミンの粗生成物 6.0 mg、4-ヒドロキシブター-2-イン酸 3.7 mg、HATU 11 mg を DMF 1.0 ml に溶解し、DIPEA 30 μ l 加え、終夜撹拌した。

[0217] 反応液にクロロホルムと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆相分取 HPLC 精製（水／アセトニトリル（0.1%ギ酸））にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして 1.4 mg 得た。物性値を表 1 に示す。

[0218] 実施例 11

1-（3-（4-アミノ-3-（（3,5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）-4-ヒドロキシ-4-メチルペンター-2-イン-1-オン（実施例化合物 11）の合成

実施例 10 に準じ、4-ヒドロキシブター-2-イン酸の代わりに、4-ヒドロキシ-4-メチルペンター-2-イン酸を用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0219] 実施例 12

1-（3-（4-アミノ-3-（（3,5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）-4-（ジメチルアミノ）ブター-2-エン-1-オン（実施例化合物 12）の合成

実施例 10 に準じ、4-ヒドロキシブター-2-イン酸の代わりに、4-（ジメチルアミノ）ブター-2-エン酸 塩酸塩を用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0220] 実施例 13

1-（3-（4-アミノ-3-（（3,5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）-4-（シクロプロピルアミノ）ブター-2-エン-1-オン（実

施例化合物 13) の合成

[0221] (工程 1) 4-ブロモブター-2-エノイルクロライドの合成

4-ブロモクロトン酸 329 mg に塩化チオニル 3.0 ml を加え 80℃ にて 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、さらにトルエン共沸を行い、表題化合物を粗生成物として 394 mg 得た。

[0222] (工程 2) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-ブロモブター-2-エン-1-オンの合成

上記実施例 9 で得られた中間体 1-(アゼチジン-3-イル)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンの粗生成物 140 mg を THF 4.5 ml に懸濁させ、DIPEA 178 μ l を加え 0℃ に冷却した。上記工程 1 で得られた 4-ブロモブター-2-エノイルクロライド 66 mg の THF 0.5 ml 溶液を滴下し、室温にて 15 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させた後、生成物を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を粗生成物として 160 mg 得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 497.0, 499.0

[0223] (工程 3) 実施例化合物 13 の合成

上記工程 2 で得られた 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-ブロモブター-2-エン-1-オンの粗生成物 12 mg を DMF 0.5 ml に溶解し、シクロプロピルアミン 5 μ l、DIPEA 10 μ l を加え、室温にて 1 時間攪拌した。減圧濃縮した後、得られた残渣を逆相分取 HPLC 精製 (水/アセトニトリル (0.1%ギ酸)) にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして 3.4 mg 得た。物性値を表 1 に示す。

[0224] 実施例 14

1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)

ル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (実施例化合物 14) の合成

実施例 13 (工程 3) に準じ、シクロプロピルアミンの代わりにイソプロピルアミンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0225] 実施例 15

1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (エチル (メチル) アミノ) ブター-2-エン-1-オン (実施例化合物 15) の合成

実施例 13 (工程 3) に準じ、シクロプロピルアミンの代わりにエチルメチルアミンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0226] 実施例 16

1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (シクロブチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (実施例化合物 16) の合成

実施例 13 (工程 3) に準じ、シクロプロピルアミンの代わりにシクロブチルアミンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0227] 実施例 17

1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (ジエチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (実施例化合物 17) の合成

実施例 13 (工程 3) に準じ、シクロプロピルアミンの代わりにジエチル

アミンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0228] 実施例 18

1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (tert - ブチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 18) の合成

実施例 13 (工程 3) に準じ、シクロプロピルアミンの代わりに tert - ブチルアミンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0229] 実施例 19

1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 19) の合成

実施例 13 (工程 3) に準じ、シクロプロピルアミンの代わりにイソプロピルメチルアミンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0230] 実施例 20

1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブター - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 20) の合成

実施例 13 (工程 3) に準じ、シクロプロピルアミンの代わりにピペリジンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0231] 実施例 21

1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル

ル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) - 4-モルホリノブター-2-エン-1-オン (実施例化合物 2 1) の合成

実施例 1 3 (工程 3) に準じ、シクロプロピルアミンの代わりにモルホリンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0232] 実施例 2 2

(S) - 1 - (3 - (4-アミノ-3 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (3-フルオロピロリジン-1-イル) ブター-2-エン-1-オンの合成

実施例 1 3 (工程 3) に準じ、シクロプロピルアミンの代わりに (S) - 3-フルオロピロリジンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0233] 実施例 2 3

(R) - 1 - (3 - (4-アミノ-3 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (3-フルオロピロリジン-1-イル) ブター-2-エン-1-オンの合成

実施例 1 3 (工程 3) に準じ、シクロプロピルアミンの代わりに (R) - 3-フルオロピロリジンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0234] 実施例 2 4

1 - (3 - (4-アミノ-3 - ((3, 5-ジエトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (実施例化合物 2 4) の合成

実施例 9 に準じ、1-エチニル-3, 5-ジメトキシベンゼンの代わりに、1, 3-ジエトキシ-5-エチニルベンゼンを用いることにより、表題化

化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0235] 実施例 2 5

1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジエトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 2 5) の合成

実施例 1 2 に準じ、1 - エチニル - 3, 5 - ジメトキシベンゼンの代わりに、1, 3 - ジエトキシ - 5 - エチニルベンゼンを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0236] 実施例 2 6

1 - (3 - ((4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 2 6) の合成

[0237] (工程 1) tert - ブチル 3 - ((4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成

[0238] 実施例 1 (工程 1) で得られた 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 4 8 m g、N - B o c - 3 - ヒドロキシメチルピロリジン 1 5 4 m g、ポリマー担持トリフェニルホスフィン (〜 3. 0 m m o l / g) 3 3 4 m g の T H F 5 . 0 m l 懸濁溶液に、D I A D 1 9 7 μ l を加え、室温にて 3 時間攪拌した。不溶物をろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして 9 4 . 5 m g 得た。物性値: m / z [M + H] + 4 7 9 . 1

[0239] (工程 2) 実施例化合物 2 6 の合成

実施例 1 (工程 4) に準じ、tert - ブチル 3 - (4 - アミノ - 3 -

((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程1で得られた *tert*-ブチル 3-((4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) ピロリジン-1-カルボキシレートを用いることにより、表題化合物を白色固体として得た。物性値を表1に示す。

[0240] 実施例27

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (実施例化合物27) の合成

実施例26に準じ、N-Boc-3-ヒドロキシメチルピロリジンの代わりに (R)-1-Boc-3-ヒドロキシピペリジンを用いることにより表題化合物を白色固体として得た。物性値を表1に示す。

[0241] 実施例28

1-((2S, 4S)-4-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) -2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (実施例化合物28) の合成

[0242] (工程1) (2S, 4R)-*tert*-ブチル 2-((*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル) -4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートの合成

[0243] 1-N-Boc-(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-ピロリジン 500 mg を DMF 4.0 ml に溶解し、イミダゾール 164 mg を加えた。0℃に冷却後、*tert*-ブチルクロロジフェニルシラン 616 μl を加え1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を無色油状物質として655mg得た。物性値： m/z $[M+H]^+$ 456.2

[0244]（工程2）（2S, 4S）-tert-ブチル 2-（（tert-ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル）-4-（メチルスルホニルオキシ）ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

[0245] 上記工程1で得られた（2S, 4R）-tert-ブチル 2-（（tert-ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル）-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート300mgをクロロホルム3.0mlに溶解し、0℃にてトリエチルアミン137 μ l、メタンスルホニルクロライド56 μ lを加えた。室温にて2.0時間攪拌したのち、クロロホルムと水を加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を無色油状化合物として389mg得た。物性値： m/z $[M+H]^+$ 534.1

[0246]（工程3）（2S, 4S）-tert-ブチル 4-（4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）-2-（（tert-ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程2で得られた（2S, 4S）-tert-ブチル 2-（（tert-ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル）-4-（メチルスルホニルオキシ）ピロリジン-1-カルボキシレート389mg、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン188mg、炭酸カリウム363mgをDMF4.0mlに懸濁し、80℃にて終夜攪拌した。酢酸エチルと水を加え、有機層を分離し無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を無色油状物質として191mg得た。物性値： m/z $[M+H]^+$ 699.1

[0247]（工程4）（2S, 4S）-tert-ブチル 4-（4-アミノ-3-（

(3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)-2-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

[0248] 上記工程3で得られた(2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)-2-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート 113 mg、1-エチニル-3, 5-ジメトキシベンゼン 52 mg、ヨウ化銅(I) 6 mg、トリエチルアミン 0.4 mlのTHF 4 ml混合物に、PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ 13 mgを加え、窒素置換した後、85℃にて3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして100 mg得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 733.3

[0249] (工程5) (2S, 4S)-tert-ブチル-4-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程4で得られた(2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)-2-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート 25 mgをTHF 1.0 mlに溶解し、シリカゲル担持テトラブチルアンモニウムフルオライド(〜1.5 mmol/g) 34 mgを加え終夜攪拌した。シリカゲル担持テトラブチルアンモニウムフルオライド(〜1.5 mmol/g) 30 mgを追加で加え、さらに二日間攪拌した。試薬をろ過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー

(展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして62mg得た。物性値： m/z $[M+H]^+$ 495.1

[0250] (工程6) 実施例化合物28の合成

実施例1(工程4)に準じ、tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程5で得られた4-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを用いることにより、表題化合物を白色固体として得た。物性値を表1に示す。

[0251] 実施例29

1-(3-((4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(実施例化合物29)の合成

実施例26に準じ、N-Boc-3-ヒドロキシメチルピロリジンの代わりに1-Boc-3-ヒドロキシメチルアゼチジンを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0252] 実施例30

N-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロブチル)アクリルアミド(実施例化合物30)の合成

[0253] 実施例1に準じ、N-Boc-3-ヒドロキシピロリジンの代わりにtert-ブチル 3-ヒドロキシシクロブチルカルバメートを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0254] 実施例31

1-(4-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-

1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (実施例化合物 3 1) の合成

実施例1のに準じ、tert-ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ) ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 4-ブロモピペリジン-1-カルボキシレートを用いることで表記化合物を白色固体として得た。物性値を表 1 に示す。

[0255] 実施例 3 2

1-((2S, 4S)-4-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)-2-エチニルピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (実施例化合物 3 2) の合成

[0256] (工程 1) (2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)-2-エチニルピロリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例 1 (工程 1) で得られた 3-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン 14 mg、国際公開 WO 2005/007083 号パンフレット記載の方法で合成した (2S, 4R)-tert-ブチル 2-エチニル-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート 15 mg、トリフェニルホスフィン 23 mg を THF 1.0 ml に懸濁させ、DIAD 18 μ l を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、DMSO 溶液に溶解し、逆相分取 HPLC 精製 (水/アセトニトリル (0.1% ギ酸)) にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして 5.0 mg 得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 489.2

[0257] (工程 2) 実施例化合物 3 2 の合成

実施例 1 (工程 4) に準じ、tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程 1 で得られた (2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-ア

ミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)-2-エチニルピロリジン-1-カルボキシレートを用いることにより、表題化合物を白色固体として得た。物性値を表1に示す。

[0258] 実施例33

1-((4-((4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(実施例化合物33)の合成

実施例26に準じ、N-Boc-3-ヒドロキシメチルピロリジンの代わりに1-Boc-4-ヒドロキシメチルピペリジンを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0259] 実施例34

N-((3-((4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド(実施例化合物34)の合成

実施例26に準じ、N-Boc-3-ヒドロキシメチルピロリジンの代わりに、(3-アミノフェニル)メタノールを用いることにより表記化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0260] 実施例35

1-((3-((4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(実施例化合物35)の合成

実施例4に準じ、(S)-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミンの代わりに、実施例29で得られた中間体1-(アゼチジン-3-イルメチル)-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル

) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミンを用いることにより表記化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0261] 実施例 3 6

1 - (4 - (4-アミノ-3 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (実施例化合物 3 6) の合成

実施例 4 に準じ、(S) - 3 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 - (ピロリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミンの代わりに、実施例 3 1 で得られた中間体 3 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 - (ピペリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミンを用いることにより表記化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0262] 実施例 3 7

1 - (4 - ((4-アミノ-3 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (実施例化合物 3 7) の合成

実施例 4 に準じ、(S) - 3 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 - (ピロリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミンの代わりに、実施例 3 3 で得られた中間体 3 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 - (ピペリジン-4-イルメチル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミンを用いることにより表記化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0263] 実施例 3 8

(S) - 1 - (3 - (4-アミノ-5 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ピロリジン-1-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (実

施例化合物 38) の合成

(工程 1) (S) -tert-ブチル 3-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 1.00 g、(R)-N-Boc-3-ピロリジノール 1.01 g、トリフェニルホスフィン 1.88 g のテトラヒドロフラン溶液 40 ml 溶液に、DIAD 1.41 ml を加え、反応液を 1 時間攪拌した。反応液を濃縮、酢酸エチルで洗浄し、表題化合物を白色固体として 1.04 g 得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 448.9

[0264] (工程 2) (S) -tert-ブチル 3-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程 1 で得られた (S) -tert-ブチル 3-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート 400 mg にテトラヒドロフラン 2.5 ml 及び 28% アンモニア水 2.5 ml を加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置で、100℃で 1.5 時間攪拌した。クロロホルムと水を加え有機層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色固体化合物として 382 mg 得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 430.3

