

明 細 書

発明の名称：

7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) 阻害作用を有する置換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

[0002] 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)。

[0003] 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)。東アジア及び欧米各国では、人口10万人あたり約90人から105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)。

[0004] 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、例えば、エクソン19の一部 (746-750アミノ酸等) が欠失したもの (EGFR (Del19)) 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）のゲフィチニブ（*gefitinib*）（商品名*Iressa*（登録商標））及びエルロチニブ（*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*及び*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（*De119/T790M*）やEGFR（*T790M/L858R*））の出現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た（非特許文献5）。

[0005] その後、耐性型変異EGFR蛋白質（EGFR（*De119/T790M*）やEGFR（*T790M/L858R*））に対して有効なEGFR阻害剤の開発が行われオシメルチニブ（*osimertinib*）（商品名*Tagrisso*（登録商標））が日本や欧米で承認された。その結果、EGFR陽性肺癌に対する一次治療薬である*gefitinib*や*erlotinib*の後に処方される二次治療薬として臨床で使用されるようになった。しかし、*osimertinib*使用後、約10ヵ月が経過すると再度効果が弱くなり、耐性を獲得することがわかった。遺伝子解析の結果、*osimertinib*耐性型変異として更に797番アミノ酸がシステインからセリンに変化したEGFR（*De119/T790M/C797S*）やEGFR（*T790M/C797S/L858R*）が出現することが判明した。そこで、活性型変異と二つの耐性変異が生じたEGFR三重変異を有する非小細胞性肺癌にも有効な治療法の開発が求められている（非特許文献6）。

[0006] 最近、*osimertinib*は従来のEGFR陽性非小細胞性肺癌に対する二次治療薬としての利用に加え、一次治療薬としても臨床でも用いられ

る治療体系に変化した。この場合は活性型変異に加え、新たな耐性変異として797番アミノ酸がセリンに変異した二重変異型のEGFR（De119／C797S）若しくはEGFR（L858R／C797S）が生じることが報告されている。従って、osimertinibに薬剤耐性若しくは不応答になったEGFR陽性肺癌細胞に効果を示すためには当該二重変異耐性型EGFRタンパク質を阻害するEGFR阻害剤の開発が必要とされている（非特許文献7）。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開WO2013／118817号パンフレット

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Nature Rev. Cancer, vol. 6, pp803－811（2006）

非特許文献2：Current Opinion in Oncology, vol. 13, pp506－513（2001）

非特許文献3：International Agency for Research on Cancer, WHO, Cancer Fact Sheets, “All Cancers”（2018）[平成31年2月13日検索]、インターネット<URL: <http://gco.iarc.fr/today/data/fact-sheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>>

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）

非特許文献6：ESMO Open, vol. 1, e000060（2016）

非特許文献7：J. Clin. Oncol., vol. 36, pp841－849（2018）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] このような治療体系の状況から osimertinib が二次治療で使用される場合の耐性型変異と一次治療で使用される場合の耐性型変異の二つの場合で有効な薬剤の開発が求められている。すなわち、活性型変異に加えて 790 番アミノ酸がメチオニンに変異し且つ 797 番アミノ酸がセリンに変異し erlotinib、gefitinib、osimertinib 薬剤耐性変異型 EGFR を発現している細胞、若しくは活性型変異に加えて 797 番アミノ酸がセリンに変化し osimertinib 薬剤耐性型変異 EGFR を発現している細胞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る。

[0010] 上記のように、EGFR 阻害剤は、癌治療においての効果が期待されているが、活性型変異と osimertinib 耐性変異が生じた癌においては、臨床上的効果が十分でないのが現状である。

[0011] 上記のような状況から、EGFR を阻害する新規な化合物又はその塩が求められている。更に、変異型 EGFR、例えば EGFR (De119/C797S)、EGFR (L858R/C797S)、EGFR (De119/T790M/C797S) や EGFR (L858R/T790M/C797S) を阻害するが、野生型の EGFR (WT) への阻害活性が弱い新規な化合物又はその塩も求められている。

課題を解決するための手段

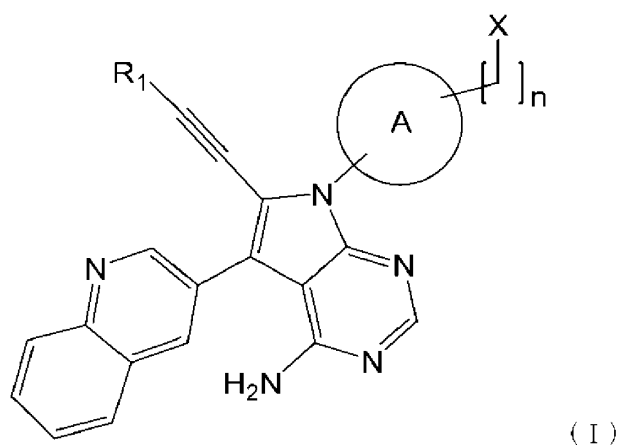
[0012] 本発明者らは、鋭意探索した結果、後述の式(1)で表されるピリミジン系の新規な化合物(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン誘導体)を見出した。これらの化合物は、ピロロ[2,3-d]ピリミジンを基本骨格とし、その5位がキノリン環で置換され、そして7位にはビシクロ環で置換された構造を特徴とする新規な化合物である。

[0013] すなわち、本発明の一形態は、次の〔１〕～〔１６〕を提供する。

〔１〕

下記一般式（１）

〔化１〕



〔式中、

R^1 は水素原子又は置換基を有してもよいC 1－C 3アルキル基であり、

X は NR^2R^3 、 OR^4 又は置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2 は水素原子、又は置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基であり、

R^3 は、水素原子、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=S)R^6$ 、 $S(=O)_2R^7$ 、置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基、又は置換基を有してもよいC 3－C 7シクロアルキル基であり、

R^4 は、水素原子、置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基、置換基を有してもよいC 3－C 7シクロアルキル基、置換基を有してもよいカルボニルアミノ基であり、

R^5 は置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基、置換基を有してもよいC 3－C 7シクロアルキル基、置換基を有してもよいC 1－C 6アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい4－10員の単

環式若しくは多環式の飽和複素環基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、置換基を有してもよい6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R⁶は、水素原子、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、置換基を有してもよいC1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいC3-C7シクロアルキル基、又は置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する4-10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、

R⁷は置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、置換基を有してもよいC3-C7シクロアルキル基、置換基を有してもよい5-10員の飽和若しくは不飽和複素環基、置換基を有してもよい6-10員の芳香族炭化水素基であり、

環Aは、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン又はビスクロ[2.2.2]オクタンであり、

nは、0から3のいずれかの整数を示す。]

で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[2]

R¹が、水素原子又はC1-C3アルキル基である、[1]に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[3]

Xが、NR²R³、OR⁴又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-3個有する5-7員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R²が、水素原子、又はC1-C6アルキル基であり、

R³が、C(=O)R⁵、C(=S)R⁶又はC1-C6アルキル基（置換基としてシアノ基、ハロゲン原子、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-3個有する5-7員の単環式の不飽和複素環基を有してもよい）であり、

R⁴が、水素原子であり、

R⁵が、置換基を有してもよいC₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基、C₁－C₆モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は6－10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R⁶が、C₁－C₆モノ若しくはジアルキルアミノ基、又はC₁－C₆アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する4～10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基である、[1]又は[2]に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[4]

nが、0又は1である、[1]～[3]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[5]

R¹が水素原子である、[1]～[4]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[6]

Xが、NR²R³又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R²が、水素原子であり、

R³が、C(=O)R⁵であり、

R⁵が、置換基を有してもよいC₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基、C₁－C₆モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は6－10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基である、[1]～[5]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[7]

Xが、 NR^2R^3 又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の飽和複素環基であり、

R^2 が、水素原子であり、

R^3 が、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ であり、

R^5 が、ハロゲン原子を有してもよい $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基、又は $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する5～10員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基である、[1]～[6]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[8]

環Aが、ビスクロ[2.2.1]ヘプタンである、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[9]

nが、0である、[1]～[8]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[10]

前記置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニル基、アルコキシアルキル基、フルオロメトキシ基、モノ又はジアルキルアミノ基、カルボニルアミノ基、オキソ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、飽和若しくは不飽和複素環基及び芳香族炭化水素基から選択される、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[10-1]

前記置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、フルオロメトキシ基、モノ又はジアルキルアミノ基、モノ又はジ

アルキルアミノアルキル基、カルボニルアミノ基、オキソ基、オキシド基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ホスフィンオキシド基、飽和若しくは不飽和複素環基、複素環アルキル基及び芳香族炭化水素基から選択される、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[11]

以下の化合物群：

(1) 6-エチニル-7-(4-モルホリノピシクロ[2.2.1]ヘプタン-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

(2) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

(3) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-2,2-ジフルオロアセトアミド

(4) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

(5) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

(6) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)オキサゾール-2-カルボキサミド

(7) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル

) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミド

(8) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) ピリダジン-3-カルボキサミド

から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

[11-1]

以下の化合物群：

(1) 6-エチニル-7-(4-モルホリノビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-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

(2) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

(3) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル)-2, 2-ジフルオロアセトアミド

(4) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

(5) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

(6) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) オキサゾール-2-カルボキサミド

(7) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

(8) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド

(9) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド

(10) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)-1-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-カルボキサミド

(11) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド

から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

[12]

[1] ~ [11-1] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む抗腫瘍剤。

[13]

[1] ~ [11-1] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能な担体を含有する医薬組成物。

[14]

[1] ~ [11-1] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを特徴とする腫瘍の治療方法。

[14-1]

有効量の [1] ~ [11-1] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的

に許容可能な塩を、それを必要とする対象に投与することを特徴とする腫瘍の治療方法。

[1 5]

腫瘍を治療するための、[1] ～ [1 1 - 1] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[1 6]

抗腫瘍剤の製造のための、[1] ～ [1 1 - 1] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

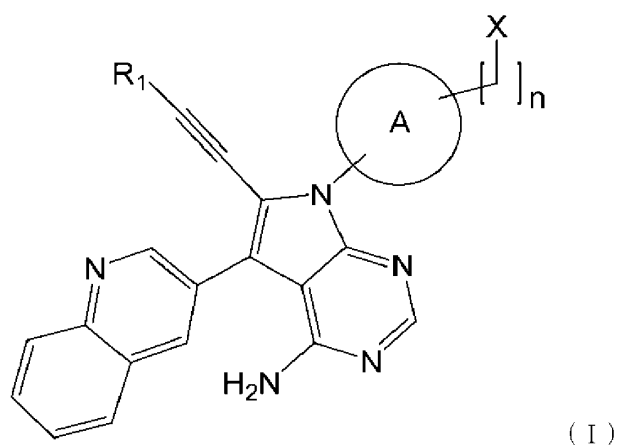
発明の効果

[0014] 本発明の一態様によれば、EGFRを阻害する上記一般式(I)で表される新規な化合物又はその塩が提供される。

発明を実施するための形態

[0015] 下記式(I)：

[化2]



[式中、

R^1 は水素原子又は置換基を有してもよいC 1 - C 3 アルキル基であり、

Xは NR^2R^3 、 OR^4 又は置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2 は水素原子、又は置換基を有してもよいC1-C6アルキル基であり、

R^3 は、水素原子、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=S)R^6$ 、 $S(=O)_2R^7$ 、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は置換基を有してもよいC3-C7シクロアルキル基であり、

R^4 は、水素原子、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、置換基を有してもよいC3-C7シクロアルキル基、置換基を有してもよいカルボニルアミノ基であり、

R^5 は置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、置換基を有してもよいC3-C7シクロアルキル基、置換基を有してもよいC1-C6アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい4-10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、置換基を有してもよい6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R^6 は、水素原子、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、置換基を有してもよいC1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいC3-C7シクロアルキル基、又は置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する4-10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、

R^7 は置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、置換基を有してもよいC3-C7シクロアルキル基、置換基を有してもよい5-10員の飽和若しくは不飽和複素環基、置換基を有してもよい6-10員の芳香族炭化水素基であり、

環Aは、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン又はビスクロ[2.2.2]オクタンであり、

nは、0から3のいずれかの整数を示す。]

で表される本発明の化合物は、ピロロ[2,3-d]ピリミジンを基本骨格とする化合物であり、新規な化合物である。

[0016] [置換基の定義]

本明細書において、「置換基」としては、そうでないことが明示されていない場合、例えば、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニル基、アルコキシアルキル基、フルオロメトキシ基、モノ又はジアルキルアミノ基、カルボニルアミノ基、オキソ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、飽和若しくは不飽和複素環基、芳香族炭化水素基、等が挙げられ、前記置換基が存在する場合、そうでないことが明示されていない場合、その個数は典型的には1個、2個又は3個であり、好ましくは1個又は2個であり、最も好ましくは1個である。

[0017] 本発明の一態様において、置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、フルオロメトキシ基、モノ又はジアルキルアミノ基、モノ又はジアルキルアミノアルキル基、カルボニルアミノ基、オキソ基、オキシド基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ホスフィンオキシド基、飽和若しくは不飽和複素環基、複素環アルキル基及び芳香族炭化水素基から選択されてもよい。

[0018] 本明細書において、「ハロゲン原子」としては、具体的には塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくは塩素原子、フッ素原子である。

[0019] 本明細書において、「アルキル基」とは、直鎖状若しくは分枝状の飽和炭化水素基を示し、具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

[0020] 本明細書において、「ハロアルキル基」とは、直鎖状若しくは分枝状の飽和炭化水素基の1個～全ての水素原子が前記のハロゲン原子で置換した基を示し、具体的にはモノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオ

ロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられる。

[0021] 本明細書において、「アラルキル基」とは、アルキル基の水素原子の1つがアリール基で置換されている基を示し、具体的には、ベンジル基（フェニルメチル基）、フェネチル基（フェニルエチル基）、ナフチルメチル基及びナフチルエチル基等が挙げられる。

[0022] 本明細書において、「アルコキシ基」とは、前記アルキル基を有するオキシ基を示し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

[0023] 本明細書において、「シクロアルキル基」とは、単環式若しくは多環式の飽和炭化水素基を示し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

[0024] 本明細書において、「モノ-C1-C6アルキルアミノ基」とは、1個の水素原子の代わりに炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状の炭化水素基で置換されたアミノ基を示し、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0025] 本明細書において、「ジ-C1-C6アルキルアミノ基」とは、2個の水素原子の代わりに炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状の炭化水素基で置換したアミノ基を示し、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。

[0026] 本明細書において「モノ又はジアルキルアミノアルキル基」としては、モノ又はジアルキルアミノ基を少なくとも1個有する前記アルキル基を示し、例えば、メチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、エチルアミノメチル基、エチルアミノプロピル基、ジメチルアミノメチル等のモノ又はジ-C1-C6アルキルアミノ-C1-C6アルキル基が挙げられる。

- [0027] 本明細書において「アルコキシアルキル基」としては、前記アルコキシ基を少なくとも1個有する前記アルキル基を示し、例えば、メトキシメチル基、エトキシエチル基、メトキシエチル基(例えば、2-メトキシエチル基)、メトキシプロピル基等のC1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル基が挙げられる。
- [0028] 本明細書において「ホスフィンオキシド基」としては、前記オキシド基を少なくとも1個有するホスホニル基(例えば、 $-P(=O)R_2$ (Rはそれぞれハロゲン原子、アルキル基又はアリール基)で示される基)を示し、例えば、メチルホスフィンオキシド基、ジメチルホスフィンオキシド基、ジフェニルホスフィンオキシド基が挙げられる。
- [0029] 本明細書において、「飽和複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個(好ましくは1~5個、より好ましくは1~3個)有する単環式若しくは多環式の完全飽和の複素環基を示し、具体的にはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン等が挙げられる。
- [0030] 本明細書において、「不飽和複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個(好ましくは1~5個、より好ましくは1~3個)有する単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基を示し、具体的には完全不飽和の不飽和複素環基としてはピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フラニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基(あるいはイソオキサゾリル基)、オキサジアゾリル基、チオフェニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、アザインドリル基、ピ

ロロピリジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピラジニル基、ピラゾロピリジニル基、トリアゾロピリジニル基、ピロロピリミジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられ、部分飽和の不飽和複素環基としてインドリニル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ジヒドロベンゾフラニル基等が挙げられる。

[0031] 本明細書において、「芳香族炭化水素基」とは、不飽和結合を有する炭素及び水素からなる環状の置換基であって、環状の π 電子系に $4e+2$ 個（ e は1以上の整数）の電子が含まれる置換基を示し、具体的にはフェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基等が挙げられる。

[0032] 本明細書において、「複素環アルキル基」とは、前記飽和もしくは不飽和複素環を有する前記アルキル基を示し、具体的にはピリジルメチル基、ピロリジルメチル基、モルホリノメチル基等が挙げられる。

[0033] 本明細書において、「ビシクロ環」とは、少なくとも2つ（例えば、2つ又は3つ）の飽和炭化水素環が、隣接する環と少なくとも2個ずつの炭素原子を共有している多環式（例えば2環式、3環式）の飽和炭化水素を示し、具体的にはビシクロ[3. 2. 1]オクタン、ビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビシクロ[2. 2. 2]オクタン、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン、ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン等が挙げられ、好ましくはビシクロ[2. 2. 2]オクタン、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン等が挙げられる。

[0034] 本明細書において、「スピロ環」とはただ一つの原子に結合した環を有する二環式有機化合物であり、例えば、スピロ[4. 5]デカン、6-オキサ-3-アザビシクロ[3. 2. 1]ヘプタン等が挙げられる。

[0035] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、 R^1 は「水素原子又は C_{1-3} アルキル基」である。

[0036] R^1 で示される「C 1－C 3 アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、*n*－プロピル基、イソプロピル基であり、より好ましくはメチル基である。

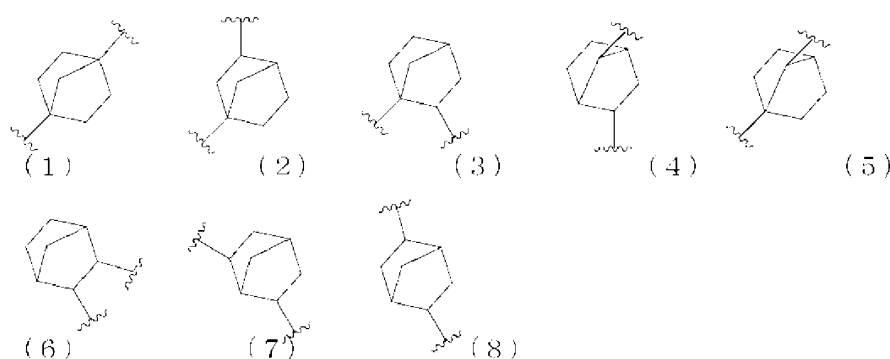
R^1 は、好ましくは水素原子又はメチル基であり、最も好ましくは水素原子である。

[0037] 本明細書における基の記載において「C A－C B」とは、炭素数がA～Bの基であることを示す。例えば、「C 1－C 6 アルキル基」は炭素数1～6のアルキル基を示し、「C 6－C 10 芳香族炭化水素基」は、炭素数6～10の芳香族炭化水素基が結合した基を示す。また「A～B員」とは、環を構成する原子数（環員数）がA～Bであることを示す。例えば、「4～10員飽和複素環式基」とは、環員数が4～10である飽和複素環式基を意味する。

[0038] 本発明の一般式（1）で表される化合物において、環Aは、ビスクロ〔2，2，1〕ヘプタン又はビスクロ〔2，2，2〕オクタンであり、好ましくはビスクロ〔2，2，1〕ヘプタンである。

[0039] 本発明の一般式（1）で表される化合物において、環Aの結合形式は限定されず、ビスクロ〔2，2，1〕ヘプタンの場合、例えば以下のパターンを含む。好ましくは（1）である。

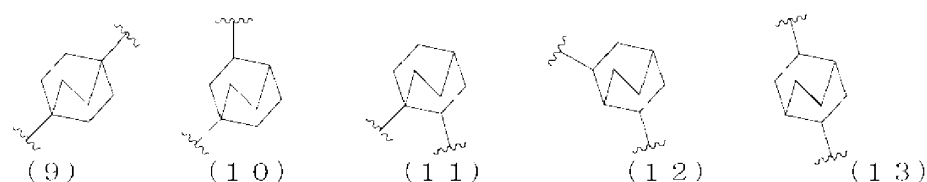
[化3]



ビスクロ〔2，2，2〕オクタンの場合、例えば以下のパターンを含む。

好ましくは(9)である。

[化4]



[0040] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、Xは NR^2R^3 、 OR^4 又は置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基である。

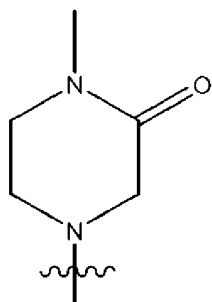
[0041] Xで示される「置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基」における「単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、より好ましくはピリジニル基、ピリミジニル基、ピペラジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、6-オキサー-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、6-オキサー-3-アザビシクロ[3.2.1]ヘプタンであり、より好ましくはモルホリノ基、ピペラジニル基であり、より好ましくはモルホリノ基である。

[0042] Xで示される「置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基」における「置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはオキソ基、又はC1-C6アルキル基であり、より好ましくはオキソ基、又はメチル基である。

[0043] Xで示される「置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、

ピペラジニル基、1-メチル-2-オキソピペラジニル基、モルホリノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、6-オキサー-3-アザビスクロ[3.1.1]ヘプタン、6-オキサー-3-アザビスクロ[3.2.1]ヘプタン、又は下記式で表されるピペラジニル系の置換基

[化5]



