明　細　書

発明の名称 ： キノリルピロロピリミジル縮合環化合物又はその塩

技術分野

[0001] ［関連出願の相互参照］

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

[0002] 本発明は、上皮成長因子受容体（Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ；ＥＧＦＲ）阻害作用を有するキノリルピロロピリミジル縮合環化合物及びこれらを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

背景技術

[0003] ＥＧＦＲは受容体型チロシンキナーゼであり、正常組織においてはリガンドである上皮成長因子（Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒ；ＥＧＦ）と結合して生理機能を発揮し、上皮組織において増殖やアポトーシス阻害等に寄与している（非特許文献１）。

[0004] また、ＥＧＦＲは癌遺伝子の一つでもあり、ＥＧＦＲ遺伝子の増幅や蛋白質の高発現や変異が様々な癌種、例えば頭頸部癌、乳癌、大腸癌、食道癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、脳腫瘍等で知られている（非特許文献２）。日本及び欧米各国では、人口１０万人あたり約１７０人から３７５人が毎年癌で死亡しており死因の上位を占めている（非特許文献３）。中でも肺癌による死亡者数は世界全体では年間約１４０万人にも達しており、非小細胞肺癌は肺癌の８０％以上を占めるため有効な治療法の開発が望まれている（非特許文献４）。

[0005] 近年これらの癌の原因遺伝子が特定されつつあり、ＥＧＦＲ遺伝子の変異もその一つで活性型変異ＥＧＦＲ蛋白質をもたらす。活性型変異ＥＧＦＲ蛋白質とは、例えば、７４６－７５０番アミノ酸が欠失したもの（ＥＧＦＲ（

ｄ７４６－７５０））や８５８番アミノ酸がロイシンからアルギニンへ変異したもの（ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ））等で、日本においては、例えば非小細胞肺癌の２０－４０％で、また、欧米においても非小細胞肺癌の１０－１５％でこの様な変異が報告されている。これらの変異を有する非小細胞肺癌はＥＧＦＲのキナーゼ活性を阻害する薬剤（ＥＧＦＲ阻害剤）のｇｅｆｉｔｉｎｉｂ（商品名Ｉｒｅｓｓａ（登録商標））およびｅｒｌｏｔｉｎｉｂ（商品名Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））に対する感受性が高いので、これらの薬剤が日本や欧米で治療薬として用いられている。しかし、使用開始から６－１２ヶ月経つとｇｅｆｉｔｉｎｉｂおよびｅｒｌｏｔｉｎｉｂに対する耐性を獲得して治療効果が弱くなるため、この獲得耐性が高感受性変異型ＥＧＦＲを有する非小細胞肺癌の治療上で深刻な問題となっている。この獲得耐性の約５０％は、ＥＧＦＲ遺伝子に第２の変異が生じた結果７９０番アミノ酸がスレオニンからメチオニンへ変化した耐性型変異ＥＧＦＲ蛋白質（ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ）やＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ））が出現することによることが判明し、この薬剤耐性変異型ＥＧＦＲを有する非小細胞肺癌にも有効な治療薬の開発が重要な課題となっている（非特許文献５）。

[0006] 一方、現在臨床で治療薬として使われているＥＧＦＲ阻害剤のｇｅｆｉｔｉｎｉｂおよびｅｒｌｏｔｉｎｉｂと臨床試験中のＥＧＦＲ阻害剤のＢＩＢＷ２９９２等で共通する副作用として、皮膚の異常と消化管障害が報告されている。これらの副作用は、ＥＧＦＲ阻害剤が、非小細胞肺癌で発現している変異型ＥＧＦＲだけでなく、皮膚あるいは消化管で発現している野生型ＥＧＦＲ（ＥＧＦＲ（ＷＴ））の活性をも阻害してしまうことに起因すると広く考えられており（非特許文献１）、副作用低減の観点から、正常組織のＥＧＦＲ（ＷＴ）に対する阻害活性が弱いことが望ましいと考えられる。

[0007] 従って、７９０番アミノ酸がメチオニンに変異した薬剤耐性変異型ＥＧＦＲに対する阻害活性に比べて野生型ＥＧＦＲに対する阻害活性が弱い薬剤を投与することにより、皮膚あるいは消化管における副作用が強く発現しない

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

[0008] 本発明に係る化合物と類似の構造を有する化合物として、Ｎ－（３－（４－アミノ－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド[５，４－ｂ]インドリジン－５－イル）フェニル）ベンズアミド誘導体が知られている（特許文献１）。当該特許文献１には、Ｂ－ＲＡＦキナーゼにより特徴付けられる疾患の処置に当該アミド化合物を用いることが記載されているが、当該文献にはキナーゼ阻害活性を裏付ける具体的な試験及びその結果について開示されておらず、その活性は確認されていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開ＷＯ2006/102079号パンフレット

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，ｖｏｌ．６，ｐｐ８０３－８１１（２００６）

非特許文献2：Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，ｖｏｌ．１９，３２ｓ－４０ｓ

（２００１）

非特許文献3：総務省　統計局ホームページ／統計データ／世界の統計　「世界の統計２０１１」第１４章　国民生活・社会保障　１４－１　死因別死亡率

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

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

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 前記のように、ＥＧＦＲ阻害剤は、癌治療においての効果が期待されているが、臨床上の効果が十分でないのが現状である。

[0012] 従って、本発明の課題は、強力にＥＧＦＲを阻害する新規化合物又はその塩を提供することにある。更に、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０）やＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ）、またＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ）やＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）を阻害するが、ＥＧＦＲ（ＷＴ）を阻害しない新規化合物又はその塩を提供することにある。

課題を解決するための手段

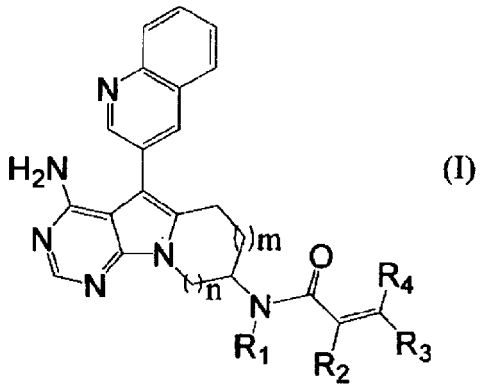
[0013] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、本発明に係るキノリルピロロピリミジル縮合環化合物群が、ＥＧＦＲに対し優れた阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有し、癌を治療するための医薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0014] すなわち、本発明は、以下の項を提供する

項１．下記一般式（Ｉ）

[0015]

[化1]



(I)

[0016] （式中、ｍは、１～２であり；

ｎは、１～２であり；

R_1は、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり；かつ

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

－CH_2－N（R_5）（R_6） (a)

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

で表される基である。）

で表される化合物又はその塩。

[0017] 項２．ｍは、１～２であり；

ｎは、１～２であり；

R_1は、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり；かつ

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

－CH_2－N（R_5）（R_6） (a)

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

で表される基である、項１記載の化合物又はその塩。

[0018] 項３．ｍは、１～２であり；

ｎは、１～２であり；

R_1は、水素原子又はメチル基であり；かつ

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

[0019] 項４．ｍとｎが、（ｍ，ｎ）＝（１，１）、（１，２）、又は（２，１）である、項１～３のいずれか１項記載の化合物又はその塩。

[0020] 項５．化合物が、以下の化合物群から選択されるものである項１～４のいずれか１項記載の化合物又はその塩。

[0021] （Ｒ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）アクリルアミド

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

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

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

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

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

（Ｓ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７，８，９，

１０－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［5’，４’：４，５］ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－８－イル）アクリルアミド

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

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

[0022] 項６．項１～５のいずれか１項記載の化合物又はその塩を有効成分とするＥＧＦＲ阻害剤。

[0023] 項７．項１～５のいずれか１項記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

[0024] 項８．項１～５のいずれか１項記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

[0025] 項９．哺乳動物に対して項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその塩の癌に対する予防又は治療有効量を投与する工程を含む、癌の予防又は治療方法。

[0026] 項１０．抗腫瘍剤を製造するための項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその塩の使用。

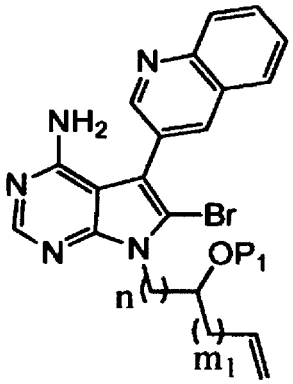
[0027] 項１１．癌の予防又は治療に使用するための項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその塩。

[0028] また、本発明は、以下の項に規定する本発明化合物の合成中間体の製造方法も提供する：

項１２．［I］式（ＶＩＩ）

[0029]

[化2]



(VII)

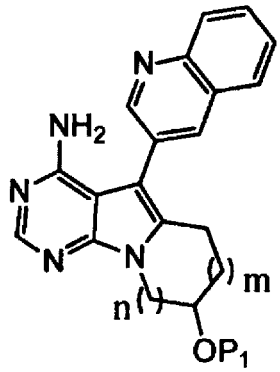
[0030] （式中、P_1は水酸基の保護基であり、ｎは１～２であり、m_1は０～１である。）

で表される化合物又はその塩に、有機ボラン試薬を作用させる工程、及び

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

を含む、式（ＶＩＩＩ）

[0031] [化3]



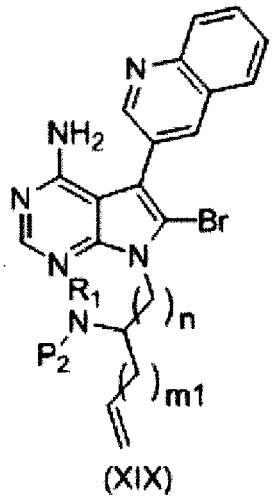
(VIII)

[0032] （式中、ｍは１～２であり、P_1及びｎはそれぞれ前記の通り。）

で表される化合物又はその塩の製造方法。

[0033] 項１３．［I］式（ＸＩＸ）

[0034] [化4]



(XIX)

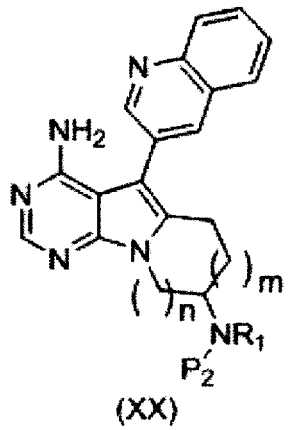
[0035] （式中、R_1は、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり、P_2はアミノ基の保護基であり、ｎは１～２であり、m_1は０～１である。）

で表される化合物又はその塩に、有機ボラン試薬を作用させる工程、及び

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

を含む、式（ＸＸ）

[0036] [化5]



(XX)

[0037] （式中、ｍは１～２であり、R_1、P_2及びｎはそれぞれ前記の通り。）

で表される化合物又はその塩の製造方法。

発明の効果

[0038] 本発明によれば、ＥＧＦＲ阻害剤として有用な上記一般式（Ｉ）で表される新規化合物又はその塩が提供される。

[0039] 本発明化合物又はその塩は、優れたＥＧＦＲ阻害活性を有し、且つ癌細胞株に対する増殖抑制効果を示すことが明らかとなった。また、ＥＧＦＲに対する優れた選択性から副作用が少ないという利点を有する。従って、本発明化合物又はその塩は、癌の予防及び／又は治療剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0040] 本発明の上記一般式（Ｉ）で表される化合物は、キノリン構造とα、βー不飽和アミド構造を持つキノリルピロロピリミジル縮合環化合物であり、前記のいずれの先行技術文献等にも記載されていない新規な化合物である。

[0041] 具体的には、特許文献１に具体的な開示がされている化合物は、Ｎ－（３－（４－アミノ－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド[５，４－ｂ]インドリジン－５－イル）フェニル）ベンズアミド誘導体であるが、本発明化合物がキノリン構造を有する点、α、βー不飽和アミド構造を有する点で相異なる。

[0042] 本願明細書において「C_1－C_4アルキル基」とは、炭素数１～４の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、具体的にはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等が挙げられる。

[0043] 本願明細書において「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0044] 本願明細書において「４～６員環のヘテロシクロアルキル基」とは、窒素原子を１～２個環内に含む４～６員環のヘテロシクロアルキル基を示し、具体的にはアゼチジニル基、ピロリジル基、ピペリジル基、イミダゾリジニル基等が挙げられる。

[0045] 一般式（Ｉ）におけるｍ及びｎは、好ましくは（ｍ，ｎ）＝（１，１）、

（１，２）又は（２，１）である。

[0046] 一般式（Ｉ）におけるR_1は、好ましくは水素原子又はメチル基である。

[0047] 一般式（Ｉ）におけるR_2、R_3、及びR_4は、好ましくは同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_4アルキル基、又は前記一般式（a）で表される基である。一般式（Ｉ）において、R_2、R_3及びR_4の少なくとも１つが一般式（a）で表される基を示す場合、R_5及びR_6は、好ましくはC_1－C_4アルキル基であり、更に好ましくは共にメチル基である。

[0048] 一般式（Ｉ）におけるR_2は、更に好ましくは水素原子である。

[0049] 一般式（Ｉ）におけるR_3は、更に好ましくは水素原子、塩素原子又はジメチルアミノメチル基である。

[0050] 一般式（Ｉ）におけるR_4は、更に好ましくは水素原子又は塩素原子である。

[0051] 本発明においては、一般式（Ｉ）において、ｍは、１～２であり；ｎは、１～２であり；

R_1は水素原子又はメチル基であり；

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

[0052] ｍ＝１かつｎ＝１の場合は、

R_1は水素原子又はメチル基であり；

R_2は水素原子であり；

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

R_3及びR_4のもう一方は水素原子である化合物又はその塩が好ましい。

[0053] ｍ＝１かつｎ＝２、又は、ｍ＝２かつｎ＝１の場合は、

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

[0054] 具体的な好適な本発明化合物は以下のものが例示できる：

（Ｒ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，

９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）アクリルアミド

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

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

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

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

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

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

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

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

[0055] 更に、ＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）に対する酵素阻害活性が強いものが好ましく、２ｎＭ以下であるものがより好ましい。また、ＥＧＦＲ（

ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ）に対する酵素阻害活性が強いものが好ましく、２ｎＭ以下であるものがより好ましい。