[0265] (工程 3) (S) -tert-ブチル 3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程 2 で得られた (S) -tert-ブチル 3-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート 660 mg、1-エチニル-3,5-ジメトキシベンゼン 374 mg、ヨウ化銅(I) 44 mg、トリエチルアミン 2.0 ml

のTHF 15 ml 混合物に、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 122 mg を加え、窒素置換した後、80℃にて3.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして714 mg 得た。物性値： m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.1

[0266] (工程4) 実施例化合物38の合成

上記工程3で得られた(S)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート30 mg に4N-塩酸/1,4-ジオキサン2 mlを加え、室温にて1.5時間撹拌した。得られた反応混合物の溶媒を減圧留去後、引き続きトルエン共沸を行い、(S)-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7-(ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの粗生成物を30 mg 得た。得られた粗生成物の一部10 mg、4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸 塩酸塩5.9 mg、HATU 14 mgをDMF 1.0 mlに溶解し、DIPEA 50 μ l加え、室温で5分撹拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆相分取HPLC精製（水／アセトニトリル（0.1%ギ酸））にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして3.9 mg 得た。物性値を表1に示す。

[0267] 実施例39

(S)-1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン（実施例化合物39）の合成
実施例1（工程4）に準じ、tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-

((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、実施例38 (工程3) で得られた (S) -tert-ブチル 3-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートを用い、酸性条件下、Boc基の除去により (S) -5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -7-(ピロリジン-3-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミンの粗生成物を得た後アミド化を行い、表題化合物を白色固体物質として得た。物性値を表1に示す。

[0268] 実施例40

(S) -1-(3-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ピロリジン-1-イル) -4-(ピロリジン-1-イル) ブター2-エン-1-オン (実施例化合物40) の合成

[0269] (工程1) 4-(ピロリジン-1-イル) ブター2-エン酸 塩酸塩の合成
4-ブロモクロトン酸メチルエステル1.79gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、0℃にてピロリジン1.67mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた生成物に3N塩酸40mlを加え、100℃で1時間加熱環流した。反応液を減圧濃縮、得られた残渣を2-イソプロパノールと酢酸エチルの混合溶媒で洗浄し、表題化合物を白色固体として939mg得た。
物性値: m/z [M+H]⁺ 156.0

[0270] (工程2) 実施例化合物40の合成

実施例4 (工程1) に準じ、実施例38 (工程4) で得られた中間体 (S) -5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -7-(ピロリジン-3-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミンと上記工程1で得られた4-(ピロリジン-1-イル) ブター2-エン酸 塩酸塩

を用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0271] 実施例 4 1

(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ブター 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 4 1) の合成

(工程 1) (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ブロモブター 2 - エン - 1 - オンの合成

[0272] 実施例 3 8 (工程 4) で得られた中間体 (S) - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 - (ピロリジン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミンの粗生成物 1 0 0 m g をクロロホルム 3. 0 m l に懸濁させ、D I P E A 1 1 7 μ l を加え 0 °C に冷却した。実施例 1 6 (工程 1) で得られた、4 - ブロモブター 2 - エノイルクロライド 4 6 m g のクロロホルム 0. 3 m l 溶液を滴下し、室温にて 1 5 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させた後、生成物を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を粗生成物として 1 4 0 m g 得た。物性値: m / z [M + H]⁺ 5 0 9. 9, 5 1 1. 9

[0273] (工程 2) 実施例化合物 4 1 の合成

上記工程 1 で得られた (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ブロモブター 2 - エン - 1 - オンの粗生成物 1 2 m g を DMF 0. 5 m l に溶解し、N - メチルピペラジン 4 m g、D I P E A 1 0 μ l を加え、室温にて終夜攪拌した。減圧濃縮した後、得られた残渣を逆相分取 H P L C 精製 (水 / アセトニトリル (0. 1 % ギ酸)) にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして 3. 0 m g 得

た。物性値を表 1 に示す。

[0274] 実施例 4 2

(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ブター 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 4 2) の合成

[0275] 実施例 4 1 (工程 2) に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、4 - ヒドロキシピペリジンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0276] 実施例 4 3

(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) ブター 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 4 3) の合成

実施例 4 1 (工程 2) に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、4 - フルオロピペリジン用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0277] 実施例 4 4

(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ブター 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 4 4) の合成

実施例 4 1 (工程 2) に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、3, 3 - ジフルオロピロリジン用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0278] 実施例 4 5

(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリ

ジン-1-イル)-4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ブター-2-エン-1-オン(実施例化合物45)の合成

実施例41(工程2)に準じ、N-メチルピペラジンの代わりに、4,4-ジフルオロピペリジンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0279] 実施例46

(S)-1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-イル)ブター-2-イン-1-オン(実施例化合物46)の合成

実施例4(工程1)に準じ、実施例38(工程4)で得られた中間体(S)-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7-(ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンと2-ブチン酸を用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0280] 実施例47

(S)-1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-イル)-4-ヒドロキシ-4-メチルペンター-2-イン-1-オン(実施例化合物47)の合成

実施例4(工程1)に準じ、実施例38(工程4)で得られた中間体(S)-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7-(ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンと4-ヒドロキシ-4-メチルペンター-2-イン酸を用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0281] 実施例48

1-((S)-3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-イル)-4-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブ

ター２－エン－１－オン（実施例化合物４８）の合成

[0282] 実施例４１（工程２）に準じ、Ｎ－メチルピペラジンの代わりに、（Ｒ）－３－フルオロピロリジン用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表１に示す。

[0283] 実施例４９

１－（（Ｓ）－３－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７－イル）ピロリジン－１－イル）－４－（（Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）ブター２－エン－１－オン（実施例化合物４９）の合成

実施例４１（工程２）に準じ、Ｎ－メチルピペラジンの代わりに、（Ｓ）－３－フルオロピロリジン用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表１に示す。

[0284] 実施例５０

（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７－イル）ピロリジン－１－イル）－４－（ピペリジン－１－イル）ブター２－エン－１－オン（実施例化合物５０）の合成

実施例４１（工程２）に準じ、Ｎ－メチルピペラジンの代わりに、ピペリジン用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表１に示す。

[0285] 実施例５１

１－（３－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７－イル）アゼチジン－１－イル）プロパー２－エン－１－オン（実施例化合物５１）の合成

[0286] （工程１）ｔｅｒｔ－ブチル ３－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン １．００

g、N-Boc-3-ヒドロキシアゼチジン 930 mg、トリフェニルホスフィン 1.85 g のテトラヒドロフラン溶液 40 ml 溶液に、DIAD 1.41 ml を加え、反応液を 1 時間攪拌した。反応液を濃縮、酢酸エチルで洗浄し、表題化合物を白色固体として 1.07 g 得た。物性値： m/z $[M+H]^+$ 435.0

[0287] (工程 2) tert-ブチル 3-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程 1 で得られた tert-ブチル 3-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 350 mg にテトラヒドロフラン 2.5 ml 及び 28% アンモニア水 2.5 ml を加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置で、100℃で 1.5 時間攪拌した。クロロホルムと水を加え有機層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色固体化合物として 340 mg 得た。物性値： m/z $[M+H]^+$ 416.0

[0288] (工程 3) tert-ブチル 3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程 2 で得られた tert-ブチル 3-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 639 mg、1-エチニル-3,5-ジメトキシベンゼン 374 mg、ヨウ化銅(I) 44 mg、トリエチルアミン 2.0 ml の THF 15 ml 混合物に、PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ 122 mg を加え、窒素置換した後、80℃にて 3.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして 704 mg 得た。物性値： m/z [

M+H]⁺ 450.1

[0289] (工程4) 実施例化合物51の合成

実施例1 (工程4) に準じ、tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程3で得られたtert-ブチル 3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを、酸性条件下、Boc基の除去により7-(アゼチジン-3-イル)-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの粗生成物を得た後アミド化を行い、表題化合物を白色固体として得た。物性値を表1に示す。

[0290] 実施例52

1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン (実施例化合物52)の合成

実施例4 (工程1) に準じ、tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、実施例51 (工程3) で得られたtert-ブチル 3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0291] 実施例53

1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン (実施

例化合物 5 3) の合成

実施例 4 (工程 1) に準じ、実施例 5 1 (工程 4) で得られた中間体 7 - (アゼチジン-3-イル)-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミンと実施例 4 0 (工程 1) で得られた 4-(ピロリジン-1-イル)ブター-2-エン酸 塩酸塩を用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性を表 1 に示す。

[0292] 実施例 5 4

1-(3-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)ブター-2-イン-1-オン (実施例化合物 5 4) の合成

実施例 4 (工程 1) に準じ、実施例 5 1 (工程 4) で得られた中間体 7 - (アゼチジン-3-イル)-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミンと 2-ブタイン酸を用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性を表 1 に示す。

[0293] 実施例 5 5

1-(3-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エン-1-オン (実施例化合物 5 5) の合成

[0294] (工程 1) 1-(3-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-ブromoブター-2-エン-1-オンの合成

上記実施例 5 2 (工程 4) で得られた中間体 7 - (アゼチジン-3-イル)-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミンの粗生成物 160 mg を THF 3.0 ml に懸濁させ、DIPEA 202 μ l を加え 0°C に冷却した。実施例 1 6 (工

程 1) で得られた、4-ブロモブター-2-エノイルクロライド 75 mg の THF 0.5 ml 溶液を滴下し、室温にて 15 分撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させた後、生成物を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を粗生成物として 204 mg 得た。物性値: m/z $[M+H]^+$ 496.0, 498.0

[0295] (工程 2) 実施例化合物 55 の合成

上記工程 1 で得られた 1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-ブロモブター-2-エン-1-オンの粗生成物 10 mg を THF 0.5 ml に懸濁し、アゼチジン 7 μ l を加え、室温にて 1 時間撹拌した。減圧濃縮した後、得られた残渣を逆相分取 HPLC 精製 (水/アセトニトリル (0.1% ギ酸)) にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして 1.6 mg 得た。物性値を表 1 に示す。

[0296] 実施例 56

1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(エチル(メチル)アミノ)ブター-2-エン-1-オン (実施例化合物 56) の合成

実施例 55 (工程 2) に準じ、アゼチジンの代わりに、エチルメチルアミンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0297] 実施例 57

1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ブター-2-エン-1-オン (実施例化合物 57) の合成

実施例 55 (工程 2) に準じ、アゼチジンの代わりに、イソプロピルアミンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を

表 1 に示す。

[0298] 実施例 5 8

1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ブター 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 5 8) の合成

実施例 5 5 (工程 2) に準じ、アゼチジンの代わりに、イソプロピルメチルアミンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0299] 実施例 5 9

1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジエチルアミノ) ブター 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 5 9) の合成

実施例 5 5 (工程 2) に準じ、アゼチジンの代わりに、ジエチルアミンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0300] 実施例 6 0

1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ブター 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 6 0) の合成

実施例 5 5 (工程 2) に準じ、アゼチジンの代わりに、2 - メトキシ - N - メチルエタンアミンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0301] 実施例 6 1

1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アゼチジン - 1

－イル)－4－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イル)ブター2－エン－1－オン(実施例化合物61)の合成

実施例55(工程2)に準じ、アゼチジンの代わりに、4－ヒドロキシピペリジンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0302] 実施例62

(S)－1－(3－(4－アミノ－5－((3,5－ジメトキシフェニル)エチニル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)アゼチジン－1－イル)－4－(3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)ブター2－エン－1－オン(実施例化合物62)の合成

実施例55(工程2)に準じ、アゼチジンの代わりに、(S)－3－ヒドロキシピロリジンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0303] 実施例63

(R)－1－(3－(4－アミノ－5－((3,5－ジメトキシフェニル)エチニル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)アゼチジン－1－イル)－4－(3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)ブター2－エン－1－オン(実施例化合物63)の合成

実施例55(工程2)に準じ、アゼチジンの代わりに、(R)－3－ヒドロキシピロリジンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0304] 実施例64

1－(4－(4－アミノ－5－((3,5－ジメトキシフェニル)エチニル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ピペリジン－1－イル)プロパー2－エン－1－オン(実施例化合物64)の合成

実施例39に準じ、(R)－N－Boc－3－ピロリジノールの代わりに、N－Boc－4－ピペリジノールを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0305] 実施例 6 5

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 6 5) の合成

実施例 3 8 に準じ、(R) - N - Boc - 3 - ピロリジノールの代わりに、N - Boc - 4 - ピペリジノールを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0306] 実施例 6 6

(2 S, 4 S) - メチル 1 - アクリロイル - 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (実施例化合物 6 6) の合成

[0307] (工程 1) 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンの合成

国際公開 WO 2 0 0 5 / 0 4 2 5 5 6 号パンフレットに記載されている方法にて合成した 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン 7. 0 1 g を無水 THF 1 2 5 m l に溶解し、0℃に冷却後 6 0 % 水素化ナトリウム 4. 0 2 g を加えた。2 0 分攪拌した後、SEMCI 1 3. 3 m l を加え室温にて終夜攪拌した。再び 0℃まで冷却後、水を加え反応を停止し酢酸エチルで生成物を抽出した。有機層を有飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を白色固体物質として 7. 2 8 g 得た。物性値: m / z [M + H]⁺ 4 1 0. 0