であり、さらに好ましくはピペラジニル基、モルホリノ基、又は上記式で表されるピペラジニル系の置換基であり、より好ましくはモルホリノ基である。

[0044] Xは、好ましくは、 NR^2R^3 、 OR^4 又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、より好ましくは NR^2R^3 、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、より好ましくは NR^2R^3 、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の飽和複素環基であり、より好ましくは NR^2R^3 である。

[0045] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、 R^2 は、水素原子、又は置換基を有してもよいC1-C6アルキル基である。

[0046] R^2 で示される「置換基を有してもよいC1-C6アルキル基」における「C1-C6アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0047] R^2 で示される「置換基を有してもよいC1-C6アルキル基」における「

置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはハロゲン原子である。

[0048] R^2 で示される「置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基」としては、好ましくはC 1－C 6アルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、*n*－プロピル基、イソプロピル基であり、最も好ましくはメチル基である。

[0049] R^2 は、好ましくは、水素原子又はC 1－C 6アルキル基であり、より好ましくは水素原子又はメチル基であり、最も好ましくは水素原子である。

[0050] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、 R^3 は、水素原子、C(=O) R^5 、C(=S) R^6 、S(=O) $_2R^7$ 、置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基、又は置換基を有してもよいC 3－C 7シクロアルキル基である。

[0051] R^3 で示される「置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基」における「C 1－C 6アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、*n*－プロピル基、イソプロピル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0052] R^3 で示される「置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基」における「置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはハロゲン原子、シアノ基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の不飽和複素環基であり、より好ましくは、シアノ基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の不飽和複素環基であり、より好ましくはシアノ基又はピリジニル基である。

[0053] R^3 で示される「置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基」としては、好ましくは置換基としてシアノ基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の不飽和複素環基を有してもよいC 1－C 6アルキル基であり、より好ましくはメチル基、シアノメチル基又はピリジニルメチル基である。

[0054] R^3 で示される「置換基を有してもよいC 3－C 7シクロアルキル基」とし

ては、好ましくはC₃－C₅シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

[0055] R³は、好ましくは、C(=O)R⁵、C(=S)R⁶、又は置換基を有してもよいC₁－C₆アルキル基であり、より好ましくは、C(=O)R⁵；C(=S)R⁶；又は置換基としてシアノ基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の不飽和複素環基を有してもよいC₁－C₆アルキル基であり、より好ましくは、C(=O)R⁵、又はC(=S)R⁶であり、最も好ましくは、C(=O)R⁵である。

[0056] 本発明の一般式(Ⅰ)で表される化合物において、R⁴は水素原子、置換基を有してもよいC₁－C₆アルキル基、置換基を有してもよいC₃－C₇シクロアルキル基、置換基を有してもよいカルボニルアミノ基である。

[0057] R⁴で示される「置換基を有してもよいC₁－C₆アルキル基」としては、好ましくはC₁－C₆アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0058] R⁴で示される「置換基を有してもよいC₃－C₇シクロアルキル基」としては、好ましくはC₃－C₇シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

[0059] R⁴で示される「置換基を有してもよいカルボニルアミノ基」としては、好ましくはC₁－C₆アルキル基を有してもよいカルボニルアミノ基であり、より好ましくはメチルカルボニルアミノ基、ジメチルカルボニルアミノ基である。

[0060] R⁴は、好ましくは水素原子又はC₁－C₆アルキル基であり、より好ましくは水素原子である。

[0061] 本発明の一般式(Ⅰ)で表される化合物において、R⁵は、置換基を有してもよいC₁－C₆アルキル基、置換基を有してもよいC₃－C₇シクロアルキル基、置換基を有してもよいC₁－C₆アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい4－10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基、置換基を有してもよい5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、置換基を有してもよい6－10員の単環式若しくは多環式

の芳香族炭化水素基である。

- [0062] R^5 で示される「置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基」における「C 1－C 6アルキル基」としては、好ましくは、メチル基である。
- [0063] R^5 で示される「置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基」における「置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはハロゲン原子、C 1－C 6アルコキシ基、C 1－C 6モノ又はジアルキルアミノ基であり、より好ましくはフッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基であり、最も好ましくは、フッ素原子である。
- [0064] R^5 で示される「置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基」としては、好ましくは、置換基としてハロゲン原子、C 1－C 6アルコキシ基、又はC 1－C 6モノ若しくはジアルキルアミノ基を有してもよいC 1－C 6アルキル基であり、より好ましくは置換基としてフッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、モノメチルアミノ基又はジメチルアミノ基を有してもよいC 1－C 6アルキル基であり、より好ましくはフッ素原子を有してもよいC 1－C 6アルキル基であり、最も好ましくはジフルオロメチル基である。
- [0065] R^5 で示される「置換基を有してもよいC 3－C 7シクロアルキル基」としては、好ましくはC 3－C 5シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。
- [0066] R^5 で示される「置換基を有してもよいC 1－C 6アルコキシ基」としては、好ましくはC 1－C 6アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、ピラジーン-2-イルメトキシ基であり、より好ましくはエトキシ基、ピラジーン-2-イルメトキシ基である。
- [0067] R^5 で示される「置換基を有してもよいアミノ基」としては、好ましくはC 1－C 6モノ若しくはジアルキルアミノ基であり、より好ましくはC 1－C 6モノアルキルアミノ基であり、より好ましくはエチルアミノ基である。
- [0068] R^5 で示される「置換基を有してもよい4－10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する4～10員の単環式若しくは多環

式の完全飽和の複素環基であり、より好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基である。

[0069] R^5 で示される「置換基を有してもよい5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」の「5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する5～10員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基であり、好ましくはピリダジニル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、プリジニル基、イミダゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、トリアゾロプリジニル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾピラジニル基、ピラゾリル基であり、より好ましくはイソキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基であり、より好ましくはピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基である。

[0070] 本発明の一態様において、 R^5 で示される「置換基を有してもよい5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」の「5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」は、イミダゾプリジニル基又はイミダゾピラジニル基であってもよい。

[0071] R^5 で示される「置換基を有してもよい5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」の「置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、 $C1-C6$ アルキル基、 $C1-C6$ ハロアルキル基、 $C1-C6$ アルコキシ- $C1-C6$ アルキル基、 $C1-C6$ アルコキシ基、 $C1-C6$ ハロアルコキシ基、 $C1-C6$ モノ若しくはジアルキルアミノ基、 $C1-C6$ アルキルスルホニル基、 $C3-C7$ シクロアルキル基、又は $C6-C10$ 芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、シアノ基、オキソ基、 $C1-C6$ アルキル基、モノフルオロメチル基、メトキシエチル基、メトキシ基、モノフルオロメトキシ基、ジメチルアミノ基、メチルスルホニル基、シクロプロピル基

、又はフェニル基であり、より好ましくはC 1－C 6アルキル基であり、最も好ましくはメチル基である。

[0072] 本発明の一態様において、R⁵で示される「置換基を有してもよい5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」の「置換基」は、ヒドロキシアルキル基、モノ又はジアルキルアミノアルキル基、ホスフィンオキシド基又はモルホリノメチル基であってもよく、好ましくはヒドロキシメチル基、メチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基又はモルホリノメチル基であってもよい。

[0073] R⁵で示される「置換基を有してもよい5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」としては、置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6ハロアルキル基、C 1－C 6アルコキシ－C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシ基、C 1－C 6ハロアルコキシ基、C 1－C 6モノ若しくはジアルキルアミノ基、C 1－C 6アルキルスルホニル基、C 3－C 7シクロアルキル基、及びC 6－C 10芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する5～10員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基であり、より好ましくは、置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6ハロアルキル基、C 1－C 6アルコキシ－C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシ基、C 1－C 6ハロアルコキシ基、C 1－C 6モノ若しくはジアルキルアミノ基、C 1－C 6アルキルスルホニル基、C 3－C 7シクロアルキル基、及びC 6－C 10芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、ピリダジニル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、トリアゾロピリジニル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾピラジニル基、又はピラゾリル基であり、より好ましくは、C 1－C 6アルキル基を有してもよい、ピリダジニル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、

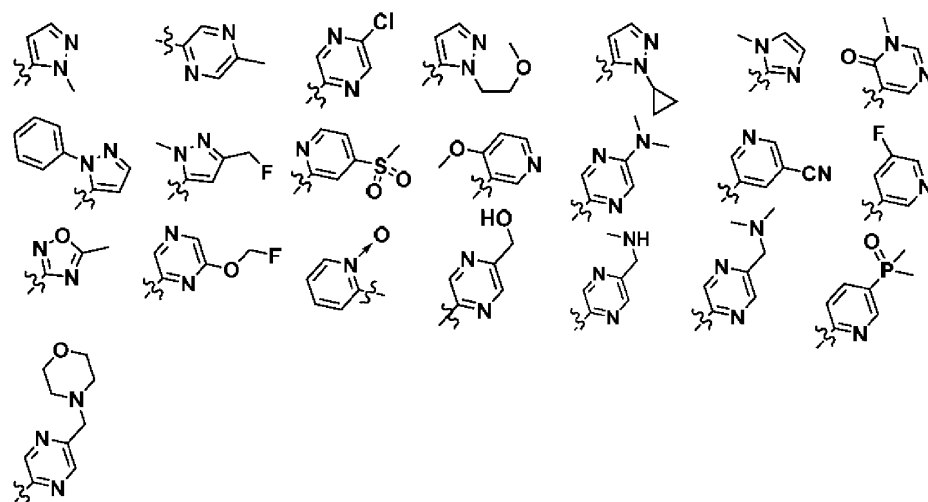
オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、トリアゾロピリジニル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾピラジニル基、又はピラゾリル基であり、より好ましくは、C1-C6アルキル基を有してもよい、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基であり、より好ましくは、C1-C6アルキル基を有してもよい、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基である。

[0074] 本発明の一態様において、R⁵で示される「置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」としては、置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C3-C7シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、モノ又はジアルキルアミノアルキル基、ホスフィンオキシド基、モルホリノメチル基、及びC6-C10芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する5-10員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基であり、より好ましくは、置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C3-C7シクロアルキル基、ヒドロキアルキル基、モノ又はジアルキルアミノアルキル基、ホスフィンオキシド基、モルホリノメチル基及びC6-C10芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、ピリダジニル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、トリアゾロピリ

ジニル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾピラジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピラジニル基又はピラゾリル基であり、より好ましくは、C 1－C 6アルキル基を有してもよい、ピリダジニル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、トリアゾロピリジニル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾピラジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピラジニル基又はピラゾリル基であり、より好ましくは、C 1－C 6アルキル基を有してもよい、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基であり、より好ましくは、C 1－C 6アルキル基を有してもよい、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基あってもよい。

[0075] 本発明の一態様において、R⁵で示される「置換基を有してもよい5－10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」としては、例えば下記の構造が含まれる。

[化6]



[0076] R^5 で示される「置換基を有してもよい6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基」としては、好ましくは6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。

[0077] R^5 は、好ましくは、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、置換基を有してもよいC1-C6アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は置換基を有してもよい6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、置換基としてハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、又はC1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基を有してもよいC1-C6アルキル基；C1-C6アルコキシ基；C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基；置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C3-C7シクロアルキル基、及びC6-C10芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する5-10員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基；又は6-10員の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、ハロゲン原子を有してもよいC1-C6アルキル基；C1-C6アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する5-10員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基である。

[0078] 本発明の一態様において、 R^5 は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、置換基を有してもよいC1-C6アルコキシ基、置換基を有してもよ

いアミノ基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は置換基を有してもよい6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、置換基としてハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、又はC1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基を有してもよいC1-C6アルキル基；C1-C6アルコキシ基；C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基；置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル基、C1-C6ヒドロキシアルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C3-C7シクロアルキル基、ホスフィンオキシド基及びC6-C10芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する5-10員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基、複素環アルキル基；又は6-10員の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、ハロゲン原子を有してもよいC1-C6アルキル基；C1-C6アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する5-10員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基であってもよい。

[0079] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、R⁶は、水素原子、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、置換基を有してもよいC1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいC3-C7シクロアルキル基、又は置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する4-10員の単環式若しくは多

環式の飽和複素環基である。

- [0080] R⁶で示される「置換基を有してもよいC 1－C 6アルキル基」としては、好ましくはC 1－C 6アルキル基であり、より好ましくはエチル基である。
- [0081] R⁶で示される「置換基を有してもよいC 1－C 6モノ若しくはジアルキルアミノ基」としては、好ましくはC 1－C 6モノ若しくはジアルキルアミノ基であり、より好ましくはC 1－C 6モノアルキルアミノ基であり、より好ましくは、エチルアミノ基である。
- [0082] R⁶で示される「置換基を有してもよいC 3－C 7シクロアルキル基」としては、好ましくはC 3－C 7シクロアルキル基であり、より好ましくはC 3－C 5シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。
- [0083] R⁶で示される「置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する4～10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基」の「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する4～10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基」としては、好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、2，6－ジアザスピロ〔3，3〕ヘプタンであり、より好ましくは2，6ジアザシクロ〔3，3〕ヘプタンである。
- [0084] R⁶で示される「置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する4～10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基」の「置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはC 1－C 6アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。
- [0085] R⁶で示される「置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する4～10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基」としては、好ましくは、C 1－C 6アルキル基を有し

てもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する4～10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、より好ましくは2-メチル-2, 6ジアザシクロ[3. 3]ヘプタンである。

[0086] R⁶は、好ましくは、置換基を有してもよいC1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、又は置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する4～10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、より好ましくは、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、又はC1-C6アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する4～10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、より好ましくはエチルアミノ基、又は2-メチル-2, 6ジアザシクロ[3. 3]ヘプタンである。

[0087] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、R⁷は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、置換基を有してもよいC3-C7シクロアルキル基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基、置換基を有してもよい6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基である。

[0088] R⁷で示される「置換基を有してもよいC1-C6アルキル基」としては、好ましくはC1-C6アルキル基であり、より好ましくはメチル基又はエチル基である。

[0089] R⁷で示される「置換基を有してもよいC3-C7シクロアルキル基」としては、好ましくはC3-C7シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基又はシクロブチル基である。

[0090] R⁷で示される「置換基を有してもよいC1-C6ハロアルキル基」としては、好ましくはC1-C6ハロアルキル基であり、より好ましくはトリフルオロエチル基である。

[0091] R⁷で示される「置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する5-10員の単環

式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、より好ましくはピリジニル基又はピリミジニル基である。

[0092] R^7 で示される「置換基を有してもよい6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基」としては、好ましくは6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。

[0093] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、 n は0から3のいずれかの整数であり、好ましくは、0又は1であり、さらに好ましくは0である。

[0094] 本発明の好ましい一態様において、一般式(1)中、

R^1 は水素原子又はC1-C3アルキル基であり、

X は NR^2R^3 、 OR^4 又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-3個有する5-7員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2 は水素原子、又はC1-C6アルキル基であり、

R^3 は、水素原子、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=S)R^6$ 又はC1-C6アルキル基(置換基としてシアノ基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-3個有する5-7員の単環式の不飽和複素環基を有してもよい)であり、

R^4 は、水素原子であり、

R^5 は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R^6 は、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、又はC1-C6アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する4-10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、

環Aは、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン又はビシクロ[2.2.2]オ

クタンであり、

n は、0 又は 1 である、化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。

[0095] より好ましくは、本発明の一般式 (I) 中、

R¹ は、水素原子であり、

X は、N R² R³ 又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を 1～3 個有する 5～7 員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R² は、水素原子であり、

R³ は、C (=O) R⁵ であり、

R⁵ は、置換基を有してもよい C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₆ アルコキシ基、C₁ - C₆ モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい 5 - 10 員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は 6 - 10 員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

環 A は、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン又はビスクロ [2. 2. 2] オクタンであり、

n は、0 又は 1 である化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。

[0096] より好ましくは、本発明の一般式 (I) 中、

R¹ は、水素原子であり、

X は、N R² R³ 又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を 1～3 個有する 5～7 員の単環式の飽和複素環基であり、

R² は、水素原子であり、

R³ は、C (=O) R⁵ であり、

R⁵ は、ハロゲン原子を有してもよい C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₆ アルキル基を有してもよい 5～10 員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基であり、

環 A は、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンであり、

n は、0 である、化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。

[0097] 具体的な本発明の化合物としては、以下の実施例にて製造される化合物が

例示できるが、これらには限定されない。

本発明の一実施形態は、以下の(1)～(8)から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である。これらの化合物は特に薬理活性が強く、高い血中濃度の持続がみられ、経口吸収性が良好である。

(1) 6-エチニル-7-(4-モルホリノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-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

(2) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

(3) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-2,2-ジフルオロアセトアミド

(4) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

(5) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

(6) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)オキサゾール-2-カルボキサミド

(7) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

(8) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル

) - 7H-ピロロ [2, 3-d] プリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) プリダジン-3-カルボキサミド

(9) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] プリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) プリミジン-5-カルボキサミド

(10) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] プリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) -1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

(11) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] プリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) イソキサゾール-5-カルボキサミド

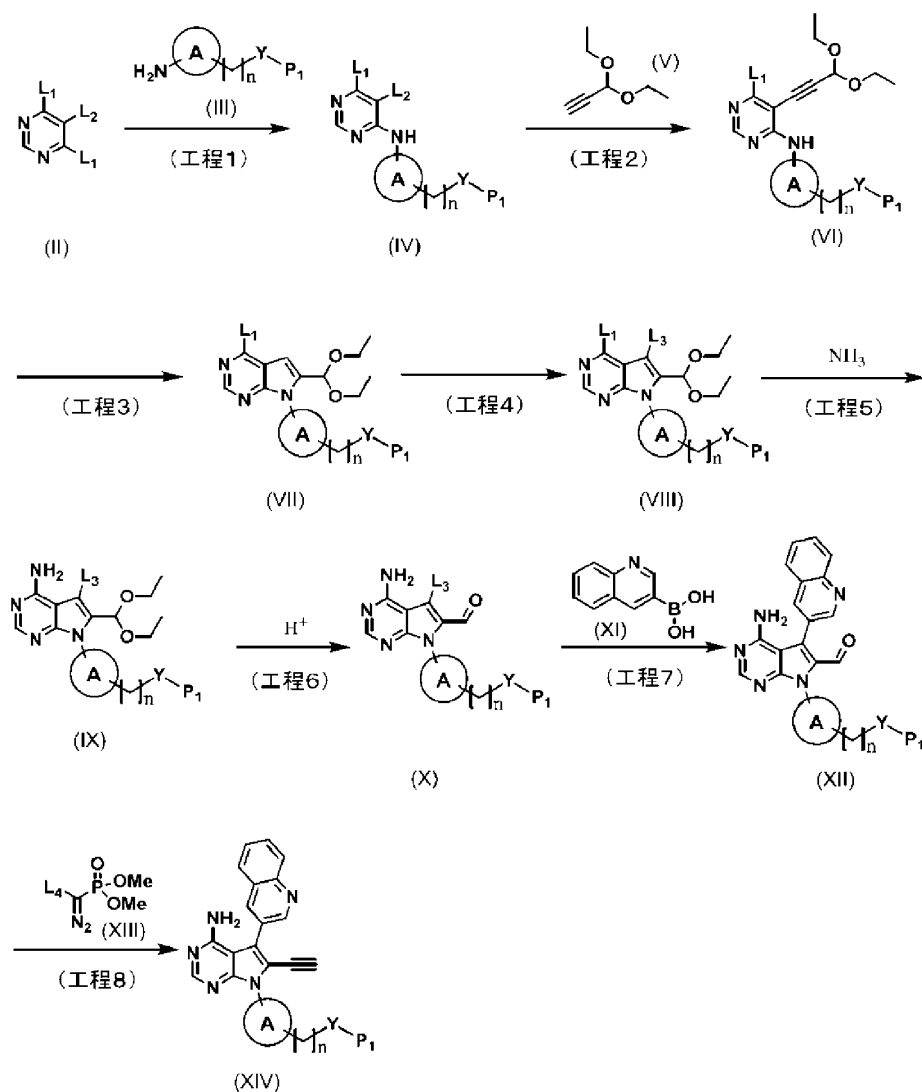
[0098] <式 (I) で表される化合物の製造方法>

次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

本発明の式 (I) で表される化合物は、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、本発明の式 (I) で表される化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。各工程で得られる生成物は、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。また、下記の製造法において、記載の有無にかかわらず必要に応じて保護基の導入、又は脱保護を行っても良く、各工程の順序は適宜変更してもよい。

[製造法 1]

[化7]



[式中、YはNH又はO、 P_1 は水素原子又はアミノ基の保護基、 L_1 、 L_2 、 L_3 及び L_4 は脱離基を示し、環A及びnは、前記と同義である。]

[0099] (工程1)

本工程は、一般式(II)で表される化合物と、一般式(III)で表される化合物を塩基存在下において反応させて、一般式(IV)で表される化合物を製造する方法である。

一般式 (I I) において L_1 で表される脱離基としては、フッ素原子又は塩素原子である。また L_2 で表される脱離基としては、ヨウ素原子又は臭素原子である。一般式 (I I) 及び (I I I) で表される化合物は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

一般式 (I I I) で表される化合物は、一般式 (I I) で表される化合物 1 モルに対して、1 ~ 10 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 3 モル用いることができる。

本工程において用いられる塩基は、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン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、リン酸カリウム、カリウム-*tert*-ブチラート等の無機塩基を使用することができる。

当該塩基の使用量は、通常、一般式 (I I) で表される化合物 1 モルに対して、1 モルから過剰モル、好ましくは 1 から 3 モルである。

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

反応温度は、通常、0℃から200℃、好ましくは50℃から120℃である。

反応時間は、通常、5分間から7日間、好ましくは30分間から24時間である。

[0100] (工程2)

