

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年3月14日(14.03.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/053650 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 519/00 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/032418

(22) 国際出願日: 2023年9月5日(05.09.2023)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2022-141321 2022年9月6日(06.09.2022) JP

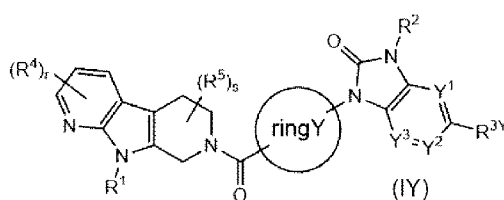
(71) 出願人: 小野薬品工業株式会社
(ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP];
〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町2
丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 山本 真吾 (YAMAMOTO, Shingo);
〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1
番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
河野 浩(KOUNO, Hiroshi); 〒6188585 大阪府三
島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工
業株式会社内 Osaka (JP). 大槻 和裕(OTSUKI,
Kazuhiro); 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井
三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka
(JP). 高井 繁幸(TAKAI, Shigeyuki); 〒6188585
大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野
薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 篠崎 麻紀子
(SHINOZAKI, Makiko); 〒6188585 大阪府三島
郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株
会社内 Osaka (JP). 道木 和也(DOUKI, Kazuya);
〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番
1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.);
〒1050001 東京都港区虎ノ門一丁目2 3

(54) Title: COMPOUND HAVING INHIBITORY ACTIVITY AGAINST DIACYLGLYCEROL KINASE α AND/OR ζ , AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: ジアシルグリセロールキナーゼ α および / または ζ 阻害活性を有する化合物およびその医薬用途



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a compound having inhibitory activity against DGK α and/or ζ . As a result of diligent study, the inventors of the present invention found, as a substance that can solve the above problem, a compound which has inhibitory activity against DGK α and/or ζ and which is represented by general formula (IY) [where all symbols in the formula have the same meaning as set forth in the specification]. A compound according to the present invention, which is represented by general formula (IY), has inhibitory activity against DGK α and/or ζ , and thus can be used as an active ingredient in an agent for inhibiting the progression of, inhibiting the recurrence of, and/or for treating cancer or infectious diseases, for example.

(57) 要約: 本発明の課題は、DGK α および/または ζ に対して阻害活性を有する化合物を提供することにある。本発明の発明者らは鋭意検討した結果、かかる課題を解決し得る物質として、DGK α および/または ζ に対する阻害活性を有する、以下の一般式(IY) [式中、すべての記号は明細書に記載のものと同じ意味を表す。] で示される化合物等を見出した。本発明の一般式(IY) で示される化合物等は、DGK α および/または ζ に対する阻害活性を有するため、例えば、がんもしくは感染症の進行抑制、再発抑制および/または治療剤の有効成分として使用できる。

番 1 号 虎ノ門ヒルズ森タワー 青和特
許法律事務所 Tokyo (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,
KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：

ジアシルグリセロールキナーゼ α および／または ζ 阻害活性を有する化合物およびその医薬用途

技術分野

[0001] 本開示は、ジアシルグリセロールキナーゼ α および／または ζ （以下、DGK α および／または ζ 、もしくはDGK α および／またはDGK ζ と略記することがある。）の阻害活性を有する後述の一般式（I Y）で示される化合物、またはその塩、ならびにそれらの医薬用途に関する。

背景技術

[0002] ジアシルグリセロールキナーゼ（DGK：diacylglycerol kinase）は、ジアシルグリセロール（DAG）をリン酸化し、ホスファチジン酸（PA）に変換する脂質キナーゼであり、哺乳類では10種類のアイソザイムが存在することが知られている。すべてのアイソザイムは、相同性の高い触媒領域とプロテインキナーゼC（PKC）と相同性のあるC1ドメインを持つ。C1ドメインは、システインとヒスチジンに富むジンクフィンガー様構造を有し、ホルボールエステル/DAGが結合すると考えられている（非特許文献1）。

[0003] T細胞において、DAGは、T細胞受容体（TCR）を介した抗原刺激により活性化したホスホリパーゼC γ 1（PLC γ 1）によりイノシトール三リン酸（IP3）とともに産生される。生成したDAGはセカンドメッセンジャーとして、Ras-MAPK、NF- κ B及びフォスファチジルイノシトール3リン酸-Akt-mTOR経路など複数の下流シグナル経路を活性化してT細胞の活性化を誘導する。

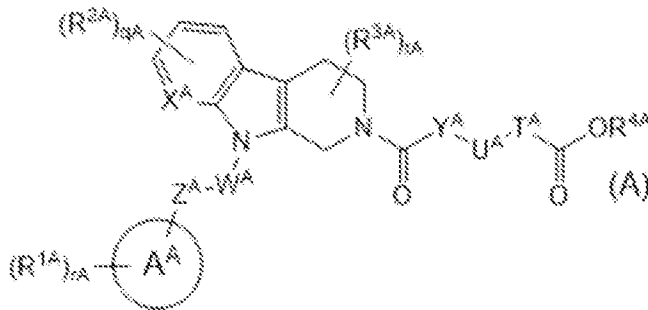
[0004] DGK α 及びDGK ζ は、T細胞内の2つの主要アイソザイムであり、これらのアイソザイムのそれぞれが、TCRを介した抗原刺激下流のDAGシグナルの強度を制御してT細胞の活性化を負に制御している。DGK α 又はDGK ζ を欠損させたT細胞では、抗原刺激に伴う活性化が増強すること、二重阻害によりその活性化がさらに増強することが知られている（非特許文献2～5）。さらに、こ

のDGK阻害を介したT細胞活性化は、トランスフォーミング増殖因子(TGF)- β 、Adenosine、プロスタグランジンE2 (PGE2) などの可溶性免疫抑制因子や、PD-1を介した抑制シグナル対しても抵抗性を示すことが知られている（非特許文献4～6）。また、NK細胞においても、DGK ζ の欠損により主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラスI欠損細胞への細胞傷害活性が増強することが知られている（非特許文献7）。

[0005] したがって、DGK α 及びDGK ζ の一方、又は両方を阻害する薬剤は、T細胞をはじめとした免疫細胞の活性化を増強し、癌または感染症といった免疫機能低下や免疫回避が関連する疾患への有用性が期待される。

[0006] 特許文献1には、一般式（A）：

[0007] [化1]

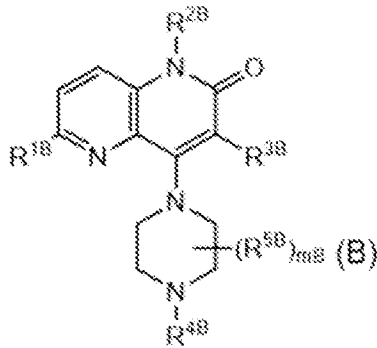


[0008] (式中、R^{1A}はハロゲン原子、C 1～4 アルキル基等を表わし、R^{2A}は水素原子、ハロゲン原子等を表わし、R^{3A}はC 1～4 アルキル基を表わし、R^{4A}は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、環 A^AはC 3～7 単環式炭素環等を表わし、X^Aは窒素原子または炭素原子を表わし、T^Aは結合手等を表わし、U^Aは1～5個のR^{7A}で置換されていてもよい3～7員単環、C 5～10の架橋炭素環もしくは5～10員の架橋複素環（基中、R^{7A}はハロゲン原子、C 1～4 アルキル基、水酸基、オキソ基、C 1～4 アルコキシ基、C 1～4 ハロアルコキシ基、シアノ基またはベンジルオキシ基を表わす。）等を表わし、Y^Aは結合手等を表わし、W^Aは結合手等を表わし、Z^Aはメチレン基等を表わし、q^Aは1～4の整数を表わし、r^Aは各々0～5の整数を表わし、t^Aは0～2の整数を表わす。基の定義は必要な部分を抜粋した。）で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグが、尿

排出障害、癌、間質性肺炎もしくは肺線維症、強皮症、疼痛、線維筋痛症または関節炎リウマチ等の治療に有用である旨記載されている。

[0009] また、特許文献2には、一般式(B)：

[0010] [化2]



[0011] (式中、R^{1B}は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、0～4のR^{1aB}で置換されたC1～3アルキル等；R^{2B}は、水素原子、0～4のR^{2aB}で置換されたC1～3アルキル等；R^{3B}は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、-CN等；R^{4B}は、-CH₂R^{4aB}等；R^{5B}は、-CN、0～4のR^{5aB}で置換されたC1～6アルキル等；mBは、1～3を表わす。基の定義は必要な部分を抜粋した。)で示される化合物またはその塩が、ウイルス感染症、および、癌などの増殖性疾患の治療に有用である旨記載されている。

[0012] しかしながら、本発明で開示する後述の化合物、またはその塩は、何れの先行技術にも記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0013] 特許文献1：国際公開第2012/005227号

特許文献2：国際公開第2020/006018号

非特許文献

[0014] 非特許文献1：Rohan P Joshi, et.al., Int. J. Mol.Sci. 14(4), 6649-73 (2013)

非特許文献2：Benjamin A Olenchock, et. al., Nat Immunol. 7(11), 1174-

81 (2006)

非特許文献3 : Matthew J Riese, et. al., J Biol Chem. 286(7), 5254-65 (2011)

非特許文献4 : Matthew J Riese, et. al., Cancer Res. 73(12), 3566-77 (2013)

非特許文献5 : In-Young Jung, et. Al., Cancer Res. 78(16), 4692-4703 (2018)

非特許文献6 : Weiqing Jing, et. al., Cancer Res. 77, 5676-86 (2017)

非特許文献7 : Enjun Yang, et. Al., J Immunol. 197, 934-41 (2016)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0015] 本発明の課題は、DGK α および／または β に対して阻害活性を有する化合物を提供することにある。

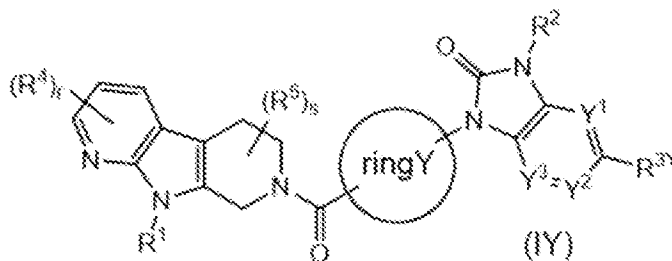
課題を解決するための手段

[0016] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意研究した結果、後述の一般式(IY)で示される化合物、またはその塩（以下、本発明化合物と略記することがある。）が、DGK α および／または β に対して阻害活性を有することを見出した。

[0017] すなわち、本発明は、主に以下の実施態様を提供する。

[0018] [1] 一般式(IY)

[0019] [化3]



[0020] (式中、R¹は、(1) 1～5個のR¹¹で置換されていてもよい3～15員の炭素環で置換されたメチレン、(2) 1～5個のR¹²で置換されていてもよ

い3～15員の複素環で置換されたメチレン、(3) 1～5個の R^{13} で置換されているもよいC2～4アルケニル基で置換されたメチレン、または(4) 1～5個の R^{14} で置換されているもよいC2～4アルキニル基で置換されたメチレンを表わし、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1～4アルキル基、(3) C1～4アルコキシ基、(4) C1～4ハロアルキル基、(5) C1～4ハロアルコキシ基、または(6) シアノ基を表わし、複数の R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^2 は、(1) 1～5個の R^{15} で置換されているもよい3～15員の複素環、(2) 1～5個の R^{16} で置換されているもよい3～15員の炭素環、または(3) 1～5個の R^{17} で置換されているもよいC1～4アルキル基を表わし、

R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立して、

(1) 1～5個の R^{18} で置換されているもよいC3～6シクロアルキル基で置換されているもよいC1～8アルキル基、(2) (C1～8アルキル)カルボニル基、(3) 1～5個の R^{19} で置換された(C3～6シクロアルキル)カルボニル基、(4) C1～8ハロアルキル基、(5) 5～6員の炭素環、(6) 5～6員の複素環、(7) C1～4アルキルスルホニル基、(8) C2～4アルケニルスルホニル基、(9) C1～4アルコキシカルボニル基、(10) C1～4ハロアルキルアミノ基、(11) t-ブチルオキシカルボニルアミノ基、または(12) 5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキサオキサゾリジン-3-イル基を表わし、

複数の R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1～4アルキル基、(3) C1～4アルコキシ基、(4) C1～4ハロアルキル基、(5) C1～4ハロアルコキシ基、または(6) シアノ基を表わし、

複数の R^{18} および R^{19} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{3Y} は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1~4 アルキル基、(4) C 1~4 アルコキシ基、(5) C 1~4 ハロアルキル基、(6) C 1~4 ハロアルコキシ基、(7) シアノ基、(8) 1~5 個の R^{20Y} で置換されていてもよい 3~15 員の炭素環、(9) 1~5 個の R^{21Y} で置換されていてもよい 3~15 員の複素環、(10) $-NR^{22}R^{23}$ 、(11) $-OR^{24}$ 、(12) $-CONR^{25}R^{26}$ 、(13) (C 1~8 アルキル) カルボニル基、(14) 1~3 個の水酸基で置換された C 1~4 アルキル基、または (15) 1-(ヒドロキシイミノ) エチル基を表わし、

R^{20Y} および R^{21Y} は、それぞれ独立して、(1) 1~5 個の R^{27Y} で置換されていてもよい C 1~4 アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1~5 個の R^{28Y} で置換されていてもよい C 3~6 シクロアルキル基、(4) 1~5 個の R^{27-1Y} で置換されていてもよい C 1~4 アルコキシ基、(5) 水酸基、(6) カルバモイル基、(7) カルボキシ基、または (8) シアノ基を表わし、複数の R^{20Y} および R^{21Y} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{27Y} 、 R^{27-1Y} および R^{28Y} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1~4 アルキル基、(3) C 1~4 アルコキシ基、(4) C 1~4 ハロアルキル基、(5) C 1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、(7) カルバモイル基、(8) カルボキシ基、(9) C 1~4 アルコキシカルボニル基、または (10) シアノ基を表わし、

複数の R^{27Y} 、 R^{27-1Y} および R^{28Y} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1~5 個の R^{29} で置換されていてもよい C 1~8 アルキル基、(3) 1~5 個の R^{29-1} で置換されていてもよい C 2~4 アルケニル基、(4) 1~5 個の R^{29-2} で置換されていてもよい C 2~4 アルキニル基、(5) 1~5 個の R^{30} で置換されていてもよい 3~15 員の炭素環、または (6) 1~5 個の R^{31} で置換されていてもよい 3~15 員の複素環を表わし、

R^{29} 、 R^{29-1} 、 R^{29-2} 、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して、

(1) 1～5個の R^{32} で置換されていてもよいC 1～4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1～5個の R^{33} で置換されていてもよいC 3～8シクロアルキル基、(4) 1～5個の R^{34} で置換されていてもよい5～6員の炭素環、(5) 1～5個の R^{35} で置換されていてもよい5～6員の複素環、(6) 1～5個の R^{32-1} で置換されていてもよいC 1～4アルコキシ基、(7) 水酸基、(8) カルバモイル基、(9) カルボキシ基、または(10) シアノ基を表わし、

複数の R^{29} 、 R^{29-1} 、 R^{29-2} 、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{32} 、 R^{32-1} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1～4アルキル基、(3) C 1～4アルコキシ基、(4) C 1～4ハロアルキル基、(5) C 1～4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、(7) カルバモイル基、(8) カルボキシ基、または(9) シアノ基を表わし、

複数の R^{32} 、 R^{32-1} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{25} および R^{26} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1～5個の R^{36} で置換されていてもよいC 1～8アルキル基、(3) 1～5個の R^{36-1} で置換されていてもよいC 2～4アルケニル基、(4) 1～5個の R^{36-2} で置換されていてもよいC 2～4アルキニル基、(5) 1～5個の R^{37} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、または(6) 1～5個の R^{38} で置換されていてもよい3～15員の複素環を表わし、

R^{36} 、 R^{36-1} 、 R^{36-2} 、 R^{37} および R^{38} は、それぞれ独立して、(1) C 1～4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) C 3～8シクロアルキル基、(4) 5～6員の炭素環、(5) 5～6員の複素環、(6) C 1～4アルコキシ基、(7) C 1～4ハロアルキル基、(8) C 1～4ハロアルコキシ基、(9) 水酸基、(10) カルボキシ基、(11) カルバモイル基、または(12) シアノ基を表わし、

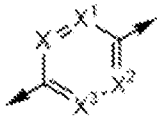
複数の R^{36} 、 R^{36-1} 、 R^{36-2} 、 R^{37} および R^{38} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^4 は、(1) ハロゲン、(2) C1~4 アルキル基、(3) C1~4 アルコキシ基、(4) C1~4 ハロアルキル基、(5) C1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または (7) シアノ基を表わし、

R^5 は、(1) ハロゲン、(2) C1~4 アルキル基、(3) C1~4 アルコキシ基、(4) C1~4 ハロアルキル基、(5) C1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または (7) シアノ基を表わし、

ring Y は、

[化4]



(右の矢印は窒素原子と結合し、左の矢印はカルボニル基と結合する。)、または、1~6個の R^Y で置換されていてもよい、飽和または一部不飽和の4~10員の炭素環、または、1~6個の R^Y で置換されていてもよい、1個の窒素原子、1個の酸素原子および/または酸化されていてもよい1個の硫黄原子を含有する6員の飽和複素環を表わし、 R^Y は、(1) ハロゲン、(2) C1~4 アルキル基、(3) C1~4 アルコキシ基、(4) C1~4 ハロアルキル基、(5) C1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、(7) オキシ基、または (8) シアノ基を表わし、

R^Y が複数の場合、各 R^Y は同じでも異なってもよく、

X は、窒素原子、または CR^7 を表わし、

X^1 、 X^2 、および X^3 は、それぞれ独立して、窒素原子、CH、または CR^6 を表わし、

R^6 は、(1) ハロゲン、(2) C1~4 アルキル基、(3) C1~4 アルコキシ基、(4) C1~4 ハロアルキル基、(5) C1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または (7) シアノ基を表わし、

R^6 が複数の場合、各 R^6 は同じでも異なってもよく、

Y¹は、窒素原子、またはCR⁸を表わし、

Y²は、窒素原子、またはCR⁹を表わし、

Y³は、窒素原子、またはCR^{10Y}を表わし、

R⁷は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C1~4 アルキル基、(4) C1~4 アルコキシ基、(5) C1~4 ハロアルキル基、または(6) C1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

R⁸は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C1~4 アルキル基、(4) C1~4 アルコキシ基、(5) C1~4 ハロアルキル基、または(6) C1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

R⁹は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C1~4 アルキル基、(4) C1~4 アルコキシ基、(5) C1~4 ハロアルキル基、または(6) C1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

R^{10Y}は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C1~4 アルキル基、(4) C1~4 アルコキシ基、(5) C1~4 ハロアルキル基、(6) C1~4 ハロアルコキシ基、(7) 水酸基、(8) アミノ基、(9) カルボキシル基、(10) カルバモイル基、(11) (C1~4 アルキル) アミノカルボニル基、(12) ジー(C1~4 アルキル) アミノカルボニル基、(13) -CO- (3~6員の飽和複素環)、(14) -CONHR³⁹、(15) C1~4 アルコキシカルボニル基、または(16) シアノ基を表わし、

R³⁹は、(1) シアノ基で置換されたC1~4 アルキル基、(2) C1~4 アルコキシ基、(3) C1~4 ハロアルキル基、(4) C1~4 ハロアルコキシ基、(5) 水酸基、(6) アミノ基、(7) (C1~4 アルキル) アミノ基、(8) ジー(C1~4 アルキル) アミノ基、(9) 1~5個のR⁴⁰で置換されていてもよいC3~6シクロアルキル基、または(10) 1~5個のR⁴¹で置換されていてもよい3~6員の飽和複素環を表わし、

R⁴⁰およびR⁴¹は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1~4 アルキル基、(3) C1~4 アルコキシ基、(4) C1~4 ハロアルキル基、または(5) C1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

複数の R^{40} および R^{41} は、それぞれ同じでも異なってもよく、
 r は、0～3の整数を表わし、複数の R^4 は同じでも異なってもよく、
 s は、0～3の整数を表わし、複数の R^5 は同じでも異なってもよい。
ここで、各水素原子は、重水素原子、または三重水素原子であってもよい。
)で示される化合物、またはその塩；

[2] [1]記載の一般式(ⅠY)で示される化合物、またはその塩を含有する医薬組成物；

[3] [1]記載の一般式(ⅠY)で示される化合物、またはその塩を含有する、DGK α および/またはDGK γ 関連疾患の進行抑制、再発抑制および/または治療剤。

発明の効果

[0021] 本発明化合物は、DGK α および/または γ に対して阻害活性を有するため、例えば、癌もしくは感染症の進行抑制、再発抑制および/または治療剤の有効成分として使用できる。

発明を実施するための形態

[0022] 本発明において、「ハロゲン」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。

[0023] 本発明において、「C1～4アルキル基」には、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、および1, 1-ジメチルエチル基が含まれる。

[0024] 本発明において、「水酸基で置換されたC1～4アルキル基」には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシ-1-メチルエチル、ヒドロキシ-ブチル、ヒドロキシ-1-メチルプロピル、ヒドロキシ-2-メチルプロピル、およびヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル基が含まれる。本例示中、水酸基の置換位置が記載されていない基は、すべての位置異性体を包含するものとする。例えば、ヒドロキシ-1-メチルプロピル基には、1-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、および1-

ヒドロキシメチル) プロピル基が含まれる。また、複数の水酸基で置換されたC 1～4アルキル基は、具体的に開示しないが、2～3個の水酸基で置換されたすべての位置異性体も包含するものとする。

[0025] 本発明において、「C 1～8アルキル基」には、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、および5, 5-ジメチルヘキシル基が含まれる。本例示に具体的に示されていなくても、C 1～8アルキル基であれば、本発明に含まれる。例えば、C 5アルキル基としては、1, 2-ジメチルプロピル、および1-エチルプロピル基も本発明に含まれる。C 6～8アルキル基も同様である。

[0026] 本発明において、「C 2～4アルケニル基」には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルエテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-エチル-1-エテニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、および2-メチル-2-プロペニル基が含まれる。

[0027] 本発明において、「C 2～4アルキニル基」には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニル基が含まれる。

[0028] 本発明において、「C 1～4 ハロアルキル基」には、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロ-1-メチルエチル、フルオロブチル、フルオロ-1-メチルプロピル、フルオロ-2-メチルプロピル、フルオロ-1, 1-ジメチルエチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジフルオロ-1-メチルエチル、ジフルオロブチル、ジフルオロ-1-メチルプロピル、ジフルオロ-2-メチルプロピル、ジフルオロ-1, 1-ジメチルエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、トリフルオロ-1-メチルエチル、トリフルオロブチル、トリフルオロ-1-メチルプロピル、トリフルオロ-2-メチルプロピル、トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチル、クロロメチル、クロロエチル、クロロプロピル、クロロ-1-メチルエチル、クロロブチル、クロロ-1-メチルプロピル、クロロ-2-メチルプロピル、クロロ-1, 1-ジメチルエチル、ジクロロメチル、ジクロロエチル、ジクロロプロピル、ジクロロ-1-メチルエチル、ジクロロブチル、ジクロロ-1-メチルプロピル、ジクロロ-2-メチルプロピル、ジクロロ-1, 1-ジメチルエチル、トリクロロメチル、トリクロロエチル、トリクロロプロピル、トリクロロ-1-メチルエチル、トリクロロブチル、トリクロロ-1-メチルプロピル、トリクロロ-2-メチルプロピル、トリクロロ-1, 1-ジメチルエチル、および1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基が含まれる。本例示中、ハロゲン原子の置換位置が記載されていない基は、すべての位置異性体を包含するものとする。例えば、フルオロ-1-メチルプロピル基には、1-フルオロ-1-メチルプロピル、2-フルオロ-1-メチルプロピル、3-フルオロ-1-メチルプロピル、および1-(フルオロメチル)プロピル基が含まれる。本例示中、ハロゲン原子の置換数が記載されていない基は、すべてのハロゲン原子の置換数を包含するものとする。例えば、ヘプタフルオロプロピル基やノナフルオロプロピル基等も、具体的には例示していないが、本発明の「C 1～4 ハロアルキル基」に含まれる。

[0029] 本発明において、「水酸基で置換されていてもよいC 1～4 ハロアルキル

基」には、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロ-1-メチルエチル、フルオロブチル、フルオロ-1-メチルプロピル、フルオロ-2-メチルプロピル、フルオロ-1, 1-ジメチルエチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジフルオロ-1-メチルエチル、ジフルオロブチル、ジフルオロ-1-メチルプロピル、ジフルオロ-2-メチルプロピル、ジフルオロ-1, 1-ジメチルエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、トリフルオロ-1-メチルエチル、トリフルオロブチル、トリフルオロ-1-メチルプロピル、トリフルオロ-2-メチルプロピル、トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチル、クロロメチル、クロロエチル、クロロプロピル、クロロ-1-メチルエチル、クロロブチル、クロロ-1-メチルプロピル、クロロ-2-メチルプロピル、クロロ-1, 1-ジメチルエチル、ジクロロメチル、ジクロロエチル、ジクロロプロピル、ジクロロ-1-メチルエチル、ジクロロブチル、ジクロロ-1-メチルプロピル、ジクロロ-2-メチルプロピル、ジクロロ-1, 1-ジメチルエチル、トリクロロメチル、トリクロロエチル、トリクロロプロピル、トリクロロ-1-メチルエチル、トリクロロブチル、トリクロロ-1-メチルプロピル、トリクロロ-2-メチルプロピル、トリクロロ-1, 1-ジメチルエチル、およびヘキサフルオロ-2-プロピル基を含む水酸基で置換されていないC 1~4ハロアルキル基や、水酸基で置換されていないC 1~4ハロアルキル基の少なくとも1つの水素原子が水酸基で置換されたもの（例えば、ヘキサフルオロ-ヒドロキシ-2-プロピル基等）が含まれる。本例示中、ハロゲン原子の置換位置が記載されていない基は、すべての位置異性体を包含するものとする。例えば、フルオロ-1-メチルプロピル基には、1-フルオロ-1-メチルプロピル、2-フルオロ-1-メチルプロピル、3-フルオロ-1-メチルプロピル、および1-（フルオロメチル）プロピル基が含まれる。本例示中、ハロゲン原子の置換数が記載されていない基は、すべてのハロゲン原子の置換数を包含するものとする。例えば、ヘプタフルオロプロピル基やノナフルオロプロピル基等も、具体

的には例示していないが、本発明の「水酸基で置換されていてもよいC 1～4ハロアルキル基」に含まれる。本例示中、水酸基で置換されていないC 1～4ハロアルキル基の少なくとも1つの水素原子が水酸基で置換されたものは、具体的に例示していなくても、化学的に安定に存在する限り、すべての位置異性体、すべてのハロゲン原子の置換数、およびすべての水酸基の置換数を包含するものとする。

[0030] 本発明において、「C 1～8ハロアルキル基」には、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロ-1-メチルエチル、フルオロブチル、フルオロ-1-メチルプロピル、フルオロ-2-メチルプロピル、フルオロ-1, 1-ジメチルエチル、フルオロペンチル、フルオロ-1-メチルブチル、フルオロ-2-メチルブチル、フルオロ-3-メチルブチル、フルオロ-1, 1-ジメチルプロピル、フルオロ-2, 2-ジメチルプロピル、フルオロヘキシル、フルオロ-1-メチルペンチル、フルオロ-2-メチルペンチル、フルオロ-3-メチルペンチル、フルオロ-4-メチルペンチル、フルオロ-1, 1-ジメチルブチル、フルオロ-2, 2-ジメチルブチル、フルオロ-3, 3-ジメチルブチル、フルオロヘプチル、フルオロ-1-メチルヘキシル、フルオロ-2-メチルヘキシル、フルオロ-3-メチルヘキシル、フルオロ-4-メチルヘキシル、フルオロ-5-メチルヘキシル、フルオロ-1, 1-ジメチルペンチル、フルオロ-2, 2-ジメチルペンチル、フルオロ-3, 3-ジメチルペンチル、フルオロ-4, 4-ジメチルペンチル、フルオロオクチル、フルオロ-1-メチルヘプチル、フルオロ-2-メチルヘプチル、フルオロ-3-メチルヘプチル、フルオロ-4-メチルヘプチル、フルオロ-5-メチルヘプチル、フルオロ-6-メチルヘプチル、フルオロ-1, 1-ジメチルヘキシル、フルオロ-2, 2-ジメチルヘキシル、フルオロ-3, 3-ジメチルヘキシル、フルオロ-4, 4-ジメチルヘキシル、フルオロ-5, 5-ジメチルヘキシル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジフルオロ-1-メチルエチル、ジフルオロブチル、ジフルオロ-1-メチルプロピル、ジフルオロ-2-メ

チルプロピル、ジフルオロ-1, 1-ジメチルエチル、ジフルオロペンチル、ジフルオロ-1-メチルブチル、ジフルオロ-2-メチルブチル、ジフルオロ-3-メチルブチル、ジフルオロ-1, 1-ジメチルプロピル、ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル、ジフルオロヘキシル、ジフルオロ-1-メチルペンチル、ジフルオロ-2-メチルペンチル、ジフルオロ-3-メチルペンチル、ジフルオロ-4-メチルペンチル、ジフルオロ-1, 1-ジメチルブチル、ジフルオロ-2, 2-ジメチルブチル、ジフルオロ-3, 3-ジメチルブチル、ジフルオロヘプチル、ジフルオロ-1-メチルヘキシル、ジフルオロ-2-メチルヘキシル、ジフルオロ-3-メチルヘキシル、ジフルオロ-4-メチルヘキシル、ジフルオロ-5-メチルヘキシル、ジフルオロ-1, 1-ジメチルペンチル、ジフルオロ-2, 2-ジメチルペンチル、ジフルオロ-3, 3-ジメチルペンチル、ジフルオロ-4, 4-ジメチルペンチル、ジフルオロオクチル、ジフルオロ-1-メチルヘプチル、ジフルオロ-2-メチルヘプチル、ジフルオロ-3-メチルヘプチル、ジフルオロ-4-メチルヘプチル、ジフルオロ-5-メチルヘプチル、ジフルオロ-6-メチルヘプチル、ジフルオロ-1, 1-ジメチルヘキシル、ジフルオロ-2, 2-ジメチルヘキシル、ジフルオロ-3, 3-ジメチルヘキシル、ジフルオロ-4, 4-ジメチルヘキシル、ジフルオロ-5, 5-ジメチルヘキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、トリフルオロ-1-メチルエチル、トリフルオロブチル、トリフルオロ-1-メチルプロピル、トリフルオロ-2-メチルプロピル、トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチル、トリフルオロペンチル、トリフルオロ-1-メチルブチル、トリフルオロ-2-メチルブチル、トリフルオロ-3-メチルブチル、トリフルオロ-1, 1-ジメチルプロピル、トリフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル、トリフルオロヘキシル、トリフルオロ-1-メチルペンチル、トリフルオロ-2-メチルペンチル、トリフルオロ-3-メチルペンチル、トリフルオロ-4-メチルペンチル、トリフルオロ-1, 1-ジメチルブチル、トリフルオロ-2, 2-ジメチルブチル、トリフルオロ-3, 3-ジメ

チルブチル、トリフルオロヘプチル、トリフルオロ-1-メチルヘキシル、トリフルオロ-2-メチルヘキシル、トリフルオロ-3-メチルヘキシル、トリフルオロ-4-メチルヘキシル、トリフルオロ-5-メチルヘキシル、トリフルオロ-1, 1-ジメチルペンチル、トリフルオロ-2, 2-ジメチルペンチル、トリフルオロ-3, 3-ジメチルペンチル、トリフルオロ-4, 4-ジメチルペンチル、トリフルオロオクチル、トリフルオロ-1-メチルヘプチル、トリフルオロ-2-メチルヘプチル、トリフルオロ-3-メチルヘプチル、トリフルオロ-4-メチルヘプチル、トリフルオロ-5-メチルヘプチル、トリフルオロ-6-メチルヘプチル、トリフルオロ-1, 1-ジメチルヘキシル、トリフルオロ-2, 2-ジメチルヘキシル、トリフルオロ-3, 3-ジメチルヘキシル、トリフルオロ-4, 4-ジメチルヘキシル、トリフルオロ-5, 5-ジメチルヘキシル、クロロメチル、クロロエチル、クロロプロピル、クロロ-1-メチルエチル、クロロブチル、クロロ-1-メチルプロピル、クロロ-2-メチルプロピル、クロロ-1, 1-ジメチルエチル、クロロペンチル、クロロ-1-メチルブチル、クロロ-2-メチルブチル、クロロ-3-メチルブチル、クロロ-1, 1-ジメチルプロピル、クロロ-2, 2-ジメチルプロピル、クロロヘキシル、クロロ-1-メチルペンチル、クロロ-2-メチルペンチル、クロロ-3-メチルペンチル、クロロ-4-メチルペンチル、クロロ-1, 1-ジメチルブチル、クロロ-2, 2-ジメチルブチル、クロロ-3, 3-ジメチルブチル、クロロヘプチル、クロロ-1-メチルヘキシル、クロロ-2-メチルヘキシル、クロロ-3-メチルヘキシル、クロロ-4-メチルヘキシル、クロロ-5-メチルヘキシル、クロロ-1, 1-ジメチルペンチル、クロロ-2, 2-ジメチルペンチル、クロロ-3, 3-ジメチルペンチル、クロロ-4, 4-ジメチルペンチル、クロロオクチル、クロロ-1-メチルヘプチル、クロロ-2-メチルヘプチル、クロロ-3-メチルヘプチル、クロロ-4-メチルヘプチル、クロロ-5-メチルヘプチル、クロロ-6-メチルヘプチル、クロロ-1, 1-ジメチルヘキシル、クロロ-2, 2-ジメチルヘキシル、クロロ-3,

3-ジメチルヘキシル、クロロ-4, 4-ジメチルヘキシル、クロロ-5, 5-ジメチルヘキシル、ジクロロメチル、ジクロロエチル、ジクロロプロピル、ジクロロ-1-メチルエチル、ジクロロブチル、ジクロロ-1-メチルプロピル、ジクロロ-2-メチルプロピル、ジクロロ-1, 1-ジメチルエチル、ジクロロペンチル、ジクロロ-1-メチルブチル、ジクロロ-2-メチルブチル、ジクロロ-3-メチルブチル、ジクロロ-1, 1-ジメチルプロピル、ジクロロ-2, 2-ジメチルプロピル、ジクロロヘキシル、ジクロロ-1-メチルペンチル、ジクロロ-2-メチルペンチル、ジクロロ-3-メチルペンチル、ジクロロ-4-メチルペンチル、ジクロロ-1, 1-ジメチルブチル、ジクロロ-2, 2-ジメチルブチル、ジクロロ-3, 3-ジメチルブチル、ジクロロヘプチル、ジクロロ-1-メチルヘキシル、ジクロロ-2-メチルヘキシル、ジクロロ-3-メチルヘキシル、ジクロロ-4-メチルヘキシル、ジクロロ-5-メチルヘキシル、ジクロロ-1, 1-ジメチルペンチル、ジクロロ-2, 2-ジメチルペンチル、ジクロロ-3, 3-ジメチルペンチル、ジクロロ-4, 4-ジメチルペンチル、ジクロロオクチル、ジクロロ-1-メチルヘプチル、ジクロロ-2-メチルヘプチル、ジクロロ-3-メチルヘプチル、ジクロロ-4-メチルヘプチル、ジクロロ-5-メチルヘプチル、ジクロロ-6-メチルヘプチル、ジクロロ-1, 1-ジメチルヘキシル、ジクロロ-2, 2-ジメチルヘキシル、ジクロロ-3, 3-ジメチルヘキシル、ジクロロ-4, 4-ジメチルヘキシル、ジクロロ-5, 5-ジメチルヘキシル、トリクロロメチル、トリクロロエチル、トリクロロプロピル、トリクロロ-1-メチルエチル、トリクロロブチル、トリクロロ-1-メチルプロピル、トリクロロ-2-メチルプロピル、トリクロロ-1, 1-ジメチルエチル、トリクロロペンチル、トリクロロ-1-メチルブチル、トリクロロ-2-メチルブチル、トリクロロ-3-メチルブチル、トリクロロ-1, 1-ジメチルプロピル、トリクロロ-2, 2-ジメチルプロピル、トリクロロヘキシル、トリクロロ-1-メチルペンチル、トリクロロ-2-メチルペンチル、トリクロロ-3-メチルペンチル、トリクロロ-4-

メチルペンチル、トリクロロ-1, 1-ジメチルブチル、トリクロロ-2, 2-ジメチルブチル、トリクロロ-3, 3-ジメチルブチル、トリクロロヘプチル、トリクロロ-1-メチルヘキシル、トリクロロ-2-メチルヘキシル、トリクロロ-3-メチルヘキシル、トリクロロ-4-メチルヘキシル、トリクロロ-5-メチルヘキシル、トリクロロ-1, 1-ジメチルペンチル、トリクロロ-2, 2-ジメチルペンチル、トリクロロ-3, 3-ジメチルペンチル、トリクロロ-4, 4-ジメチルペンチル、トリクロロオクチル、トリクロロ-1-メチルヘプチル、トリクロロ-2-メチルヘプチル、トリクロロ-3-メチルヘプチル、トリクロロ-4-メチルヘプチル、トリクロロ-5-メチルヘプチル、トリクロロ-6-メチルヘプチル、トリクロロ-1, 1-ジメチルヘキシル、トリクロロ-2, 2-ジメチルヘキシル、トリクロロ-3, 3-ジメチルヘキシル、トリクロロ-4, 4-ジメチルヘキシル、トリクロロ-5, 5-ジメチルヘキシル、および1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基が含まれる。本例示中、ハロゲン原子の置換位置が記載されていない基は、すべての位置異性体を包含するものとする。例えば、フルオロ-1-メチルプロピル基には、1-フルオロ-1-メチルプロピル、2-フルオロ-1-メチルプロピル、3-フルオロ-1-メチルプロピル、および1-(フルオロメチル)プロピル基が含まれる。本例示に具体的に示されていなくても、C1~8ハロアルキル基であれば、本発明に含まれる。例えば、C5ハロアルキル基としては、フルオロ-1, 2-ジメチルプロピル、フルオロ-1-エチルプロピル、ジフルオロ-1, 2-ジメチルプロピル、ジフルオロ-1-エチルプロピル、トリフルオロ-1, 2-ジメチルプロピル、トリフルオロ-1-エチルプロピル、クロロ-1, 2-ジメチルプロピル、クロロ-1-エチルプロピル、ジクロロ-1, 2-ジメチルプロピル、ジクロロ-1-エチルプロピル、トリクロロ-1, 2-ジメチルプロピル、およびトリクロロ-1-エチルプロピル基も本発明に含まれる。C6~8ハロアルキル基も同様である。本例示中、ハロゲン原子の置換数が記載されていない基は、すべてのハロゲン原子の置換数を包含す

るものとする。例えば、ヘプタフルオロプロピル基やノナフルオロプロピル基等も、具体的には例示していないが、本発明の「C 1～8ハロアルキル基」に含まれる。

[0031] 本発明において、「(C 1～8アルキル)カルボニル基」には、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、1-メチルエチルカルボニル、ブチルカルボニル、1-メチルプロピルカルボニル、2-メチルプロピルカルボニル、1, 1-ジメチルエチルカルボニル、ペンチルカルボニル、1-メチルブチルカルボニル、2-メチルブチルカルボニル、3-メチルブチルカルボニル、1, 1-ジメチルプロピルカルボニル、2, 2-ジメチルプロピルカルボニル、ヘキシルカルボニル、1-メチルペンチルカルボニル、2-メチルペンチルカルボニル、3-メチルペンチルカルボニル、4-メチルペンチルカルボニル、1, 1-ジメチルブチルカルボニル、2, 2-ジメチルブチルカルボニル、3, 3-ジメチルブチルカルボニル、ヘプチルカルボニル、1-メチルヘキシルカルボニル、2-メチルヘキシルカルボニル、3-メチルヘキシルカルボニル、4-メチルヘキシルカルボニル、5-メチルヘキシルカルボニル、1, 1-ジメチルペンチルカルボニル、2, 2-ジメチルペンチルカルボニル、3, 3-ジメチルペンチルカルボニル、4, 4-ジメチルペンチルカルボニル、オクチルカルボニル、1-メチルヘプチルカルボニル、2-メチルヘプチルカルボニル、3-メチルヘプチルカルボニル、4-メチルヘプチルカルボニル、5-メチルヘプチルカルボニル、6-メチルヘプチルカルボニル、1, 1-ジメチルヘキシルカルボニル、2, 2-ジメチルヘキシルカルボニル、3, 3-ジメチルヘキシルカルボニル、4, 4-ジメチルヘキシルカルボニル、および5, 5-ジメチルヘキシルカルボニル基が含まれる。本例示に具体的に示されていなくても、(C 1～8アルキル)カルボニル基であれば、本発明に含まれる。例えば、C 5アルキルカルボニル基としては、1, 2-ジメチルプロピルカルボニル、および1-エチルプロピルカルボニル基も本発明に含まれる。C 6～8アルキルカルボニル基も同様である。

- [0032] 本発明において、「C 1～4 アルコキシカルボニル基」には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、1-メチルエトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、1-メチルプロポキシカルボニル、2-メチルプロポキシカルボニル、および1, 1-ジメチルエトキシカルボニル基が含まれる。
- [0033] 本発明において、「(C 1～4 アルキル) アミノカルボニル基」には、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、1-メチルエチルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、1-メチルプロピルアミノカルボニル、2-メチルプロピルアミノカルボニル、および1, 1-ジメチルエチルアミノカルボニル基が含まれる。
- [0034] 本発明において、「ジ- (C 1～4 アルキル) アミノ基」には、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジ(1-メチルエチル)アミノ、ジブチルアミノ、ジ(1-メチルプロピル)アミノ、ジ(2-メチルプロピル)アミノ、およびジ(1, 1-ジメチルエチル)アミノ基が含まれる。
- [0035] 本発明において、「C 1～4 ハロアルキルアミノ基」には、フルオロメチルアミノ、フルオロエチルアミノ、フルオロプロピルアミノ、フルオロ-1-メチルエチルアミノ、フルオロブチルアミノ、フルオロ-1-メチルプロピルアミノ、フルオロ-2-メチルプロピルアミノ、フルオロ-1, 1-ジメチルエチルアミノ、ジフルオロメチルアミノ、ジフルオロエチルアミノ、ジフルオロプロピルアミノ、ジフルオロ-1-メチルエチルアミノ、ジフルオロブチルアミノ、ジフルオロ-1-メチルプロピルアミノ、ジフルオロ-2-メチルプロピルアミノ、ジフルオロ-1, 1-ジメチルエチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、トリフルオロエチルアミノ、トリフルオロプロピルアミノ、トリフルオロ-1-メチルエチルアミノ、トリフルオロブチルアミノ、トリフルオロ-1-メチルプロピルアミノ、トリフルオロ-2-メチルプロピルアミノ、トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチルアミノ、クロロメチルアミノ、クロロエチルアミノ、クロロプロピルアミノ、クロロ-1

ーメチルエチルアミノ、クロロブチルアミノ、クロロ-1-メチルプロピルアミノ、クロロ-2-メチルプロピルアミノ、クロロ-1, 1-ジメチルエチルアミノ、ジクロロメチルアミノ、ジクロロエチルアミノ、ジクロロプロピルアミノ、ジクロロ-1-メチルエチルアミノ、ジクロロブチルアミノ、ジクロロ-1-メチルプロピルアミノ、ジクロロ-2-メチルプロピルアミノ、ジクロロ-1, 1-ジメチルエチルアミノ、トリクロロメチルアミノ、トリクロロエチルアミノ、トリクロロプロピルアミノ、トリクロロ-1-メチルエチルアミノ、トリクロロブチルアミノ、トリクロロ-1-メチルプロピルアミノ、トリクロロ-2-メチルプロピルアミノ、およびトリクロロ-1, 1-ジメチルエチルアミノ基が含まれる。本例示中、ハロゲン原子の置換位置が記載されていない基は、すべての位置異性体を包含するものとする。例えば、フルオロ-1-メチルプロピルアミノ基には、1-フルオロ-1-メチルプロピルアミノ、2-フルオロ-1-メチルプロピルアミノ、3-フルオロ-1-メチルプロピルアミノ、および1-(フルオロメチル)プロピルアミノ基が含まれる。

[0036] 本発明において、「ジ- (C 1~4 アルキル) アミノカルボニル基」には、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジ(1-メチルエチル)アミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジ(1-メチルプロピル)アミノカルボニル、ジ(2-メチルプロピル)アミノカルボニル、およびジ(1, 1-ジメチルエチル)アミノカルボニル基が含まれる。また、N-メチル-N-エチルアミノカルボニル基のような、異なるC 1~4 アルキルが置換するジ- (C 1~4 アルキル) アミノカルボニル基も含まれる。

[0037] 本発明において、「C 1~4 アルコキシ基」には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、および1, 1-ジメチルエトキシ基が含まれる。

[0038] 本発明において、「C 1~4 ハロアルコキシ基」には、フルオロメトキシ、フルオロエトキシ、フルオロプロポキシ、フルオロ-1-メチルエトキシ

、フルオロプトキシ、フルオロ-1-メチルプロポキシ、フルオロ-2-メチルプロポキシ、フルオロ-1, 1-ジメチルエトキシ、ジフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、ジフルオロプロポキシ、ジフルオロ-1-メチルエトキシ、ジフルオロプトキシ、ジフルオロ-1-メチルプロポキシ、ジフルオロ-2-メチルプロポキシ、ジフルオロ-1, 1-ジメチルエトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロプロポキシ、トリフルオロ-1-メチルエトキシ、トリフルオロプトキシ、トリフルオロ-1-メチルプロポキシ、トリフルオロ-2-メチルプロポキシ、トリフルオロ-1, 1-ジメチルエトキシ、クロロメトキシ、クロロエトキシ、クロロプロポキシ、クロロ-1-メチルエトキシ、クロロプトキシ、クロロ-1-メチルプロポキシ、クロロ-2-メチルプロポキシ、クロロ-1, 1-ジメチルエトキシ、ジクロロメトキシ、ジクロロエトキシ、ジクロロプロポキシ、ジクロロ-1-メチルエトキシ、ジクロロプトキシ、ジクロロ-1-メチルプロポキシ、ジクロロ-2-メチルプロポキシ、ジクロロ-1, 1-ジメチルエトキシ、トリクロロメトキシ、トリクロロエトキシ、トリクロロプロポキシ、トリクロロ-1-メチルエトキシ、トリクロロプトキシ、トリクロロ-1-メチルプロポキシ、トリクロロ-2-メチルプロポキシ、およびトリクロロ-1, 1-ジメチルエトキシ基が含まれる。本例示中、ハロゲン原子の置換位置が記載されていない基は、すべての位置異性体を包含するものとする。例えば、フルオロ-1-メチルプロポキシ基には、1-フルオロ-1-メチルプロポキシ、2-フルオロ-1-メチルプロポキシ、3-フルオロ-1-メチルプロポキシ、および1-(フルオロメチル)プロポキシ基が含まれる。