[0308] (工程 2) 5 - ヨード - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミンの合成

上記工程 1 で得られた 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 - ((2 - (トリメチル

ルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン 200 mg を THF 2.0 ml に溶解し、28%アンモニア水 2 ml を加えた後、反応液をマイクロウェーブ反応装置中、105℃にて1.5時間撹拌した。生成物を酢酸エチルで抽出、有機層を有飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色固体物質として192 mg 得た。物性値： m/z [M+H]⁺ 391.0

[0309] (工程3) 5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミンの合成

実施例1 (工程1) に準じ、3-ヨード-1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミンの代わりに、上記工程2で得られた5-ヨード-7-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミンを用いることにより、表題化合物を無色固体として得た。物性値： m/z [M+H]⁺ 425.4

[0310] (工程4) 5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミンの合成

上記工程3で得られた5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン4.27 gの塩化メチレン20 ml 溶液を0℃に冷却し、TFA 10 ml を加えた。反応液を室温で5時間撹拌し、溶媒を減圧留去した。残渣にTHF 50 ml を加えて0℃に冷却し、4 N水酸化ナトリウム素溶液12.5 ml を加えて室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にクロロホルムを加え、濾過することにより表題化合物を白色固体として2.60 g 得た。物性値： m/z [M+H]⁺ 295.3

[0311] (工程5) (2S, 4R) - 4-(メチルスルホニルオキシ) - ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル-2-メチルエステルの合成

実施例 1（工程 2）に準じ、N-Boc-3-ピロリジノールの代わりに（2S, 4R）-4-ヒドロキシーピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル-2-メチルエステルを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

[0312]（工程 6）（2S, 4S）-1-tert-ブチル 2-メチル 4-（4-アミノ-5-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートの合成

実施例 1（工程 3）に準じ、3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミンの代わりに上記工程 4 で得られた 5-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミンを用い、tert-ブチル 3-（メチルスルホニルオキシ）ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに上記工程 5 で得られた（2S, 4R）-4-（メチルスルホニルオキシ）-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル-2-メチルエステルを用い、炭酸カリウムの代わりに水素化ナトリウムを用い、DMF の代わりに NMP を用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値：m/z [M+H]⁺ 522.4

[0313]（工程 7）（2S, 4S）-メチル 4-（4-アミノ-5-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）ピロリジン-2-カルボキシレートの合成

上記工程 6 で得られた（2S, 4S）-1-tert-ブチル 2-メチル 4-（4-アミノ-5-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート 24 mg の塩化メチレン 2.0 ml、TFA 2.0 ml 溶液を室温にて 30 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして 11.9 mg 得

た。物性値： m/z $[M+H]^+$ 422.1

[0314] (工程8) 実施例化合物66の合成

上記工程7で得られた(2S, 4S)-メチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート12mgに塩化メチレン2.0ml、トリエチルアミン16 μ lを加えた。0℃に冷却後、塩化アクリル5 μ lを溶解したクロロホルム100 μ lを加え、室温にて10分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させた後、生成物を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして4.2mg得た。物性値を表1に示す。

[0315] 実施例67

1-((2S, 4S)-4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン(実施例化合物67)の合成

[0316] (工程1) (2S, 4S)-tert-ブチル 2-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-4-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

トリフェニルホスフィン443mgのTHF25ml溶液を0℃に冷却し、DIAD340 μ lを滴下して反応液を0℃で1時間攪拌した。4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン363mgと実施例28(工程1)で得られた(2S, 4R)-tert-ブチル 2-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート651.6mgを加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウム

で乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして400mg得た。 m/z $[M+H]^+$ 718.5

[0317] (工程2) (2S, 4S) -tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程1で得られた(2S, 4S) -tert-ブチル 2-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-4-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート400mgにTHF 10ml、8Nアンモニアメタノール溶液5mlを加え、マイクロウェーブ照射下120℃で2時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として293mg得た。物性値： m/z $[M+H]^+$ 698.5

[0318] (工程3) (2S, 4S) -tert-ブチル 4-(4-(bis(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程2で得られた(2S, 4S) -tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート200mgのTHF 5ml溶液にBoc₂O 188mg、DMAP 7mgを加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして238mg得た。 m/z $[M+H]^+$ 898.5

[0319] (工程4) (2S, 4S) -tert-ブチル 4-(4-(bis(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程3で得られた(2S, 4S) -tert-ブチル 4-(4-(bis(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート237.5mgのTHF 5ml溶液にシリカゲル担持テトラブチルアンモニウムフルオライド(〜1.5mmol/g) 700mgを加え、室温で終夜攪拌した。シリカゲルを濾別し、濾液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して表題化合物を淡黄色アモルファスとして185mg得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 660.2

[0320] (工程5) (2S, 4S) -tert-ブチル 4-(4-(bis(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程4で得られた(2S, 4S) -tert-ブチル 4-(4-(bis(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート66mgの塩化メチレン2ml溶液にデスマーチンペルヨージナン51mgを加え、室温で1時間攪拌した。さらにデスマーチンペルヨージナン100mgを加え、室温で1時間攪拌した。さらにデスマーチンペルヨージナン70mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して表題化合物を淡黄色アモルファスとして68mg得た。物性値

: m/z $[M+H]^+$ 658.1

[0321] (工程6) (2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-(bis(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程5で得られた(2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-(bis(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート68mgの塩化メチレン2ml溶液に1Mジメチルアミン THF溶液0.3ml、酢酸0.2mlを加え、0℃に冷却した。反応液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド127mgを加え、0℃で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して表題化合物を淡黄色アモルファスとして31.9mg得た。物性値: m/z $[M+H]^+$ 687.2

[0322] (工程7) (2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-(bis(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例1(工程1)に準じ、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミンの代わりに、上記工程6で得られた(2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-(bis(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを用いることにより、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値: m/z $[M+H]^+$ 721.5

[0323] (工程8) 5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7-((3S, 5S)-5-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミンの合成

実施例 66 (工程 7) に準じ、(2S, 4S) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートの代わりに上記工程 7 で得られた (2S, 4S) - tert - ブチル 4 - (4 - (bis (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 421.1

[0324] (工程 9) 実施例化合物 67 の合成

実施例 66 (工程 8) に準じ、(2S, 4S) - メチル 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレートの代わりに、上記工程 8 で得られた 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 - ((3S, 5S) - 5 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピロリジン - 3 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミンを用いることにより表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0325] 実施例 68

1 - ((2S, 4S) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 68) の合成

[0326] (工程 1) (2S, 4S) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の合成

実施例 66 (工程 6) で得られた (2S, 4S) - 1-tert-ブチル 2-メチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート 393.8 mg をメタノール 6 ml に溶解し、0℃に冷却後、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加えた。反応懸濁液を室温で 3 時間攪拌した。反応液に 5 N 塩酸を加えて pH を 5 とし、酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡黄色固体として 280 mg 得た。物性値 m/z [M+H]⁺ 508.3

[0327] (工程 2) (2S, 4S) - tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程 1 で得られた (2S, 4S) - 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 106 mg、TBTU 100 mg の DMF 2 ml 溶液に DIEA 73 μl、ヒドラジン 1 水和物 46 μl を加え、室温で 10 分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして 93.6 mg 得た。物性値： m/z [M+H]⁺ 522.4

[0328] (工程 3) (2S, 4S) - tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程 2 で得られた (2S, 4S) - tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(ヒドラジンカルボニル)ピロ

リジン-1-カルボキシレート 93.6 mg にトルエン 3 ml、オルト蟻酸トリメチル 79 μ l を加え、110℃で終夜攪拌した。反応液に酢酸 400 μ l を加え、110℃で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして 50 mg 得た。物性値：m/z [M+H]⁺ 532.2

[0329] (工程4) 7-((3S, 5S)-5-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミンの合成
実施例66(工程7)に準じ、(2S, 4S)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートの代わりに、上記工程3で得られた(2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-((1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート) 50 mg を用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして 30.3 mg 得た。m/z [M+H]⁺ 432.0

[0330] (工程5) 実施例化合物68の合成

実施例66(工程8)に準じ、(2S, 4S)-メチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキシレートの代わりに、上記工程4で得られた7-((3S, 5S)-5-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミンを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0331] 実施例 6 9

1 - ((2 S, 4 S) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (実施例化合物 6 9) の合成

[0332] (工程 1) (2 S, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成

実施例 6 8 (工程 3) に準じ、オルト蟻酸トリメチルの代わりに、オルト酢酸トリエチルを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値 : m/z [M+H]⁺ 546.5

[0333] (工程 2) 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 - ((3 S, 5 S) - 5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミンの合成

実施例 6 6 (工程 7) に準じ、(2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブチル 2 - メチル 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートの代わりに、上記工程 1 で得られた (2 S, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値 : m/z [M+H]⁺ 466.0

[0334] (工程 3) 実施例化合物 6 9 の合成

実施例 6 6 (工程 8) に準じ、(2 S, 4 S) - メチル 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2

， 3-d] ピリミジン-7-イル) ピロリジン-2-カルボキシレート) の代わりに、上記工程 2 で得られた 5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-7-((3S, 5S)-5-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-アミンを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表 1 に示す。

[0335] 実施例 70

1-((2S, 4S)-4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-7-イル)-2-(5-((ジメチルアミノ) メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン (実施例化合物 70) の合成

[0336] (工程 1) (2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-7-イル)-2-(2-(2-(ジメチルアミノ) アセチル) ヒドラジンカルボニル) ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例 68 (工程 2) に準じ、ヒドラジン 1 水和物の代わりに、2-(ジメチルアミノ) アセトヒドラジドを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値: m/z $[M+H]^+$ 607.3

[0337] (工程 2) (2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-7-イル)-2-(5-((ジメチルアミノ) メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程 1 で得られた (2S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-7-イル)-2-(2-(2-(ジメチルアミノ) アセチル) ヒドラジンカルボニル) ピロリジン-1-カルボキシレート 1

00 mg のアセトニトリル 3 ml 溶液に DIPEA 105 μ l、トシルクロリド 56 mg を加え、40°C で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして 40.5 mg 得た。物性値：m/z [M+H]⁺ 589.2

[0338] (工程 3) 5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7-((3S,5S)-5-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの合成

実施例 66 (工程 7) に準じ、(2S,4S)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレートの代わりに、上記工程 2 で得られた(2S,4S)-tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値：m/z [M+H]⁺ 489.2

[0339] (工程 4) 実施例化合物 70 の合成

実施例 66 (工程 8) に準じ、(2S,4S)-メチル 4-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキシレートの代わりに、上記工程 3 で得られた 5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7-((3S,5S)-5-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンを用いることにより表題

化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0340] 実施例 7 1

(2 S, 4 S) - 1 - アクリロイル - 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - N - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (実施例化合物 7 1) の合成

[0341] (工程 1) (2 S, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成

実施例 6 8 (工程 1) で得られた (2 S, 4 S) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 2 5. 4 m g、T B T U 1 7. 7 m g、N, N, N' - トリメチルエタン - 1, 2 - ジアミン 1 3 μ l、D I P E A 2 6 μ l のアセトニトリル 3 m l 溶液を室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム / メタノール) にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして 3 m g 得た。物性値: m / z [M + H]⁺ 5 9 2. 4

[0342] (工程 2) (2 S, 4 S) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - N - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミドの合成

実施例 6 6 (工程 7) に準じ、(2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブチル 2 - メチル 4 - (4 - アミノ - 5 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートの代わりに、上記工程 1 で得られた (2 S, 4

S) -tert-ブチル 4-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレートを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値： m/z [M+H]⁺ 492.4

[0343] (工程3) 実施例化合物71の合成

実施例66(工程8)に準じ、(2S,4S)-メチル 4-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキシレートの代わりに、上記工程2で得られた(2S,4S)-4-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミドを用いることにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0344] 実施例72

1-(4-((4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ペペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター2-エン-1-オン(実施例化合物72)の合成

実施例38に準じ、(R)-N-Boc-3-ピロリジノールの代わりに、N-Boc-4-ヒドロキシメチルペペリジンを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表1に示す。

[0345] 実施例73

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン(実施例化合物73)の合成

[0346] (工程1) 4-クロロ-3-ヨード-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジンの合成

国際公開WO2007/095223号パンフレットに記載されている方法にて合成した4-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン247mgをDMF 7.0mlに溶解し0℃に冷却後、N-ヨードスクシンイミド382mgを加えた。室温で一時間攪拌した後、クロロホルムと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を茶褐色固体物質として455mg得た。物性値： m/z $[M+H]^+$ 279.1

[0347] (工程2) (S)-tert-ブチル 3-(4-クロロ-3-ヨード-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程1で得られた4-クロロ-3-ヨード-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン225mgをDMF 3.0mlに溶解し、0℃に冷却後60%水素化ナトリウム64.5mgを加えた。実施例2（工程1）で得られた(R)-tert-ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート322mgをDMF 2.0ml用いて反応液に加え、室温にて終夜攪拌した。60%水素化ナトリウム64.5mgを追加で加えた後、85℃にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を粗生成物として192mg得た。物性値： m/z $[M+H]^+$ 448.3