本工程は、式 (I V) で表される化合物と式 (V) で表される化合物の菌頭反応により、式 (V I) で表される化合物を製造する工程である。

菌頭反応の方法としては、通常公知の方法（例えば、*Chemical Reviews*, Vol. 107, p. 874 (2007)）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、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。

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、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）等）、銅触媒（例、臭化銅、ヨウ化銅等）等が単独又は組み合わせて用いられる。

使用しうる遷移金属触媒の量は、式（I V）で表される化合物1モルに対して、0.001～1モルの範囲内が適当である。

必要であればパラジウムのリガンドとして、トリフェニルホスフィン、トリ（2-フリル）ホスフィン、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、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、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-*tert*-ブチルホスフィノ-3, 4, 5, 6-テトラメチル-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルなどを用いることができる。

使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなけ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、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

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

反応時間は、通常、5分間から7日間、好ましくは30分間から24時間である。

反応温度は、通常、25℃から200℃、好ましくは30℃から100℃である。

[0101] (工程3)

本工程は、一般式(VI)で表される化合物を塩基存在下において反応させて、一般式(VII)で表される化合物を製造する方法である。

本工程には塩基として、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド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、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウム-tert-ブチレート等の無機塩基を使用することができる。

使用しうる反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

反応時間は、通常、5分間から7日間、好ましくは30分間から24時間である。

反応温度は、通常、25℃から200℃、好ましくは50℃から100℃である。

[0102] (工程4)

本工程は、式(VII)で表される化合物を塩基の存在下又は非存在下においてハロゲン化し、式(VIII)で表される化合物を製造する工程である。

一般式(VIII)においてL₃で表される脱離基としては、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

本工程は、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、臭素、及び、ヨウ素などを用いて行うことが出来る。

溶媒としては、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、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の反応に支障のない適当な溶媒中で行うことが出来る。

使用しうる塩基として、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド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、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウム-tert-ブチレート等が挙げられる。

反応温度は、通常、0℃ないし100℃、好ましくは室温ないし還流温度である。

反応時間は、通常、10分ないし3日間、好ましくは30分ないし24時間である。

[0103] (工程5)

本工程は、一般式(VIII)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(IX)で表される化合物を製造する方法である。

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(VIII)で表される化合物1モルに対して、通常、等モル～過剰モルである。

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

反応温度は、通常、0℃から200℃、好ましくは70℃から120℃である。

反応時間は、通常、5分間から7日間、好ましくは1時間から24時間で

ある。

[0104] (工程6)

本工程は、構造式 (I X) で表される化合物から、酸性条件下で、構造式 (X) で表される化合物を製造する方法である。

酸としては塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、メタンスルホン酸、トシル酸等が挙げられる。酸の使用量は、構造式 (I X) で表される化合物 1 モルに対して、1 モルから過剰量、好ましくは 1 モルから 100 モルである。

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、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等あるいはそれらの混合物が用いられる。

反応温度は、通常、0℃から200℃、好ましくは25℃から80℃である。

反応時間は、通常、5分間から7日間、好ましくは1時間から24時間である。

[0105] (工程7)

本工程は、一般式 (X) で表される化合物を、3-キノリンボロン酸とカップリング反応させることにより、構造式 (X I I) で表される化合物を製造する方法である。

本工程は、通常公知の方法（例えば、Chemical Reviews, Vol. 95, p2457, 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。

3-キノリンボロン酸の使用量は、一般式 (X) で表される化合物1モルに対して、1から10モル用いることができ、好ましくは1から3モルである。

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（11）ジクロリド等）、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よい。

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（X）で表される化合物1モルに対して、通常0.0001から1モル、好ましくは0.01から0.5モル、リガンドの使用量は、一般式（X）で表される化合物1モルに対して、通常0.0001から4モル、好ましくは0.01から2モル、共触媒の使用量は、一般式（X）で表される化合物1モルに対して、通常0.0001から4モル、好ましくは0.01から2モルである。

塩基としては、例えば、有機アミン化合物（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等）、アルカリ金属塩（例、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、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム等）、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、カリウム-tert-ブトキシド等）等が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式（X）で表される化合物1モルに対して、通常0.1から10モル、好ましくは1から5モルである。

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、炭化水素系溶媒（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等）、ニトリル系溶媒（例、アセトニトリル等）、エーテル系溶媒（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）、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、ジメチルホル

ムアミド、ジメチルスルホキシド等）、水あるいはそれらの混合物等が挙げられる。

反応温度は、通常、0℃から200℃、好ましくは60℃から120℃である。

反応時間は、通常、5分間から7日間、好ましくは1時間から24時間である。

[0106] (工程8)

本工程は、式(XII)で表される化合物を式(XIII)で表される化合物と反応させて、式(XIV)で表される化合物を製造する工程である。

一般式(XIII)においてL₄で表される脱離基としては、水素原子又はアセチル基である。

本工程は、通常公知の方法（例えば、*Synthetic Communications*, Vol. 19, p561, 19895）に準じて行うことができ、例えば、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。

塩基としては、例えば、アルカリ金属塩（例、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、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム等）、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、カリウム-tert-ブトキシド等）等が挙げられる。

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、炭化水素系溶媒（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ニトリル系溶媒（例、アセトニトリル等）、エーテル系溶媒（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）、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等）、水あるいはそれらの混合物等が挙げられる。

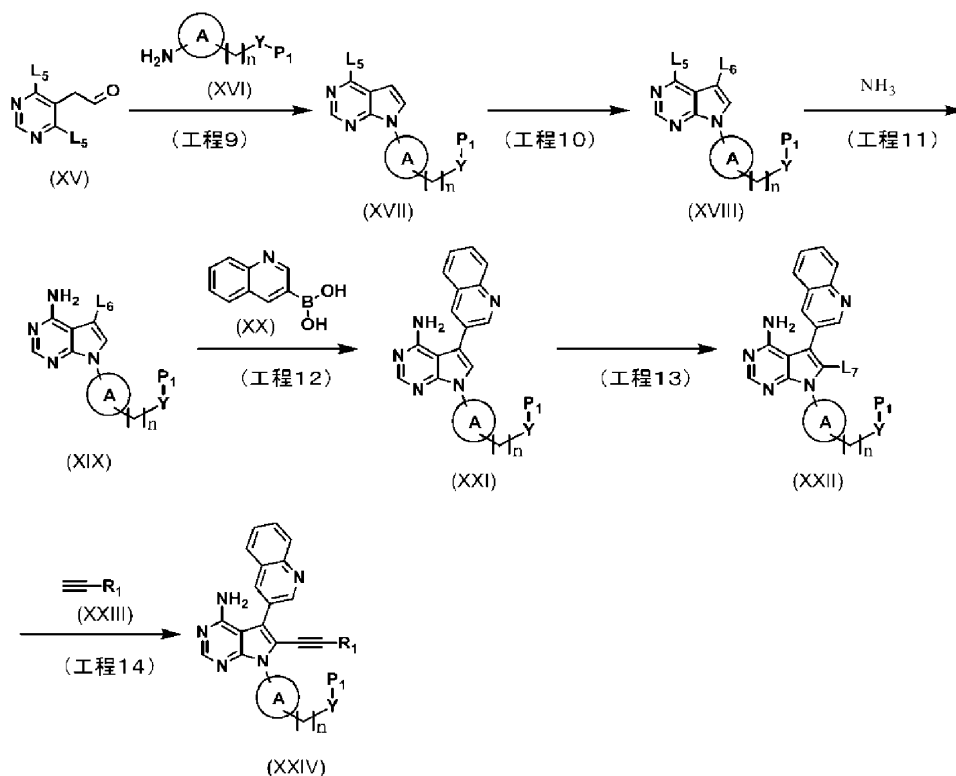
反応温度は、通常、-100℃から100℃、好ましくは-78℃から5

0℃である。

反応時間は、通常、5分間から7日間、好ましくは1時間から24時間である。

[0107] [製造法2]

[化8]



[式中、YはNH又はO、 P_1 は水素原子又はアミノ基の保護基、 L_5 、 L_6 及び L_7 は脱離基を示し、 R_1 、環A及びnは、前記と同義である。]

[0108] (工程9)

本工程は、一般式(XV)で表される化合物と、一般式(XVI)で表される化合物を塩基存在下において反応させて、一般式(XVII)で表される化合物を製造する方法である。

一般式(XV)において L_5 で表される脱離基としては、フッ素原子又は塩素原子である。一般式(XV)及び(XVI)で表される化合物は、市販品

、又は公知の方法に準じて製造することができる。

一般式 (X V I) で表される化合物は、一般式 (X 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 モル用いることができる。

本工程において用いられる塩基は、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン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、リン酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート等の無機塩基を使用することができる。

当該塩基の使用量は、通常、一般式 (X V) で表される化合物 1 モルに対して、1 モルから過剰モル、好ましくは 1 から 3 モルである。

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

反応温度は、通常、0℃から200℃、好ましくは50℃から120℃である。

反応時間は、通常、5 分間から7 日間、好ましくは30 分間から24 時間である。

[0109] (工程 10)

本工程は、式 (X V I I) で表される化合物を塩基の存在下又は非存在下においてハロゲン化し、式 (X V I I I) で表される化合物を製造する工程である。

一般式 (X V I I I) においてL₆で表される脱離基としては、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

本工程は、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、臭素、及び、ヨウ素などを用いて行うことが出来る

。

溶媒としては、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、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の反応に支障のない適当な溶媒中で行うことが出来る。

使用しうる塩基として、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド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、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウム-tert-ブチレート等が挙げられる。

反応温度は、通常、0℃ないし100℃、好ましくは室温ないし還流温度である。

反応時間は、通常、10分ないし3日間、好ましくは30分ないし24時間である。

[0110] (工程11)

本工程は、一般式(XV111)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(XIX)で表される化合物を製造する方法である。

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(XV111)で表される化合物1モルに対して、通常、等モル～過剰モルである。

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

反応温度は、通常、0℃から200℃、好ましくは70℃から120℃である。

反応時間は、通常、5分間から7日間、好ましくは1時間から24時間で

ある。

[0111] (工程 1 2)

本工程は、一般式 (X I X) で表される化合物を、3-キノリンボロン酸 (一般式 (X X)) とカップリング反応させることにより、構造式 (X X I) で表される化合物を製造する方法である。

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。

3-キノリンボロン酸の使用量は、一般式 (X I X) で表される化合物 1 モルに対して、1 から 10 モル用いることができ、好ましくは 1 から 3 モルである。

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 (I I) ジクロリド、クロロ (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-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I) 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よい。

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 (X I X) で表される化合物 1 モルに対して、通常 0.0001 から 1 モル、好ましくは 0.01 から 0.5 モル、リガンドの使用量は、一般式 (X I X) で表される化合物 1 モルに対して、通常 0.0001 から 4 モル、好ましくは 0.01 から 2 モル、共触媒の使用量は、一般式 (X I X) で表される化合物 1 モルに対して、通常 0.0001 から 4 モル、好ましくは 0.01 から 2 モルである。

塩基としては、例えば、有機アミン化合物（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等）、アルカリ金属塩（例、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、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム等）、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、カリウム-*tert*-ブトキシド等）等が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式（X I X）で表される化合物 1 モル対して、通常 0.1 から 10 モル、好ましくは 1 から 5 モルである。

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、炭化水素系溶媒（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等）、ニトリル系溶媒（例、アセトニトリル等）、エーテル系溶媒（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）、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等）、水あるいはそれらの混合物等が挙げられる。

反応温度は、通常、0℃から200℃、好ましくは60℃から120℃である。

反応時間は、通常、5分間から7日間、好ましくは1時間から24時間である。

[0112]（工程 13）

本工程は、式（X X I）で表される化合物を塩基の存在下又は非存在下においてハロゲン化し、式（X X I I）で表される化合物を製造する工程である。

一般式（X X I I）において L_7 で表される脱離基としては、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

本工程は、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-

ヨードスクシンイミド、臭素、及び、ヨウ素などを用いて行うことが出来る。

溶媒としては、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、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の反応に支障のない適当な溶媒中で行うことが出来る。

使用しうる塩基として、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド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、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウム-*tert*-ブチレート等が挙げられる。

反応温度は、通常、0℃ないし100℃、好ましくは室温ないし還流温度である。

反応時間は、通常、10分ないし3日間、好ましくは30分ないし24時間である。

[0113] (工程14)

本工程は、式(XXII)で表される化合物と式(XXIII)で表される化合物の菌頭反応により、式(XXIV)で表される化合物を製造する工程である。

菌頭反応の方法としては、通常公知の方法(例えば、Chemical Reviews, Vol. 107, p. 874 (2007))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、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。

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、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等)、銅触媒(例、臭化銅、ヨウ化銅等)

等が単独又は組み合わせて用いられる。

使用しうる遷移金属触媒の量は、式 (XXII) で表される化合物 1 モルに対して、0.001～1 モルの範囲内が適当である。

必要であればパラジウムのリガンドとして、トリフェニルホスフィン、トリ(2-フリル)ホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、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、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-tert-ブチルホスフィノ-3, 4, 5, 6-テトラメチル-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルなどを用いることができる。

使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなけ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、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

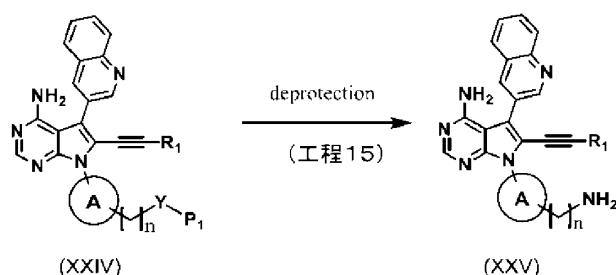
本工程には塩基として、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウム-tert-ブチラート等の無機塩基を使用することができる。

反応時間は、通常、5 分間から 7 日間、好ましくは 30 分間から 24 時間である。

反応温度は、通常、25℃から 200℃、好ましくは 30℃から 100℃である。

[0114] [製造法 3]

[化9]



[式中、YはNH、P₁はアミノ基の保護基を示し、環A、R₁及びnは、前記と同義である。]

[0115] (工程15)

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

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

保護基として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(XXIV)1モルに対して、好ましくは1~100モルである。

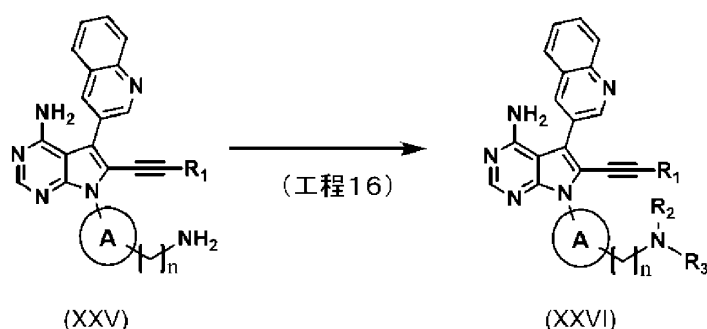
反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム等又はそれらの混合溶媒が用いられる。

反応温度は、通常、0℃から200℃、好ましくは0℃から80℃である。

反応時間は、通常、5分間から7日間、好ましくは1時間から48時間である。

[0116] [製造法4]

[化10]



[式中、環A、 R_1 、 R_2 、 R_3 及びnは、前記と同義である。]

[0117] (工程16)

本工程は、一般式(XXV)で表される化合物とカルボン酸あるいは酸ハロゲン化物、若しくは酸無水物、若しくはイソシアネート、若しくはイソチオシアネート、若しくはアミンとのアシル化反応により、一般式(XXVI)で表される本発明の化合物を製造する方法である。

上記アシル化試薬は一般式(XXV)で表される化合物1モルに対して、0.5～10モル、好ましくは1～3モル用いて行われる。なお、当該アシル化試薬は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

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、 $-78 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 70^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、5分～3日間、好ましくは5分～10時間である。

反応は、必要に応じて縮合剤を用いることができ、縮合剤としては、例えば、ジフェニルリン酸アジド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウ

ム塩、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドと1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの組み合わせ、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド、O-(7-アザベンゾトリアゾ-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルヘキサウロニウムヘキサフルオロホスフェート、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。

[0118] 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(XXV)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。

また本工程は、一般式(XXV)で表される化合物とハロゲン化アルキルを塩基存在下において反応させて、一般式(XXVI)で表される化合物を製造することもできる。

ハロゲン化アルキルは一般式(XXV)で表される化合物1モルに対して、0.5~10モル、好ましくは1~3モル用いて行われる。なお、当該ハロゲン化アルキルは、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

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。

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(XXV)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。

反応温度は、通常、-78~200℃、好ましくは50~100℃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。

また本工程は、一般式(XXV)で表される化合物とアルデヒド試薬を還元剤存在下、還元的アミノ化反応に伏すことにより、一般式(XXVI)で表される化合物を製造することもできる。

[0119] アルデヒド試薬は一般式(XXV)で表される化合物1モルに対して、0.5~10モル、好ましくは1~3モル用いて行われる。なお、当該アルデヒド試薬は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

還元剤としては、特に限定されないが、水素化金属錯体等、例えば0.1モルないし大過剰の水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシボロヒドリド等が挙げられる。

反応は必要に応じて添加剤を加えてもよく、酸、塩基、無機塩又は有機塩等、例えば0.01モルないし大過剰のトリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、塩酸、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、オルトチタン酸テトライソプロピル、塩化亜鉛等が挙げ

られる。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、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、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール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0～60℃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] 本発明の化合物が、光学異性体、立体異性体、回轉異性体、互変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の化合物に包含される。例えば、本発明の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、ラセミ体及びラセミ体から分割された光学異性体も本発明の化合物に包含される。

本発明の化合物の塩とは、薬学的に許容可能な塩を意味し、塩基付加塩又は酸付加塩を挙げることができる。

[0121] 本発明の化合物又はその塩は、アモルファスであっても、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の化合物又はその塩に包含される。結晶は、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。本発明の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、いずれも本発明の化合物又はその塩に包含される。同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識された化合物も、本発明の化合物又はその塩に包含される。

[0122] 本発明の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に許容可能な担体を配合し、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

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。

本発明の一実施形態は、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む抗腫瘍剤を提供する。本発明の一実施形態において、抗腫瘍剤は経口投与用の抗腫瘍剤である。また、本発明の一実施形態は、腫瘍の予防及び/又は治療方法であって、それを必要とする対象に、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の有効量を投与することを含む方法を提供する。また、本発明の一実施形態は、腫瘍の予防及び/又は治療方法であって、それを必要とする対象に、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の有効量を経口投与することを含む方法を提供する。また、本発明の一実施形態は、抗腫瘍剤を製造するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。また、本発明の一実施形態は、経口投与用の抗腫瘍剤を製造するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。また、本発明の一実施形態は、腫瘍の予防及び/又は治療に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。また、本発明の一実施形態は、経口投与して腫瘍の予防及び/又は治療に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0123] 本明細書において、本発明の化合物の「有効量」という用語は、対象の生物学的または医学的応答、例えば、酵素やタンパク質活性の減少もしくは阻害を引き起こし、または症状を改善し、状態を緩和し、疾患の進行を遅くもしくは遅延させ、または疾患を予防する、などの、本発明の化合物の量（治療有効量）を指す。

本明細書において、「対象」という用語は、哺乳動物および非哺乳動物を包含する。哺乳動物の例としては、限定されないが、ヒト、チンパンジー、類人猿、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、モルモット、ハリネズミ、カンガルー、モグラ、イノシシ、クマ、トラ、ライオンなどが挙げられる。非哺乳動物の例としては、限定されないが、鳥類、魚類、は虫類などが挙げられる。一実施形態において、対象はヒトであり、本明細書で開示される症状、状態、または疾患のための処

置を必要とすると診断されたヒトであってもよい。

- [0124] 本発明の一形態は、本発明の化合物又はその塩を含む医薬組成物が提供される。本発明の一実施形態の医薬組成物は、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む。また、本発明の一実施形態は、医薬組成物を製造するための本発明の化合物又はその塩の使用が提供される。本発明の別の実施形態は、医薬として使用するための本発明の化合物又はその塩が提供される。
- [0125] 本発明の化合物 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に許容可能な担体を配合し、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。
- [0126] 薬学的に許容可能な担体としては、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、コーティング剤、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、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。
- [0127] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明の化合物に賦形剤、必要に応じて、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。
- 注射剤を調製する場合は、本発明の化合物に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。
- [0128] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明の化合物の量は、これを適用すべき対象の症状、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0.01～5

00mg、坐剤では1～1000mgとするのが好ましい。

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、対象の症状、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、本発明の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とすればよい。

[0129] 本発明の対象となる腫瘍は特に制限はされないが、例えば、頭頸部癌、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、大腸癌（結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌等）等）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫（胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、清掃中皮腫等））、乳癌、生殖器癌（卵巣癌、外陰部癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌等）等）、泌尿器癌（腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、尿路上皮癌、腎盂癌、尿道癌等）、造血器腫瘍（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等）、骨・軟部腫瘍、横紋筋肉腫、皮膚癌、脳腫瘍、悪性神経鞘腫、神経内分泌腫瘍、甲状腺癌等が挙げられる。好ましくは、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、脳腫瘍であり、特に好ましくは肺癌である。なお、ここで癌には、原発巣のみならず、他の臓器（肝臓など）に転移した癌を含む。更に、本発明の化合物又はその塩は、変異型EGFRに対する優れた阻害活性を有している。そのような変異型EGFRの例として、薬剤耐性変異型EGFRや高感受性変異型EGFRがあげられる。そのため、本発明の化合物又はその塩は、変異型EGFRを有する前述の悪性腫瘍に対しても、抗腫瘍剤として有用である。