[0039] 本発明において、「(C1~4アルキル)アミノ基」には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、1-メチルエチルアミノ、ブチルアミノ、1-メチルプロピルアミノ、2-メチルプロピルアミノ、および1, 1-ジメチルエチルアミノ基が含まれる。

[0040] 本発明において、「3~15員の炭素環」には、単環、二環もしくは三環

式の、不飽和、一部飽和、もしくは飽和した3～15員の炭素環が含まれる。単環、二環もしくは三環式の、不飽和の3～15員の炭素環としては、例えば、ベンゼン、ペンタレン、ナフタレン、アズレン、フェナントレン、アントラセン、アセナフチレン、およびビフェニレン環等が挙げられる。単環、二環もしくは三環式の、一部飽和、もしくは飽和した3～15員の炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、インデン、ジヒドロインデン（インダン）、フルオレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロフルオレン、パーヒドロフェナントレイン、パーヒドロアントラセン、パーヒドロアセナフチレン、パーヒドロビフェニレン、ビスクロ[1, 1, 1]ペンタン、ビスクロ[3, 2, 1]オクタン、スピロ[3, 5]ノナン、スピロ[3, 3]ヘプタン、およびアダマンタン環等が挙げられる。

[0041] 本発明において、「3～15員の複素環」には、単環、二環もしくは三環式の、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する、不飽和、一部飽和、もしくは飽和した3～15員の複素環が含まれる。単環、二環もしくは三環式の、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する、不飽和の3～15員の複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフエン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリ

ジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カルバゾール、およびアクリジン環等が挙げられる。単環、二環もしくは三環式の、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する、一部飽和、もしくは飽和した3～15員の複素環としては、例えば、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チイラン、チエタン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、オキサゾリン（ジヒドロオキサゾール）、オキサゾリジン（テトラヒドロオキサゾール）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリン（ジヒドロオキサジアゾール）、オキサジアゾリジン（テトラヒドロオキサジアゾール）、チアゾリン（ジヒドロチアゾール）、チアゾリジン（テトラヒドロチアゾール）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナ

ゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、インドロオキサゼピン、インドロテトラヒドロオキサゼピン、インドロオキサジアゼピン、インドロテトラヒドロオキサジアゼピン、インドロチアゼピン、インドロテトラヒドロチアゼピン、インドロチアジアゼピン、インドロテトラヒドロチアジアゼピン、インドロアゼピン、インドロテトラヒドロアゼピン、インドロジアゼピン、インドロテトラヒドロジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カンファー、イミダゾチアゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジオキサラン、ジオキサン、ジオキサジン、クロマン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロチエピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロチアゼピン、および、パーヒドロチアジアゼピン環等が挙げられる。

[0042] 本発明において、「3～15員の複素環」には、架橋された環やスピロ環も含まれる。架橋された3～15員の複素環としては、例えば、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン環等が挙げられる。スピロ環である3～15員の複素環としては、例えば、1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン、および、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン等が挙げられる。

[0043] 本発明において、「5～6員の炭素環」には、単環の、不飽和、一部飽和、もしくは飽和した5～6員の炭素環が含まれる。単環の、不飽和の5～6員の炭素環としては、例えば、シクロペンタジエン、およびベンゼン環が挙げられる。単環の、一部飽和、もしくは飽和した5～6員の炭素環としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキ

セン、およびシクロヘキサジエン環等が挙げられる。

[0044] 本発明において、「5～6員の複素環」には、単環の、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する、不飽和、一部飽和、もしくは飽和した5～6員の複素環が含まれる。単環の、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する、不飽和の5～6員の複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、チアジン、およびチアジアジン環等が挙げられる。単環の、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する、一部飽和、もしくは飽和した5～6員の複素環としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ペペリジン、ペペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、オキサゾリン（ジヒドロオキサゾール）、オキサゾリジン（テトラヒドロオキサゾール）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリン（ジヒドロオキサジアゾール）、オキサジアゾリジン（テトラヒドロオキサジアゾール）、チアゾリン（ジヒドロチアゾール）、チアゾリジン（テトラヒドロチアゾール）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソラン、ジオキサン、およびジオキサジン環等が挙げられる。

[0045] 本発明において、「5～7員の複素環」には、単環の、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する、不飽和

、一部飽和、もしくは飽和した5～7員の複素環が含まれる。単環の、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する、不飽和の5～6員の複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、および、チアジアゼピン環等が挙げられる。単環の、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する、一部飽和、もしくは飽和した5～7員の複素環としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、オキサゾリン（ジヒドロオキサゾール）、オキサゾリジン（テトラヒドロオキサゾール）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリン（ジヒドロオキサジアゾール）、オキサジアゾリジン（テトラヒドロオキサジアゾール）、チアゾリン（ジヒドロチアゾール）、チアゾリジン（テトラヒドロチアゾール）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキサジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロチエピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロチアゼピン、およびパーヒドロチアジアゼピン環等が挙げられる。

[0046] 本発明において、「3～6員の飽和複素環」には、アジリジン、オキシラ

ン、アゼチジン、オキセタン、チイラン、チエタン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、オキサゾリジン（テトラヒドロオキサゾール）、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリジン（テトラヒドロオキサジアゾール）、チアゾリジン（テトラヒドロチアゾール）、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサラン、およびジオキサン環が含まれる。

[0047] 本発明において、「5～7員の含窒素飽和複素環」には、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、オキサゾリジン（テトラヒドロオキサゾール）、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリジン（テトラヒドロオキサジアゾール）、チアゾリジン（テトラヒドロチアゾール）、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロチエピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロチアゼピン、およびパーヒドロチアジアゼピン、および2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン環が含まれる。

[0048] 本発明において、「飽和または一部不飽和の4～10員の炭素環」としては、例えば、シクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、スピロ [3. 3] ヘプタン、スピロ [3. 5] ノナン、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン、キュバン、アダマンタン、ノルボルネン、および、デカヒドロナフタレン等が挙げられる。

[0049] 本発明において、「1個の窒素原子、1個の酸素原子および／または酸化されていてよい1個の硫黄原子を含有する6員の飽和複素環」としては、例えば、テトラヒドロピラン等が挙げられる。

[0050] 本発明において、「1個の窒素原子、1個の酸素原子および／または酸化されていてよい1個の硫黄原子を含有していてもよい、4～10員の飽和

炭素環」としては、例えば、シクロブタン、シクロヘキサン、ビスクロ [1, 1, 1] ペンタン、ビスクロ [3, 1, 1] ヘプタン、ビスクロ [2, 2, 2] オクタン、スピロ [3, 3] ヘプタン、スピロ [3, 5] ノナン、ビスクロ [3, 1, 0] ヘキサン、キュバン、アダマンタン、デカヒドロナフタレン、およびテトラヒドロピラン等が挙げられる。

- [0051] 本発明において、「酸化されていてもよい硫黄原子」には、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、および $-SO_2-$ が含まれる。
- [0052] 本発明において、「C₃~6シクロアルキル基」には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、およびシクロヘキサン環が含まれる。
- [0053] 本発明において、「(C₃~6シクロアルキル)カルボニル基」には、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、およびシクロヘキシルカルボニル基が含まれる。
- [0054] 本発明において、「C₃~8シクロアルキル基」には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、およびシクロオクタン環が含まれる。
- [0055] 本発明において、「C₁~4アルキルスルホニル基」には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、1-メチルエチルスルホニル、ブチルスルホニル、1-メチルプロピルスルホニル、2-メチルプロピルスルホニル、および1, 1-ジメチルエチルスルホニル基が含まれる。
- [0056] 本発明において、「C₂~4アルケニルスルホニル基」には、エテニルスルホニル、1-プロペニルスルホニル、2-プロペニルスルホニル、1-メチルエテニルスルホニル、1-ブテニルスルホニル、2-ブテニルスルホニル、3-ブテニルスルホニル、1-エチル-1-エテニルスルホニル、1-メチル-1-プロペニルスルホニル、2-メチル-1-プロペニルスルホニル、1-メチル-2-プロペニルスルホニル、および2-メチル-2-プロペニルスルホニル基が含まれる。
- [0057] 本発明において、R¹として好ましくは、(1) 1~5個のR¹¹で置換されていてもよい3~15員の炭素環で置換されたメチレン、または(2) 1~

5個の R^{12} で置換されていてもよい3～15員の複素環で置換されたメチレンであり、より好ましくは、1～5個の R^{11} で置換されていてもよい5～6員の炭素環で置換されたメチレンであり、さらに好ましくは、1～5個の R^{11} で置換されていてもよいベンゼンで置換されたメチレンである。

[0058] 本発明において、 R^{11} として好ましくは、(1) ハロゲン、(2) C1～4アルキル基、または(3) シアノ基である。

[0059] 本発明において、 R^{12} として好ましくは、(1) ハロゲン、(2) C1～4アルキル基、または(3) シアノ基である。

[0060] 本発明において、 R^{11} 又は R^{12} の置換数は、それぞれ0～5個であれば限定されないが、0～3個であることが好ましい。

[0061] 本発明において、 R^2 として好ましくは、1～5個の R^{15} で置換されていてもよい3～15員の複素環であり、より好ましくは、1～5個の R^{15} で置換されていてもよい5～7員の複素環であり、さらに好ましくは、1～5個の R^{15} で置換されていてもよい5～7員の含窒素飽和複素環であり、特に好ましくは、1～5個の R^{15} で置換されていてもよいピロリジン、またはピペリジンである。

[0062] 本発明において、 R^{15} として好ましくは、(1) 1～5個の R^{18} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、(2) C1～8ハロアルキル基または(3) C1～4アルコキシカルボニル基であり、より好ましくは、(1) 1～5個の R^{18} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、または(2) C1～8ハロアルキル基であり、さらに好ましくは、(1) 1～5個の R^{18} で置換されたシクロプロピル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、または(2) C1～8ハロアルキル基であり、特に好ましくは、(1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基である。

[0063] 本発明において、 R^{18} として好ましくは、(1) C1～4ハロアルキル基

、または(2)シアノ基である。

[0064] 本発明において、 R^{18} の置換数は、0～5個であれば限定されないが、0～3個であることが好ましい。

[0065] 本発明において、 R^3 として好ましくは、(1) 1～5個の R^{20} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、(2) 1～5個の R^{21} で置換されていてもよい3～15員の複素環、または(3) $-NR^{22}R^{23}$ であり、より好ましくは、(1) それぞれ1～5個の R^{20} で置換されていてもよい、5～6員の炭素環またはインダン、(2) 1～5個の R^{21} で置換されていてもよい5～6員の複素環、または(3) $-NR^{22}R^{23}$ であり、さらに好ましくは、(1) それぞれ1～5個の R^{20} で置換されていてもよい、ベンゼンまたはインダン、または(2) $-NR^{22}R^{23}$ である。

[0066] 本発明において、 R^{3Y} として好ましくは、(1) 1～5個の R^{20Y} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、(2) 1～5個の R^{21Y} で置換されていてもよい3～15員の複素環、または(3) $-NR^{22}R^{23}$ であり、より好ましくは、(1) それぞれ1～5個の R^{20Y} で置換されていてもよい、5～6員の炭素環またはインダン、(2) 1～5個の R^{21Y} で置換されていてもよい5～6員の複素環、または(3) $-NR^{22}R^{23}$ であり、さらに好ましくは、(1) それぞれ1～5個の R^{20Y} で置換されていてもよい、ベンゼンまたはインダン、または(2) $-NR^{22}R^{23}$ である。

[0067] 本発明において、 R^{20} として好ましくは、(1) 1～5個の R^{27} で置換されていてもよいC1～4アルキル基(例えば、C1～4ハロアルキル基、または1～3個の水酸基で置換されていてもよいC1～4ハロアルキル基)、(2) ハロゲン、(3) 1～5個の R^{28} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基、または(4) 1～5個の R^{27-1} で置換されていてもよいC1～4アルコキシ基(例えば、C1～4ハロアルコキシ基)である。

[0068] 本発明において、 R^{20Y} として好ましくは、(1) 1～5個の R^{27Y} で置換されていてもよいC1～4アルキル基(例えば、C1～4ハロアルキル基、または1～3個の水酸基で置換されていてもよいC1～4ハロアルキル基)

、(2) ハロゲン、(3) 1～5個の R^{28Y} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基、または(4) 1～5個の R^{27-1Y} で置換されていてもよいC1～4アルコキシ基(例えば、C1～4ハロアルコキシ基)である。

[0069] 本発明において、 R^{21} として好ましくは、(1) 1～5個の R^{27} で置換されていてもよいC1～4アルキル基(例えば、C1～4ハロアルキル基、または1～3個の水酸基で置換されていてもよいC1～4ハロアルキル基、好ましくは、C1～4ハロアルキル基)、(2) ハロゲン、(3) 1～5個の R^{28} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基、または(4) 1～5個の R^{27-1} で置換されていてもよいC1～4アルコキシ基(好ましくは、C1～4ハロアルコキシ基)である。

[0070] 本発明において、 R^{21Y} として好ましくは、(1) 1～5個の R^{27Y} で置換されていてもよいC1～4アルキル基(例えば、C1～4ハロアルキル基、または1～3個の水酸基で置換されていてもよいC1～4ハロアルキル基、好ましくは、C1～4ハロアルキル基)、(2) ハロゲン、(3) 1～5個の R^{28Y} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基、または(4) 1～5個の R^{27-1Y} で置換されていてもよいC1～4アルコキシ基(好ましくは、C1～4ハロアルコキシ基)である。

[0071] 本発明において、 R^{20} 又は R^{21} の置換数は、それぞれ0～5個であれば限定されないが、0～3個であることが好ましい。

[0072] 本発明において、 R^{27} または R^{27-1} として好ましくは、それぞれ(1) ハロゲン、(2) 水酸基、(3) カルバモイル基、または(4) カルボキシル基であり、より好ましくは、(1) 水酸基、または(2) カルボキシル基である。

[0073] 本発明において、 R^{27Y} または R^{27-1Y} として好ましくは、それぞれ(1) ハロゲン、(2) 水酸基、(3) カルバモイル基、または(4) カルボキシル基であり、より好ましくは、(1) 水酸基、または(2) カルボキシル基である。

[0074] 本発明において、 R^{28} として好ましくは、(1) ハロゲン、(2) 水酸基

、(3)カルバモイル基、または(4)カルボキシル基であり、より好ましくは、(1)水酸基、または(2)カルボキシル基である。

[0075] 本発明において、 R^{28Y} として好ましくは、(1)ハロゲン、(2)水酸基、(3)カルバモイル基、または(4)カルボキシル基であり、より好ましくは、(1)水酸基、または(2)カルボキシル基である。

[0076] 本発明において、 R^{27} 、 R^{27-1} 又は R^{28} の置換数は、それぞれ0～5個であれば限定されないが、0～3個であることが好ましい。

[0077] 本発明において、 R^{27Y} 、 R^{27-1Y} 又は R^{28Y} の置換数は、それぞれ0～5個であれば限定されないが、0～3個であることが好ましい。

[0078] 本発明において、 R^{22} として好ましくは、(1)1～5個の R^{30} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、または(2)1～5個の R^{31} で置換されていてもよい3～15員の複素環であり、より好ましくは、(1)1～5個の R^{30} で置換されていてもよい5～6員の炭素環、または(2)1～5個の R^{31} で置換されていてもよい5～6員の複素環であり、さらに好ましくは、(1)1～5個の R^{30} で置換されていてもよいベンゼン、シクロペンタン、シクロヘキサン、または(2)1～5個の R^{31} で置換されていてもよいピリジンである。

[0079] 本発明において、 R^{23} として好ましくは、(1)水素原子、(2)1～5個の R^{29} で置換されていてもよいC1～8アルキル基、(3)1～5個の R^{29-1} で置換されていてもよいC2～4アルケニル基、または(4)1～5個の R^{29-2} で置換されていてもよいC2～4アルキニル基であり、より好ましくは、(1)水素原子、または(2)1～5個の R^{29} で置換されていてもよいC1～8アルキル基(好ましくは、C1～4ハロアルキル基)である。

[0080] 本発明において、 R^{29} として好ましくは、(1)ハロゲン、(2)1～5個の R^{33} で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(3)C1～4ハロアルキル基、(4)C1～4ハロアルコキシ基、(5)水酸基、または(6)カルボキシル基であり、より好ましくは、(1)1～5個の R^{33} で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(2)水酸基、または(

3) カルボキシル基である。

[0081] 本発明において、 R^{29-1} として好ましくは、(1) ハロゲン、(2) 1～5個の R^{33} で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(3) C1～4ハロアルキル基、(4) C1～4ハロアルコキシ基、(5) 水酸基、または(6) カルボキシル基であり、より好ましくは、(1) 1～5個の R^{33} で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(2) 水酸基、または(3) カルボキシル基である。

[0082] 本発明において、 R^{29-2} として好ましくは、(1) ハロゲン、(2) 1～5個の R^{33} で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(3) C1～4ハロアルキル基、(4) C1～4ハロアルコキシ基、(5) 水酸基、または(6) カルボキシル基であり、より好ましくは、(1) 1～5個の R^{33} で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(2) 水酸基、または(3) カルボキシル基である。

[0083] 本発明において、 R^{30} として好ましくは、(1) 1～5個の R^{32} で置換されていてもよいC1～4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1～5個の R^3 で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(4) 1～5個の R^{32-1} で置換されていてもよいC1～4アルコキシ基、(5) 水酸基、または(6) カルボキシル基であり、より好ましくは、(1) 1～5個の R^{32} で置換されていてもよいC1～4アルキル基(好ましくは、C1～4ハロアルキル基)、(2) ハロゲン、(3) 1～5個の R^{33} で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、または(4) 1～5個の R^{32-1} で置換されていてもよいC1～4アルコキシ基(好ましくは、C1～4ハロアルコキシ基)である。

[0084] 本発明において、 R^{31} として好ましくは、(1) 1～5個の R^{32} で置換されていてもよいC1～4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1～5個の R^3 で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(4) 1～5個の R^{32-1} で置換されていてもよいC1～4アルコキシ基、(5) 水酸基、または(6) カルボキシル基であり、より好ましくは、(1) 1～5個の R^{32} で置換

されていてもよいC 1～4アルキル基（好ましくは、C 1～4ハロアルキル基）、（2）ハロゲン、（3）1～5個のR³³で置換されていてもよいC 3～8シクロアルキル基、または（4）1～5個のR³²⁻¹で置換されていてもよいC 1～4アルコキシ基（好ましくはC 1～4ハロアルコキシ基）である。

[0085] 本発明において、R³⁰又はR³¹の置換数は、それぞれ0～5個であれば限定されないが、0～3個であることが好ましい。

[0086] 本発明において、R³²またはR³²⁻¹として好ましくは、（1）ハロゲン、（2）水酸基、（3）カルバモイル基、（4）カルボキシル基、または（5）シアノ基であり、より好ましくは、（1）ハロゲン、（2）カルバモイル基、または（3）カルボキシル基である。

[0087] 本発明において、R³³として好ましくは、（1）ハロゲン、（2）水酸基、（3）カルバモイル基、（4）カルボキシル基、または（5）シアノ基であり、より好ましくは、（1）ハロゲン、（2）カルバモイル基、または（3）カルボキシル基である。

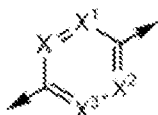
[0088] 本発明において、R⁴として好ましくは、（1）ハロゲン、（2）C 1～4アルキル基、（3）C 1～4アルコキシ基、（4）C 1～4ハロアルキル基、または（5）C 1～4ハロアルコキシ基である。

[0089] 本発明において、R⁵として好ましくは、（1）C 1～4アルキル基、（2）C 1～4ハロアルキル基、または（3）水酸基である。

[0090] 本発明において、R⁶として好ましくは、（1）ハロゲン、（2）C 1～4アルキル基、（3）C 1～4アルコキシ基、（4）C 1～4ハロアルキル基、または（5）C 1～4ハロアルコキシ基であり、より好ましくは、（1）ハロゲン、または（2）C 1～4アルキル基である。

[0091] 本発明において、ring Yとして好ましくは、

[化5]

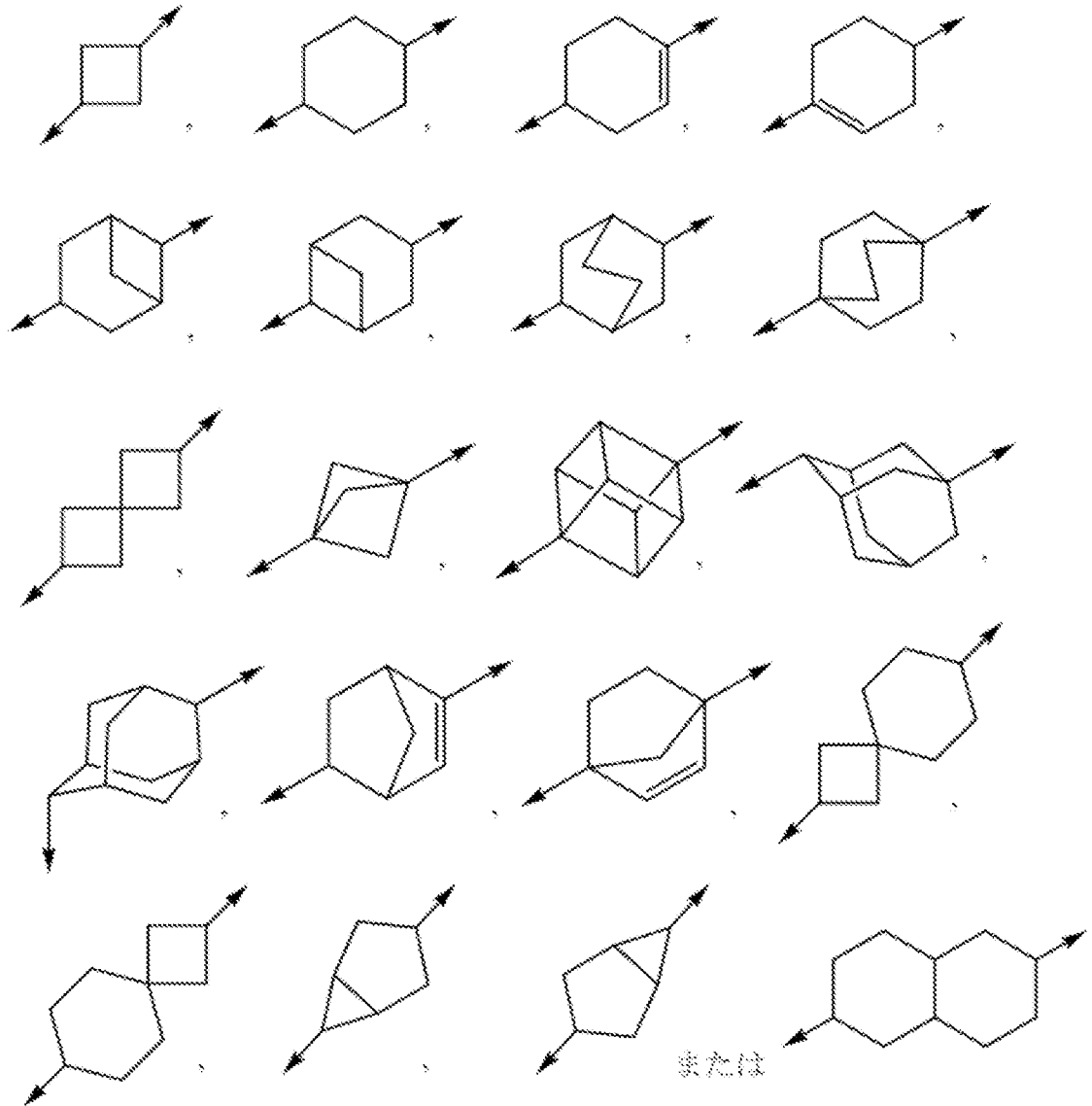


(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

である。

[0092] 本発明において、「飽和または一部不飽和の4～10員の炭素環」として好ましくは、

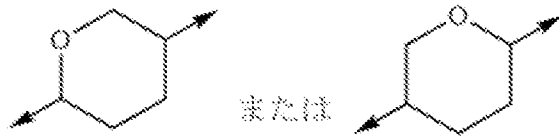
[化6]



(右の矢印は窒素原子と結合し、左の矢印はカルボニル基と結合する。) である。

[0093] 本発明において、「1個の窒素原子、1個の酸素原子および／または酸化されていてもよい1個の硫黄原子を含有する6員の飽和複素環」として好ましくは、

[化7]



(右の矢印は窒素原子と結合し、左の矢印はカルボニル基と結合する。) である。

本発明において、 R^Y として好ましくは、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル基、(3) C 1～4 アルコキシ基、(4) C 1～4 ハロアルキル基、または(5) C 1～4 ハロアルコキシ基であり、より好ましくは、(1) ハロゲン、または(2) C 1～4 アルキル基である。

[0094] 本発明において、 X^1 として好ましくは、CH、または CR^6 である。

[0095] 本発明において、 X^2 として好ましくは、CH、または CR^6 である。

[0096] 本発明において、 X^3 として好ましくは、CH、または CR^6 である。

[0097] 本発明において、 Y^1 として好ましくは、窒素原子である。

[0098] 本発明において、 Y^2 として好ましくは、窒素原子である。

[0099] 本発明において、 Y^3 として好ましくは、 CR^{10} である。

[0100] 本発明において、 Y^3 としては、 CR^{10Y} も好ましい。

[0101] 本発明において、 R^7 として好ましくは、水素原子である。

[0102] 本発明において、 R^8 として好ましくは、水素原子である。

[0103] 本発明において、 R^9 として好ましくは、水素原子である。

[0104] 本発明において、 R^{10} として好ましくは、(1) 水素原子、(2) C 1～4 アルキル基、(3) アミノ基、(4) カルボキシル基、(5) カルバモイル基、(6) (C 1～4 アルキル) アミノカルボニル基、(7) $-CONH R^{39}$ 、または(8) シアノ基であり、より好ましくは、(1) 水素原子、または(2) C 1～4 アルキル基である。

[0105] 本発明において、 R^{10Y} として好ましくは、(1) 水素原子、(2) C 1～4 アルキル基、(3) アミノ基、(4) カルボキシル基、(5) カルバモイル基、(6) (C 1～4 アルキル) アミノカルボニル基、(7) $-CONH$

R^{39} 、または (8) シアノ基であり、より好ましくは、(1) 水素原子、または (2) C 1~4 アルキル基である。

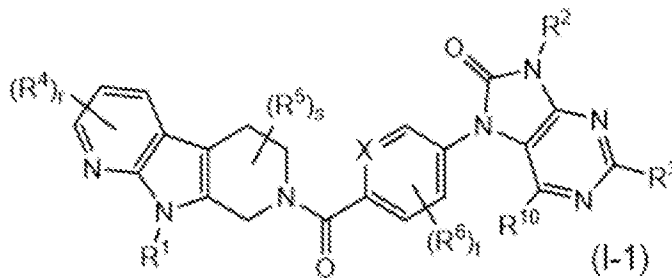
[0106] 本発明において、 r として好ましくは、0または1である。

[0107] 本発明において、 s として好ましくは、0または1である。

[0108] 本発明において、一般式 (I Y) で示される化合物として好ましくは、後述に示す一般式 (I) で示される化合物である。

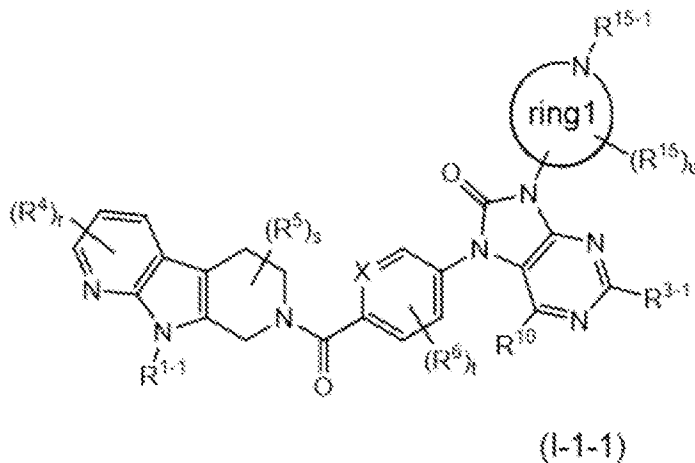
[0109] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物として好ましくは、一般式 (I-1)

[0110] [化8]



[0111] (式中、 t は、0~3の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物であり、より好ましくは、一般式 (I-1-1)

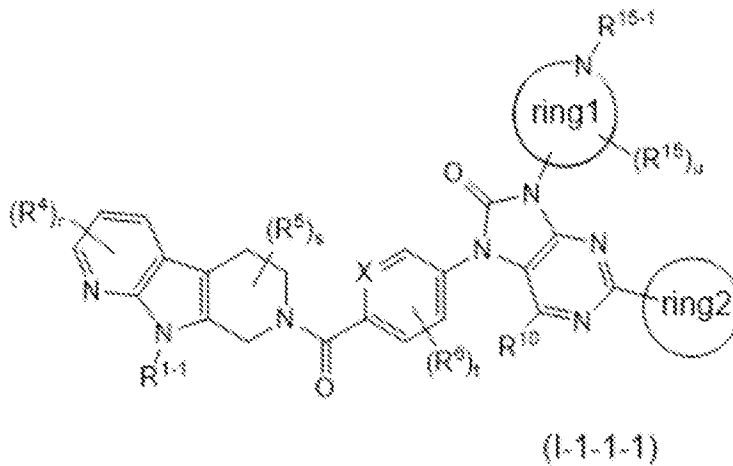
[0112] [化9]



[0113] (式中、 R^{1-1} は、1~5個の R^{11} で置換されていてもよい5~6員の炭素環で置換されたメチレンを表わし、 $ring1$ は、5~7員の含窒素飽和複素環を表わし、 R^{3-1} は、(1) それぞれ1~5個の R^{20} で置換されていてもよ

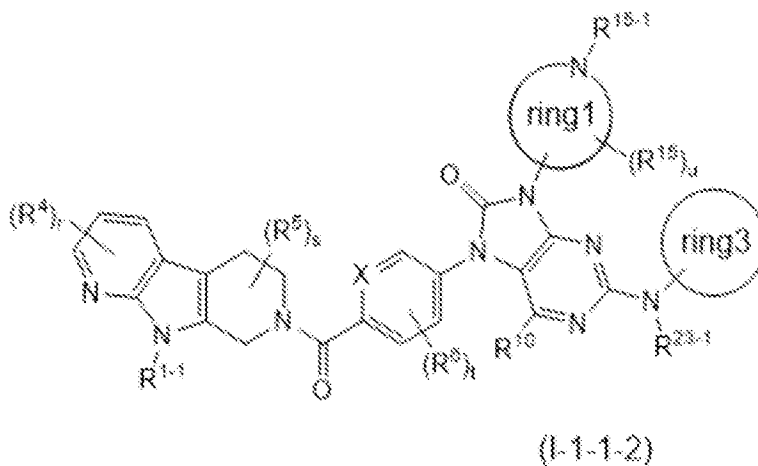
い、5～6員の炭素環またはインダン、(2) 1～5個の R^{21} で置換されていてもよい5～6員の複素環、または(3) $-NR^{22}R^{23}$ を表わし、 R^{15-1} は、1～5個の R^{18} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、またはC1～8ハロアルキル基を表わし、 u は0～2の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物であり、さらに好ましくは、一般式(1-1-1-1)

[0114] [化10]



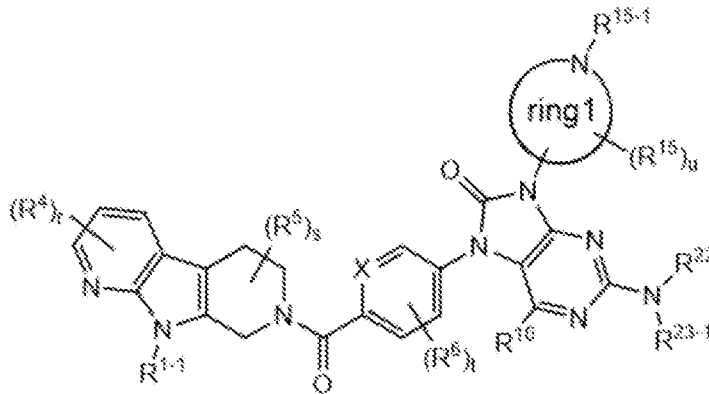
[0115] (式中、ring2は、(1) それぞれ1～5個の R^{20} で置換されていてもよい、5～6員の炭素環、またはインダン、(2) 1～5個の R^{21} で置換されていてもよい5～6員の複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(1-1-1-2)

[0116] [化11]



[0117] (式中、ring 3は、1～5個の R^{30} で置換されていてもよい5～6員の炭素環、または1～5個の R^{31} で置換されていてもよい5～6員の複素環を表わし、 R^{23-1} は、(1)水素原子、(2)1～5個の R^{29} で置換されていてもよいC1～8アルキル基、(3)1～5個の R^{29-1} で置換されていてもよいC2～4アルケニル基、または(4)1～5個の R^{29-2} で置換されていてもよいC2～4アルキニル基(好ましくは、(1)水素原子、または(2)1～5個の R^{29} で置換されていてもよいC1～8アルキル基(好ましくはC1～4ハロアルキル基))を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式(1-1-1-3)

[0118] [化12]



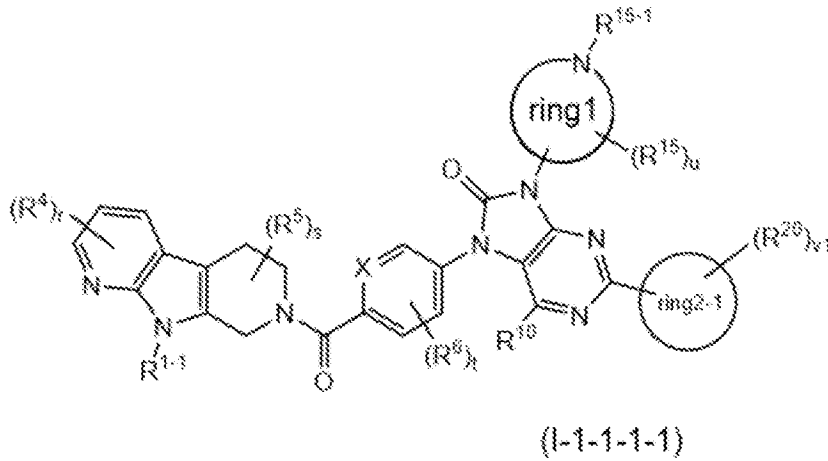
(I-1-1-3)

[0119] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物である。

[0120] 本発明において、一般式(1)または一般式(1Y)で示される化合物としては、一般式(1-1-1-1-1)

[0121]

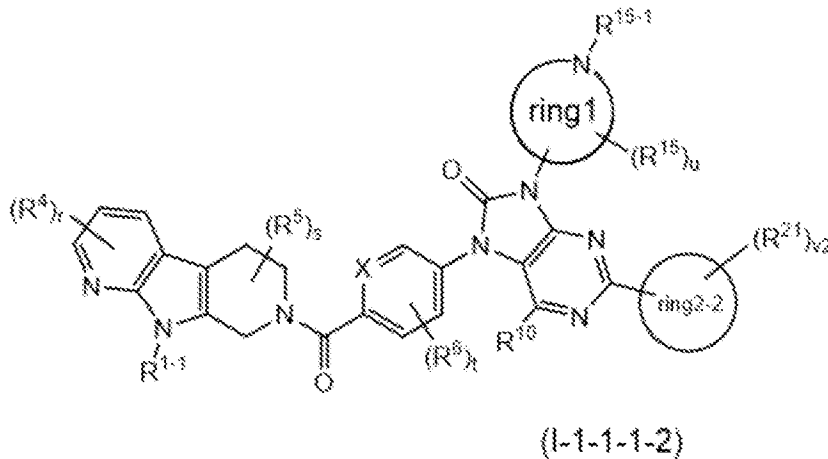
[化13]



[0122] (式中、ring 2-1はそれぞれ1~5個の R^{20} で置換されていてもよい、5~6員の炭素環、またはインダンを表わし、 v_1 は0~5の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物も好ましい。

[0123] 本発明において、一般式(1)または一般式(1Y)で示される化合物としては、一般式(I-1-1-1-2)

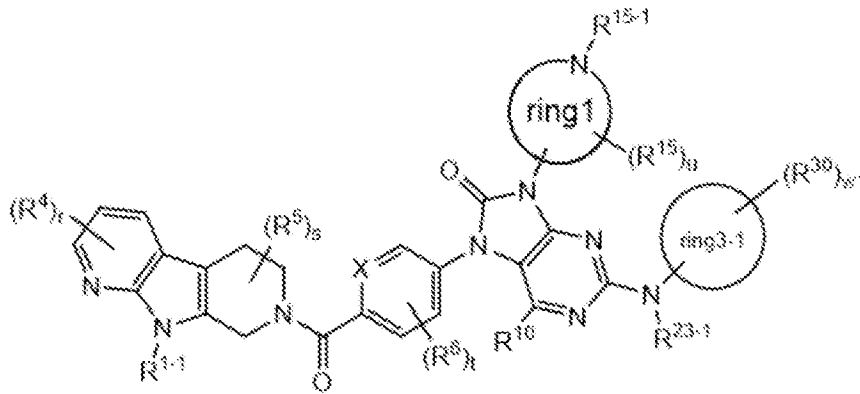
[0124] [化14]



[0125] (式中、(式中、ring 2-2は1~5個の R^{21} で置換されていてもよい5~6員の複素環を表わし、 v_2 は0~5の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物も好ましい。

[0126] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物として、一般式 (I-1-1-2-1)

[0127] [化15]

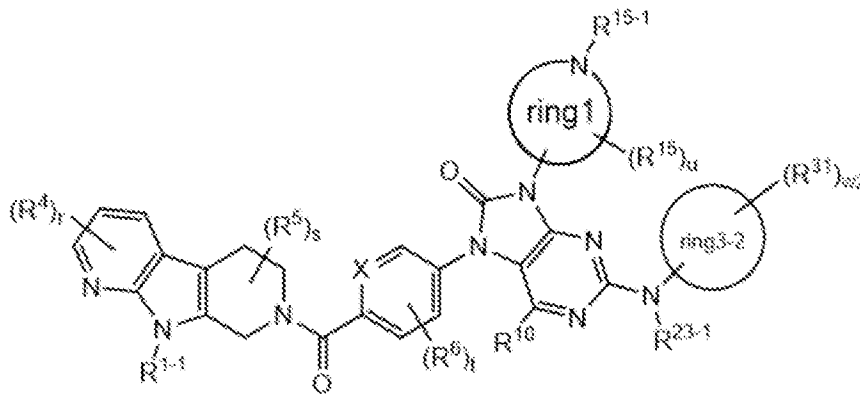


(I-1-1-2-1)

[0128] (式中、ring3-1は1~5個の R^{30} で置換されていてもよい5~6員の炭素環を表わし、 $w1$ は0~5の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物も好ましい。

[0129] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物として、一般式 (I-1-1-2-2)

[0130] [化16]



(I-1-1-2-2)

[0131] (式中、ring3-2は1~5個の R^{31} で置換されていてもよい5~6員の複素環を表わし、 $w2$ は0~5の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物も好ましい。

[0132] 本発明において、化合物として好ましくは、

(1) 2-メチル-2-プロパニル (3S) -3-[2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ピロリジンカルボキシラート、

(2) 1-(3-{7-(4-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸、

(3) 7-(4-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-2-{[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン、

(4) 7-(4-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン、

(5) 9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-7-(6-{[9-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-6-メチル-2

— { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン、

(6) 4 - [(7 - { [5 - (9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル) - 2-ピリジニル] カルボニル } - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル) メチル] - 3-フルオロベンゾニトリル、

(7) 3-フルオロ-4 - ({7 - [(5 - {2 - [(3-フルオロフェニル) アミノ] - 6-メチル-8-オキソ-9 - (1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル } - 4-ピペリジニル) - 8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル } - 2-ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル } メチル) ベンゾニトリル、

(8) 4 - [(7 - { [5 - (2 - { [2-クロロ-4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル) - 2-ピリジニル] カルボニル } - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル) メチル] - 3-フルオロベンゾニトリル、

(9) 2 - (3 - {7 - (6 - { [9 - (4-シアノ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル } - 3-ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル } フェニル) - 2-メチルプロパン酸、

(10) 4 - ({7 - [(5 - {9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-2 - [2-メチル-4 - (トリフルオ

ロメトキシ) フェニル] - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル} - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 9 - イル} メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル、

(11) 1 - { [{7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - イル} (シクロヘキシル) アミノ] メチル} シクロブタンカルボン酸、または、

(12) 7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン、またはその塩が挙げられる。

[0133] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物としては、2 - メチル - 2 - プロパニル (3 S) - 3 - [2 - アニリノ - 7 - (4 - { [9 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} フェニル) - 8 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル] - 1 - ピロリジンカルボキシラート、またはその塩が好ましい。

[0134] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物としては、1 - (3 - {7 - (4 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} フェニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチ

ル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} フェニル)
シクロプロパンカルボン酸、またはその塩も好ましい。

[0135] 本発明において、一般式(1)または一般式(1Y)で示される化合物としては、7-(4-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-2-{[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン、またはその塩も好ましい。

[0136] 本発明において、一般式(1)または一般式(1Y)で示される化合物としては、7-(4-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン、またはその塩も好ましい。

[0137] 本発明において、一般式(1)または一般式(1Y)で示される化合物としては、9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-7-(6-{[9-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-6-メチル-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン、またはその塩も好ましい。

[0138] 本発明において、一般式(1)または一般式(1Y)で示される化合物としては、4-[(7-{[5-(9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル)-2-ピリジニル]カルボニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

−9H−ピリド [4′, 3′ : 4, 5] ピロロ [2, 3−b] ピリジン−9−イル) メチル] −3−フルオロベンゾニトリル、またはその塩も好ましい。

[0139] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物としては、3−フルオロ−4− ({7− [(5− {2− [(3−フルオロフェニル) アミノ] −6−メチル−8−オキソ−9− (1− { [1− (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} −4−ピペリジニル) −8, 9−ジヒドロ−7H−プリン−7−イル} −2−ピリジニル) カルボニル] −5, 6, 7, 8−テトラヒドロ−9H−ピリド [4′, 3′ : 4, 5] ピロロ [2, 3−b] ピリジン−9−イル} メチル) ベンゾニトリル、またはその塩も好ましい。

[0140] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物としては、4− [(7− { [5− (2− { [2−クロロ−4− (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} −9− [1− (2, 2−ジメチルプロピル) −4−ピペリジニル] −6−メチル−8−オキソ−8, 9−ジヒドロ−7H−プリン−7−イル) −2−ピリジニル] カルボニル} −5, 6, 7, 8−テトラヒドロ−9H−ピリド [4′, 3′ : 4, 5] ピロロ [2, 3−b] ピリジン−9−イル) メチル] −3−フルオロベンゾニトリル、またはその塩も好ましい。

[0141] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物としては、2− (3− {7− (6− { [9− (4−シアノ−2−フルオロベンジル) −5, 6, 8, 9−テトラヒドロ−7H−ピリド [4′, 3′ : 4, 5] ピロロ [2, 3−b] ピリジン−7−イル] カルボニル} −3−ピリジニル) −9− [1− (2, 2−ジメチルプロピル) −4−ピペリジニル] −6−メチル−8−オキソ−8, 9−ジヒドロ−7H−プリン−2−イル} フェニル) −2−メチルプロパン酸、またはその塩も好ましい。

[0142] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物としては、4− ({7− [(5− {9− [1− (2, 2−ジメチルプロピル)

−4−ピペリジニル] −6−メチル−2−[2−メチル−4−(トリフルオロメトキシ)フェニル] −8−オキソ−8, 9−ジヒドロ−7H−プリン−7−イル} −2−ピリジニル) カルボニル] −5, 6, 7, 8−テトラヒドロ−9H−ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3−b] ピリジン−9−イル} メチル) −3−フルオロベンゾニトリル、またはその塩も好ましい。

[0143] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物としては、1−{ [{7−(6−{ [9−(4−シアノ−2−フルオロベンジル) −5, 6, 8, 9−テトラヒドロ−7H−ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3−b] ピリジン−7−イル] カルボニル} −3−ピリジニル) −9−[1−(2, 2−ジメチルプロピル) −4−ピペリジニル] −6−メチル−8−オキソ−8, 9−ジヒドロ−7H−プリン−2−イル} (シクロヘキシル) アミノ] メチル} シクロブタンカルボン酸、またはその塩も好ましい。

[0144] 本発明において、一般式 (I) または一般式 (I Y) で示される化合物としては、7−(6−{ [9−(4−クロロ−2−フルオロベンジル) −5, 6, 8, 9−テトラヒドロ−7H−ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3−b] ピリジン−7−イル] カルボニル} −3−ピリジニル) −9−[1−(2, 2−ジメチルプロピル) −4−ピペリジニル] −2−[(3−フルオロフェニル) アミノ] −6−メチル−7, 9−ジヒドロ−8H−プリン−8−オン、またはその塩も好ましい。

[0145] [異性体]

本発明において特に指示しない限り、異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における幾何異性体 (E 体、Z 体、シス体、トランス体)、不斉炭素原子の存在等による光学異性体 (R、S 体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平

衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性体による異性体をもすべて包含する。

[0146] また、本発明における光学異性体は、100%純粋なものだけでなく、50%未満のその他の光学異性体が含まれていてもよい。

[0147] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

[0148] [化17]



は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表し、

[0149] [化18]



は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表し、

[0150] [化19]



は α 配置、 β 配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表す。

[0151] [N-オキシド体]

一般式(1Y)で示される化合物は、公知の方法でN-オキシド体にすることができる。N-オキシド体とは、一般式(1Y)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、これらN-オキシド体は、さらに下記[プロドラッグ]の項目、下記[塩]の項目および下記[溶媒和物]の項目に記載のように、そのプロドラッグ、その薬学的に許容される塩またはその溶媒和物となってもよい。

[0152] [プロドラッグ]

一般式(1Y)で示される化合物またはそのN-オキシド体は、公知の方

法により、プロドラッグにすることもできる。当該プロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、例えば、一般式(1Y)で示される化合物またはそのN-オキシド体に変換される化合物をいう。なお、一般式(1Y)で示される化合物またはそのN-オキシド体のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163~198頁に記載されているような生理的条件下で、対応する一般式(1Y)で示される化合物またはそのN-オキシド体に変化するものであってもよい。