[0348] (工程3) (S)-tert-ブチル 3-(4-クロロ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程2で得られた(S)-tert-ブチル 3-(4-クロロ-3-ヨード-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの粗生成物180mg、1-エチニル-3, 5-ジメ

トキシベンゼン 97 mg、ヨウ化銅 (I) 15 mg、トリエチルアミン 1.0 ml の THF 4.0 ml 混合物に、PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ 33 mg を加え、窒素置換した後、50℃にて30分撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして 133 mg 得た。物性値：m/z [M+H]⁺ 482.4

[0349] (工程4) (S)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

窒素雰囲気下、上記工程3で得られた (S)-tert-ブチル 3-(4-クロロ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート 120 mg、2,2'-ビス(ジフェニルフォスヒノ)-1,1'-ビナフタレン (BINAP) 26 mg、tert-ブトキシナトリウム 72 mg、ベンゾフェノンイミン 92 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 36 mg をトルエン 10 ml に懸濁させ、115℃にて90分間撹拌した。酢酸エチルで希釈後セライトろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に、ヒドロキシアミン塩酸塩 366 mg、炭酸水素ナトリウム 442 mg、メタノール 16 ml、水 4 ml を加え、室温にて2時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルと飽和食塩水を加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして 35 mg 得た。物性値：m/z [M+H]⁺ 463.4

[0350] (工程5) 実施例化合物 73 の合成

実施例 1 (工程4) に準じ、tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-

((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程3で得られた(S)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートをを用いることにより、表題化合物を白色固体として得た。物性値を表1に示す。

[0351] 参考例1

(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン(参考例化合物1)の合成

国際公開WO2008/121742号パンフレットに記載の方法に準じて合成した。物性値を表2に示す。

[0352] 参考例2

3-シクロブチル-1-(フェニルエチニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8-アミン(参考例化合物2)の合成

国際公開WO2007/087395号パンフレットに記載の方法に準じて合成した。物性値を表2に示す。

[0353] 参考例3

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン(参考例化合物3)の合成

実施例1に準じ、(S)-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミンとプロピオニルクロリドを用いることにより、表題化合物を白色固体として得た。物性値を表2に示す。

[0354] 参考例4

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジイソプロピルフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピ

ロリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン
(参考例化合物4)の合成

(工程1) 1-エチニル-3,5-ジイソプロピルベンゼンの合成

トリメチルシリルアセチレン589mg、1-ブロモ-3,5-ジイソプロピルベンゼン480mg、ヨウ化銅(I)76mg、トリエチルアミン0.11mlのTHF4ml混合物に、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂163mgを加え、窒素置換した後、80℃にて4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に2%水酸化カリウムのメタノール溶液を10ml加え室温にて終夜攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、有機層を分離し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として181mg得た。

[0355] (工程2) (S)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン446mg、(R)-tert-ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート450mg、炭酸カリウム692mgのDMF5.0ml懸濁溶液を85℃にて6時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして354mg得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 431.1

[0356] (工程3) (S)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3,5-ジイソプロピルフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

上記工程1で得られた1-エチニル-3,5-ジイソプロピルベンゼン5

6 mg、上記工程2で得られた (S) -tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート 43 mg、ヨウ化銅(I) 3.8 mg、トリエチルアミン 0.2 ml の THF 2.0 ml 混合物に、PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ 8.2 mg を加え、窒素置換した後、80℃にて1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして42 mg 得た。物性値：m/z [M+H]⁺ 489.2

[0357] (工程4) (S) -3-((3, 5-ジイソプロピルフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミンの合成

実施例66(工程7)に準じ、(2S, 4S)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-(4-アミノ-5-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートの代わりに上記工程3で得られた (S) -tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジイソプロピルフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを用いることにより表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

[0358] (工程5) 参考例化合物4の合成

実施例4に準じ、(S) -3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミンの代わりに上記工程4で得られた (S) -3-((3, 5-ジイソプロピルフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミンを用い表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。物性値を表2に示す。

[0359] 参考例 5

(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3 - メトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン (参考例化合物 5) の合成

[0360] (工程 1) (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オンの合成

参考例 4 (工程 2) で得られた (S) - tert - ブチル 3 - (4 - アミノ - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート 488 mg に 4 N - 塩酸 / 1, 4 - ジオキサン 4 ml を加え一時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン酸 塩酸塩 281 mg、HATU 647 mg の DMF 5.0 ml 溶液を加え、さらに DIPEA 0.78 ml 加え終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にクロロホルム 50 ml とエタノール 50 ml を加え、不溶物をろ過により除去した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 5.0 ml で洗浄後乾燥し、表題化合物の粗生成物を 458 mg 得た。物性値: m/z [M+H]⁺ 442.0

[0361] (工程 2) 参考例化合物 5 の合成

上記工程 1 で得られた (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン 8.0 mg、1 - エチニル - 3 - メトキシベンゼン 4.0 mg、ヨウ化銅 (I) 0.6 mg、トリエチルアミン 8.6 μ l の THF 1.0 ml 混合物に、PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ 1.3 mg を加え、窒素置換した後、80℃にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルとメタノールで希釈、得られた希釈溶液を塩基性シリカゲルで処理した後濃縮した。得られた残渣を逆相分取 HPLC 精製 (水

／アセトニトリル（0.1%ギ酸）にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして1.4mg得た。物性値を表2に示す。

[0362] 参考例6

(S)-N-(3-((4-アミノ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブター2-エノイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)エチニル)フェニル)アセトアミド(参考例化合物6)の合成

参考例5に準じ、1-エチニル-3-メトキシベンゼンの代わりにN-(3-エチニルフェニル)アセトアミドを用いて、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表2に示す。

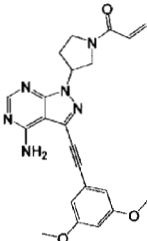
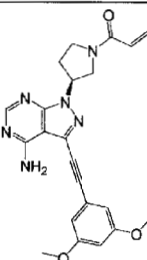
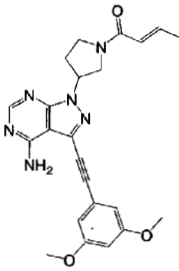
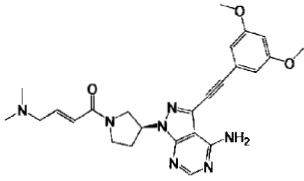
[0363] 参考例7

(S)-1-(3-((4-アミノ-3-(ピリジン-3-イルエチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター2-エン-1-オン(参考例化合物7)の合成

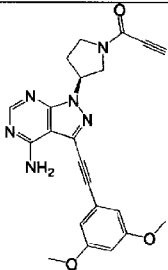
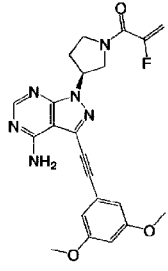
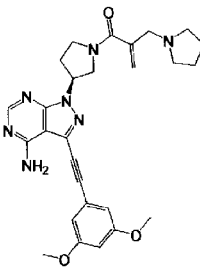
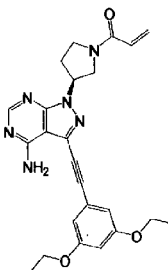
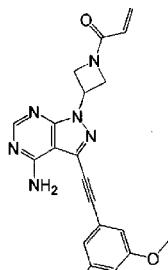
参考例5に準じ、1-エチニル-3-メトキシベンゼンの代わりに3-エチニルピリジンを用いて、表題化合物を無色アモルファスとして得た。物性値を表2に示す。

[0364]

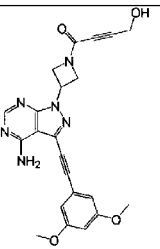
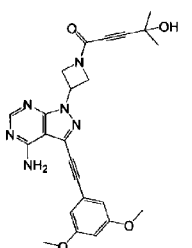
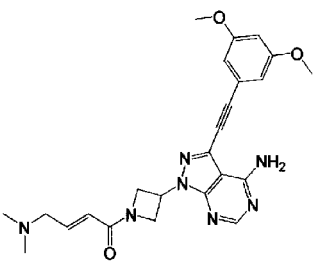
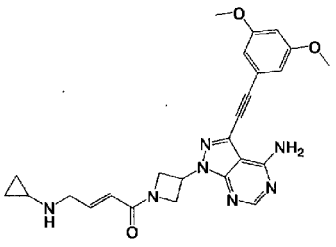
[表1]

実施 例化 合物	構造式	物性値
1		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.29–2.50 (2H, m), 3.55–4.10 (4H, m), 3.77 (6H, s), 5.40–5.55 (1H, m), 5.62–5.72 (1H, m), 6.10–6.20 (1H, m), 6.50–6.70 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.26 (1H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.0
2		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.29–2.50 (2H, m), 3.55–4.10 (4H, m), 3.77 (6H, s), 5.40–5.55 (1H, m), 5.62–5.72 (1H, m), 6.10–6.20 (1H, m), 6.50–6.70 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.26 (1H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.0
3		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.81 (1.5H, dd, $J = 6.8$, 1.6 Hz), 1.85 (1.5H, dd, $J = 6.8$, 1.6 Hz), 2.29–2.50 (2H, m), 3.56–3.92 (3.5H, m), 3.77 (6H, s), 4.02–4.10 (0.5H, m), 5.42–5.53 (1H, m), 6.26 (0.5H, dd, $J = 15.1$, 1.6 Hz), 6.34 (0.5H, dd, $J = 15.1$, 1.6 Hz), 6.60 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.64–6.74 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (0.5H, s), 8.27 (0.5H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.1
4		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.20–2.45 (2H, m), 2.95 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.30–4.10 (4H, m), 5.30–5.50 (1H, m), 6.29 (0.5H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.38 (0.5H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.53–6.65 (3H, m), 6.84 (2H, s), 8.12 (1H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.1

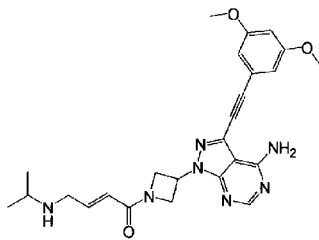
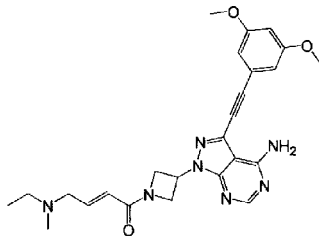
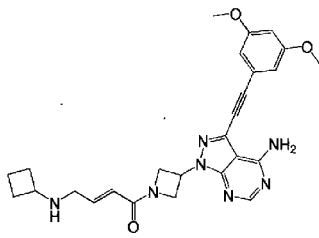
[0365]

5		m/z $[M+H]^+$ 417.0
6		^1H -NMR (CDCl ₃) δ : 2.37-2.68 (2H, m), 3.74-3.82 (2H, m), 3.82 (6H, s), 4.07-4.21 (2H, m), 5.11-5.19 (1H, m), 5.50-5.56 (1H, m), 5.58 (1H, t, J=46.8, 2.0Hz), 5.85 (2H, s), 6.54 (1H, t, J=2.0Hz), 6.74 (2H, d, J=2.4Hz), 8.37 (1H, s) m/z $[M+H]^+$ 437.2
7		^1H -NMR (CDCl ₃) δ : 1.70-1.80 (4H, m), 2.42-2.66 (6H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 3.82 (6H, s), 3.91-4.15 (3H, m), 5.32-5.56 (3H, m), 5.91 (2H, s), 6.54 (1H, t, J=2.0Hz), 6.73 (2H, d, J=2.4Hz), 8.36 (1H, s) m/z $[M+H]^+$ 502.2
8		^1H -NMR (CDCl ₃) δ : 1.42 (6H, t, J = 6.8 Hz), 2.39-2.72 (2H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 3.96-4.12 (3H, m), 4.03 (4H, q, J = 6.8 Hz), 5.48-5.76 (2H, m), 5.84 (2H, br s), 6.38-6.56 (3H, m), 6.70-6.73 (2H, m), 8.36-8.38 (1H, m). m/z $[M+H]^+$ 447.2
9		^1H -NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.78 (6H, s), 4.20-4.35 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 5.70-5.80 (2H, m), 6.16 (1H, dd, J = 17.1, 2.1 Hz), 6.38 (1H, dd, J = 17.1, 10.2 Hz), 6.61 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.94 (2H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, s). m/z $[M+H]^+$ 405.1

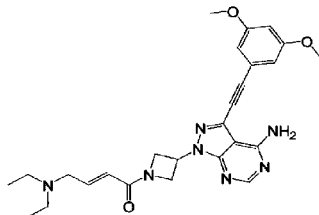
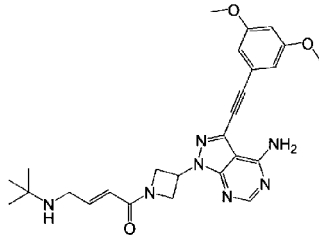
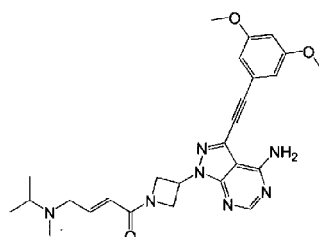
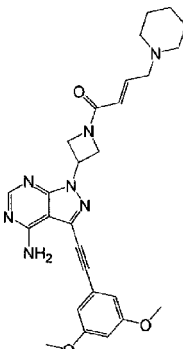
[0366]