[0130] 本発明の一態様による化合物又はその塩は、優れたEGFR阻害活性を有する。中でもEGFR（De119/C797S）、EGFR（L858R/C797S）、EGFR（De119/T790M/C797S）やEGFR（L858R/T790M/C797S）に対して優れた阻害活性を有し、抗腫瘍剤として有用である。また、変異型EGFRに対する優れた選択性を有しており、野生型EGFRや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。

[0131] 本明細書において「野生型EGFR」とは、例えば、GenBankアクセッション番号：NP_005219.2のアミノ酸配列で示される。

本明細書において「エクソン19」とは、野生型EGFR（例えば、GenBankアクセッション番号：NP_005219.2）のアミノ酸配列における729－823の領域を示す。

[0132] 本明細書において「Deletion」とは、野生型EGFRのエクソン19領域において1つ以上のアミノ酸を欠失した変異を示す。当該領域の欠失に加えて1又は複数の任意のアミノ酸が挿入された変異も包含する。エクソン19欠失変異としては、エクソン19領域の746番グルタミン酸から750番アラニンの5アミノ酸が欠失した変異（Deletion 746－A750（又はd746－750とも称す））、エクソン19領域の747番ロイシンから753番プロリンの7アミノ酸が欠失後にセリンが挿入された変異（Deletion 747－P753 insertion S）、エクソン19領域の747番ロイシンから751番トレオニンの5アミノ酸が欠失した変異（Deletion L747－T751）、エクソン19領域の747番ロイシンから750番アラニンの4アミノ酸が欠失後にプロリンが挿入された変異（Deletion 747－A750 insertion P）等を示す。好ましくは、エクソン19領域の746番グルタミン酸から750番アラニンの5アミノ酸が欠失した変異（Deletion 746－A750）が挙げられる。

[0133] 以下に実施例及び試験例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

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、及び、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、照光サイエンティフィック社製、又は、バイオタージ社製プレパックドカラムを用いた。

逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィーは下記条件にて実施した。インジェクション量とグラディエントは適宜設定して実施した。

カラム：OSAKA SODA製CAPCELL PAK C18 MGII, 30×50mm, 5 μ m

UV検出：254nm

カラム流速：40mL/min

移動相：水／アセトニトリル（0.1%ギ酸）

インジェクション量：0.1–1.0mL

グラディエント 水／アセトニトリル 10%→90%（7分）

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）、AVANCE NEO（400MHz；ブルカー）、AVANCE III HD（500MHz；ブルカー）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。

またLCMSスペクトルはWaters社製SQDを用いて下記2つの条件にて測定し、[M+H]⁺値を示した。

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：1 μ L

カラム：Acquity BEH、2.1×50mm、1.7 μ m

グラディエント：

Time (min) 水／アセトニトリル（0.1%ギ酸）

0 95 5

0.1 95 5

2.1 5 95

3. 0 STOP

略号の意味を以下に示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

t : トリプレット

q : カルテット

dd : ダブルダブルレット

m : マルチプレット

br : ブロード

brs : ブロードシングレット

DMSO-d6 : 重ジメチルスルホキシド

CDCl3 : 重クロロホルム

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

DME : 1, 2-ジメトキシエタン

DMSO : ジメチルスルホキシド

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

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン

TBAF : テトラブチルアンモニウムフルオリド

NMP : N-メチルピロリジン-2-オン

DMPU : N, N-ジメチルプロピレン尿素

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

HOBT : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

NBS : N-ブロモスクシンイミド

[0134] [製造例 1]

7-(4-アミノビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチ
ニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジ
ン-4-アミンの製造

(工程 1)

4, 6-ジクロロ-5-ヨードピリミジン (0.38 g)、tert-ブチル (4-アミノビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル) カーバメート (0.30 g)、DIPEA (0.69 ml)、THF (3 ml) の混合物を 70℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、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にて精製し、tert-ブチル (4-((6-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル) アミノ) ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル) カーバメート (製造例 (1-1)) を得た。

[0135] (工程 2)

製造例 (1-1) の化合物 (390 mg)、トリ (2-フリル) ホスフィン (39 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (38 mg)、ヨウ化銅 (I) (32 mg)、プロパルギルアルデヒドジエチルアセタール (0.24 ml)、DIPEA (0.22 ml)、DMF (5.9 ml) の混合物を 70℃にて 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル (4-((6-クロロ-5-(3, 3-ジエトキシプロピン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル) カーバメート (製造例 (1-2)) を得た。

[0136] (工程 3)

製造例 (1-2) の化合物 (325 mg)、TBAF (THF 溶液、1 M、0.7 ml)、THF (3.5 ml) の混合物を 70℃にて 1 時間攪拌し

た。反応混合物を室温まで冷却後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(4-(4-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメート(製造例(1-3))を得た。

[0137] (工程4)

製造例(1-3)の化合物(329mg)、DMF(3.3ml)の混合物に、室温にてNBS(72mg)を加え、1時間攪拌した。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル(4-(5-ブromo-4-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメート(製造例(1-4))を得た。

[0138] (工程5)

製造例(1-4)の化合物(358mg)、DME(2ml)、アンモニア水(2ml)の混合物を耐圧反応容器に入れ、90℃にて12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を濃縮した。得られた残渣にTHF(1.8ml)、酢酸(1.8ml)、水(0.4ml)を加え、45℃にて16時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル(4-(4-アミノ-5-ブromo-6-ホルミル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメート(製造例(1-5))を得た。

[0139] (工程6)

製造例(1-5)の化合物(4.1g)、3-キノリンボロン酸(1.8

g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(460 mg)、炭酸ナトリウム(2.1 g)、DME(4 ml)、水(21 ml)の混合物を窒素雰囲気下で2時間加熱環流した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル(4-(4-アミノ-6-ホルミル-5-(キノリン-3-イル))-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメート(製造例(1-6))を得た。

[0140] (工程7)

製造例(1-6)の化合物(3.9 g)、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(4.8 ml)、炭酸カリウム(3.3 g)、メタノール(60 ml)の混合物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメート(製造例(1-7))を得た。

[0141] (工程8)

製造例(1-7)の化合物のジクロロメタン(40 ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(40 ml)を加え、室温にて10分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物(7-(4-アミノピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン)を得た。

[0142] [製造例 2]

7-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-6-エチ
ニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジ
ン-4-アミンの製造

製造例 1 の工程 1 で用いた *tert*-ブチル (4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメートの代わりに、*tert*-ブチル (4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カーバメートを用いる以外は、製造例 1 (工程 1-8) と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物 (7-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン) を得た。

[0143] [製造例 3]

tert-ブチル (4-(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)ビシクロ[2
.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメートの製造

(工程 1)

2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)アセトアルデヒド (4.6 g)、*tert*-ブチル (4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメート (5.0 g)、DIPEA (7.7 ml)、アセトニトリル (50 ml) の混合物を 100℃にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濃縮した。酢酸エチル (50 ml) と水 (10 ml) で希釈後、不溶物を濾過した。有機層を飽和食塩水塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することで粗 *tert*-ブチル (4-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメート (製造例 (3-1)) を得た。

[0144] (工程 2)

製造例 (3-1) の化合物の NMP (50 ml) 溶液に、0℃にて NBS

(4.3 g)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(5 ml)と水(100 ml)を徐々に加え、10分間攪拌した。生じた固体を濾取し、水で洗浄することでtert-ブチル(4-(5-ブロモ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメート(製造例(3-2))を得た。

[0145] (工程3)

製造例(3-2)の化合物(11.1 g)、DME(110 ml)、アンモニア水(55 ml)の混合物を耐圧反応容器に入れ、100℃にて16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水(150 ml)を加え、30分間攪拌した。生じた固体を濾取し、水で洗浄することでtert-ブチル(4-(4-アミノ-5-ブロモ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメート(製造例(3-3))を得た。

[0146] (工程4)

製造例(3-3)の化合物(4.3 g)、3-キノリンボロン酸(2.1 g)、クロロ(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-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(240 mg)、炭酸ナトリウム(2.2 g)、THF(44 ml)、水(22 ml)の混合物を窒素雰囲気下で2時間加熱環流した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(44 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、終夜攪拌した。有機層を分離後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をアセトニトリル(25 ml)に懸濁させ5時間加熱環流し、0℃に冷却した。固体を濾取し、アセトニトリルで洗浄することでtert-ブチル(4-(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

) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル) カーバメート (製造例 (3-4)) を得た。

[0147] (工程5)

製造例 (3-4) の化合物 (60 mg) の THF (2 ml) 溶液に、0℃にて NBS (25 mg) を加え、15 分間撹拌した。反応混合物に 5% 亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで tert-ブチル (4-(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) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル) カーバメート (製造例 (3-5)) を得た。

[0148] [実施例1]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル) ベンズアミド

製造例1で得られる 7-(4-アミノビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (10 mg) の THF (1 ml) 溶液に DIPEA (0.013 ml) を加え、ベンゾイルクロリド (0.006 ml) を加えた。室温で30分間撹拌後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0149] [実施例2]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル) ピリミジン-5-カルボキサミド

製造例1で得られる 7-(4-アミノビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-

1-イル) - 6-エチニル-5-(キノリン-3-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (7 mg) の THF (1 ml) 溶液に DIPEA (0.013 ml)、ピリミジン-5-カルボン酸 (24 mg) を加え、HATU (10 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣を逆相分取HPLC (水: アセトニトリル (0.1%ギ酸)) にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0150] [実施例3]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) プリダジン-4-カルボキサミド

製造例1で得られる7-(4-アミノビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) - 6-エチニル-5-(キノリン-3-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (7 mg) の THF (1 ml) 溶液に DIPEA (0.013 ml)、プリダジン-4-カルボン酸 (24 mg) を加え、HATU (10 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0151] [実施例4]

2-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) アミノ) アセトニトリル

製造例1で得られる7-(4-アミノビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) - 6-エチニル-5-(キノリン-3-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (10 mg) の THF (1 ml)、アセトニトリル (1 ml) の混合溶液に DIPEA (0.013 ml)、ブROMOアセトニトリル (0.003 ml) を加えた。室温にて1時間、50℃にて終夜攪拌し、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0152] [実施例 5]

4 - (4 - (4 - アミノ - 6 - エチニル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7
H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン - 1 - イル) - 1 - メチルピペラジン - 2 - オン

(工程 1) 製造例 1 で得られる 7 - (4 - アミノビシクロ [2, 2, 1] ヘ
プタン - 1 - イル) - 6 - エチニル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7 H -
ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (20 mg) のジクロロメタ
ン (0.5 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.011 ml)、ブromo酢酸
メチル (0.005 ml) を加え、室温で終夜攪拌後、反応混合物に水を加
え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過、
ろ液を濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー
にて精製し、メチル (4 - (4 - アミノ - 6 - エチニル - 5 - (キノリン
- 3 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ビシク
ロ [2, 2, 1] ヘプタン - 1 - イル) グリシネートを得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られたメチル (4 - (4 - アミノ - 6 - エチニル
- 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン -
7 - イル) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 1 - イル) グリシネートのメ
タノール (0.2 ml) 溶液に、tert - ブチルメチル (2 - オキソエチ
ル) カーバメート (0.01 ml) を加え、攪拌下、0.5 M シアノ水素化
ホウ素ナトリウム - 0.25 M 塩化亜鉛メタノール溶液 (0.3 ml) を加
え、60℃で終夜攪拌した。反応混合物に再び 0.5 M シアノ水素化ホウ素
ナトリウム - 0.25 M 塩化亜鉛メタノール溶液 (0.3 ml) を加え、さ
らに 1 日攪拌した。室温まで冷却後、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加
え、3 日間攪拌した。反応混合物を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥
後、濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー
にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0153] [実施例 6]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.2]
オクタン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミ
ド

実施例1で用いた7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンとベンゾイルクロリドの代わりに、7-(1-アミノ-4-ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンと1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドをそれぞれ用いる以外は、実施例1と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0154] [実施例7]

4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピ
ロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタ
ン-1-オール

製造例1(工程1)で用いたtert-ブチル(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カーバメートの代わりに、4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-オールを用いる以外は、製造例1(工程1-7)と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0155] [実施例8]

6-エチニル-7-(4-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ビシク
ロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(キノリン-3-イル)-7
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

製造例2で得られる7-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(10mg)のTHF(0.5ml)溶液に炭酸カリウム(17mg)、DIPEA(0.02ml)、3-(ク

ロロメチル)ピリジン塩酸塩(20mg)を加えた。反応混合物を80℃にて2日間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0156] [実施例9]

6-エチニル-7-(4-モルホリノビスクロ[2,2,1]ヘプタン-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

7-(4-アミノビスクロ[2,2,1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(40mg)、DIPEA(0.11ml)、1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)エタン(0.26ml)、DMF(5ml)の混合物を80℃で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、上記表題化合物を得た。

[0157] [実施例10]

(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2,2,1]ヘプタン-1-イル)メタノール

製造例1(工程1)で用いたtert-ブチル(4-アミノビスクロ[2,2,1]ヘプタン-1-イル)カーバメートの代わりに、(4-アミノビスクロ[2,2,1]ヘプタン-1-イル)メタノールを用いる以外は、製造例1(工程1-7)と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0158] [実施例11]

7-(4-(ジメチルアミノ)ビスクロ[2,2,1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

製造例 1 で得られる 7- (4-アミノビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル) -6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (10 mg) のメタノール (0.5 ml)、THF (0.5 ml) 混合溶液に 37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.01 ml) を加え、別途調整した 0.5 M シアノ水素化ホウ素ナトリウム - 0.25 M 塩化亜鉛メタノール溶液 (0.1 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0159] [実施例 12]

エチル (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル) カーバメート

実施例 1 で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、クロロギ酸エチルを用いる以外は、実施例 1 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0160] [実施例 13]

N- ((4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル) メチル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

(工程 1) 実施例 10 で得られる (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル) メタノール (200 mg) のジクロロメタン (4.9 ml)、THF (4.9 ml) の混合溶液に氷浴下メタンスルホニルクロリド (0.076 ml)、トリエチルアミン (0.272 ml) を加えた。室温にて 1.5 時間攪拌し、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

にて精製し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メチルメタンスルホネートを得た。

(工程2) (4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メチルメタンスルホネート(139mg)、アジ化ナトリウム(55mg)、DMSO(5.7ml)の混合溶液を80℃で24時間攪拌した後、60℃で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、濾過、残渣を水で洗浄した。得られた残渣のTHF溶液(5.6ml)にトリフェニルホスフィン(0.089mg)を加え、40℃にて終夜攪拌した。反応混合物に水(0.10ml)を加え、40℃にて6時間攪拌し、反応混合物を濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、7-(4-(アミノメチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンを得た。

(工程3) 7-(4-(アミノメチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(5mg)、1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.7mg)、HATU(6.9mg)のDMSO溶液(0.5ml)にDIPEA(0.0064ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を逆相HPLCにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0161] [実施例14]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メチル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

実施例 13 (工程 3) で用いた 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに、5-メチルピラジン-2-カルボン酸を用いる以外は、実施例 13 (工程 3) と同様の方法を行うことにより上記表題化合物を得た。

[0162] [実施例 15]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-クロロピラジン-2-カルボキサミド

製造例 1 で得られる 7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (5 mg) の DMF (1 ml) 溶液に DIPEA (0.004 ml)、5-クロロピラジン-2-カルボン酸 (5 mg) を加え、WSC (4 mg) と HOBt (3 mg) を加えた。50℃にて 2 時間攪拌後、反応混合物を逆相分取 HPLC (水: アセトニトリル (0.1%ギ酸)) にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0163] [実施例 16]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

製造例 1 で得られる 7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (4 mg) の THF (1 ml) 溶液に、DMF (0.05 ml) と DIPEA (0.006 ml)、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (1.7 mg) を加え、HATU (6 mg) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0164] [実施例 17]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2,2,1]
ヘプタン-1-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-
5-カルボキサミド

実施例 2 で用いた THF の代わりに DMSO を、ピリミジン-5-カルボ
ン酸の代わりに、1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カ
ルボン酸をそれぞれ用いる以外は、実施例 2 と同様の方法を行うことにより
、上記表題化合物を得た。

[0165] [実施例 18]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2,2,1]
ヘプタン-1-イル)-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド

実施例 17 で用いた 1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5
-カルボン酸の代わりに 1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸を用
いる以外は、実施例 17 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を
得た。

[0166] [実施例 19]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2,2,1]
ヘプタン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-3-カルボキサミド

実施例 13 (工程 3) で用いた 7-(4-(アミノメチル)ビスクロ[2
、2、1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イ
ル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの代わりに、7
-(4-アミノビスクロ[2,2,1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニ
ル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン
-4-アミンを、5-メチルピラジン-2-カルボン酸の代わりに、1,2
、4-トリアジン-3-カルボン酸ナトリウムを用いる以外は、実施例 13

(工程3)と同様の方法を行うことにより上記表題化合物を得た。

[0167] [実施例20]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-1-イル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カル
ボキサミド

実施例17で用いた1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いる以外は、実施例17と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0168] [実施例21]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-1-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

製造例1で得られる7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(9.5mg)のDMF(0.4ml)溶液にカルボニルジイミダゾール(8mg)を加え、室温で1時間攪拌した。ピラゾール(5mg)を加え、室温で終夜攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0169] [実施例22]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-1-イル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-
カルボキサミド

実施例17で用いた1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5

ーカルボン酸の代わりに1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-
ーカルボン酸を用いる以外は、実施例17と同様の方法を行うことにより、
上記表題化合物を得た。

[0170] [実施例23]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2. 2. 1]
ヘプタン-1-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサ
ミド

実施例17で用いた1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-
ーカルボン酸の代わりに1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸
を用いる以外は、実施例17と同様の方法を行うことにより、上記表題化
合物を得た。

[0171] [実施例24]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2. 2. 1]
ヘプタン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミ
ド

実施例1で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、1-メチル-1H-ピ
ラゾール-5-カルボニルクロリドを用いる以外は、実施例1と同様の方法
を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0172] [実施例25]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2. 2. 1]
ヘプタン-1-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミ
ジン-5-カルボキサミド

実施例17で用いた1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-
ーカルボン酸の代わりに1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミ
ジン-5-カルボン酸を用いる以外は、実施例17と同様の方法を行うこと

により、上記表題化合物を得た。

[0173] [実施例 26]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2,2,1]-
ヘプタン-1-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサ
ミド

実施例 17 で用いた 1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに 1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いる以外は、実施例 17 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0174] [実施例 27]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2,2,1]-
ヘプタン-1-イル)-2,2-ジフルオロアセトアミド

7-(4-アミノビスクロ[2,2,1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (25 mg) のジクロロメタン溶液 (2 ml) に、氷浴下にて 2,2-ジフルオロ酢酸無水物 (0.0079 ml) のジクロロメタン溶液 (0.5 ml) を加え、氷浴下にて 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0175] [実施例 28]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビスクロ[2,2,1]-
ヘプタン-1-イル)-2-メトキシアセトアミド

実施例 13 (工程 3) で用いた 7-(4-(アミノメチル)ビスクロ[2,2,1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの代わりに、7-(4-アミノビスクロ[2,2,1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル

ルー5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンを、5-メチルピラジン-2-カルボン酸の代わりに、2-メトキシ酢酸を用いる以外は、実施例13(工程3)と同様の方法を行うことにより上記表題化合物を得た。

[0176] [実施例29]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-3-(フルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

(工程1) カリウム *tert*-ブトキシド (6.1 g) の THF (50 ml) 懸濁溶液に 2-アセチルフラン (3.0 g)、シュウ酸ジエチル (8.0 g) の 1,2-ジメトキシエタン (50 ml) 混合溶液を加えた。室温で2時間攪拌後、溶媒を減圧流去し 1M 塩酸 (20 ml) を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を水で洗浄し、濃縮することで 4-(フラン-2-イル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルを得た。

(工程2) 工程1で得られた 4-(フラン-2-イル)-2,4-ジオキソブタン酸エチル (2.4 g) の 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (25 ml) 溶液に、メチルヒドラジン (1.1 ml) を加え室温にて攪拌した。反応終了後、濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-(フラン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルを得た。

(工程3) リチウム水素化アルミニウム (0.5 g) の THF (10 ml) 懸濁溶液に、5-(フラン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.5 g) を氷浴下加えた。反応液を 60°C で攪拌し、反応終了後室温に冷却して、硫酸ナトリウム飽和水溶液 (5 ml) を加えた。残渣を濾過し、溶液を濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで (5-(フラン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノールを得た。

(工程4) 5-(フラン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール(0.16g)のジクロロメタン(2ml)溶液にビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートフルオリド(0.34ml)を氷浴下加えた。室温にて1時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(1ml)を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水で洗浄した。有機層を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで3-(フルオロメチル)-5-(フラン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾールを得た。

(工程5) 3-(フルオロメチル)-5-(フラン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(62mg)のアセトニトリル(2ml)、四塩化炭素(2ml)、水(3ml)の混合溶液に過ヨウ素酸ナトリウム(0.73g)と塩化ルテニウム(III)水和物(5mg)を加えて室温にて攪拌した。反応終了後、残渣を濾過し濾液を濃縮することで5-(フルオロメチル)-2-メチル-ピラゾール-3-カルボン酸を得た。

(工程6) 製造例1で得られる7-(4-アミノピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(5mg)のTHF(2ml)溶液に、DMF(0.02ml)とDIPEA(0.007ml)、5-(フルオロメチル)-2-メチル-ピラゾール-3-カルボン酸(2.0mg)を加え、HATU(7mg)を加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0177] [実施例30]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-4-(メチルスルホニル)ピコリンアミド