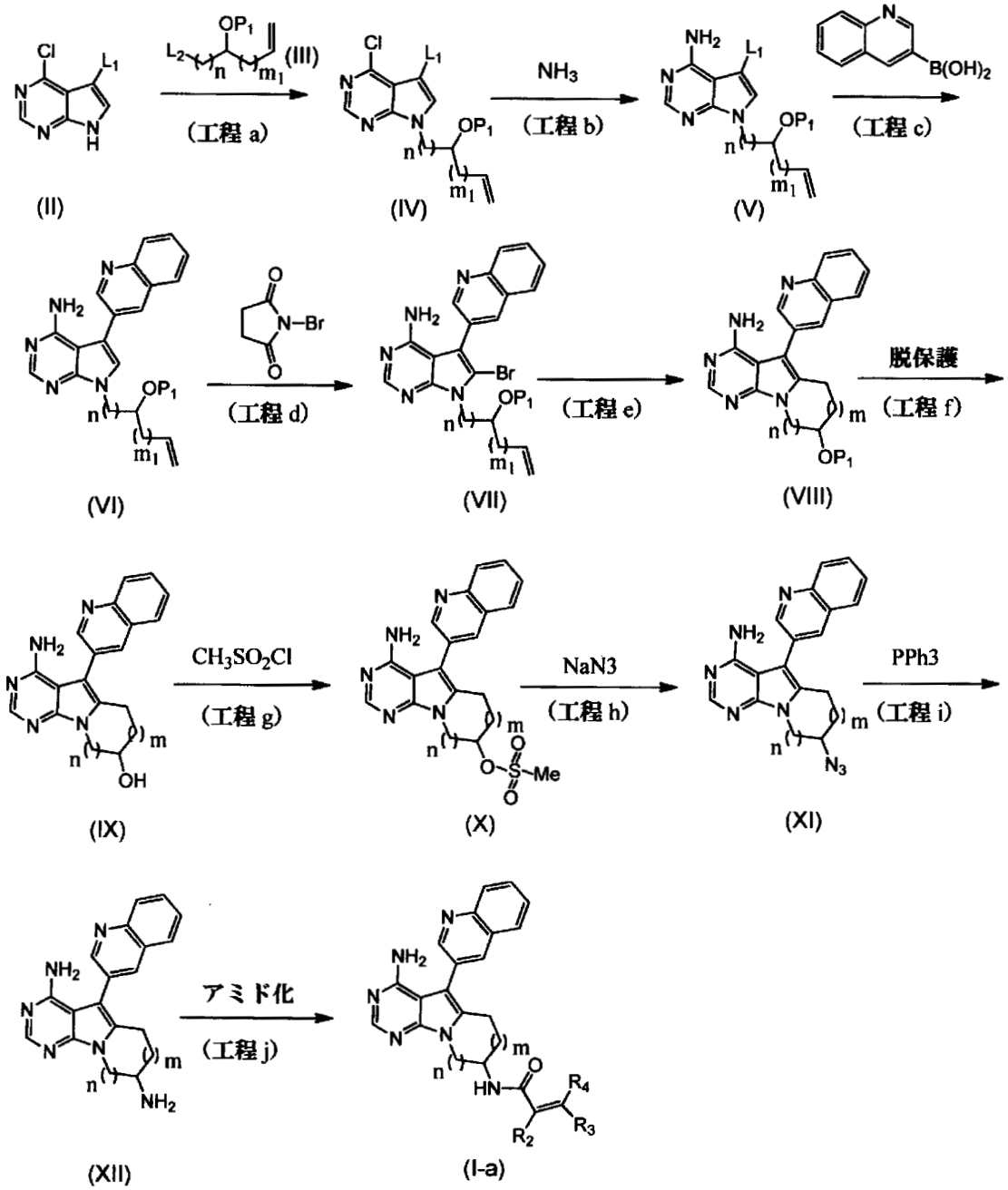
[0056] 次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する：

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。

[0057]

[化6]

製造法 1



[0058] [式中、P_1は水酸基の保護基、L_1及びL_2は脱離基を、m_1は0－1を示し；
R_2、R_3、R_4、m及びnは、前記と同義である。]

[0059] （工程ａ）

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

[0060] 一般式（ＩＩ）で表される化合物において、$Ｌ_1$で表される脱離基としては、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。当該一般式（ＩＩ）で表される化合物は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。一般式（ＩＩＩ）において、$Ｐ_1$で示される水酸基の保護基としてはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基等が挙げられ、$Ｌ_2$で示される脱離基としては、例えば臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホン酸エステル、ｐ－トルエンスルホン酸エステル等が挙げられる。当該一般式（ＩＩＩ）で表される化合物は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。一般式（ＩＩＩ）で表される化合物は、一般式（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１～５モルで用いることができる。

[0061] 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（ＩＩ）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。

[0062] 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。

[0063] このようにして得られる一般式（ＩＶ）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。

[0064] （工程ｂ）

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

[0065] 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（ＩＶ）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。

[0066] 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリジン－２－オン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

[0067] 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。

[0068] 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。

[0069] （工程ｃ）

本工程は、一般式（Ｖ）で表される化合物を、３－キノリンボロン酸あるいは３－キノリンボロン酸エステルとカップリング反応させることにより、一般式（ＶＩ）で表される化合物を製造する方法である。

[0070] 本工程は、通常公知の方法（例えば、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ，Ｖｏｌ．９５，ｐ．２４５７，１９９５）に準じて行うことができ、例えば、遷移金属触媒及び塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中

で実施できる。

[0071] ３－キノリンボロン酸あるいは３－キノリンボロン酸エステルの使用量は、一般式（Ｖ）で表される化合物１モルに対して、１～１０モル用いることができ、好ましくは１～３モルである。

[0072] 遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒（例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等）、ニッケル触媒（例、塩化ニッケル等）等が用いられ、必要に応じて、リガンド（例、トリフェニルホスフィン、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル等）を添加し、金属酸化物（例、酸化銅、酸化銀等）等を共触媒として用いても良い。遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、一般式（Ｖ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１～１モル、好ましくは０．０１～０．５モル、リガンドの使用量は、一般式（Ｖ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１～４モル、好ましくは０．０１～２モル、共触媒の使用量は、一般式（Ｖ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１～４モル、好ましくは０．０１～２モルである。

[0073] 塩基としては、例えば、有機アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］ウンデカ－７－エン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン等）、アルカリ金属塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、金属水素化物（例、水素化カリウム、水素化ナトリウム等）、アルカリ金属アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等）、アルカリ金属ジシラジド（例、リチウムジシラジド、ナトリウムジシラジド、カリウムジシ

ラジド等）等が挙げられる。なかでも、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属塩、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類等が好適である。塩基の使用量は、一般式（Ｖ）で表される化合物１モル対して、通常０．１～１０モル、好ましくは１～５モルである。

[0074] 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、エーテル類（例、１，２－ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等）、水あるいはそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は０．１～１００時間であり、好ましくは０．５～２４時間である。反応温度としては０℃～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは２０～１５０℃である。

[0075] このようにして得られる一般式（ＶＩ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0076] （工程ｄ）

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

[0077] ハロゲン化の方法としては、国際公開ＷＯ２００６／１０２０７９号パンフレットに記載の方法若しくはこれらの方法に準じる方法により製造することができる。

[0078] 本工程において用いられるＮ－ブロモスクシンイミドの量は、一般式（Ｖ

Ｉ）で表される化合物１モルに対して、０．５～２．０モル用いることができ、好ましくは０．９～１．２モルである。

[0079] 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリジン－２－オン等又はその混合溶媒等が好適である。

[0080] 反応温度は、通常、－２０～５０℃、好ましくは０℃～室温である。反応時間は、通常、１分～２日間、好ましくは５分～１２時間である。

[0081] このようにして得られる一般式（ＶＩＩ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0082] （工程ｅ）

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

[0083] 本工程は、通常公知の方法（例えば国際公開ＷＯ２００６／１０２０７９号）に準じて行うことができる。

[0084] 有機ボラン試薬としては９－ＢＢＮ（９－ボラビシクロ[３．３．１]－ノナン）、９－ＢＢＮ（９－ボラビシクロ[３．３．１]－ノナン）ダイマー、ジシアミルボラン（ビス（１，２－ジメチルプロピル）ボラン）、テキシルボラン（（１，１，２－トリメチルプロピル）ボラン）等が挙げられる。好ましくは、９－ＢＢＮ（９－ボラビシクロ[３．３．１]－ノナン）又は９－ＢＢＮ（９－ボラビシクロ[３．３．１]－ノナン）ダイマーであり、特に好ましくは９－ＢＢＮ（９－ボラビシクロ[３．３．１]－ノナン）である。当該有機ボラン試薬の使用量は、アルキルボラン中間体が生成すれば特に限定されないが、一般式（ＶＩＩ）で表される化合物１モルに対して、１～２０モル用いることができ、好ましくは反応の進行しやすさの観点から６～１０モルである。

[0085] 遷移金属触媒としては、例えば、２価パラジウム触媒（例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド等）を用いることができ、必要に応じて、リガンド（例、トリフェニルホスフィン、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン等）を添加することができる。遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、一般式（ＶＩＩ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１～１モル、好ましくは０．０１～０．５モル、リガンドの使用量は、一般式（ＶＩＩ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１～４モル、好ましくは０．０１～２モルである。

[0086] また、遷移金属触媒としては、例えば、０価のパラジウム触媒を用いることもできる。０価のパラジウム触媒としては、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、トリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、パラジウム炭素（０）等が用いることができる。好ましくは、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）又はトリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）であり、特に好ましくはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）である。０価のパラジウム触媒の使用量は、分子内環化反応が進行すれば特に限定されず、触媒の種類によっても異なるが、一般式（ＶＩＩ）で表される化合物１モルに対して、０．０００１～１モル用いることができ、好ましくは０．０１～０．５モルである。

[0087] ０価のパラジウム触媒とともに、必要に応じてさらに配位子を添加することができる。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、１，１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－(ジ-ｔｅｒｔ-ブチルホスフィノ)ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－(Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ)ビフェニル、４，５’－ビス(ジフェニルホスフィノ)－９，９’－ジメチルキサンテン等が挙げられる。０価のパラジウム触媒としてトリ

（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）を用いた場合は、配位子としてトリフェニルホスフィンを添加することができる。配位子の使用量は、分子内環化反応が進行すれば特に限定されないが、一般式（ＶＩＩ）で表される化合物１モルに対して、０．０００１～４モル用いることができ、好ましくは０．０１～２モルである。

[0088] 塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、アルカリ金属水酸化物等の無機塩基類が挙げられる。好ましくはアルカリ金属水酸化物である。アルカリ金属水酸化物としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等が挙げられ、好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化セシウムであり、特に好ましくは水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムである。塩基の使用量としては、反応が進行すれば特に限定されないが、一般式（ＶＩＩ）で表される化合物１モルに対して、１～１００モル用いることができ、好ましくは２～２０モルである。また、アルカリ金属水酸化物は、アルカリ金属水酸化物水溶液として用いることができる。

[0089] 有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、０価のパラジウム触媒の組合せは、好ましい有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、０価のパラジウム触媒を組み合わせたものが好ましく、特に好ましい有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、０価のパラジウム触媒を組み合わせたものが特に好ましい。

[0090] 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル類（例、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、非プロトン性極性溶媒（例、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等）、水あるいはそれらの混合物等を用いることができる。好ましくは１，２－ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランであり、特に好ましくは有機ボラン試薬および生成したアルキルボラン中間体の安定性の観点からテトラヒドロフランである。溶媒の使用量は反応が進行すれば特に限定されないが、一般式（ＶＩＩ）

で表される化合物の重量に対して１～３００倍用いることができ、好ましくは１０～９６倍である。

[0091] 反応時間としては最終的に一般式（ＶＩＩＩ）で表される化合物が得られれば特に限定されないが、０．１～１００時間行うことができ、好ましくは０．５～２４時間である。

[0092] 反応温度としては最終的に一般式（ＶＩＩＩ）で表される化合物が得られれば特に限定されないが、－２０℃～溶媒の沸騰する温度で行うことができ、好ましくは０℃～１５０℃である。アルキルボラン中間体に対する０価パラジウム触媒とアルカリ金属水酸化物水溶液を用いた分子内環化反応において、反応温度が低いと副反応が生じやすく収率低下を招くことがあることから、６１℃以上が好ましい。

[0093] このようにして得られる一般式（ＶＩＩＩ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0094] なお本工程では、系内でアルキルボラン中間体が生成していることを確認することもできる。確認方法としては、例えばＬＣＭＳスペクトルで確認できる。

[0095] （工程ｆ）

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

[0096] 脱保護の方法としては、通常公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley & Sons (1981年) に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

[0097] 保護基としてｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基を用いた場合、脱保護試薬にはテトラブチルアンモニウムフルオライドが挙げられる。試薬の使用量は、化合物(ＶＩＩＩ)１モルに対して、好ましくは１～１０モルである。

[0098] 反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく

、例えば、エーテル類（例えば、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等）、非プロトン性極性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等）あるいはそれらの混合溶媒が用いられる。反応時間は０．１～１００時間であり、好ましくは０．５～２４時間である。反応温度としては０～８０℃であり、好ましくは０～５０℃である。

[0099] このようにして得られる一般式（ＩＸ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0100] （工程ｇ）

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

[0101] メタンスルホニルクロライドの使用量は、一般式（ＩＸ）で表される化合物１モルに対して、１～５モル用いることができ、好ましくは１～２モルである。

[0102] 塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン類が挙げられ、塩基の使用量としては、一般式（ＩＸ）で表される化合物１モルに対して、１～１０モル用いることができ、好ましくは１～５モルである。

[0103] 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、エーテル類（例、１，２－ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジ

メチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等）あるいはそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は０．１～２４時間であり、好ましくは０．１～１２時間である。反応温度としては－２０℃～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは０℃～室温である。

[0104] このようにして得られる一般式（Ｘ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0105] （工程ｈ）

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

[0106] アジ化ナトリウムの使用量は、一般式（Ｘ）で表される化合物１モルに対して、１～１０モル用いることができ、好ましくは１～５モルである。

[0107] 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等あるいはそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は０．１～２４時間であり、好ましくは０．５～１２時間である。反応温度としては室温～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは５０℃～１００℃である。

[0108] このようにして得られる一般式（ＸＩ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0109] （工程ｉ）

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

[0110] トリフェニルホスフィンは一般的に使用される試薬の他に、固相担持型試薬も使用することができる。トリフェニルホスフィンの使用量は、一般式（

ＸＩ）で表される化合物１モルに対して、１～１０モル用いることができ、好ましくは１～５モルである。

[0111] 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、テトラヒドロフラン/水、１，４－ジオキサン/水等が挙げられる。反応時間は０．１～２４時間であり、好ましくは０．５～１２時間である。反応温度としては室温～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは５０℃～溶媒の沸騰する温度である。

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

[0113] （工程ｊ）

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

[0114] アミド化試薬としてカルボン酸を用いる場合、適当な縮合剤の存在下、一般式（ＸＩＩ）で表される化合物１モルに対して、カルボン酸を０．５～１０モル、好ましくは１～３モル用いて行われる。なお、当該カルボン酸は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0115] 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジン－２－オン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。反応温度は、通常、－７８～２００℃、好ましくは０～５０℃である。反応時間は、通常、５分～３日間、好ましくは５分～１０時間である。

[0116] 縮合剤としては、例えば、ジフェニルリン酸アジド、Ｎ，Ｎ’－ジシクロ

ヘキシルカルボジイミド、ベンゾトリアゾールー１ーイルオキシートリスジメチルアミノホスホニウム塩、４ー（４，６ージメトキシー１，３，５ートリアジンー２ーイル）ー４ーメチルモルホリニウムクロライド、１ーエチルー３ー（３ージメチルアミノプロピル）カルボジイミド、１ーエチルー３ー（３ージメチルアミノプロピル）カルボジイミドと１ーヒドロキシベンゾトリアゾールの組み合わせ、２ークロロー１，３ージメチルイミダゾリニウムクロライド、Ｏー（７ーアザベンゾトリアゾー１ーイル）ーＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’ーテトラメチルヘキサウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート等が挙げられる。

[0117] また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、４ー（Ｎ，Ｎージメチルアミノ）ピリジン、カリウム　ｔｅｒｔーブチラート、ナトリウム　ｔｅｒｔーブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。添加量としては、一般式（ＸＩＩ）で表される化合物１モルに対して、１～１００モルであり、好ましくは１～１０モルである。

[0118] アミド化試薬として酸クロライドもしくは酸ブロマイドを用いる場合、一般式（ＸＩＩ）で表される化合物１モルに対して、酸ハライドを０．５～５モル、好ましくは０．９～１．１モル用いて行われる。なお、当該酸ハライドは、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0119] 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、１，４ージオキサン、Ｎ，Ｎージメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎーメチルピロリジンー２ーオン、アセトニトリル、水等又はその混合溶媒等が好適である。反応温度は、通常、－７８～２００℃、好ましく

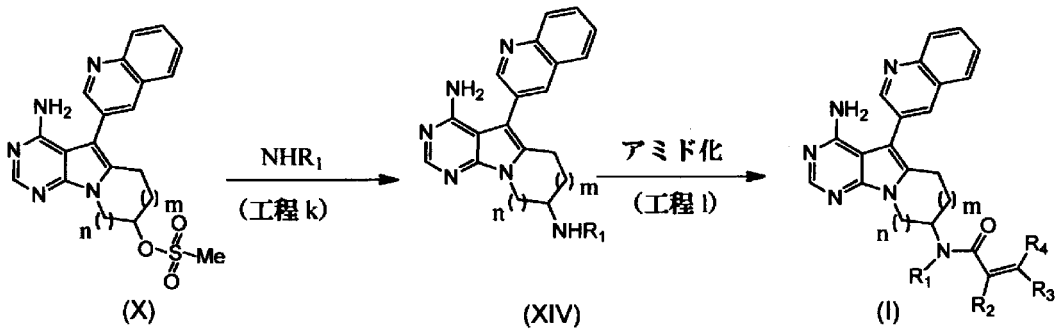
は０～５０℃である。反応時間は、通常、５分～３日間、好ましくは５分～１０時間である。