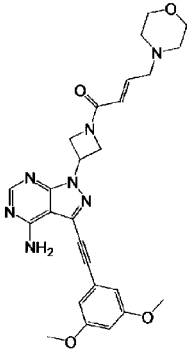
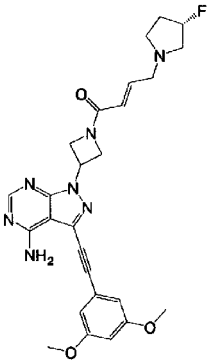
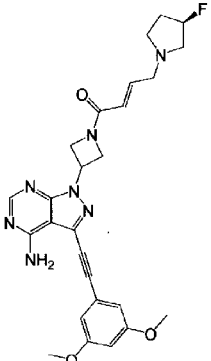
10		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.73 (6H, s), 4.12-4.28 (3H, m), 4.35-4.50 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.55 (1H, brs), 5.67 (1H, brs), 6.56 (1H, s), 6.87 (2H, s), 8.40 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 433.3
11		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.32 (6H, s), 3.70 (6H, s), 4.14-4.19 (1H, m), 4.33-4.44 (2H, m), 4.57 (1H, t, J = 9.3 Hz), 5.61-5.70 (2H, m), 6.53 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.18 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 461.4
12		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.08 (6H, s), 2.97 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.72 (6H, d, J = 3.7 Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 4.30-4.48 (2H, m), 4.67 (1H, t, J = 9.0 Hz), 5.60-5.70 (1H, m), 6.11 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.55-6.61 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 1.8 Hz), 8.20 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 462.1
13		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.00-0.03 (2H, m), 0.12-0.18 (2H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 3.59 (6H, s), 4.04-4.09 (1H, m), 4.22 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.32-4.38 (1H, m), 4.52 (1H, t, J = 8.4 Hz), 5.48-5.54 (1H, m), 5.93 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.41 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.54 (1H, dt, J = 15.4, 5.5 Hz), 6.75 (2H, d, J = 2.3 Hz), 8.07 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 474.2

[0367]

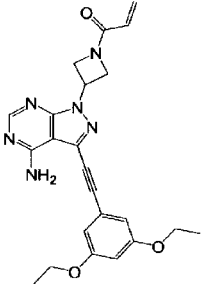
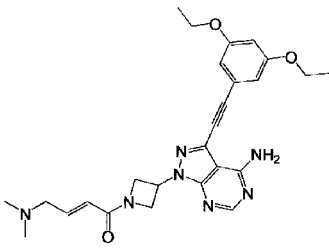
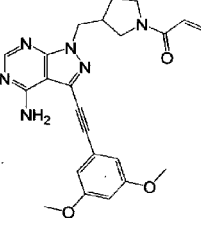
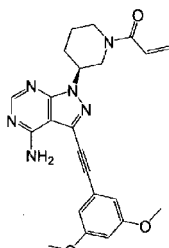
14		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.98 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.70-2.76 (1H, m), 3.79 (6H, s), 4.24-4.29 (1H, m), 4.43 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.54-4.58 (1H, m), 4.72 (1H, t, J = 8.6 Hz), 5.70-5.74 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.61 (1H, t, J = 2.5 Hz), 6.68-6.80 (1H, m), 6.95 (2H, d, J = 2.5 Hz), 8.33 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 476.2</p>
15		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.13 (3H, s), 2.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.11 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.79 (6H, s), 4.23 - 4.30 (1H, m), 4.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.50-4.58 (1H, m), 4.73 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.70-5.74 (1H, m), 6.18 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.60-6.70 (2H, m), 6.95 (2H, d, J = 2.6 Hz), 8.28 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 476.2</p>
16		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.50-1.70 (4H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 3.79 (6H, s), 4.24-4.29 (1H, m), 4.42 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.53-4.58 (1H, m), 4.72 (1H, t, J = 8.6 Hz), 5.70-5.74 (1H, m), 6.13 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.61 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.67-6.74 (1H, m), 6.95 (2H, d, J = 2.3 Hz), 8.27 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 488.1</p>

[0368]

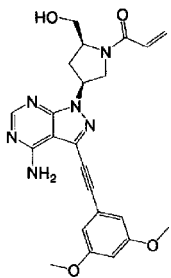
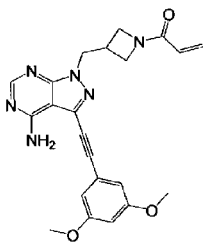
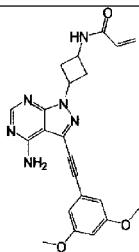
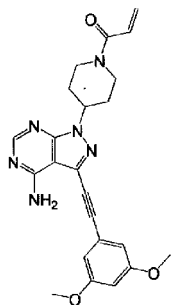
17		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.96 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.42-2.49 (4H, m), 3.19 (2H, d, J = 4.8 Hz), 3.79 (6H, s), 4.25-4.30 (1H, m), 4.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.52-4.57 (1H, m), 4.73 (1H, t, J = 8.6 Hz), 5.69-5.74 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.60-6.72 (2H, m), 6.95 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 490.2</p>
18		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.07 (9H, s), 3.78 (6H, s), 4.24-4.29 (1H, m), 4.43 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.50-4.60 (1H, m), 4.72 (1H, t, J = 8.2 Hz), 5.68-5.75 (1H, m), 6.21 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.61 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.70-6.77 (1H, m), 6.94 (2H, d, J = 2.3 Hz), 8.26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 490.2</p>
19		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.94 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.09 (3H, s), 2.73-2.80 (1H, m), 3.13 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.78 (6H, s), 4.24-4.29 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 4.70-4.74 (1H, t, J = 8.4 Hz), 5.69-5.73 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.60-6.67 (2H, m), 6.95 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.32 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 490.2</p>
20		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.36-1.50 (6H, m), 2.32 (4H, brs), 3.05 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.78 (6H, s), 4.24-4.30 (1H, m), 4.42 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.53-4.57 (1H, m), 4.72 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.68-5.74 (1H, m), 6.16 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.60-6.68 (2H, m), 6.94 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.29 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 502.2</p>

21		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.31–2.39 (4H, m), 3.10 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.50–3.60 (4H, m), 3.78 (6H, s), 4.23–4.31 (1H, m), 4.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.45–4.58 (1H, m), 4.73 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.67–5.75 (1H, m), 6.20 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.61–6.70 (2H, m), 6.94 (2H, d, J = 1.8 Hz), 8.26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 504.1</p>
22		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.75–1.95 (1H, m), 2.07–2.15 (1H, m), 2.32–2.83 (4H, m), 3.20–3.25 (2H, m), 3.78 (6H, s), 4.25–4.30 (1H, m), 4.43 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.55–4.60 (1H, m), 4.73 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.09–5.13 (0.5H, m), 5.22–5.27 (0.5H, m), 5.69–5.73 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.60–6.72 (2H, m), 6.95 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.37 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 506.1</p>
23		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.75–1.95 (1H, m), 2.07–2.15 (1H, m), 2.32–2.83 (4H, m), 3.20–3.25 (2H, m), 3.78 (6H, s), 4.25–4.30 (1H, m), 4.43 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.55–4.60 (1H, m), 4.73 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.09–5.13 (0.5H, m), 5.22–5.27 (0.5H, m), 5.69–5.73 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.60–6.72 (2H, m), 6.95 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.37 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 506.1</p>

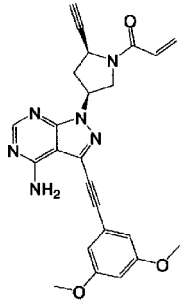
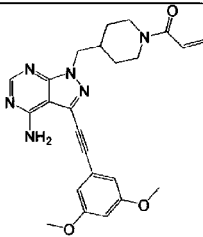
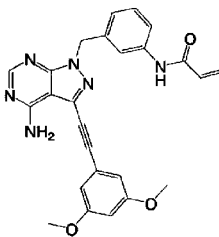
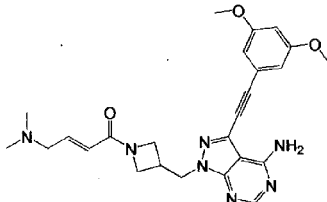
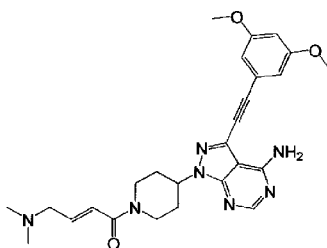
[0370]

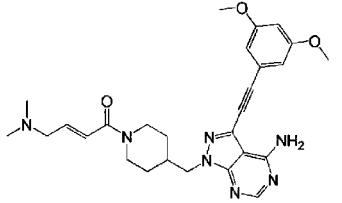
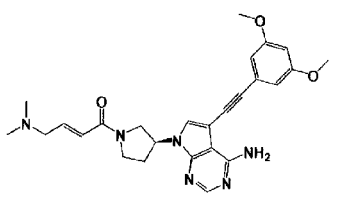
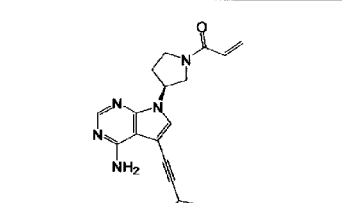
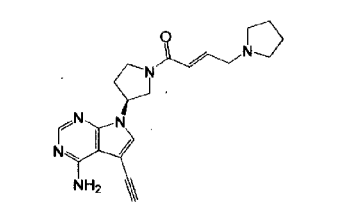
24		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.31 (6H, t, J = 7.0 Hz), 4.04 (4H, q, J = 7.0 Hz), 4.30 (1H, dd, J = 10.5, 5.4 Hz), 4.41-4.48 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J = 9.3, 5.4 Hz), 4.71-4.78 (1H, m), 5.68-5.76 (2H, m), 6.16 (1H, dd, J = 17.0, 2.1 Hz), 6.38 (1H, dd, J = 17.0, 10.4 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.90 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 433.2</p>
25		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.31 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.14 (6H, s), 3.00-3.05 (2H, m), 4.04 (4H, q, J = 7.1 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 10.4, 5.0 Hz), 4.39-4.46 (1H, m), 4.55 (1H, dd, J = 9.3, 5.4 Hz), 4.68-4.76 (1H, m), 5.66-5.75 (1H, m), 6.13-6.20 (1H, m), 6.54-6.69 (2H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 8.25 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 490.2</p>
26		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.57-1.92 (2H, m), 2.64-2.85 (1H, m), 3.10-3.65 (4H, m), 3.72 (6H, s), 4.28-4.35 (2H, m), 5.53-5.59 (1H, m), 5.95-6.06 (1H, m), 6.38-6.55 (2H, m), 6.83-6.86 (2H, m), 8.16-8.19 (1H, m).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 433.1</p>
27		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.55-2.32 (4H, m), 2.87-4.71 (5H, m), 3.78 (6H, m), 5.50-5.75 (1H, m), 6.05-6.20 (1H, m), 6.61 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.65-6.91 (1H, m), 6.91 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.27 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 433.1</p>

[0371]

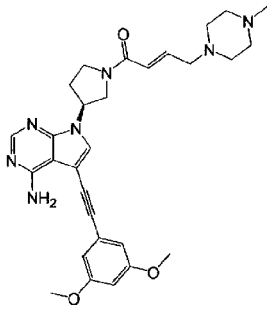
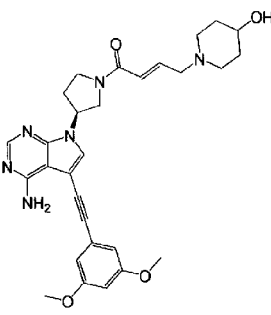
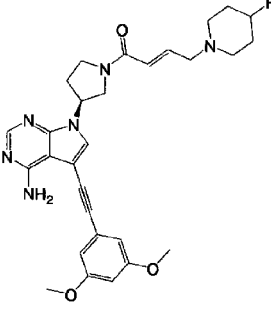
28		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.48–2.50 (2H, m), 3.27–4.35 (11H, m), 4.89 (0.5H, t, J = 5.7 Hz), 5.02 (0.5H, t, J = 5.7 Hz), 5.28–5.37 (1H, m), 5.66–5.71 (1H, m), 6.13–6.20 (1H, m), 6.60 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.93 (2H, d, J = 2.3 Hz), 8.26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 449.1</p>
29		<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.20–3.35 (1H, m), 3.81 (6H, s), 3.91–4.02 (1H, m), 4.14–4.38 (3H, m), 4.58–4.70 (2H, m), 5.66 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.85–6.05 (2H, m), 6.16 (1H, dd, J = 17.0, 10.4 Hz), 6.33 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.54 (1H, s), 6.74 (2H, dd, J = 3.3, 2.6 Hz), 8.35 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 419.1</p>
30		<p>m/z [M+H]⁺ 419.2</p>
31		<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.08–2.10 (2H, m), 2.20–2.30 (4H, m), 2.81–2.98 (1H, m), 3.22–3.40 (1H, m), 3.82 (6H, s), 4.15–4.25 (1H, m), 4.80–4.88 (1H, m), 4.96–5.04 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J=10.8, 2.0Hz), 6.30 (1H, dd, J=16.8, 2.0Hz), 6.54 (1H, t, J=2.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=17.2, 10.8Hz), 6.73 (2H, d, J=2.4Hz), 8.42 (1H, s)</p> <p>m/z [M+H]⁺ 433.2</p>