(工程1) メチル4-クロロピコリン酸(343mg)、メタンサルフィン酸ナトリウム(204mg)、塩化銅(II)(19.8mg)、キノリン(

26 mg)、NMP (3 ml) の混合物を、マイクロウェーブ照射下、140℃にて5.5時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(メチルスルホニル)ピコリン酸メチルを得た。

(工程2) 4-(メチルスルホニル)ピコリン酸メチル (113 mg) のTHF溶液 (1.3 ml) に、0.2 N水酸化ナトリウム水溶液 (2.6 ml) を加え、室温にて30分撹拌した。反応混合物を濃縮し、4-(メチルスルホニル)ピコリン酸ナトリウムを得た。

(工程3) 実施例13 (工程3) で用いた7-(4-(アミノメチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの代わりに、7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンを、5-メチルピラジン-2-カルボン酸の代わりに、4-(メチルスルホニル)ピコリン酸ナトリウムを用いる以外は、実施例13 (工程3) と同様の方法を行うことにより上記表題化合物を得た。

[0178] [実施例31]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-4-メトキシニコチンアミド

実施例29で用いた5-(フルオロメチル)-2-メチルピラゾール-3-カルボン酸の代わりに4-メトキシニコチン酸を用いる以外は、実施例29 (工程6) と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0179] [実施例32]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-(ジメチルアミノ)ピラジン-2-カルボキサ

ミド

実施例 17 で用いた 1- (2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに 5- (ジメチルアミノ) ピラジン-2-カルボン酸を用いる以外は、実施例 17 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0180] [実施例 33]

N- (4- (4-アミノ-6- (プロピン-1-イル)-5- (キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

(工程 1) 製造例 3 で得られる *tert*-ブチル (4- (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) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) カーバメート (40 mg) の DMSO (2 ml) 溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロライド (10 mg)、ヨウ化銅 (I) (6 mg)、DIPEA (0.02 ml)、プロピン DMF 溶液 (1M、0.15 ml) を加え、窒素雰囲気下、80℃にて終夜攪拌した。反応混合物を逆相分取 HPLC (水: アセトニトリル (0.1% ギ酸)) にて精製し、*tert*-ブチル (4- (4-アミノ-6- (プロピン-1-イル)-5- (キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) カーバメートを得た。

(工程 2) 製造例 1 (工程 8) で用いた *tert*-ブチル (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) カーバメートの代わりに上記工程 1 で得られた *tert*-ブチル (4- (4-アミノ-6- (プロピン-1-イル)-5- (キノリン-3-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) カーバメートを用いる以外は製造例 1 (工程 8) と同

様の方法を行うことにより、7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-(プロピン-1-イル)-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンを得た。

(工程3) 実施例15で用いた7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンと5-クロロピラジン-2-カルボン酸の代わりに上記工程2で得られた7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-(プロピン-1-イル)-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンと1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いる以外は、実施例15と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0181] [実施例34]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-シアニコチンアミド

製造例1で得られる7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(5mg)のDMF(1ml)溶液にDIPEA(0.004ml)、5-シアノピリジン-3-カルボン酸(5mg)を加え、WSC(4mg)とHOBt(3mg)を加えた。50℃にて2時間攪拌後、反応混合物を逆相分取HPLC(水:アセトニトリル(0.1%ギ酸))にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0182] [実施例35]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-フルオロニコチンアミド

製造例1で得られる7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[

2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (5 mg) の DMSO (1 ml) 溶液に DIPEA (0.004 ml)、5-フルオロピリジン-3-カルボン酸 (5 mg) を加え、WSC (4 mg) と HOBt (3 mg) を加えた。50 °C にて 1 時間攪拌後、反応混合物を逆相分取 HPLC (水 : アセトニトリル (0.1 % ギ酸)) にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0183] [実施例 36]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7-
H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-1-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-
カルボキサミド

実施例 17 で用いた 1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに 5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸リチウムを用いる以外は、実施例 17 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0184] [実施例 37]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7-
H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-1-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

実施例 29 で用いた 5-(フルオロメチル)-2-メチルピラゾール-3-カルボン酸の代わりに 5-メチルピラジン-2-カルボン酸を用いる以外は、実施例 29 (工程 6) と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0185] [実施例 38]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7-
H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-1-イル)-6-(フルオロメトキシ)ピラジン-2-カルボキ
サミド

(工程 1) 6-ブロモピラジン-2-オール (221 mg)、4-メチルベ

ンゼンスルホン酸フルオロメチル（200 mg）、炭酸セシウム（383 mg）、DMPU（1.6 ml）の混合物を、70℃にて4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ブロモ-6-（フルオロメトキシ）ピラジンを得た。

（工程2）2-ブロモ-6-（フルオロメトキシ）ピラジン（179 mg）のDMA（1.5 ml）とメタノール（3 ml）の混合溶液を耐圧管に入れ、酢酸ナトリウム（124 mg）と[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（28 mg）を加え、一酸化炭素雰囲気下、50℃にて18時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-（フルオロメトキシ）ピラジン-2-カルボン酸メチルを得た。

（工程3）実施例30（工程2）で用いた4-（メチルスルホニル）ピコリン酸メチルの代わりに、6-（フルオロメトキシ）ピラジン-2-カルボン酸メチルを用いる以外は、実施例30（工程2）と同様の方法を行うことにより6-（フルオロメトキシ）ピラジン-2-カルボン酸ナトリウムを得た。

（工程4）実施例13（工程3）で用いた7-（4-（アミノメチル）ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル）-6-エチニル-5-（キノリン-3-イル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの代わりに、7-（4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル）-6-エチニル-5-（キノリン-3-イル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンを、5-メチルピラジン-2-カルボン酸の代わりに、6-（フルオロメトキシ）ピラジン-2-カルボン酸ナトリウムを用いる

以外は、実施例 13（工程 3）と同様の方法を行うことにより上記表題化合物を得た。

[0186] [実施例 39]

N-（4-（4-アミノ-6-エチニル-5-（キノリン-3-イル）-7
H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）ビシクロ[2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル）アセトアミド

実施例 1 で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、無水酢酸を用いる以外は、実施例 1 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0187] [実施例 40]

7-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）ビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン
-1-イル）-6-エチニル-5-（キノリン-3-イル）-7H-ピロロ
[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン

（工程 1）実施例 10 で得られる（4-（4-アミノ-6-エチニル-5-（キノリン-3-イル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）ビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン-1-イル）メタノール（30 mg）、デスーマーチンペルヨージナン（47 mg）、ジクロロメタン（2.9 ml）の混合物を、室温にて 10 分間攪拌した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-（4-アミノ-6-エチニル-5-（キノリン-3-イル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）ビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン-1-カルバルデヒドを得た。

（工程 2）4-（4-アミノ-6-エチニル-5-（キノリン-3-イル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）ビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン-1-カルバルデヒド（5 mg）のメタノール溶液（0.5 ml）に 2 M ジメチルアミン THF 溶液（0.012 ml）を加えた。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌した後、0.5 M シアノ水素化ホウ素ナトリウ

ムー 0.25 M 塩化亜鉛メタノール溶液 (0.07 ml) を加えた。反応混合物を 40℃ にて 30 分間攪拌した後、反応混合物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、濃縮した。得られた残渣を逆相 HPLC にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0188] [実施例 4 1]

N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル) フラン-2-カルボキサミド

実施例 1 で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、2-フランカルボニルクロリドを用いる以外は、実施例 1 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0189] [実施例 4 2]

N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-カルボキサミ
ド

実施例 17 で用いた 1- (2-メトキシエチル) -1 H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりにイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-カルボン酸を用いる以外は、実施例 17 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0190] [実施例 4 3]

N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル) イソニコチンアミド

製造例 1 で得られる 7- (4-アミノビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル) -6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (9 mg) の THF (0.5 ml) 溶液に DIPEA (0.008 ml)、イソニコチン酸 (42 mg) を加え、

HATU (13 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、ジクロロメタン (0.5 ml) を加え、終夜攪拌した後反応混合物を濃縮した。得られた残渣を逆相分取HPLC (水: アセトニトリル (0.1% 酢酸)) にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0191] [実施例44]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-1-イル)イソキサゾール-5-カルボキサミド

実施例1で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、イソキサゾール-5-カルボニルクロリドを用いる以外は、実施例1と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0192] [実施例45]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-1-イル)ニコチンアミド

実施例43で用いたイソニコチン酸の代わりに、ニコチン酸を用いる以外は、実施例43と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0193] [実施例46]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-1-イル)オキサゾール-2-カルボキサミド

実施例17で用いた1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりにオキサゾール-2-カルボン酸を用いる以外は、実施例17と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0194] [実施例47]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-1-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド

実施例 17 で用いた 1- (2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりにオキサゾール-5-カルボン酸を用いる以外は、実施例 17 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0195] [実施例 48]

N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミド

実施例 2 で用いたピリミジン-5-カルボン酸の代わりに、2-ピラジンカルボン酸を用いる以外は、実施例 2 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0196] [実施例 49]

N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル) ピリダジン-3-カルボキサミド

実施例 17 で用いた 1- (2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりにピリダジン-3-カルボン酸を用いる以外は、実施例 17 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0197] [実施例 50]

1- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル)-3-エチルウレア

実施例 1 で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、エチルイソシアネートを用いる以外は、実施例 1 と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0198] [実施例 51]

N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル) ピリミジン-2-カルボキサミド

7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(10mg)、ピリミジン-2-カルボン酸(2.5mg)、HATU(14.5mg)、DIPEA(0.013ml)のTHF(1ml)とDMF(0.01ml)の混合溶液を室温にて3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0199] [実施例52]

1-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-3-エチルチオウレア

実施例1で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、エチルイソチオシアネートを用いる以外は、実施例1と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0200] [実施例53]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)チアゾール-2-カルボキサミド

製造例1で得られる7-(4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(5mg)のDMF(1ml)溶液にDIPEA(0.004ml)、チアゾール-2-カルボン酸(5mg)を加え、WSC(4mg)とHOBT(3mg)を加えた。50℃にて1時間攪拌後、反応混合物を逆相分取HPLC(水:アセトニトリル(0.1%ギ酸))にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0201] [実施例54]

6-エチニル-7-(4-((2-フルオロエチル)アミノ)メチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-(キノリン-3-イル)

－7 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－4－アミン

実施例 40 (工程 1) で得られる 4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－7－イル) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン－1－カルバルデヒド (7.7 mg)、2－フルオロエチルアミン塩酸塩 (3.8 mg)、D I P E A (0.0066 ml) のメタノール (0.5 ml) と T H F (0.5 ml) の混合溶液を室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に 0.5 M シアノ水素化ホウ素ナトリウム－0.25 M 塩化亜鉛メタノール溶液 (0.1 ml) を加えた。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌した後、反応混合物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、濃縮した。得られた残渣を逆相 H P L C にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0202] [実施例 55]

N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－7－イル) ビシクロ [2, 2, 2] オクタン－1－イル)－2－(ジメチルアミノ) アセトアミド

製造例 2 で得られる 7－(4－アミノビシクロ [2, 2, 2] オクタン－1－イル)－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－4－アミン (5 mg) の D M F (1 ml) 溶液に D I P E A (0.004 ml)、N, N－ジメチルグリシン (0.003 ml) を加え、W S C (4 mg) と H O B T (3 mg) を加えた。60℃にて 2 時間攪拌後、反応混合物を逆相分取 H P L C (水：アセトニトリル (0.1%ギ酸)) にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0203] [実施例 56]

N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－7－イル) ビシクロ [2, 2, 2] オクタン－1－イル)－6－メチル－2, 6－ジアザスピロ [3, 3] ヘプタン－2－カルボチオアミド

製造例 2 で得られる 7－(4－アミノビシクロ [2, 2, 2] オクタン－

1-イル)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(10mg)のDMF(1ml)溶液にDIPEA(0.013ml)、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(9mg)を加え、室温にて30分撹拌した。さらに2-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン2塩酸塩(9mg)を加え、60℃にて4時間撹拌した。反応混合物を逆相分取HPLC(水:アセトニトリル(0.1%ギ酸))にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0204] [実施例57]

N-[4-(4-アミノ-6-エチニル-5-キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル]-N,5-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド

(工程1) 実施例37で得られるN-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(100mg)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1ml)の混合物を60℃にて3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ジイソプロピルエーテル(1ml)を加え、室温にて1時間撹拌した。得られた固体を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄することで粗(E)-N-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチレン)アミノ)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドを得た。

(工程2) 上記工程1で得られた粗(E)-N-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチレン)アミノ)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(10mg)、THF(1ml)の混合物にヨードメタン(0.02ml)、

過剰量の水素化ナトリウムを加え、室温にて15分間撹拌した。反応混合物にDMF (0.2 ml) を加え、さらに30分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、逆相分取HPLC (水：アセトニトリル (0.1%ギ酸)) にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0205] [実施例58]

N-〔4-〔4-アミノ-6-エチニル-5-キノリン-3-イルピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-7-イル〕-1-ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-1-イル〕-N-メチルオキサゾール-2-カルボキサミド

(工程1) 実施例57で用いたN-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-7-イル)ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-1-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの代わりに実施例46で得られたN-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル))-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-7-イル)ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-1-イル)オキサゾール-2-カルボキサミドを用いる以外は実施例57(工程1)と同様の方法を行うことにより、粗(E)-N-(4-(4-(ジメチルアミノ)メチレン)アミノ)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-7-イル)ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-1-イル)オキサゾール-2-カルボキサミドを得た。

(工程2) 上記工程1で得られた粗(E)-N-(4-(4-(ジメチルアミノ)メチレン)アミノ)-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-7-イル)ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-1-イル)オキサゾール-2-カルボキサミド(7 mg)、THF (2 ml) の混合物にヨードメタン (0.02 ml)、過剰量の水素化ナトリウムを加え、室温にて15分間撹拌し、50℃にて20分間撹拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過し濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(E)-N-(4-(4-(ジ

メチルアミノ)メチレン)アミノ)－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビスクロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)－N－メチルオキサゾール－2－カルボキサミドを得た。

(工程3) 上記工程2で得られた(E)－N－(4－(4－((ジメチルアミノ)メチレン)アミノ)－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビスクロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)－N－メチルオキサゾール－2－カルボキサミド(7mg)、7Mアンモニアメタノール溶液(1ml)の混合物を室温にて終夜撹拌した後、60℃にて4時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、逆相分取HPLC(水：アセトニトリル(0.1%ギ酸))にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0206] [実施例59]

ピラジン－2－イルメチル(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビスクロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)カーバメート

ピラジン－2－イルメタノール(100mg)のTHF(1ml)溶液に1,1'－カルボニルジイミダゾール(147mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に製造例1で得られる7－(4－アミノビスクロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－アミン(15mg)を加え、40℃で12時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相HPLCにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0207] [実施例60]

2－((4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビスクロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)カルバモイル)ピリジン1－オキシド
製造例1で得られる7－(4－アミノビスクロ[2,2,1]ヘプタン－1

－イル)－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－アミン(20mg)のDMSO(1ml)溶液にDIP EA(0.013ml)、ピコリン酸－N－オキシド(7mg)を加え、WSC(15mg)とHOBT(12mg)を加えた。室温にて22時間攪拌後、反応混合物を逆相分取HPLCにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0208] [実施例61]

N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－7－イル)ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタン－1－イル)モルホリン－4－カルボキサミド

製造例1で得られる7－(4－アミノビスクロ[2, 2, 1]ヘプタン－1－イル)－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－アミン(7.5mg)のTHF(1ml)溶液にDIP EA(0.03ml)、tert－ブチル 4－(クロロカルボニル)ピペラジン－1－カルボキシレート(4.7mg)を加え、室温にて10分間攪拌した。反応混合物を濃縮後、逆相分取HPLCにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0209] [実施例62]

(S)－N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－7－イル)ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタン－1－イル)モルホリン－2－カルボキサミド

(工程1) 製造例1で得られる7－(4－アミノビスクロ[2, 2, 1]ヘプタン－1－イル)－6－エチニル－5－(キノリン－3－イル)－7H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－アミン(60mg)のDMSO(2ml)溶液にDIP EA(0.04ml)、(S)－4－(tert－ブトキシカルボニル)モルホリン－2－カルボン酸(33mg)、HATU(69mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾

燥し、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で精製することで、tert-ブチル (S)-2-((4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カルバモイル)モルホリン-4-カルボキシレートを得た。

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル (S)-2-((4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カルバモイル)モルホリン-4-カルボキシレート(87mg)にクロロホルム(1ml)、トリフルオロ酢酸(0.5ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、表題化合物を得た。

[0210] [実施例63]

(S)-N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-4-メチルモルホリン-2-カルボキサミド

実施例63で得た(S)-N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-4-メチルモルホリン-2-カルボキサミド(72mg)、THF(2ml)、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.05ml)の混合物に、0.5Mシアノ水素化ホウ素ナトリウム-0.25M塩化亜鉛メタノール溶液(0.5ml)を加え、室温にて15分間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後を濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た。

[0211] [実施例64]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7

H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド
 実施例 16 で用いた [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6
 -カルボン酸の代わりに、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン
 酸を用いる以外は、実施例 16 と同様の方法をおこなうことにより、上記表
 題化合物を得た。

[0212] [実施例 65]

N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-カルボキサミ
ド

実施例 13 (工程 3) で用いた 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボ
 ン酸の代わりに、イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-カルボン酸を用い
 る以外は、実施例 13 (工程 3) と同様の方法をおこなうことにより、上記
 表題化合物を得た。

[0213] [実施例 66]

N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2, 2, 1]
ヘプタン-1-イル) -5- (ヒドロキシメチル) ピラジン-2-カルボキ
サミド

(工程 1) 5-ホルミルピラジンカルボン酸メチル (0.2 g) のメタノー
 ル (1.0 ml) 溶液にモレキュラーシーブ 3A (0.1 g)、オルトギ酸
 メチル (0.26 ml)、パラトルエンスルホン酸一水和物 (0.23 g)
 を加え、70℃で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィーにて精製することにより 5- (ジメトキシメチル)
 ピラジンカルボン酸メチルを得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られる 5- (ジメトキシメチル) ピラジンカルボ
 ン酸メチル (0.26 g) の THF (1.2 ml)、メタノール (1.2 m

1) の混合溶媒に 0℃にて 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.4 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより 5- (ジメトキシメチル) ピラジンカルボン酸ナトリウムを得た。

(工程 3) 製造例 1 で得られる 7- (4-アミノビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) -6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-アミン (200 mg) の DMSO (5.1 ml) 溶液に DIPEA (0.26 ml)、上記工程 2 で得られる 5- (ジメトキシメチル) ピラジンカルボン酸ナトリウム (0.11 g)、HATU (0.29 g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した後に固体を濾取した。得られた固体を酢酸エチル (4 ml)、メタノール (4 ml) の混合溶媒に懸濁させ、室温にて 1 時間攪拌した。固体を濾取し、メタノールで洗浄することにより、N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) -5- (ジメトキシメチル) ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

(工程 4) 上記工程 3 で得られる N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) -5- (ジメトキシメチル) ピラジン-2-カルボキサミド (0.33 g) の THF (3.3 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.3 ml)、水 (1.6 ml) を加え、60℃にて終夜攪拌した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル-THF (1:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮することで粗 N- (4- (4-アミノ-6-エチニル-5- (キノリン-3-イル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-7-イル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) -5-ホルミルピラジン-2-カルボキサミドを得た。

(工程 5) 上記工程 4 で得られる粗 N- (4- (4-アミノ-6-エチニル

－5－（キノリン－3－イル）－7H－ピロロ〔2，3－d〕ピリミジン－7－イル）ビシクロ〔2，2，1〕ヘプタン－1－イル）－5－ホルミルピラジン－2－カルボキサミド（10mg）のTHF（1ml）、メタノール（1ml）の混合溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（1.4mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相分取HPLCにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0214] [実施例67]

N－（4－（4－アミノ－6－エチニル－5－（キノリン－3－イル）－7H－ピロロ〔2，3－d〕ピリミジン－7－イル）ビシクロ〔2，2，1〕ヘプタン－1－イル）－5－（（メチルアミノ）メチル）ピラジン－2－カルボキサミド

実施例66（工程4）で得られる粗N－（4－（4－アミノ－6－エチニル－5－（キノリン－3－イル）－7H－ピロロ〔2，3－d〕ピリミジン－7－イル）ビシクロ〔2，2，1〕ヘプタン－1－イル）－5－ホルミルピラジン－2－カルボキサミド（10mg）のTHF（0.5ml）、メタノール（0.5ml）混合溶液に2Mメチルアミンメタノール溶液（0.03ml）を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に0.5Mシアノ水素化ホウ素ナトリウム－0.25M塩化亜鉛メタノール溶液（0.1ml）を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物にさらに2Mメチルアミンメタノール溶液（0.03ml）を加えた後、30分後に0.5Mシアノ水素化ホウ素ナトリウム－0.25M塩化亜鉛メタノール溶液（0.1ml）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、逆相分取HPLCにて精製することで、上記表題化合物を得た。

[0215] [実施例68]

N－（4－（4－アミノ－6－エチニル－5－（キノリン－3－イル）－7H－ピロロ〔2，3－d〕ピリミジン－7－イル）ビシクロ〔2，2，1〕ヘプタン－1－イル）－5－（（ジメチルアミノ）メチル）ピラジン－2－カルボキサミド

実施例 67 で用いた 2 M メチルアミンメタノール溶液の代わりに、ジメチルアミン塩酸塩を用い、さらに D I P E A (0.06 ml) を加える以外は、実施例 67 と同様の方法をおこなうことにより、上記表題化合物を得た。