[0120] また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、カリウム　ｔｅｒｔ－ブチラート、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。添加量としては、一般式（ＸＩＩ）で表される化合物１モルに対して、１～１００モル用いることができ、好ましくは１～２０モルである。

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

[0122] [化7]

製造法２



[0123] [式中、R_1、R_2、R_3、R_4、ｍ及びｎは、前記と同義である。]

[0124] （工程ｋ）

本工程は、一般式（Ｘ）で表される化合物にアルキルアミンを作用させー

般式（ＸＩＶ）で表される化合物を製造する工程である。

[0125] アルキルアミンの使用量は、一般式（Ｘ）で表される化合物１モルに対して、２～過剰モル用いることができる。

[0126] 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、エーテル類（例、１，２－ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、非プロトン性極性溶媒（例、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等）あるいはそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は、０．１～１００時間であり、好ましくは１～２４時間である。反応温度としては室温～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは５０℃～溶媒の沸騰する温度である。

[0127] 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、次工程に付すことができる。

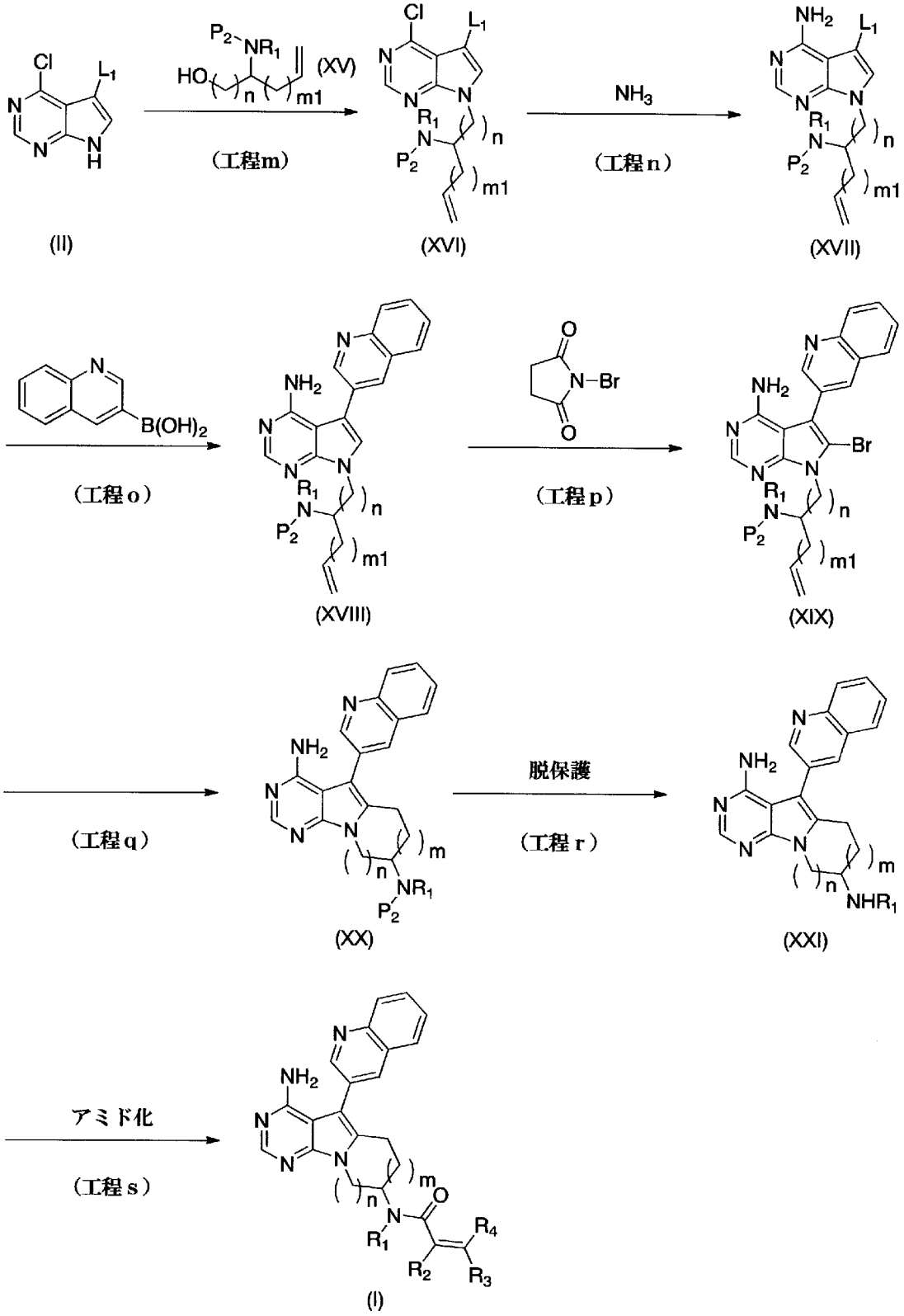
[0128] （工程Ｉ）

本工程は、工程jと同様の方法により行うことができる。

[0129]

[化8]

製造法3


(II)
(XV)
(工程m)
(XVI)
NH3
(工程n)
(XVII)
B(OH)2
(工程o)
(XVIII)
(工程p)
(XIX)
(工程q)
(XX)
脱保護
(工程r)
(XXI)
アミド化
(工程s)
(I)

[0130] ［式中、P_2はアミノ基の保護基、L_1は脱離基、ｍ１は０－１を示し；R_1、R_2、R_3、R_4、ｍ及びｎは、前記と同義である。］

[0131] （工程ｍ）

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

[0132] 一般式（ＩＩ）で表される化合物において、L_1で表される脱離基としては、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。当該一般式（ＩＩ）で表される化合物は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。一般式（ＸＶ）において、P_2で示されるアミノ基の保護基としてはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンゾイル基等が挙げられる。当該一般式（ＸＶ）で表される化合物は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。一般式（ＸＶ）で表される化合物は、一般式（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１～５モル用いることができる。

[0133] 光延反応の方法としては、通常公知の方法（例えば、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｐ．１，１９８１）に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

[0134] アゾジカルボン酸エステルとしては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等が用いられ、アゾジカルボン酸エステルの使用量としては、一般式（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１～５モル用いることができる。

[0135] ホスフィン化合物としては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が用いられ、ホスフィン化合物の使用量としては、一般式（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１～５モル用いることができる。

[0136] 溶媒としては、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４

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

[0137] 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等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0138] （工程ｎ）

本工程は、一般式（ＸＶＩ）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（ＸＶＩＩ）で表される化合物を製造する方法である。

[0139] 本工程は、工程ｂと同様の方法により行うことができる。

[0140] このようにして得られる一般式（ＸＶＩＩ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0141] （工程ｏ）

本工程は、一般式（ＸＶＩＩ）で表される化合物を、３－キノリンボロン酸あるいは３－キノリンボロン酸エステルとカップリング反応させることにより、一般式（ＸＶＩＩＩ）で表される化合物を製造する方法である。

[0142] 本工程は、工程ｃと同様の方法により行うことができる。

[0143] このようにして得られる一般式（ＸＶＩＩＩ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0144] （工程ｐ）

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

[0145] 本工程は、工程ｄと同様の方法により行うことができる。このようにして得られる一般式（ＸＩＸ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0146] （工程ｑ）

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

[0147] 本工程は、通常公知の方法（例えば国際公開ＷＯ２００６／１０２０７９号）に準じて行うことができる。

[0148] 有機ボラン試薬としては９－ＢＢＮ（９－ボラビシクロ[３．３．１]－ノナン）、９－ＢＢＮ（９－ボラビシクロ[３．３．１]－ノナン）ダイマー、ジシアミルボラン（ビス（１，２－ジメチルプロピル）ボラン）、テキシルボラン（（１，１，２－トリメチルプロピル）ボラン）等が挙げられる。好ましくは、９－ＢＢＮ（９－ボラビシクロ[３．３．１]－ノナン）又は９－ＢＢＮ（９－ボラビシクロ[３．３．１]－ノナン）ダイマーであり、特に好ましくは９－ＢＢＮ（９－ボラビシクロ[３．３．１]－ノナン）である。当該有機ボラン試薬の使用量は、アルキルボラン中間体が生成すれば特に限定されないが、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モルに対して、１～２０モル用いることができ、好ましくは反応の進行しやすさの観点から６～１０モルである。

[0149] 遷移金属触媒としては、例えば、２価パラジウム触媒（例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド等）を用いることができ、必要に応じて、リガンド（例、トリフェニルホスフィン、トリーｔｅｒｔ－ブチルホスフィ

ン等）を添加することができる。遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１～１モル、好ましくは０．０１～０．５モル、リガンドの使用量は、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１～４モル、好ましくは０．０１～２モルである。

[0150] また、遷移金属触媒としては、例えば、０価のパラジウム触媒を用いることもできる。０価のパラジウム触媒としては、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、トリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、パラジウム炭素（０）等が用いることができる。好ましくは、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）又はトリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）であり、特に好ましくはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）である。０価のパラジウム触媒の使用量は、分子内環化反応が進行すれば特に限定されず、触媒の種類によっても異なるが、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モルに対して、０．０００１～１モル用いることができ、好ましくは０．０１～０．５モルである。

[0151] ０価のパラジウム触媒とともに、必要に応じてさらに配位子を添加することができる。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、１，１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－(ジ-ｔｅｒｔ-ブチルホスフィノ)ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－(Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ)ビフェニル、４，５’－ビス(ジフェニルホスフィノ)－９，９’－ジメチルキサンテン等が挙げられる。０価のパラジウム触媒としてトリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）を用いた場合は、配位子としてトリフェニルホスフィンを添加することができる。配位子の使用量は、分子内環化反応が進行すれば特に限定されないが、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モルに対して、０．０００１～４モル用いることができ、好ま

しくは０．０１～２モルである。

[0152] 塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、アルカリ金属水酸化物等の無機塩基類が挙げられる。好ましくはアルカリ金属水酸化物である。アルカリ金属水酸化物としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等が挙げられ、好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化セシウムであり、特に好ましくは水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムである。塩基の使用量としては、反応が進行すれば特に限定されないが、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モルに対して、１～１００モル用いることができ、好ましくは２～２０モルである。また、アルカリ金属水酸化物は、アルカリ金属水酸化物水溶液として用いることができる。

[0153] 有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、０価のパラジウム触媒の組合せは、好ましい有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、０価のパラジウム触媒を組み合わせたものが好ましく、特に好ましい有機ボラン試薬、アルカリ金属水酸化物、０価のパラジウム触媒を組み合わせたものが特に好ましい。

[0154] 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル類（例、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、非プロトン性極性溶媒（例、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等）、水あるいはそれらの混合物等を用いることができる。好ましくは１，２－ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランであり、特に好ましくは有機ボラン試薬および生成したアルキルボラン中間体の安定性の観点からテトラヒドロフランである。溶媒の使用量は反応が進行すれば特に限定されないが、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物の重量に対して１～３００倍用いることができ、好ましくは１０～９６倍である。

[0155] 反応時間としては最終的に一般式（ＸＸ）で表される化合物が得られれば特に限定されないが、０．１～１００時間行うことができ、好ましくは０．

５～２４時間である。

[0156] 反応温度としては最終的に一般式（ＸＸ）で表される化合物が得られれば特に限定されないが、－２０℃～溶媒の沸騰する温度で行うことができ、好ましくは０℃～１５０℃である。アルキルボラン中間体に対する０価パラジウム触媒とアルカリ金属水酸化物水溶液を用いた分子内環化反応において、反応温度が低いと副反応が生じやすく収率低下を招くことがあることから、６１℃以上が好ましい。

[0157] このようにして得られる一般式（ＸＸ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0158] なお本工程では、系内でアルキルボラン中間体が生成していることを確認することもできる。確認方法としては、例えばＬＣＭＳスペクトルで確認できる。

[0159] （工程ｒ）

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

[0160] 脱保護の方法としては、通常公知の方法、例えばＰｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（１９８１年）に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

[0161] 保護基としてｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を用いた場合、脱保護試薬には塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。試薬の使用量は、化合物(ＸＸ)１モルに対して、好ましくは１～１００モルである。

[0162] 反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム等又はそれらの混合溶媒が用いられる。反応時間は０．１～１００時間であり、

好ましくは０．５～２４時間である。反応温度としては０℃～溶媒の沸騰する温度である。

[0163] このようにして得られる一般式（ＸＸＩ）で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0164] （工程ｓ）

本工程は、工程ｊと同様の方法により行うことができる。

[0165] 上記製造法１～３において、アミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、カルボニル基及びアミド基、並びにインドールのような活性プロトンを有する官能基等は、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。

[0166] 「アミノ基若しくはイミノ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばベンジル基、ｐ－メトキシベンジル基、３，４－ジメトキシベンジル基、ｏ－ニトロベンジル基、ｐ－ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、クミル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばｐ－ニトロベンジ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ｔｅｒ

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

[0167] 「水酸基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等の低級アルキル基；例えばトリメチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、２－メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、ｐ－メトキシベンジル基、２，３－ジメトキシベンジル基、ｏ－ニトロベンジル基、ｐ－ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

[0168] 「カルボキシル基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等の低級アルキル基；例えば２，２，２－トリクロロエチル基等のハロ低級アルキル基；例えばアリル基等の低級アルケニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、ｐ－メトキシベンジル基、ｐ－ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、アリル基、ベンジル基、ｐ－メトキシベンジル基、トリメチルシリルエトキシメチル基；等が好ましい。

[0169] 「カルボニル基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばエチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチ

ルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

[0170] 保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物（Ｉ）の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法［プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）、第３版、Ｔ．Ｗ．グリーン（Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ）著、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ社（１９９９年）参照］又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば０．０１モル～大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル～大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム－炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

[0171] 本発明化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製できる。係る手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、分取用逆相高速液体クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

[0172] 本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等の異性体を有する場合には、特に明記しない限り、いずれの異性体も混合物も本発明化合物に包含される。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、特に明記しない限り、ラセミ体から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）によりそれぞれを単一化合物として得ることができる。

[0173] 本発明の場合、一般式(１)において置換基 $-NR_1-(C=O)-CR_2=C(R_3)R_4$ が結合する炭素原子は不斉炭素となるため異性体を有することとなる。上述のように、特に明記しない限り、本発明化合物には、各エナンチオマー及びこれらの混合物のいずれもが包含される。また、本発明化合物は、Ｒ体とＳ体との混合物であって、Ｒ体が９０％以上のもの、９５％以上のもの、９９

％以上のもの、Ｓ体が９０％以上のもの、９５％以上のもの、９９％以上のもの等であってもよい。

[0174] 光学分割の方法としては、例えば、本発明化合物に光学分割剤を作用させて塩を形成し、得られた塩の溶解度差等を利用して一方のエナンチオマーを分割するジアステレオマー法；ラセミ体の過飽和溶液に、結晶の種として一方のエナンチオマーを添加する優先結晶法；キラルカラムを用いたＨＰＬＣ等のカラムクロマトグラフィー等が挙げられる。ジアステレオマー法で用いることができる光学分割剤としては、例えば、酒石酸、リンゴ酸、乳酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸、これらの誘導体等の酸性分割剤；ブルシン、ストリキニーネ、キニーネ等のアルカロイド化合物、アミノ酸誘導体、シンコニジン、α-メチルベンジルアミン等の塩基性分割剤のなかから適宜選択することができる。また、本発明化合物を各エナンチオマーの混合物として得た後、上記のように光学分割する方法だけでなく、本発明化合物の合成原料として、上記方法等により光学分割したエナンチオマーの一方のみを用いることによっても、本発明化合物のうちのエナンチオマーの一方のみを得ることができる。また、上記本発明化合物またはその原料化合物としてエナンチオマーの一方を得る方法としては、不斉炭素が発生する反応工程において、触媒等の反応条件を調整することによってエナンチオマーの一方が優先的に得られるようにする方法等も挙げられる。