[0153] 一般式(1Y)で示される化合物またはそのN-オキシド体のその他のプロドラッグとしては、例えば、一般式(1Y)で示される化合物がアミノ基を有する場合、当該アミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物(例えば、一般式(1Y)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物等)が挙げられ、一般式(1Y)で示される化合物が水酸基を有する場合、当該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物(例えば、一般式(1Y)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)が挙げられ、一般式(1Y)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、当該カルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物(例えば、一般式(1Y)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、1-{(エトキシカルボニル)オキシ}エチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、1-{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチルエステル化またはメチルアミド化された化合物等)等

が挙げられる。これら化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。なお、一般式 (I Y) で示される化合物またはその N-オキシド体のプロドラッグは、さらに下記 [塩] の項目および下記 [溶媒和物] の項目に記載のように、それらの薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物となってもよい。

[0154] [塩]

一般式 (I Y) で示される化合物、その N-オキシド体もしくはそれらのプロドラッグは、公知の方法で相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。ここで、薬学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属塩 (例えば、リチウム塩、ナトリウム塩およびカリウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩およびバリウム塩等)、アンモニウム塩、有機アミン塩 (例えば、脂肪族アミン塩 (例えば、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロペンチルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩、エチレンジアミン塩およびピペリジン塩等)、アラルキルアミン塩 (例えば、ベンジルアミン塩、フェネチルアミン塩、N, N-ジベンジルエチレンジアミン塩およびベネタミン塩等)、ヘテロ環芳香族アミン塩 (例えば、ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩およびイソキノリン塩等)、第四級アンモニウム塩 (例えば、テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩およびテトラブチルアンモニウム塩等)、塩基性アミノ酸塩 (例えば、アルギニン塩、リシン塩等) および N-メチル-D-グルカミン塩等)、酸付加物塩 (例えば、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩および硝酸塩等) および有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル

酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩およびグルコン酸塩等)等)等が挙げられる。薬学的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。

[0155] さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式 (I Y) で示される化合物の窒素原子が、R^o基によって四級化されたものを表わす。ここでR^o基は、例えば、フェニル基によって置換されていてもよいC 1~8アルキル基等を表わす。

[0156] [溶媒和物]

一般式 (I Y) で示される化合物、そのN-オキシド体、それらのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、溶媒和していない形態で存在してもよいし、水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒と溶媒和した形態で存在してもよい。溶媒和物として好ましくは水和物である。

[0157] 一般式 (I Y) で示される化合物、そのN-オキシド体、それらのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、公知の方法で溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系の溶媒 (例えば、エタノール等) との溶媒和物が挙げられる。ここで、水和物としては、例えば、1水和物ないし5水和物などの水和物や、半水和物などの低水和物などの形態を取り得るが、本発明化合物の水和物の形態としては、例えば、1水和物、2水和物、3水和物および2~3水和物が挙げられる。また、これら水和物の形態には、包接水和物が含まれる。これら水和物は、一般式 (I Y) で示される化合物、そのN-オキシド体、それらのプロドラッグもしくはそれらの薬学的に許容される塩を、例えば、含水有機溶媒から析出させることで得ることができる。

[0158] [共結晶]

一般式 (I Y) で示される化合物、そのN-オキシド体、それらのプロドラッグ、それらの薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物は、適切な

共結晶形成剤と共結晶を形成することができる。共結晶としては、薬学的に許容される共結晶形成剤と形成される、薬学的に許容されるものが好ましい。共結晶は、2種以上の異なる分子がイオン結合とは異なる分子間相互作用で形成される結晶として定義される。また、共結晶は中性分子と塩の複合体であってもよい。共結晶は、公知の方法、例えば、融解結晶化、溶媒からの再結晶または成分と一緒に物理的に粉碎することにより、調製することができる。適当な共結晶形成剤としては、国際公開第2006/007448号パンフレットに記載のもの、例えば、4-アミノ安息香酸、4-アミノピリジン、アデニン、アラニン、アセチルサリチル酸等が挙げられる。

[0159] [放射性同位体]

一般式(1Y)で示される化合物、そのN-オキシド体、それらのプロドラッグ、それらの薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物は、同位元素(例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 等)等で標識されていてもよい。例えば、一般式(1)における R^1 、 R^2 、 R^3 、 $\text{R}^{3\text{Y}}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および $\text{R}^{10\text{Y}}$ のうちの一以上の基を構成する水素原子の全部または一部が、重水素原子または三重水素原子に置換された化合物が挙げられる。

[0160] 本発明化合物に関する言及はすべて、一般式(1Y)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物(例えば、水和物)、もしくはその共結晶、または一般式(1Y)で示される化合物の薬学的に許容される塩のN-オキシド体、その溶媒和物(例えば、水和物)、もしくはその共結晶を包含する。

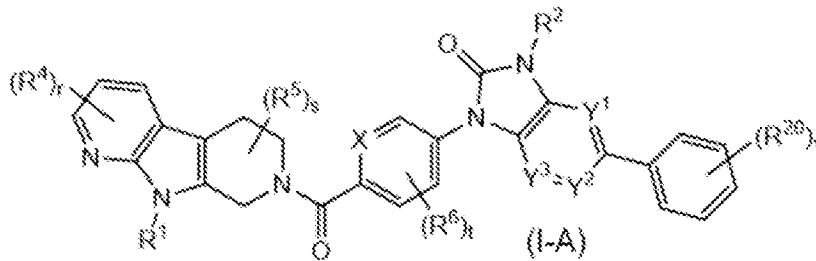
[0161] [本発明化合物の製造方法]

本発明化合物は、公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法、以下に示す方法または実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで

製造することができる。

[0162] 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^3 が、1~5個の R^{20} で置換されていてもよいベンゼンであり、 X^1 、 X^2 、および X^3 が、それぞれ独立して、 CH または CR^6 である化合物、すなわち一般式 (I-A)

[0163] [化20]

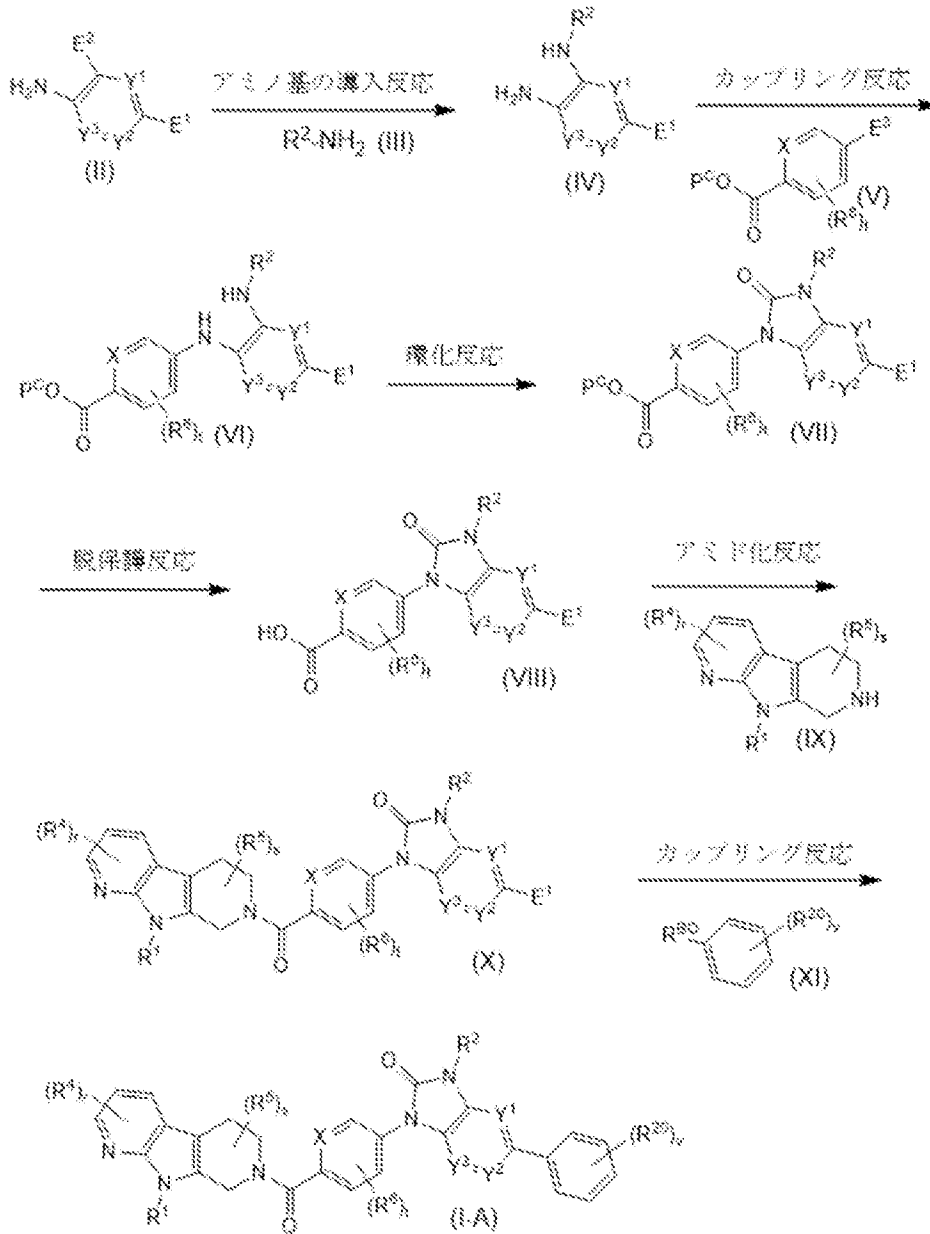


[0164] (式中、 v は0~3の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式1で示される方法で製造することができる。反応工程式1中、 E^1 、 E^2 および E^3 はそれぞれ独立して脱離基(例えば、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、*p*-トルエンスルホン酸エステル等)を表わし、 P^0 はカルボキシル基の保護基を表わし、 R^{B0} は含ホウ素基(例えば、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OCH_3)_2$ 、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)、3-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)、トリフルオロボレート カリウム塩等)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

[0165]

[化21]

反応工程1



[0166] 一般式 (I.V) で示される化合物は、一般式 (I.I) で示される化合物と、一般式 (I.II) で示される化合物を用いて、アミノ基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0167] このアミノ基の導入反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド

等) 中もしくは無溶媒で、塩基 (トリエチルアミン、N, N-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、N-メチルモルホリン等) の存在下、室温~180°Cの温度で反応させることで行われる。

[0168] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0169] 一般式 (VI) で示される化合物は、一般式 (IV) で示される化合物と、一般式 (V) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

[0170] このカップリング反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、アセトンまたはそれらの混合溶液等) 中、塩基 (ナトリウムエチラート、ナトリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (LHMDS) 等、) またはこれらの混合物、ホスフィンリガンド ((9, 9)-ジメチル-9H-キサンテン-4, 5-ジイル) ビス (ジフェニルホスフィン) (Xantphos)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-2-ビフェニル) ホスフィン (BrettPhos) 等) および触媒 (テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (Pd(PPh₃)₄)、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (PdCl₂(PPh₃)₂)、酢酸パラジウム (Pd(OAc)₂)、パラジウム黒、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノフェロセン) ジクロロパラジウム (PdCl₂(dppf)₂)、二塩化ジアリルパラジウム (PdCl₂(allyl)₂)、ヨウ化フェニルビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (PhPdI(PPh₃)₂)、(1E, 4E)-1, 5-ジフェニル-1, 4-ペンタジエン-3-オン-パラジウム (Pd₂(dba

)₃) 等) 存在下、室温～150℃の温度で反応させることで行われる。

[0171] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0172] 一般式 (V I I) で示される化合物は、一般式 (V I) で示される化合物を、環化反応に付すことにより製造することができる。

[0173] この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン等) 中、試薬 (1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、トリホスゲン、2, 2, 2-トリクロロエチル カーボンクロリデート等) を用いて、塩基 (トリエチルアミン、N, N-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、N-メチルモルホリン等) の存在下もしくは非存在下、氷冷～還流温度で行われる。

[0174] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0175] 一般式 (V I I I) で示される化合物は、一般式 (V I I) で示される化合物を、カルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0176] カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

[0177] カルボキシル基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Fourth Edition, New York, 2007に記載されたものが用いられる。

[0178] カルボキシル基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、
(1) アルカリ加水分解、
(2) 酸性条件下における脱保護反応、

- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

[0179] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ金属のシラノール塩（カリウムトリメチルシラノラート等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0℃～80℃の温度で行なわれる。

[0180] (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、2,2,2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0℃～100℃の温度で行なわれる。

[0181] (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2つ以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0℃～200℃の温度で行なわれる。

[0182] (4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオ

ライドを用いて、0℃～40℃の温度で行なわれる。

[0183] (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0℃～40℃の温度で行なわれる。

[0184] (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Pd(PPh₃)₄）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（PdCl₂(PPh₃)₂）、酢酸パラジウム（Pd(OAc)₂）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（RhCl(PPh₃)₃）等）を用いて、0℃～40℃の温度で行なわれる。

[0185] また、上記以外にも、例えば、「Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」および「P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Fourth Edition, New York, 2007」に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

[0186] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0187] 一般式(X)で示される化合物は、一般式(VIII)で示される化合物と、一般式(IX)で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことに

より製造することができる。

[0188] このアミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法などが挙げられる。

[0189] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中もしくは無溶媒で、酸ハライド化剤（オキサリルクロライド、チオニルクロライド等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 0°C ～ 40°C の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと 0°C ～ 40°C で反応させることにより行なうこともできる。

[0190] (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中もしくは無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 0°C ～ 40°C で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと 0°C ～ 40°C で反応させることにより行なわれる。

[0191] (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテ

ル、テトラヒドロフラン等)中、もしくは無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン-4-イウムクロライド(DMTMM)、(ジメチルアミノ)-N,N-ジメチル(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メタニミニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)、クロロ(ジメチルアミノ)-N,N-ジメチルメタンイミニウムヘキサフルオロホスファート(TCFH)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)の存在下もしくは非存在下で、0℃~40℃で反応させることにより行なわれる。

[0192] これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素など)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

[0193] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0194] 一般式(I-A)で示される化合物は、一般式(X)で示される化合物と、一般式(X1)で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

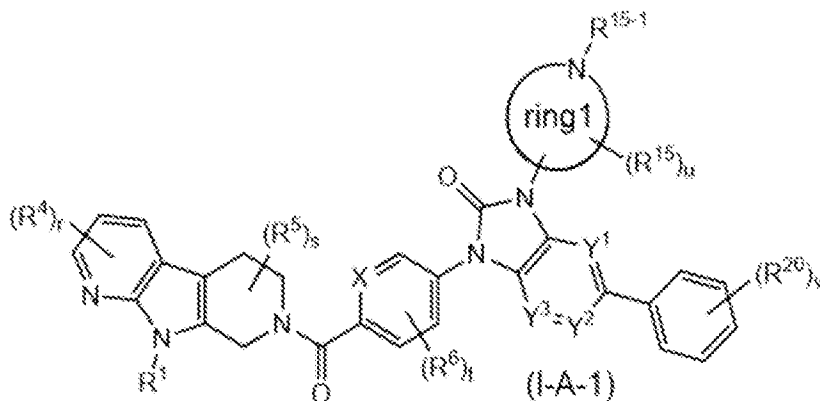
[0195] このカップリング反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、アセトン、1-メチル-2-ピロリジノンまたはそれらの混合溶媒など)中、塩基(ナトリウムエチラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸ナト

リウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、フッ化テトラブチルアンモニウムなど)あるいはそれらの水溶液、もしくはそれらの混合物と、および触媒(テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、酢酸パラジウム($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、パラジウム黒、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム($\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$)、二塩化ジアリルパラジウム($\text{PdCl}_2(\text{allyl})_2$)、ヨウ化フェニルビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$)、(1E, 4E)-1, 5-ジフェニル-1, 4-ペンタジエン-3-オン-パラジウム($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)等)存在下、室温~150°Cで反応させることにより行うことができる。

[0196] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0197] 一般式(1-A)で示される化合物のうち、 R^2 が5~7員の含窒素飽和複素環であり、窒素原子に置換する R^{15} が、1~5個の R^{18} で置換されていてもよいC3~6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1~8アルキル基、またはC1~8ハロアルキル基である化合物、すなわち、一般式(1-A-1)

[0198] [化22]

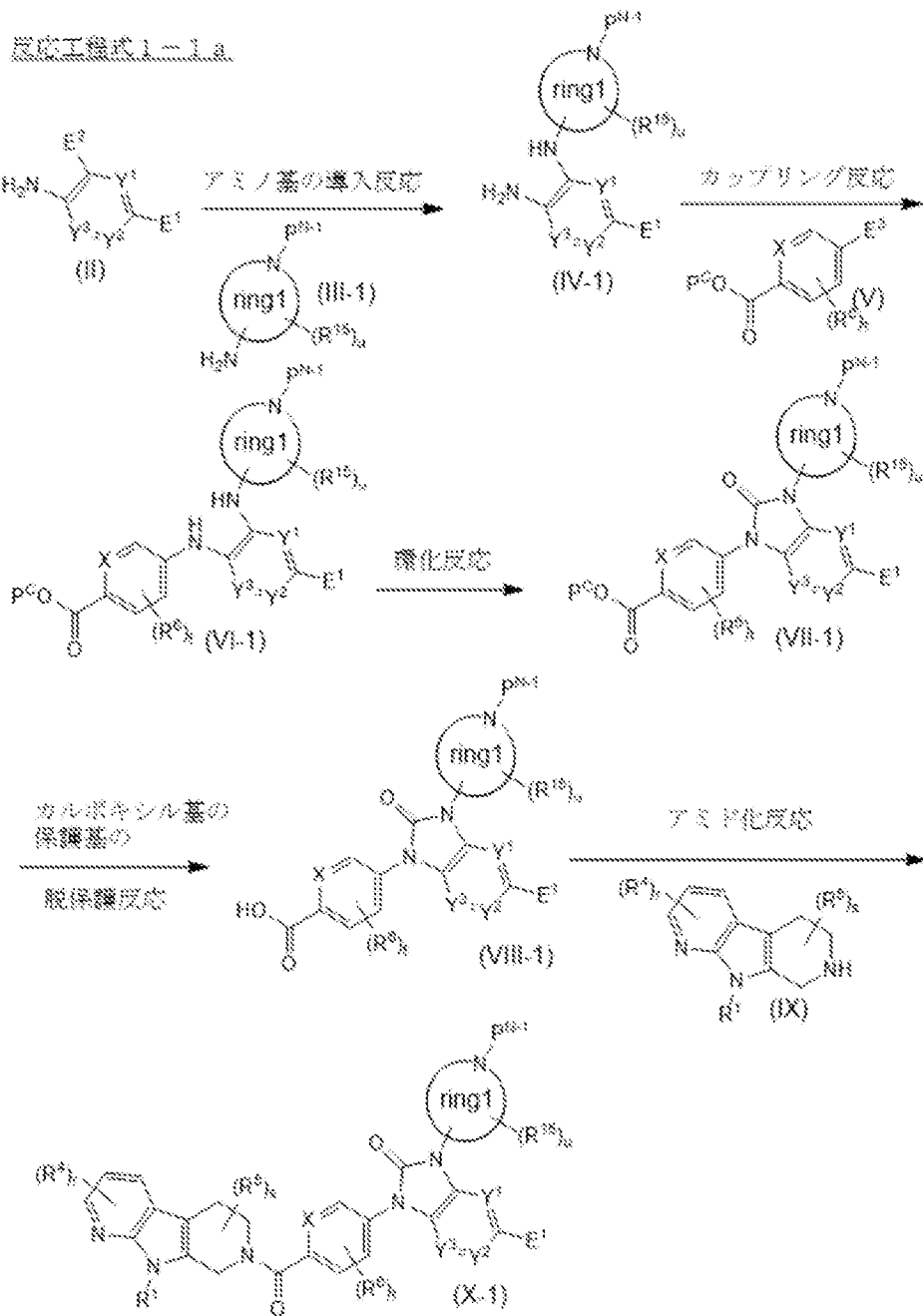


[0199] (式中、ring1は、5~7員の含窒素飽和複素環を表わし、 R^{15-1} は、

1～5個の R^{18} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、またはC1～8ハロアルキル基を表わし、 u は0～2の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の反応工程式1-1 aおよび反応工程式1-1 bで示される方法で製造することができる。反応工程式1-1 aおよび反応工程式1-1 b中、 R^{15-2} は、水素原子、または1～5個の R^{18} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～7アルキル基、またはC1～7ハロアルキル基を表わし、 E^4 は脱離基(例えば、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、*p*-トルエンスルホン酸エステル等)を表わし、 P^{N-1} はアミノ基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

[0200]

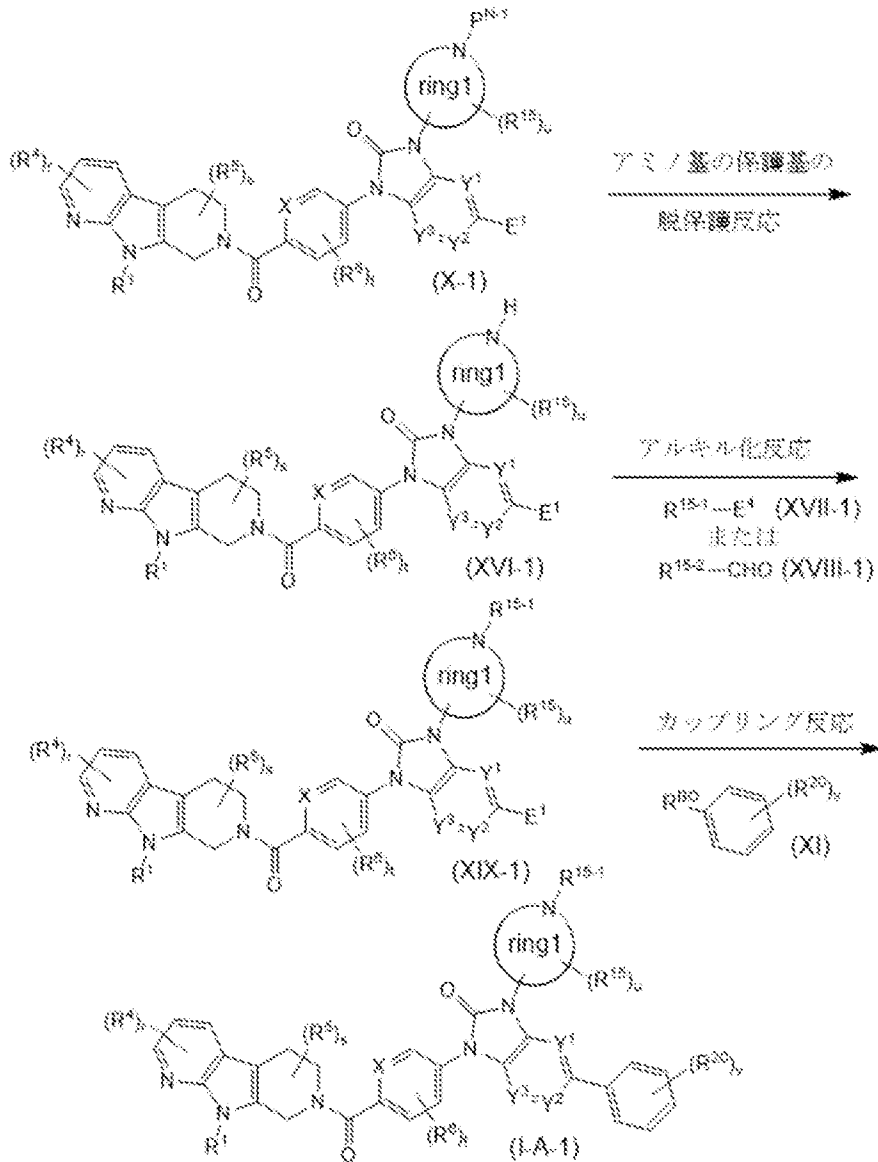
[化23]



[0201]

[化24]

反応工程式1-1b



[0202] 一般式 (IV-1) で示される化合物は、一般式 (I) で示される化合物と、一般式 (III-1) で示される化合物を用いて、アミノ基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0203] このアミノ基の導入反応は、前述の一般式 (IV) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0204] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0205] 一般式 (V-1) で示される化合物は、一般式 (IV-1) で示される

化合物と、一般式 (V) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

[0206] このカップリング反応は、前述の一般式 (V I) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0207] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0208] 一般式 (V I I - 1) で示される化合物は、一般式 (V I - 1) で示される化合物を、環化反応に付すことにより製造することができる。

[0209] この環化反応は、前述の一般式 (V I I) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0210] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0211] 一般式 (V I I I - 1) で示される化合物は、一般式 (V I I - 1) で示される化合物を、カルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0212] このカルボキシル基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (V I I I) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0213] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0214] 一般式 (X - 1) で示される化合物は、一般式 (V I I I - 1) で示される化合物と、一般式 (I X) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより製造することができる。

[0215] このアミド化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0216] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0217] 一般式 (X V I - 1) で示される化合物は、一般式 (X - 1) で示される化合物を、アミノ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することが

できる。

[0218] アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、4-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、および2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基などが挙げられる。

[0219] アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Fourth Edition, New York, 2007に記載されたものが用いられる。

[0220] アミノ基の保護基の脱保護反応は公知であり、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応などが挙げられる。

[0221] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0℃~40℃の温度で行なわれる。

[0222] (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機

酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0℃～100℃の温度で行なわれる。

[0223] (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、水、酢酸エチル、酢酸等、もしくはそれらの混合溶媒）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0℃～200℃の温度で行なわれる。

[0224] (4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を用いて、0℃～40℃の温度で行なわれる。

[0225] (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH 4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフランなどの有機溶媒との混合溶媒）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0℃～40℃の温度で行なわれる。

[0226] (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィンなど）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Pd(PPh₃)₄）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（PdCl₂(PPh₃)₂）、酢酸

パラジウム ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) 等) を用いて、 0°C ~ 40°C の温度で行なわれる。

[0227] また、上記以外にも、例えば、「Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」および「P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Fourth Edition, New York, 2007」に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

[0228] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0229] 一般式 (X I X - 1) で示される化合物は、一般式 (X V I - 1) で示される化合物と、一般式 (X V I I - 1) で示される化合物、または一般式 (X V I I I - 1) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付すことにより製造することができる。

[0230] このアルキル化反応は公知であり、一般式 (X V I I - 1) で示される化合物を用いる場合、例えば有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル t-ブチル エーテル等) 中、有機塩基 (トリエチルアミン、N, N-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、N-メチルモルホリン等)、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) もしくは炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、アルカリ金属ハロゲン化物塩 (ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等) の存在下もしくは非存在下、 0°C ~ 100°C で反応させることで行われる。

[0231] 一般式 (X V I I I - 1) で示される化合物を用いる場合、還元的アミノ

化反応によって目的物を得ることができる。

[0232] この還元的アミノ化反応は公知であり、反応で生成するイミンを単離した後、還元してもよく、また反応系中にイミンを生成させ、単離せずに（ワンポットで）還元してもよい。このイミンの生成反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、またはそれらの混合溶媒等）中、脱水剤（無水硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブ（商品名）等）の存在下もしくは非存在下、酸（塩酸、酢酸等）の存在下もしくは非存在下、20℃～還流温度で行うことができる。イミンの還元反応も公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸、メタノール、エタノール、またはそれらの混合物等）中、還元剤（トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、2-ピコリンボラン錯体等）の存在下、0℃～40℃の温度で行うか、または溶媒（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、水、酢酸エチル、酢酸、またはそれらの混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、0℃～200℃の温度で行うことができる。また、イミンを単離せずに行う還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸、またはそれらの混合物等）中、還元剤（トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、2-ピコリンボラン錯体等）の存在下、0℃～40℃の温度で行うことができる。

[0233] また、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフランまたはそれらの混合溶媒等）中、三級アミン（トリエチ

ルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、ルイス酸(四塩化チタン等)を用いて、 0°C ~ 40°C で反応させ、さらに、還元剤(トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、2-ピコリンボラン錯体等)の存在下、 0°C ~ 40°C の温度で行うこともできる。

[0234] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0235] 一般式(1-A-1)で示される化合物は、一般式(X1X-1)で示される化合物と、一般式(X1)で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

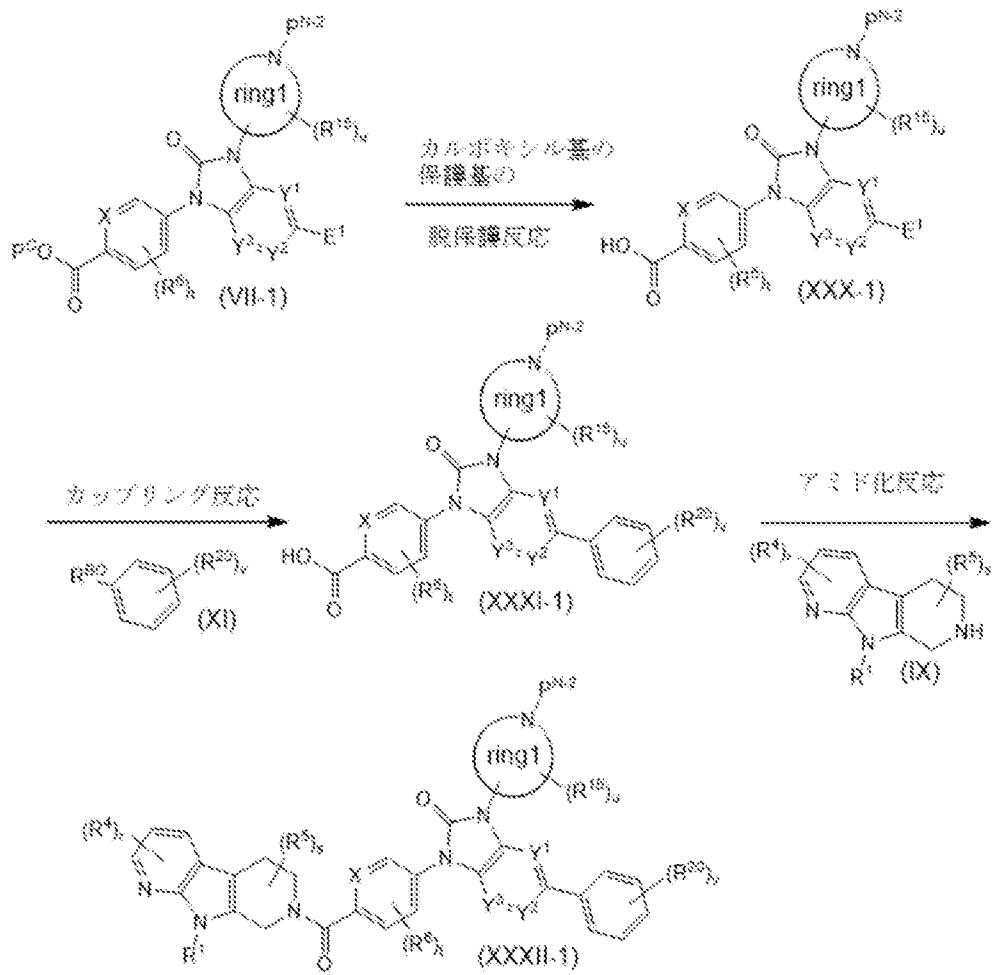
[0236] このカップリング反応は、前述の一般式(1-A)で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0237] 一般式(1-A-1)で示される化合物は、以下の反応工程式1-1cおよび反応工程式1-1dで示される方法で製造することもできる。反応工程式1-1cおよび反応工程式1-1d中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0238]

[化25]

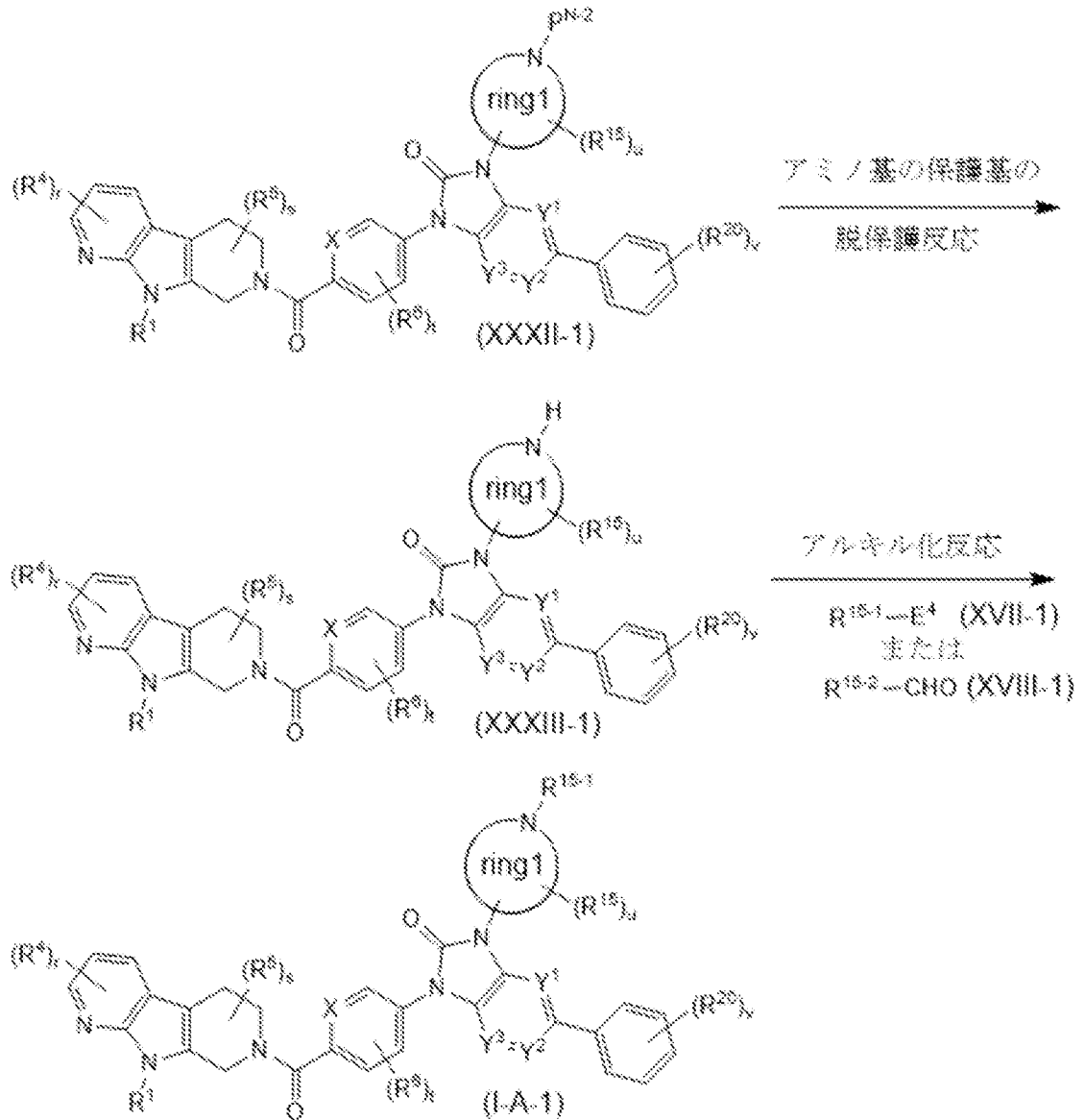
反応工程式1-1c



[0239]

[化26]

反応工程式1-1d



[0240] 一般式 (XXX-1) で示される化合物は、一般式 (VII-1) で示される化合物を、カルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0241] このカルボキシル基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (VII) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0242] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

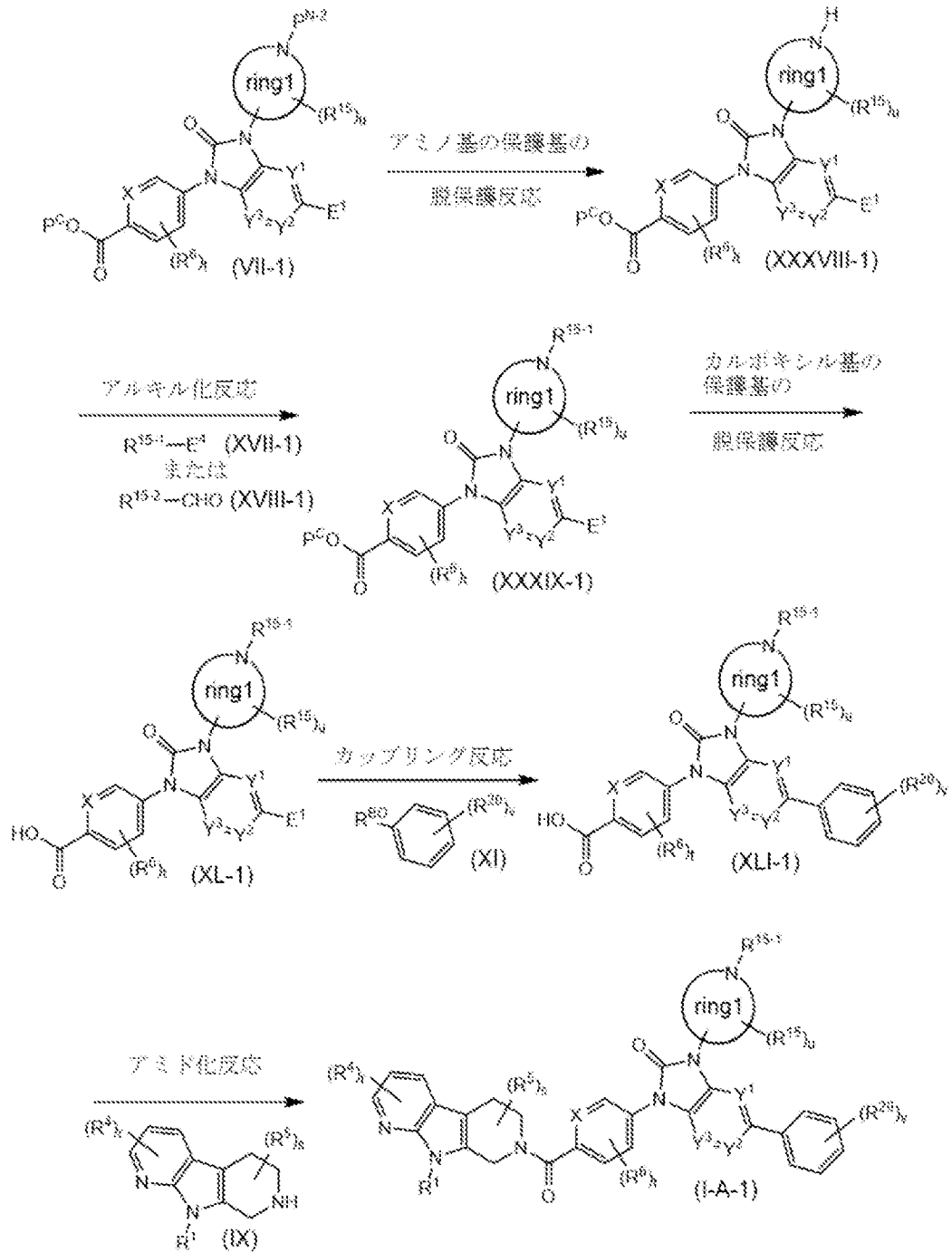
- [0243] 一般式 (XXXI-1) で示される化合物は、一般式 (XXX-1) で示される化合物と、一般式 (XI) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。
- [0244] このカップリング反応は、前述の一般式 (I-A) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0245] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0246] 一般式 (XXXII-1) で示される化合物は、一般式 (XXXI-1) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより製造することができる。
- [0247] このアミド化反応は、このアミド化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0248] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0249] 一般式 (XXXIII-1) で示される化合物は、一般式 (XXXII-1) で示される化合物を、アミノ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- [0250] このアミノ基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (XVI-1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0251] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0252] 一般式 (I-A-1) で示される化合物は、一般式 (XXXIII-1) で示される化合物と、一般式 (XVII-1) で示される化合物、または一般式 (XVIII-1) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付すことにより製造することができる。
- [0253] このアルキル化反応は、前述の一般式 (XI-X-1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0254] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の

塩に変換する操作を行ってもよい。

[0255] 一般式 (I-A-1) で示される化合物は、以下の反応工程式 1-1 e で示される方法で製造することもできる。反応工程式 1-1 e 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0256] [化27]

反応工程式 1-1 e



- [0257] 一般式 (XXXV | | | - 1) で示される化合物は、一般式 (V | | | - 1) で示される化合物を、アミノ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- [0258] このアミノ基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (XV | | - 1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0259] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0260] 一般式 (XXX | X - 1) で示される化合物は、一般式 (XXXV | | | - 1) で示される化合物と、一般式 (XV | | | - 1) で示される化合物、または一般式 (XV | | | - 1) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付すことにより製造することができる。
- [0261] このアルキル化反応は、前述の一般式 (X | X - 1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0262] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0263] 一般式 (XL - 1) で示される化合物は、一般式 (XXX | X - 1) で示される化合物を、カルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- [0264] このカルボキシル基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (V | | |) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0265] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0266] 一般式 (XL | - 1) で示される化合物は、一般式 (XL - 1) で示される化合物と、一般式 (X |) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。
- [0267] このカップリング反応は、前述の一般式 (I - A) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0268] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の

塩に変換する操作を行ってもよい。

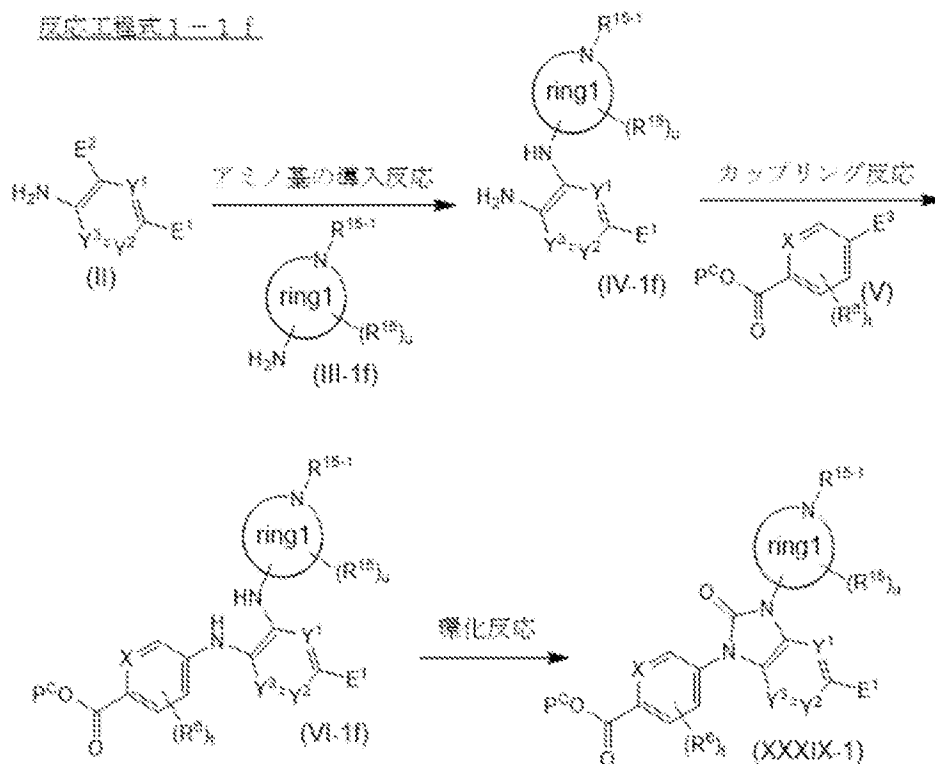
[0269] 一般式 (I-A-1) で示される化合物は、一般式 (XL1-1) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより製造することができる。

[0270] このアミド化反応は、このアミド化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0271] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0272] 一般式 (XXXIX-1) で示される化合物は、以下の反応工程式 1-1 f で示される方法で製造することもできる。反応工程式 1-1 f 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0273] [化28]



[0274] 一般式 (IV-1 f) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (III-1 f) で示される化合物を用いて、アミノ基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0275] このアミノ基の導入反応は、前述の一般式 (IV) で示される化合物を製

造する際の反応と同様である。

[0276] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0277] 一般式 (V 1 - 1 f) で示される化合物は、一般式 (I V - 1 f) で示される化合物と、一般式 (V) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

[0278] このカップリング反応は、前述の一般式 (V 1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0279] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

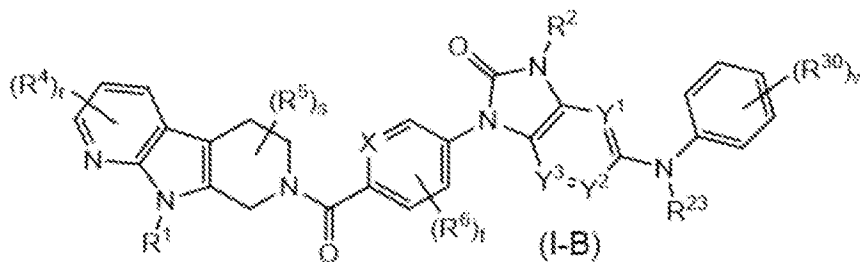
[0280] 一般式 (X X X | X - 1) で示される化合物は、一般式 (V 1 - 1 f) で示される化合物を、環化反応に付すことにより製造することができる。

[0281] この環化反応は、前述の一般式 (V 1 |) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0282] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0283] 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^3 が $-NR^{22}R^{23}$ であり、 R^{22} が、1~5個の R^{30} で置換されていてもよいベンゼンであり、 X^1 、 X^2 、および X^3 が、それぞれ独立して、 CH または CR^6 である化合物、すなわち、一般式 (I - B)

[0284] [化29]

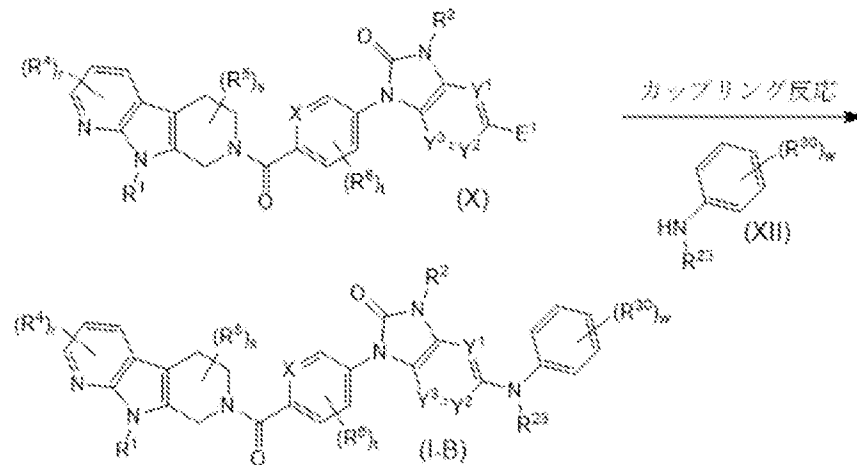


[0285] (式中、 w は0~3の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式2で示される方法で製造する

ことができる。反応工程式 2 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0286] [化30]

反応工程式 2



[0287] 一般式 (I-B) で示される化合物は、一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XII) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