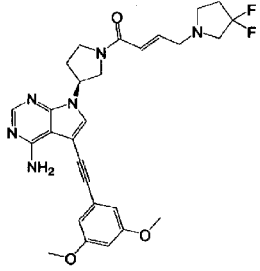
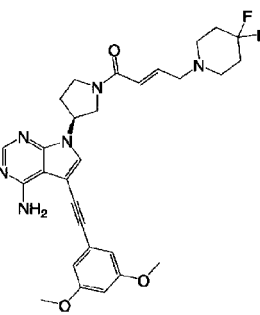
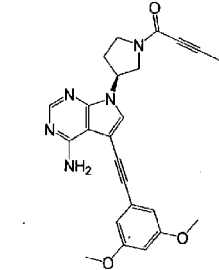
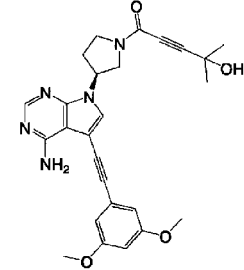
[0372]

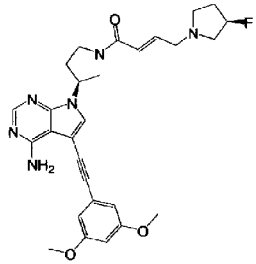
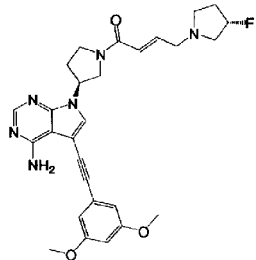
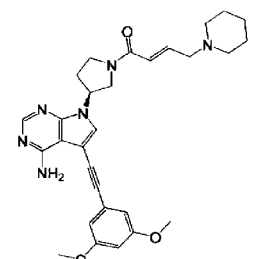
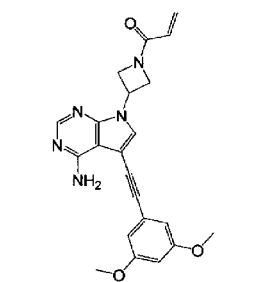
32		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34–2.42 (1H, m), 2.80–3.10 (2H, m), 3.82 (6H, s), 4.05–4.20 (2H, m), 4.20–4.50 (1H, m), 4.70–4.95 (1H, m), 5.30–5.40 (1H, m), 5.75–5.80 (1H, m), 5.98 (2H, brs), 6.40–6.50 (1H, m), 6.54 (1H, s), 6.70–6.73 (2H, m), 8.38 (1H, m). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.1
33		m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.2
34		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.77 (6H, s), 5.50 (2H, s), 5.72 (1H, dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz), 6.22 (1H, dd, $J = 17.1, 2.1$ Hz), 6.38 (1H, dd, $J = 17.1, 10.2$ Hz), 6.59 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.63–7.66 (1H, m), 8.28 (1H, s), 10.12 (1H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.2
35		m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.2
36		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 2.29 (8H, m), 2.80–2.98 (1H, m), 3.12 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.19–3.40 (1H, m), 3.81 (6H, s), 4.12–4.32 (1H, m), 4.74–4.90 (1H, m), 4.94–4.96 (1H, m), 5.74–5.85 (2H, m), 6.43–6.55 (2H, m), 6.73 (2H, s), 6.80–6.80 (1H, m), 8.37 (1H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490.2

37		$m/z [M+H]^+ 504.2$
38		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta$: 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.29-2.49 (2H, m), 3.01 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.40-4.10 (4H, m), 3.76 (6H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 6.36 (0.5H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.43 (0.5H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.54 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.60-6.69 (1H, m), 6.74 (2H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.71 (0.5H, s), 7.76 (0.5H, s), 8.16 (1H, t, $J = 2.2$ Hz). $m/z [M+H]^+ 475.1$
39		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta$: 2.30-2.50 (2H, m), 3.40-4.15 (4H, m), 3.77 (6H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.60-5.80 (1H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 6.54 (1H, s), 6.54-6.74 (1H, m), 6.74 (2H, s), 7.72 (0.5H, s), 7.76 (0.5H, s), 8.18 (1H, s). $m/z [M+H]^+ 418.0$
40		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta$: 1.62-1.72 (4H, m), 2.28-2.51 (6H, m), 3.17 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.21 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.52-3.90 (9.5H, m), 4.02-4.12 (0.5H, m), 5.20-5.35 (1H, m), 6.30-6.45 (1H, m), 6.53 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.60-6.80 (3H, m), 7.71 (0.5H, s), 7.75 (0.5H, s), 8.17 (0.5H, s), 8.18 (0.5H, m). $m/z [M+H]^+ 501.1$

[0374]

41		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.15 (1.5H, s), 2.17 (1.5H, s), 2.18–2.42 (10H, m), 3.05 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.10 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.47–3.94 (9.5H, m), 4.02–4.10 (0.5H, m), 5.22–5.38 (1H, m), 6.32–6.45 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.57–6.70 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 1.5 Hz), 7.70 (0.5H, s), 7.75 (0.5H, s), 8.14–8.17 (1H, m).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 530.2</p>
42		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.32–1.42 (2H, m), 1.60–1.75 (2H, m), 1.95–2.06 (2H, m), 2.29–2.52 (2H, m), 2.60–2.70 (2H, m), 3.04 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.08 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.35–3.94 (10.5H, m), 4.05–4.10 (0.5H, m), 5.23–5.37 (1H, m), 6.34 (0.5H, d, J = 15.4 Hz), 6.41 (0.5H, d, J = 15.4 Hz), 6.53 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.59–6.68 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 1.5 Hz), 7.71 (0.5H, s), 7.75 (0.5H, s), 8.15–8.17 (1H, m).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 531.1</p>
43		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.60–1.90 (4H, m), 2.20–2.50 (6H, m), 3.07 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.12 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.52–3.89 (9.5H, m), 4.03–4.10 (0.5H, m), 4.55–4.80 (1H, m), 5.20–5.40 (1H, m), 6.35–6.46 (1H, m), 6.53 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.55–6.70 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 2.2 Hz), 7.71 (0.5H, s), 7.76 (0.5H, s), 8.17 (0.5H, s), 8.18 (0.5H, m).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 533.1</p>

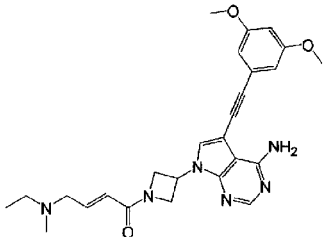
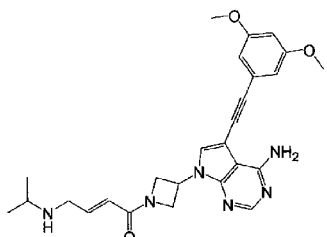
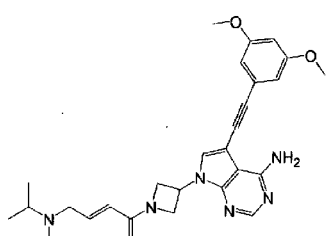
44		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.18-2.54 (2H, m), 2.66-2.93 (4H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 3.65-3.93 (9.5H, m), 4.04-4.10 (0.5H, m), 5.24-5.38 (1H, m), 6.35-6.50 (1H, m), 6.53 (3H, t, J = 2.2 Hz), 6.59-6.69 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 2.2 Hz), 7.71 (0.5H, s), 7.76 (0.5H, s), 8.17 (0.5H, s), 8.18 (0.5H, m).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 537.1</p>
45		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.88-2.02 (4H, m), 2.42-2.54 (6H, m), 3.15 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.20 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.49-3.92 (9.5H, m), 4.05-4.10 (0.5H, m), 5.22-5.38 (1H, m), 6.38-6.48 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.60-6.70 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (0.5H, s), 7.76 (0.5H, s), 8.17 (0.5H, s), 8.18 (0.5H, m).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 551.1</p>
46		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.97 (1.5H, s), 2.04 (1.5H, s), 2.37-2.43 (2H, m), 2.97-3.89 (9.5H, m), 4.05-4.12 (0.5H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.74 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.74 (0.5H, s), 7.76 (0.5H, s), 8.16 (0.5H, s), 8.17 (0.5H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 430.1</p>
47		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.30-2.50 (2H, s), 3.06-4.10 (4H, m), 3.70 (6H, s), 5.20-5.35 (1H, m), 5.56 (0.5H, s), 5.64 (0.5H, s), 6.47 (1H, s), 6.68 (2H, d, J = 2.2 Hz), 7.70 (0.5H, s), 7.73 (0.5H, s), 8.10 (0.5H, s), 8.11 (0.5H, m).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 474.4</p>

48		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.76–2.85 (8H, m), 3.16–4.08 (12H, m), 5.05–5.38 (2H, m), 6.35–6.48 (1H, m), 6.53 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.62–6.72 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.71 (0.5H, s), 7.76 (0.5H, s), 8.17 (0.5H, s), 8.18 (0.5H, m). m/z [M+H] ⁺ 519.1
49		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.76–2.85 (8H, m), 3.16–4.08 (12H, m), 5.05–5.38 (2H, m), 6.35–6.48 (1H, m), 6.53 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.62–6.72 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.71 (0.5H, s), 7.76 (0.5H, s), 8.17 (0.5H, s), 8.18 (0.5H, m). m/z [M+H] ⁺ 519.1
50		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.20–1.50 (6H, m), 2.19–2.43 (6H, m), 2.96 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.00 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.31–4.02 (4H, m), 3.73 (6H, s), 5.15–5.30 (1H, m), 6.31 (1H, dd, J = 28.7, 15.0 Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.50–6.65 (1H, m), 6.66 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.63 (0.5H, s), 7.68 (0.5H, s), 8.10 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 515.1
51		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.76 (6H, s), 4.20–4.27 (1H, m), 4.30–4.39 (1H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 4.62–4.68 (1H, m), 5.50–5.60 (1H, m), 5.64 (1H, dd, J = 10.3, 2.3 Hz), 6.08 (1H, dd, J = 16.9, 2.3 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 16.9, 10.3 Hz), 6.47 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.67 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.09 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 404.0

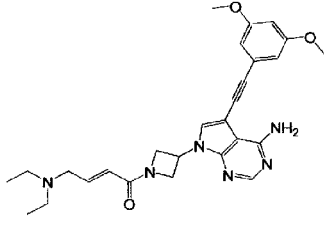
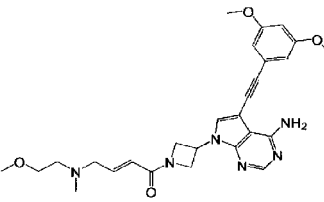
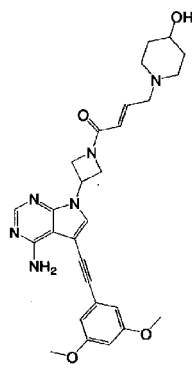
[0377]

52		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.72 (6H, s), 3.76 (6H, s), 3.84 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.30-4.35 (1H, m), 4.44 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.60-4.75 (2H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.42 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.59-6.67 (1H, m), 6.73 (2H, d, J = 2.4 Hz), 8.03 (1H, s), 8.15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 461.1</p>
53		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.69 (4H, brs), 2.35-2.55 (4H, m), 3.22 (2H, brs), 3.76 (6H, s), 4.25-4.45 (2H, m), 4.55-4.75 (2H, m), 5.49-5.59 (1H, t, m), 6.15 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.66 (1H, dt, J = 15.5, 6.0 Hz), 6.74 (2H, d, J = 2.3 Hz), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 487.1</p>
54		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.01 (3H, s), 3.77 (6H, s), 4.25-4.41 (1H, m), 4.38 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.52-4.63 (2H, m), 5.52-5.57 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.74 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.03 (1H, s), 8.16 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 416.4</p>
55		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.94-2.00 (2H, m), 3.11-3.15 (6H, t, J = 7.0 Hz), 3.77 (6H, s), 4.25-4.28 (1H, m), 4.39 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.58-4.75 (2H, m), 5.50-5.58 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.50-6.58 (2H, m), 6.74 (2H, d, J = 2.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 473.1</p>

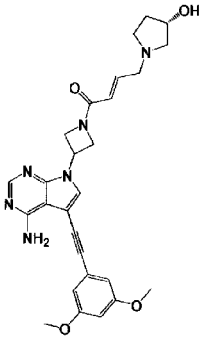
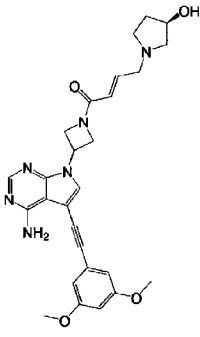
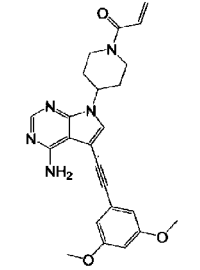
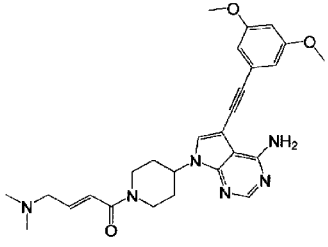
[0378]