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

[0176] 本発明化合物またはその製造中間体の塩とは、有機化学の分野で用いられる慣用的なものを意味し、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボ

キシル基における塩基付加塩又はアミノ基若しくは塩基性の複素環基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性複素環基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

[0177] 該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

[0178] 該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、ギ酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

[0179] 本発明化合物又はその塩は、優れたＥＧＦＲ阻害活性を有し、抗腫瘍剤として有用である。また、ＥＧＦＲに対する優れた選択性を有しており、他のキナーゼによる副作用が少ないという利点を有する。対象となる癌は特に制限はされないが、例えば、頭頚部癌、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、子宮頚癌、子宮体癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、血液癌、多発性骨髄腫、皮膚癌、脳腫瘍、中皮腫等が挙げられ、好ましくは頭頚部癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、腎癌、前立腺癌であり、特に好ましくは肺癌である。

[0180] 本発明化合物又はその塩は医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよく、好ましくは、経口剤が採用される。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0181] 薬学的担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0182] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

[0183] 賦形剤としては、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、無水ケイ酸等が挙げられる。結合剤としては、水、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、α－デンプン液、ゼラチン液、Ｄ－マンニトール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられる。滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられる。着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等が挙げられる。矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

[0184] 経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。

[0185] 矯味・矯臭剤としては、前記に挙げられたものでよく、緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム等が、安定剤としては、トラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。必要により、腸溶性コーティング又は、効果の持続

を目的として、経口製剤に公知の方法により、コーティングを施すこともできる。このようなコーティング剤にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、Ｔｗｅｅｎ８０（登録商標）等が挙げられる。

[0186] 注射剤を調製する場合は、本発明化合物にｐＨ調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

[0187] ｐＨ調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、ＥＤＴＡ、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖、Ｄ－マンニトール、グリセリン等が挙げられる。

[0188] 坐剤を調製する場合は、本発明化合物に当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセリド等を、さらに必要に応じてＴｗｅｅｎ８０（登録商標）のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

[0189] 軟膏剤を調製する場合は、本発明化合物に通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。

[0190] 基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。

[0191] 保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

[0192] 貼付剤を調製する場合は、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すればよい。

[0193] 支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビ

ニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルム或いは発泡体シートが適当である。

[0194] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では０．０５～１０００ｍｇ、注射剤では０．０１～５００ｍｇ、坐剤では１～１０００ｍｇとするのが望ましい。

[0195] また、上記投与形態を有する薬剤の１日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、本発明化合物として通常成人（体重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。

[0196] 本発明化合物が投与される哺乳動物としては、ヒト、サル、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ等が挙げられる。

実施例

[0197] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

[0198] 実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、モリテックス社製（昭光サイエンティフィック社製）プリフパック（登録商標）ＳＩ、バイオタージ社製ＫＰ－Ｓｉｌ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａプレパックドカラム、またはバイオタージ社製ＨＰ－Ｓｉｌ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａプレパックドカラムを用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにはモリテックス社製（昭光サイエンティフィック社製）プリフパック（登録商標）ＮＨまたはバイオタージ社製ＫＰ－ＮＨ（登録商標）プレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーにはメルク社製ＫｉｅｓｅｌｇｅｌＴＭ６０Ｆ２５４，Ａｒｔ．５７４４または和光社製ＮＨ２シリカゲル６０Ｆ２５４プレートを用いた。ＮＭＲスペクトルは、ＡＬ４００（４００ＭＨｚ；日本電子（ＪＥＯＬ））、Ｍｅｒｃｕｒｙ４００（４００ＭＨｚ；アジレント・テクノロジー

）型スペクトロメータ、又はＯＭＮＭＲプローブ（Ｐｒｏｔａｓｉｓ）を装備したＩｎｏｖａ４００（４００ＭＨｚ；アジレント・テクノロジー）型スペクトロメータを使用し、重溶媒中にテトラメチルシランを含む場合は内部基準としてテトラメチルシランを用い、それ以外の場合には内部基準としてＮＭＲ溶媒を用いて測定し、全δ値をｐｐｍで示した。マイクロウェーブ反応は、ＣＥＭ社製ＤｉｓｃｏｖｅｒＳクラスまたはＢｉｏｔａｇｅ社製Ｉｎｉｔｉａｔｏｒを用いて行った。

[0199] また、ＬＣＭＳスペクトルはＷａｔｅｒｓ社製ＡＣＱＵＩＴＹ　ＳＱＤ（四重極型）を用いて下記条件にて測定した。

カラム：ＹＭＣ社製ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８，２．０Ｘ５０ｍｍ，１．９μｍ

ＭＳ検出：ＥＳＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ

ＵＶ検出：２５４及び２１０ｎｍ

カラム流速：０．５ｍＬ／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：１μＬ

グラジエント（ｔａｂｌｅ　１）

Ｔｉｍｅ（ｍｉｎ）	Ｗａｔｅｒ	Ａｃｅｔｏｎｉｔｒｉｌｅ
０	９５	５
０．１	９５	５
２．１	５	９５
３．０	ＳＴＯＰ。	

[0200] また、逆相分取ＨＰＬＣ精製はＷＡＴＥＲＳ社製分取システムを用いて下記条件にて実施した。

カラム：ＹＭＣ社製ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８，２０Ｘ５０ｍｍ，５μｍとＹＭＣ社製ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８，２０Ｘ１０ｍｍ，５μｍを連結したものを使用した。

ＵＶ検出：２５４ｎｍ

ＭＳ検出：　ＥＳＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ

カラム流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ

移動相：水／アセトニトリル（０．１％ぎ酸）

インジェクション量：０．１－０．５ｍＬ。

[0201]　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

ｄｄ：ダブル　ダブレット

ｍ：マルチプレット

ｂｒｓ：ブロード　シングレット

ＤＭＳＯ－d_6：重ジメチルスルホキシド

ＣＤＣｌ$_3$：重クロロホルム

CD_3OD：重メタノール

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＥ：１，２－ジメトキシエタン

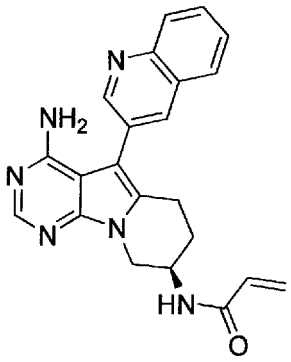
ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾー１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルヘキサウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート。

[0202]　実施例１

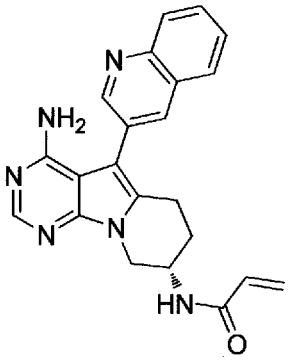
（Ｒ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）アクリルアミド（化合物Ｉ－１）及び（Ｓ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）アクリルアミド（化合物Ｉ－２）

[0203]

[化9]



化合物Ｉ－１

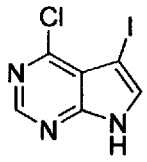


化合物Ｉ－２

[0204] （工程１）

４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの合成

[0205] [化10]



[0206] ４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（７．５２ｇ）のＤＭＦ（４９ｍｌ）溶液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（１１．６ｇ）を室温にて加え、同温にて１時間撹拌した後、反応液に水（１５０ｍｌ）を加えた。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、乾燥することにより、表題化合物

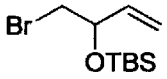
１３．５７ｇを淡黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２８０，２８２（ＭＨ＋）．

[0207]　（工程２）

１－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－ブテンの合成

[0208] [化11]

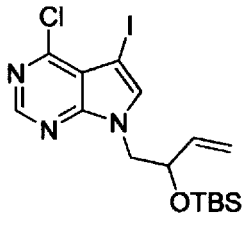


[0209]　１－ブロモ－３－ブテン－２－オール（４．５ｇ）のＤＭＦ（３０ｍｌ）溶液に、イミダゾール（２．２５ｇ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロライド（４．７５ｇ）を室温にて加え、同温にて１６時間撹拌した後、水を加え、ヘキサンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物７．０ｇを淡黄色油状物として得た。

[0210]　（工程３）

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

[0211] [化12]



[0212]　工程１で得られた４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］

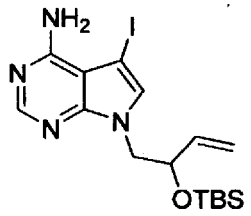
ピリミジン（３．７ｇ）及び工程２で得られた１－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－ブテン（３．５ｇ）のＤＭＦ（２６ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（２．２ｇ）を室温にて加え、８０度で５時間撹拌した。反応液を冷却後、水及び酢酸エチルを加え、生成した不溶物を濾別した。有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物２．２５ｇを淡黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４６４，４６６（ＭＨ＋）．

[0213]　（工程４）

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

[0214] [化13]



[0215]　工程３で得られた７－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－ブテニル）－４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１．１２ｇ）のＴＨＦ（７ｍｌ）溶液に、２５％アンモニア水（９ｍｌ）を加え、マイクロウェーブ反応装置にて１２０度で５時間撹拌した。反応液を冷却後、水で希釈した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、乾燥することにより、表題化合物１．０６ｇを白色固体として得た。

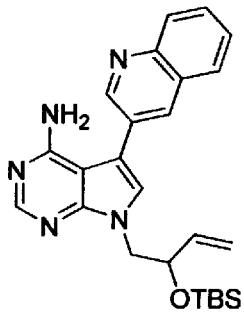
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４５（ＭＨ＋）．

[0216]　（工程５）

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

ーアミンの合成

[0217] [化14]



[0218] 工程４で得られた７－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－ブテニル）－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３．６２ｇ）、３－キノリンボロン酸（１．４７ｇ）、炭酸ナトリウム（１．７２ｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（１５４ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１４８ｍｇ）、ＤＭＥ（４０ｍｌ）及び水（１６ｍｌ）の混合物を窒素雰囲気下、１００度で３時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物２．１３ｇを淡黄色固体として得た。

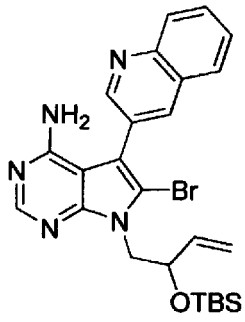
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４６（ＭＨ＋）．

[0219] （工程６）

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

[0220]

[化15]

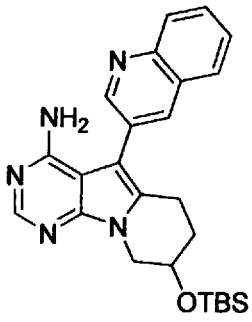


[0221] 工程５で得られた７－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－ブテニル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２．１３ｇ）のＤＭＦ（２５ｍｌ）溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（８９４ｍｇ）を室温にて加え、同温にて３０分間撹拌した後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物２．２６ｇを黄色固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５２４，５２６（ＭＨ＋）．

[0222] （工程７）

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

[0223] [化16]



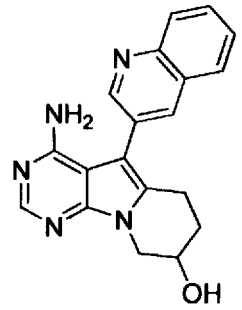
[0224] 工程６で得られた６－ブロモ－７－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－ブテニル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２．２６ｇ）のＴＨＦ（３０ｍｌ）溶液に、氷冷下、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナンの０．５ＭＴＨＦ溶液（５０ｍｌ）を加え、室温にて４時間撹拌した。反応液に３Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１９．５ｍｌ）を室温にてゆっくり加えた後、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（６７６ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、７０度で４時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物７７８ｍｇを黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４６（ＭＨ＋）．

[0225] （工程８）

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

[0226] [化17]



[0227] 工程７で得られた８－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－４－アミン（７７８ｍｇ）のＴＨＦ（２０ｍｌ）溶液にテトラブチルアンモニウム　フルオリドの１Ｍ　ＴＨＦ溶液（２．０９ｍｌ）を室温にて加え、同温にて１時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。得

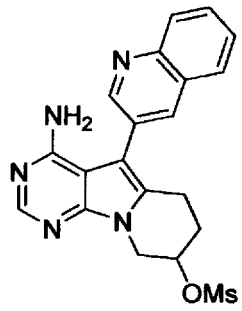
られた残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物５８０ｍｇを淡黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３３２（ＭＨ＋）．

[0228]　（工程９）

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

[0229] [化18]



[0230]　工程８で得られた４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－オール（２８８ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍｌ）溶液に、氷冷下、トリエチルアミン（０．１５７ｍｌ）及び塩化メタンスルホニル（０．０７４ｍｌ）を加え、同温にて１５分間撹拌した後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物６１５ｍｇを淡褐色固体として得た。

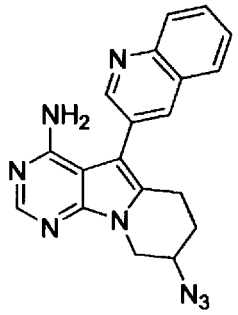
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４１０（ＭＨ＋）．

[0231]　（工程１０）

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

[0232]

[化19]



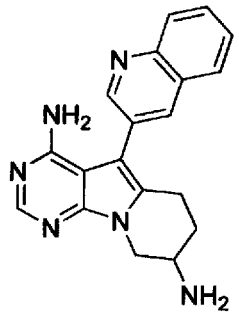
[0233] 工程９で得られた４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル　メタンスルホネート（７５８ｍｇ）のＤＭＦ（９ｍｌ）溶液にアジ化ナトリウム（３６１ｍｇ）を室温にて加え、８０度で４時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物５０８ｍｇを黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３５７（ＭＨ＋）．

[0234] （工程１１）

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

[0235] [化20]



[0236] 工程１０で得られた８－アジド－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－４－アミン（５０８ｍｇ）のＴＨＦ（１０ｍｌ）及び水（１ｍｌ）溶液にトリフェニルホ

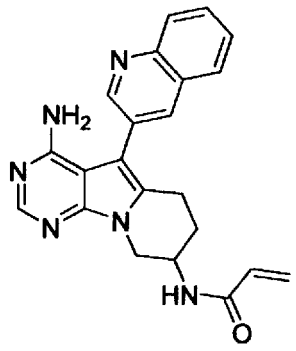
スフィン　ポリマー担持（～３．０ｍｍｏｌ／ｇ、１．４２ｇ）を室温にて加え、反応液を１時間加熱還流した。反応液を冷却後、セライトで濾過し、エタノールで洗浄後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物３４２ｍｇを黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３３１（ＭＨ＋）．

[0237]　（工程１２）

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

[0238] [化21]



[0239]　工程１１で得られた５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－４，８－ジアミン（６８ｍｇ）のクロロホルム（２．５ｍｌ）溶液に、氷冷下、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３３ｍｌ）及びアクリル酸クロリド（０．０１５４ｍｌ）を加え、同温にて１５分間撹拌した後、飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物３５．４ｍｇを黄色固体として得た。