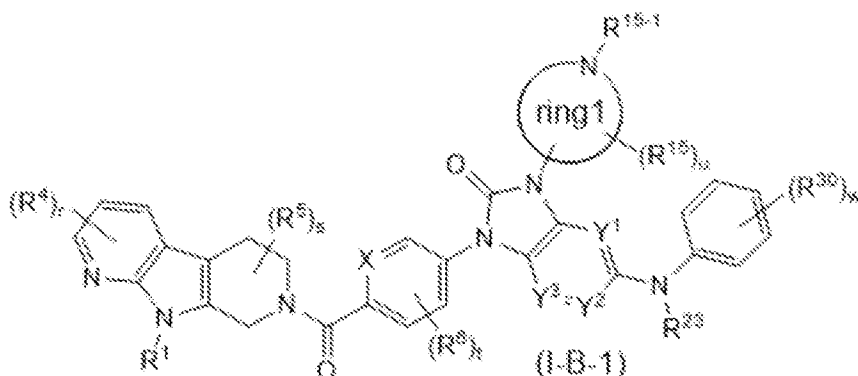
[0288] このカップリング反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、アセトンまたはそれらの混合溶液等）中、塩基（ナトリウムエチラート、ナトリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（LHMDS）等、）またはこれらの混合物、ホスフィンリガンド（（9,9）-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル）ビス（ジフェニルホスフィン）（Xantphos）、ジシクロヘキシル（2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-2-ビフェニル）ホスフィン（BrettPhos）等）および触媒（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Pd(PPh₃)₄）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（PdCl₂(PPh₃)₂）、酢酸パラジウム（Pd(OAc)₂）

)、パラジウム黒、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$)、二塩化ジアリルパラジウム ($\text{PdCl}_2(\text{allyl})_2$)、ヨウ化フェニルビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ($\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$)、(1E, 4E)-1, 5-ジフェニル-1, 4-ペンタジエン-3-オン-パラジウム ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) 等) 存在下、室温~150°Cの温度で反応させることで行われる。

[0289] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0290] 一般式(1-B)のうち、 R^2 が5~7員の含窒素飽和複素環であり、窒素原子に置換する R^{15} が、1~5個の R^{18} で置換されていてもよいC3~6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1~8アルキル基、またはC1~8ハロアルキル基である化合物、すなわち、一般式(1-B-1)

[0291] [化31]

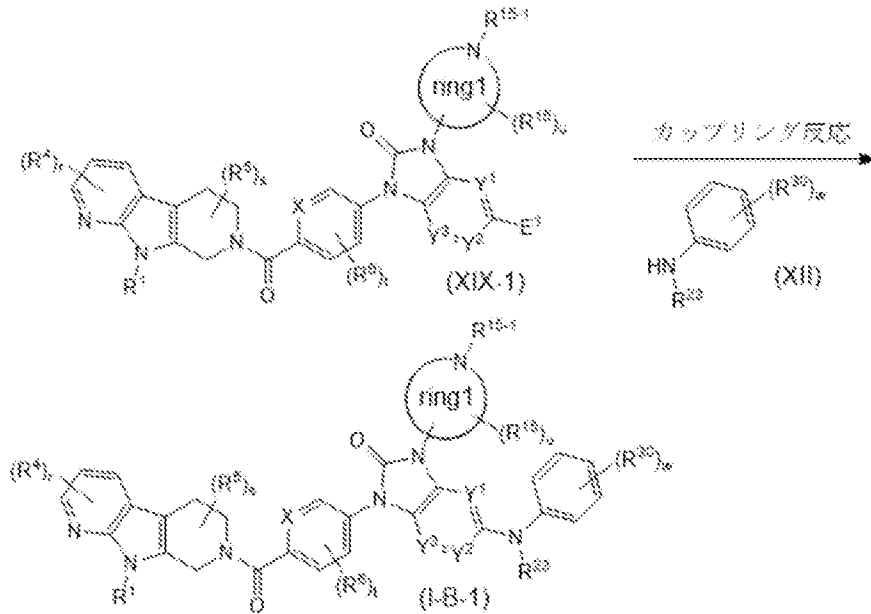


[0292] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の反応工程式2-1で示される方法で製造することができる。すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0293]

[化32]

反応工程式2-1



[0294] 一般式 (I-B-1) で示される化合物は、一般式 (XIX-1) で示される化合物と、一般式 (XII) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

[0295] このカップリング反応は、前述の一般式 (I-B) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

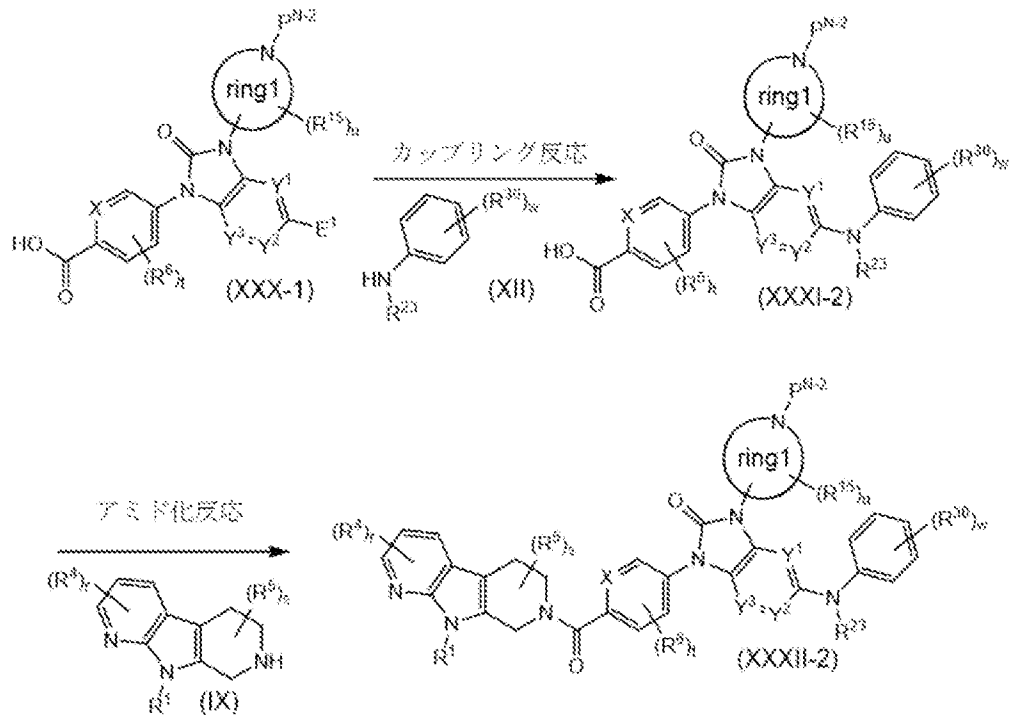
[0296] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0297] 一般式 (I-B-1) で示される化合物は、以下の反応工程式 2-1 c および反応工程式 2-1 d で示される方法で製造することもできる。反応工程式 2-1 c および反応工程式 2-1 d 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0298]

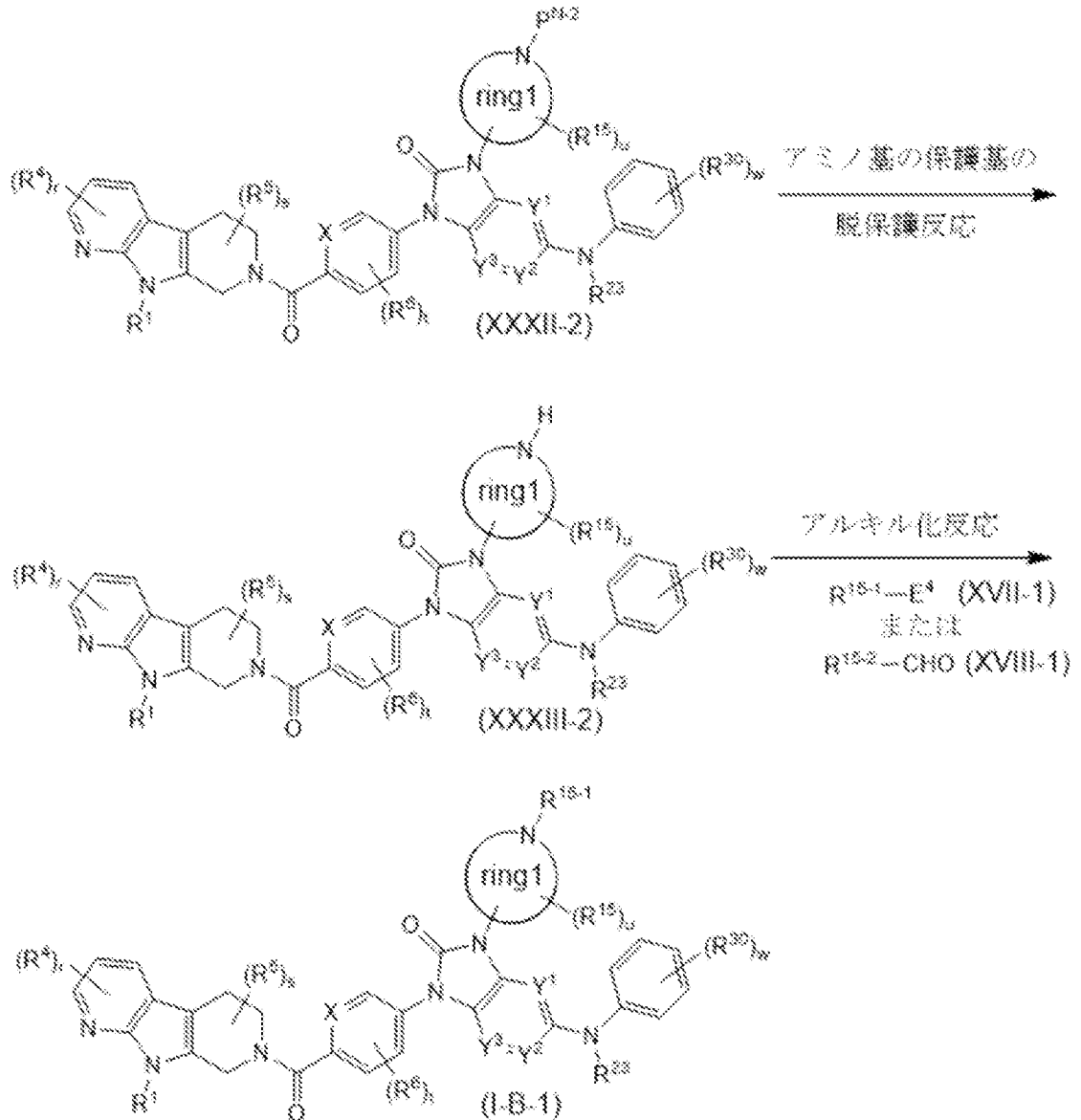
[化33]

反応工程式2-1c



[0299]

[化34]

反応工程式2-1d

[0300] 一般式 (XXXI-2) で示される化合物は、一般式 (XXX-1) で示される化合物と、一般式 (XI) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

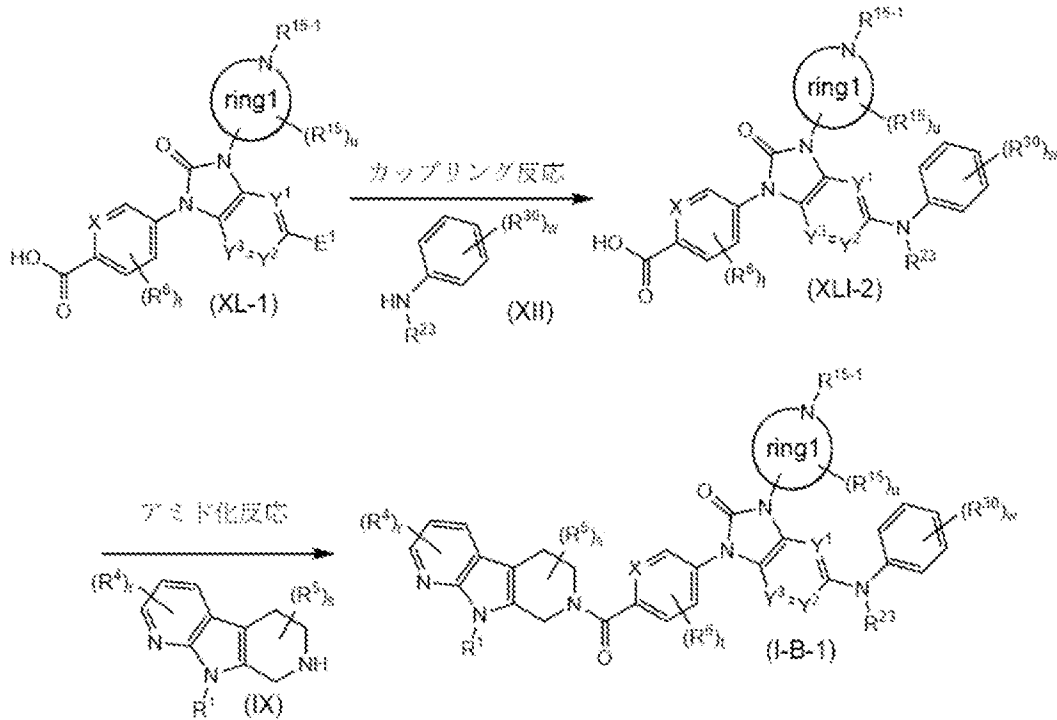
[0301] このカップリング反応は、前述の一般式 (I-B) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0302] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

- [0303] 一般式 (XXXI-2) で示される化合物は、一般式 (XXXI-2) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより製造することができる。
- [0304] このアミド化反応は、このアミド化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0305] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0306] 一般式 (XXXIII-2) で示される化合物は、一般式 (XXXIII-2) で示される化合物を、アミノ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- [0307] このアミノ基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (XVI-1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0308] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0309] 一般式 (I-B-1) で示される化合物は、一般式 (XXXIII-2) で示される化合物と、一般式 (XVI-1) で示される化合物、または一般式 (XVII-1) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付すことにより製造することができる。
- [0310] このアルキル化反応は、前述の一般式 (XIX-1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0311] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0312] 一般式 (I-B-1) で示される化合物は、以下の反応工程式 2-1 e で示される方法で製造することもできる。反応工程式 2-1 e 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。
- [0313]

[化35]

反応式 2-1 e



[0314] 一般式 (XL-2) で示される化合物は、一般式 (XL-1) で示される化合物と、一般式 (XII) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

[0315] このカップリング反応は、前述の一般式 (I-B) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0316] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

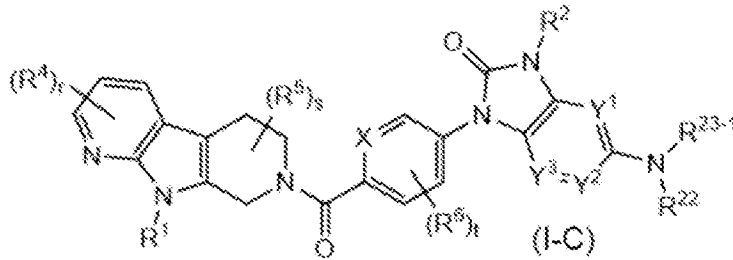
[0317] 一般式 (I-B-1) で示される化合物は、一般式 (XL-2) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより製造することができる。

[0318] このアミド化反応は、このアミド化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0319] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0320] 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^3 が $-NR^{22}R^{23}$ であり、 R^{23} が、水素原子、1～5個の R^{29} で置換されていてもよいC1～8アルキル基、1～5個の R^{29-1} で置換されていてもよいC2～4アルケニル基、または1～5個の R^{29-2} で置換されていてもよいC2～4アルキニル基であり、 X^1 、 X^2 、および X^3 が、それぞれ独立して、CHまたは CR^6 である化合物、すなわち、一般式 (I-C)

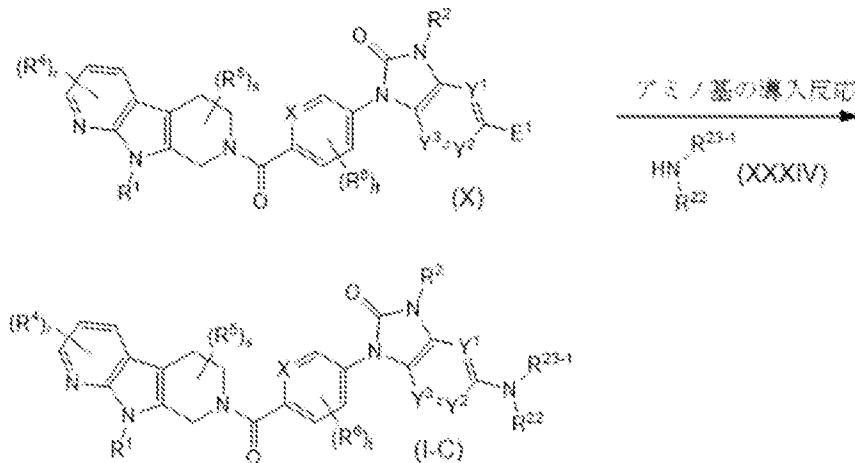
[0321] [化36]



[0322] (式中、 R^{23-1} は水素原子、1～5個の R^{29} で置換されていてもよいC1～8アルキル基、1～5個の R^{29-1} で置換されていてもよいC2～4アルケニル基、または1～5個の R^{29-2} で置換されていてもよいC2～4アルキニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式3で示される方法で製造することができる。反応工程式3中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0323] [化37]

反応工程式3



[0324] 一般式 (I-C) で示される化合物は、一般式 (X) で示される化合物と

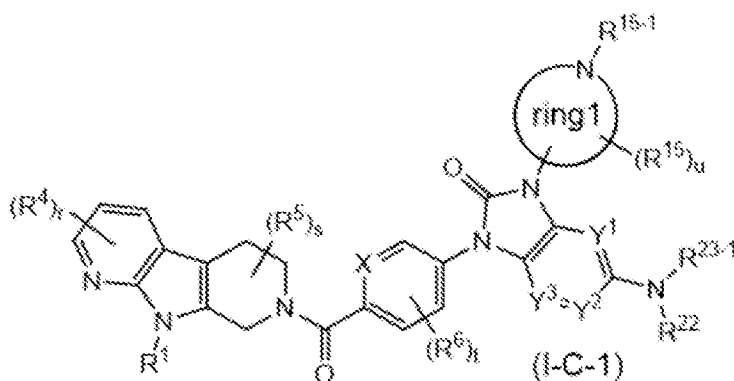
、一般式 (XXXIV) で示される化合物を用いて、アミノ基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0325] このアミノ基の導入反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等）中、塩基（トリエチルアミン、N,N-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、N-メチルモルホリン等）の存在下もしくは非存在下、フッ化物塩（フッ化カリウム、フッ化セシウム等）の存在下もしくは非存在下、室温～180℃の温度で反応させることで行われる。

[0326] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0327] 一般式 (I-C) のうち、R²が5～7員の含窒素飽和複素環であり、窒素原子に置換するR¹⁵が、1～5個のR¹⁸で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、またはC1～8ハロアルキル基である化合物、すなわち、一般式 (I-C-1)

[0328] [化38]

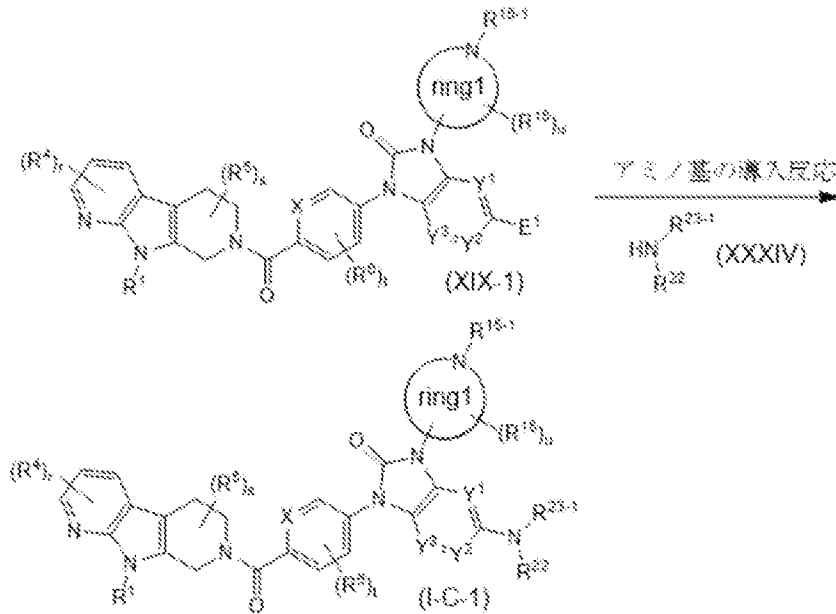


[0329] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式3-1で示される方法で製造することができる。すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0330]

[化39]

反応工程式3-1



[0331] 一般式 (I-C-1) で示される化合物は、一般式 (XIX-1) で示される化合物と、一般式 (XXXIV) で示される化合物を用いて、アミノ基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0332] このアミノ基の導入反応は、前述の一般式 (I-C) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

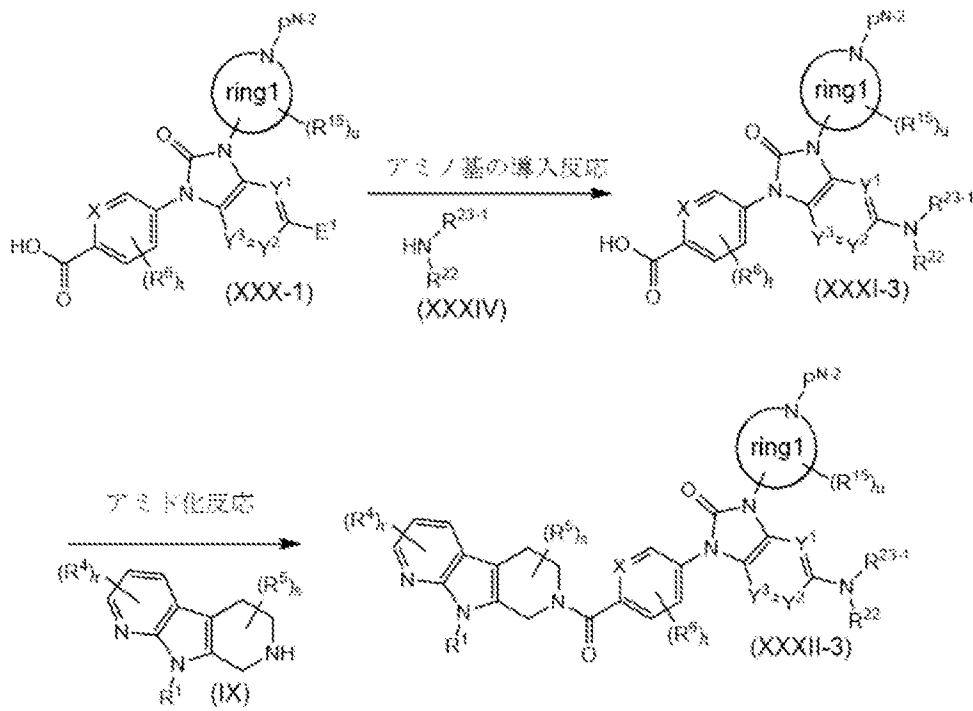
[0333] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0334] 一般式 (I-C-1) で示される化合物は、以下の反応工程式 3-1 c および反応工程式 3-1 d で示される方法で製造することもできる。反応工程式 3-1 c および反応工程式 3-1 d 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0335]

[化40]

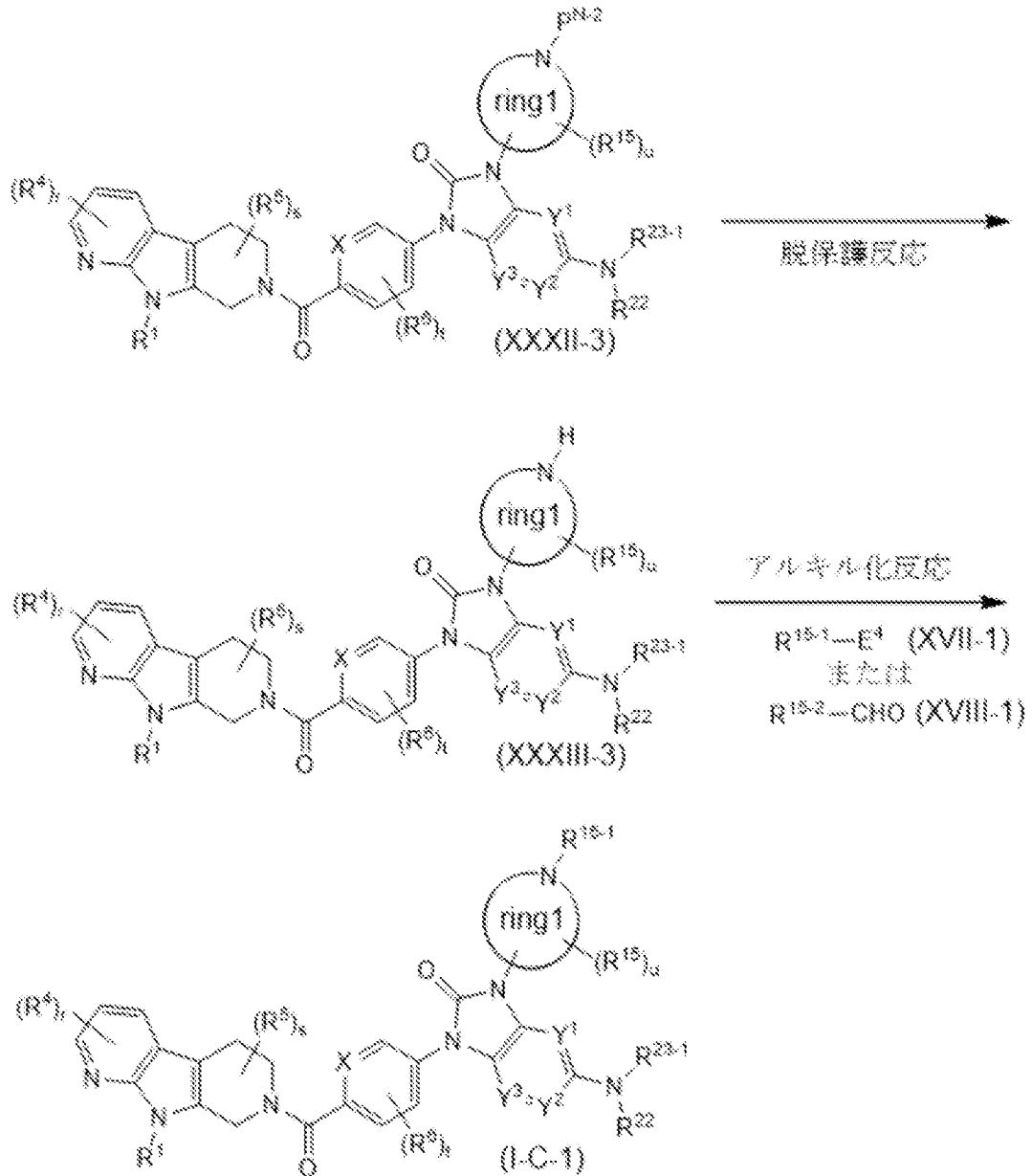
反応工程式3-1e



[0336]

[化41]

反応工程式3-1d



[0337] 一般式 (XXXI-3) で示される化合物は、一般式 (XXX-1) で示される化合物と、一般式 (XXXIV) で示される化合物を用いて、アミノ基の導入反応に付すことにより製造することができる。

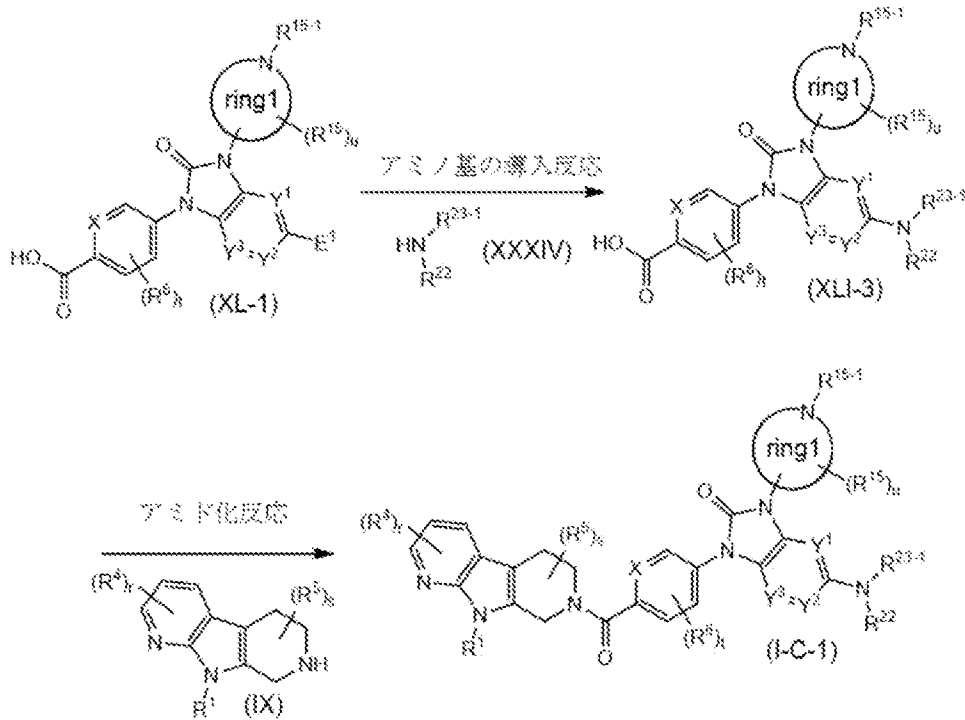
[0338] このアミノ基の導入反応は、前述の一般式 (I-C-1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0339] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

- [0340] 一般式 (XXXI-3) で示される化合物は、一般式 (XXXI-3) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより製造することができる。
- [0341] このアミド化反応は、このアミド化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0342] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0343] 一般式 (XXXIII-3) で示される化合物は、一般式 (XXXIII-3) で示される化合物を、アミノ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- [0344] このアミノ基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (XVI-1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0345] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0346] 一般式 (I-C-1) で示される化合物は、一般式 (XXXIII-3) で示される化合物と、一般式 (XVI-1) で示される化合物、または一般式 (XVII-1) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付すことにより製造することができる。
- [0347] このアルキル化反応は、前述の一般式 (XIX-1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。
- [0348] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0349] 一般式 (I-C-1) で示される化合物は、以下の反応工程式 3-1 e で示される方法で製造することもできる。反応工程式 3-1 e 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。
- [0350]

[化42]

反応式 3-1 e



[0351] 一般式 (XLI-3) で示される化合物は、一般式 (XL-1) で示される化合物と、一般式 (XXXIV) で示される化合物を用いて、アミノ基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0352] このアミノ基の導入反応は、前述の一般式 (I-C) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0353] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0354] 一般式 (I-C-1) で示される化合物は、一般式 (XLI-3) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより製造することができる。

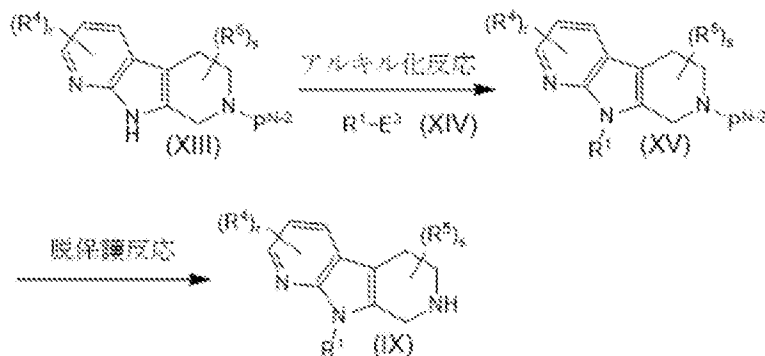
[0355] このアミド化反応は、このアミド化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0356] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0357] 一般式 (IX) で示される化合物は、以下の反応工程式 4 で示される方法で製造することができる。反応工程式 4 中、 P^{N-2} はアミノ基の保護基（例えば、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Allyl) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、4-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM)、フルオレニルカルボニル基、トリチル基、およびオ-ニトロベンゼンスルフェニル基等) を表わし、 E^3 は脱離基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

[0358] [化43]

反応工程式 4



[0359] 一般式 (XV) で示される化合物は、一般式 (XIII) で示される化合物と、一般式 (XIV) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付すことにより製造することができる。

[0360] このアルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等）中、塩基（水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）の存在下、触媒（ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等）の存在下または非存在下、 0°C ～還流温度で

反応させることで行われる。

[0361] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0362] 一般式 (I X) で示される化合物は、一般式 (X V) で示される化合物を、アミノ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

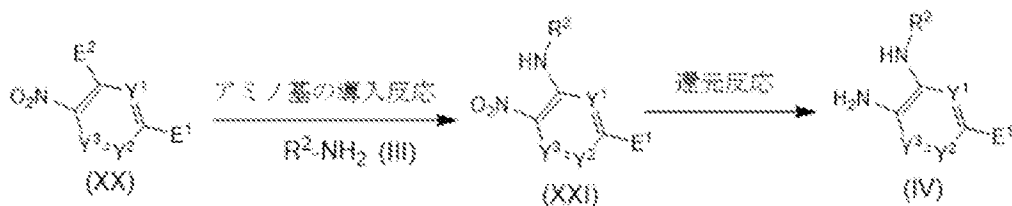
[0363] このアミノ基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (X V I - 1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0364] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0365] 一般式 (I V) で示される化合物は、以下の反応工程式 5 に示すように、一般式 (X X) で示される化合物をアミノ基の導入反応に付し、得られた一般式 (X X I) で示される化合物を還元反応に付して製造することもできる。反応工程式 5 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0366] [化44]

反応工程式 5



[0367] 一般式 (X X I) で示される化合物は、一般式 (X X) で示される化合物と、一般式 (I I I) で示される化合物を用いて、アミノ基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0368] このアミノ基の導入反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等）中、塩基（トリエチルアミン、N, N-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、N-メチルモルホリン等）の存在下、 $-20^{\circ}C$ ~室温の温度で反応させることで行われる。

[0369] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0370] 一般式 (I V) で示される化合物は、一般式 (X X I) で示される化合物を、還元反応に付すことにより製造することができる。

[0371] この還元反応は公知であり、例えば水に混和する溶媒（エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等）中、酸（塩酸、臭化水素酸、塩化アンモニウム、酢酸、ギ酸アンモニウム等）の存在下または非存在下、金属試薬（亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ、塩化鉄、サマリウム、インジウム、水素化ホウ素ナトリウム-塩化ニッケル等）を用いて、0℃～150℃の温度で行なわれる。で行われる。

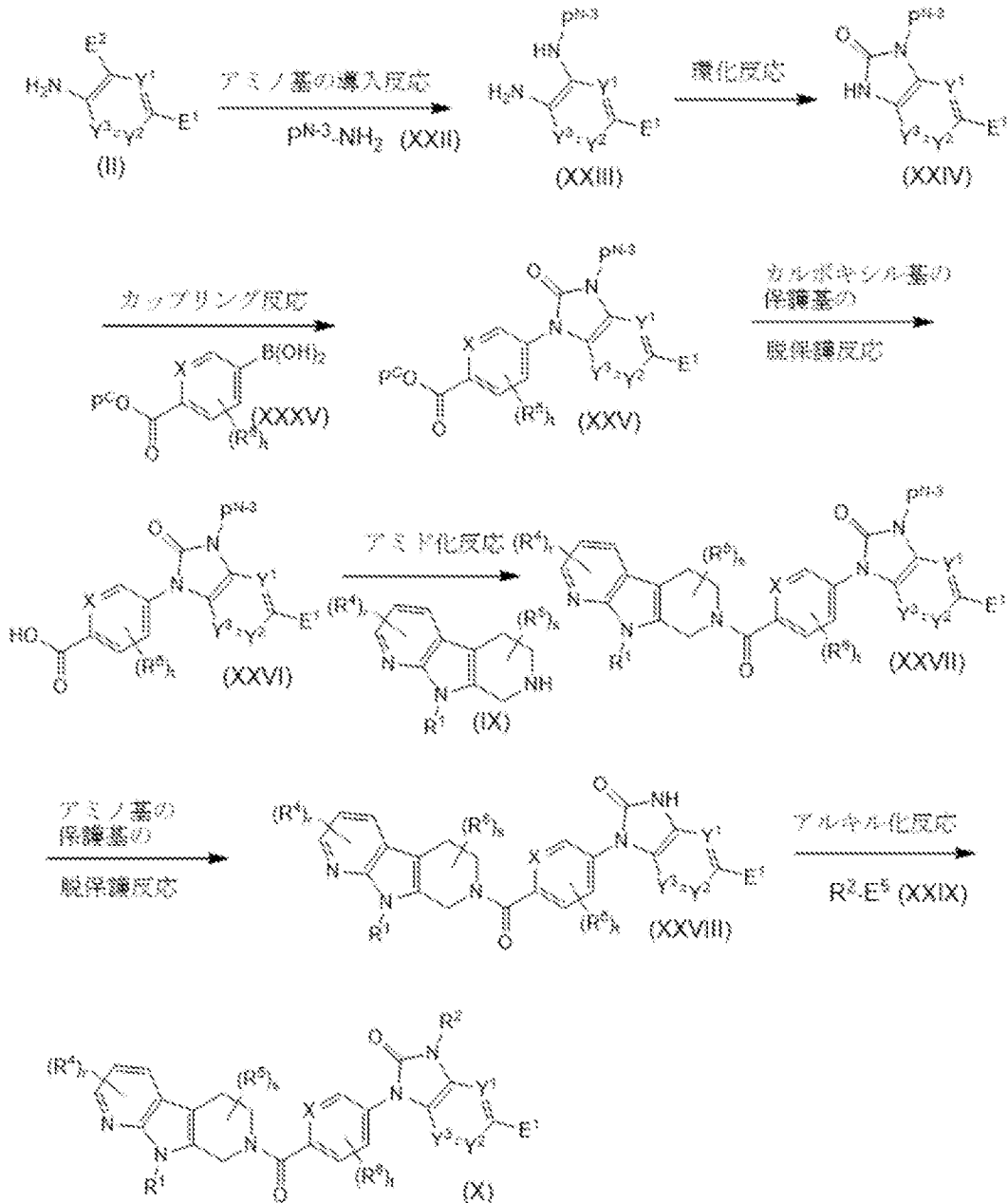
[0372] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0373] 一般式 (X) で示される化合物は、以下の反応工程式 6 で示される方法で製造することもできる。反応工程式 6 中、P^{N-3}はアミノ基の保護基（例えば、2, 4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル等）を表わし、E⁵は脱離基（例えば、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル等）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

[0374]

[化45]

反応工程6



[0375] 一般式 (XXIII) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (XXII) で示される化合物を用いて、アミノ基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0376] このアミノ基の導入反応は、前述の一般式 (IV) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0377] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の

塩に変換する操作を行ってもよい。

[0378] 一般式 (X X I V) で示される化合物は、一般式 (X X I I I) で示される化合物を、環化反応に付すことにより製造することができる。

[0379] この環化反応は、前述の一般式 (V I I) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0380] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0381] 一般式 (X X V) で示される化合物は、一般式 (X X I V) で示される化合物と、一般式 (X X X V) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

[0382] このカップリング反応は公知であり、例えば有機溶媒 (ジクロロメタン、アセトニトリル等) 中、塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等)、銅塩 (例えば、酢酸銅 (II) 等) および乾燥剤 (例えば、モレキュラーシーブス等) の存在下、室温~120℃で反応させることにより行われる。

[0383] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0384] 一般式 (X X V I) で示される化合物は、一般式 (X X V) で示される化合物を、カルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0385] このカルボキシル基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (V I I I) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0386] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0387] 一般式 (X X V I I) で示される化合物は、一般式 (X X V I) で示される化合物と、一般式 (I X) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより製造することができる。

[0388] このアミド化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際

の反応と同様である。

[0389] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0390] 一般式 (XXV | | |) で示される化合物は、一般式 (XXV | |) で示される化合物を、アミノ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0391] このアミノ基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (XV | - 1) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0392] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0393] 一般式 (X) で示される化合物は、一般式 (XXV | | |) で示される化合物と、一般式 (XX | X) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付すことにより製造することができる。

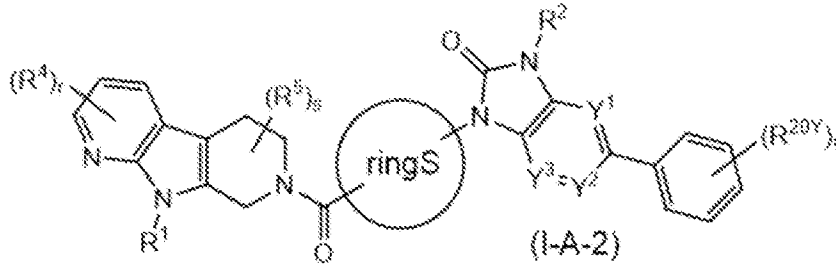
[0394] このアルキル化反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル t-ブチルエーテル等）中、有機塩基（トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等）、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）もしくは炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、アルカリ金属ハロゲン化物塩（ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等）の存在下、または非存在下、0℃～100℃で反応させることで行われる。

[0395] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0396] 一般式 (I Y) で示される化合物のうち、R^{3Y}が、1～5個のR^{20Y}で置換されていてもよいベンゼンであり、ring Yが、1～6個のR^Yで置換され

ていてもよく、1個の窒素原子、1個の酸素原子および／または酸化されていてもよい1個の硫黄原子を含有していてもよい、4～10員の飽和炭素環である化合物、すなわち一般式(1-A-2)

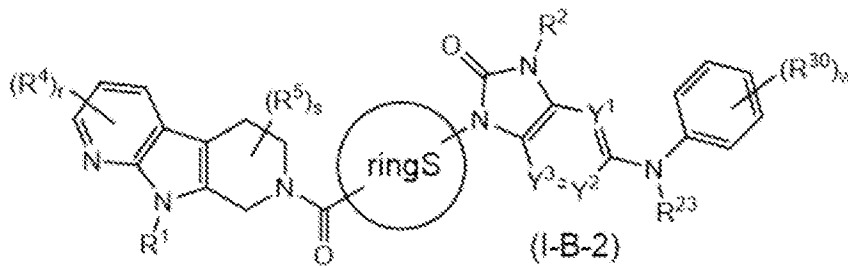
[化46]



[0397] (式中、ringSは1～6個のR^Yで置換されていてもよく、1個の窒素原子、1個の酸素原子および／または酸化されていてもよい1個の硫黄原子を含有していてもよい、4～10員の飽和炭素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、

[0398] R^{3Y}が-NR²²R²³であり、R²²が、1～5個のR³⁰で置換されていてもよいベンゼンであり、ringYが、1～6個のR^Yで置換されていてもよく、1個の窒素原子、1個の酸素原子および／または酸化されていてもよい1個の硫黄原子を含有していてもよい、4～10員の飽和炭素環である化合物、すなわち、一般式(1-B-2)

[0399] [化47]

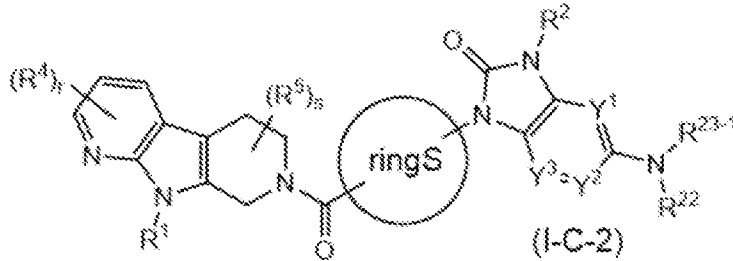


[0400] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、および、

R^{3Y}が-NR²²R²³であり、R²³が、水素原子、1～5個のR²⁹で置換されていてもよいC1～8アルキル基、1～5個のR²⁹⁻¹で置換されていてもよいC2～4アルケニル基、または1～5個のR²⁹⁻²で置換されていてもよい

C₂~4アルキニル基であり、ring Yが、1~6個のR^Yで置換されていてもよく、1個の窒素原子、1個の酸素原子および/または酸化されていてもよい1個の硫黄原子を含有していてもよい、4~10員の飽和炭素環である化合物、すなわち、一般式(1-C-2)

[0401] [化48]

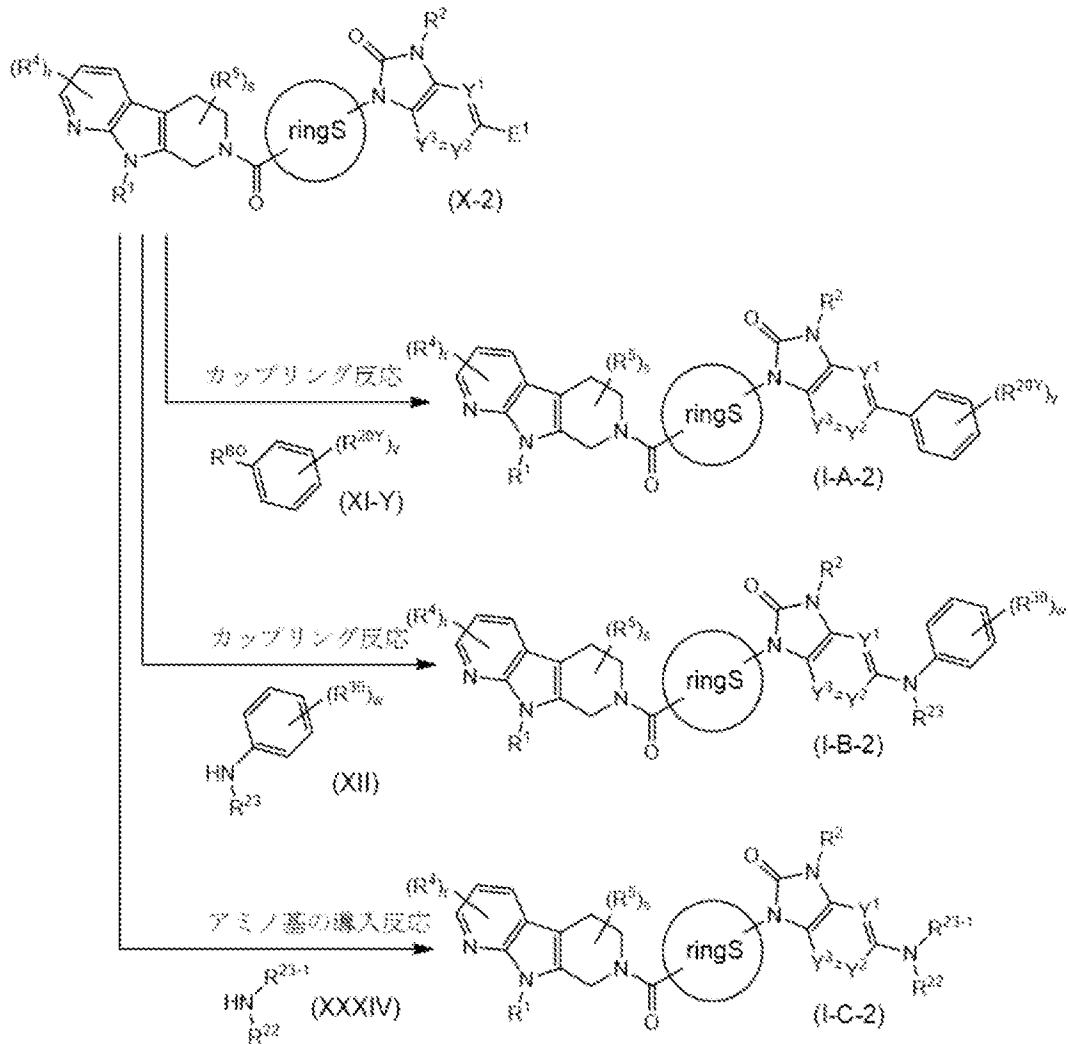


[0402] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の反応工程式6-1で示される方法で製造することができる。反応工程式6-1中、ring Sは、1~6個のR^Yで置換されていてもよく、1個の窒素原子、1個の酸素原子および/または酸化されていてもよい1個の硫黄原子を含有していてもよい、4~10員の飽和炭素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