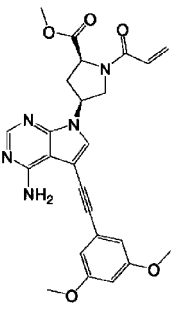
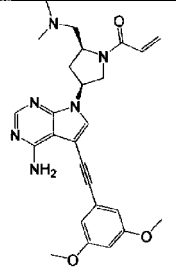
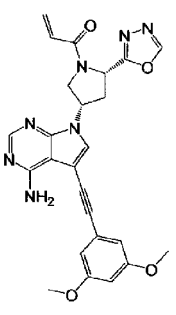
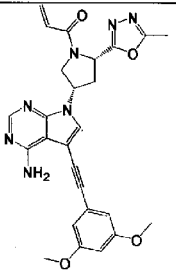
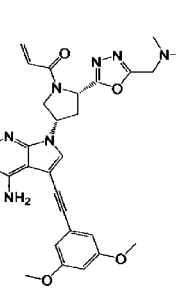
56		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.13 (3H, s), 2.35 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.10 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.77 (6H, s), 4.24-4.29 (1H, m), 4.40 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.65-4.75 (2H, m), 5.53-5.57 (1H, m), 6.15 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.5 Hz), 6.64 (1H, dt, J = 15.4, 6.1 Hz), 6.74 (2H, d, J = 2.5 Hz), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 475.1</p>
57		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.14 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.05-3.15 (1H, m), 3.64 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.77 (6H, s), 4.22-4.70 (4H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.25-6.36 (1H, m), 6.52-6.57 (1H, m), 6.63-6.70 (1H, m), 6.73-6.79 (2H, m), 8.02 (0.5H, s), 8.04 (0.5H, s), 8.16 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 475.1</p>
58		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.94 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.09 (3H, s), 2.74-2.80 (1H, m), 3.13 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.77 (6H, s), 4.24-4.29 (1H, m), 4.40 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.63-4.72 (1H, m), 5.53-5.57 (1H, m), 6.15 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.62 (2H, dt, J = 15.3, 6.0 Hz), 6.74 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 489.2</p>

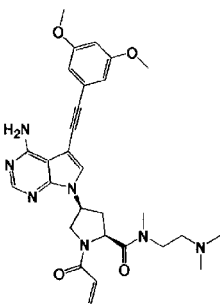
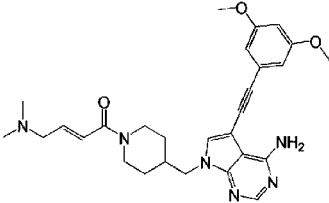
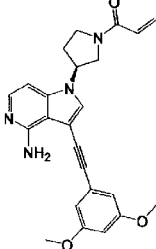
[0379]

59		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.95 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.45 (4H, q, J = 7.1 Hz), 3.18 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.76 (6H, s), 4.25–4.29 (1H, m), 4.40 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.57–4.59 (1H, m), 4.68 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.52–5.70 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.53–6.56 (1H, m), 6.66 (1H, dt, J = 15.0, 6.1 Hz), 6.74–6.75 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 489.2</p>
60		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.18 (3H, s), 3.15 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.22 (3H, s), 3.77 (6H, s), 4.25–4.30 (1H, m), 4.40 (1H, t, J = 9.7 Hz), 4.55–4.75 (2H, m), 5.51–5.59 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.63 (1H, dt, J = 15.4, 6.0 Hz), 6.74 (2H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 505.1</p>
61		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30–1.42 (2H, m), 1.65–1.75 (2H, m), 2.03 (2H, t, J = 10.3 Hz), 2.62–2.70 (2H, m), 3.06 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.77 (6H, s), 4.22–4.30 (1H, m), 4.40 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.55–4.72 (2H, m), 5.52–5.58 (1H, m), 6.13 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.58–6.65 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 2.3 Hz), 8.06 (1H, s), 8.15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 517.1</p>

[0380]

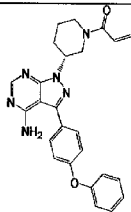
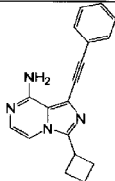
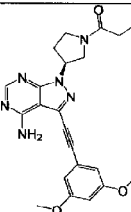
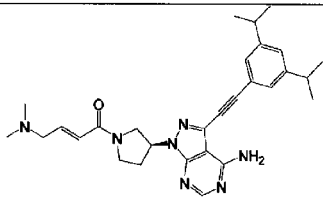
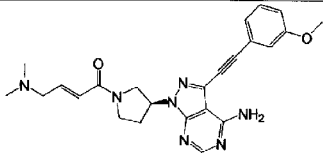
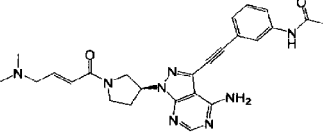
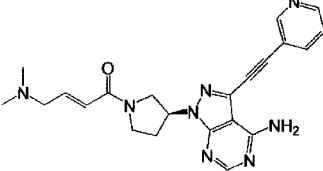
62		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.48-1.58 (1H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 2.31-2.71 (4H, m), 3.19 (2H, brs), 3.77 (6H, s), 4.15-4.30 (2H, m), 4.35-4.44 (1H, m), 4.55-4.72 (2H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.15 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.60-6.70 (1H, m), 6.75 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 1.8 Hz).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 503.1</p>
63		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.48-1.58 (1H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 2.31-2.71 (4H, m), 3.19 (2H, brs), 3.77 (6H, s), 4.15-4.30 (2H, m), 4.35-4.44 (1H, m), 4.55-4.72 (2H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.15 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.60-6.70 (1H, m), 6.75 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 1.8 Hz).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 503.1</p>
64		<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67-2.22 (4H, m), 2.71-2.95 (1H, m), 3.19-3.35 (1H, m), 3.81 (6H, s), 4.09-4.25 (1H, m), 4.83-4.95 (2H, m), 5.61-5.78 (3H, m), 6.28-6.68 (5H, m), 7.24 (1H, s), 8.31 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 432.2</p>
65		<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-2.00 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.77-2.92 (1H, m), 3.12 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.22-3.38 (1H, m), 3.81 (6H, s), 4.14-4.30 (1H, m), 4.85-4.97 (2H, m), 5.66 (2H, br s), 6.44-6.55 (2H, m), 6.65 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.84-6.95 (1H, m), 7.24 (1H, s), 8.31 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 489.2</p>

66		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37–2.48 (1H, m), 2.82–2.93 (1H, m), 3.41–3.52 (1H, m), 3.82 (9H, s), 3.86–3.95 (1H, m), 4.25–4.38 (1H, m), 4.69 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 5.43–5.56 (1H, m), 5.65–5.83 (2H, m), 6.36–6.50 (3H, m), 6.65 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.37 (1H, s), 8.30 (1H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.2
67		m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.2
68		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75–2.95 (1H, m), 2.99–3.15 (1H, m), 3.82 (6H, s), 4.00 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 4.32–4.50 (1H, m), 5.44–5.85 (5H, m), 6.44 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.49 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.44 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 8.40 (1H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.1
69		m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500.2
70		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (6H, br s), 2.69–2.90 (1H, m), 2.94–3.10 (1H, m), 3.69–3.80 (2H, m), 3.82 (6H, s), 3.92–4.05 (1H, m), 4.32–4.47 (1H, m), 5.39–5.83 (5H, m), 6.35–6.47 (2H, m), 6.49 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.44 (1H, br s), 8.30 (1H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 543.2

71		<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (6H, d, J = 7.6 Hz), 2.35–2.68 (3H, m), 2.77–2.92 (1H, m), 3.14 (3H, d, J = 79.5 Hz), 3.31–3.47 (1H, m), 3.69–3.81 (1H, m), 3.82 (6H, s), 3.95 (2H, q, J = 9.9 Hz), 4.35 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.08 (1H, t, J = 7.3 Hz), 5.50–5.79 (4H, m), 6.37–6.52 (3H, m), 6.65 (2H, t, J = 2.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 28.0 Hz), 8.30 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 546.3</p>
72		<p>m/z [M+H]⁺ 503.3</p>
73		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.21–2.44 (2H, m), 3.34–3.87 (9.5H, m), 4.00–4.10 (0.5H, m), 5.02–5.18 (1H, m), 5.58–5.68 (1H, m), 5.88 (2H, brs), 6.05–6.18 (1H, m), 6.45–6.65 (4H, m), 6.82–6.88 (1H, m), 7.60–7.63 (2H, m).</p> <p>m/z [M+H]⁺ 417.5</p>

[0383]

[表2]

参考 例化 合物	構造式	物性値
1		$m/z [M+H]^+ 441.2$
2		$m/z [M+H]^+ 289.1$
3		$m/z [M+H]^+ 421.2$
4		$m/z [M+H]^+ 500.3$
5		$m/z [M+H]^+ 446.2$
6		$m/z [M+H]^+ 473.2$
7		$m/z [M+H]^+ 417.2$

[0384] 試験例 1 F G F R 2 キナーゼ活性阻害作用の測定

F G F R 2 キナーゼ活性に対する阻害活性測定法の条件設定において、キャ

リパーライフサイエンス社のFL-Peptide 22を基質として用いた。試験に用いた精製リコンビナントヒトFGFR2蛋白質はカルナバイオサイエンス社から購入した。化合物の阻害活性測定においては、まず、被検化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)で終濃度の20倍の濃度になるように段階希釈した。次に、反应用緩衝液(15 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.01% Tween-20, 2 mM DTT)中に精製ヒトFGFR2蛋白質、FL-Peptide 22(終濃度は1.5 μ M)、塩化マグネシウム(終濃度は5 mM)、ATP(終濃度は75 μ M)と被検化合物DMSO溶液(DMSOの終濃度は5%)を加えて25°Cで120分間インキュベーションしキナーゼ反応を行った。そこへキャリパーライフサイエンス社のSeparation Bufferにて希釈したEDTA(終濃度は30 mM)を加えてキナーゼ反応を停止させた。最後に、Lab Chip(登録商標)3000システム(キャリパーライフサイエンス社、励起波長488 nm、検出波長530 nm)でリン酸化体ペプチドと非リン酸化体ペプチドを分離し各々の量を測定し、その量比からリン酸化反応量を求め、リン酸化反応を50%抑制することのできる化合物濃度をIC₅₀値(nM)と定義した。結果を表3に示す。

[0385] 結果、被検化合物に代表されるジアルコキシベンゼンエチニル基及び α 、 β 不飽和アミドの部分構造を有する本発明化合物はいずれも高いFGFR2阻害活性を発現した。これに対し、ジアルコキシベンゼンエチニル基及び α 、 β 不飽和アミドの部分構造を有さない参考例化合物ではFGFR2阻害活性は著しく低かった。

[0386]

[表3]

被検化合物	IC ₅₀ 値 (nM)	被検化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例化合物 1	2.4	実施例化合物 48	6.8
実施例化合物 2	1.1	実施例化合物 49	7.0
実施例化合物 5	1.1	実施例化合物 50	5.8
実施例化合物 8	6.9	実施例化合物 51	<0.3
実施例化合物 9	1.1	実施例化合物 52	1.0
実施例化合物 10	1.2	実施例化合物 53	0.6
実施例化合物 12	2.2	実施例化合物 55	2.5
実施例化合物 14	3.8	実施例化合物 56	1.5
実施例化合物 15	3.0	実施例化合物 57	1.5
実施例化合物 16	3.8	実施例化合物 59	1.2
実施例化合物 17	4.1	実施例化合物 60	1.5
実施例化合物 18	4.3	実施例化合物 61	2.3
実施例化合物 19	2.7	実施例化合物 63	1.0
実施例化合物 20	3.3	実施例化合物 64	7.9
実施例化合物 22	5.6	実施例化合物 65	7.0
実施例化合物 23	6.8	実施例化合物 66	<0.3
実施例化合物 24	7.2	実施例化合物 68	1.2
実施例化合物 28	3.7	実施例化合物 69	8.8
実施例化合物 29	9.3	実施例化合物 73	4.9
実施例化合物 32	0.4	参考例化合物 1	280
実施例化合物 38	4.7	参考例化合物 2	270
実施例化合物 39	0.4	参考例化合物 3	190
実施例化合物 40	3.2	参考例化合物 4	>10000
実施例化合物 42	6.6	参考例化合物 5	190
実施例化合物 46	4.3	参考例化合物 6	110
実施例化合物 47	2.0	参考例化合物 7	1600

[0387] 試験例 2 FGFR を高発現するヒト由来胃癌細胞株に対する細胞増殖抑制効果

FGFR 2 受容体を過剰発現するヒト由来胃癌細胞株 OCUM-2MD3 細胞を、10%ウシ胎児血清 (FBS) を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中で、80%を超えない細胞密度で日常的に継代した。細胞増殖抑制活性の試験を開始するため、OCUM-2MD3 細胞を上記 DMEM 培地中に懸濁し、96 ウェル平底プレートの各ウェルに 1 ウェルあたりの細胞数が 3,000 個となるように播種した後、5%炭酸ガス含有の培養器中 37℃で 1 日間培養した。翌日、被検化合物を DMSO で終濃度の 100 倍の濃度になるように段階希釈した。被検化合物の DMSO 溶液を培養に用いた培地で希釈し、これを細胞の培養プレートの各ウェルに DMSO の最終濃

度が0.5%になるように加え、5%炭酸ガス含有の培養器中37℃で72時間培養した。被検化合物の添加時及び72時間培養後の細胞数の計測は、セルカウンティングキット-8（同仁化学社製）を用いて、同仁化学社の推奨するプロトコールに基づき実施した。キット含有の試薬を各プレートに添加し、5%炭酸ガス含有の培養器中37℃で所定の時間呈色反応を行った。反応終了後、マイクロプレートリーダーを用いて、波長450nmにおける吸光度計測を行った。以下の式より増殖阻害率を算出し、50%阻害する被検化合物の濃度（GI₅₀（nM））を求めた。結果を第4表に示す。