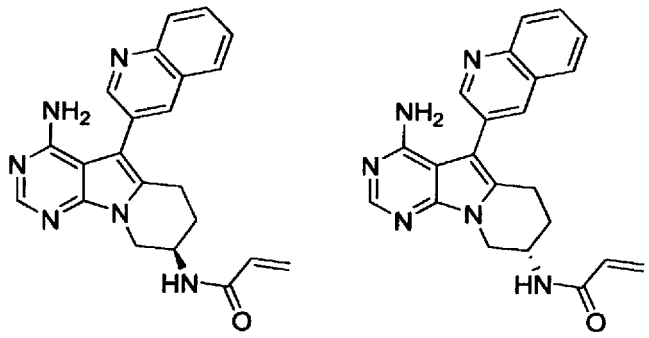
^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：2．14（2H，d，J＝5．6Hz），3．04（2H，t，J＝6．2Hz），4．17（1H，dd，J＝12．7，5．8Hz），4．46（1H，dd，J＝12．7，4．5Hz），4．70－4．80（1H，m），4．89（2H，brs），5．71（1H，d，J＝10．2Hz），6．21(1H，dd，J＝16．8，10．2Hz)，6．39（1H，d，J＝16．8Hz），6．50（1H，d，J＝7．0Hz），7．62（1H，t，J＝7．4Hz），7．77(1H，t，J＝7．4Hz)，7．87（1H，d，J＝8．0Hz），8．15（1H，d，J＝8．0Hz），8．25（1H，s），8．32（1H，s），9．00（1H，s）．

ESI－MS　m／z　385（MH＋）．

[0240]　（工程13）

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

[0241] [化22]



[0242]　工程12で得られたN－（4－アミノ－5－（キノリン－3－イル）－6，7，8，9－テトラヒドロピリミド［5，4－b］インドリジン－8－イ

ル）アクリルアミド（１９７ｍｇ）を光学分割用カラム（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ　２０ｍｍＸ２５０ｍｍ／ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール／トリエチルアミン　５０：５０：０．１、流速：１０ｍｌ／ｍｉｎ）にて光学分割し、エナンチオマーＡ（保持時間：１５．４ｍｉｎ、（Ｒ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）アクリルアミド（化合物Ｉ－１））７２．４ｍｇ、エナンチオマーＢ（保持時間：３２．５ｍｉｎ、（Ｓ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）アクリルアミド（化合物Ｉ－２））７８．３ｍｇをそれぞれ淡黄色固体として得た。

エナンチオマーＡ

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３８５（ＭＨ＋）．

エナンチオマーＢ

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３８５（ＭＨ＋）．

[0243] 後述の実施例２の記載の方法により得られた（Ｒ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）アクリルアミドを上記の条件でカラム処理したところ、エナンチオマーＡと同じ保持時間であった。従って、上記エナンチオマーＡがＲ体、すなわち化合物Ｉ－１であり、エナンチオマーＢがＳ体、すなわち化合物Ｉ－２であることが確認された。

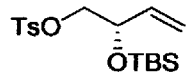
[0244] 実施例２

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

（工程１）

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

[0245] [化23]

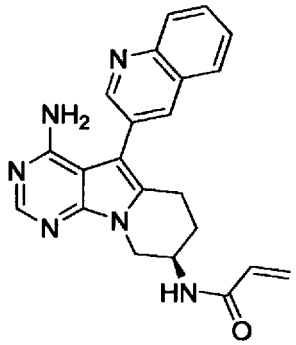


[0246] １－ブロモ－３－ブテン－２－オールの代わりに（Ｓ）－３－ブテン－１，２－ジオール－１－（ｐ－トルエンスルホネート）を用い、実施例１の工程２と同様の方法で、表題化合物２．７４ｇを無色油状物として得た。

[0247] （工程２）

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

[0248] [化24]



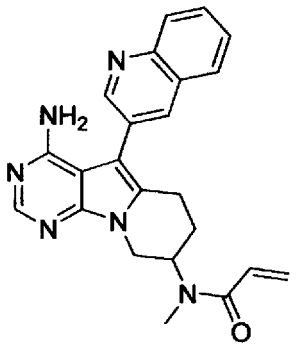
[0249] １－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－ブテンの代わりに工程１で得られた（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－ブテニル　４－メチルベンゼンスルホネートを用い、実施例１の工程１～１２と同様な方法で、表題化合物１３．９ｍｇを黄色固体として得た。

[0250] 実施例３

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

リルアミド（化合物Ｉ－３）

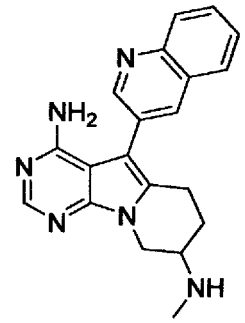
[0251] [化25]



[0252] （工程１）

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

[0253] [化26]



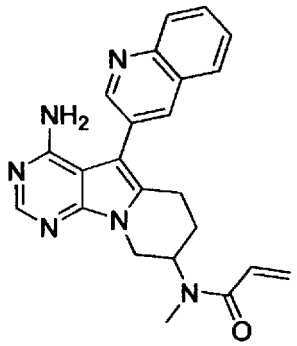
[0254] 実施例１の工程９で得られた４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル　メタンスルホネート（３０ｍｇ）をメチルアミンの４０％メタノール溶液（１ｍｌ）に溶解し、６０度で１時間、８０度で２２時間撹拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物８．１ｍｇを淡黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３４５（ＭＨ＋）．

[0255] （工程２）

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

[0256] [化27]



[0257] 実施例１の工程１２で用いた５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－４，８－ジアミンの代わりに工程１で得られたＮ^{8}－メチル－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－４，８－ジアミンを用い、実施例１の工程１２と同様の方法で合成し、表題化合物６．２ｍｇを淡黄色固体として得た。

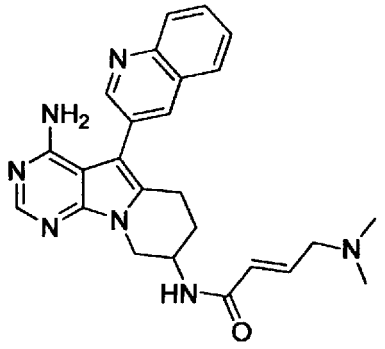
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．９０－２．１５（２Ｈ，ｍ），３．００－３．１５（２Ｈ，ｍ），３．０６（３Ｈ，ｓ），３．９０－４．０３（１Ｈ，ｍ），４．５６－４．６４（１Ｈ，ｍ），５．０６（２Ｈ，ｂｒｓ），５．１５－５．３０（１Ｈ，ｍ），５．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ），６．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ），６．５４－６．７０（１Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．７８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．１６（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．３１（１Ｈ，ｓ），９．０１（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３９９（ＭＨ＋）．

[0258] 実施例４

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

[0259] [化28]



[0260] トランス－４－ジメチルアミノクロトン酸　塩酸塩（４．５ｍｇ）のＤＭＦ（０．５ｍｌ）溶液に、ＨＡＴＵ（１０．３ｍｇ）及び実施例１の工程１１で得られた５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－４，８－ジアミン（８．８ｍｇ）を室温にて加え、同温にて１時間撹拌した後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（和光社製ＮＨ２シリカゲル６０Ｆ２５４プレート、展開溶媒：クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物６．４ｍｇを淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．０５－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．２７（６Ｈ，ｓ），２．４９－２．６５（４Ｈ，ｍ），４．１０－４．２０（１Ｈ，ｍ），４．４６－５．０２（１Ｈ，ｍ），４．６８－４．７７（１Ｈ，ｍ），４．９１（２Ｈ，ｂｒｓ），６．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ），６．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），６．８５－６．９５（１Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝

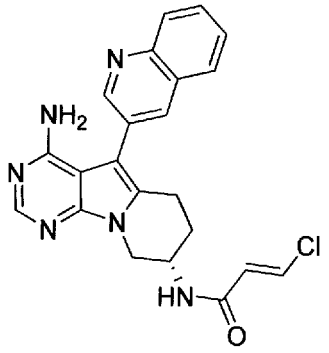
７．４Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．１７（１Ｈ，ｓ），８．２５（１Ｈ，ｓ），９．００（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４２（ＭＨ＋）．

[0261] 実施例５

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

[0262] [化29]



[0263] 実施例１の工程１１で得られた５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－４，８－ジアミン（４９８．０ｍｇ）のＤＭＦ（８ｍｌ）懸濁液に、トランス－３－クロロアクリル酸（３９９．５ｍｇ）を室温にて加えた。溶解後、氷冷下、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（３５０．１ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物２６１．２ｍｇを淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．８４－２．０７（２Ｈ，ｍ），２．

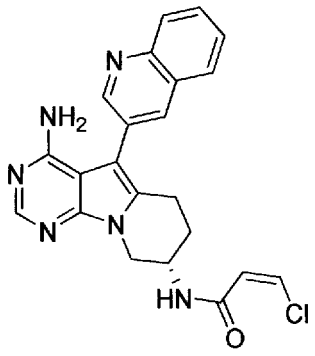
９２－３．０８（２Ｈ，ｍ），３．８８－４．０２（１Ｈ，ｍ），４．２７－４．４３（２Ｈ，ｍ），６．０７（２Ｈ，ｂｒｓ），６．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），８．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４１９，４２１（ＭＨ＋）．

[0264] 実施例６

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

[0265] [化30]



[0266] 実施例５で用いたトランス－３－クロロアクリル酸の代わりにシス－３－クロロアクリル酸を用い、実施例５と同様の方法で、表題化合物９３ｍｇを淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．８２－１．９６（１Ｈ，ｍ），１．９６－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．９２－３．０８（２Ｈ，ｍ），３．８５－３．９７（１Ｈ，ｍ），４．２７－４．４１（２Ｈ，ｍ），６．０５（２

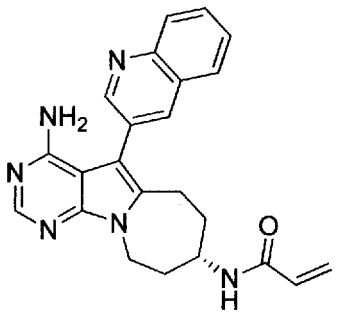
Ｈ，ｂｒｓ），６．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），８．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４１９，４２１（ＭＨ＋）．

[0267] 実施例７

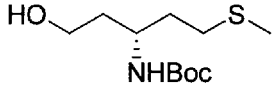
（Ｓ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［５’，４’：４，５］ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－８－イル）アクリルアミド(化合物Ｉ－７)

[0268] [化31]



[0269] （工程１）（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－ヒドロキシ－５－（メチルチオ）ペンタン－３－イル）カルバマートの合成

[0270] [化32]

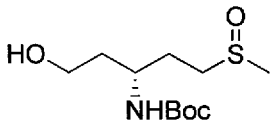


[0271] （Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（メチ

ルチオ）ペンタン酸（７．９２ｇ）のＴＨＦ（７９．２ｍｌ）溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（３．６３ｍｌ）及びクロロギ酸エチル（３．０１ｍｌ）を－１０度にて加え、－１０度で１５分間撹拌した後、生成した不溶物を濾別した。濾液に、水素化ホウ素ナトリウム（１．５５ｇ）の水（１５ｍｌ）溶液を－１０度にて加え、－１０度で１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にて３０分間撹拌した。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、０．５Ｎ硫酸水素カリウム水溶液、水、０．５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、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：クロロホルム／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物７．１８ｇを淡黄色油状物として得た。

[0272] （工程２）ｔｅｒｔ－ブチル （（３Ｒ）－１－ヒドロキシ－５－（メチルスルフィニル）ペンタン－３－イル）カルバマートの合成

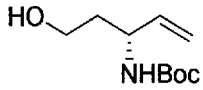
[0273] [化33]



[0274] 工程１で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－ヒドロキシ－５－（メチルチオ）ペンタン－３－イル）カルバマート（８．１６ｇ）のメタノール（９８ｍｌ）溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（７．０ｇ）の水（３２ｍｌ）懸濁液を１０度以下にて加え、室温にて２時間撹拌した。生成した不溶物を濾別し、濾液を減圧留去した。得られた残渣を飽和食塩水に溶解し、クロロホルムで３回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物９．３８ｇを淡黄色固体として得た。

[0275] （工程３）（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （５－ヒドロキシペンター１－エン－３－イル）カルバマートの合成

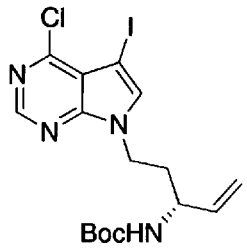
[0276] [化34]



[0277] 工程２で得られたｔｅｒｔ－ブチル （（３Ｒ）－１－ヒドロキシ－５－（メチルスルフィニル）ペンタン－３－イル）カルバマート（９．３８ｇ）の１，２－ジクロロベンゼン（１４０ｍｌ）溶液に、酢酸ナトリウム（１３．４５ｇ）を室温にて加え、内温１６６度で１８時間撹拌した。反応液を冷却後、不溶物を濾別し、１，２－ジクロロベンゼンを減圧蒸留により留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、次亜塩素酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物２．５０ｇを淡黄色油状物として得た。

[0278] （工程４）（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （５－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター１－エン－３－イル）カルバマートの合成

[0279] [化35]



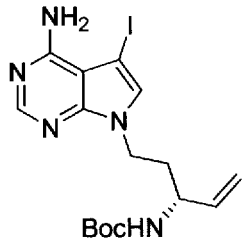
[0280] 工程３で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （５－ヒドロキシペンター１－エン－３－イル）カルバマート（２．５ｇ）及び実施例１の工程１で得

られた４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２．３１ｇ）のＤＭＥ（２３ｍｌ）溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン（３．２５ｇ）を加え溶解した後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（２．４４ｍｌ）をゆっくり加えた。反応液を氷冷下にて３０分間、室温にて１時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物３．４９ｇを淡黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４６３，４６５（ＭＨ＋）．

[0281] （工程５）（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（５－（４－アミノ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター１－エン－３－イル）カルバマートの合成

[0282] [化36]



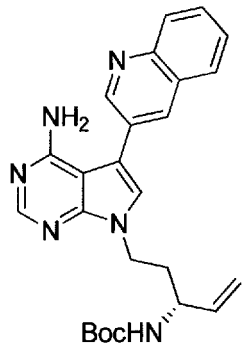
[0283] 工程４で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（５－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター１－エン－３－イル）カルバマート（３．４９ｇ）のＤＭＥ（１７．５ｍｌ）溶液に２８％アンモニア水（１７．５ｍｌ）を加え、オートクレーブ中、内温１０５度で８時間撹拌した。反応液を冷却後、水（７０ｍｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、乾燥することにより、表題化合物３．２０ｇを淡黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４４（ＭＨ＋）．

[0284] （工程６）（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（５－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペ

ンター１－エン－３－イル）カルバマートの合成

[0285] [化37]



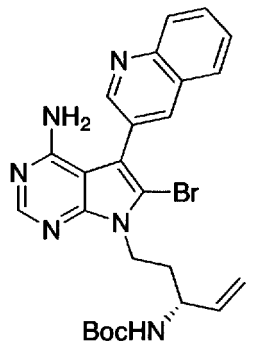
[0286] 工程５で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （５－（４－アミノ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター１－エン－３－イル）カルバマート（３．２ｇ）、３－キノリンボロン酸（１．３７ｇ）、炭酸ナトリウム（８４３ｍｇ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（２５０ｍｇ）、ＤＭＥ（３２ｍｌ）及び水（３２ｍｌ）の混合物を窒素雰囲気下、１００度で６時間撹拌した。反応液を冷却後、飽和重曹水及び酢酸エチルを加え、室温で３０分間撹拌した。不溶物を濾別後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル、酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物３．２１ｇを淡橙色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ４４５（ＭＨ＋）．

[0287] （工程７）（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （５－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター１－エン－３－イル）カルバマートの合成

[0288]

[化38]



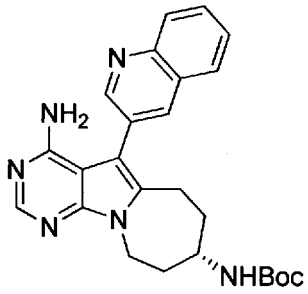
[0289] 工程６で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （５－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター１－エン－３－イル）カルバマート（３．２１ｇ）のＴＨＦ（２６ｍｌ）溶液に、氷冷下、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１．３５ｇ）のＴＨＦ（２３ｍｌ）溶液を３０分間かけて加えた後、氷冷下３０分間撹拌した。５％チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル、酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物３．１５ｇを淡褐色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ５２３，５２５（ＭＨ＋）．

[0290] （工程８）（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［５’，４’：４，５］ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－８－イル）カルバマートの合成

[0291]