[0216] [実施例 69]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2,2,1]-
ヘプタン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピラジン-2-カルボキ
サミド

実施例 67 で用いた 2 M メチルアミンメタノール溶液の代わりにモルホリンを用いる以外は、実施例 67 と同様の方法をおこなうことにより、上記表題化合物を得た。

[0217] [実施例 70]

N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3-イル)-7-
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピシクロ[2,2,1]-
ヘプタン-1-イル)-5-(ジメチルホスホリル)ピコリンアミド

(工程 1) 6-ブロモニコチン酸メチル (0.05 g) の 1, 4-ジオキサン (1 ml) 溶液にりん酸三カリウム (0.15 g)、ジメチルホスフィンオキシド (0.036 ml)、ニッケル (II) 1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパンクロリド (0.013 g) を加え、窒素雰囲気下、120℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、5-(ジメチルホスホリル)ピコリン酸メチルを得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られる 5-(ジメチルホスホリル)ピコリン酸メチル (0.019 g) の THF (0.5 ml)、メタノール (0.5 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸 (0.5 ml) を加え、濃縮することで粗 5-(ジメチルホスホリル)ピコリン酸を得た。

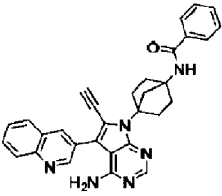
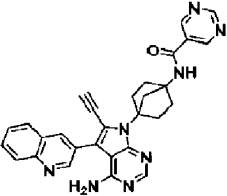
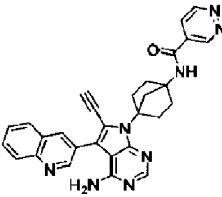
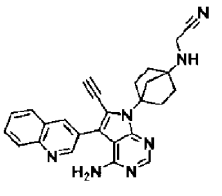
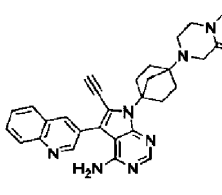
(工程 3) 実施例 13 (工程 3) で用いた 1-メチル-1 H-ピラゾール-

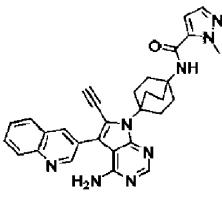
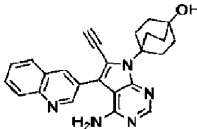
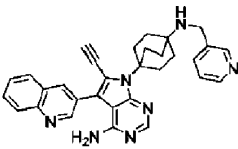
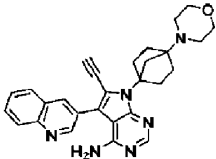
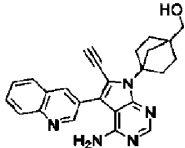
5-カルボン酸の代わりに、上記工程2で得られる粗5-（ジメチルホスホリル）ピコリン酸を用いる以外は、実施例13（工程3）と同様の方法をおこなうことにより、上記表題化合物を得た。

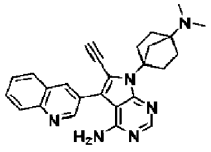
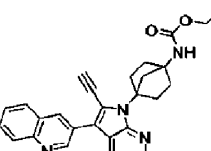
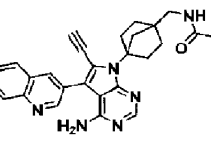
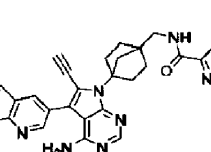
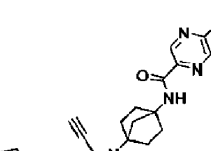
[0218] 実施例1～70の化合物の化学構造式及び物性値を以下の表1に示す。

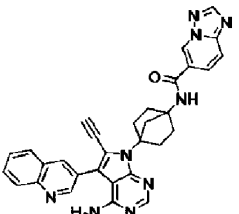
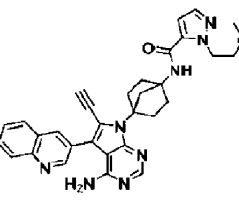
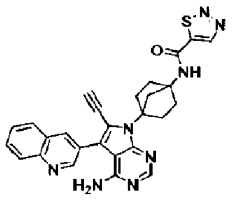
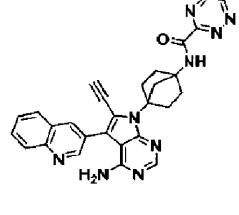
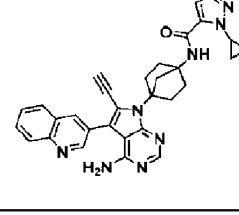
[表1]

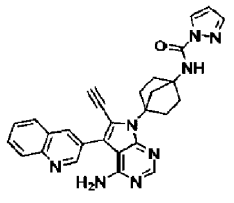
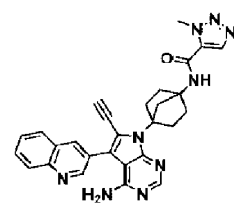
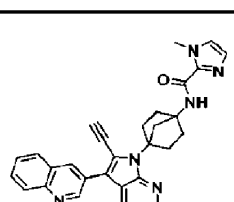
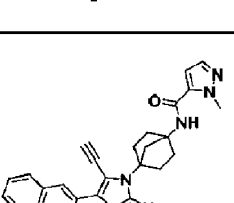
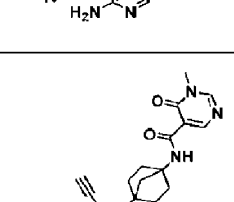
表 1

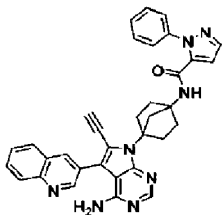
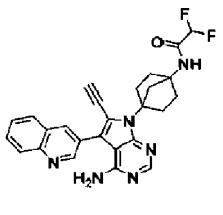
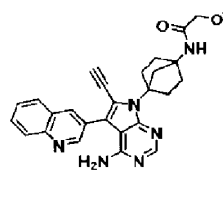
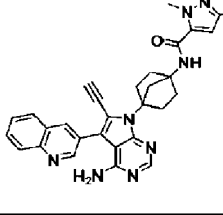
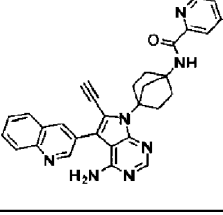
化合物 番号	構造式	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
1		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.61 (1H, br s), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.20 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.90-7.87 (2H, m), 7.82-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.53-7.43 (3H, m), 6.30 (2H, br s), 4.65 (1H, s), 3.08 (2H, br s), 2.88-2.82 (2H, m), 2.16-2.02 (6H, m).	499
2		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (1H, s), 9.19 (2H, s), 9.05 (1H, br s), 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.20 (1H, s), 8.07-8.03 (2H, m), 7.82-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 6.31 (2H, br s), 4.66 (1H, s), 3.10 (2H, br s), 2.88-2.83 (2H, m), 2.14-2.04 (6H, m).	501
3		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.57 (1H, br s), 9.42 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.19 (1H, s), 8.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.41-8.39 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.08-8.03 (3H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.67-7.62 (1H, m), 6.31 (2H, br s), 4.66 (1H, s), 3.10 (2H, br s), 2.88-2.82 (2H, m), 2.14-2.04 (6H, m).	501
4		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.59 (1H, s), 3.67 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.06 (1H, t, J = 6.8 Hz), 2.84-2.78 (2H, m), 2.65 (2H, s), 2.01-1.94 (2H, m), 1.86-1.79 (2H, m), 1.64-1.57 (2H, m).	434
5		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.19 (1H, s), 8.07-8.05 (1H, m), 8.04-8.02 (1H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.65-7.62 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.27 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.15 (2H, s), 2.85-2.80 (5H, m), 2.78 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.70 (2H, br s), 2.08-2.01 (2H, m), 1.85-1.78 (2H, m), 1.68-1.62 (2H, m).	492

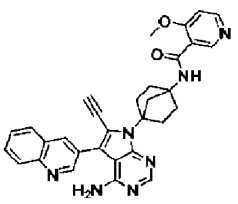
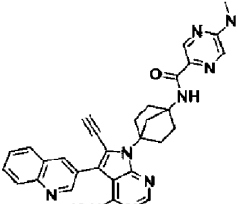
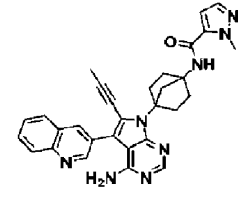
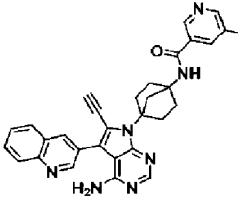
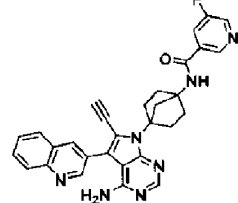
6		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.37-8.34 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.06-7.99 (2H, m), 7.81-7.74 (2H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.20 (2H, br s), 4.66 (1H, s), 3.98 (3H, s), 2.79-2.70 (6H, m), 2.19-2.09 (6H, m).	517
7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.09 (1H, s), 8.20-8.16 (3H, m), 7.91-7.88 (1H, m), 7.84-7.80 (1H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 3.50 (1H, s), 2.91-2.79 (6H, m), 1.98-1.88 (6H, m).	410
8		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.53-8.51 (1H, m), 8.43-8.36 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-8.01 (2H, m), 7.81-7.72 (2H, m), 7.65-7.61 (1H, m), 7.34-7.29 (1H, m), 6.21 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.67 (2H, s), 2.75-2.70 (6H, m), 1.79-1.74 (6H, m).	500
9		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.19 (1H, s), 8.09-8.02 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.27 (2H, brs), 4.63 (1H, s), 3.62-3.60 (4H, m), 2.86-2.81 (2H, m), 2.68 (2H, s), 2.56-2.54 (4H, m), 2.09-2.01 (2H, m), 1.86-1.81 (2H, m), 1.66-1.62 (2H, m).	465
10		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, m), 8.40-8.39 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.81-7.78 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 6.25 (2H, brs), 4.65-4.62 (2H, m), 3.51 (2H, d, J = 4 Hz), 2.81-2.77 (2H, m), 2.51-2.49 (2H, m), 1.95-1.90 (2H, m), 1.76-1.71 (2H, m), 1.43-1.40 (2H, m).	410

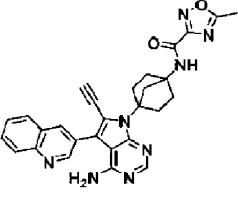
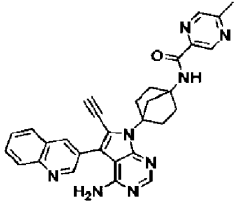
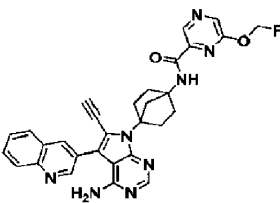
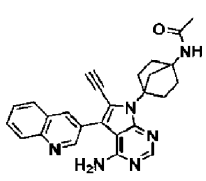
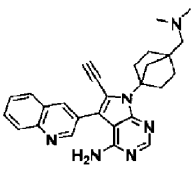
11		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.93 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.38-8.34 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.07-7.98 (2H, m), 7.81-7.74 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.24 (2H, br s), 4.61 (1H, s), 2.87-2.77 (2H, m), 2.63 (2H, s), 2.21 (6H, s), 2.06-1.93 (2H, m), 1.83-1.73 (2H, m), 1.63-1.52 (2H, m).	423
12		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.48 (1H, br s), 6.28 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.88 (2H, br s), 2.82-2.76 (2H, m), 2.07-1.96 (4H, m), 1.79-1.73 (2H, m), 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz).	467
13		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97-8.96 (1H, m), 8.61-8.58 (1H, m), 8.39 (1H, brs), 8.18 (1H, s), 8.07-8.03 (2H, m), 7.81-7.78 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.45 (1H, m), 6.89 (1H, m), 6.26 (2H, brs), 4.60 (1H, s), 4.04 (3H, s), 3.46-3.45 (2H, m), 2.79-2.75 (2H, m), 2.57 (2H, s), 1.99-1.93 (2H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.51-1.49 (2H, m).	517
14		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.07 (1H, s), 8.96 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.91-8.88 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.38 (1H, brs), 8.19 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 6.26 (2H, brs), 4.60 (1H, s), 3.55 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.79-2.74 (2H, m), 2.60-2.57 (5H, m), 1.99-1.92 (2H, m), 1.79-1.73 (2H, m), 1.50-1.47 (2H, m).	529
15		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.16-9.18 (1H, m), 9.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.52-8.51 (1H, m), 8.29-8.29 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.91-7.89 (1H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 3.46 (1H, s), 3.23 (2H, s), 3.02-2.98 (2H, m), 2.29-2.14 (6H, m).	535, 537

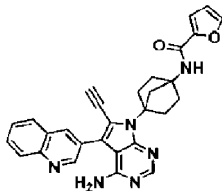
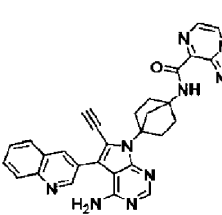
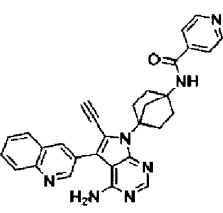
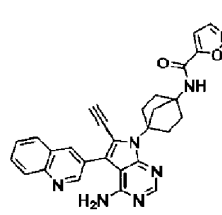
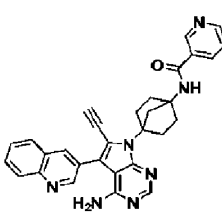
16		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.54-9.52 (1H, m), 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.90 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.40-8.36 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.10-7.99 (3H, m), 7.88 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.28 (2H, br s), 4.64 (1H, s), 3.09 (2H, s), 2.89-2.80 (2H, m), 2.17-2.02 (6H, m).	540
17		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.64-8.61 (1H, m), 8.39-8.37 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-8.00 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.26 (2H, br s), 4.65-4.60 (2H, m), 4.63 (1H, s), 3.65-3.60 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.06-3.01 (2H, m), 2.86-2.79 (2H, m), 2.09-1.97 (6H, m).	547
18		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.40 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.40-8.36 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-8.00 (2H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 6.28 (2H, br s), 4.64 (1H, s), 3.10-3.04 (2H, m), 2.89-2.77 (2H, m), 2.12-2.01 (6H, m).	507
19		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.58 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.24 (1H, brs), 9.06-8.95 (2H, m), 8.41 (1H, brs), 8.21 (1H, s), 8.14-7.97 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.30 (2H, brs), 4.66 (1H, s), 3.14 (2H, brs), 2.92-2.87 (2H, m), 2.27-2.00 (6H, m).	502
20		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.61 (1H, s), 8.40-8.36 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-7.99 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.66-7.59 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.27 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 4.49-4.41 (1H, m), 3.05 (2H, s), 2.87-2.78 (2H, m), 2.11-1.98 (6H, m), 1.07-1.02 (2H, m), 0.95-0.89 (2H, m).	529

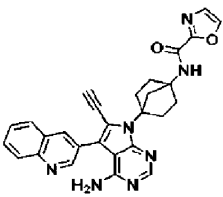
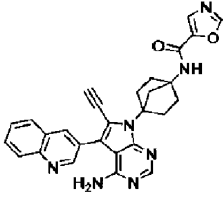
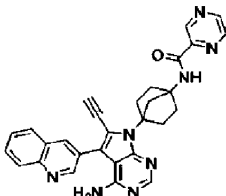
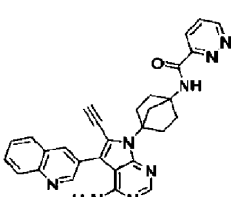
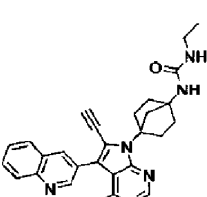
21		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.34 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.20-8.17 (1H, m), 7.91-7.89 (1H, m), 7.82-7.77 (1H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.54 (1H, br s), 6.42-6.40 (1H, m), 4.96 (2H, br s), 3.44 (1H, s), 3.21 (2H, br s), 3.04-2.99 (2H, m), 2.31-2.09 (6H, m).	489
22		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.96-8.91 (2H, m), 8.38-8.35 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.06-7.99 (2H, m), 7.79-7.74 (1H, m), 7.66-7.58 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.87-2.76 (2H, m), 2.09-1.99 (6H, m).	504
23		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.41-8.36 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.07-7.99 (2H, m), 7.81-7.73 (1H, m), 7.67-7.57 (1H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 6.96-6.93 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.05 (2H, s), 2.87-2.78 (2H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 2.08-1.98 (2H, m), 1.97-1.88 (2H, m).	503
24		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.63-8.60 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.20 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.33-6.24 (2H, m), 4.66 (1H, s), 4.04 (3H, s), 3.06 (2H, s), 2.86-2.81 (2H, m), 2.09-2.03 (6H, m).	503
25		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.49 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.72 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.39-8.35 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.06-7.99 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.26 (2H, br s), 4.64 (1H, s), 3.49 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.88-2.78 (2H, m), 2.16-1.88 (6H, m).	531

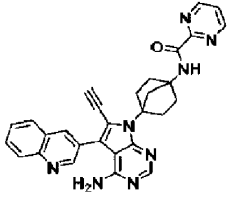
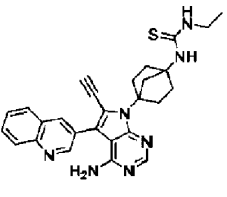
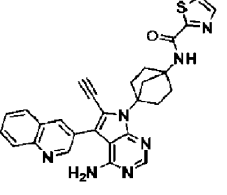
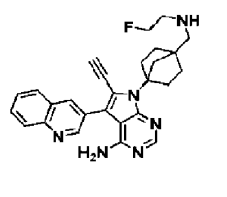
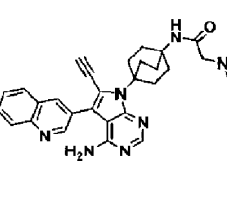
26		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.90 (1H, s), 8.39-8.34 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.07-7.99 (2H, m), 7.81-7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 7.50-7.34 (5H, m), 6.86 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.27 (2H, br s), 4.61 (1H, s), 2.97 (2H, s), 2.86-2.75 (2H, m), 2.10-1.88 (6H, m).	565
27		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.10 (1H, brs), 8.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, brs), 8.20 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.29-6.02 (3H, m), 4.65 (1H, s), 3.01 (2H, s), 2.83 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.08-1.93 (6H, m).	473
28		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.39 (1H, brs), 8.19 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.87 (1H, brs), 7.82-7.78 (1H, s), 7.66-7.62 (1H, m), 6.28 (2H, brs), 4.64 (1H, s), 3.79 (2H, s), 3.32 (3H, s), 2.98 (2H, s), 2.83-2.79 (2H, m), 2.09-1.86 (6H, m).	467
29		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.71-8.67 (1H, m), 8.40-8.37 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.08-8.00 (2H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.66-7.59 (1H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 6.28 (2H, br s), 5.30 (2H, d, J = 48.4 Hz), 4.64 (1H, s), 4.04 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.85-2.77 (2H, m), 2.10-1.99 (6H, m).	535
30		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.01-8.95 (3H, m), 8.44 (1H, brs), 8.41 (1H, brs), 8.21 (1H, s), 8.13-8.12 (1H, m), 8.08-8.04 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.30 (2H, brs), 4.65 (1H, s), 3.40 (3H, s), 3.14 (2H, s), 2.91-2.88 (2H, m), 2.22-2.05 (6H, m).	578

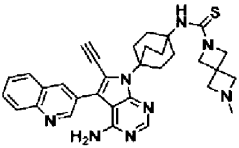
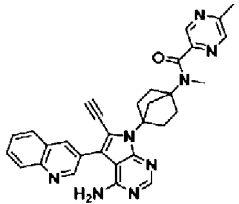
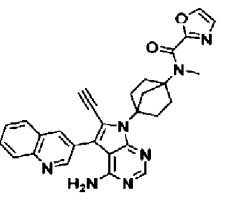
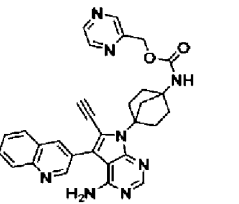
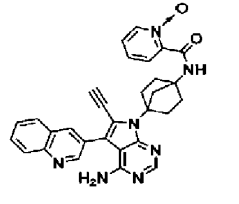
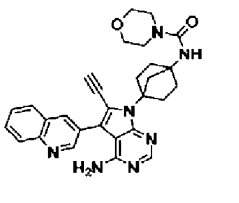
31		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97-8.93 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.39-8.36 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.06-7.99 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.27 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.86-2.77 (2H, m), 2.18-1.88 (6H, m).	530
32		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.64-8.63 (1H, m), 8.44-8.41 (1H, m), 8.24-8.18 (2H, m), 8.11-8.03 (3H, m), 7.84-7.78 (1H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 6.35 (2H, br s), 4.67 (1H, s), 3.17 (6H, s), 3.12-3.09 (2H, m), 2.91-2.82 (2H, m), 2.27-2.16 (2H, m), 2.12-2.03 (2H, m), 2.03-1.91 (2H, m). 500M Hz	544
33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.15 (1H, d, J=2.0Hz), 8.26 (1H, d, J=2.0Hz), 8.24 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=8.1Hz), 7.90 (1H, d, J=8.1Hz), 7.80 (1H, t, J=8.1Hz), 7.64 (1H, t, J=8.1Hz), 7.46 (1H, d, J=1.7Hz), 6.51 (1H, d, J=1.7Hz), 6.28 (2H, brs), 4.19 (3H, s), 3.18 (2H, s), 2.83-3.01 (2H, m), 2.09-2.27 (6H, m), 2.01 (3H, s)	517
34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.17 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.98 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.42-8.41 (1H, m), 8.30-8.30 (1H, m), 8.21-8.18 (2H, m), 7.92-7.89 (1H, m), 7.84-7.79 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.55 (1H, s), 3.48 (1H, s), 3.24-3.21 (2H, m), 3.04-2.99 (2H, m), 2.27-2.19 (6H, m).	525
35		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.15-9.12 (1H, m), 8.78 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.31-8.30 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90-7.87 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.65-7.61 (1H, m), 6.48 (1H, br s), 5.28 (2H, brs), 3.45 (1H, s), 3.22 (2H, s), 3.03-2.98 (2H, m), 2.25-2.19 (6H, m).	518