[0403]

[化49]

反応工程式6-1



[0404] 一般式 (I-A-2) で示される化合物は、一般式 (X-2) で示される化合物と、一般式 (XI-Y) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

[0405] このカップリング反応は、前述の一般式 (I-A) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0406] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0407] 一般式 (I-B-2) で示される化合物は、一般式 (X-2) で示される化合物と、一般式 (XII) で示される化合物を用いて、カップリング反応

に付すことにより製造することができる。

[0408] このカップリング反応は、前述の一般式 (I-B) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0409] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0410] 一般式 (I-C-2) で示される化合物は、一般式 (X-2) で示される化合物と、一般式 (XXX-IV) で示される化合物を用いて、アミノ基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0411] このアミノ基の導入反応は、前述の一般式 (I-C) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

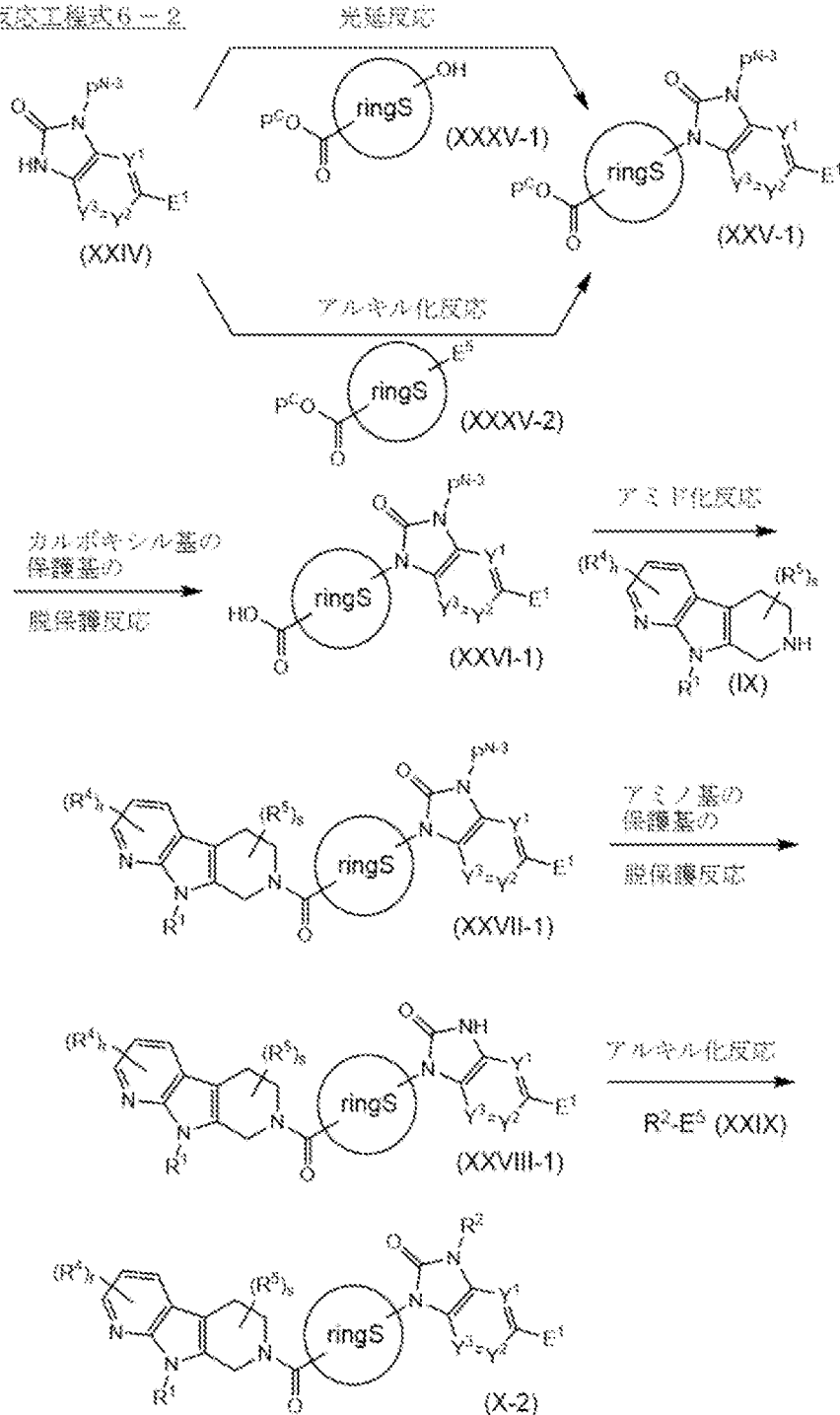
[0412] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0413] 一般式 (X-2) で示される化合物は、以下の反応工程式 6-2 で示される方法で製造することができる。反応工程式 6-2 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0414]

[化50]

反応工程式6-2



[0415] 一般式 (XXV-1) で示される化合物は、一般式 (XXIV) で示される化合物と、一般式 (XXXV-1) で示される化合物を用いて、光延反応に付すことにより製造することができる。

[0416] この光延反応は公知であり、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテ

ル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等) 中、アゾ化合物 (アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン、1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) 等) およびホスフィン化合物 (トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等) の存在下、または (トリブチルホスホラニリデン) アセトニトリル (CMBP) 存在下、0℃~100℃で行われる。

[0417] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0418] 一般式 (XXV - 1) で示される化合物は、一般式 (XXIV) で示される化合物と、一般式 (XXXV - 2) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付すことにより製造することもできる。

[0419] このアルキル化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0420] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0421] 一般式 (XXVI - 1) で示される化合物は、一般式 (XXV - 1) で示される化合物を、カルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0422] このカルボキシル基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (XXVI) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0423] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0424] 一般式 (XXVII - 1) で示される化合物は、一般式 (XXVI - 1) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより製造することができる。

[0425] このアミド化反応は、前述の一般式 (XXVII) で示される化合物を製

造する際の反応と同様である。

[0426] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0427] 一般式 (X X V | | | - 1) で示される化合物は、一般式 (X X V | | - 1) で示される化合物を、アミノ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0428] このアミノ基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式 (X X V | | |) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0429] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0430] 一般式 (X - 2) で示される化合物は、一般式 (X X V | | | - 1) で示される化合物と、一般式 (X X | X) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付すことにより製造することができる。

[0431] このアルキル化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

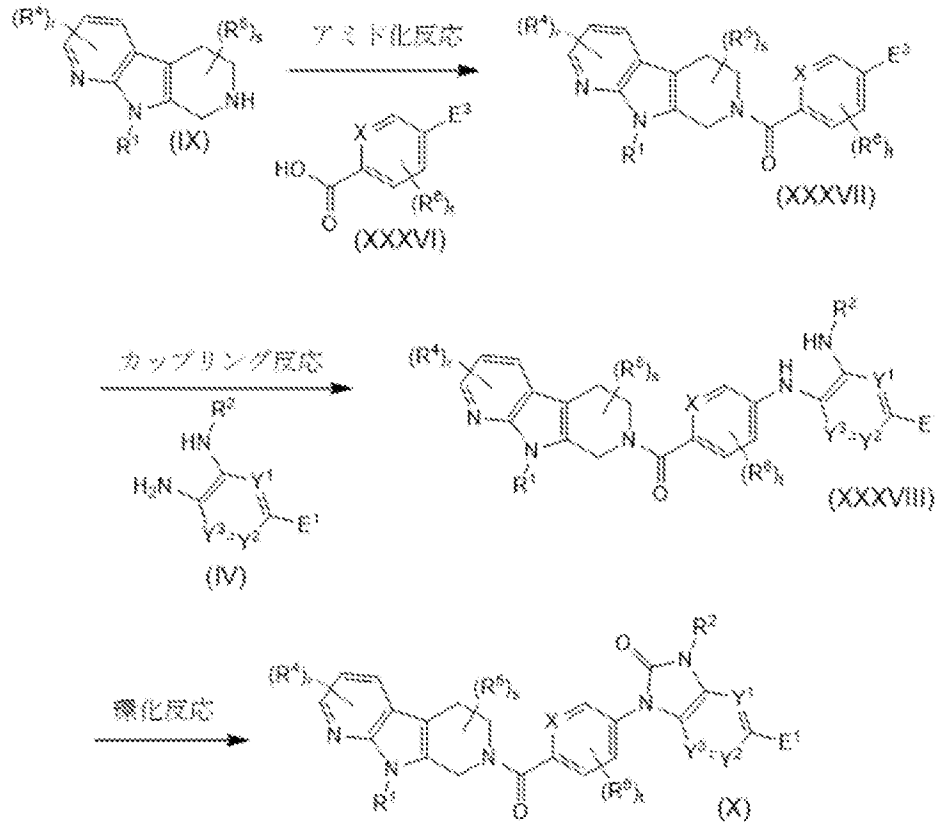
[0432] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0433] 一般式 (X) で示される化合物は、以下の反応工程式 7 で示される方法で製造することもできる。反応工程式 7 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0434]

[化51]

反応工程式7



[0435] 一般式 (XXXVII) で示される化合物は、一般式 (IX) で示される化合物と、一般式 (XXXVI) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより製造することができる。

[0436] このアミド化反応は、前述の一般式 (X) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0437] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0438] 一般式 (XXXVIII) で示される化合物は、一般式 (XXXVII) で示される化合物と、一般式 (IV) で示される化合物を用いて、カップリング反応に付すことにより製造することができる。

[0439] このカップリング反応は、前述の一般式 (V) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0440] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

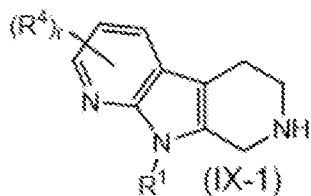
[0441] 一般式 (X) で示される化合物は、一般式 (XXXV III) で示される化合物を、環化反応に付すことにより製造することができる。

[0442] この環化反応は、前述の一般式 (V III) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0443] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0444] 一般式 (IX) で示される化合物のうち、sが0である化合物、すなわち一般式 (IX-1)

[0445] [化52]

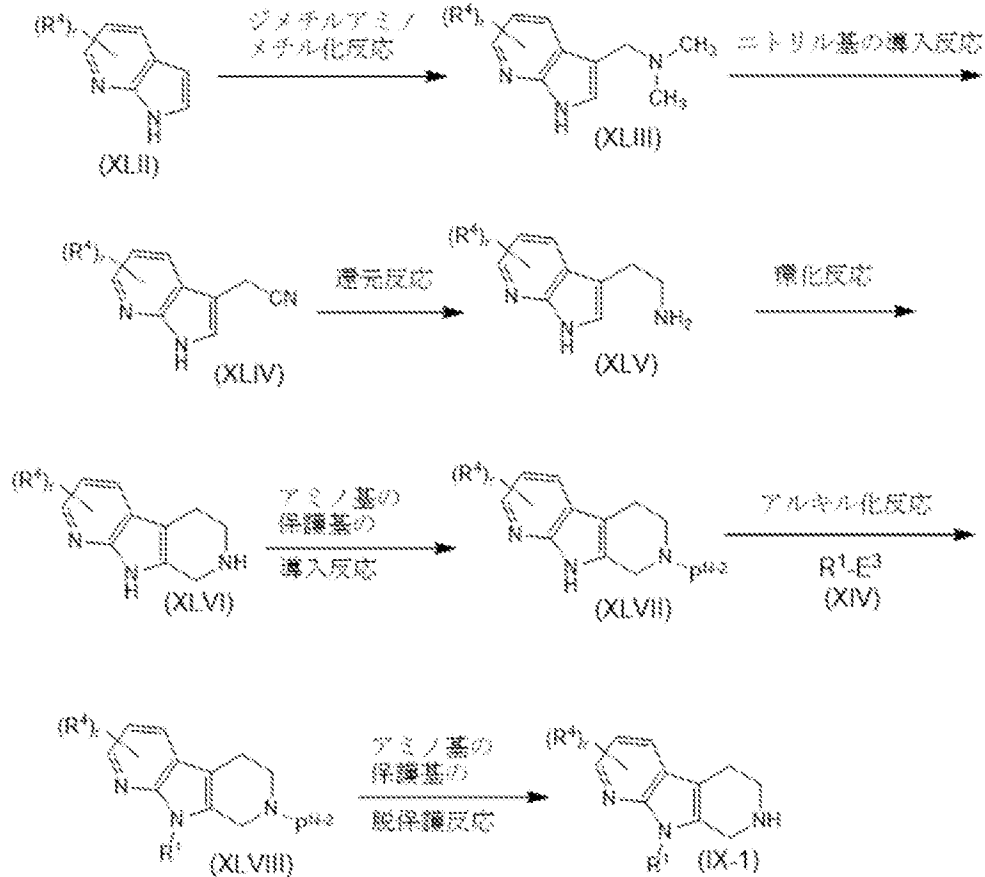


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式8で示される方法で製造することができる。反応工程式8中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0446]

[化53]

反応工程式 8



[0447] 一般式 (XLIII) で示される化合物は、一般式 (XLII) で示される化合物を、ジメチルアミノメチル化反応に付すことにより製造することができる。

[0448] このジメチルアミノメチル化反応は公知であり、例えば、酸（例えば、塩化水素、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等）存在下、有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、水、もしくはそれらの混合溶媒等）中、ジメチルアミン、およびホルムアルデヒドと0℃～還流温度で反応させることで行われる。

[0449] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0450] 一般式 (XLV) で示される化合物は、一般式 (XLIII) で示され

る化合物を、ニトリル基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0451] このニトリル基の導入反応は公知であり、例えば、溶媒（アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、水、もしくはそれらの混合溶媒等）中、メチル化剤（硫酸ジメチル、ヨウ化メチル等）と0℃～室温で反応させ、得られたアンモニウム塩をシアノ化剤（シアノ化カリウム、シアノ化ナトリウム等）と0℃～100℃の温度で反応させることで行われる。

[0452] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0453] 一般式（XLV）で示される化合物は、一般式（XLI）で示される化合物を、還元反応に付すことにより製造することができる。

[0454] この還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中で還元剤（水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルキルナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ホウ化ニッケル、ボラン-ピリジン錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体等）存在下、もしくは還元剤（水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム等）と酸（トリフルオロ酢酸等）存在下、約-10℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。

また、不活性溶媒（エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2つ以上の混合溶媒等）中、水素化触媒（例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化

パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム、コバルト、ロジウム-アルミナ等)の存在下、無機酸(例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等)または有機酸(例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等)または塩基(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸カリウム、炭酸カリウム、アンモニア、トリエチルアミン等)の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0℃~200℃の温度で行なわれる。無機酸または有機酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

[0455] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0456] 一般式(XLV I)で示される化合物は、一般式(XLV)で示される化合物を、環化反応に付すことにより製造することができる。

[0457] この環化反応は公知であり、例えば、酸(例えば、塩化水素、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等)存在下、有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、酢酸エチル等)中、ホルムアルデヒドと0℃~還流温度で反応させることで行われる。

[0458] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0459] 一般式(XLV I I)で示される化合物は、一般式(XLV I)で示される化合物を、アミノ基の保護基の導入反応に付すことにより製造することができる。

[0460] このアミノ基の保護基の導入は公知であり、例えば、「P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Fourth Edition, New York, 2007」に記載の保護基導入反応を用いて、アミノ

基の保護基を導入することができる。例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルカルボニル基、トリチル基、o-ニトロベンゼンスルフェニル基等の保護基導入においては、ジ-tert-ブチルジカーボネート、ベンジルオキシカルボニルクロリド、フルオレニルカルボニルクロリド、トリチルクロリド、o-ニトロベンゼンスルフェニルクロリド等をそれぞれ用いて、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチルまたは水等の溶媒中、-50℃~100℃で反応させて行うことができる。この際、必要により、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウムおよび2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩または水酸化ナトリウムおよび炭酸カリウム等の無機塩基等の塩基を用いて行うことができる。

[0461] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0462] 一般式(XLVIII)で示される化合物は、一般式(XLVII)で示される化合物と、一般式(XIV)で示される化合物を、アルキル化反応に付すことにより製造することができる。

[0463] このアルキル化反応は公知であり、このアルキル化反応は、前述の一般式(XV)で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0464] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

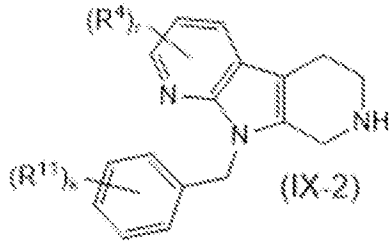
[0465] 一般式(IX-1)で示される化合物は、一般式(XLVIII)で示される化合物を、アミノ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0466] このアミノ基の保護基の脱保護反応は、前述の一般式(XVI-1)で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0467] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0468] 一般式 (IX-1) で示される化合物のうち、 R^1 がベンジル基である化合物、すなわち一般式 (IX-2)

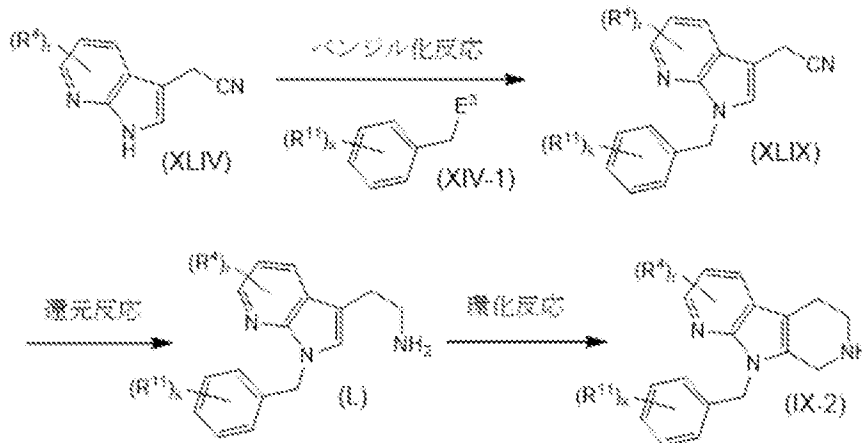
[0469] [化54]



[0470] (式中、 k は 0 ~ 5 の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式 9 で示される方法で製造することができる。反応工程式 9 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

[0471] [化55]

反応工程式 9



[0472] 一般式 (XLIX) で示される化合物は、一般式 (XLIV) で示される化合物と、一般式 (XIV-1) で示される化合物を、ベンジル化反応に付すことにより製造することができる。

[0473] このベンジル化反応は公知であり、このベンジル化反応は、前述の一般式 (XV) で示される化合物を製造する際の反応と同様である。

[0474] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0475] 一般式 (L) で示される化合物は、一般式 (XLIX) で示される化合物

を、還元反応に付すことにより製造することができる。

[0476] この還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中で還元剤（水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルキルナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ホウ化ニッケル、ボラン-ピリジン錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体等）存在下、もしくは還元剤（水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム等）と酸（トリフルオロ酢酸等）存在下、約 -10°C ～還流温度で反応させることにより行なわれる。

[0477] また、不活性溶媒（エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2つ以上の混合溶媒等）中、水素化触媒（例えば、パラジウムロジウム炭素、白金炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト、ロジウム炭素等）の存在下、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等）または有機酸（例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等）または塩基（水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸カリウム、炭酸カリウム、アンモニア、トリエチルアミン等）の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、 0°C ～ 200°C の温度で行なわれる。無機酸または有機酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

[0478] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0479] 一般式（1X-2）で示される化合物は、一般式（L）で示される化合物を、環化反応に付すことにより製造することができる。

- [0480] この環化反応は公知であり、例えば、酸（例えば、塩化水素、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等）存在下、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、酢酸エチル等）中、ホルムアルデヒドと0℃～還流温度で反応させることで行われる。
- [0481] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。
- [0482] 本明細書中の各反応において、出発原料として用いた化合物や添加される化合物または試薬、例えば、一般式 (I I)、(I I I)、(I I I-1)、(I I I-1 f)、(V)、(I X)、(X I)、(X I I)、(X I I I)、(X I V)、(X I V-1)、(X V I I-1)、(X V I I I-1)、(X X)、(X X I I)、(X X I X)、(X X X I V)、(X X X V)、(X X X V I)、(X X X V I-1)、(X X X V I-2)、および (X L I I) で示される化合物は、公知であるかあるいは公知の方法または実施例に記載の方法に準じて製造することができる。
- [0483] 本発明に用いられる化合物のうち、光学活性を有する化合物は、光学活性を有する出発原料または試薬を用いて製造するか、ラセミ体の製造中間体を光学分割し、次いで本発明に用いられる化合物に導くか、あるいはラセミ体の化合物を光学分割することで製造することもできる。この光学分割の方法は公知であり、例えば、他の光学活性な化合物と塩・錯体等を形成させ、再結晶を行った後、目的とする化合物を単離するかあるいは直接キラルカラム等を用いて分離する方法等が挙げられる。
- [0484] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。
- [0485] 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチ

レン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレンまたはポリエチレングリコール等に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

[0486] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィー、洗浄または再結晶等の方法により前製することができる。前製は反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[0487] [毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として安全に使用することができる。

[0488] [医薬品への適用]

本発明化合物は、DGK α 及びDGK ζ の一方、又は両方の阻害活性（好ましくは両方の阻害活性）を有するため、哺乳動物、特にヒト（ヒト患者）において、DGK α および／またはDGK ζ が関連する疾患の進行抑制、再発抑制および／または治療剤として処方することができる。DGK α および／またはDGK ζ が関連する疾患としては、例えば、癌または感染症を例示することができる。すなわち、本発明化合物は、癌または感染症の有効な進行抑制、再発抑制、および／または治療剤として処方することができる。

[0489] なお、本明細書において「癌治療」とは、例えば、（a）癌細胞の増殖を減少させるため、（b）癌に起因する症状を低減させるため、癌患者の生活の質を向上させるため、（c）既に投与されている他の抗癌剤または癌治療補助薬の用量を低減させるため、および／または（d）癌患者の生存期間を延長させるために行われる治療を含む。また、「癌の進行抑制」とは、癌の進行を遅延、癌に関連する症状を安定化および症状の進行を後退させることを意味する。「再発抑制」とは、癌治療あるいは癌外科的切除術によって癌病変が完全にもしくは実質的に消滅または取り除かれた患者における癌再発を予防的に抑止することを意味する。

[0490] さらに、本発明化合物は、(a) 他の癌治療による治療効果が不十分あるいは十分ではない癌もしくは他の癌治療後に増悪した癌患者、(b) 根治もしくは切除不能、転移性、再発性、難治性および／または遠隔転移性の癌の患者、(c) T P SまたはC P Sが50%以上、25%以上、10%以上、5%以上もしくは1%以上である癌患者、(d) M S I - Hもしくはd M M Rを有する癌の患者、(e) B R A F V 6 0 0 E変異陽性である悪性黒色腫もしくは非小細胞肺癌の患者、(f) E G F R遺伝子変異陽性またはA L K融合遺伝子陽性である癌の患者、または(g) T M Bが高頻度である癌の患者に処方することがある。

[0491] また、一方で、本発明化合物は、(a) 他の癌治療による治療歴のない癌患者、(b) T P SまたはC P Sが50%未満、25%未満、10%未満、5%未満もしくは1%未満である癌患者、(c) M S I - Hおよび／またはd M M Rを有しない、もしくはM S I - Lを有する癌の患者、(d) B R A F V 6 0 0野生型である悪性黒色腫もしくは非小細胞肺癌の患者、(e) E G F R遺伝子変異陰性および／またはA L K融合遺伝子陰性である非小細胞肺癌の患者、または(f) T M Bが低頻度である癌の患者への処方がより求められる場合もある。

[0492] また、癌の外科的切除術後の再発あるいは転移を予防的に抑止する術後補助療法または外科的切除前に行われる術前補助療法として処方することもできる。

[0493] ここで、「他の癌治療」としては、下記の「併用または配合剤」の項目に記載された抗癌剤、すなわち、アルキル化薬、白金製剤、代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗薬、ピリジン代謝阻害薬およびプリン代謝阻害薬）、リボヌクレオチドリダクターゼ阻害薬、ヌクレオチドアナログ、トポイソメラーゼ阻害薬、微小管重合阻害薬、微小管脱重合阻害薬、抗腫瘍性抗生物質、サイトカイン製剤、抗ホルモン薬、分子標的薬および癌免疫治療薬として各々例示された薬剤による治療ならびに放射線療法、肝動脈化学塞栓療法（TACE）、肝動脈塞栓療法（TAE）、癌ワクチンおよび免疫細胞療法が挙げられる。

また、「他の癌治療による治療効果が不十分あるいは十分ではない」とは、例えば、その腫瘍収縮効果判定RECISTにおいて、既存の抗癌剤による治療によっても「安定（SD）」あるいは「進行（PD）」と判定される場合が挙げられる。

[0494] 本発明化合物が進行抑制、再発抑制および／または治療の対象とする癌には、何れの固形癌および血液癌も含まれ、固形癌のうち、上皮細胞癌としては、例えば、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内等における悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、MSI-Hおよび／またはdMMR陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、食道胃接合部癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、神経芽細胞腫、髓芽腫、眼網膜芽細胞腫、神経内分泌腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫および神経膠肉腫）および髄膜腫）および扁平上皮癌等が挙げられる。

[0495] また、固形癌のうち、肉腫としては、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫、先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫等が挙げられる。

[0496] また、血液癌としては、例えば、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫、前駆B細胞リンパ芽球性リンパ腫、慢性Bリンパ性白血病、節性辺縁帯B細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、MALTLリンパ腫、脾原発辺縁帯B細胞性リンパ

腫、ヘアリーセル白血病、原発性縦隔大細胞型B細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、菌状息肉症、セザリー症候群、慢性または急性リンパ球性白血病、前駆T細胞リンパ芽球性リンパ腫、慢性Tリンパ球性白血病、大顆粒T細胞性白血病、大顆粒NK細胞性白血病、末梢性T細胞リンパ腫、節外性NK/T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、血管中心性リンパ腫、腸管T細胞性リンパ腫、ホジキン様/ホジキン関連未分化大細胞リンパ腫、B細胞リンパ芽球性白血病、T細胞リンパ芽球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、および中枢神経系原発悪性リンパ腫) およびホジキンリンパ腫 (例えば、古典的ホジキンリンパ腫および結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫)) および白血病 (例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病)、骨髄異形成症候群および骨髄増殖症候群等が挙げられる。

[0497] さらに、本発明化合物が進行抑制、再発抑制および/または治療の対象とする癌には、小児癌および原発不明癌も含まれる。

[0498] 本発明化合物が進行抑制、再発抑制および/または治療の対象とする感染症には、ウイルス感染、寄生虫感染、細菌感染または真菌感染に起因する症状が含まれる。

[0499] ウイルス感染症としては、例えば、アデノウイルス、アレナウイルス、ブニヤウイルス、カリチウイルス、コロナウイルス、フィロウイルス、ヘパドナウイルス、ヘルペスウイルス、オルソミクソウイルス、パポバウイルス、パラミクソウイルス、パルボウイルス、ピコルナウイルス、ポックスウイルス、レオウイルス、レトロウイルス、ラブドウイルス、トガウイルス、乳頭腫ウイルス (例えば、ヒト乳頭腫ウイルス (HPV))、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、ポリオウイルス、肝炎ウイルス (例えば、A型肝炎ウイルス (HAV)、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、D型肝炎ウイルス (HDV)、E型肝炎ウイルス (HEV))、天然痘ウイルス (例えば、大痘瘡、小痘瘡)、ワクシニアウイルス、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、デング熱ウイルス、ウマ脳炎ウイルス、風疹ウイルス、黄熱病ウイルス、ノーウォークウイルス、ヒトT細胞白血病ウイル

ス（HTLV-Ⅰ）、ヘアリーセル白血病ウイルス（HTLV-Ⅱ）、カリフォルニア脳炎ウイルス、ハンタウイルス（出血性熱）、狂犬病ウイルス、エボラ熱ウイルス、マールブルグウイルス、麻疹ウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、呼吸系発疹ウイルス（RSV）、単純ヘルペス1型（口腔ヘルペス）、単純ヘルペス2型（陰部ヘルペス）、帯状ヘルペス（水痘・帯状疱疹ウイルス）、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタインバーウイルス（EBV）、フラビウイルス、口蹄疫ウイルス、チクングニヤウイルス、ラッサウイルス、アレナウイルスまたは発癌性ウイルスによる感染症が挙げられる。

[0500] 寄生虫感染症としては、例えば、アcantアメーバ角膜炎、アメーバ症、回虫症、バベシア症、バランチジウム症、アライグマ回虫症、シャガス病、肝ジストマ症、コクリオミイア、クリプトスポリジウム症、裂頭条虫症、メジナ虫症、エキノコックス症、象皮病、蟯虫症、肝蛭症、肥大肝蛭病、糸状虫症、ジアルジア虫症、顎口虫症、膜様条虫疾患、イソスポラ症、片山熱、リーシュマニア症、ライム病、マラリア、横川吸虫症、ハエウジ病、オンコセルカ症、シラミ寄生症、疥癬、住血吸虫症、アフリカ睡眠症、糞線虫症、テナヤ条虫症、トキソカラ症、トキソプラズマ症、旋毛虫症および鞭虫症等が挙げられる。

[0501] 細菌感染症としては、例えば、結核菌、炭疽菌、病原性細菌、食中毒菌、サルモネラ菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、破傷風菌、ミコバクテリア、破傷風菌、ペスト菌、炭疽菌およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）等の抗生物質耐性菌ならびにクロストリジウム・ディフィシレ、その他感染性細菌の感染に起因する感染症が挙げられる。

[0502] 真菌感染症としては、例えば、アスペルギルス種、ブラストミセス・デルマティティディス、カンジダ属酵母（例えば、カンジダアルビカンス）、コクシジオイデス、クリプトコックス・ネオフォルマンズ、クリプトコッカス・ガッティ、皮膚糸状菌、フザリウム種、ヒストプラズマ・カプスラーツム、ケカビ亜門、ニューモシスチス・ジロベシ、スポロトリックス・シェンキ

ィ、エキセロハイラム属またはクラドスポリウムの感染に起因する感染症が挙げられる。

[0503] [併用または配合剤]

本発明化合物または本発明化合物を有効成分として含む医薬組成物（以下、「本発明化合物等」と略記することがある。）は、（a）癌もしくは感染症の進行抑制、再発抑制および／または治療効果の増強のために、（b）組み合わせる他の薬剤の投与量の低減のために、（c）組み合わせる他の薬剤の副作用の軽減のために、および／または（d）組み合わせる他の薬剤の免疫増強作用を高めるために、すなわち、アジュバントとして、一種以上の他の薬剤とともに組み合わせる処方してもよい。本発明において、他の薬剤とともに組み合わせる処方する場合の投与形態には、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態であっても、また別々の製剤としての投与形態であってもよい。その併用により、その他の薬剤の予防、症状進展抑制、再発抑制および／または治療効果を補完したり、投与量あるいは投与回数を維持ないし低減したりすることができる。本発明化合物等と他の薬剤を別々に処方する場合には、一定期間同時投与し、その後、本発明化合物等のみあるいは他の薬剤のみを投与してもよい。また、本発明化合物等を先に投与し、その投与の後に他の薬剤を投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物等を後に投与してもよく、また、上記投与において、一定期間、両薬剤が同時に投与される期間があってもよい。また、各々の薬剤の投与方法は同じでも異なってもよい。薬剤の性質により、本発明化合物を含む製剤と他の薬剤を含む製剤のキットとして提供することもできる。ここで、他の薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、他の薬剤は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせる投与してもよい。また、前記他の薬剤には、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0504] 癌治療において、本発明化合物等とともに組み合わせる使用することができる抗癌剤としては、例えば、アルキル化薬（例えば、dacarbazine、Nimust

ine、Temozolomide、Fotemustine、bendamustine、Cyclophosphamide、Ifosfamide、Carmustine、ChlorambucilおよびProcarbazine等）、白金製剤（例えば、Cisplatin、Carboplatin、Nedaplatinおよびoxaliplatin等）、代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗薬（例えば、Pemetrexed、LeucovorinおよびMethotrexate等）、ピリジン代謝阻害薬（例えば、TS-1（登録商標）、5-fluorouracil、UFT、Carmofur、Doxifluridine、FdUrd、CytarabineおよびCapecitabine等）、プリン代謝阻害薬（例えば、Fludarabine、CladribineおよびNelarabine等）、リボヌクレオチドリダクターゼ阻害薬、ヌクレオチドアナログ（例えば、Gemcitabine等））、トポイソメラーゼ阻害薬（例えば、Irinotecan、NogitecanおよびEtoposide等）、微小管重合阻害薬（例えば、Vinblastine、Vincristine、Vindesine、Vinorelbine、Eribulin等）、微小管脱重合阻害薬（例えば、DocetaxelおよびPaclitaxel）、抗腫瘍性抗生物質（例えば、Bleomycin、Mitomycin C、Doxorubicin、Daunorubicin、Idarubicin、Etoposide、Mitoxantrone、Vinblastine、Vincristine、Peplomycin、Amrubicin、AclarubicinおよびEpirubicin等）、サイトカイン製剤（例えば、IFN- α 2a、IFN- α 2b、ペグIFN- α 2b、天然型IFN- β およびInterleukin-2等）、抗ホルモン薬（例えば、Tamoxifen、Fulvestrant、Goserelin、Leuprorelin、Anastrozole、LetrozoleおよびExemestane等）、分子標的薬、癌免疫治療薬およびその他の抗体医薬等が挙げられる。

[0505] ここで、分子標的薬としては、例えば、ALK阻害剤（例えば、Crizotinib、Ceritinib、Ensartinib、AlectinibおよびLorlatinib）、BCR-ABL阻害剤（例えば、ImatinibおよびDasatinib）、EGFR阻害剤（例えば、Erlotinib、EGF816、Afatinib、Osimertinib メシル酸塩、GefitinibおよびRociletinib）、B-Raf阻害剤（例えば、Sorafenib、Vemurafenib、TAK-580、Dabrafenib、Encorafenib、LXH254、EmurafenibおよびBGB-3111）、VEGFR阻害剤（例えば、Bevacizumab、Apatinib、Lenvatinib、AfliberceptおよびAxitinib）、FGFR阻害剤（例えば、AZD4547、B-701、FGF401およびINCB054828）、c-Met阻害剤（例えば、Savolitinib、merestinib、Ca

pmatinib、INC280およびGlesatinib)、A x I 阻害剤 (例えば、ONO-7475およびBGB324)、M e k 阻害剤 (例えば、Cobimetinib、Binimetinib、SelumetinibおよびTrametinib)、C D K 阻害剤 (例えば、Dinaciclib、Abemaciclib、Palbociclibおよびtrilaciclib)、B t k 阻害剤 (例えば、ONO-4059、IbrutinibおよびAcalabrutinib)、P I 3 K - δ / γ 阻害剤 (例えば、TGR-1202、INCB050465およびIPI-549)、J A K - 1 / 2 阻害剤 (例えば、ItacitinibおよびRuxolitinib)、E R K 阻害剤 (例えば、SCH 900353)、T G F b R 1 阻害剤 (例えば、Galunisertib)、Cancer cell stemness キナーゼ阻害剤 (例えば、Amcasertib)、F A K 阻害剤 (例えば、Defactinib)、S y k / F L T 3 d u a l 阻害剤 (例えば、TAK-659)、A T R 阻害剤 (例えば、AZD6738)、W e e 1 キナーゼ阻害剤 (例えば、AZD1775)、マルチチロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、Sunitinib、Pazopanib、Cabozantinib、Regorafenib、Nintedanib、SitravatinibおよびMidostaurin)、m T O R 阻害剤 (例えば、Temsitrolimus、Everolimus、Vistusertib、Irinotecan)、H D A C 阻害剤 (例えば、Vorinostat、Romidepsin、Entinostat、Chidamide、Mocetinostat、Citarinostat、Panobinostat、Valproate)、P A R P 阻害剤 (例えば、Niraparib、Olaparib、Veliparib、Rucaparib、Beigene-290)、アロマターゼ阻害剤 (例えば、Exemestane、Letrozole)、E Z H 2 阻害剤 (例えば、tazemetostat)、ガレクチン-3 阻害剤 (例えば、GR-MD-02)、S T A T 3 阻害剤 (例えば、Napabucasin)、D N M T 阻害剤 (例えば、Azacitidine)、S M O 阻害剤 (例えば、Vismodegib)、H s p 9 0 阻害剤 (例えば、XL888)、 γ -チューブリン特異的阻害剤 (例えば、Glaziovianin A、Plinabulin)、H I F 2 α 阻害剤 (例えば、PT2385)、グルタミナーゼ阻害剤 (例えば、CB-839)、E 3 リガーゼ阻害剤 (例えば、Avadomide)、N r f 2 活性化剤 (例えば、Omaveloxolone)、アルギナーゼ阻害剤 (例えば、CB-1158)、細胞周期阻害剤 (例えば、Trabectedin)、Ephrin B4阻害剤 (例えば、sEphB4-HAS)、I A P 拮抗剤 (例えば、Birinapant)、BETタンパク阻害剤 (例えば、CC-90010)、L S D 1 阻害剤 (例えば、CC-90011)、C R B N 制御剤 (例えば

、Avadomide) 抗Her2抗体(例えば、Trastuzumab、Trastuzumab emtansine、PertuzumabおよびMargetuximab)、抗EGFR抗体(例えば、Cetuximab、Panitumumab、NecitumumabおよびNimotuzumab) 抗VEGF抗体(例えば、Bevacizumab)、抗VEGFR2抗体(例えば、Ramucirumab)、抗CD20抗体(例えば、Rituximab、Ofatumumab、UblituximabおよびObinutuzumab)、抗CD30抗体(例えば、Brentuximab Vedotin)、抗CD38抗体(例えば、Daratumumab)、抗DR5抗体(例えば、DS-8273a)、抗CA125抗体(例えば、Oregovomab)、抗DLL4抗体(例えば、Demiczumab)、抗フコシルGM1抗体(例えば、BMS-986012)、抗gpNMB抗体(例えば、Glembatumumab vedotin)、抗Mesothelin抗体(例えば、BMS-986148)、抗MMP9抗体(例えば、Andecaliximab)、抗GD2抗体(例えば、Dinutuximab-β)、抗c-Met抗体(例えば、ABT-399)、抗FOLR1抗体(例えば、Mirvetuximab soravtansine)、抗Fucosyl-GM1抗体(例えば、BMS-986012)、抗Ang2-VEGF二重特異性抗体(例えば、Vanucizumab)、抗CD30-CD16A二重特異性抗体(例えば、AFM13)、抗CD79b抗体(例えば、Polatuzumab Vedotin)、抗FAP抗体/IL-2融合蛋白質(例えば、R06874281)、抗CEA抗体/IL-2融合蛋白質(例えば、Cergutuzumab amunaleukin)、抗CEA-CD3二重特異性抗体(例えば、R06958688)、抗DLL3抗体(例えば、Rovalpituzumab tesirine)、抗CD3-CD19二重特異性抗体(例えば、Blinatumomab) および抗CD20-CD3二重特異性抗体(例えば、REGN1979) 等が挙げられる。

[0506] また、癌免疫治療薬としては、例えば、抗PD-1抗体(例えば、Nivolumab、Cemiplimab (REGN-2810)、Pembrolizumab (MK-3475)、Spartalizumab (PDR-001)、Tislelizumab (BGB-A317)、AMP-514 (MEDI0680)、Dostarlimab (ANB011/TSR-042)、Toripalimab (JS001)、Camrelizumab (SHR-1210)、Genolimzumab (CBT-501)、Sintilimab (IBI308)、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034

、HX008、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188、JNJ-63723283およびAB122等)、抗PD-L1抗体(例えば、Atezolizumab (RG7446/MPDL3280A)、Avelumab (PF-06834635/MSB0010718C)、Durvalumab (MEDI4736)、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003およびCX-072等)、PD-1拮抗剤(例えば、AUNP-12、BMS-M1~BMS-M10の各化合物(WO2014/151634、WO2016/039749、WO2016/057624、WO2016/077518、WO2016/100285、WO2016/100608、WO2016/126646、WO2016/149351、WO2017/151830およびWO2017/176608参照)、BMS-1、BMS-2、BMS-3、BMS-8、BMS-37、BMS-200、BMS-202、BMS-230、BMS-242、BMS-1001およびBMS-1166(WO2015/034820、WO2015/160641、WO2017/066227およびOncotarget, 2017 Sep 22; 8(42): 72167-72181.参照)、Incyte-1~Incyte-6の各化合物(WO2017/070089、WO2017/087777、WO2017/106634、WO2017/112730、WO2017/192961およびWO2017/205464参照)、CAMC-1~CAMC-4(WO2017/202273、WO2017/202274、WO2017/202275およびWO2017/202276参照)、RG_1(WO2017/118762参照)およびDPPA-1(Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 11760-11764参照)等)、PD-L1/VISTA拮抗剤(例えば、CA-170等)、PD-L1/TIM3拮抗剤(例えば、CA-327等)、抗PD-L2抗体、PD-L1融合タンパク質、PD-L2融合タンパク質(例えば、AMP-224等)、抗CTLA-4抗体(例えば、Ipilimumab (MDX-010)、AGEN1884およびTremelimumab等)、抗LAG-3抗体(例えば、Relatlimab (BMS-986016/ONO-4482)、LAG525、REGN3767およびMK-4280等)、LAG-3融合蛋白質(例えば、IMP321等)、抗Tim3抗体(例えば、MBG453、TSR-022およびBMS-986258/ONO-7807等)、抗KIR抗体(例えば、Lirilumab (BMS-986015/ONO-4483)、IPH2101、LY3321367およびMK-4280等)、抗BTLA抗体、抗TIGIT抗体(例えば、Tiragolumab (MTIG-7192A/RG-6058/R0-7092284)およびBMS-986207 (ONO-4686等)、TIGIT二重特異性抗体、抗VISTA抗体(例えば、JNJ-61610588等)、抗CD137抗体(例えば、Urelumab (ONO-4481/BMS-663513)およびUtomilumab (

PF-05082566) 等)、抗CSF-1R抗体・CSF-1R阻害剤(例えば、Cabralizumab (FPA008/BMS-986227/ONO-4687)、Emactuzumab (RG7155/R05509554)、LY3022855、MCS-110、IMC-CS4、AMG820、Pexidartinib、BLZ945およびARRY-382等)、抗OX40抗体(例えば、MEDI6469、PF-04518600、MEDI0562、MEDI6383、Efizonerimod、GSK3174998、BMS-986178およびMOXR0916等)、抗HVEM抗体、抗CD27抗体(例えば、Varlilumab (CDX-1127) 等)、抗GITR抗体(例えば、MK-4166、INCAGN01876、GWN323およびTRX-518等)、抗CD28抗体、抗CCR4抗体(例えば、Mogamulizumab等)、抗B7-H3抗体(例えば、Enoblituzumab等)、抗ICOSアゴニスト抗体(例えば、JTX-2011およびGSK3359609等)、抗CD4抗体(例えば、MTRX-1011A、TRX-1、Ibalizumab、huB-F5、Zanolimumab、4162W94、Clenoliximab、Keliximab、AD-519、PR0-542、Cedelizumab、TNX-355、Dacetuzumab、Tregalizumab、Priliximab、MDX-CD4、CAMPATH-9およびIT1208等)、抗DEC-205抗体/NY-ESO-1融合蛋白質(例えば、CDX-1401等)、抗SLAMF7抗体(例えば、Elotuzumab等)、抗CD73抗体(例えば、OleclumabおよびBMS-986179等)、抗CD122抗体(例えば、NKTR-214等)、抗CD40アゴニスト抗体(例えば、ABBV-428、APX005MおよびR07009789等)、IDO阻害剤(例えば、Epacadostat、IndoximodおよびBMS-986205等)、TLRアゴニスト(例えば、Motolimod、CMP-001、G100、IMO-2125、SD-101およびMEDI9197等)、アデノシンA2A受容体拮抗剤(例えば、Preladenant、AZD4635、PBF 509およびCPI-444等)、抗NKG2A抗体(例えば、Monalizumab等)、抗CSF-1抗体(例えば、PD0360324等)、免疫増強剤(例えば、PV-10等)、IL-15スーパーアゴニスト(例えば、ALT-803等)、可溶性LAG3(例えば、IMP321等)、CD47拮抗剤(例えば、ALX148等)抗CD47抗体(例えば、ONO-7913等)、SIRP α 融合蛋白質(例えば、TTI-621、TTI-622、ALX148等)、抗CCR8抗体、IL-12拮抗剤(例えば、M9241等)、IL-12融合蛋白質、TGF β 受容体融合蛋白質(例えば、BMS-986416等)抗ILT4抗体(例えば、MK-4830等)、EP4拮抗剤(例えば、ONO-4578等)、STING作動薬(例えば

、ON0-7914等) およびT細胞エンゲージャー (Blinatumomab、BRiTE等) 等が挙げられる。なお、Nivolumabは、W02006/121168に記載された方法に準じて製造することができ、Pembrolizumabは、W02008/156712に記載された方法に準じて製造することができ、BMS-936559は、W02007/005874に記載された方法に準じて製造することができ、Ipilimumabは、W02001/014424に記載された方法に準じて製造することができる。

[0507] その他の抗体医薬としては、例えば、抗IL-1 β 抗体 (例えば、Canakinumab等) および抗CCR2抗体 (例えば、Plozalizumab等) 等が挙げられる。

[0508] さらに、その他の癌治療としては、放射線療法、肝動脈化学塞栓療法 (TACE)、肝動脈塞栓療法 (TAE)、癌ワクチン (例えば合成ペプチド、DNAワクチンおよび組み換えウイルス等) および免疫細胞療法 (例えば樹状細胞、CAR-T細胞等) が挙げられる。

[0509] [処方]

本発明化合物等または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1ngから2,000mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1ngから200mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日30分から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