[化39]



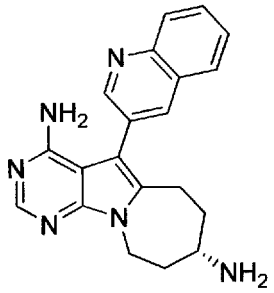
[0292] ９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナンの０．５Ｍ　ＴＨＦ溶液（２２．８ｍｌ）に工程７で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（５－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター１－エン－３－イル）カルバマート（９９４ｍｇ）を室温にて加え、同温で１時間撹拌した。４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５．７ｍｌ）を注意して加えた後、窒素置換し、内温５５度に加熱した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（２７５ｍｇ）を加え、内温６６度で１５時間撹拌した。反応液を冷却後、有機層を分離し、トルエン（７．７ｍｌ）及び２０％塩化アンモニウム水溶液（５ｍｌ）を加えた。有機層を分離し、２０％食塩水で洗浄後、ＳＨシリカゲル（富士シリシア製、１ｇ）を加えた。混合物を内温６８度で１時間撹拌した後、ＳＨシリカゲル（富士シリシア製、１ｇ）を加えた。混合物を内温６８度で１時間撹拌し、冷却後、シリカゲルを濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物４３９ｍｇを黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４５（ＭＨ＋）．

[0293] （工程９）（Ｓ）－５－（キノリン－３－イル）－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［５’，４’：４，５］ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－４，８－ジアミンの合成

[0294]

[化40]

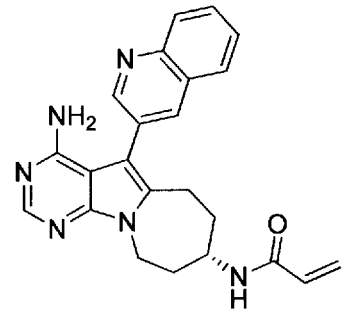


[0295] 工程８で得られた（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［５’，４’：４，５］ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－８－イル）カルバマート（４３６ｍｇ）のエタノール（４ｍｌ）溶液に、室温にて５Ｎ塩酸（１ｍｌ）を加え、６０度で３時間撹拌した。反応液を冷却後、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物３２０ｍｇを淡黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ３４５（ＭＨ＋）．

[0296] （工程１０）（Ｓ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［５’，４’：４，５］ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－８－イル）アクリルアミドの合成

[0297] [化41]



[0298] 工程９で得られた（Ｓ）－５－（キノリン－３－イル）－７，８，９，１

０－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［５’，４’：４，５］ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－４，８－ジアミン（３１７ｍｇ）のアセトニトリル（１．６ｍｌ）－水（１．６ｍｌ）溶液に、氷冷下、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１９２ｍｌ）及びアクリル酸クロリド（８３．３ｍｇ）のアセトニトリル（０．８３ｍｌ）溶液を加え、同温で１５分間撹拌した後、飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物２２６ｍｇを淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．３７－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．９８－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．７５－２．８３（１Ｈ，ｍ），２．８８－２．９７（１Ｈ，ｍ），３．９６－４．１８（２Ｈ，ｍ），４．７８－４．９０（１Ｈ，ｍ），５．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．２Ｈｚ），５．９３（２Ｈ，ｂｒｓ），６．１９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，２．２Ｈｚ），６．２１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，１０．０Ｈｚ），７．６４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），８．０１－８．０９（２Ｈ，ｍ），８．１４（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

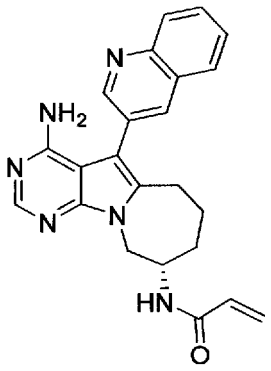
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３９９（ＭＨ＋）．

[0299] 実施例８

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

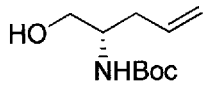
[0300]

[化42]



[0301] （工程１）（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－ヒドロキシペンター４－エン－２－イル)カルバマートの合成

[0302] [化43]

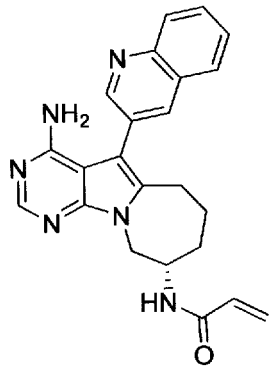


[0303] （Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンター４－エン酸（２５．０ｇ）のＴＨＦ（２５０ｍｌ）溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（１５．２５ｍｌ）及びクロロギ酸エチル（１２．６０ｍｌ）を－１５度にて加え、－１５度で１５分間撹拌した後、生成した不溶物を濾別した。濾液に、水素化ホウ素ナトリウム（３．２３ｇ）の水（３２ｍｌ）溶液を－１５度にて加え、－１５度で１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にて３０分間撹拌した。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、０．５Ｎ硫酸水素カリウム水溶液、水、０．５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物１１．９３ｇを淡黄色油状物として得た。

[0304] （工程２）（Ｓ）－Ｎ－(４－アミノ－５－(キノリン－３－イル)－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド[５’，４’：４，５]ピロロ[１，２－ａ]アゼピン－９－イル)アクリルアミドの合成

[0305] [化44]



[0306] 実施例７の工程４における（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （５－ヒドロキシペンター１－エン－３－イル）カルバマートの代わりに工程１で得られた（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－ヒドロキシペンター４－エン－２－イル）カルバマートを用い、実施例７の工程４～１０と同様な方法で、表題化合物（４００．０ｍｇ）を乳白色固体として得た。

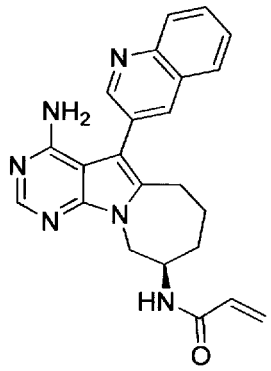
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：１．５７－１．６５（１Ｈ，ｍ），１．７８－１．８６（１Ｈ，ｍ），１．９３－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．７７－２．８９（２Ｈ，ｍ），３．９８－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．２１－４．２６（１Ｈ，ｍ），４．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），５．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．４Ｈｚ），５．９３（１Ｈ，ｂｒｓ），６．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，２．４Ｈｚ），６．２５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，１０．０Ｈｚ），７．６３－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．７７－７．８１（１Ｈ，ｍ），８．０７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），

８．１２（１Ｈ，ｓ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），８．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３９９（ＭＨ＋）．

[0307] 実施例９

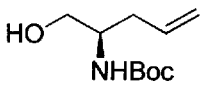
（Ｒ）－Ｎ－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［５’，４’：４，５］ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－９－イル）アクリルアミド(化合物Ｉ－９)

[0308] [化45]



[0309] （工程１）（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－ヒドロキシペンター４－エン－２－イル)カルバマートの合成

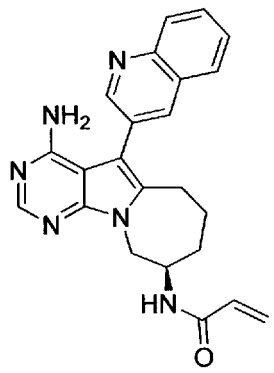
[0310] [化46]



[0311] 実施例８の工程１で用いた（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンター４－エン酸の代わりに（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンター４－エン酸を用い、実施例８の工程１と同様の方法で、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0312] （工程２）（Ｒ）－Ｎ－(４－アミノ－５－(キノリン－３－イル)－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド[５’，４’：４，５]ピロロ[１，２－ａ]アゼピン－９－イル)アクリルアミドの合成

[0313] [化47]



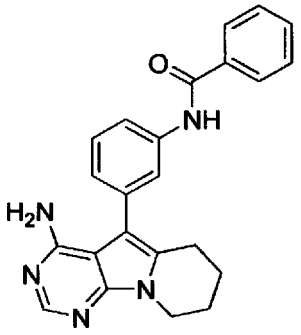
[0314] 実施例７の工程４における（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （５－ヒドロキシペンター１－エン－３－イル）カルバマートの代わりに工程１で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－ヒドロキシペンター４－エン－２－イル）カルバマートを用い、実施例７の工程４～１０と同様な方法で、表題化合物（１１５．５ｍｇ）を乳白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．５７－１．６５（１Ｈ，ｍ），１．７８－１．８６（１Ｈ，ｍ），１．９３－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．７７－２．８９（２Ｈ，ｍ），３．９８－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．２１－４．２６（１Ｈ，ｍ），４．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），５．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．４Ｈｚ），５．９３（１Ｈ，ｂｒｓ），６．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，２．４Ｈｚ），６．２５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，１０．０Ｈｚ），７．６３－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．７７－７．８１（１Ｈ，ｍ），８．０７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），８．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ３９９（ＭＨ＋）．

[0315] 比較例１

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

[0316] [化48]



[0317] 国際公開ＷＯ２００６／１０２０７９号パンフレットに記載の方法に準じて合成した。

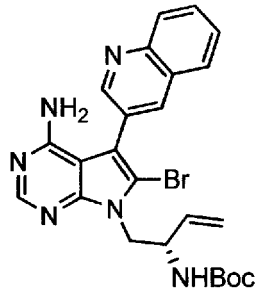
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３８４（ＭＨ＋）．

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

[0318] 参考例１

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

[0319] [化49]

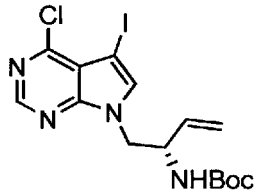


－

[0320] （工程１）

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

[0321] [化50]



[0322] トリフェニルホスフィン（１３．１ｇ）のテトラヒドロフラン（７０ｍｌ）溶液に、氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（２．４４ｍｌ）をゆっくり加えた。反応液を氷冷下にて１時間撹拌した後、非特許文献Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，２００５，ｖｏｌ．７，Ｎｏ．５，ｐｐ８４７－８４９に記載の方法に準じて合成した（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－ヒドロキシブタ－３－エン－２－イル）カルバマート（７．０ｇ）及び４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（６．９７ｇ）のテトラヒドロフラン（３５ｍｌ）溶液をゆっくり加えた。反応液を室温にて２時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物２０．８４ｇを淡黄色油状物質として得た。

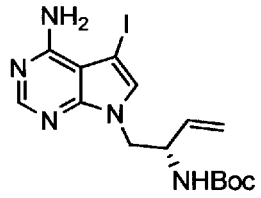
ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ４４８，４５０（ＭＨ＋）。

[0323] （工程２）

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

[0324]

[化51]



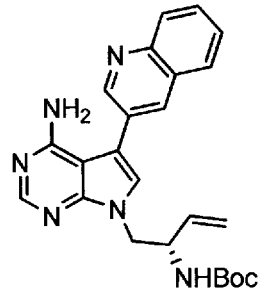
[0325] 工程１で得られた（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマート（２０．８４ｇ）に８Ｎアンモニア－メタノール溶液（８９．４ｍｌ）を加え、オートクレーブ中、１２０度で６時間撹拌した。反応液を氷冷後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を少量のメタノールで希釈後、得られた沈殿物を濾取し、冷メタノール（１１ｍｌ）で洗浄後、減圧乾燥することにより、表題化合物８．２８ｇを乳白色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４３０（ＭＨ＋）。

[0326] （工程３）

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

[0327] [化52]



[0328] 工程２で得られた（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－（４－アミノ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマート（８．２６ｇ）、３－キノリンボロン酸（４．

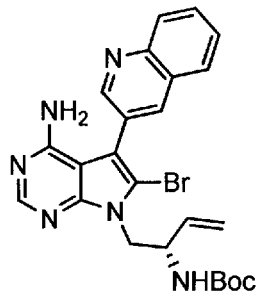
９９ｇ）、炭酸セシウム（１２．５４ｇ）、１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（７８５．６　ｍｇ）、ＤＭＥ（６６ｍｌ）及び水（３３ｍｌ）の混合物を窒素雰囲気下、１００度で２時間撹拌した。反応液を冷却後、水及び酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水層を酢酸エチルで２回抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル、酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物８．０ｇを淡橙色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４３１（ＭＨ＋）。

[0329]　（工程４）

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

[0330] [化53]



[0331]　工程３で得られた（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマート（７．９８ｇ）のＤＭＦ（６４ｍｌ）溶液に、－１５度でＮ－ブロモスクシンイミド（３．６３ｇ）を加えた後、－１５度で１時間撹拌した。反応液に１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えた後、室温で１０分間攪拌した。有機層を分離後、水層を酢酸エチルで２回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で２回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物６．３０ｇを淡褐色固体として得た。

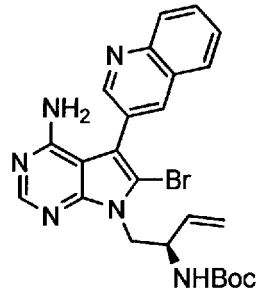
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２６（９Ｈ，ｓ），４．３５－４．３９（１Ｈ，ｍ），４．５０－４．５６（１Ｈ，ｍ），４．７２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．９２（１Ｈ，ｂｒｓ），５．２６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），５．３３－５．３９（１Ｈ，ｍ），５．９２（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１０．６，５．４Ｈｚ），７．６３－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．７９－７．８３（１Ｈ，ｍ），７．９０－７．９２（１Ｈ，ｍ），８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｓ），９．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５０９，５１１（ＭＨ＋）。

[0332] 参考例２

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

[0333] [化54]

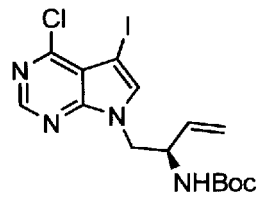


[0334] （工程１）

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

[0335]

[化55]



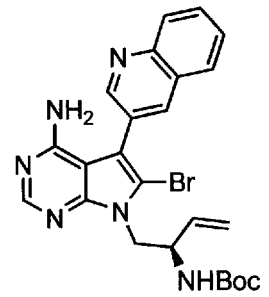
[0336] 参考例１の工程１における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－ヒドロキシブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－ヒドロキシブター３－エン－２－イル）カルバマート（８．７４ｇ）を用い、参考例１の工程１と同様な方法で、表題化合物１１．０５ｇを白色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ４４８，４５０（ＭＨ＋）。

[0337] （工程２）

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

[0338] [化56]



[0339] 参考例１の工程２における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに工程１で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマート（７．８８ｇ）を用い、参考例１の工程２～４と同様な方法で、表題化合物６．

８０ｇを黄色固体として得た。

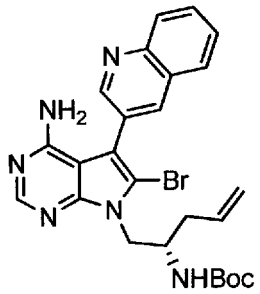
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２６（９Ｈ，ｓ），４．３５－４．３９（１Ｈ，ｍ），４．５０－４．５６（１Ｈ，ｍ），４．７２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．９２（１Ｈ，ｂｒｓ），５．２６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），５．３３－５．３９（１Ｈ，ｍ），５．９２（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１０．６，５．４Ｈｚ），７．６３－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．７９－７．８３（１Ｈ，ｍ），７．９０－７．９２（１Ｈ，ｍ），８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｓ），９．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５０９，５１１（ＭＨ＋）。

[0340] 参考例３

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

[0341] [化57]

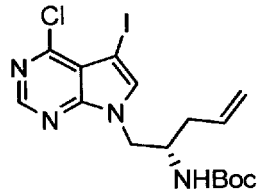


[0342] （工程１）

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

[0343]

[化58]



[0344] 参考例１の工程１における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－ヒドロキシブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－ヒドロキシペンター４－エン－２－イル）カルバマート（１１．９３ｇ）を用い、参考例１の工程１と同様な方法で、表題化合物４．９６ｇを黄褐色油状物質として得た。