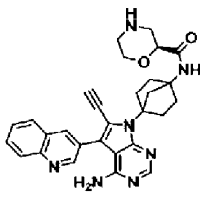
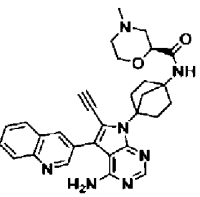
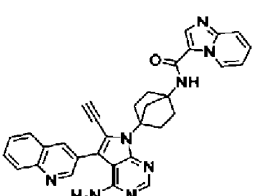
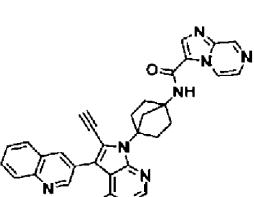
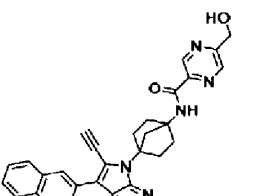
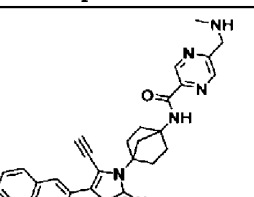
36		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.14-9.09 (1H, m), 8.97-8.92 (1H, m), 8.39-8.35 (1H, m), 8.20-8.15 (1H, m), 8.07-7.98 (2H, m), 7.80-7.73 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.04 (2H, s), 2.87-2.78 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.15-1.93 (6H, m).	505
37		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.04-9.01 (1H, m), 8.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.75 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.40-8.36 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.06-7.98 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.26 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.09 (2H, s), 2.88-2.78 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.22-1.94 (6H, m).	515
38		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.98 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.93 (1H, brs), 8.78 (1H, brs), 8.69 (1H, s), 8.41 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 8.08-8.04 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.46-6.33 (4H, m), 4.67 (1H, s), 3.14 (2H, brs), 2.98-2.79 (2H, m), 2.22-2.04 (6H, m).	549
39		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.39-8.38 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.12 (1H, br s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.61 (1H, m), 6.28 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 2.93-2.91 (2H, m), 2.82-2.76 (2H, m), 2.06-1.93 (4H, m), 1.85-1.79 (5H, m).	437
40		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.21-8.17 (2H, m), 8.08-8.02 (2H, m), 7.81-7.78 (1H, m), 7.66-7.63 (1H, m), 6.25 (2H, brs), 4.62 (1H, s), 2.81-2.72 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m), 2.49-2.35 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.01-1.86 (2H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.58-1.44 (2H, m).	437

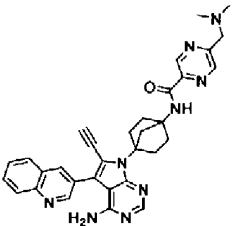
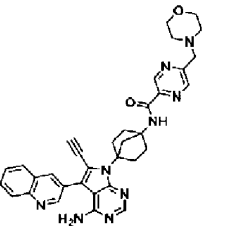
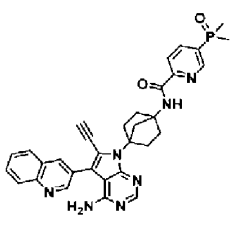
41		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.48 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.19 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.82-7.77 (2H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.16-7.15 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J = 3.3, 1.8 Hz), 6.29 (2H, br s), 4.64 (1H, s), 3.05 (2H, br s), 2.87-2.81 (2H, m), 2.14-1.98 (6H, m).	489
42		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.86 (1H, s), 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.76 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.41-8.38 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.07-7.99 (3H, m), 7.94-7.91 (1H, m), 7.80-7.75 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.65 (1H, s), 3.13 (2H, s), 2.92-2.83 (2H, m), 2.29-2.18 (2H, m), 2.15-1.98 (4H, m).	540
43		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.03 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.85 (1H, s), 8.70 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.46-8.45 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.25-8.22 (1H, m), 8.10-8.05 (2H, m), 7.85-7.80 (1H, m), 7.69-7.65 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8.1, 4.8 Hz), 6.90 (2H, br s), 4.74 (1H, s), 3.09 (2H, br s), 2.89-2.82 (2H, m), 2.17-2.03 (6H, m).	500
44		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.16 (1H, br s), 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.19 (1H, s), 8.07-8.03 (2H, m), 7.82-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.30 (2H, br s), 4.65 (1H, s), 3.09-3.04 (2H, m), 2.86-2.80 (2H, m), 2.10-2.01 (6H, m).	490
45		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.98 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.94 (1H, s), 8.73-8.71 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.26 (1H, s), 8.09-8.04 (2H, m), 7.84-7.78 (3H, m), 7.68-7.64 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.68 (1H, s), 4.71 (1H, s), 3.09 (2H, s), 2.89-2.81 (2H, m), 2.18-2.02 (6H, m).	500

46		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.04 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.40-8.36 (1H, m), 8.30-8.28 (1H, m), 8.18-8.15 (1H, m), 8.07-8.00 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 7.43 (1H, s), 6.26 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.05 (2H, s), 2.87-2.77 (2H, m), 2.18-1.92 (6H, m).	490
47		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.81 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.40-8.36 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-7.99 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.80-7.74 (1H, m), 7.66-7.59 (1H, m), 6.29 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.04 (2H, s), 2.88-2.77 (2H, m), 2.11-1.99 (6H, m).	468
48		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.20-9.19 (1H, m), 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.88-8.87 (2H, m), 8.73-8.72 (1H, m), 8.41-8.40 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 6.30 (2H, br s), 4.65 (1H, s), 3.12 (2H, br s), 2.89-2.84 (2H, m), 2.23-2.16 (2H, m), 2.11-1.99 (4H, m).	501
49		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.40-9.36 (1H, m), 9.22-9.16 (1H, m), 8.97-8.92 (1H, m), 8.40-8.35 (1H, m), 8.23-8.15 (2H, m), 8.07-7.98 (2H, m), 7.92-7.86 (1H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 7.66-7.56 (1H, m), 6.22 (2H, br s), 4.61 (1H, s), 3.16-3.09 (2H, m), 2.90-2.78 (2H, m), 2.26-1.94 (6H, m).	501
50		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.61 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 6.14 (1H, s), 5.64 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.63 (1H, s), 3.03-2.97 (2H, m), 2.87 (2H, br s), 2.83-2.77 (2H, m), 2.05-1.92 (4H, m), 1.76-1.69 (2H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz).	466

51		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.01-8.94 (3H, m), 8.87 (1H, brs), 8.41 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 8.08-8.04 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.71-7.62 (2H, m), 6.34 (2H, brs), 4.66 (1H, s), 3.11 (2H, s), 2.91-2.86 (2H, m), 2.14-1.91 (6H, m).	501
52		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.69-7.62 (2H, m), 7.16 (1H, br s), 6.28 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.41-3.35 (2H, m), 3.10 (2H, br s), 2.84-2.76 (2H, m), 2.20-1.97 (6H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz).	482
53		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.13 (1H, s), 8.22 (3H, s), 7.91-7.81 (3H, m), 7.65-7.57 (3H, m), 3.45 (1H, s), 3.24-3.18 (2H, m), 3.03-2.94 (2H, m), 2.32-2.08 (6H, m).	506
54		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.19 (1H, s), 8.09 - 8.01 (2H, m), 7.83-7.77 (1H, m), 7.68-7.61 (1H, m), 6.26 (2H, brs), 4.62 (1H, s), 4.60-4.38 (2H, m), 2.92 - 2.71 (6H, m), 2.55-2.52 (2H, m), 2.04-1.88 (2H, m), 1.82-1.68 (2H, m), 1.54-1.41 (2H, m).	455
55		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.10-9.07 (1H, m), 8.20-8.18 (3H, m), 7.89-7.87 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 3.49 (1H, s), 3.05 (2H, s), 2.86-2.81 (6H, m), 2.41 (6H, s), 2.19-2.15 (6H, m).	494

56		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.09 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.82-7.78 (1H, m), 7.65-7.61 (1H, m), 5.07 (1H, s), 4.24 (4H, s), 4.00 (4H, s), 3.49 (1H, s), 2.86-2.82 (6H, m), 2.68 (3H, s), 2.41-2.37 (6H, m).	563
57		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.06 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=7.5Hz), 7.88 (1H, d, J=7.5Hz), 7.77 (1H, t, J=7.5Hz), 7.61 (1H, t, J=7.5Hz), 3.50 (1H, s), 3.21-3.37 (2H, m), 3.16 (3H, brs), 2.90-3.05 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.50-2.75 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m).	529
58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.14 (1H, d, J=1.8Hz), 8.30 (1H, d, J=1.8Hz), 8.23 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=7.5Hz), 8.19 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (1H, t, J=7.5Hz), 7.76 (1H, s), 7.66 (1H, t, J=7.5Hz), 3.49 (1H, s), 3.47 (3H, s), 3.26 (2H, brs), 2.89-3.01 (2H, m), 2.53-2.73 (2H, m), 2.13-2.26 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m).	504
59		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.73-8.70 (1H, m), 8.67-8.65 (1H, m), 8.64-8.61 (1H, m), 8.41-8.39 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.10-8.03 (2H, m), 7.87 (1H, br s), 7.83-7.78 (1H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 6.22 (2H, br s), 5.17 (2H, s), 4.64 (1H, s), 2.97-2.90 (2H, m), 2.86-2.77 (2H, m), 2.10-2.00 (4H, m), 1.88-1.73 (2H, m).	531
60		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.72 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44-8.48 (1H, m), 8.40 (1H, br d, J=2.0 Hz), 8.24-8.28 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.02-8.08 (2H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 7.61-7.67 (3H, m), 6.30 (2H, br s), 4.66 (1H, s), 3.10 (2H, s), 2.83-2.93 (2H, m), 1.95-2.22 (6H, m).	516
61		¹ H NMR (CHLOROFORM-d): δ 9.04-9.10 (1H, m), 8.30 (1H, br s), 8.19-8.25 (1H, m), 8.16 (1H, br d, J=8.3 Hz), 7.90 (1H, br dd, J=3.0 and 7.9 Hz), 7.73-7.85 (1H, m), 7.58-7.72 (1H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 3.50 (1H, s), 3.29-3.41 (4H, m), 2.48-3.12 (6H, m), 1.86-2.27 (4H, m).	508

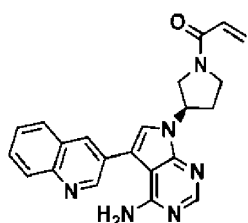
62		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.39–8.38 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.07–8.02 (2H, m), 7.81–7.77 (1H, m), 7.66–7.62 (1H, m), 7.57 (1H, br s), 6.26 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.83–3.74 (2H, m), 3.50–3.44 (1H, m), 3.00–2.94 (3H, m), 2.82–2.74 (2H, m), 2.69–2.57 (3H, m), 2.07–1.94 (4H, m), 1.89–1.82 (2H, m).	508
63		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.18 (1H, s), 8.07–8.02 (2H, m), 7.81–7.77 (1H, m), 7.67–7.62 (2H, m), 6.27 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.89–3.85 (2H, m), 3.61–3.52 (1H, m), 2.98–2.76 (5H, m), 2.60–2.56 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.07–1.83 (8H, m).	522
64		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.49 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41–8.38 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07–8.02 (m, 2H), 7.81–7.75 (m, 1H), 7.70–7.60 (m, 2H), 7.47–7.40 (m, 1H), 7.12–7.06 (m, 1H), 6.29 (br s, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.12–3.10 (m, 2H), 2.93–2.75 (m, 2H), 2.18–2.03 (m, 6H).	539
65		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.38–9.35 (m, 1H), 9.21–9.18 (m, 1H), 8.98–8.97 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42–8.38 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11–8.00 (m, 3H), 7.83–7.76 (m, 1H), 7.67–7.61 (m, 1H), 6.28 (br s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.97–2.77 (m, 2H), 2.18–2.04 (m, 6H).	540
66		¹ H NMR (400 MHz, DMSO d ₆) δ = 9.11–9.10 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08–8.04 (m, 2H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.67–7.63 (m, 1H), 6.29 (brs, 2H), 5.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.18–3.09 (m, 2H), 2.97–2.78 (m, 2H), 2.23–1.98 (m, 6H).	531
67		¹ H NMR (400 MHz, DMSO d ₆) δ = 9.11 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.74–8.73 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.21–8.19 (m, 2H), 8.08–8.04 (m, 2H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.67–7.63 (m, 1H), 6.30 (brs, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.90–2.88 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24–2.01 (m, 6H).	544

68		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.11 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.72-8.71 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 6.30 (brs, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.22-1.99 (m, 12H)	558
69		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.12-9.11 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 6.30 (brs, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.22-1.99 (m, 6H)	600
70		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 9.17 (d, 1H, J=2.3Hz), 8.93 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.23 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)	576

[0219] 比較例 A

(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

[化11]

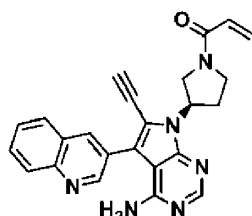


[0220] 比較例 B

(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 6 - エチニル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1

ーイル) プロパー 2-エン-1-オン

[化12]



国際公開WO2013/118817号パンフレットに記載の方法に準じて合成した。

[0221] 試験例

上記実施例及び比較例の化合物を、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試験 (in vitro)

1) EGFR (d746-750/T790M/C797S) キナーゼ阻害活性測定 上記実施例及び比較例の化合物のEGFR (d746-750/T790M/C797S) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。この阻害活性測定の方法のうち、キナーゼ蛋白質はアミノ末端にグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) タグを融合させたヒトEGFR (d746-750/T790M/C797S) 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、グルタチオンセファロースカラムにて精製したもの(配列番号1)を用いた。基質ペプチドとしてはパーキンエルマー社の LabChip (登録商標) シリーズ試薬 FL-Peptide 22 を参考に、N末端をビオチン化したペプチド (biotin-EEPLYWSFPAKKK) を合成した。

[0222] 阻害活性測定方法は以下の通りである。まず、本発明の化合物それぞれをジメチルスルホキシド (DMSO) で溶解したのち、DMSO で系列希釈を調製した。次に、化合物の系列希釈溶液 (キナーゼ反応時の DMSO の終濃度は 2.5%) あるいは DMSO (終濃度は 2.5%) と、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）中に基質ペプチド（終濃度は250 nM）、塩化マグネシウム（終濃度は10 mM）、塩化マンガン（終濃度は10 mM）、ATP（終濃度は6 μM）を含む溶液を混合し、更にEGFR（d746-750/T790M/C797S）蛋白質を加えて25℃で120分間インキュベーションしキナーゼ反応を行った。そこへ、終濃度24 mMになるようEDTAを加えて反応を停止させ、ユーロピウムラベル化抗リン酸化チロシン抗体PT66（PerkinElmer社）とSureLight APC-SA（PerkinElmer社）を含むリン酸化チロシン検出液を添加し、室温で2時間以上静置した。バックグラウンドとしては、化合物のDMSO溶液の代わりにDMSOを用い、EGFR（d746-750/T790M/C797S）蛋白質添加前にEDTAを添加して25℃で120分間インキュベーションした。これにも検出液を添加して2時間以上静置した。最後に、全ての当該試験サンプルについてPHERAstar FS（BMG LABTECH社）で波長337 nmの励起光照射時の蛍光量を620 nmと665 nmの二波長で測定し、二波長の蛍光量の比をデータとして得た。

[0223] 測定データの解析では、まずDMSOを終濃度2.5%添加してキナーゼ反応を行ったサンプルにおける蛍光量比データをリン酸化反応阻害率0%、バックグラウンドにおける蛍光量比データをリン酸化反応阻害率100%とし、EGFR（d746-750/T790M/C797S）によるリン酸化反応を50%抑制する化合物濃度をIC50値（nM）と定義した。

[0224] また、対照化合物として、以下の既知のEGFR阻害活性を有する比較例A（WO2013/118817における実施例3）及び比較例B（WO2013/118817における実施例35）を用いた。

[0225] 測定データを表2に示す。

[表2]

表2

	EGFR (d746-750/T790M/C797S) IC50値(nM)		EGFR (d746-750/T790M/C797S) IC50値(nM)
実施例1	<0.3	実施例31	<0.3
実施例2	<0.3	実施例32	<0.3
実施例3	<0.3	実施例33	<0.3
実施例4	0.36	実施例34	<0.3
実施例5	0.32	実施例35	<0.3
実施例6	<0.3	実施例36	<0.3
実施例7	0.80	実施例37	<0.3
実施例8	<0.3	実施例38	<0.3
実施例9	<0.3	実施例39	<0.3
実施例10	<0.3	実施例40	<0.3
実施例11	<0.3	実施例41	<0.3
実施例12	<0.3	実施例42	<0.3
実施例13	<0.3	実施例43	<0.3
実施例14	<0.3	実施例44	<0.3
実施例15	<0.3	実施例45	<0.3
実施例16	<0.3	実施例46	<0.3
実施例17	<0.3	実施例47	<0.3
実施例18	<0.3	実施例48	<0.3
実施例19	<0.3	実施例49	<0.3
実施例20	<0.3	実施例50	<0.3
実施例21	<0.3	実施例51	<0.3
実施例22	<0.3	実施例52	<0.3
実施例23	<0.3	実施例53	<0.3
実施例24	<0.3	実施例54	<0.3
実施例25	<0.3	実施例55	<0.3
実施例26	<0.3	実施例56	<0.3
実施例27	<0.3	実施例57	<0.3
実施例28	<0.3	実施例58	<0.3
実施例29	<0.3	比較例A	142
実施例30	<0.3	比較例B	26

[0226] 2) EGFR (L858R/T790M/C797S) キナーゼ阻害活性測定

本発明の化合物のEGFR (L858R/T790M/C797S) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

[0227] 用いた材料、測定方法、データ解析方法は、EGFR (d746-750

／T790M／C797S) キナーゼ阻害活性測定のセクションに示したものとほぼ同様である。但し、材料のうちキナーゼ蛋白質はアミノ末端にGST タグを融合したヒトEGFR (L858R／T790M／C797S) 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、グルタチオンセファロースカラムにて精製したもの(配列番号2)を用いた。測定方法のうちATPの終濃度は0.5 μ Mとした。最終的に、データ解析により各化合物のEGFR (L858R／T790M／C797S) に対するIC50値 (nM) を求めた。

[0228] また、対照化合物として、以下の既知のEGFR阻害活性を有する比較例A (WO2013／118817における実施例3) 及び比較例B (WO2013／118817における実施例35) を用いた。

[0229] 測定データを表3に示す。

[表3]

表3

	EGFR (L858R/T790M/C797S) IC50値(nM)		EGFR (L858R/T790M/C797S) IC50値(nM)
実施例1	0.46	実施例31	0.52
実施例2	<0.3	実施例34	<0.3
実施例3	<0.3	実施例35	0.50
実施例4	0.38	実施例36	0.56
実施例6	0.70	実施例37	0.52
実施例10	0.56	実施例38	0.66
実施例11	0.69	実施例39	0.36
実施例12	0.39	実施例41	0.39
実施例15	0.52	実施例42	<0.3
実施例16	0.36	実施例44	0.32
実施例17	0.79	実施例46	0.41
実施例18	0.42	実施例47	0.59
実施例19	<0.3	実施例48	<0.3
実施例20	0.44	実施例49	0.47
実施例22	0.42	実施例50	0.68
実施例23	0.42	実施例51	0.34
実施例24	<0.3	実施例52	0.60
実施例25	0.60	実施例53	0.69
実施例26	0.62	実施例58	1.5
実施例27	0.47	比較例A	102
実施例28	1.1	比較例B	43
実施例29	0.31		
実施例30	0.33		

- [0230] 3) EGFR (d746-750/C797S) キナーゼ阻害活性測定
本発明の化合物のEGFR (d746-750/C797S) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。
- [0231] 用いた材料、測定方法、データ解析方法は、EGFR (d746-750/T790M/C797S) キナーゼ阻害活性測定のセクションに示したものとほぼ同様である。但し、材料のうちキナーゼ蛋白質はSignalChem社より購入した精製リコンビナントヒトEGFR (d746-750/C797S) 蛋白質を、キナーゼ反应用緩衝液は、13.5mM Tris (pH7.5), 2mM dithiothreitol, 0.009%

Tween-20を用い、測定方法のうちATPの終濃度は $14\ \mu\text{M}$ 、塩化マグネシウムの終濃度は $20\ \text{mM}$ 、塩化マンガンの終濃度は $12.5\ \text{mM}$ 、キナーゼ反応のインキュベーションは60分間、キナーゼ反応停止に用いたEDTAの終濃度は $40\ \text{mM}$ とした。最終的に、データ解析により各化合物のEGFR (d746-750/C797S) に対するIC₅₀値 (nM) を求めた。

[0232] また、対照化合物として、以下の既知のEGFR阻害活性を有する比較例A (WO 2013/118817における実施例3) 及び比較例B (WO 2013/118817における実施例35) を用いた。

[0233] 測定データを表4に示す。

[表4]