[0510] [製剤]

本発明化合物等または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与用固形剤もしくは液剤、経口投与用の徐放性製剤もしくは放出制御製剤または非経口投与用の注射剤、輸液、外用剤、吸入剤もしくは坐剤等

として用いられる。

[0511] 経口投与用固形剤には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤および顆粒剤等が挙げられ、カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル等が挙げられる。

[0512] 当該固形剤は、例えば、本発明化合物を薬学的に許容される担体とともに製剤化してもよい。ここで、当該固形剤の製剤化に用いられる薬学的に許容される担体としては、例えば、賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロースおよびデンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）等が挙げられる。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、または2以上の層で被覆していてもよい。さらに、ゼラチンを含有するカプセルに包含されていてもよい。

[0513] 経口投与用液剤には、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤およびエリキシル剤等の何れの形態であってもよく、例えば、本発明化合物を、希釈剤（例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化し、製剤化してもよい。さらに、当該液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤または緩衝剤等を含有していてもよい。

[0514] 経口投与用の徐放性製剤は、例えば、ゲル形成物質を含んでいてもよく、当該ゲル形成物質としては、例えば、アラビアゴム、カンテン、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グアガム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルセルロースまたはヒドロキシエチルメチルセルロース等が挙げられ

る。

[0515] 非経口投与用の注射剤または輸液は、水溶液、懸濁液または乳濁液の何れの形態であってもよく、また、用時に溶剤（例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖溶液および等張液（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ホウ砂およびプロピレングリコール等の溶液）等）を加えることにより、溶解、懸濁または乳濁して使用されるよう、薬学的に許容される担体とともに、固形剤として製剤化されていてもよい。ここで、「薬学的に許容される担体」としては、例えば、安定剤（例えば、各種アミノ酸、アルブミン、グロブリン、ゼラチン、マンニトール、グルコース、デキストラン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムおよびジブチルヒドロキシルエン等）、溶解補助剤（例えば、アルコール（例えば、エタノール等）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）および非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート20（登録商標）、ポリソルベート80（登録商標）およびHCO-50等）等）、懸濁化剤（例えば、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸アルミニウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースおよびラウリル硫酸ナトリウム等）、乳化剤（例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウムおよびトラガント等）、無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール、クロロブタノールおよびソルビトール等）、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸緩衝液およびイプシロンアミノカプロン酸緩衝液等）、保存剤（例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、ホウ酸およびホウ砂等）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸

およびクロロブタノール等)、pH調整剤(例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸および酢酸等)および抗酸化剤等が挙げられる。抗酸化剤として、例えば、(1)アスコルビン酸、システインヒドロクロライド、重硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウムおよび亜硫酸ナトリウム等のような水溶性抗酸化剤、(2)アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、レシチン、プロピルガレートおよび α -トコフェロール等のような油溶性抗酸化剤および(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸およびリン酸等のような金属キレート剤等を用いることができる。

[0516] 当該注射剤または輸液は、その最終工程において滅菌するかあるいは無菌操作法、例えば、フィルター等で濾過して滅菌し、次いで無菌的な容器に充填することによって製造することができる。また、当該注射剤または輸液は、真空乾燥および凍結乾燥による無菌粉末(薬学的に許容できる担体の粉末を含んでいてもよい。)を、適切な溶剤に用時溶解して使用することもできる。

[0517] 非経口投与用の外用剤の剤形には、例えば、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤および点鼻剤等が挙げられる。

[0518] 当該噴霧剤、吸入剤およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。なお、スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第2868691号および同第3095355号に詳しく記載されている。

[0519] 当該吸入剤としては、吸入用液剤または吸入用粉末剤が挙げられ、当該液剤は、用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造され、例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤(例えば、塩化ベンザルコニウムおよびパラ

ベン等)、着色剤、緩衝化剤(例えば、リン酸ナトリウムおよび酢酸ナトリウム等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウムおよび濃グリセリン等)、増粘剤(例えば、カルボキシビニルポリマー等)および吸収促進剤等を必要に応じて適宜混合して調製され、一方、吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤(例えば、ステアリン酸およびその塩等)、結合剤(例えば、デンプンおよびデキストリン等)、賦形剤(例えば、乳糖およびセルロース等)、着色剤、防腐剤(例えば、塩化ベンザルコニウムおよびパラベン等)および吸収促進剤等を必要に応じて適宜混合して調製される。吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器(例えば、アトマイザーおよびネブライザー等)が使用され、一方、吸入用粉末剤を投与する際には、通常、粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

[0520] 当該軟膏剤は、公知または通常使用されている処方により調製され、例えば、本発明化合物を軟膏基剤に混和または溶融させて調製される。ここで、軟膏基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ばれ、例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステルおよびオレイン酸エステル等)、ロウ類(例えば、ミツロウ、鯨ロウおよびセレシン等)、界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(例えば、セタノール、ステアリルアルコールおよびセトステアリルアルコール等)、シリコン油(例えば、ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリンおよび流動パラフィン等)、グリコール類(例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびマクロゴール等)、植物油(例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油およびテレピン油等)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワランおよびスクワレン等)、水、吸収促進剤またはかぶれ防止剤から選ばれる1種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化

剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0521] ゲル剤は、公知または通常使用されている処方により調製され、例えば、本発明化合物をゲル基剤に溶融させて調製される。ここで、ゲル基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ばれ、例えば、低級アルコール（例えば、エタノールおよびイソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびエチルセルロース等）、中和剤（例えば、トリエタノールアミンおよびジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤から選ばれる1種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0522] クリーム剤は、公知または通常使用されている処方により調製され、例えば、本発明化合物をクリーム基剤に溶融または乳化させて製造される。ここで、クリーム基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ばれ、例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（例えば、プロピレングリコールおよび1,3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（例えば、2-ヘキシルデカノールおよびセタノール等）、乳化剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類および脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤から選ばれる1種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0523] 湿布剤は、公知または通常使用されている処方により調製され、例えば、本発明化合物を湿布基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して調製される。ここで、湿布基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ばれ、例えば、増粘剤（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチンおよびメチルセルロース等）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリンおよびプロピレングリコール等）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウムおよびマグネシウム等）、

水、溶解補助剤、粘着付与剤およびかぶれ防止剤から選ばれる1種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでもよい。

[0524] 貼付剤は、公知または通常使用されている処方により調製され、例えば、本発明化合物を貼付剤用基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して調製される。ここで、貼付剤用基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ばれ、例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤およびかぶれ防止剤から選ばれる1種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでもよい。

[0525] リニメント剤は、公知または通常使用されている処方により調製され、例えば、本発明化合物を、水、アルコール（例えば、エタノールおよびポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤および懸濁化剤等から選ばれる1種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでもよい。

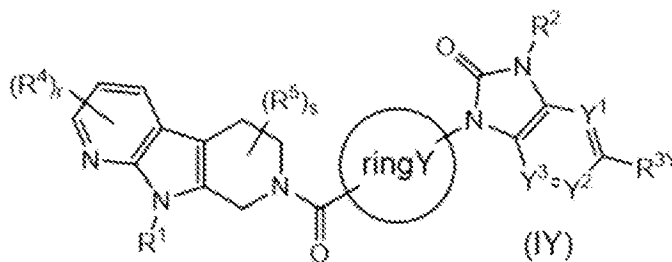
[0526] 他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術的、科学的用語、および略語は、本発明の分野に属する当業者によって普通に理解されるものと同様の意味を有する。

[0527] 本発明は、一態様において、下記の実施態様を提供する。

[0528] [1]

一般式 (I Y)

[化56]



[0529] (式中、R¹は、(1) 1～5個のR¹¹で置換されていてもよい3～15員の炭素環で置換されたメチレン、(2) 1～5個のR¹²で置換されていてもよ

い3～15員の複素環で置換されたメチレン、(3) 1～5個の R^{13} で置換されていてもよいC2～4アルケニル基で置換されたメチレン、または(4) 1～5個の R^{14} で置換されていてもよいC2～4アルキニル基で置換されたメチレンを表わし、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1～4アルキル基、(3) C1～4アルコキシ基、(4) C1～4ハロアルキル基、(5) C1～4ハロアルコキシ基、または(6) シアノ基を表わし、複数の R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^2 は、(1) 1～5個の R^{15} で置換されていてもよい3～15員の複素環、(2) 1～5個の R^{16} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、または(3) 1～5個の R^{17} で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表わし、

R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立して、

(1) 1～5個の R^{18} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、(2) (C1～8アルキル)カルボニル基、(3) 1～5個の R^{19} で置換された(C3～6シクロアルキル)カルボニル基、(4) C1～8ハロアルキル基、(5) 5～6員の炭素環、(6) 5～6員の複素環、(7) C1～4アルキルスルホニル基、(8) C2～4アルケニルスルホニル基、(9) C1～4アルコキシカルボニル基、(10) C1～4ハロアルキルアミノ基、(11) t-ブチルオキシカルボニルアミノ基、または(12) 5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキサオキサゾリジン-3-イル基を表わし、

複数の R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1～4アルキル基、(3) C1～4アルコキシ基、(4) C1～4ハロアルキル基、(5) C1～4ハロアルコキシ基、または(6) シアノ基を表わし、

複数の R^{18} および R^{19} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{3Y} は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1~4 アルキル基、(4) C 1~4 アルコキシ基、(5) C 1~4 ハロアルキル基、(6) C 1~4 ハロアルコキシ基、(7) シアノ基、(8) 1~5 個の R^{20Y} で置換されていてもよい 3~15 員の炭素環、(9) 1~5 個の R^{21Y} で置換されていてもよい 3~15 員の複素環、(10) $-NR^{22}R^{23}$ 、(11) $-OR^{24}$ 、(12) $-CONR^{25}R^{26}$ 、(13) (C 1~8 アルキル) カルボニル基、(14) 1~3 個の水酸基で置換された C 1~4 アルキル基、または (15) 1-(ヒドロキシイミノ) エチル基を表わし、

R^{20Y} および R^{21Y} は、それぞれ独立して、(1) 1~5 個の R^{27Y} で置換されていてもよい C 1~4 アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1~5 個の R^{28Y} で置換されていてもよい C 3~6 シクロアルキル基、(4) 1~5 個の R^{27-1Y} で置換されていてもよい C 1~4 アルコキシ基、(5) 水酸基、(6) カルバモイル基、(7) カルボキシル基、または (8) シアノ基を表わし、複数の R^{20Y} および R^{21Y} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{27Y} 、 R^{27-1Y} および R^{28Y} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1~4 アルキル基、(3) C 1~4 アルコキシ基、(4) C 1~4 ハロアルキル基、(5) C 1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、(7) カルバモイル基、(8) カルボキシル基、(9) C 1~4 アルコキシカルボニル基、または (10) シアノ基を表わし、

複数の R^{27Y} 、 R^{27-1Y} および R^{28Y} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1~5 個の R^{29} で置換されていてもよい C 1~8 アルキル基、(3) 1~5 個の R^{29-1} で置換されていてもよい C 2~4 アルケニル基、(4) 1~5 個の R^{29-2} で置換されていてもよい C 2~4 アルキニル基、(5) 1~5 個の R^{30} で置換されていてもよい 3~15 員の炭素環、または (6) 1~5 個の R^{31} で置換されていてもよい 3~15 員の複素環を表わし、

R^{29} 、 R^{29-1} 、 R^{29-2} 、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して、

(1) 1～5個の R^{32} で置換されていてもよいC 1～4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1～5個の R^{33} で置換されていてもよいC 3～8シクロアルキル基、(4) 1～5個の R^{34} で置換されていてもよい5～6員の炭素環、(5) 1～5個の R^{35} で置換されていてもよい5～6員の複素環、(6) 1～5個の R^{32-1} で置換されていてもよいC 1～4アルコキシ基、(7) 水酸基、(8) カルバモイル基、(9) カルボキシ基、または(10) シアノ基を表わし、

複数の R^{29} 、 R^{29-1} 、 R^{29-2} 、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{32} 、 R^{32-1} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1～4アルキル基、(3) C 1～4アルコキシ基、(4) C 1～4ハロアルキル基、(5) C 1～4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、(7) カルバモイル基、(8) カルボキシ基、または(9) シアノ基を表わし、

複数の R^{32} 、 R^{32-1} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{25} および R^{26} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1～5個の R^{36} で置換されていてもよいC 1～8アルキル基、(3) 1～5個の R^{36-1} で置換されていてもよいC 2～4アルケニル基、(4) 1～5個の R^{36-2} で置換されていてもよいC 2～4アルキニル基、(5) 1～5個の R^{37} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、または(6) 1～5個の R^{38} で置換されていてもよい3～15員の複素環を表わし、

R^{36} 、 R^{36-1} 、 R^{36-2} 、 R^{37} および R^{38} は、それぞれ独立して、(1) C 1～4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) C 3～8シクロアルキル基、(4) 5～6員の炭素環、(5) 5～6員の複素環、(6) C 1～4アルコキシ基、(7) C 1～4ハロアルキル基、(8) C 1～4ハロアルコキシ基、(9) 水酸基、(10) カルボキシ基、(11) カルバモイル基、または(12) シアノ基を表わし、

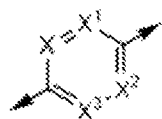
複数の R^{36} 、 R^{36-1} 、 R^{36-2} 、 R^{37} および R^{38} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^4 は、(1) ハロゲン、(2) C 1~4 アルキル基、(3) C 1~4 アルコキシ基、(4) C 1~4 ハロアルキル基、(5) C 1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、

R^5 は、(1) ハロゲン、(2) C 1~4 アルキル基、(3) C 1~4 アルコキシ基、(4) C 1~4 ハロアルキル基、(5) C 1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、

ring Yは、

[化57]



(右の矢印は窒素原子と結合し、左の矢印はカルボニル基と結合する。)、または、1~6個の R^Y で置換されていてもよい、飽和または一部不飽和の4~10員の炭素環、または、1~6個の R^Y で置換されていてもよい、1個の窒素原子、1個の酸素原子および/または酸化されていてもよい1個の硫黄原子を含有する6員の飽和複素環を表わし、 R^Y は、(1) ハロゲン、(2) C 1~4 アルキル基、(3) C 1~4 アルコキシ基、(4) C 1~4 ハロアルキル基、(5) C 1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、(7) オキシ基、または(8) シアノ基を表わし、

R^Y が複数の場合、各 R^Y は同じでも異なってもよく、

Xは、窒素原子、または CR^7 を表わし、

X^1 、 X^2 、および X^3 は、それぞれ独立して、窒素原子、CH、または CR^6 を表わし、

R^6 は、(1) ハロゲン、(2) C 1~4 アルキル基、(3) C 1~4 アルコキシ基、(4) C 1~4 ハロアルキル基、(5) C 1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、

R^6 が複数の場合、各 R^6 は同じでも異なってもよく、

Y¹は、窒素原子、またはC R⁸を表わし、

Y²は、窒素原子、またはC R⁹を表わし、

Y³は、窒素原子、またはC R^{10Y}を表わし、

R⁷は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1~4 アルキル基、(4) C 1~4 アルコキシ基、(5) C 1~4 ハロアルキル基、または(6) C 1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

R⁸は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1~4 アルキル基、(4) C 1~4 アルコキシ基、(5) C 1~4 ハロアルキル基、または(6) C 1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

R⁹は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1~4 アルキル基、(4) C 1~4 アルコキシ基、(5) C 1~4 ハロアルキル基、または(6) C 1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

R^{10Y}は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1~4 アルキル基、(4) C 1~4 アルコキシ基、(5) C 1~4 ハロアルキル基、(6) C 1~4 ハロアルコキシ基、(7) 水酸基、(8) アミノ基、(9) カルボキシル基、(10) カルバモイル基、(11) (C 1~4 アルキル) アミノカルボニル基、(12) ジー (C 1~4 アルキル) アミノカルボニル基、(13) -CO- (3~6 員の飽和複素環)、(14) -CONHR³⁹、(15) C 1~4 アルコキシカルボニル基、または(16) シアノ基を表わし、

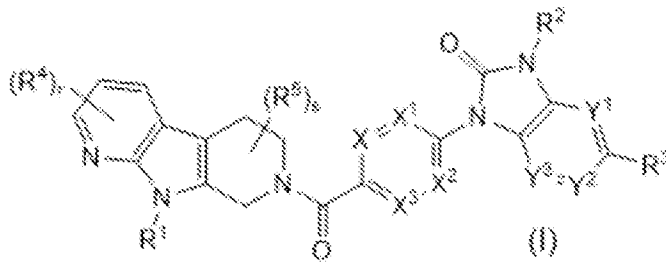
R³⁹は、(1) シアノ基で置換されたC 1~4 アルキル基、(2) C 1~4 アルコキシ基、(3) C 1~4 ハロアルキル基、(4) C 1~4 ハロアルコキシ基、(5) 水酸基、(6) アミノ基、(7) (C 1~4 アルキル) アミノ基、(8) ジー (C 1~4 アルキル) アミノ基、(9) 1~5 個のR⁴⁰で置換されていてもよいC 3~6 シクロアルキル基、または(10) 1~5 個のR⁴¹で置換されていてもよい3~6 員の飽和複素環を表わし、

R⁴⁰およびR⁴¹は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1~4 アルキル基、(3) C 1~4 アルコキシ基、(4) C 1~4 ハロアルキル基、または(5) C 1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

複数の R^{40} および R^{41} は、それぞれ同じでも異なってもよく、
 r は、0～3の整数を表わし、複数の R^4 は同じでも異なってもよく、
 s は、0～3の整数を表わし、複数の R^5 は同じでも異なってもよい。
 ここで、各水素原子は、重水素原子、または三重水素原子であってもよい。
)で示される化合物、またはその塩；

[0530] [2] 一般式(1)

[化58]



(式中、

R^1 は、(1) 1～5個の R^{11} で置換されていてもよい3～15員の炭素環で置換されたメチレン、(2) 1～5個の R^{12} で置換されていてもよい3～15員の複素環で置換されたメチレン、(3) 1～5個の R^{13} で置換されていてもよいC2～4アルケニル基で置換されたメチレン、または(4) 1～5個の R^{14} で置換されていてもよいC2～4アルキニル基で置換されたメチレンを表わし、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1～4アルキル基、(3) C1～4アルコキシ基、(4) C1～4ハロアルキル基、(5) C1～4ハロアルコキシ基、または(6) シアノ基を表わし、複数の R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^2 は、(1) 1～5個の R^{15} で置換されていてもよい3～15員の複素環、(2) 1～5個の R^{16} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、または(3) 1～5個の R^{17} で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表わし、

R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立して、

(1) 1～5個のR¹⁸で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC₁～8アルキル基、(2) (C₁～8アルキル)カルボニル基、(3) 1～5個のR¹⁹で置換された(C₃～6シクロアルキル)カルボニル基、(4) C₁～8ハロアルキル基、(5) 5～6員の炭素環、(6) 5～6員の複素環、(7) C₁～4アルキルスルホニル基、(8) C₂～4アルケニルスルホニル基、(9) C₁～4アルコキシカルボニル基、(10) C₁～4ハロアルキルアミノ基、(11) t-ブチルオキシカルボニルアミノ基、または(12) 5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル基を表わし、

複数のR¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R¹⁸およびR¹⁹は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C₁～4アルキル基、(3) C₁～4アルコキシ基、(4) C₁～4ハロアルキル基、(5) C₁～4ハロアルコキシ基、または(6) シアノ基を表わし、

複数のR¹⁸およびR¹⁹は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R³は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C₁～4アルキル基、(4) C₁～4アルコキシ基、(5) C₁～4ハロアルキル基、(6) C₁～4ハロアルコキシ基、(7) シアノ基、(8) 1～5個のR²⁰で置換されていてもよい3～15員の炭素環、(9) 1～5個のR²¹で置換されていてもよい3～15員の複素環、(10) -NR²²R²³、(11) -OR²⁴、(12) -CONR²⁵R²⁶、(13) (C₁～8アルキル)カルボニル基、(14) 水酸基で置換されたC₁～4アルキル基、または(15) 1-(ヒドロキシミノ)エチル基を表わし、

R²⁰およびR²¹は、それぞれ独立して、(1) 1～5個のR²⁷で置換されていてもよいC₁～4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1～5個のR²⁸で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキル基、(4) 1～5個のR²⁷⁻¹で置換されていてもよいC₁～4アルコキシ基、(5) 水酸基、(6) カルバモイル基、(7) カルボキシル基、または(8) シアノ基を表わし、

複数の R^{20} および R^{21} は、それぞれ同じでも異なってもよく、
 R^{27} 、 R^{27-1} および R^{28} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C
1~4アルキル基、(3) C1~4アルコキシ基、(4) C1~4ハロアル
キル基、(5) C1~4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、(7) カルバモ
イル基、(8) カルボキシ基、または(9) シアノ基を表わし、

複数の R^{27} 、 R^{27-1} および R^{28} は、それぞれ同じでも異なってもよく、
 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1~
5個の R^{29} で置換されていてもよいC1~8アルキル基、(3) 1~5個の
 R^{29-1} で置換されていてもよいC2~4アルケニル基、(4) 1~5個の R^{29-2}
で置換されていてもよいC2~4アルキニル基、(5) 1~5個の R^{30} で
置換されていてもよい3~15員の炭素環、または(6) 1~5個の R^{31} で
置換されていてもよい3~15員の複素環を表わし、

R^{29} 、 R^{29-1} 、 R^{29-2} 、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して、

(1) 1~5個の R^{32} で置換されていてもよいC1~4アルキル基、(2)
ハロゲン、(3) 1~5個の R^{33} で置換されていてもよいC3~8シクロア
ルキル基、(4) 1~5個の R^{34} で置換されていてもよい5~6員の炭素環
、(5) 1~5個の R^{35} で置換されていてもよい5~6員の複素環、(6)
1~5個の R^{32-1} で置換されていてもよいC1~4アルコキシ基、(7) 水
酸基、(8) カルバモイル基、(9) カルボキシ基、または(10) シア
ノ基を表わし、

複数の R^{29} 、 R^{29-1} 、 R^{29-2} 、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ同じでも異な
っていてもよく、

R^{32} 、 R^{32-1} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、(1) ハロ
ゲン、(2) C1~4アルキル基、(3) C1~4アルコキシ基、(4) C
1~4ハロアルキル基、(5) C1~4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、
(7) カルバモイル基、(8) カルボキシ基、または(9) シアノ基を表
わし、

複数の R^{32} 、 R^{32-1} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ同じでも異なっ

ていてもよく、

R^{25} および R^{26} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1~5個の R^{36} で置換されていてもよいC1~8アルキル基、(3) 1~5個の R^{36-1} で置換されていてもよいC2~4アルケニル基、(4) 1~5個の R^{36-2} で置換されていてもよいC2~4アルキニル基、(5) 1~5個の R^{37} で置換されていてもよい3~15員の炭素環、または(6) 1~5個の R^{38} で置換されていてもよい3~15員の複素環を表わし、

R^{36} 、 R^{36-1} 、 R^{36-2} 、 R^{37} および R^{38} は、それぞれ独立して、(1) C1~4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) C3~8シクロアルキル基、(4) 5~6員の炭素環、(5) 5~6員の複素環、(6) C1~4アルコキシ基、(7) C1~4ハロアルキル基、(8) C1~4ハロアルコキシ基、(9) 水酸基、(10) カルボキシル基、(11) カルバモイル基、または(12) シアノ基を表わし、

複数の R^{36} 、 R^{36-1} 、 R^{36-2} 、 R^{37} および R^{38} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^4 は、(1) ハロゲン、(2) C1~4アルキル基、(3) C1~4アルコキシ基、(4) C1~4ハロアルキル基、(5) C1~4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、

R^5 は、(1) ハロゲン、(2) C1~4アルキル基、(3) C1~4アルコキシ基、(4) C1~4ハロアルキル基、(5) C1~4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、

Xは、窒素原子、または CR^7 を表わし、

X^1 、 X^2 、および X^3 は、それぞれ独立して、窒素原子、CH、または CR^6 を表わし、

R^6 は、(1) ハロゲン、(2) C1~4アルキル基、(3) C1~4アルコキシ基、(4) C1~4ハロアルキル基、(5) C1~4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、

R^6 が複数の場合、各 R^6 は同じでも異なってもよく、

Y¹は、窒素原子、またはCR⁸を表わし、

Y²は、窒素原子、またはCR⁹を表わし、

Y³は、窒素原子、またはCR¹⁰を表わし、

R⁷は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C1~4 アルキル基、(4) C1~4 アルコキシ基、(5) C1~4 ハロアルキル基、または(6) C1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

R⁸は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C1~4 アルキル基、(4) C1~4 アルコキシ基、(5) C1~4 ハロアルキル基、または(6) C1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

R⁹は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C1~4 アルキル基、(4) C1~4 アルコキシ基、(5) C1~4 ハロアルキル基、または(6) C1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

R¹⁰は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C1~4 アルキル基、(4) C1~4 アルコキシ基、(5) C1~4 ハロアルキル基、(6) C1~4 ハロアルコキシ基、(7) 水酸基、(8) アミノ基、(9) カルボキシル基、(10) カルバモイル基、(11) (C1~4 アルキル) アミノカルボニル基、(12) ジー(C1~4 アルキル) アミノカルボニル基、(13) -CO- (3~6員の飽和複素環)、(14) -CONHR³⁹、または(15) シアノ基を表わし、

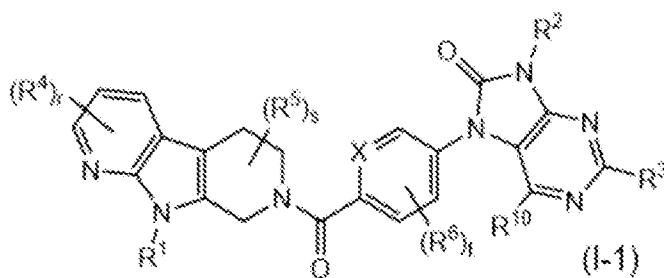
R³⁹は、(1) シアノ基で置換されたC1~4 アルキル基、(2) C1~4 アルコキシ基、(3) C1~4 ハロアルキル基、(4) C1~4 ハロアルコキシ基、(5) 水酸基、(6) アミノ基、(7) (C1~4 アルキル) アミノ基、(8) ジー(C1~4 アルキル) アミノ基、(9) 1~5個のR⁴⁰で置換されていてもよいC3~6シクロアルキル基、または(10) 1~5個のR⁴¹で置換されていてもよい3~6員の飽和複素環を表わし、

R⁴⁰およびR⁴¹は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1~4 アルキル基、(3) C1~4 アルコキシ基、(4) C1~4 ハロアルキル基、または(5) C1~4 ハロアルコキシ基を表わし、

複数の R^{40} および R^{41} は、それぞれ同じでも異なってもよく、
 r は、0～3の整数を表わし、複数の R^4 は同じでも異なってもよく、
 s は、0～3の整数を表わし、複数の R^5 は同じでも異なってもよい。
 ここで、各水素原子は、重水素原子、または三重水素原子であってもよい。
)で示される[1]記載の化合物、またはその塩；

[0531] [3] 一般式(1-1)

[化59]



(式中、 t は、0～3の整数を表わし、その他の記号は[2]と同じ意味を表わす。)で示される[1]または[2]記載の化合物、またはその塩；

[0532] [4] R^2 が、1～5個の R^{15} で置換されていてもよい5～7員の含窒素飽和複素環である、[1]～[3]のいずれかに記載の化合物、またはその塩；

[0533] [5] R^1 が、1～5個の R^{11} で置換されていてもよい5～6員の炭素環で置換されたメチレンである、[1]～[4]のいずれかに記載の化合物、またはその塩；

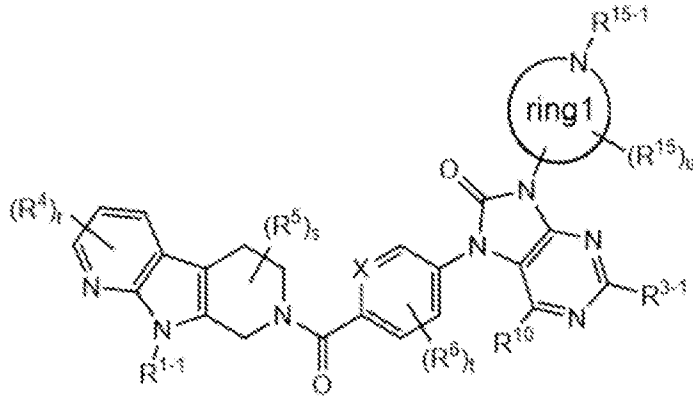
[0534] [6] R^{3Y} または R^3 が、(1)それぞれ1～5個の R^{20Y} または R^{20} で置換されていてもよい、5～6員の炭素環またはインダン、(2)1～5個の R^{21Y} または R^{21} で置換されていてもよい5～6員の複素環、または(3) $-NR^{22}R^{23}$ である、[1]～[5]のいずれかに記載の化合物、またはその塩；

[0535] [6-1] R^3 が、(1)それぞれ1～5個の R^{20} で置換されていてもよい、5～6員の炭素環またはインダン、(2)1～5個の R^{21} で置換されていてもよい5～6員の複素環、または(3) $-NR^{22}R^{23}$ である、[1]～[

5] のいずれかに記載の化合物、またはその塩；

[0536] [7] 一般式 (1-1-1)

[化60]

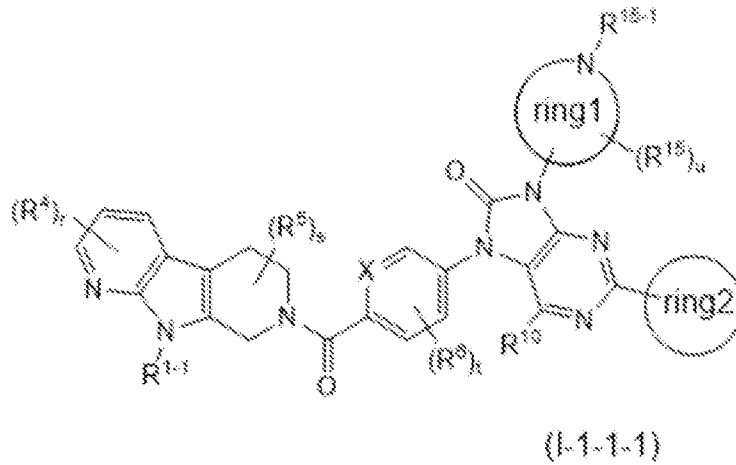


(1-1-1)

(式中、 R^{1-1} は、1～5個の R^{11} で置換されていてもよい5～6員の炭素環で置換されたメチレンを表わし、ring1は、5～7員の含窒素飽和複素環を表わし、 R^{3-1} は、(1)それぞれ1～5個の R^{20} で置換されていてもよい、5～6員の炭素環またはインダン、(2)1～5個の R^{21} で置換されていてもよい5～6員の複素環、または(3) $-NR^{22}R^{23}$ を表わし、 R^{15-1} は、1～5個の R^{18} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、またはC1～8ハロアルキル基を表わし、 u は0～2の整数を表わし、その他の記号は[2]と同じ意味を表わす。)で示される[1]～[6]のいずれかに記載の化合物、またはその塩；

[0537] [8] 一般式 (1-1-1-1)

[化61]



(式中、ring 2は、(1) それぞれ1～5個のR²⁰で置換されていてもよい、5～6員の炭素環、またはインダン、(2) 1～5個のR²¹で置換されていてもよい5～6員の複素環を表わし、その他の記号は[2]および[7]と同じ意味を表わす。)で示される[7]に記載の化合物、またはその塩；

[0538] [9] 化合物が、(1) 1-(3-{7-(4-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸、

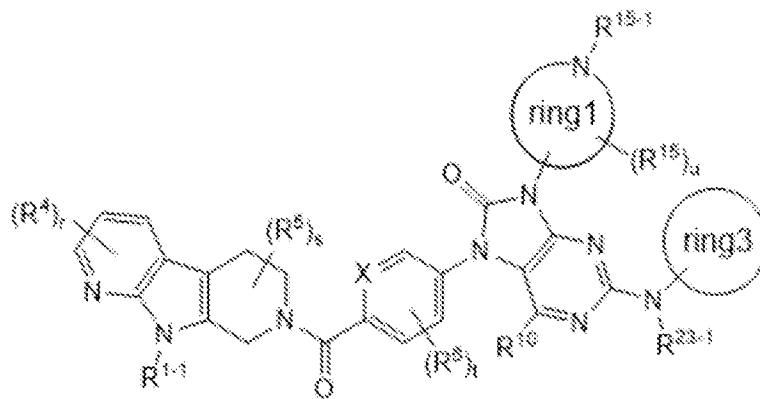
(2) 2-(3-{7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル}フェニル)-2-メチルプロパン酸、または、

(3) 4-({7-[(5-{9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-2-[2-メチル-4-(トリフルオロ

メトキシ) フェニル] - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン - 7 - イル} - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 9 - イル} メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリルである、[8] 記載の化合物、またはその塩 ;

[0539] [10] 一般式 (1-1-1-2)

[化62]



(L1-1-2)

(式中、ring3は、1~5個のR³⁰で置換されていてもよい5~6員の炭素環、または1~5個のR³¹で置換されていてもよい5~6員の複素環を表わし、R²³⁻¹は、(1) 水素原子、(2) 1~5個のR²⁹で置換されていてもよいC1~8アルキル基、(3) 1~5個のR²⁹⁻¹で置換されていてもよいC2~4アルケニル基、または(4) 1~5個のR²⁹⁻²で置換されていてもよいC2~4アルキニル基を表わし、その他の記号は[2]および[7]と同じ意味を表わす。)で示される[7]に記載の化合物、またはその塩 ;

[0540] [11] 化合物が、(1) 7 - (4 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} フェニル) - 2 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ペリジニル] - 6 - メチル - 7,

9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン、

(2) 7- (4- { [9- (4-クロロ-2-フルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} フェニル) -9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -4-ピペリジニル] -2- [(3-フルオロフェニル) アミノ] -6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン、

(3) 9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -4-ピペリジニル] -7- (6- { [9- (2-フルオロ-4-メチルベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} -3-ピリジニル) -6-メチル-2- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} -7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン、

(4) 4- [(7- { [5- (9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -4-ピペリジニル] -6-メチル-8-オキソ-2- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} -8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル) -2-ピリジニル] カルボニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル) メチル] -3-フルオロベンゾニトリル、

(5) 3-フルオロ-4- ({7- [(5- {2- [(3-フルオロフェニル) アミノ] -6-メチル-8-オキソ-9- (1- { [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} -4-ピペリジニル) -8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル} -2-ピリジニル) カルボニル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル} メチル) ベンゾニトリル、

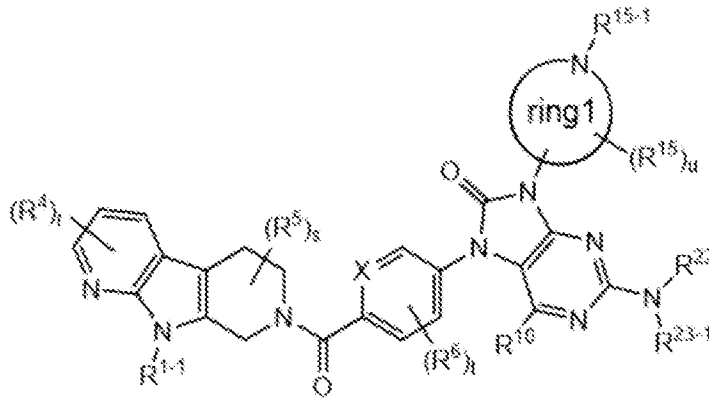
(6) 4- [(7- { [5- (2- { [2-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} -9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -4-ピペリジニル] -6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-

プリン-7-イル) - 2-ピリジニル] カルボニル} - 5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピ
 リジン-9-イル) メチル] - 3-フルオロベンゾニトリル、または、

(7) 7- (6- { [9- (4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6
 , 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2
 , 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9- [1-
 (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 2- [(3-フル
 オロフェニル) アミノ] - 6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン
 -8-オンである、[10] 記載の化合物、またはその塩；

[0541] [12] 一般式 (I-1-1-3)

[化63]



(I-1-1-3)

(式中、すべての記号は [2]、[7] および [10] と同じ意味を表わす。
 。) で示される [7] に記載の化合物、またはその塩；

[0542] [13] 化合物が、(1) 1- { [{7- (6- { [9- (4-シアノー
 2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} (シクロヘキシル) アミノ] メチル} シクロブタンカルボン酸である、[12] 記載の化合物、またはその塩；

[0543] [14] [1] 記載の一般式 (I Y) で示される化合物、またはその塩を含有する医薬組成物；

[14-1] さらに薬学的に許容される担体を含有する、[14] 記載の医薬組成物；

[15] DGK α および／または DGK と阻害剤である [14] 記載の医薬組成物；

[16] DGK α および／または DGK と関連疾患の進行抑制、再発抑制および／または治療剤である [14] または [15] 記載の医薬組成物；

[17] DGK α および／または DGK と関連疾患が、癌または感染症である [16] 記載の医薬組成物；

[18] 癌が、固形癌または血液癌である、[17] 記載の医薬組成物；

[19] 固形癌が、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、食道胃接合部癌、膵癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、神経芽細胞腫、髓芽腫、眼網膜芽細胞腫、神経内分泌腫瘍、脳腫瘍および扁平上皮癌から選択される1以上の癌である、[18] 記載の医薬組成物；

[20] 固形癌が、骨・軟部肉腫またはカポジ肉腫である、[18] 記載の医薬組成物；

[21] 血液癌が、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖症候群から選択される1以上の癌である、[18] 記載の医薬組成物；

[22] [1] 記載の一般式 (I Y) で示される化合物、またはその塩を含有する、DGK α および／または DGK と関連疾患の進行抑制、再発抑制および／または治療剤；

[23] [1] 記載の一般式 (I Y) で示される化合物、またはその塩の

有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするDGK α および／またはDGK ζ 関連疾患の進行抑制、再発抑制および／または治療方法；

[24] DGK α および／またはDGK ζ 関連疾患の進行抑制、再発抑制および／または治療に使用される[1]記載の一般式(1Y)で示される化合物、またはその塩；ならびに、

[25] DGK α および／またはDGK ζ 関連疾患の進行抑制、再発抑制および／または治療剤の製造のための[1]記載の一般式(1Y)で示される化合物、またはその塩の使用。

[0544] 本明細書において、明示的に引用されるすべての特許文献および非特許文献もしくは参考文献の内容は、全て本明細書の一部としてここに引用し得る。

[0545] 本発明を以下の実施例によってさらに詳しく説明するが、本発明の範囲はこれに限定されない。本発明の記載に基づき種々の変更または修飾が当業者には可能であり、これらの変更または修飾も本発明に含まれる。

実施例

[0546] 以下、実施例および生物学的実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0547] クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されている括弧内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。中圧分取用カートリッジカラムは、Chromatorex Q-PACK S IまたはNH（富士シリシア化学）、及びインジェクトカラム シリカゲルまたはアミノ（山善）を用いた。また、逆相HPLCカラム精製は、以下の条件で実施した。

カラム：YMC Triart C18 30mm×75mm、5 μ m；流量：40mL／分；移動相A：0.1%トリフルオロ酢酸（以下、TFAと略記することがある。）水溶液；移動相B：0.1%TFAアセトニトリル溶液；グラジエント（移動相（A）：移動相（B）の比率を記載）：0～0.50分：（90%：10%）；0.50～9.00分：（90%：10%

) から (20% : 80%) ; 9.01 ~ 11.00分 : (0% : 100%)
)

LCMSは、Shimadzu Nexera X2 (A) または Waters i-class (B) システムを使用し、以下の条件で実施した。
カラム : YMC Triart C18 2.0mm×30mm、1.9 μm ; 流量 : 1.0 mL / 分 ; 温度 : 30°C ; 移動相 A : 0.1% TFA 水溶液 ; 移動相 B : 0.1% TFA アセトニトリル溶液 : グラジエント (移動相 (A) : 移動相 (B) の比率を記載) :
0 ~ 0.10分 : (95% : 5%) ; 0.10 ~ 1.20分 : (95% : 5%) から (5% : 95%) ; 1.20 ~ 1.50分 : (5% : 95%) 。

[0548] NMRの箇所に示した数値は、その括弧内に記載した測定溶媒を用いた時の¹H-NMRの測定値 (化学シフト値) である。

[0549] 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name (登録商標) (バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製)、Chemdraw Ultra (バージョン12.0、Cambridge Soft社製) もしくはLexichem Toolkit (バージョン1.4.2、OpenEye Scientific Software社製) を用いるか、またはIUPAC命名法に準じて命名したものである。

[0550] 参考例 1

2-メチル-2-プロパニル 9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシラート

2-メチル-2-プロパニル 5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシラート (CAS : 1354801-07-2、4.0g) と、1-(ブロモメチル)-2,4-ジフルオロベンゼン (2.1mL) をジメチルホルムアミド (以下、DMFと略記することがある。) (40mL) に溶解した。反応液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%パラフィンオイル懸濁液、703mg) を加えて、

40分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（5.1g）を得た。

TLC：Rf 0.42（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： δ 1.47, 2.79, 3.74, 4.53, 5.45, 6.73, 6.77-7.04, 7.08, 7.80, 8.29。

[0551] 参考例2

9-(2,4-ジフルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン 2塩酸塩

参考例1で製造した化合物（5.1g）をメタノール（10mL）に溶解し、4N塩化水素／1,4-ジオキサン溶液（32mL）を加えて室温で40分攪拌した。反応液を濃縮してトルエンで共沸し、得られた残渣を2-メトキシ-2-メチルプロパン（以下、MTBEと略記することがある。）を用いてろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物（4.6g）を得た。

TLC：Rf 0.37（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ ： δ 2.98, 3.43, 4.35, 5.53, 6.97-7.03, 7.06, 7.13-7.33, 8.03, 8.29, 9.94。

[0552] 参考例3

2-メチル-2-プロパニル 4-[(5-アミノ-2-クロロ-6-メチル-4-ピリミジニル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキシラート

2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラート（2.6g）と、2,4-ジクロロ-6-メチル-5-ピリミジンアミン（2.2g）にN-エチル-N-イソプロピル-2-プロパンアミン（以下、DIPAと略記することがある。）（4.7mL）を加えて、100℃で終夜攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで反応液を希釈し、水と飽和食塩水で有

機層を洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→1：4）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（2.8g）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 342 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.24-1.37, 1.39-1.42, 1.82-1.91, 2.12, 2.80-3.00, 3.85-4.06, 4.66, 6.51。

[0553] 参考例 4

2-メチル-2-プロパニル 4-[(2-クロロ-5-{[4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}-6-メチル-4-ピリミジニル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 3 で製造した化合物 (5.0 g) と 4-ヨード安息香酸メチル (4.6 g) に無水 1, 2-ジメトキシエタン (以下、DME と略記することがある。) (50 mL) を加えて溶解した。その溶液に、炭酸セシウム (7.1 g) 及び (9, 9)-ジメチル-9H-キサンテン-4, 5-ジイル) ビス (ジフェニルホスフィン) (以下、Xantphos と略記することがある。) (510 mg)、(1E, 4E)-1, 5-ジフェニル-1, 4-ペンタジエン-3-オン-パラジウム錯体 (3 : 2) (以下、Pd₂(dba)₃ と略記することがある。) (400 mg) を加えた。反応容器内を窒素置換後、80 °C で 4 時間攪拌した。反応液を DME (100 mL) で希釈して 80 °C で 15 分攪拌し、セライト (商品名) を通して不溶物を除去した。ろ液を濃縮して得られた残渣に、ヘキサン：酢酸エチル混合液 (2 : 1) (60 mL) を加えて攪拌し、ろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た (6.6 g)。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.14 ;

MS(ESI, Pos.) : 476 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.18-1.35, 1.43, 1.89-1.98, 2.22, 2.90, 3.83-3.91, 3.95-4.20, 5.09, 5.23, 6.51-6.57, 7.88-7.94。

[0554] 参考例 5

2-メチル-2-プロパニル 4- {2-クロロ-7- [4- (メトキシカルボニル) フェニル] -6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル} -1-ピペリジincarボキシラート

参考例 4 で製造した化合物 (1.7 g) をテトラヒドロフラン (以下、THF と略記することがある。) (17 mL) に溶解し、ジ-1H-イミダゾール-1-イル メタノン (以下、CDI と略記することがある。) (1.2 g) 及び 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピリミド[1, 2-a]アゼピン (以下、DBU と略記することがある。) (540 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び 0.1 N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して以下の物性値を有する標題化合物 (1.8 g) を得た。

TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.50, 1.76-1.86, 2.09, 2.59, 2.76-2.93, 3.97, 4.23-4.61, 4.52-4.63, 7.45-7.52, 8.20-8.25。

[0555] 参考例 6

4- [2-クロロ-6-メチル-9- (1- { [(2-メチル-2-プロパニル) オキシ] カルボニル} -4-ピペリジニル) -8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル] 安息香酸

参考例 5 で製造した化合物 (469 mg) を THF (18 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。そこへカリウム トリメチルシラノラート (以下、TMSOK と略記することがある。) (239 mg) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて pH = 2 とし、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (450 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.15 ;

MS(ESI, Pos.) : 488 (M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.50, 1.76-1.86, 2.11, 2.48-2.66, 2.74-2.95, 4.24

-4.44, 4.52-4.62, 7.49-7.53, 8.26-8.31。

[0556] 参考例 7

2-メチル-2-プロパニル 4-[2-クロロ-7-(4-{[9-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ピペリジニカルボキシラート

参考例 2 で製造した化合物 (536 mg) と参考例 6 で製造した化合物 (650 mg) を DMF (13 mL) に溶解し、DIPEA (0.69 mL) と (ジメチルアミノ)-N, N-ジメチル (3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メタニミニウムヘキサフルオロホスファート (以下、HATU と略記することがある。) (658 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて希釈し、ヘキサン:酢酸エチル混合液 (3:7) 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て減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1→0:1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (1.0 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.27 ;

MS(ESI, Pos.) : 769 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.44, 1.82, 2.25-2.40, 2.79-3.00, 3.60-4.16, 4.51, 4.59-4.91, 5.22-5.61, 6.84-7.08, 7.09-7.38, 7.65, 7.93, 8.24。

[0557] 参考例 8

2-クロロ-7-(4-{[9-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-9-(4-ピペリジニル)-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 7 で製造した化合物 (450 mg) をメタノール (4.5 mL) に溶解し、4 N 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (2.9 mL) を加えて室温で 2 時間

攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解して、インジェクトカラム アミノ（商品名）を通した。得られたろ液を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物（390mg）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.96 ;

MS(ESI, Pos.) : 669 (M + H)⁺。

[0558] 参考例 9

2-クロロ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 8 で製造した化合物 (390mg) を DMF (7.8mL) に溶解し、ピバルアルデヒド (0.32mL) と酢酸 (0.33mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (618mg) を加えて室温 4 時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を水で洗浄し、インジェクトカラム アミノ（商品名）を通して濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (406mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 739 (M + H)⁺。