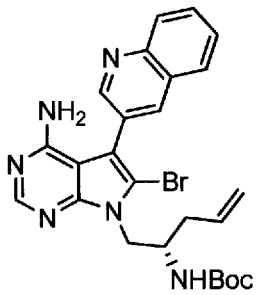
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３５（９Ｈ，ｓ），２．１８－２．３５（２Ｈ，ｍ），３．９７－４．０５（１Ｈ，ｍ），４．２７－４．３３（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．４５（１Ｈ，ｍ），４．６３－４．６５（１Ｈ，ｍ），５．１４－５．１９（２Ｈ，ｍ），５．７６－５．８６（１Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），８．６２（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ４６２，４６４（ＭＨ＋）。

[0345] （工程２）

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

[0346] [化59]



[0347] 参考例１の工程２における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに工程１で得られた（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター４－エン－２－イル）カルバマート（４．９０ｇ）を用い、参考例１の工程２～４と同様な方法で、表題化合物３．６７ｇを淡黄色固体として得た。

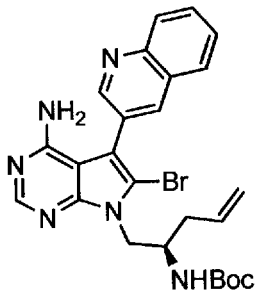
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２３（９Ｈ，ｓ），２．３９－２．４２（２Ｈ，ｍ），４．１９－４．２７（１Ｈ，ｍ），４．２９－４．３４（１Ｈ，ｍ），４．４３－４．５０（１Ｈ，ｍ），４．９２（２Ｈ，ｂｒｓ），５．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．１８－５．２４（２Ｈ，ｍ），５．８６－５．９６（１Ｈ，ｍ），７．６３－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．７９－７．８３（１Ｈ，ｍ），７．９０－７．９２（１Ｈ，ｍ），８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｓ），９．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５２３，５２５（ＭＨ＋）。

[0348] 参考例４

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

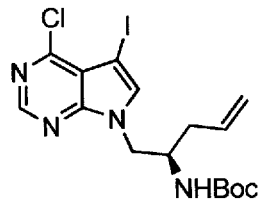
[0349] [化60]



[0350] （工程１）

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

[0351] [化61]



[0352] 参考例１の工程１における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－ヒドロキシブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－ヒドロキシペンター４－エン－２－イル）カルバマート（８５６．４ｍｇ）を用い、参考例１の工程１と同様な方法で、表題化合物１．５４ｇを乳白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３５（９Ｈ，ｓ），２．１８－２．３５（２Ｈ，ｍ），３．９７－４．０５（１Ｈ，ｍ），４．２７－４．３３（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．４５（１Ｈ，ｍ），４．６３－４．６５（１Ｈ，ｍ），５．１４－５．１９（２Ｈ，ｍ），５．７６－５．８６（１Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），８．６２（１Ｈ，ｓ）．

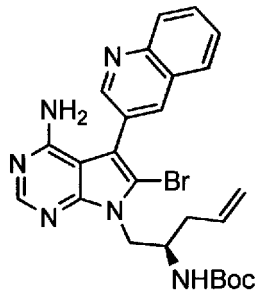
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４６２，４６４（ＭＨ＋）。

[0353] （工程２）

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

[0354]

[化62]



[0355] 参考例１の工程２における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに工程１で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター４－エン－２－イル）カルバマート（９７４．９ｍｇ）を用い、参考例１の工程２～４と同様な方法で、表題化合物１．０２ｇを淡褐色固体として得た。

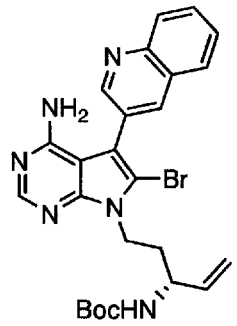
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２３（９Ｈ，ｓ），２．３９－２．４２（２Ｈ，ｍ），４．１９－４．２７（１Ｈ，ｍ），４．２９－４．３４（１Ｈ，ｍ），４．４３－４．５０（１Ｈ，ｍ），４．９２（２Ｈ，ｂｒｓ），５．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．１８－５．２４（２Ｈ，ｍ），５．８６－５．９６（１Ｈ，ｍ），７．６３－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．７９－７．８３（１Ｈ，ｍ），７．９０－７．９２（１Ｈ，ｍ），８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｓ），９．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５２３，５２５（ＭＨ＋）。

[0356] 参考例５

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

[0357] [化63]

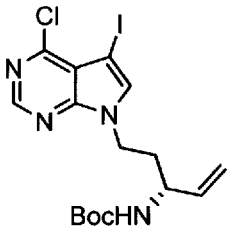


－

[0358] （工程１）

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

[0359] [化64]



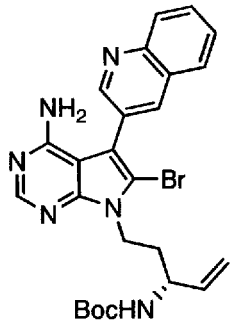
[0360] 参考例１の工程１における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－ヒドロキシブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （５－ヒドロキシペンター１－エン－３－イル）カルバマート（２．５ｇ）を用い、参考例１の工程１と同様な方法で、表題化合物３．４９ｇを淡黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ４６３，４６５（ＭＨ＋）。

[0361] （工程２）

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

[0362] [化65]



[0363] 参考例１の工程２における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに工程１で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル （５－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター１－エン－３－イル）カルバマート（３．２１ｇ）を用い、参考例１の工程２～４と同様な方法で、表題化合物３．１５ｇを淡褐色固体として得た。

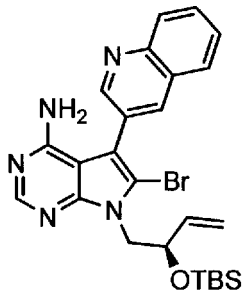
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４６（９Ｈ，ｓ），２．０２－２．２１（２Ｈ，ｍ），４．２６－４．５３（３Ｈ，ｍ），４．９０（２Ｈ，ｂｒｓ），５．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），５．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ），５．１５－５．２３（１Ｈ，ｍ），５．７８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．４，５．２Ｈｚ），７．６１－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．７８－７．８３（１Ｈ，ｍ），７．８８－７．９３（１Ｈ，ｍ），８．１７－８．２１（１Ｈ，ｍ），８．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｓ），９．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５２３，５２５（ＭＨ＋）。

[0364] 参考例６

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

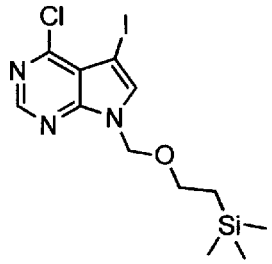
[0365] [化66]



[0366] （工程１）

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

[0367] [化67]



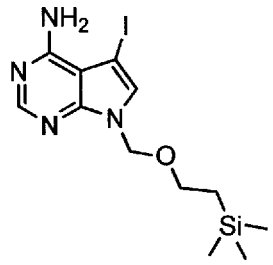
[0368] 水素化ナトリウム（３．４ｇ）のＤＭＦ（１９０ｍｌ）溶液に、氷冷下、４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２０．０ｇ）のＤＭＦ（５０ｍｌ）溶液をゆっくり加えた後、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（１３．３ｍｌ）を加え、同温にて２時間攪拌した。反応液に２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（１．３ｍｌ）をさらに加え、室温にて１時間攪拌した。反応液を水（６００ｍｌ）に注ぎ、室温にて１５分間攪拌した。得られた沈殿物を濾取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄後、再び酢酸エチルに溶解させた後、濾過により不溶物を濾別した。濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣にヘプタンを加えて沈殿物を濾取し、ヘプタンで洗浄後、減圧乾燥することにより、表題化合物２１．２ｇを白色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０９，４１１（ＭＨ＋）。

[0369]　（工程２）

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

[0370] [化68]



[0371]　工程１で得られた４－クロロ－５－ヨード－７－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２０．０ｇ）に８Ｎアンモニア／メタノール溶液（１２０ｍｌ）を加え、マイクロウェーブ反応装置にて１２０度で１時間攪拌した。反応液を冷却後、メタノール（６５ｍｌ）および水（１８５ｍｌ）で希釈した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、減圧乾燥することにより、表題化合物１５．２ｇを白色固体として得た。

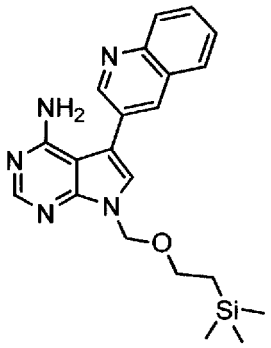
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３９１（ＭＨ＋）。

[0372]　（工程３）

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

[0373]

[化69]



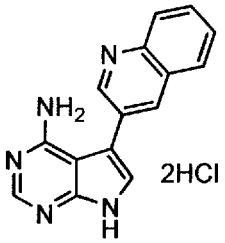
[0374] 工程２で得られた５－ヨード－７－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５．０ｇ）、３－キノリンボロン酸（８．６ｇ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）（２．２ｇ）のDME（２７０ｍｌ）溶液に、２M炭酸ナトリウム水溶液（３８ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、９０度で６時間攪拌した。反応液を冷却後、水（３００ｍｌ）を注ぎ、得られた沈殿物を濾取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物１０．１７ｇを淡黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３９２（ＭＨ＋）。

[0375] （工程４）

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

[0376] [化70]



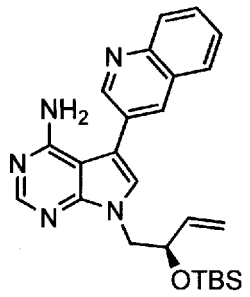
[0377] 工程３で得られた５－（キノリン－３－イル）－７－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０．０ｇ）のエタノール（２００ｍｌ）溶液に、９０度にて濃塩酸（２０ｍｌ）を加え、同温にて２５分撹拌した後、濃塩酸（３０ｍｌ）を加え、同温にて７５分間撹拌した。反応液を冷却後、エタノール（１００ｍｌ）を加え、９５度にて９０分間撹拌した。その後、エタノール（１００ｍｌ）、濃塩酸（２５ｍｌ）を加え、同温にて４日間撹拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルを加えた後、得られた沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより、表題化合物４．４ｇを黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３３５（ＭＨ＋）。

[0378] （工程５）

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

[0379] [化71]



[0380] 工程４で得られた５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（１．２２ｇ）のＤＭＦ（１２．２ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（４．０ｇ）、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ）ブター３－エン－１－イル ４－メチルベンゼンスルホナート（１．４３ｇ）を室温にて加えた後、９０度で２０時間撹拌した。反応液を冷却後、水（４９ｍｌ）を注ぎ、室温にて３時間撹拌した。得ら

れた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物１．３１ｇを淡黄色固体として得た。

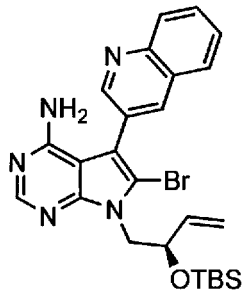
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：－０．３２（３Ｈ，ｓ），－０．１１（３Ｈ，ｓ），０．８０（９Ｈ，ｓ），４．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．５Ｈｚ），４．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，３．２Ｈｚ），４．５９－４．６４（１Ｈ，ｍ），５．０６（２Ｈ，ｂｒｓ），５．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），５．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ），５．８９－５．９７（１Ｈ，ｍ），７．２１（１Ｈ，ｓ），７．６１－７．６５（１Ｈ，ｍ），７．７４－７．７８（１Ｈ，ｍ），７．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），８．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．４０（１Ｈ，ｓ），９．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４６（ＭＨ＋）。

[0381]　（工程６）

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

[0382] [化72]



[0383]　参考例１の工程４の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに工程５で得られ

た（Ｒ）－７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブター３－エン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１．３０ｇ）を用い、参考例１の工程４と同様な方法で、表題化合物（１．４４ｇ）を黄色固体として得た。

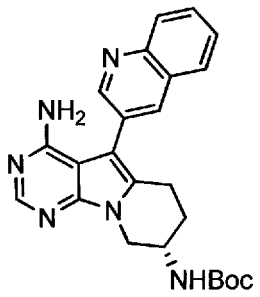
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：－０．３４（３Ｈ，ｓ），－０．１２（３Ｈ，ｓ），０．７５（９Ｈ，ｓ），４．３３－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．７４－４．７９（１Ｈ，ｄｍ），４．９１（２Ｈ，ｂｒｓ），５．２１－５．２４（１Ｈ，ｍ），５．３６－５．４１（１Ｈ，ｍ），５．９２－６．０１（１Ｈ，ｍ），７．６３－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．７９－７．８３（１Ｈ，ｍ），７．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），８．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．３７（１Ｈ，ｓ），９．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５２４，５２６（ＭＨ＋）。

[0384] 実施例１０

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

[0385] [化73]



[0386] 参考例１で得られた（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマート（６．０　ｇ）のテトラヒドロフラン（４２ｍｌ）溶液に、窒素雰囲気下、室温下で９－ボ

ロビシクロ［３．３．１］ノナンの０．５Ｍテトラヒドロフラン溶液（１４１．３ｍｌ）を加え、室温にて２時間攪拌した。反応液に２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（８４．８ｍｌ）を室温にてゆっくり加えた後、減圧下に脱気して、窒素雰囲気下、（テトラキストリフェニルホススフィン）パラジウム（０）（１．７０ｇ）を加え、６６度で１２時間攪拌した。反応液を冷却後、有機層を分取し、２０％塩化アンモニウム水溶液（６０ｍｌ）で洗浄し、有機層にＳＨシリカゲル（６．０ｇ）を加え、窒素雰囲気下、５０度で１４時間攪拌した後、濾過した。濾液に再びＳＨシリカゲル（富士シリシア社製、６．０ｇ）を加え、窒素雰囲気下、５０度で１４時間攪拌した後、濾過した。濾液から溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物４．４６ｇ（収率：８８％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４８（９Ｈ，ｓ），１．９１－２．００（１Ｈ，ｍ），２．１２－２．１９（１Ｈ，ｍ），２．９８－３．１１（２Ｈ，ｍ），４．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．７，７．１　Ｈｚ），４．３２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．７，４．６　Ｈｚ），４．８１－４．８３（１Ｈ，ｍ），４．９０（２Ｈ，ｂｒｓ），７．６１－７．６５（１Ｈ，ｍ），７．７５－７．８０（１Ｈ，ｍ），７．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ），８．１６－８．１８（２Ｈ，ｍ），８．３３（１Ｈ，ｓ），９．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２　Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４３１（ＭＨ＋）。

[0387] 実施例１１

参考例１で得られた（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブタ－３－エン－２－イル）カルバマート（０．３ｇ）のテトラヒドロフラン（４．５ｍｌ）溶液に、窒素雰囲気下、室温にて９－ボロビシクロ［３．３．１］ノナンダイマー（０．４３１ｇ）を加え、室温下で２時間攪拌した。反応液に４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２．１２ｍｌ）

を室温にてゆっくり加えた後、減圧下に脱気して、窒素雰囲気下、（テトラキストリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１３６ｇ）を加え、６４度で１２時間攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。このとき、生じた不溶物を濾過にて除去した後、有機層を分取した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧下にて濃縮することにより粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール）にて精製し、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）カルバマート２０３ｍｇ（収率：８０％）を淡黄色固体として得た。

[0388] 実施例１２

参考例１で得られた（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブタ－３－エン－２－イル）カルバマート（３００ｍｇ）の１，２－ジメトキシエタン（４．５ｍｌ）溶液に、窒素雰囲気下、室温にて９－ボロビシクロ［３．３．１］ノナンダイマー（４３１ｍｇ）を加え、４８度で４０分間攪拌した。室温に放冷後、反応液に４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２．１ｍｌ）を室温にてゆっくり加えた後、減圧下に脱気して、窒素雰囲気下、（テトラキストリフェニルホススフィン）パラジウム（０）（１３６ｍｇ）を加え、７９度で５時間攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。このとき、生じた不溶物を濾過にて除去した後、有機層を分取した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧下にて濃縮することにより粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール）にて精製し、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）カルバマート０．１９０ｇ（収率：７５％