表4

	EGFR (d746-750/C797S) IC50値(nM)		EGFR (d746-750/C797S) IC50値(nM)
実施例1	1.8	実施例31	0.49
実施例2	0.29	実施例32	0.59
実施例3	<0.3	実施例33	1.9
実施例4	1.0	実施例34	0.46
実施例5	1.2	実施例35	0.55
実施例6	2.1	実施例36	0.61
実施例7	2.3	実施例37	0.50
実施例8	0.73	実施例38	0.56
実施例9	0.36	実施例39	0.75
実施例10	0.62	実施例40	2.6
実施例11	1.6	実施例41	1.4
実施例12	2.4	実施例42	0.48
実施例13	0.67	実施例43	0.73
実施例14	0.79	実施例44	0.73
実施例15	0.79	実施例45	0.67
実施例16	0.45	実施例46	0.43
実施例17	0.61	実施例47	0.33
実施例18	0.78	実施例48	0.46
実施例19	<0.3	実施例49	0.49
実施例20	0.68	実施例50	0.97
実施例21	0.78	実施例51	0.83
実施例22	<0.3	実施例52	1.5
実施例23	0.70	実施例53	0.88
実施例24	0.50	実施例54	1.5
実施例25	0.40	実施例55	0.86
実施例26	0.71	実施例56	0.84
実施例27	1.2	実施例57	2.5
実施例28	0.89	実施例58	2.2
実施例29	0.32	比較例A	264
実施例30	0.64	比較例B	93

[0234] 4) EGFR (L858R/C797S) キナーゼ阻害活性測定

本発明の化合物のEGFR (L858R/C797S) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

[0235] 用いた材料、測定方法、データ解析方法は、EGFR (d746-750/C797S) キナーゼ阻害活性測定のセクションに示したものとほぼ同様

である。但し、材料のうちキナーゼ蛋白質はS i g n a l C h e m社より購入した精製リコンビナントヒトE G F R (C 7 9 7 S / L 8 5 8 R) 蛋白質を用い、測定方法のうちA T Pの終濃度は4 μ M、キナーゼ反応のインキュベーションは90分間とした。最終的に、データ解析により各化合物のE G F R (L 8 5 8 R / C 7 9 7 S) に対するI C 5 0 値 (n M) を求めた。

[0236] また、対照化合物として、以下の既知のE G F R阻害活性を有する比較例A (W O 2 0 1 3 / 1 1 8 8 1 7 における実施例3) 及び比較例B (W O 2 0 1 3 / 1 1 8 8 1 7 における実施例35) を用いた。

[0237] 測定データを表5に示す。

[表5]

表5

	EGFR (L858R/C797S) IC50値(nM)		EGFR (L858R/C797S) IC50値(nM)
実施例1	2.8	実施例31	0.62
実施例2	0.46	実施例32	0.78
実施例3	0.37	実施例33	2.3
実施例4	1.5	実施例34	0.45
実施例5	2.8	実施例35	0.84
実施例6	4.6	実施例36	0.99
実施例7	2.9	実施例37	0.69
実施例8	1.4	実施例38	0.97
実施例9	1.0	実施例39	1.4
実施例10	0.95	実施例40	4.0
実施例11	2.4	実施例41	1.9
実施例12	3.8	実施例42	0.43
実施例13	0.69	実施例43	0.49
実施例14	1.3	実施例44	0.94
実施例15	1.0	実施例45	0.53
実施例16	0.49	実施例46	0.43
実施例17	0.66	実施例47	0.36
実施例18	0.67	実施例48	0.60
実施例19	0.30	実施例49	0.63
実施例20	1.2	実施例50	2.0
実施例21	0.98	実施例51	0.99
実施例22	0.35	実施例52	2.6
実施例23	0.84	実施例53	1.2
実施例24	0.59	実施例54	2.8
実施例25	0.59	実施例55	1.2
実施例26	0.84	実施例56	0.90
実施例27	2.4	実施例57	4.4
実施例28	1.7	実施例58	3.4
実施例29	0.39	比較例A	187
実施例30	1.2	比較例B	97

[0238] 5) E G F R (W T)

本発明の化合物のE G F R (W T) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

[0239] 用いた材料、測定方法、データ解析方法は、E G F R (d 7 4 6 - 7 5 0 / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S) キナーゼ阻害活性測定の実験例に示したものとほぼ同様である。但し、材料のうちキナーゼ蛋白質としては、カルナバ

イオサイセンス社より購入した精製リコンビナントヒトEGFR (WT) を用い、測定方法のうち、ATPの終濃度は1.5 μ Mとした。最終的に、データ解析により各化合物のEGFR (WT) に対するIC50値 (nM) を求めた。

[0240] また、対照化合物として、以下の既知のEGFR阻害活性を有する比較例A (WO 2013/118817における実施例3) 及び比較例B (WO 2013/118817における実施例35) を用いた。

[0241] 測定データを表6に示す。

[表6]

表6

	EGFR (WT) IC50値(nM)		EGFR (WT) IC50値(nM)
実施例1	2.1	実施例31	1.5
実施例2	0.52	実施例32	1.0
実施例3	0.45	実施例33	1.9
実施例4	2.9	実施例34	0.84
実施例5	4.0	実施例35	1.3
実施例6	5.2	実施例36	2.6
実施例7	2.5	実施例37	0.92
実施例8	3.2	実施例38	1.6
実施例9	2.6	実施例39	1.5
実施例10	1.1	実施例40	5.0
実施例11	11	実施例41	2.1
実施例12	2.1	実施例42	0.31
実施例13	0.61	実施例43	1.7
実施例14	1.7	実施例44	0.80
実施例15	1.5	実施例45	1.9
実施例16	0.53	実施例46	0.79
実施例17	2.6	実施例47	0.41
実施例18	1.4	実施例48	0.75
実施例19	0.39	実施例49	0.86
実施例20	2.1	実施例50	1.2
実施例21	1.7	実施例51	0.94
実施例22	0.55	実施例52	0.88
実施例23	1.4	実施例53	1.9
実施例24	0.73	実施例54	6.3
実施例25	0.51	実施例55	1.2
実施例26	2.1	実施例56	0.94
実施例27	2.4	実施例57	5.9
実施例28	3.2	実施例58	3.9
実施例29	0.62	比較例A	1.6
実施例30	1.9	比較例B	0.95

[0242] 試験例1の1)から5)の結果から、本発明の化合物は、EGFR(d746-750/C797S)、EGFR(L858R/C797S)のみならず、EGFR(d746-750/T790M/C797S)及びEGFR(L858R/T790M/C797S)に対しても、既知の化合物と比較して強力な阻害活性を持つことが確認された。また、比較例A、Bとの対

比から6位のアルキンと7位にビシクロ環構造を持つことが、阻害活性に著しい影響を与えることが明らかとなった。このような置換基による活性の違いは全く明らかにされておらず、驚くべき知見である。

[0243] 試験例2 野生型及び変異型EGFR発現細胞株に対する増殖抑制活性試験 (in vitro)

(1) EGFR (d746-750/T790M/C797S) を遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ba/F3-EGFR (d746-750/T790M/C797S)、EGFR (L858R/T790M/C797S) を遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ba/F3-EGFR (L858R/T790M/C797S)、野生型EGFRを遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ba/F3-EGFR (WT) をそれぞれRPMI-1640細胞培養培地 (RPMI-1640、10%FBS、ペニシリン100 unit/ml、ストレプトマイシン0.1mg/ml) に懸濁させた。マウス細胞株Ba/F3-EGFR (WT) にはRPMI-1640細胞培地にEGF最終濃度50ng/mlを含んだ培地を用い懸濁した。なお、EGFR (d746-750/T790M/C797S) を遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ba/F3-EGFR (d746-750/T790M/C797S)、EGFR (L858R/T790M/C797S) を遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ba/F3-EGFR (L858R/T790M/C797S)、野生型EGFRを遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ba/F3-EGFR (WT) は、WO2018/079310における試験例1に準じて、配列番号1と配列番号2の蛋白質をコードするヌクレオチド配列を用いて作製した。細胞懸濁液を96ウェル平底プレートの各ウェルに播種した。本発明の化合物をDMSOに溶解し、DMSOを用いて被検化合物の系列希釈を調製した (終濃度の1000倍)。被検化合物のDMSO溶液あるいはDMSOを各細胞のRPMI-1640細胞培養培地で希釈し、これを細胞培養プレートの各ウェルにDMSOの終濃度が0.1%になるように加え、5%炭酸ガス含有の

培養器中37℃で3日間培養した。被検化合物DMSO溶液添加前及び添加培養後の細胞数の計測はCellTiter-Glo（登録商標）（プロメガ社）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。

[0244] 各細胞において、以下の式より被検化合物を種々の濃度で添加したウェルの細胞増殖阻害率を算出した。そして、被検化合物毎に各濃度における阻害率をプロットし、カーブフィッティングソフトウェアXLfit（IDBS社）により細胞生存率が50%になる被検化合物の濃度IC50（nM）を求めた。

$$\text{細胞生存率 (\%)} = T/C \times 100$$

T：被検化合物溶液を添加して3日間培養したウェルの発光強度

C：DMSOを添加して3日間培養したウェルの発光強度

[0245] また、対照化合物として、以下の既知のEGFR阻害活性を有する比較例A（WO2013/118817における実施例3）及び比較例B（WO2013/118817における実施例35）を用いた。

[0246] これらの結果を表7に示す。

[表7]

表 7

	BaF3_EGFR (d746-750/T790M/C797S) IC50値(nM)	BaF3_EGFR (L858R/T790M/C797S) IC50値(nM)	BaF3_EGFR (WT) IC50値(nM)
実施例2	20	185	2646
実施例3	56	529	3330
実施例13	239	910	3596
実施例14	204	952	3500
実施例24	34	403	3790
実施例37	21	270	2972
実施例43	57	417	3287
実施例45	42	305	3397
実施例46	19	204	2412
実施例48	24	223	2487
実施例49	19	290	3072
比較例A	3658	2258	2462
比較例B	1075	3586	1046

[0247] 本発明の化合物は、野生型EGFR発現細胞株に対して弱い増殖抑制効果を示した。これに比較して、EGFR (d746-750/T790M/C797S) 発現細胞株、及びEGFR (L858R/T790M/C797S) 発現細胞株に対しては強い増殖抑制効果を持つことが示された。この結果より、本発明の化合物は変異型EGFR発現細胞株に対して、選択的に増殖抑制作用を示すことが明らかとなった。

[0248] 試験例3 各種EGFRキナーゼ活性阻害作用試験 (in vitro)

1) EGFR (d746-750/T790M/C797S) キナーゼ阻害活性測定 試験例1の1)と同じ手順で、上記実施例の化合物のEGF

R (d 7 4 6 - 7 5 0 / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。測定データを表8に示す。

[表8]

表 8

	EGFR (d746-750/T790M/C797S) IC50値(nM)
実施例59	0.37
実施例60	<0.3
実施例61	<0.3
実施例62	<0.3
実施例63	<0.3
実施例64	<0.3
実施例65	<0.3
実施例66	<0.3
実施例67	<0.3
実施例68	<0.3
実施例69	<0.3
実施例70	<0.3

[0249] 2) E G F R (L 8 5 8 R / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S) キナーゼ阻害活性測定

試験例1の2)と同じ手順で、本発明の化合物のE G F R (L 8 5 8 R / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。測定データを表9に示す。

[表9]

表 9

	EGFR (L858R/T790M/C797S) IC50値(nM)
実施例59	0.47
実施例60	<0.3
実施例61	1.6
実施例62	<0.3
実施例63	<0.3
実施例64	<0.3
実施例65	<0.3
実施例66	<0.3
実施例67	<0.3
実施例68	<0.3
実施例69	<0.3
実施例70	<0.3

[0250] 3) EGFR (d746-750/C797S) キナーゼ阻害活性測定

試験例1の3)と同じ手順で、本発明の化合物のEGFR (d746-750/C797S) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。測定データを表10に示す。

[表10]

表 1 0

	EGFR (d746-750/C797S) IC50値(nM)
実施例59	0.83
実施例60	0.30
実施例61	0.54
実施例62	0.34
実施例63	0.51
実施例64	0.86
実施例65	0.40
実施例66	<0.3
実施例67	0.30
実施例68	<0.3
実施例69	<0.3
実施例70	0.70

[0251] 4) EGFR (L858R/C797S) キナーゼ阻害活性測定

試験例1の4)と同じ手順で、本発明の化合物のEGFR (L858R/C797S) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。測定データを表11に示す。

[表11]

表 1 1

	EGFR (L858R/C797S) IC50値(nM)
実施例59	1.7
実施例60	0.48
実施例61	1.1
実施例64	0.32
実施例65	<0.3
実施例66	<0.3
実施例67	0.37
実施例68	0.36
実施例69	0.59
実施例70	1.6

[0252] 5) EGFR (WT)

試験例1の5)と同じ手順で、本発明の化合物のEGFR (WT) キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。測定データを表12に示す。

[表12]

表 1 2

	EGFR (WT) IC50値(nM)
実施例59	2.2
実施例60	0.72
実施例61	2.7
実施例62	1.6
実施例63	2.8
実施例64	0.41
実施例65	<0.3
実施例66	<0.3
実施例67	0.35
実施例68	0.43
実施例69	0.74
実施例70	0.94

[0253] 試験例2の1)から5)の結果から、本発明の化合物は、EGFR(d746-750/C797S)、EGFR(L858R/C797S)のみならず、EGFR(d746-750/T790M/C797S)及びEGFR(L858R/T790M/C797S)に対しても、強力な阻害活性を持つことが確認された。

[0254] 試験例4 野生型及び変異型EGFR発現細胞株に対する増殖抑制活性試験(in vitro)

試験例2と同じ手順で、本発明の化合物の野生型及び変異型EGFR発現細胞株に対する増殖抑制活性を試験した。測定データを表13に示す。

[表13]

表 1 3

	BaF3_EGFR (d746-750/T790M/C797S) IC50値(nM)	BaF3_EGFR (L858R/T790M/C797S) IC50値(nM)	BaF3_EGFR (WT) IC50値(nM)
実施例1	98	887	3485
実施例9	59	592	>2000
実施例16	32	283	1922
実施例18	124	1268	2475
実施例20	31	245	2652
実施例23	31	649	3189
実施例27	110	754	>2000
実施例35	44	348	2957
実施例36	59	448	>2000
実施例39	98	658	2362
実施例41	102	843	3244
実施例44	30	268	2264
実施例47	33	382	2064
実施例53	162	978	3289
実施例63	73	672	2994

[0255] 本発明の化合物は、野生型EGFR発現細胞株に対して弱い増殖抑制効果を示した。これに比較して、EGFR (d746-750/T790M/C797S) 発現細胞株、及びEGFR (L858R/T790M/C797S) 発現細胞株に対しては強い増殖抑制効果を持つことが示された。この結果より、本発明の化合物は変異型EGFR発現細胞株に対して、選択的に増殖抑制作用を示すことが明らかとなった。

[0256] 配列：

EGFR d 7 4 6 - 7 5 0 / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSM
AIIRYIADKHNMMLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLC
HKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQ
ATFGGGDHPPKSDGSRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGA
FGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKTSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQLMPFG
SLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLED RRLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAE
EKEYHAEGGKVPKWMMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLP
QPPICTIDVYMIMVKCWMIDASRPKFRELIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMD
EEDMDDVDDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRYSSD
PTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNT
VQPTCVNSTFDSPAHWAAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA
(配列番号 1)

EGFR L 8 5 8 R / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSM
AIIRYIADKHNMMLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLC
HKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQ
ATFGGGDHPPKSDGSRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGA
FGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQ
LMPFGSLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLED RRLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGRAK
LLGAEEKEYHAEGGKVPKWMMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEK
GERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDASRPKFRELIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFY
RALMDEEDMDDVDDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQ
RYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNP
EYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSS

EFIGA（配列番号 2）

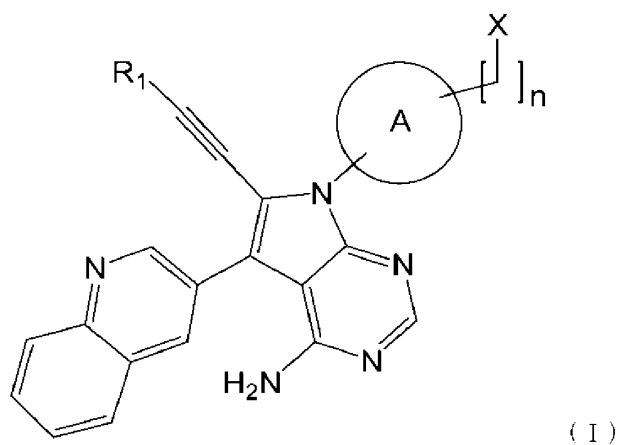
配列表フリーテキスト

[0257] 配列番号 1 及び 2：合成タンパク質

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式 (I)

[化1]



[式中、

R^1 は水素原子又は置換基を有してもよいC1－C3アルキル基であり、

X は NR^2R^3 、 OR^4 又は置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2 は水素原子、又は置換基を有してもよいC1－C6アルキル基であり、

R^3 は、水素原子、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{R}^6$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、置換基を有してもよいC1－C6アルキル基、又は置換基を有してもよいC3－C7シクロアルキル基であり、

R^4 は、水素原子、置換基を有してもよいC1－C6アルキル基、置換基を有してもよいC3－C7シクロアルキル基、置換基を有してもよいカルボニルアミノ基であり、

R^5 は置換基を有してもよいC1－C6アルキル基、置換基を有してもよいC3－C7シクロアルキル基、置換基を有してもよいC1－

C₆アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい4-10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、置換基を有してもよい6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R⁶は、水素原子、置換基を有してもよいC₁-C₆アルキル基、置換基を有してもよいC₁-C₆モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいC₃-C₇シクロアルキル基、又は置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する4-10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、

R⁷は置換基を有してもよいC₁-C₆アルキル基、置換基を有してもよいC₃-C₇シクロアルキル基、置換基を有してもよい5-10員の飽和若しくは不飽和複素環基、置換基を有してもよい6-10員の芳香族炭化水素基であり、

環Aは、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン又はビスクロ[2.2.2]オクタンであり、

nは、0から3のいずれかの整数を示す。]

で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項2] R¹が、水素原子又はC₁-C₃アルキル基である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項3] Xが、NR²R³、OR⁴又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-3個有する5-7員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R²が、水素原子、又はC₁-C₆アルキル基であり、

R³が、C(=O)R⁵、C(=S)R⁶又はC₁-C₆アルキル基（置換基としてシアノ基、ハロゲン原子、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-3個有する5-7員の単環

式の不飽和複素環基を有してもよい)であり、

R^4 が、水素原子であり、

R^5 が、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R^6 が、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、又はC1-C6アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-4個有する4-10員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基である、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項4] n が、0又は1である、請求項1-3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項5] R^1 が水素原子である、請求項1-4のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項6] X が、 NR^2R^3 又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1-3個有する5-7員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2 が、水素原子であり、

R^3 が、 $C(=O)R^5$ であり、

R^5 が、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい5-10員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は6-10員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基である、請求項1-5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項7] X が、 NR^2R^3 又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択さ

れるヘテロ原子を1～3個有する5～7員の単環式の飽和複素環基であり、

R^2 が、水素原子であり、

R^3 が、 $C(=O)R^5$ であり、

R^5 が、ハロゲン原子を有してもよい $C1-C6$ アルキル基、又は $C1-C6$ アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～4個有する5～10員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項8] 環Aが、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタンである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項9] n が、0である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項10] 前記置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、フルオロメトキシ基、モノ又はジアルキルアミノ基、モノ又はジアルキルアミノアルキル基、カルボニルアミノ基、オキソ基、オキシド基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ホスフィンオキシド基、飽和若しくは不飽和複素環基、複素環アルキル基及び芳香族炭化水素基から選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項11] 以下の化合物群：

- (1) 6-エチニル-7-(4-モルホリノビスクロ[2, 2, 1]ヘプタン-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
- (2) N-(4-(4-アミノ-6-エチニル-5-(キノリン-3

－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビス
クロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)－1－メチル－1H－ピラ
ゾール－5－カルボキサミド

(3) N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3
－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビス
クロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)－2,2－ジフルオロアセ
トアミド

(4) N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3
－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビス
クロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)－5－メチル－1,2,4
－オキサジアゾール－3－カルボキサミド

(5) N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3
－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビス
クロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)－5－メチルピラジン－2
－カルボキサミド

(6) N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3
－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビス
クロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)オキサゾール－2－カルボ
キサミド

(7) N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3
－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビス
クロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)ピラジン－2－カルボキサ
ミド

(8) N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3
－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビス
クロ[2,2,1]ヘプタン－1－イル)ピリダジン－3－カルボキ
サミド

(9) N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－3

－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビス
シクロ[2.2.1]ヘプタン－1－イル)ピリミジン－5－カルボキ
サミド

(10) N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－
3－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビス
シクロ[2.2.1]ヘプタン－1－イル)－1－シクロプロピル－
1H－ピラゾール－5－カルボキサミド

(11) N－(4－(4－アミノ－6－エチニル－5－(キノリン－
3－イル)－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－7－イル)ビス
シクロ[2.2.1]ヘプタン－1－イル)イソオキサゾール－5－
カルボキサミド

から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項12] 請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許
容可能な塩を有効成分として含む抗腫瘍剤。

[請求項13] 請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許
容可能な塩及び薬学的に許容可能な担体を含有する医薬組成物。

[請求項14] 有効量の請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物又はその薬
学的に許容可能な塩を、それを必要とする対象に投与することを特徴
とする腫瘍の治療方法。

[請求項15] 腫瘍を治療するための、請求項1～11のいずれか1項に記載の化
合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項16] 抗腫瘍剤の製造のための、請求項1～11のいずれか1項に記載の
化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。