[0559] 実施例 1

2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 9 で製造した化合物 (390mg) をトルエン (2.5mL) に溶解し、アニリン (94mg) 及び炭酸セシウム (330mg)、Xantphos (44mg)、酢酸パラジウム (11mg) を加え、窒素雰囲気中で 100℃ で 1 時間攪拌した。

反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を水で2回と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（富士シリシア NH（商品名））、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→1：2）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（315mg）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.04 ;

MS(ESI, Pos.) : 796 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.95, 1.66-1.81, 1.99-2.07, 2.14, 2.38-2.53, 2.73-3.05, 3.69-4.16, 4.28-4.45, 4.55-4.95, 5.14-5.65, 6.66-7.06, 7.07-7.15, 7.33-7.40, 7.41-7.67, 7.67-7.74, 7.78-7.87, 8.32。

[0560] 実施例 1 - 1

2-メチル-2-プロパニル 3-[2-アニノー7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例3で用いた2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートの代わりに2-メチル-2-プロパニル 3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートを用いて、参考例3→参考例4→参考例5→参考例6→参考例7→実施例1と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.25 ;

MS(ESI, Pos.) : 826 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.39-1.53, 1.62-1.77, 1.81-1.94, 1.95-2.12, 2.51-2.69, 2.70-2.84, 2.84-3.01, 3.65-4.35, 4.38-4.54, 4.54-4.99, 5.19-5.67, 6.66-6.81, 6.81-6.89, 6.89-7.07, 7.07-7.14, 7.30-7.39, 7.40-7.70, 7.77-7.87, 8.22-8.40。

[0561] 実施例 2

2-シクロペンチル-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

参考例9で製造した化合物(20mg)をTHF(0.2mL)に溶解し、ブromo(シクロペンチル)亜鉛(0.3mL、0.5 mol/L、THF溶液)及びパラジウムトリス(2-メチル-2-プロパニル)ホスフィン(1:2)(2.8mg)を加えて、窒素雰囲気下100℃で2時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣を逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(11mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間(分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 773 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.02-1.16, 1.60-1.74, 1.74-1.85, 1.85-2.14, 2.81-3.07, 3.19-3.29, 3.62-3.73, 4.62-4.93, 5.19-5.62, 6.82-7.40, 7.45-7.81, 7.90-8.01, 8.19-8.31, 8.69-8.84, 8.92-9.02。

[0562] 実施例3

1-{7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル}-3-ピペリジンカルボン酸 2トリフルオロ酢酸塩

参考例9で製造した化合物(15mg)にジメチルスルホキシド(以下、DMSOと略記することがある。)(0.3mL)を加え、さらに3-ピペリジンカルボン酸(6.6mg)及びフッ化セシウム(7.7mg)、DIPEA(0.035mL)を加えて100℃で15時間攪拌した。不溶物を綿栓でろ別し、ろ液

を逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（15 mg）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.03 ;

MS(ESI, Pos.) : 832 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.03-1.13, 1.40-1.57, 1.57-1.77, 1.77-2.09, 2.36-2.46, 2.82-2.97, 3.01-3.14, 3.15-3.27, 3.31-3.35, 3.59-3.73, 3.96-4.07, 4.20-4.29, 4.44-4.55, 4.55-4.80, 4.81-4.90, 5.18-5.60, 6.85-7.22, 7.28-7.40, 7.44-7.76, 7.90-7.98, 8.12-8.31, 8.46-8.78, 8.86-9.05。

[0563] 参考例 10

2-クロロ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[(3S)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ピペリジニル]-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例3で用いた2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジニルカルボキシラートの代わりに2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-アミノ-1-ピペリジニルカルボキシラートを用いて、参考例3→参考例4→参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→参考例9と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

[0564] TLC : R_f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.87, 1.72-1.82, 1.83-1.95, 2.06-2.22, 2.31-2.43, 2.77-2.95, 3.17, 3.69-4.17, 4.54-4.93, 5.21-5.59, 6.68-6.79, 6.85, 6.91-7.06, 7.11, 7.37-7.70, 7.82, 8.32。

[0565] 実施例 4

2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[(3S)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ピペリジニル]-6-メチル

− 7, 9 − ジヒドロ − 8 H − プリン − 8 − オン

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 10 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.13 ;

MS(ESI, Pos.) : 796 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.89, 1.73-1.83, 1.83-1.94, 2.04, 2.09-2.21, 2.33-2.53, 2.81-2.97, 3.23, 3.69-4.10, 4.56-4.92, 5.22-5.59, 6.68-6.79, 6.81-6.97, 6.97-7.13, 7.30-7.38, 7.45-7.67, 7.69, 7.82, 8.32。

[0566] 実施例 4 − 1

7 − (4 − { [9 − (2, 4 − ジフルオロベンジル) − 5, 6, 8, 9 − テトラヒドロ − 7 H − ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 − b] ピリジン − 7 − イル] カルボニル} フェニル) − 9 − [(3 S) − 1 − (2, 2 − ジメチルプロピル) − 3 − ピペリジニル] − 6 − メチル − 2 − { [2 − (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} − 7, 9 − ジヒドロ − 8 H − プリン − 8 − オン 2 トリフルオロ酢酸塩

アニリンの代わりに 2 − (トリフルオロメトキシ) アニリンを用いて、実施例 4 と同様の操作を行い、逆相 HPLC カラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.14 ;

MS(ESI, Pos.) : 880 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.07, 1.76-2.09, 2.24-2.37, 2.55, 2.80-2.96, 3.02-3.20, 3.59-4.07, 4.58-5.03, 5.24-5.64, 6.73-7.26, 7.30-7.48, 7.51-7.72, 7.90-8.07, 8.20-8.30, 8.73-8.98。

[0567] 実施例 5

2 − (シクロペンチルオキシ) − 7 − (4 − { [9 − (2, 4 − ジフルオロベンジル) − 5, 6, 8, 9 − テトラヒドロ − 7 H − ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 − b] ピリジン − 7 − イル] カルボニル} フェニル

) - 9 - [(3 R) - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 3 - ピペリジニ
ル] - 6 - メチル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン 2 トリフ
ルオロ酢酸塩

参考例 3 で用いた 2 - メチル - 2 - プロパニル 4 - アミノ - 1 - ピペリ
ジンカルボキシラートの代わりに 2 - メチル - 2 - プロパニル (3 R) -
3 - アミノ - 1 - ピペリジンカルボキシラートを用いて、参考例 3 → 参考例
4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 → 参考例 10 と同
様の操作で製造した化合物 (18 m g) を 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (以
下、NMP と略記することがある。) (0.19 m L) に溶解し、シクロペンタ
ノール (6.5 m g) と炭酸セシウム (25 m g) を加えて 110 °C で終夜攪拌し
た。反応液を逆相 HPLC カラム精製することにより、以下の物性値を有する標
題化合物 (1.3 m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.14 ;

MS (ESI, Pos.) : 789 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.00-1.11, 1.56-1.66, 1.66-1.79, 1.91-2.11, 2.8
1-2.90, 3.07-3.25, 3.62-3.80, 3.90-4.15, 4.79-5.06, 5.27-5.44, 5.51-5
.65, 6.36-6.72, 6.88-7.17, 7.23-7.41, 7.48-7.82, 7.92-7.97, 8.19-8.33
, 8.64-8.77。

[0568] 実施例 6

7 - (4 - { [9 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テ
トラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピ
リジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 9 - [(3 S) - 1 - (2 ,
2 - ジメチルプロピル) - 3 - ピペリジニル] - 2 - (4 - メトキシフェニ
ル) - 6 - メチル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

参考例 10 で製造した化合物 (20 m g) を NMP (0.4 m L) に溶解し、 (
4 - メトキシフェニル) ボロン酸 (16 m g) 及びリン酸三カリウム水溶液 (0
.054 m L、2 mol/L)、 [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 ジクロロメタン錯体 (8.8 m g) を加え

て100℃で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（富士シリシア NH（商品名）、ヘキサン：酢酸エチル＝7：3→0：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（4.4mg）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.16 ;

MS(ESI, Pos.) : 811 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.89, 1.76-1.85, 1.90-1.99, 2.14-2.24, 2.36-2.46, 2.50-2.61, 2.83-2.98, 3.28, 3.74-4.13, 3.89, 4.67-4.95, 5.28-5.59, 6.68-6.79, 6.80-6.96, 6.97-7.03, 7.07-7.13, 7.44-7.70, 7.78-7.85, 8.28-8.41。

[0569] 参考例 1.1

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチル-5-ニトロ-4-ピリミジンアミン

2,4-ジクロロ-6-メチル-5-ニトロピリミジン (1.0g) を THF (20mL) に溶解し、-70℃に冷却した。そこへ、1-(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (804mg) の THF 溶液 (10mL) と DIPEA (1.25mL) を加えて-70℃で2時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→1：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（1.0g）を得た。

TLC : Rf 0.27 (ヘキサン：酢酸エチル＝9：1) ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.70., 3.81, 3.88, 4.70, 6.43-6.51, 7.23-7.28, 8.71。

[0570] 参考例 1.2

2-クロロ-N-4-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチル-4,5-ピリミジンジアミン

亜鉛 (15 g) と塩化アンモニウム (7.5 g) を水 (5 mL) に懸濁させ、参考例 1 1 で製造した化合物 (7.9 g) の酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液をセライト (商品名) でろ過して不溶物を除去し、ろ液を飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (5.3 g) を得た。

TLC : Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 7) 。

[0571] 参考例 1 3

2-クロロ-9-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 1 2 で製造した化合物 (5.3 g) を THF (30 mL) に溶解し、CDI (5.6 g) と DBU (2.6 g) を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸と飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を MTBE で洗浄して、ろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (5.8 g) を得た。

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 7) ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.50, 3.78, 3.80, 5.07, 6.38-6.45, 7.17, 9.16-9.27。

[0572] 参考例 1 4

メチル 4-[2-クロロ-9-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル]ベンゾア
ニト

参考例 1 3 で製造した化合物 (1.3 g) をアセトニトリル (536 mL) に溶解し、[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸 (2.2 g) 及び N,N-ジエチルエタンアミン (以下、NEt₃ と略記することがある。) (11 mL)、ピリジン (30 mL)、酢酸銅 (II) (1.5 g) を加えた。反応容器内を酸素に置換して、室温で 21 時間攪拌した。反応液を濃縮して酢酸エチルに溶解し、アンモニア水、水、1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム、飽

和食塩水で、順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝67：33）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（1.5g）を得た。

TLC：Rf 0.23（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： δ 2.09, 3.79, 3.82, 3.96, 5.14, 6.41-6.47, 7.27-7.31, 7.43-7.48, 8.16-8.23。

[0573] 参考例 1 5

4 - [2 - クロロ - 9 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル] 安息香酸

参考例 1 4 で製造した化合物（1.5g）を THF（30mL）に溶解し、TMSOK（844mg）を加えて室温で90分攪拌した。反応液を水で希釈し、1N塩酸でpH2以下とした。酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物（1.5g）を得た。

TLC：Rf 0.31（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ ： δ 1.99, 3.69-3.76, 3.79-3.87, 4.96, 6.46, 6.60, 7.03, 7.65-7.73, 8.08-8.15, 13.25。

[0574] 参考例 1 6

2 - クロロ - 7 - (4 - { [9 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 9 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 6 - メチル - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

参考例 1 5 で製造した化合物（1.6g）と参考例 2 で製造した化合物（1.2g）をDMF（15mL）に溶解し、DIPEA（2.0mL）とHATU（1.7g）を加えて室温で15時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣

をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝33：67）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（2.1 g）を得た。

TLC：Rf 0.30（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： δ 2.11, 2.78-2.98, 3.79, 3.83, 4.50-4.97, 5.16, 5.24-5.60, 6.43-6.48, 6.65-7.03, 7.11, 7.28-7.35, 7.38-7.69, 7.82, 8.32

。

[0575] 参考例 1 7

2-クロロ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン ナトリウム塩

参考例 1 6 で製造した化合物（2.1 g）にトリフルオロ酢酸（26.7 mL）とトリエチルシラン（2.1 mL）を加えて 70°C で 21 時間攪拌した。反応液を室温へ冷却し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液及び水で抽出した。得られた水層を MTBE で洗浄して 2 N 塩酸を加え、生じた析出物をろ取した。ろ取物を再度酢酸エチルに溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。得られた水層から生じた析出物をろ取し、水及び酢酸エチルで洗浄することにより、以下の物性値を有する標題化合物（1.5 g）を得た。

TLC：Rf 0.43（酢酸エチル）；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ ： δ 1.87, 2.86, 3.61-4.08, 4.65-4.90, 5.19-5.62, 6.81-7.19, 7.19-7.81, 7.93, 8.24。

[0576] 参考例 1 8

2-クロロ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-9-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 1 7 で製造した化合物（18 mg）を DMF（0.3 mL）に溶解し、4

— (3-クロロプロピル) モルホリン塩酸塩 (18mg) と炭酸セシウム (59mg) を加えて 80°C で 17 時間攪拌した。反応液を室温へ冷却し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン：酢酸エチル = 33 : 67) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (13mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.99 ;

MS(ESI, Pos.) : 713 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.01-2.07, 2.13, 2.43, 2.46-2.52, 2.85-2.93, 3.61-3.82, 4.13, 4.52-4.95, 5.19-5.58, 6.64-6.79, 6.85, 6.92-7.03, 7.11, 7.36-7.71, 7.82, 8.33。

[0577] 実施例 7

2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピロド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-9-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 18 で製造した化合物 (35mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (32mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.98 ;

MS(ESI, Pos.) : 770 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.05-2.12, 2.43, 2.51, 2.88, 3.58-3.74, 3.72-4.11, 4.50-4.96, 5.22-5.62, 6.66-6.79, 6.81-6.89, 6.90-7.05, 7.11, 7.33, 7.42-7.71, 7.78-7.86, 8.32。

[0578] 実施例 7-1~3

4-(3-クロロプロピル) モルホリン塩酸塩の代わりに相当するアミン化合物を用いて、参考例 18 → 実施例 7 と同様の操作を行い、シリカゲルカ

ラム精製もしくは逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

[0579] 実施例 7-1

2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-9-(テトラヒドロ-3-フラニル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.28 ;

MS(ESI, Pos.) : 713 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.85-2.02, 2.25-2.35, 2.55-2.61, 2.81-2.92, 3.60-3.75, 3.83-4.11, 4.13-4.24, 4.55-4.93, 5.03-5.15, 5.23-5.62, 6.84-7.20, 7.23-7.37, 7.49-7.71, 7.78, 7.91-7.98, 8.21-8.29, 9.43。

[0580] 実施例 7-2

2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-9-{2-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.36 ;

MS(ESI, Pos.) : 782 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.86-2.03, 2.82-2.90, 3.01-3.07, 3.23-3.33, 3.43, 3.65-3.73, 3.96-4.04, 4.57-4.93, 5.24-5.61, 6.86-7.18, 7.23-7.37, 7.47-7.72, 7.80, 7.90-7.97, 8.22-8.28, 9.46。

[0581] 実施例 7-3

3-{3-[2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-

6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル] プロピル} -5, 5-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-2, 4-ジオン

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.14 ;

MS(ESI, Pos.) : 812 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.55-1.59, 2.03-2.09, 2.32, 2.84-2.95, 3.63-3.73, 3.74-4.12, 4.03, 4.53-4.94, 5.19-5.60, 6.68-6.79, 6.86, 6.91-7.13, 7.35, 7.45-7.72, 7.83, 8.32。

[0582] 参考例 19

2-クロロ-7-(4-{[9-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-イソプロピル-6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 18 で使用した 4-(3-クロロプロピル) モルホリン塩酸塩の代わりに、2-ヨードプロパンを用いて、参考例 18 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.64, 2.11, 2.83-2.91, 3.64-4.18, 4.53-4.95, 5.20-5.60, 6.67-6.80, 6.80-6.91, 6.91-7.05, 7.11, 7.37-7.71, 7.82, 8.32。

[0583] 実施例 8

7-(4-{[9-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-イソプロピル-2, 6-ジメチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 19 で製造した化合物 (39 mg) を DME (1 mL) に溶解し、トリメチルボロキシソ (39 mg) 及びリン酸三カリウム水溶液 (0.062 mL、2 mol/L)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体 (4.5 mg) を加えて、マイクロウェーブ装置を用いて 140 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温に冷却して水を

加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をプレパラティブTLC（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（30mg）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.96 ;

MS(ESI, Pos.) : 608 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR((CDCl₃) : δ 1.64, 2.03-2.15, 2.67, 2.81-2.98, 3.70-4.17, 4.57-4.95, 5.31-5.61, 6.66-6.78, 6.81-6.91, 6.90-7.05, 7.11, 7.41-7.71, 7.82, 8.32。

[0584] 実施例 9

7 - (4 - { [9 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 9 - イソプロピル - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - カルボニトリル

参考例 19 で製造した化合物 (69mg) を DMSO (1mL) に溶解し、N, N, N-トリブチル - 1 - ブタンアミニウム シアニド (88mg) 及び DBU (0.036mL) を加えて 100°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝33：67）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (64mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.23 ;

MS(ESI, Pos.) : 619 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.63-1.69, 2.15, 2.84-3.03, 3.69-4.10, 4.53-5.00, 5.22-5.61, 6.69-6.78, 6.77-6.90, 6.91-7.04, 7.11, 7.39-7.73, 7.82, 8.32。

[0585] 参考例 20

メチル 4 - [9 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 6 - メチル - 8 - オ

キソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル] ベンゾアート

参考例14で製造した化合物(120mg)をTHF(5mL)とメタノール(5mL)に溶解し、NEt₃(0.043mL)及び5%パラジウム-活性炭素(50%w/w, 50mg)を加えて、反応容器内を水素へ置換し、室温で3時間攪拌した。反応液をセライト(商品名)でろ過し、得られたろ液を減圧濃縮して以下の物性値を有する標題化合物(120mg)を得た。

LC-MS (B) 保持時間 (分) : 0.86 ;

MS(ESI, Pos.) : 435 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 3.77-3.84, 3.96, 5.18, 6.41-6.45, 6.45, 7.23, 7.46-7.53, 8.18-8.23, 8.64。

[0586] 参考例214-[9-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル]安息香酸

参考例20で製造した化合物(120mg)をTHF(0.6mL)とメタノール(0.6mL)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.28mL)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に2N塩酸を加えてpHを3程度に合わせて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して以下の物性値を有する標題化合物(106mg)を得た。

LC-MS (B) 保持時間 (分) : 0.76 ;

MS(ESI, Pos.) : 421 (M + H)⁺。

[0587] 参考例227-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例15で製造した化合物の代わりに参考例21で製造した化合物(106mg)を用いて、参考例16と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標

題化合物 (142mg) を得た。

LC-MS (B) 保持時間 (分) : 0.96 ;

MS(ESI, Pos.) : 702 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.05, 2.87, 3.61-4.09, 3.75, 3.83, 4.64-4.92, 5.03, 5.24-5.61, 6.45, 6.61, 6.88-7.17, 7.23-7.41, 7.51-7.74, 7.94, 8.25, 8.55。

[0588] 参考例 23

7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 22 で製造した化合物 (142mg) にトリフルオロ酢酸 (1.5mL) とトリエチルシラン (0.16mL) を加えて 80°C で 16 時間攪拌した。反応液を室温へ冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (89mg) を得た。

LC-MS (B) 保持時間 (分) : 0.76 ;

MS(ESI, Pos.) : 552 (M + H)⁺。

[0589] 実施例 10

9-ベンジル-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 17 で製造した化合物の代わりに参考例 23 で製造した化合物を、4-(3-クロロプロピル)モルホリン塩酸塩の代わりに(ブロモメチル)ベンゼンを用いて、参考例 18 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (B) 保持時間 (分) : 0.94 ;

MS(ESI, Pos.) : 642 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.01-2.08, 2.84-2.90, 3.59-4.01, 4.55-4.96, 5.14, 5.21-5.64, 6.84-7.10, 7.14, 7.29-7.45, 7.53-7.77, 7.94, 8.25, 8.59.

[0590] 実施例 1 1

7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-9-フェニル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 2 3 で製造した化合物 (49 mg) を DMF (0.88 mL) に溶解し、フェニルボロン酸 (32 mg) 及びピリジン (0.072 mL)、酢酸銅 (I I) (18 mg) を加えて室温で 2 4 時間攪拌した。反応液にアンモニア水を加えて酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をプレパラティブ TLC (酢酸エチル) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (15 mg) を得た。

LC-MS (B) 保持時間 (分) : 0.94 ;

MS(ESI, Pos.) : 628 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.20, 2.84-3.00, 3.73-4.11, 4.57-4.97, 5.32-5.62, 6.68-6.79, 6.81-6.92, 6.92-7.03, 7.11, 7.42-7.51, 7.52-7.76, 7.83, 8.32, 8.62-8.69.

[0591] 参考例 2 4

2-メチル-2-プロパニル (3R)-3-{[2-(ベンジルアミノ)-6-メチル-5-ニトロ-4-ピリミジニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボキシレート

2,4-ジクロロ-6-メチル-5-ニトロピリミジン (1.5 g) を THF (30 mL) に溶解し、0°C で DIPEA (1.9 mL) と 2-メチル-2-プロ

パニル (3R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジンカルボキシラート (1.5g) の THF 溶液 (10 mL) を加えた。0 °C で 2 時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 1 : 1) で精製した。得られた化合物 (400 mg) を THF (10 mL) に溶解し、DIPEA (0.21 mL) と 1 - フェニルメタンアミン (0.13 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 3 : 2) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (303 mg) を得た。
TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) 。

[0592] 参考例 2 5

2 - メチル - 2 - プロパニル (3R) - 3 - { [5 - アミノ - 2 - (ベンジルアミノ) - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル] アミノ } - 1 - ピペリジンカルボキシラート

参考例 1 1 で製造した化合物の代わりに参考例 2 4 で製造した化合物 (300 mg) を用いて、参考例 1 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (275 mg) を得た。

TLC : Rf 0.35 (富士シリシア NH (商品名)、酢酸エチル) 。

[0593] 参考例 2 6

2 - メチル - 2 - プロパニル (3R) - 3 - [2 - (ベンジルアミノ) - 6 - メチル - 8 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル] - 1 - ピペリジンカルボキシラート

参考例 1 2 で製造した化合物の代わりに参考例 2 5 で製造した化合物 (275 mg) を用いて、参考例 1 3 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (199 mg) を得た。

TLC : Rf 0.25 (富士シリシア NH (商品名)、酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta$ 1.40-1.48, 1.72-1.89, 2.33, 2.49-2.76, 3.43-3.62, 3.90-4.38, 4.58, 5.18-5.30, 7.27-7.38, 7.69。

[0594] 実施例 1 2

2-メチル-2-プロパニル (3R) - 3 - [2 - (ベンジルアミノ) - 7 - (4 - { [9 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} フェニル) - 6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル] - 1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 1 3 で製造した化合物の代わりに参考例 2 6 で製造した化合物を用いて、参考例 1 4 → 参考例 1 5 → 参考例 1 6 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.20 ;

MS(ESI, Pos.) : 840 (M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta$ 1.40-1.51, 1.71-1.82, 1.84-1.94, 1.97, 2.29-2.48, 2.55-2.77, 2.88, 3.60, 3.72-4.21, 4.36, 4.52-4.97, 5.21-5.62, 6.68-6.79, 6.80-7.00, 7.10, 7.22-7.26, 7.27-7.41, 7.47, 7.60, 7.82, 8.32。

[0595] 参考例 2 7

4-メチル 1 - (2-メチル-2-プロパニル) 4 - (2-クロロ-6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル) - 1, 4-ピペリジンジカルボキシラート

参考例 1 1 で用いた 1 - (2, 4-ジメトキシフェニル) メタンアミンの代わりに 4-メチル 1 - (2-メチル-2-プロパニル) 4-アミノ-1, 4-ピペリジンカルボキシラートを用いて、参考例 1 1 → 参考例 1 2 → 参考例 1 3 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta$ 1.47, 2.21-2.36, 2.51, 3.07-3.23, 3.29-3.56, 3.76, 9.25-9.49。

[0596] 参考例 2 8

4-メチル 1-(2-メチル-2-プロパニル) 4-(7-{4-[(ベンジルオキシ) カルボニル] フェニル} -2-クロロ-6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル) -1, 4-ピペリジンジカルボキシラート

参考例 1 3 で製造した化合物の代わりに参考例 2 7 で製造した化合物 (195 mg) を、[4-(メトキシカルボニル)フェニル] ボロン酸の代わりに {4-[(ベンジルオキシ) カルボニル] フェニル} ボロン酸を用いて、参考例 1 4 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (98 mg) を得た。

TLC : Rf 0.30 (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.48, 2.07, 2.24-2.39, 3.10-3.23, 3.44-3.60, 3.64-3.75, 3.78, 5.40, 7.35-7.51, 8.21-8.27。

[0597] 参考例 2 9

4-メチル 1-(2-メチル-2-プロパニル) 4-(2-アニリノー 7-{4-[(ベンジルオキシ) カルボニル] フェニル} -6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル) -1, 4-ピペリジンジカルボキシラート

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 2 8 で製造した化合物 (30 mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (32 mg) を得た。

TLC : Rf 0.28 (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.46, 2.01, 2.25-2.38, 3.14-3.29, 3.48-3.60, 3.65-3.77, 5.40, 6.91, 7.03, 7.28-7.54, 8.22。

[0598] 実施例 1 3

4-メチル 1-(2-メチル-2-プロパニル) 4-[2-アニリノー

7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1,4-ピペリジンジカルボキシラート

参考例29で製造した化合物(30mg)をTHF(1.5mL)とメタノール(1.5mL)に溶解し、5%パラジウム-活性炭素(50%w/w、30mg)を加えて、反応容器内を水素へ置換し、室温で2時間攪拌した。反応液をセラライト(商品名)でろ過し、得られたろ液を減圧濃縮した。これをDMF(2mL)に溶解し、参考例2で製造した化合物(15mg)とNEt₃(0.023mL)、HATU(24mg)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3→3:7)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(33mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.27 ;

MS(ESI, Pos.) : 884 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.42-1.54, 2.04, 2.24-2.44, 2.82-2.96, 3.16-3.32, 3.48-3.61, 3.66-4.17, 4.54-4.94, 5.26-5.56, 6.69-6.78, 6.79-6.99, 6.99-7.08, 7.11, 7.27-7.39, 7.40-7.69, 7.75-7.87, 8.27-8.35。

[0599] 参考例30

2-メチル-2-プロパニル 9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-メトキシ-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキシラート

参考例1で製造した化合物(200mg)とテトラエチルアンモニウム p-トルエンスルホネート(1206mg)をメタノール(20mL)に溶解した。反応液を通電し(菊水社製直流電源:PMC350-0.2A、12mA、陽極:カーボンフェルト、陰極:白金板)、30分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて

攪拌し、析出した結晶をろ別した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（9.8mg）を得た。

TLC：Rf 0.28（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： δ 1.42-1.54, 3.20-3.47, 3.53, 4.08-4.45, 4.55-4.68, 4.73-5.10, 5.37-5.54, 6.69-6.78, 6.83, 6.90-7.15, 7.94, 8.31。

[0600] 参考例 3 1

2-メチル-2-プロパニル 9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシ-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキシラート

参考例 3 0 で製造した化合物（9.8mg）を 1,4-ジオキサン（0.16mL）に溶解し、水（0.040mL）と 4-メチルベンゼンスルホン酸水和物（0.87mg）を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をプレパラティブ TLC（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（9.0mg）を得た。

TLC：Rf 0.38（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： δ 1.49, 3.47, 4.11-4.31, 4.76-5.09, 5.36-5.55, 6.71-6.87, 6.95-7.13, 7.13, 8.01, 8.32。

[0601] 参考例 3 2

9-(2,4-ジフルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-オール

参考例 3 1 で製造した化合物（9.0mg）をジクロロメタン（0.4mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（0.2mL）を加えて 0℃で 90 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（5.1mg）を得た。

TLC : Rf 0.22 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.04, 3.28, 3.75-4.01, 4.91, 5.19-5.52, 6.68-6.87, 6.97, 7.12, 7.99, 8.31。

[0602] 参考例 3 3

2-メチル-2-プロパニル (3S) - 3 - {2-クロロ-7- [4- (メトキシカルボニル) フェニル] - 6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル} - 1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 3 で用いた 2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートの代わりに 2-メチル-2-プロパニル (3S) - 3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートを用いて、参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.47, 1.61-1.81, 1.82-1.90, 1.95-2.03, 2.09, 2.43-2.61, 2.68-2.86, 3.59-3.75, 3.93-4.00, 4.07-4.29, 4.43-4.54, 7.49, 8.23。

[0603] 参考例 3 4

メチル 4 - {2-クロロ-9 - [(3S) - 1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 3-ピペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル} ベンゾアート

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 3 3 で製造した化合物を用いて、参考例 8 → 参考例 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.96 ;

MS(ESI, Pos.) : 472 (M + H)⁺。

[0604] 参考例 3 5

メチル 4 - {2-アニリノ-9 - [(3S) - 1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 3-ピペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒド

ロ-7H-プリン-7-イル} ベンゾアート

参考例9で製造した化合物の代わりに参考例34で製造した化合物(1.4g)を用いて、実施例1と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(1.1g)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.01 ;

MS(ESI, Pos.) : 529 (M + H)⁺。

[0605] 参考例364- {2-アニリノ-9- [(3S) -1- (2, 2-ジメチルプロピル) -3-ピペリジニル] -6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル} 安息香酸 1塩酸塩

参考例35で製造した化合物(106mg)をTHF(2mL)に溶解し、TMSOK(57mg)を加えて室温で90分攪拌した。反応液に4N塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液加えて濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(110mg)を得た。

TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) 。

[0606] 実施例142-アニリノ-7- (4- { [9- (2, 4-ジフルオロベンジル) -5-ヒドロキシ-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} フェニル) -9- [(3S) -1- (2, 2-ジメチルプロピル) -3-ピペリジニル] -6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例2で製造した化合物の代わりに参考例32で製造した化合物(5.1mg)を、参考例6で製造した化合物の代わりに参考例36で製造した化合物を用いて、参考例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(6.8mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 812 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.86-0.90, 1.73-1.81, 1.85-1.93, 2.01-2.06, 2.08

-2.21, 2.29-2.53, 2.75-2.94, 3.23, 3.46-3.72, 4.11-4.21, 4.25-4.45, 4.63, 5.07, 5.28-5.67, 6.68-6.78, 6.86, 6.98-7.12, 7.16, 7.34, 7.48, 7.63-7.88, 8.00, 8.34。

[0607] 参考例 3 7

2-メチル-2-プロパニル 3-[(2-アニリノ-5-ニトロ-4-ピリミジニル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキシラート

2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (4.8 g) を THF (40 mL) に溶解し、2-メチル-2-プロパニル 3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラート (5.0 g) と DIPEA (8.5 mL) の THF 溶液 (10 mL) を 0 °C で加えた。0 °C で 1 時間攪拌した後、反応液にアニリン (2.3 g) と DIPEA (8.5 mL) の混合液を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルとメタノールの混合液 (1 : 1) で希釈し、生じた析出物をろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (5.9 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.27 ;

MS(ESI, Pos.) : 415 (M + H)⁺。

[0608] 参考例 3 8

2-メチル-2-プロパニル 3-[(5-アミノ-2-アニリノ-4-ピリミジニル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 3 7 で製造した化合物 (1.0 mg) を DMF (100 mL) に溶解し、5%パラジウム-活性炭素 (50% w e t、280 mg) を加えて、反応容器内を水素へ置換し、室温で 5 時間攪拌した。反応液をセライト (商品名) でろ過し、ろ液を酢酸エチルとヘキサンの混合液 (3 : 7) で希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (680 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.00 ;

MS(ESI, Pos.) : 385 (M + H)⁺。

[0609] 参考例 3 9

2-メチル-2-プロパニル 3-(2-アニリノ-8-オキソ-7, 8-

ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 12 で製造した化合物の代わりに参考例 38 で製造した化合物 (3.7 g) を用いて、参考例 13 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (1.7 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.00 ;

MS(ESI, Pos.) : 411 (M + H)⁺。

[0610] 参考例 402-メチル-2-プロパニル 3- {2-アニリノ-7- [4-(メトキシカルボニル)フェニル]-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル} -1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 13 で製造した化合物の代わりに参考例 39 で製造した化合物 (1.6 g) を用いて、参考例 14 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (690 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.20 ;

MS(ESI, Pos.) : 545 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.42, 1.46-1.59, 1.80-1.89, 1.94-2.03, 2.68-2.83, 3.46-3.69, 3.90, 4.01-4.19, 4.27, 6.93, 7.28, 7.76, 7.81-7.86, 8.11-8.15, 8.31, 9.55。

[0611] 参考例 414- [2-アニリノ-9- (1- { [(2-メチル-2-プロパニル) オキシ]カルボニル} -3-ピペリジニル) -8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル] 安息香酸

参考例 5 で製造した化合物の代わりに参考例 40 で製造した化合物 (686 mg) を用いて、参考例 6 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (356 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.16 ;

MS(ESI, Pos.) : 531 (M + H)⁺。

[0612] 参考例 42

2-メチル-2-プロパニル 3-[2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例6で製造した化合物の代わりに参考例41で製造した化合物(207mg)を用いて、参考例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(287mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.28 ;

MS(ESI, Pos.) : 812 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.43-1.53, 1.64-1.77, 1.83-1.95, 1.99-2.04, 2.55-2.69, 2.72-2.96, 3.69-3.86, 4.09-4.37, 4.49, 4.55-4.93, 5.25-5.59, 6.68-6.79, 6.81-6.89, 6.90-7.00, 7.02-7.13, 7.35, 7.51-7.70, 7.83, 8.11, 8.32。

[0613] 参考例43

2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-(3-ピペリジニル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2塩酸塩

参考例42で製造した化合物(170mg)にメタノール(3mL)を加えて懸濁し、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(1.0mL)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物(167mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.02 ;

MS(ESI, Pos.) : 712 (M + H)⁺。

[0614] 実施例15

2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[

2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} フェニル) -9- [1- (3, 3-ジメチルブチル) -3-ピペリジニル] -7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 43 で製造した化合物 (14mg) をジクロロメタン (1.0mL) に溶解し、3, 3-ジメチルブタナール (18mg) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (38mg) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 0 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (4.9mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.15 ;

MS(ESI, Pos.) : 796 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.91, 1.50-1.67, 1.80-1.93, 2.05-2.19, 2.82-2.99, 3.14-3.32, 3.63-3.75, 3.79-3.89, 3.95-4.07, 4.58-4.93, 5.26-5.67, 6.93-7.10, 7.11-7.18, 7.28-7.37, 7.51-7.81, 7.94, 8.20-8.39, 9.54, 9.60-9.75。

[0615] 実施例 15-1

7- (4- { [9- (2, 4-ジフルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} フェニル) -9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -3-ピペリジニル] -2- (2-ピリジニルアミノ) -7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 37 で用いたアニリンの代わりに2-アミノピリジンを、実施例 15 で用いた3, 3-ジメチルブタナールの代わりにピバルアルデヒドを用いて、参考例 37 → 参考例 38 → 参考例 39 → 参考例 40 → 参考例 41 → 参考例 42 → 参考例 43 → 実施例 15 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.96 ;

MS(ESI, Pos.) : 783 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.84-0.91, 1.75-1.85, 1.93, 2.08-2.24, 2.32-2.52, 2.82-2.98, 3.15-3.25, 3.70-4.16, 4.41, 4.54-4.94, 5.24-5.60, 6.50, 6.64, 6.68-6.79, 6.85, 6.89-7.00, 7.11, 7.42, 7.51-7.73, 7.83, 8.07, 8.17, 8.29-8.34, 8.41。

[0616] 実施例 1 6

2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(3,3-ジメチルブタノイル)-3-ピペリジニル]-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 4 3 で製造した化合物 (10 mg) と 3, 3-ジメチルブタン酸 (4.4 mg) を DMF (0.5 mL) に溶解し、DIPEA (0.021 mL) と HATU (9.7 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 0 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (7.6 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.23 ;

MS(ESI, Pos.) : 810 (M + H)⁺ ;

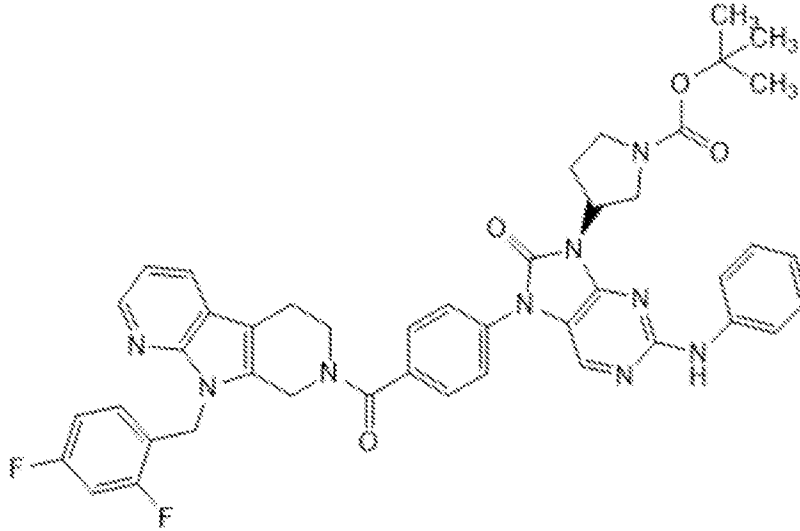
¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.08, 1.91-2.02, 2.05-2.12, 2.28-2.38, 2.56-2.77, 2.80, 2.86-2.96, 3.04-3.65, 3.71-3.88, 3.69-4.09, 4.40-4.55, 4.56-4.97, 5.23-5.62, 6.68-6.79, 6.79-6.99, 7.00-7.14, 7.35, 7.50-7.72, 7.83, 8.12, 8.32。

[0617] 実施例 1 7

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-[2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ

−7H−ピリド [4′, 3′ : 4, 5] ピロロ [2, 3−b] ピリジン−7
−イル] カルボニル} フェニル) −8−オキソ−7, 8−ジヒドロ−9H−
プリン−9−イル] −1−ピロリジンカルボキシラート

[化64]



参考例37で用いた2−メチル−2−プロパニル 3−アミノ−1−ピペリジンカルボキシラートの代わりに2−メチル−2−プロパニル (3S) −3−アミノ−1−ピロリジンカルボキシラートを用いて、参考例37→参考例38→参考例39→参考例40→参考例41→参考例42と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC−MS (A) 保持時間 (分) : 1.21 ;

MS(ESI, Pos.) : 798 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.43-1.54, 2.05, 2.23-2.36, 2.82-3.01, 3.43-3.59, 3.69-4.15, 4.56-4.93, 5.07-5.22, 5.23-5.60, 6.67-7.00, 7.02-7.15, 7.35, 7.56-7.69, 7.82, 8.12, 8.32。

[0618] 実施例18

2−メチル−2−プロパニル (3S) −3− [2−アニリノ−7− (4−
{ [9− (2, 4−ジフルオロベンジル) −5, 6, 8, 9−テトラヒドロ
−7H−ピリド [4′, 3′ : 4, 5] ピロロ [2, 3−b] ピリジン−7
−イル] カルボニル} −3−フルオロフェニル) −8−オキソ−7, 8−ジ

ヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ピロリジンカルボキシラート

参考例37で用いた2-メチル-2-プロパニル 3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートの代わりに2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-アミノ-1-ピロリジンカルボキシラートを、参考例40で用いた[4-(メトキシカルボニル)フェニル] ボロン酸の代わりに[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル] ボロン酸を用いて、参考例37→参考例38→参考例39→参考例40→参考例41→参考例42と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.24 ;

MS(ESI, Pos.) : 816 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.36-1.50, 2.19-2.35, 2.70-2.93, 3.61-3.77, 3.83-3.93, 3.94-4.12, 4.66, 4.91, 5.01-5.19, 5.30-5.39, 5.44-5.59, 6.89-7.00, 7.01-7.16, 7.23-7.36, 7.47-7.57, 7.59-7.72, 7.73-7.79, 7.97, 8.19-8.27, 8.28-8.38, 9.54-9.63。

[0619] 実施例192-メチル-2-プロパニル {3-[2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]プロピル}カーバメート

参考例37で用いた2-メチル-2-プロパニル 3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートの代わりに2-メチル-2-プロパニル (3-アミノプロピル)カーバメートを用いて、参考例37→参考例38→参考例39→参考例40→参考例41→参考例42と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.27 ;

MS(ESI, Pos.) : 786 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.36, 1.89-2.01, 2.80-2.88, 3.02-3.09, 3.64-4.0

7, 4.56-4.92, 5.28-5.65, 6.84-6.95, 6.98-7.18, 7.25-7.37, 7.48-7.84, 7.94, 8.20-8.29, 9.57。

[0620] 参考例 4 4

2-メチル-2-プロパニル 4-(2-アニリノ-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 3 7 で用いた 2-メチル-2-プロパニル 3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートの代わりに 2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートを用いて、参考例 3 7 → 参考例 3 8 → 参考例 3 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.94 ;

MS(ESI, Pos.) : 411 (M + H)⁺。

[0621] 参考例 4 5

2-アニリノ-9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 4 4 で製造した化合物を用いて、参考例 8 → 参考例 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.77 ;

MS(ESI, Pos.) : 381 (M + H)⁺。

[0622] 実施例 2 0

2-アニリノ-7-(4-{[9-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-2-メチルフェニル)-9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

参考例 3 9 で製造した化合物の代わりに参考例 4 5 で製造した化合物を、参考例 4 0 で用いた [4-(メトキシカルボニル)フェニル] ボロン酸の代わりに [4-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニル] ボロン酸を用いて

、参考例40→参考例41→参考例42と同様の操作を行い、逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.13 ;

MS(ESI, Pos.) : 796 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.01-1.14, 2.03-2.28, 2.82-2.91, 3.04-3.10, 3.14-3.22, 3.29-3.35, 3.66-3.74, 3.90-4.09, 4.53-4.92, 5.28-5.63, 6.89-6.97, 7.00-7.16, 7.25-7.39, 7.42-7.60, 7.63-7.70, 7.71-7.79, 7.97, 8.18-8.29, 8.66-8.91, 9.38-9.52。

[0623] 参考例46

2-メチル-2-プロパニル 4-[(5-アミノ-6-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキシラート

4, 6-ジクロロ-5-ピリミジンアミン (3.5 g) と 2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラート (6.4 g) を N, N-ジメチルアセトアミド (以下、DMA と略記することがある。) (18 mL) に溶解し、DIPEA (7.4 mL) を加えて 120 °C で 17 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えて生じた析出をヘキサンと酢酸エチルの混合液 (1 : 1) で洗浄し、ろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (4.4 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.91 ;

MS(ESI, Pos.) : 328 (M + H)⁺。

[0624] 参考例47

2-メチル-2-プロパニル 4-(6-クロロ-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例12で製造した化合物の代わりに参考例46で製造した化合物 (4.4 g) を用いて、参考例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (4.4 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.00 ;

MS(ESI, Pos.) : 354 (M + H)⁺。

[0625] 参考例 4 8

6-クロロ-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 4 7 で製造した化合物を用いて、参考例 8 → 参考例 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.73 ;

MS(ESI, Pos.) : 324 (M + H)⁺。

[0626] 参考例 4 9

6-クロロ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 3 9 で製造した化合物の代わりに参考例 4 8 で製造した化合物を用いて、参考例 4 0 → 参考例 4 1 → 参考例 4 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.01 ;

MS(ESI, Pos.) : 725 (M + H)⁺。

[0627] 実施例 2 1

7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボニトリル 2トリフルオロ酢酸塩

参考例 4 9 で製造した化合物 (20 mg) を DMSO (0.4 mL) に溶解し、N, N, N-トリブチル-1-ブタンアミニウム シアニド (11 mg) 及び DBU (9.3 mg) を加えて 100°C で 5 時間攪拌した。反応液を室温に冷却

して水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (7.6 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.00 ;

MS(ESI, Pos.) : 716 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.06-1.11, 2.05, 2.77-2.91, 2.91-3.05, 3.29-3.34, 3.57-3.74, 4.00-4.07, 4.53-4.93, 5.13-5.65, 6.94-7.22, 7.26-7.43, 7.56-7.79, 7.89-8.06, 8.33, 8.70-8.97。

[0628] 参考例 5 0

9-ベンジル-6-クロロ-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

4, 6-ジクロロ-5-ピリミジンアミン (1.0 g) と (イソシアナートメチル) ベンゼン (811 mg) の THF 溶液 (10 mL) にカリウム 2-メチル-2-ブタノラート (1.6 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、1 N塩酸 (54 mL) を加えて室温で10分攪拌した。生じた析出物を水及びヘキサンと酢酸エチルの混合液 (1 : 1) で洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (966 mg) を得た。

TLC : R_f 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 5.11, 7.29-7.36, 7.45-7.54, 8.30-8.45, 8.51。

[0629] 参考例 5 1

6-アミノ-9-ベンジル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 5 0 で製造した化合物 (3.9 g) を DMF (30 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (1.9 g) を加えて70°Cで16時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えてジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣を MTBE とヘキサンの混合液 (1 : 4) で洗浄し、ろ取した。得られた化合物 (3.5 g) を THF (20 mL) に溶解し、トリメチルホスフィン (13 mL、1.0 mol/L、THF 溶液、) を加えて70°Cで16時間攪拌した。続けて水 (3 mL) を反応液に加えて、70°Cで2時間攪拌した。反応液

を濃縮し、得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー（水：アセトニトリル＝9：1→1：9）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（1.0 g）を得た。

LC-MS (B) 保持時間 (分) : 0.53 ;

MS(ESI, Pos.) : 242 (M + H)⁺。

[0630] 実施例 2 2

6-アミノ-9-ベンジル-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 3 9 で製造した化合物の代わりに参考例 5 1 で製造した化合物を用いて、参考例 4 0 → 参考例 4 1 → 参考例 4 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (B) 保持時間 (分) : 0.90 ;

MS(ESI, Pos.) : 643 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.77-2.88, 3.65-4.04, 4.63-4.90, 5.00-5.09, 5.27-5.61, 5.93-6.11, 6.90-7.18, 7.23-7.42, 7.44-7.68, 7.92, 8.14-8.18, 8.19-8.26。

[0631] 参考例 5 2

2-メチル-2-プロパニル 9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキシラート

2-メチル-2-プロパニル 5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキシラート (CAS : 1354801-07-2、820 mg) と、4-(クロロメチル)-3-フルオロベンゾニトリル (560 mg) を DMF (8.2 mL) に溶解した。反応液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%パラフィンオイル懸濁液、144 mg) を加えて、30分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶

液を加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝67：33）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（1.3g）を得た。
TLC：Rf 0.40（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： δ 1.47, 2.81, 3.75, 4.51, 5.52, 6.83-7.06, 7.10, 7.39, 7.82, 8.27。