）を淡黄色固体として得た。

[0389] 実施例１３

実施例１０における水酸化ナトリウム水溶液の代わりに４Ｎ水酸化リチウム水溶液（１．８ｍｌ）を用い、実施例１０と同様に処理して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）カルバマート２２４ｍｇ（収率：８８％）を淡黄色固体として得た。

[0390] 実施例１４

実施例１０における水酸化ナトリウム水溶液の代わりに４Ｎ水酸化カリウム水溶液（１．８ｍｌ）を用い、実施例１０と同様に処理して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）カルバマート１９８ｍｇ（収率：７８％）を淡黄色固体として得た。

[0391] 実施例１５

実施例１０における水酸化ナトリウム水溶液の代わりに４Ｎ水酸化セシウム水溶液（１．８ｍｌ）を用い、実施例１０と同様に処理して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）カルバマート２０２ｍｇ（収率：８０％）を淡黄色固体として得た。

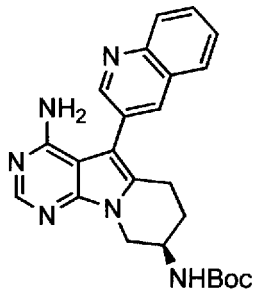
[0392] 実施例１６

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

[0393] 実施例１７

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

[0394] [化74]



[0395] 実施例１０における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに参考例２で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマート６．７０ｇを用い、実施例１０と同様に処理して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）カルバマート４．７６ｇ（収率：８４％）を淡黄色固体として得た。

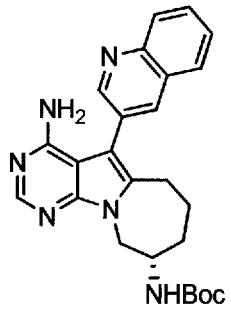
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４８（９Ｈ，ｓ），１．９１－２．００（１Ｈ，ｍ），２．１２－２．１９（１Ｈ，ｍ），２．９８－３．１１（２Ｈ，ｍ），４．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．７，７．１　Ｈｚ），４．３２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．７，４．６　Ｈｚ），４．８１－４．８３（１Ｈ，ｍ），４．９０（２Ｈ，ｂｒｓ），７．６１－７．６５（１Ｈ，ｍ），７．７５－７．８０（１Ｈ，ｍ），７．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ），８．１６－８．１８（２Ｈ，ｍ），８．３３（１Ｈ，ｓ），９．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２　Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４３１（ＭＨ＋）。

[0396] 実施例１８

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

[0397] [化75]



[0398] 実施例１０における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブタ－３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに参考例８で得られた（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンタ－４－エン－２－イル）カルバマート（２．０ｇ）を用い、実施例１０と同様に処理して、表題化合物１．５６ｇ（収率：９２％）を淡黄色固体として得た。

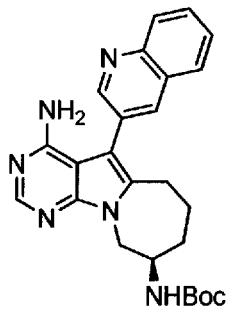
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４３（９Ｈ，ｓ），１．７７－１．８９（２Ｈ，ｍ），１．９５－２．１４（２Ｈ，ｍ），２．７１－２．８４（１Ｈ，ｍ），２．８６－３．００（１Ｈ，ｍ），４．００－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．２４－４．４０（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．５０（１Ｈ，ｍ），４．８４（３Ｈ，ｂｒｓ），７．６２－７．６６（１Ｈ，ｍ），７．７７－７．８１（１Ｈ，ｍ），７．８９－７．９１（１Ｈ，ｍ），８．１８－８．２０（２Ｈ，ｍ），８．３３（１Ｈ，ｓ），８．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５　Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４５（ＭＨ＋）。

[0399] 実施例１９

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

[0400] [化76]



[0401] 実施例１０における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブタ－３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに参考例９で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンタ－４－エン－２－イル）カルバマート（６９０ｍｇ）を用い、実施例１０と同様に処理して、表題化合物４２９ｍｇ（収率：７３％）を黄色固体として得た。

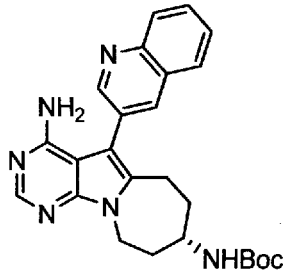
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４３（９Ｈ，ｓ），１．７７－１．８９（２Ｈ，ｍ），１．９５－２．１４（２Ｈ，ｍ），２．７１－２．８４（１Ｈ，ｍ），２．８６－３．００（１Ｈ，ｍ），４．００－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．２４－４．４０（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．５０（１Ｈ，ｍ），４．８４（３Ｈ，ｂｒｓ），７．６２－７．６６（１Ｈ，ｍ），７．７７－７．８１（１Ｈ，ｍ），７．８９－７．９１（１Ｈ，ｍ），８．１８－８．２０（２Ｈ，ｍ），８．３３（１Ｈ，ｓ），８．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５　Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４５（ＭＨ＋）。

[0402] 実施例２０

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

[0403] [化77]



[0404] 実施例１０における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブター３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに参考例１０で得られた（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（５－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ペンター１－エン－３－イル）カルバマート（９９４ｍｇ）を用い、実施例１０と同様に処理して、表題化合物４３９ｍｇ（収率：５２％）を黄色固体として得た。

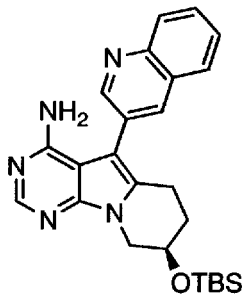
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４６（９Ｈ，ｓ），２．１８－２．２８（１Ｈ，ｍ），２．３２－２．４２（１Ｈ，ｍ），２．６５－２．７７（１Ｈ，ｍ），２．９９－３．０８（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．９７（２Ｈ，ｍ），４．５３－４．６２（１Ｈ，ｍ），４．８０（２Ｈ，ｂｒｓ），４．９７－５．１１（１Ｈ，ｍ），７．６１－７．６６（１Ｈ，ｍ），７．７６－７．８１（１Ｈ，ｍ），７．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ），８．１５－８．２０（２Ｈ，ｍ），８．３３（１Ｈ，ｓ），８．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２　Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４５（ＭＨ＋）。

[0405] 実施例２１

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

[0406] [化78]



[0407] 実施例１０における（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ブタ－３－エン－２－イル）カルバマートの代わりに参考例１１で得られた（Ｒ）－６－ブロモ－７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタ－３－エン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１．０ｇ）を用い、実施例１０と同様に処理して、（Ｒ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－４－アミン５４６ｍｇ（収率：６４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．１４（３Ｈ，ｓ），０．１５（３Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），１．９７－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．８５－２．９２（２Ｈ，ｍ），３．１４－３．２２（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．１８（１Ｈ，ｍ），４．２８－４．３３（１Ｈ，ｍ），４．４１－４．４６（１Ｈ，ｍ），４．９５（２Ｈ，ｂｒｓ），７．６１－７．６５（１Ｈ，ｍ

），７．７５－７．７９（１Ｈ，ｍ），７．８８－７．９０（１Ｈ，ｍ），８．１６－８．１８（２Ｈ，ｍ），８．３５（１Ｈ，ｓ），９．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４６（ＭＨ＋）。

[0408] 参考例７

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

[0409] 参考例８

実施例１０における水酸化ナトリウム水溶液の代わりに炭酸セシウム（２．３ｇ）、水（１．８ｍＩ）を用い、実施例１０と同様に処理して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド［５，４－ｂ］インドリジン－８－イル）カルバマート８８ｍｇ（収率：３５％）を淡黄色固体として得た。

[0410] 試験例

本発明に係る化合物を、以下の試験法を用いて評価した：

試験例１　各種ＥＧＦＲキナーゼ活性阻害作用（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）の測定

１）ＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）キナーゼ阻害活性測定

化合物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８及びＩ－９のＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

[0411] その材料は、基質ペプチドとして、キャリパーライフサイエンス社のＬａｂＣｈｉｐ（登録商標）シリーズ試薬ＦＬ－Ｐｅｐｔｉｄｅ　２２を参考に

記載のアミノ酸をビオチン化したもの（ｂｉｏｔｉｎ－ＥＥＰＬＹＷＳＦＰＡＫＫＫ）を合成し、ＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）として、カルナバイオサイエンス社の精製リコンビナントヒトＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）蛋白質を購入した。

[0412] その測定方法は、化合物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８及びＩ－９をそれぞれジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で段階希釈した。次に、キナーゼ反応用緩衝液（カルナバイオサイエンス株式会社）中に、ＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）蛋白質、基質ペプチド（終濃度は２５０ｎＭ）、塩化マグネシウム（終濃度は１０ｍＭ）、塩化マンガン（終濃度は１０ｍＭ）、ＡＴＰ（終濃度は１μＭ）とそれぞれの化合物のＤＭＳＯ溶液（ＤＭＳＯの終濃度は２．５％）を加え、２５℃で１２０分間インキュベーションしキナーゼ反応を行った。そこへ、終濃度２４ｍＭになるようＥＤＴＡを加えることで反応を停止させ、ユーロピウム（Ｅｕ）ラベル化抗リン酸化チロシン抗体ＰＴ６６（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）とＳｕｒｅＬｉｇｈｔ　ＡＰＣ－ＳＡ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を含む検出液を添加し、室温で２時間以上静置した。最後に、ＰＨＥＲＡｓｔａｒ　ＦＳ（ＢＭＧ　ＬＡＢＴＥＣＨ）で波長３３７ｎｍの励起光照射時における蛍光量を６２０ｎｍと６６５ｎｍの二波長で測定した。二波長の蛍光量比からリン酸化反応量を求め、リン酸化反応を５０％抑制することのできる化合物濃度であるＩＣ５０値（ｎＭ）を得た。

[0413] ２）ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ）キナーゼ阻害活性測定

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

[0414] その材料は、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ）として、カルナバイオサイエンス株式会社の精製リコンビナントヒトＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ）蛋白質を購入した。ＡＴＰの終濃度は１．５μＭとした。その他はＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）キナーゼ阻害活性測定と

同様の材料、測定方法によりＩＣ５０値（ｎＭ）を得た。

[0415] ３）ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ）キナーゼ阻害活性測定

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

[0416] その材料は、ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ）として、カルナバイオサイエンス株式会社の精製リコンビナントヒトＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ）蛋白質を購入した。ＡＴＰの終濃度は４μＭとした。その他はＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）キナーゼ阻害活性測定と同様の材料、測定方法によりＩＣ５０値（ｎＭ）を得た。

[0417] ４）ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０）キナーゼ阻害活性測定

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

[0418] その材料は、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０）として、カルナバイオサイエンス株式会社の精製リコンビナントヒトＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０）蛋白質を購入した。ＡＴＰの終濃度は５μＭとした。キナーゼ反応のインキュベーションは９０分間とした。その他はＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）キナーゼ阻害活性測定と同様の材料、測定方法によりＩＣ５０値（ｎＭ）を得た。

[0419] ５）ＥＧＦＲ（ＷＴ）

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

[0420] その材料は、ＥＧＦＲ（ＷＴ）として、Ｎ末端にＦＬＡＧタグを融合させたヒトＥＧＦＲ（ＷＴ）の細胞質内ドメインをバキュロウイルス発現系により昆虫細胞Ｓｆ９で発現させ、抗ＦＬＡＧ抗体アガロース（シグマ・アルドリッチ社）を用いて精製したものを利用した。基質ペプチドの終濃度は５０

０ｎＭ、ＡＴＰの終濃度は４．７μＭとした。その他はＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）キナーゼ阻害活性測定と同様の材料、測定方法によりＩＣ５０値（ｎＭ）を得た。

[0421] これらの結果を表１に示す。

[0422] 化合物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８及びＩ－９は、ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ）、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０）のみならず、ＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ）に対しても強力な阻害活性を持つことが確認された。また、これらと比較して、ＥＧＦＲ（ＷＴ）に対しては阻害活性が弱いことが確認された。

[0423] 一方で、本発明に係る化合物と類似の構造を有する化合物であるＮ－（３－（４－アミノ－６，７，８，９－テトラヒドロピリミド[５，４－ｂ]インドリジン－５－イル）フェニル）ベンズアミド（特許文献１）は、各種EGFRキナーゼに対する阻害活性をほとんど有していないことが確認された。

[0424]

[表1]

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

[0425] 試験例２　野生型および変異型ＥＧＦＲ発現細胞株に対する増殖抑制活性測定試験（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）

１）ＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）を発現している肺腺癌細胞株で

あるＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞、２）ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０）を発現している肺腺癌細胞株であるＨＣＣ８２７細胞、３）ＥＧＦＲ（ＷＴ）を発現しているヒト類上皮癌細胞株であるＡ４３１細胞を、それぞれＡＴＣＣにより推奨されている培地中に懸濁させた。細胞懸濁液を、３８４ウェル平底マイクロプレートもしくは９６ウェル平底プレートの各ウェルに播種し、５％炭酸ガス含有の培養器中３７℃で１日培養した。本発明化合物、および比較化合物をＤＭＳＯに溶解し、ＤＭＳＯを用いて被検化合物を終濃度の２００倍の濃度になるように希釈した。被検化合物のＤＭＳＯ溶液を各細胞の懸濁に用いた培地で希釈し、これを細胞の培養プレートの各ウェルにＤＭＳＯの最終濃度が０．５％になるように加え、５％炭酸ガス含有の培養器中３７℃で３日培養した。培養開始時および培養後の細胞数の計測はセルタイターグロ（プロメガ社製）を用いて、プロメガ社の推奨するプロトコールに基づき行った。以下の式より増殖阻害率を算出し、５０％阻害する被検化合物の濃度（ＧＩ５０（ｎＭ））を求めた。

[0426] 増殖阻害率（％）＝（Ｃ－Ｔ）　／　（Ｃ－Ｃ０）　Ｘ　１００

Ｔ：被検化合物を添加したウェルの発光強度

Ｃ：被検化合物を添加しなかったウェルの発光強度

Ｃ０：被検化合物添加前に測定したウェルの発光強度

この結果を表２に示す。

[0427] 化合物I-2及びI-3は、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０）発現細胞のみならず、ＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）発現細胞に対しても、強力な増殖抑制効果を持つことが確認された。また、これらと比較して、ＥＧＦＲ（ＷＴ）発現細胞に対しては、増殖抑制効果が弱いことが確認された。

[0428]

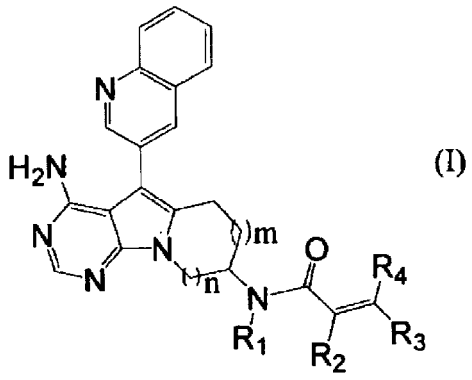
[表2]

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

請求の範囲

［請求項1］ 下記一般式（Ｉ）

［化1］



(I)

（式中、ｍは、１～２であり；

ｎは、１～２であり；

R_1は、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり；かつ

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

－CH_2－Ｎ（R_5）（R_6） (a)

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

で表される基である。）

で表される化合物又はその塩。

［請求項2］ ｍは、１～２であり；

ｎは、１～２であり；

R_1は、水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり；かつ

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

－CH_2－Ｎ（R_5）（R_6） (a)

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

で表される基である、請求項１記載の化合物又はその塩。

［請求項3］　ｍは、１～２であり；

ｎは、１～２であり；

R_1は、水素原子又はメチル基であり；かつ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

［請求項6］ 請求項１～５のいずれか１項記載の化合物又はその塩を有効成分とするＥＧＦＲ阻害剤。

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

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

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

［請求項10］ 抗腫瘍剤を製造するための請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその塩の使用。

［請求項11］ 癌の予防又は治療に使用するための請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその塩。