[0388] 結果、被検化合物に代表される本発明化合物は、いずれもヒト由来胃癌細胞株OCUM-2MD3細胞に対して高い増殖抑制作用を示した。

[0389] 増殖阻害率（%）＝（C－T）／（C－C0）× 100

T：被検化合物を添加したウェルの吸光度

C：被検化合物を添加しなかったウェルの吸光度

C0：化合物添加前に測定したウェルの吸光度

[0390]

[表4]

被検化合物	GI ₅₀ (nM)
実施例化合物 2	<4.6
実施例化合物 4	17
実施例化合物 8	5
実施例化合物 12	<4.6
実施例化合物 15	<4.6
実施例化合物 17	4.6
実施例化合物 19	<4.6
実施例化合物 24	13
実施例化合物 25	13
実施例化合物 28	5
実施例化合物 29	20
実施例化合物 32	<4.6
実施例化合物 39	<4.6
実施例化合物 40	7
実施例化合物 64	12
実施例化合物 65	13
実施例化合物 66	<4.6
実施例化合物 68	8
実施例化合物 73	7

[0391] 試験例 3 FGFR1 キナーゼ活性阻害作用の測定

FGFR1 キナーゼ活性に対する阻害活性測定法の条件設定において、キャリアパーライフサイエンス社の F L - P e p t i d e 22 を参考に、そのアミノ酸配列にビオチン修飾を付加したビオチン化ペプチド (b i o t i n - E E P L Y W S F P A K K K) を合成して基質として用いた。試験に用いた精製リコンビナントヒト FGFR1 蛋白質はカルナバイオサイエンス社から購入した。化合物の阻害活性測定においては、まず、被検化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) で終濃度の 20 倍の濃度になるように段階希釈し

た。次に、反应用緩衝液（15 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.01% Tween-20, 2 mM DTT）中に精製ヒトFGFR1蛋白質、基質ペプチド（終濃度は250 nM）、塩化マグネシウム（終濃度は5 mM）、ATP（終濃度は190 μM）と被検化合物DMSO溶液（DMSOの終濃度は5%）を加えて25℃で120分間インキュベーションしキナーゼ反応を行った。そこへ終濃度40 mMになるようEDTAを加えることで反応を停止させた後、Euラベル化抗リン酸化チロシン抗体PT66（PerkinElmer）とSureLight APC-SA（PerkinElmer）を含む検出液を添加し室温で2時間以上静置した。最後に、PHERAstar FS（BMG LABTECH）で波長337 nmの励起光照射時における蛍光量を620 nmと665 nmの二波長で測定した。二波長の蛍光量比からリン酸化反応量を求め、リン酸化反応を50%抑制することのできる化合物濃度をIC₅₀値（nM）と定義し以下の表に示した。結果を表5に示す。

[0392] 試験例4 FGFR3キナーゼ活性阻害作用の測定

FGFR3キナーゼ活性に対する阻害活性測定は試験例3の方法に準じて行った。精製リコンビナントヒトFGFR3蛋白質はカルナバイオサイエンス株式会社より購入した。ATPの終濃度は50 μMとした。結果を表5に示す。

[0393] 試験例5 FGFR4キナーゼ活性阻害作用の測定

FGFR4キナーゼ活性に対する阻害活性測定は試験例3の方法に準じて行った。精製リコンビナントヒトFGFR4蛋白質はカルナバイオサイエンス株式会社より購入した。ATPの終濃度は200 μMとした。結果を表5に示す。

[0394] 試験例3～5の結果、被検化合物に代表される本発明化合物はいずれも、FGFR1、3、4に対しても高い阻害活性を示し、pan-FGFR阻害剤であることが判明した。

[0395]

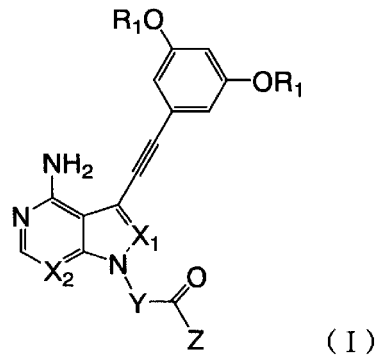
[表5]

被検化合物	IC ₅₀ 値 (nM)		
	試験例 3	試験例 4	試験例 5
実施例化合物 2	3.6	0.5	3.4
実施例化合物 5	1.4	0.2	0.5
実施例化合物 9	3.2	0.3	4.9
実施例化合物 47	20	0.5	11
実施例化合物 51	1.2	0.1	1.7
実施例化合物 52	2.8	0.7	21
実施例化合物 62	3.1	0.7	19

請求の範囲

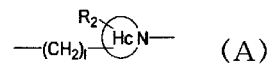
[請求項1] 下記一般式 (I)

[化1]



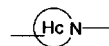
(式中、 R_1 は、同一又は相異なって、 C_1-C_6 アルキル基を示し；
 X_1 及び X_2 は、各々独立してN又はCHであり；
 Y は、一般式 (A)

[化2]



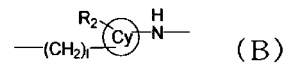
で表される基 (ここで、

[化3]



で表される2価の部分は、含窒素 C_3-C_{10} ヘテロシクロアルキレン基を示す)、一般式 (B)

[化4]



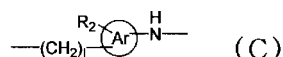
で表される基 (ここで、

[化5]



で表される2価の部分は、 C_3-C_{10} シクロアルキレン基を示す)、
 又は、一般式 (C)

[化6]



で表される基（ここで、

[化7]

で表される2価の部分は、 $\text{C}_6\text{---}\text{C}_{12}$ アリーレン基を示す）であり；

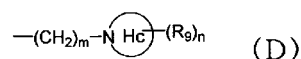
R_2 は、水素原子、 $\text{C}_2\text{---}\text{C}_6$ アルキニル基、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_x$ 、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$ 、ヒドロキシ $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ アルキル基、ジ
 $(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキル})$ アミノ $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ アルキル基、又は R_3 を有して
 いてもよい $\text{C}_2\text{---}\text{C}_9$ ヘテロアリーール基であり；

R_3 は、 $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ アルキル基、又はジ $(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキル})$ アミノ $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$
 アルキル基であり；

Z は、 $\text{---}\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、又は $\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{R}_7$ であり
 ；

R_4 、 R_5 及び R_6 は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子
 、 R_8 を有していてもよい $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ アルキル基、又は一般式(D)

[化8]



で表される基（ここで、

[化9]



で表される1価の部分は、含窒素 $\text{C}_3\text{---}\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル基
 を示す）であり、

R_7 は、水素原子、 $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ アルキル基、又はヒドロキシ $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ ア
 ルキル基であり；

R_8 は、 $\text{---}\text{OR}_x$ 、又は $\text{---}\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$ であり；

R_9 は、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子、又は $-OR_x$ であり；
 R_x 及び R_y は、同一又は相異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基、又は C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基であり；

l は、0～3の整数であり；

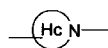
m は、1～3の整数であり；

n は、0～2の整数である。)で表される化合物又はその塩。

[請求項2] 一般式(1)中、(1) X_2 がNの場合、 X_1 はN又はCHであり、
 (2) X_2 がCHの場合、 X_1 はCHである請求項1記載の化合物又はその塩。

[請求項3] 一般式(1)中、 l が0又は1である請求項1又は2記載の化合物又はその塩。

[請求項4] 一般式(1)中、(1) Yが一般式(A)で表される基の場合、
 [化9]



で表される基がアゼチジニレン基、ピロリジニレン基、ピペリジニレン基、ピペラジニレン基、モルホリニレン基であり、(2) Yが一般式(B)で表される基の場合、

[化10]



で表される基がシクロプロピレン基、シクロブチレン基であり、(3) Yが一般式(C)で表される基の場合、

[化11]



で表される基がフェニレン基である請求項1～3のいずれか記載の化合物又はその塩。

[請求項5] 一般式 (I) 中、(1) Yが一般式 (A) で表される基である場合、Zは $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 又は $-C\equiv C-R_7$ であり、(2) Yが一般式 (B) 又は一般式 (C) で表される基である場合、Zは $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ である請求項1～4のいずれか記載の化合物又はその塩。

[請求項6] 一般式 (I) 中、 R_1 がメチル基又はエチル基である請求項1～5のいずれか記載の化合物又はその塩。

[請求項7] 一般式 (I) 中、 R_2 が C_2-C_6 アルキニル基、 $-C(=O)OR_x$ 、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル基、又は R_3 を有していてもよい C_2-C_9 ヘテロアリール基である請求項1～6のいずれか記載の化合物又はその塩。

[請求項8] 化合物が、以下の化合物群から選択されるものである請求項1～7のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

(1) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

(2) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-イン-1-オン

(3) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジエトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

(4) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

(5) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-ヒドロキシブター-2-イン-1-

オン

(6) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン

(7) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロピルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン

(8) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン

(9) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (エチル (メチル) アミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン

(10) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (シクロブチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン

(11) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジエチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン

(12) 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (tert - ブチルアミノ) ブ

ター 2-エン-1-オン

(13) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ブター 2-エン-1-オン

(14) 1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブター 2-エン-1-オン

(15) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ブター 2-エン-1-オン

(16) (R)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ブター 2-エン-1-オン

(17) 1-((2S,4S)-4-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン

(18) 1-((2S,4S)-4-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2-エチニルピロリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン

(19) (S)-1-(3-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター

－2－エン－1－オン

(20) (S)－1－(3－(4－アミノ－5－((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)－7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7-イル)ピロリジン－1-イル)プロパー2-エン－1－オン

(21) (S)－1－(3－(4－アミノ－5－((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)－7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7-イル)ピロリジン－1-イル)－4－(ピロリジン－1-イル)ブター2-エン－1－オン

(22) (S)－1－(3－(4－アミノ－5－((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)－7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7-イル)ピロリジン－1-イル)－4－(4-ヒドロキシピペリジン－1-イル)ブター2-エン－1－オン

(23) (S)－1－(3－(4－アミノ－5－((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)－7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7-イル)ピロリジン－1-イル)ブター2-イン－1－オン

(24) (S)－1－(3－(4－アミノ－5－((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)－7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7-イル)ピロリジン－1-イル)－4－ヒドロキシ－4-メチルペント－2-イン－1－オン

(25) 1－((S)－3－(4－アミノ－5－((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)－7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7-イル)ピロリジン－1-イル)－4－((S)－3-フルオロピロリジン－1-イル)ブター2-エン－1－オン

(26) (S)－1－(3－(4－アミノ－5－((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)－7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7-イル)ピロリジン－1-イル)－4－(ピペリジン－1-イル)ブター2-エン－1－オン

(27) 1－(3－(4－アミノ－5－((3,5-ジメトキシフェ

ニル) エチニル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) アゼチジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

(28) 1 - (3 - (4-アミノ-5 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン

(29) 1 - (3 - (4-アミノ-5 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (ピロリジン-1-イル) ブター-2-エン-1-オン

(30) 1 - (3 - (4-アミノ-5 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (アゼチジン-1-イル) ブター-2-エン-1-オン

(31) 1 - (3 - (4-アミノ-5 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (エチル (メチル) アミノ) ブター-2-エン-1-オン

(32) 1 - (3 - (4-アミノ-5 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ブター-2-エン-1-オン

(33) 1 - (3 - (4-アミノ-5 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) アゼチジン-1-イル) - 4 - (ジエチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン

(34) 1 - (3 - (4-アミノ-5 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル

ル) アゼチジン-1-イル) -4- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) ブター-2-エン-1-オン

(35) 1- (3- (4-アミノ-5- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-7-イル) アゼチジン-1-イル) -4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ブター-2-エン-1-オン

(36) (S) -1- (3- (4-アミノ-5- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-7-イル) アゼチジン-1-イル) -4- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ブター-2-エン-1-オン

(37) (R) -1- (3- (4-アミノ-5- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-7-イル) アゼチジン-1-イル) -4- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ブター-2-エン-1-オン

(38) (2S, 4S) -メチル 1-アクリロイル-4- (4-アミノ-5- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ピロリジン-2-カルボキシレート

(39) 1- ((2S, 4S) -4- (4-アミノ-5- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -2- (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

(40) (S) -1- (3- (4-アミノ-3- ((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピロロ[3, 2-c] ピリジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン

[請求項9] 請求項1～8のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とするFGFR阻害剤。

[請求項10] 請求項1～8のいずれか1項記載の化合物又はその塩と薬学的担体を

含有する医薬組成物。

- [請求項11] 請求項1～8のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。
- [請求項12] 腫瘍の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に請求項1～8のいずれかに記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを含む、腫瘍の治療方法。
- [請求項13] 腫瘍の治療における使用のための請求項1～8のいずれかに記載の化合物又はその塩。
- [請求項14] 腫瘍の治療のための請求項1～8のいずれかに記載の化合物又はその塩の使用。
- [請求項15] 抗腫瘍剤の製造のための請求項1～8のいずれかに記載の化合物又はその塩の使用。