[0632] 参考例 5.3

3-フルオロ-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-9-イルメチル)ベンゾニトリル 2塩酸塩

参考例 5.2 で製造した化合物（1.3g）をメタノール（2mL）に溶解し、4N塩化水素／1, 4-ジオキサン溶液（7.8mL）を加えて室温で40分攪拌した。反応液を濃縮しMTBEを用いて洗浄し、ろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物（1.1g）を得た。

TLC：Rf 0.39（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ ： δ 2.99, 3.40-3.56, 4.37, 5.61, 6.99, 7.18, 7.59, 7.93, 8.02, 8.26, 9.76。

[0633] 参考例 5.4

2-メチル-2-プロパニル 4-[2-クロロ-7-(4-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 5.3 で製造した化合物（872mg）と参考例 6 で製造した化合物（976mg）をDMF（10mL）に溶解し、DIPEA（1.4mL）とHATU（1.1g）を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、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て減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（1.0 g）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.26 ;

MS(ESI, Pos.) : 776 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.45-1.55, 1.76-1.92, 2.11, 2.53-2.69, 2.78-3.00, 3.69-4.11, 4.24-4.42, 4.47-4.94, 5.31-5.67, 6.89-7.00, 7.14, 7.28-7.36, 7.37-7.73, 7.85, 8.31。

[0634] 参考例 5 5

4 - [(7 - { 4 - [2 - クロロ - 6 - メチル - 8 - オキソ - 9 - (4 - ピペリジニル) - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル] ベンゾイル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 9 - イル) メチル] - 3 - フルオロベンゾニトリル 2 塩酸塩

参考例 5 4 で製造した化合物 (324 mg) を 1 , 4 - ジオキサン (0.32 mL) と 2 - プロパノール (0.97 mL) を加えて溶解し、さらに 4 N 塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 (1.6 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を MTBE で希釈し、析出物をろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (280 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.94 ;

MS(ESI, Pos.) : 676 (M + H)⁺。

[0635] 参考例 5 6

4 - { [7 - (4 - { 2 - クロロ - 9 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } ベンゾイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 9 - イル] メチル } - 3 - フルオロベンゾニトリル

参考例 5 5 で製造した化合物 (280 mg) を DMF (2.8 mL) に溶解し、

NEt₃ (0.16 mL) を加えた。得られた混合液に、ピバルアルデヒド (169 mg) と酢酸 (0.23 mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (250 mg) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ヘキサンと酢酸エチルの混合液 (3 : 7) で抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 0 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (230 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.02 ;

MS(ESI, Pos.) : 746 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.90, 1.62-1.80, 2.13, 2.41-2.50, 2.65-2.80, 2.85-3.01, 3.70-4.12, 4.43, 4.50-4.92, 5.34-5.66, 6.94, 7.14, 7.27-7.36, 7.39-7.72, 7.85, 8.31。

[0636] 実施例 23

1 - (3 - {7 - (4 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン - 2 - イル } フェニル) シクロプロパンカルボン酸

ロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} フェニル) -9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -4-ピペリジニル] -6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} フェニル) シクロブタンカルボン酸

1- [3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸の代わりに 1- [3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] シクロブタンカルボン酸を用いて、実施例 23 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.10 ;

MS(ESI, Pos.) : 886 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.94, 1.73-1.84, 1.90-2.01, 2.08-2.23, 2.45-2.55, 2.61-2.70, 2.87-2.99, 3.00-3.08, 3.74-4.15, 4.40-4.52, 4.54-4.93, 5.32-5.69, 6.89-7.02, 7.14, 7.27-7.33, 7.39-7.56, 7.65, 7.86, 8.30-8.34, 8.47。

[0638] 参考例 5.7

3-フルオロ-4- { [7- (4-ヨードベンゾイル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル] メチル} ベンゾニトリル

参考例 5.3 で製造した化合物 (1.2 g) と 4-ヨード安息香酸 (960 mg) を DMF (24 mL) に溶解し、DIPEA (3.0 mL) と 4- (4, 6-ジメトキシー-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) -4-メチルモルホリン-4-イウム クロライド (以下、DMTMM と略記することがある。) (2.1 g) を加えて室温で 40 分攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、インジェクトカラム アミノ (商品名) を通し、得られたろ液を濃縮した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合液 (2 : 1) で洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.6 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.20 ;

MS(ESI, Pos.) : 537 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.87, 3.64-4.06, 4.40-4.88, 5.28-5.66, 6.92, 7.09-7.25, 7.27-7.34, 7.40, 7.72-7.88, 8.30。

[0639] 参考例 5 8

エチル 5-アミノ-2-クロロ-6-[(1-{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}-4-ピペリジニル)アミノ]-4-ピリミジンカルボキシラート

2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラート (1.0 g) と、エチル 5-アミノ-2, 6-ジクロロ-4-ピリミジンカルボキシラート (2.2 g) を DMA (5 mL) に溶解し、DIPEA (1.1 mL) を加えて、100℃で終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 0 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (1.6 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.10 ;

MS(ESI, Pos.) : 400 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.34-1.44, 1.46, 2.03-2.15, 2.93, 4.04-4.29, 4.43, 5.30, 5.52。

[0640] 参考例 5 9

エチル 2-クロロ-5-[(4-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]-6-[(1-{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}-4-ピペリジニル)アミノ]-4-ピリミジンカルボキシラート

参考例 5 7 で製造した化合物 (590 mg) と参考例 5 8 で製造した化合物 (400 mg) に 1, 4-ジオキサン (8 mL) を加えて溶解した。その溶液に、炭酸セシウム (489 mg) 及び Xantphos (116 mg)、Pd₂(dba)₃ (92 mg) を加えた。反応容器中を窒素置換後、100℃で4時間攪拌した。反応液を

室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：3→0：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（110 mg）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.26 ;

MS(ESI, Pos.) : 808 (M + H)⁺。

[0641] 参考例 60 (実施例 23-A)

エチル 2-クロロ-7-(4-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-(1-{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}-4-ピペリジニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキシラート

参考例 59 で製造した化合物 (110 mg) を THF (1.1 mL) に溶解し、CDI (44 mg) と DBU (31 mg) を加えて室温で 20 分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで希釈した。得られた有機層を、飽和塩化アンモニウム水で洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→0：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (40 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.28 ;

MS(ESI, Pos.) : 834 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.26, 1.47-1.55, 1.80-1.94, 2.54-2.72, 2.78-3.01, 3.73-4.08, 4.09-4.16, 4.24-4.92, 5.37-5.68, 6.89-7.00, 7.10-7.17, 7.29-7.70, 7.84, 8.31。

[0642] 参考例 61

エチル 2-クロロ-7-(4-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-

9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキシラート

参考例54で製造した化合物の代わりに参考例60で製造した化合物を用いて、参考例55→参考例56と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.08 ;

MS(ESI, Pos.) : 804 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.86-0.96, 1.22-1.29, 1.69-1.83, 2.14, 2.41-2.51, 2.65-2.81, 2.84-3.02, 3.73-4.08, 4.38-4.92, 5.31-5.65, 6.89-7.00, 7.13, 7.27-7.37, 7.37-7.68, 7.85, 8.30。

[0643] 参考例62

エチル 7 - (4 - { [9 - (4-シアノ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} フェニル) - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 8-オキソ-2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキシラート

参考例61で製造した化合物 (150mg) にDMF (1.5mL) とトルエン (1.5mL) を加えて溶解し、さらに4-(トリフルオロメトキシ) アニリン (50mg) 及び炭酸セシウム (182mg)、Xantphos (22mg)、酢酸パラジウム (4.2mg) を加え、窒素雰囲気下で100℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 0 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (160mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.20 ;

MS(ESI, Pos.) : 945 (M + H)⁺。

[0644] 参考例63

7 - (4 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 8 - オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - カルボン酸

参考例 6 2 で製造した化合物 (150 mg) を THF (3 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。そこへ TMSOK (34 mg) を加えて 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液を加えて中和し、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (120 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.02 ;

MS(ESI, Pos.) : 917 (M + H)⁺。

[0645] 実施例 2 4

7 - (4 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - N - ヒドロキシ - 8 - オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド 2 トリフルオロ酢酸塩

参考例 6 3 で製造した化合物 (25 mg) を DMF (0.5 mL) に溶解し、DIPEA (0.023 mL) とエチル カルボノクロリデート (8.9 mg) を加えて室温で 10 分攪拌した。さらに 2 - (アミノオキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (16 mg) を加えて 10 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール (0.25 mL) に溶解し、4 N 塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (0.12 mL) を加えて室温で 30 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC カラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (11 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.02 ;

MS(ESI, Pos.) : 932 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.00-1.13, 1.99-2.22, 2.79-3.02, 3.02-3.24, 3.54-4.07, 4.46-4.91, 5.36-5.77, 6.90-7.23, 7.23-7.71, 7.71-8.02, 8.15-8.31, 8.62-8.99, 8.99-9.25, 9.68-9.86, 10.94-11.11。

[0646] 参考例 6 4

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-[(5-アミノ-2-クロロ-4-ピリミジニル) アミノ]-1-ピロリジンカルボキシラート

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-アミノ-1-ピロリジンカルボキシラート (7.0g) と、2, 4-ジクロロ-5-ピリミジンアミン (5.0g) をDMA (35mL) に溶解し、DIPEA (11.6mL) を加えて、100°Cで終夜攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで反応液を希釈し、有機層を1N塩酸と水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン:酢酸エチル=3:7→0:1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (5.4g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.88 ;

MS(ESI, Pos.) : 314 (M + H)⁺。

[0647] 参考例 6 5

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-[(2-クロロ-5-{[4-(メトキシカルボニル) フェニル] アミノ}-4-ピリミジニル) アミノ]-1-ピロリジンカルボキシラート

参考例 6 4 で製造した化合物 (5.4g) と4-ヨード安息香酸メチル (5.4g) に脱水DME (50mL) を加えて溶解した。その溶液に、炭酸セシウム (11.1g) 及びXantphos (1.2g)、Pd₂(dba)₃ (937mg) を加えた。反応容器中を窒素置換後、80°Cで終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、インジェクトカラム アミノ (商品名) を通して不溶物を除去した。ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH

(商品名)、ヘキサン：酢酸エチル＝3：7→1：1)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(5.2g)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.13 ;

MS(ESI, Pos.) : 448 (M + H)⁺。

[0648] 参考例 6 6

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-{2-クロロ-7-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル}-1-ピロリジンカルボキシラート

参考例 6 5 で製造した化合物 (5.2 g) を THF (52 mL) に溶解し、CDI (3.8 g) と DBU (1.7 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで希釈した。得られた有機層を飽和塩化アンモニウム水と飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (6.0 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.18 ;

MS(ESI, Pos.) : 474 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.49, 2.22-2.36, 2.75-2.94, 3.42-3.58, 3.73-3.87, 3.89-3.96, 3.97, 5.12-5.22, 7.63, 8.21-8.27。

[0649] 参考例 6 7

4-{2-クロロ-9-[(3S)-1-{ [(2-メチル-2-プロパニル) オキシ] カルボニル } -3-ピロリジニル]-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル}安息香酸

参考例 5 で製造した化合物の代わりに参考例 6 6 で製造した化合物 (400 mg) を用いて、参考例 6 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (420 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.08 ;

MS(ESI, Pos.) : 460 (M + H)⁺。

[0650] 参考例 6 8

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-[2-クロロ-7-(4-{

[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ピロリジンカルボキシラート

参考例6で製造した化合物の代わりに参考例67で製造した化合物を用いて、参考例54と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.21 ;

MS(ESI, Pos.) : 748 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.46-1.52, 2.31, 2.85-2.97, 3.50, 3.75-4.10, 4.45-4.91, 5.19, 5.40-5.66, 6.89-6.97, 7.14, 7.27-7.35, 7.42, 7.46-7.58, 7.61-7.73, 7.85, 8.20, 8.31。

[0651] 参考例69

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-[7-(4-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-8-オキソ-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ピロリジンカルボキシラート

参考例61で製造した化合物の代わりに参考例68で製造した化合物を用いて、参考例62と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.30 ;

MS(ESI, Pos.) : 889 (M + H)⁺。

[0652] 参考例70

3-フルオロ-4-({7-[4-(8-オキソ-9-[(3S)-3-ピロリジニル]-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル)ベンゾイル]-5,6,7

、 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル} メチル) ベンゾニトリル

参考例 69 で製造した化合物 (356 mg) をメタノール (4.0 mL) に溶解し、4 N 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮することにより以下の物性値を有する標題化合物 (300 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.08 ;

MS(ESI, Pos.) : 789 (M + H)⁺。

[0653] 実施例 25

3-フルオロ-4-({7-[4-(9-[(3S) -1-(メチルスルホニル)-3-ピロリジニル]-8-オキソ-2-{ [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ} -8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル) ベンゾイル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル} メチル) ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

参考例 70 で製造した化合物 (15 mg) を DMF (0.15 mL) に溶解し、DIP EA (0.010 mL) とメタンサルホン酸無水物 (4.0 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を逆相 HPLC カラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (11 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.28 ;

MS(ESI, Pos.) : 867 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.29-2.41, 2.68-2.82, 2.82-2.93, 3.01, 3.38-3.51, 3.65-3.80, 3.80-3.88, 4.47-4.93, 5.15-5.30, 5.38-5.75, 6.66-7.08, 7.09-7.19, 7.31, 7.36-7.82, 7.85-8.00, 8.17-8.34, 9.79。

[0654] 実施例 26

3-フルオロ-4-({7-[4-(8-オキソ-9-[(3S) -1-(3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-3-ピロリジニ

ル] - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン - 7 - イル) ベンゾイル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 9 - イル} メチル) ベンゾニトリル 2トリフルオロ酢酸塩

参考例70で製造した化合物(15mg)をDMF(0.15mL)に溶解し、3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル トリフルオロメタンスルホナート(26mg)とDIPEA(0.033mL)を加えて、60°Cで17時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣を逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(4.9mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.15 ;

MS(ESI, Pos.) : 913 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.20-1.37, 2.81-2.94, 3.60-4.05, 4.51-4.95, 4.98-5.31, 5.34-5.77, 6.96-7.25, 7.27-7.37, 7.41-7.80, 7.80-7.91, 7.91-8.05, 8.18-8.40, 9.62-9.84。

[0655] 参考例71

2 - メチル - 2 - プロパニル 9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - カルボキシラート

2 - メチル - 2 - プロパニル 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - カルボキシラート (CAS : 1354801-07-2, 5.0g) と、1 - (ブロモメチル) - 4 - クロロ - 2 - フルオロベンゼン (3.1mL) をDMF (50mL) に溶解した。反応液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%パラフィンオイル懸濁液、878mg) を加えて、1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で

精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (6.9 g) を得た。

TLC : Rf 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.47, 2.79, 3.74, 4.52, 5.45, 6.74–6.93, 6.94–7.01, 7.05–7.14, 7.80, 8.28。

[0656] 参考例 7 2

9 – (4 – クロロ – 2 – フルオロベンジル) – 6, 7, 8, 9 – テトラヒドロ – 5 H – ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 – b] ピリジン
2 塩酸塩

参考例 7 1 で製造した化合物 (6.9 g) をメタノール (20 mL) に溶解し、4 N 塩化水素 / 1, 4 – ジオキサン溶液 (42 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮してトルエンで共沸し、MTBE を用いてろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (6.6 g) を得た。

TLC : Rf 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 2.98, 3.41–3.51, 4.36, 5.52, 6.97, 7.15–7.22, 7.49, 8.01, 8.27, 9.72。

[0657] 参考例 7 3

2 – メチル – 2 – プロパニル 4 – [2 – クロロ – 7 – (4 – { [9 – (4 – クロロ – 2 – フルオロベンジル) – 5, 6, 8, 9 – テトラヒドロ – 7 H – ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 – b] ピリジン – 7 – イル] カルボニル } フェニル) – 6 – メチル – 8 – オキソ – 7, 8 – ジヒドロ – 9 H – プリン – 9 – イル] – 1 – ピペリジンカルボキシラート

参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例 7 2 で製造した化合物 (1.1 g) を用いて、参考例 7 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (1.9 g) を得た。

LC – MS (A) 保持時間 (分) : 1.30 ;

MS (ESI, Pos.) : 785 (M + H)⁺。

[0658] 参考例 7 4

2 – クロロ – 7 – (4 – { [9 – (4 – クロロ – 2 – フルオロベンジル) –

5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} フェニル) - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 54 で製造した化合物の代わりに参考例 73 で製造した化合物を用いて、参考例 55 → 参考例 56 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

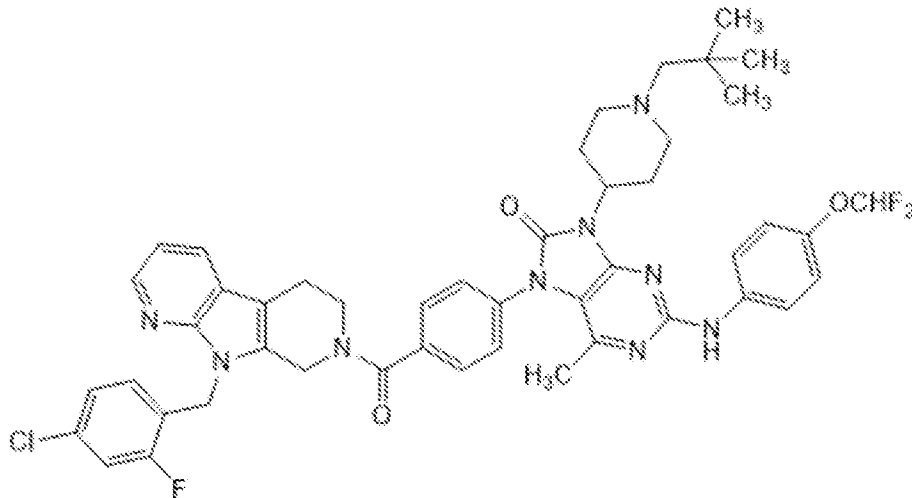
LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.09 ;

MS(ESI, Pos.) : 755 (M + H)⁺。

[0659] 実施例 27

7 - (4 - { [9 - (4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} フェニル) - 2 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

[化66]



参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 74 で製造した化合物を、アニリンの代わりに 4 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

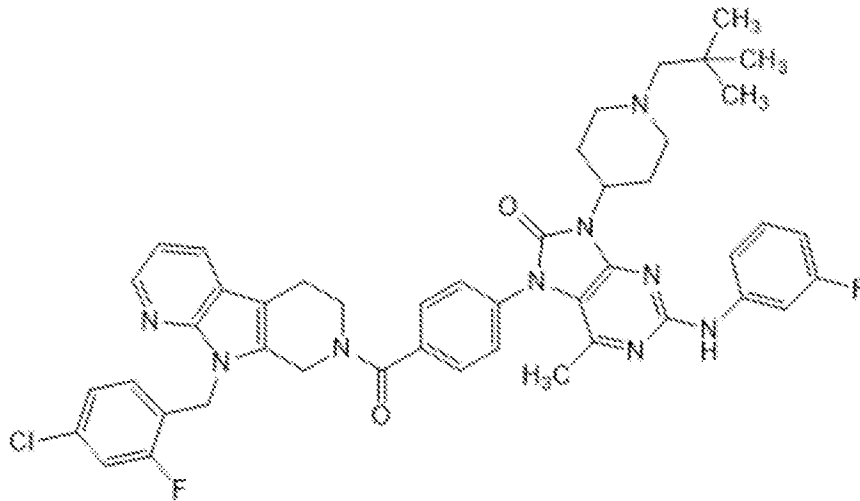
LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 878 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.96, 1.70-1.80, 2.03, 2.14, 2.45, 2.75-2.86, 2.87-3.05, 3.72-4.10, 4.30-4.42, 4.50-4.92, 5.23-5.60, 6.24-6.67, 6.81-6.91, 6.95-7.04, 7.09-7.18, 7.40-7.65, 7.65-7.71, 7.83, 8.32。

[0660] 実施例 27-1

7 - (4 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オン
[化67]



4 - (ジフルオロメトキシ) アニリンの代わりに 3 - フルオロアニリンを用いて、実施例 27 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.15 ;

MS(ESI, Pos.) : 830 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.93, 1.69-1.80, 2.05, 2.14, 2.45, 2.71-2.85, 2.85-3.02, 3.65-4.18, 4.29-4.43, 4.49-4.93, 5.20-5.60, 6.67-6.75, 6.80-7.03, 7.04-7.08, 7.08-7.17, 7.27-7.36, 7.41-7.69, 7.83, 8.32。

[0661] 実施例 28

7 - (4 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 2 - [(シクロペンチルメチル) (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オン 2トリフルオロ酢酸塩

参考例 74 で製造した化合物 (50 mg) と 1 - [(シクロペンチルメチル) アミノ] - 2 - メチル - 2 - プロパノール (57 mg) を DMSO (0.5 mL) に溶解し、DIPEA (0.057 mL) とフッ化セシウム (50 mg) を加えて、マイクロウェーブ装置を使用して、100°C で 30 分、120°C で 4 時間攪拌した。反応液を室温に冷却して不溶物を除去した後、逆相 HPLC カラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (11 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS (ESI, Pos.) : 890 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.13-1.22, 1.24-1.40, 1.50-1.63, 1.63-1.79, 2.02-2.08, 2.08-2.33, 2.84-3.09, 3.39-3.53, 3.63-3.85, 3.91-4.16, 4.50-4.64, 4.67-4.93, 5.29-5.63, 6.83-6.93, 6.95-7.04, 7.09-7.17, 7.22, 7.38-7.70, 7.96, 8.40。

[0662] 実施例 28 - 1

7 - (4 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オン 2トリフルオロ酢酸塩

1 - [(シクロペンチルメチル) アミノ] - 2 - メチル - 2 - プロパノールの代わりにシクロヘキシルアミンを用いて、実施例 28 と同様の操作を行

い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.03 ;

MS(ESI, Pos.) : 818 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.03-1.13, 1.13-1.40, 1.48-1.68, 1.68-1.92, 1.92-2.07, 2.78-2.98, 3.02-3.12, 3.16-3.26, 3.73-4.06, 4.40-4.91, 5.19-5.66, 6.63-6.86, 6.86-7.37, 7.37-7.75, 7.82-8.06, 8.16-8.30, 8.61-8.98
。

[0663] 参考例 7 5

1 - ({ 4 - [2 - クロロ - 7 - (4 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 6 - メチル - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル] - 1 - ピペリジニル } カルボニル) シクロプロパンカルボニトリル

参考例 7 3 で製造した化合物 (1.9 g) をメタノール (19 mL) に懸濁し、4 N 塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (6.0 mL) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣の一部 (30 mg) を DMF (0.6 mL) に溶解した。そこに、1 - シアノシクロプロパンカルボン酸 (6.9 mg) と DIPEA (0.036 mL) 、DMTMM (34 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層をインジェクトラム アミノ (商品名) に通して濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (30 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.18 ;

MS(ESI, Pos.) : 778 (M + H)⁺。

[0664] 実施例 2 9

1 - [(4 - { 7 - (4 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 2 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジ

ヒドロ-9H-プリン-9-イル} - 1-ピペリジニル) カルボニル] シクロプロパンカルボニトリル

参考例9で製造した化合物の代わりに参考例75で製造した化合物を、アニリンの代わりに3-フルオロアニリンを用いて、実施例1と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.18 ;

MS(ESI, Pos.) : 853 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.61-1.68, 1.94-2.04, 2.06, 2.62-3.10, 3.26-3.48, 3.73-4.16, 4.54-4.94, 5.23-5.63, 6.71, 6.82-6.91, 6.95-7.03, 7.07-7.17, 7.40-7.54, 7.61-7.71, 7.83, 8.32。

[0665] 参考例76

2-メチル-2-プロパニル 9-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキシラート

1-(ブromoメチル)-2,4-ジフルオロベンゼンの代わりに1-(ブromoメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用いて、参考例1と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.28 ;

MS(ESI, Pos.) : 450 (M + H)⁺。

[0666] 参考例77

9-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン 2塩酸塩

参考例1で製造した化合物の代わりに参考例76で製造した化合物を用いて、参考例2と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.90 ;

MS(ESI, Pos.) : 350 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.99, 3.46, 4.38, 5.62, 7.06, 7.18, 7.49, 7.75, 8.02, 8.27, 9.72。

[0667] 参考例 7 8

メチル 4 - { 2 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - [(3 S) - 3 - ピロリジニル] - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } ベンゾアート 1 塩酸塩

参考例 6 6 で製造した化合物 (3.0 g) をメタノール (63m L) に懸濁し、4 N 塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 (23m L) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (2.6 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.81 ;

MS(ESI, Pos.) : 374 (M + H)⁺。

[0668] 参考例 7 9

メチル 4 - { 2 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - [(3 S) - 1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル } - 3 - ピロリジニル] - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } ベンゾアート

参考例 7 8 で製造した化合物 (700m g) をDMA (17m L) に溶解し、1 - (ブロモメチル) - 1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパン (692m g) とD I P E A (1.5m L) 、ヨウ化カリウム (283m g) を加えて5 0 ° C で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 → 2 : 3) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (500 m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.91 ;

MS(ESI, Pos.) : 496 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDC l₃) : δ 0.60-0.75, 0.96-1.05, 2.28-2.45, 2.70-2.89, 3.09,

3.30, 3.93-3.98, 5.17-5.27, 7.62-7.66, 8.20, 8.22-8.28。

[0669] 参考例 80

メチル 4 - (8 - オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
ル] アミノ} - 9 - [(3S) - 1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シク
ロプロピル] メチル} - 3 - ピロリジニル] - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プ
リン - 7 - イル) ベンゾアート

参考例 61 で製造した化合物の代わりに参考例 79 で製造した化合物を用
いて、参考例 62 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を
得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 637 (M + H)⁺。

[0670] 参考例 81

4 - (8 - オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミ
ノ} - 9 - [(3S) - 1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピ
ル] メチル} - 3 - ピロリジニル] - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン - 7
- イル) 安息香酸

参考例 35 で製造した化合物の代わりに参考例 80 で製造した化合物を用
いて、参考例 36 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を
得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.03 ;

MS(ESI, Pos.) : 623 (M + H)⁺。

[0671] 実施例 30

7 - [4 - ({9 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル
] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5]
ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} カルボニル) フェニル] - 2 -
{ [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 9 - [(3S) -
1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} - 3 - ピロ
リジニル] - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オン 2トリフルオロ

酢酸塩

参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例 7 7 で製造した化合物を、参考例 6 で製造した化合物の代わりに参考例 8 1 で製造した化合物を用いて、参考例 7 と同様の反応操作を行い、逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.16 ;

MS(ESI, Pos.) : 954 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.03-1.32, 2.80-2.96, 3.65-3.83, 3.83-4.30, 4.56-4.95, 5.14-5.74, 7.01-7.25, 7.25-7.38, 7.45-8.08, 8.14-8.44, 9.22-9.46, 9.65-9.80。

[0672] 参考例 8 2

2-メチル-2-プロパニル 9- {[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシラート

1-(ブromoメチル)-2, 4-ジフルオロベンゼンの代わりに3-(クロロメチル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールを用いて、参考例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.40 (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) 。

[0673] 参考例 8 3

9- {[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン 2塩酸塩

参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 8 2 で製造した化合物を用いて、参考例 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.10 (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) 。

[0674] 参考例 8 4

2-メチル-2-プロパニル 3- {2-クロロ-7- [4- (メトキシカルボニル) フェニル] -8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル} -1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 6 4 で用いた 2-メチル-2-プロパニル (3S) -3-アミノ-1-ピロリジンカルボキシラートの代わりに 2-メチル-2-プロパニル 3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートを用いて、参考例 6 4 → 参考例 6 5 → 参考例 6 6 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.26 ;

MS(ESI, Pos.) : 488 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.47, 1.57-1.73, 1.88, 2.02, 2.53, 2.79, 3.68, 3.97, 4.07-4.30, 4.46-4.57, 7.64, 8.20-8.22, 8.22-8.27。

[0675] 実施例 3 1

2-アニリノ-9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -3-ピペリジニル] -7- {4- [(9- { [1-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) カルボニル] フェニル} -7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 6 で用いた参考例 5 で製造した化合物の代わりに参考例 8 4 で製造した化合物を、参考例 7 で用いた参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例 8 3 で製造した化合物を用いて、参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 → 実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 818 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.87, 1.60-1.73, 1.73-1.83, 1.83-1.92, 2.07-2.2

1, 2.25-2.34, 2.34-2.46, 2.78-2.95, 3.05-3.19, 3.58-3.77, 3.87-4.08, 4.42-4.54, 4.82-5.05, 5.17-5.59, 6.45-6.75, 6.91-6.98, 7.08-7.15, 7.23-7.32, 7.62-7.84, 7.86-7.95, 8.17-8.32, 9.54。

[0676] 参考例 8 5

2-メチル-2-プロパニル 9-(2-ペンチン-1-イル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシラート

1-(ブromoメチル)-2, 4-ジフルオロベンゼンの代わりに1-ブromo-2-ペンチンを用いて、参考例1と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.30 (石油エーテル : 酢酸エチル = 7 : 3)。

[0677] 参考例 8 6

9-(2-ペンチン-1-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン 2塩酸塩

参考例1で製造した化合物の代わりに参考例85で製造した化合物を用いて、参考例2と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.10 (石油エーテル : 酢酸エチル = 4 : 1)。

[0678] 参考例 8 7

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-{2-クロロ-7-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル}-1-ピペリジんカルボキシラート

参考例64で用いた2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-アミノ-1-ピロリジンカルボキシラートの代わりに2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-アミノ-1-ピペリジんカルボキシラートを用いて、参考例64→参考例65→参考例66と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta$ 1.47, 1.57-1.73, 1.88, 2.01, 2.54, 2.80, 3.68, 3.97, 4.06-4.34, 4.51, 7.64, 8.19-8.22, 8.22-8.27。

[0679] 実施例 3 2

2-アニリノ-9-[(3S) -1-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ピペリジニル]-7-(4-{ [9-(2-ペンチン-1-イル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4',3':4,5] ピロロ [2,3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} フェニル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 1ギ酸塩

参考例 6 で用いた参考例 5 で製造した化合物の代わりに参考例 8 7 で製造した化合物を、参考例 7 で用いた参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例 8 6 で製造した化合物を用いて、参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 → 実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.05 ;

MS(ESI, Pos.) : 722 (M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) : \delta$ 0.87, 1.01-1.12, 1.59-1.72, 1.75-1.82, 1.83-1.92, 2.08-2.23, 2.26-2.34, 2.36-2.44, 2.77-2.92, 3.09-3.17, 3.68-4.10, 4.42-4.52, 4.91-5.21, 6.92-6.97, 7.08-7.15, 7.24-7.32, 7.67-7.73, 7.74-7.84, 7.88-7.94, 8.19-8.32, 9.54。

[0680] 参考例 8 8

2-メチル-2-プロパニル 4-{2-クロロ-8-オキソ-7-[4-(5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4',3':4,5] ピロロ [2,3-b] ピリジン-7-イルカルボニル) フェニル]-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル}-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 3 で用いた 2,4-ジクロロ-6-メチル-5-ピリミジンアミンの代わりに 2,4-ジクロロ-5-ピリミジンアミンを、参考例 7 で用いた参考例 2 で製造した化合物の代わりに 6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4',3':4,5] ピロロ [2,3-b] ピリジン 1 塩酸塩

(CAS : 1 3 5 4 8 0 1 - 0 6 - 1) を用いて、参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.03 ;

MS(ESI, Pos.) : 629 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.51, 1.79-1.90, 2.62, 2.82-2.96, 3.75-4.19, 4.34, 4.61, 4.71-5.14, 7.10, 7.61-7.74, 7.82, 8.19, 8.28, 9.19-10.52。

[0681] 参考例 8 9

2-クロロ-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-7-[4-(5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イルカルボニル)フェニル]-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 8 8 で製造した化合物を用いて、参考例 8 → 参考例 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.81 ;

MS(ESI, Pos.) : 599 (M + H)⁺。

[0682] 参考例 9 0

2-クロロ-7-[4-({9-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}カルボニル)フェニル]-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 8 9 で製造した化合物 (30 mg) を DMF (0.6 mL) に溶解し、1-(ブromoメチル)-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン (12 mg) と水素化ナトリウム (60%パラフィンオイル懸濁液、2.0 mg) を加えて室温で 90 分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、

以下の物性値を示す標題化合物 (37 m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.01 ;

MS(ESI, Pos.) : 755 (M + H)⁺。

[0683] 実施例 3 3

7 - [4 - ({ 9 - [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル } カルボニル) フェニル] - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - [(2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン 2 トリフルオロ酢酸塩

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 9 0 で製造した化合物を、アニリンの代わりに 2 - フルオロアニリンを用いて、実施例 1 と同様の反応操作を行い、逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.08 ;

MS(ESI, Pos.) : 830 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.97-1.14, 1.96-2.15, 2.76-2.97, 3.01-3.07, 3.63-3.74, 4.46-4.94, 5.46-5.81, 6.91-7.40, 7.56-8.03, 8.18-8.34, 8.66-8.99。

[0684] 参考例 9 1

2 - メチル - 2 - プロパニル 9 - (2 - フルオロ - 4 - メチルベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - カルボキシラート

2 - メチル - 2 - プロパニル 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - カルボキシラート (CAS : 1 3 5 4 8 0 1 - 0 7 - 2、6.0 g) と、1 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンゼン (4.9 g) を DMF (60 mL) に溶解した。反応液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%パラフィンオイル懸濁液

、1.1 g) を加えて、1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→1：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（8.2 g）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.20 ;

MS(ESI, Pos.) : 396 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.45, 2.21-2.34, 2.79, 3.73, 4.52, 5.46, 6.71-6.94, 7.06, 7.79, 8.29。

[0685] 参考例 9 2

9 - (2 - フルオロ - 4 - メチルベンジル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン
2 塩酸塩

参考例 9 1 で製造した化合物 (8.2 g) をメタノール (25 mL) に溶解し、0 °C で 4 N 塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (52 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を MTBE で希釈し、析出物をろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (6.2 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.84 ;

MS(ESI, Pos.) : 296 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.27, 2.98, 3.44-3.48, 4.33, 5.49, 6.84-6.92, 7.07, 7.17, 8.01, 8.28, 9.78。

[0686] 参考例 9 3

メチル 5 - ({ 2 - クロロ - 4 - メチル - 6 - [(1 - { [(2 - メチル - 2 - プロパニル) オキシ] カルボニル } - 4 - ピペリジニル) アミノ] - 5 - ピリミジニル } アミノ) - 2 - ピリジンカルボキシラート

参考例 3 で製造した化合物 (1.0 g) とメチル 5 - ブロモピリジンカルボン酸 (1.3 g) に脱水 DME (29 mL) を加えて溶解し、炭酸セシウム (1.9 g) 及び Xantphos (339 mg)、Pd₂(dba)₃ (268 mg) を加えた。反応容器

内を窒素置換後、80℃で4時間攪拌した。反応液をセライト（商品名）に通して不溶物を除去し、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→1：0）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（890mg）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.01 ;

MS(ESI, Pos.) : 477 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.37, 1.70, 2.06, 2.72-2.88, 3.79, 3.83-3.94, 3.99-4.11, 6.66, 7.23, 7.82, 8.01-8.11。

[0687] 参考例 9 4

メチル 5 - [2 - クロロ - 6 - メチル - 9 - (1 - { [(2 - メチル - 2 - プロパニル) オキシ] カルボニル } - 4 - ピペリジニル) - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル] - 2 - ピリジンカルボキシラニト

参考例 9 3 で製造した化合物 (3.3 g) を THF (33 mL) に溶解し、CDI (2.2 g) と DBU (1.0 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と 1 N 塩酸で洗浄した。得られた有機層を飽和塩化アンモニウム水と飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (3.3 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 503 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.48-1.51, 1.81, 2.16, 2.53-2.65, 2.75-2.94, 4.07, 4.25-4.41, 4.53-4.62, 7.97, 8.35, 8.77。

[0688] 参考例 9 5

5 - [2 - クロロ - 6 - メチル - 9 - (1 - { [(2 - メチル - 2 - プロパニル) オキシ] カルボニル } - 4 - ピペリジニル) - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル] - 2 - ピリジンカルボン酸

参考例 9 4 で製造した化合物 (5.7 g) を THF (227 mL) に溶解し、0℃で TMSOK (2.9 g) を加えて 20 分攪拌した。反応液に 2 N 塩酸を加え

て酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (5.4 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.03 ;

MS(ESI, Pos.) : 489 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.44, 1.82, 2.01, 2.23-2.40, 2.91, 4.01-4.17, 4.46-4.56, 8.15-8.20, 8.25, 8.87, 13.52。

[0689] 参考例 9 6

5 - [6 - メチル - 9 - (1 - { [(2 - メチル - 2 - プロパニル) オキシ] カルボニル } - 4 - ピペリジニル) - 8 - オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル] - 2 - ピリジンカルボン酸

参考例 9 5 で製造した化合物 (540 mg) に DMF (5.4 mL) とトルエン (5.4 mL) を加えて溶解し、4 - (トリフルオロメトキシ) アニリン (490 mg) 及び炭酸セシウム (1.1 g)、Xantphos (130 mg)、酢酸パラジウム (25 mg) を加え、窒素雰囲気下、120 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (690 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.13 ;

MS(ESI, Pos.) : 630 (M + H)⁺。

[0690] 参考例 9 7

2 - メチル - 2 - プロパニル 4 - [7 - (6 - { [9 - (2 - フルオロ - 4 - メチルベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 6 - メチル - 8 - オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 7, 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル] - 1 - ピペリジンカルボキシラート

参考例 96 で製造した化合物 (500mg) に DMF (10mL) を加えて溶解し、参考例 92 で製造した化合物 (290mg) と DIPEA (0.68mL)、DMTMM (483mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に 0℃ で水を加えて、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水で洗浄した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 → 0 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (100mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.36 ;

MS(ESI, Pos.) : 907 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.51, 1.80-1.92, 2.07-2.13, 2.30, 2.66, 2.89, 2.96, 3.88-4.16, 4.27-4.48, 4.48-4.62, 4.91, 5.29-5.57, 6.75-6.84, 6.88-6.93, 7.01-7.05, 7.11, 7.20, 7.64-7.69, 7.79-7.84, 7.88-7.95, 8.30-8.33, 8.70。

[0691] 参考例 98

7 - (6 - { [9 - (2 - フルオロ - 4 - メチルベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 6 - メチル - 9 - (4 - ピペリジニル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オン } 2 塩酸塩

参考例 97 で製造した化合物 (4.4g) にメタノール (8.7mL) を加え、さらに 0℃ で 4N 塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (18mL) を加えて室温で 30 分攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を MTBE でろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (4.8g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.13 ;

MS(ESI, Pos.) : 807 (M + H)⁺ ;

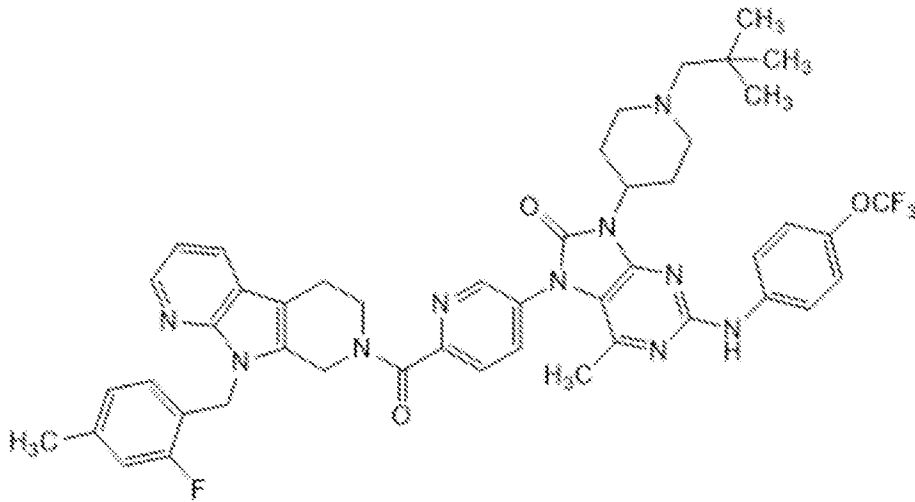
¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.93-2.04, 2.05-2.13, 2.14-2.30, 2.63-2.77, 2.88, 3.10-3.19, 3.42-3.53, 3.68-4.07, 4.57-4.70, 4.75-4.93, 5.28-5.59, 6.71-7.19, 7.35, 7.80-7.91, 7.94-8.01, 8.09-8.18, 8.23-8.29, 8.54-8.8

6, 9.10-9.25, 9.73。

[0692] 実施例 3 4

9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 7 - (6 - { [9 - (2 - フルオロ - 4 - メチルベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 6 - メチル - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

[化68]



参考例 9 8 で製造した化合物 (30 m g) を DMF (0.6 m L) に溶解し、N E t ₃ (0.024 m L) を加えた。さらにピバルアルデヒド (16 m g) と酢酸 (0.020 m L) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (38 m g) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名) 、ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 2 : 3) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (20 m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.17 ;

MS (ESI, Pos.) : 877 (M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.95, 1.71-1.80, 2.05-2.11, 2.15, 2.20-2.31, 2.45, 2.74-2.86, 2.93-3.03, 3.85-4.18, 4.31-4.41, 4.91, 5.28-5.57, 6.75-6.84, 6.88-6.93, 7.06-7.11, 7.20-7.25, 7.69-7.74, 7.79-7.84, 7.88-7.95, 8.29-8.33, 8.56-8.72。

[0693] 実施例 34-1

7-(6-{[9-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-6-メチル-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-9-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-4-ピペリジニル]-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

ピバルアルデヒドの代わりに3, 3, 3-トリフルオロプロパナールを用いて、実施例34と同様の操作を行い、逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 903 (M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.92-2.05, 2.11-2.24, 2.24-2.31, 2.69-2.83, 2.83-2.95, 3.14-3.29, 3.88, 3.98-4.11, 4.54-4.68, 4.71-4.96, 5.19-5.62, 6.67-7.02, 7.03-7.21, 7.24-7.34, 7.77-7.99, 7.99-8.29, 8.60-8.86, 9.62-9.92。

[0694] 参考例 99

2-メチル-2-プロパニル 4-[2-クロロ-7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例95で製造した化合物 (196mg) と参考例53で製造した化合物 (159mg) をDMF (2.0mL) に溶解し、DIPEA (0.27mL) とHAT

U (228 mg) を加えて室温で18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝33：67）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（294 mg）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.22 ;

MS(ESI, Pos.) : 777 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.46-1.53, 1.79-1.90, 2.11-2.19, 2.54-2.68, 2.82-3.06, 3.89-4.19, 4.24-4.46, 4.54-4.67, 4.78-4.93, 5.39-5.64, 6.87-7.06, 7.13, 7.22-7.33, 7.40-7.45, 7.82-7.96, 8.30, 8.53-8.71。

[0695] 参考例 100

4 - { [7 - ({ 5 - [2 - クロロ - 6 - メチル - 8 - オキソ - 9 - (4 - ピペリジニル) - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル } カルボニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 9 - イル] メチル } - 3 - フルオロベンゾニトリル } 2 塩酸塩

参考例99で製造した化合物（2.6 g）に1, 4-ジオキササン（10 mL）を加え、4 N塩化水素／1, 4-ジオキササン溶液（11 mL）を加えて室温で2時間攪拌した。反応液をMTBEで希釈し、ろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物（3.1 g）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.92 ;

MS(ESI, Pos.) : 677 (M + H)⁺。

[0696] 参考例 101

4 - ({ 7 - [(5 - { 2 - クロロ - 9 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 9 - イル } メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

参考例100で製造した化合物(3.1g)をDMF(26mL)に溶解し、NEt₃(1.3mL)を加えた。さらにピバルアルデヒド(1.3g)と酢酸(1.7mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.9g)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア NH(商品名)、ヘキサン：酢酸エチル=4：1→2：3)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(2.1g)を得た。

LC-MS(A) 保持時間(分)：1.01；

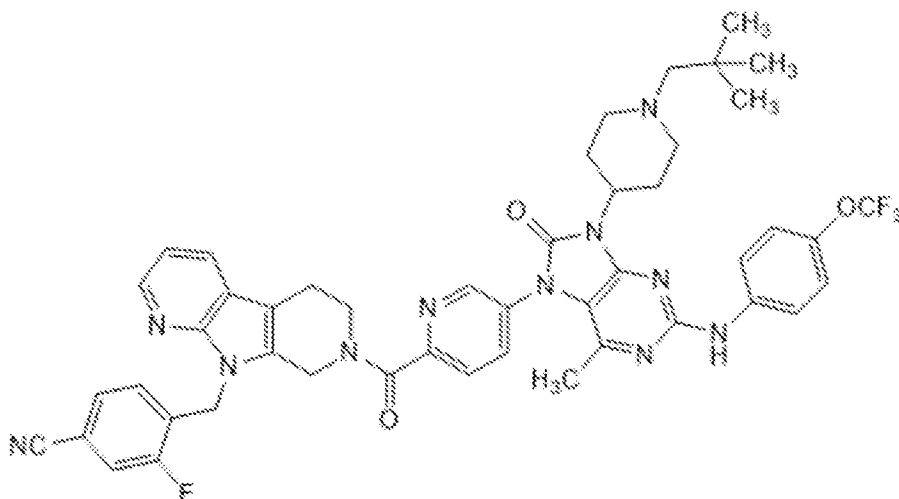
MS(ESI, Pos.)：747 (M + H)⁺；

¹H-NMR(CDCl₃)：δ 0.87-0.93, 1.68-1.79, 2.13, 2.17, 2.45, 2.65-2.78, 2.92-3.04, 3.89-4.20, 4.38-4.48, 4.83-4.94, 5.39-5.64, 6.88-7.08, 7.13, 7.24-7.32, 7.40-7.46, 7.83-7.95, 8.30, 8.54-8.72。

[0697] 実施例35

4-[(7-{[5-(9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル)-2-ピリジニル]カルボニル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-9-イル)メチル]-3-フルオロベンゾニトリル

[化69]



参考例101で製造した化合物(100mg)にDMF(1.0mL)とトルエン(1.0mL)を加えて溶解し、4-(トリフルオロメトキシ)アニリン(28mg)及び炭酸セシウム(87mg)、Xantphos(15mg)、酢酸パラジウム(3.0mg)を加え、窒素雰囲気下で110℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルで希釈し、インジェクトカラム アミノ(商品名)に通して濃縮した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合液(9:1)に溶解し、水で洗浄して減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア NH(商品名)、ヘキサン:酢酸エチル=1:1→3:7)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(60mg)を得た。

LC-MS(A) 保持時間(分): 1.14;

MS(ESI, Pos.): 888 (M + H)⁺;

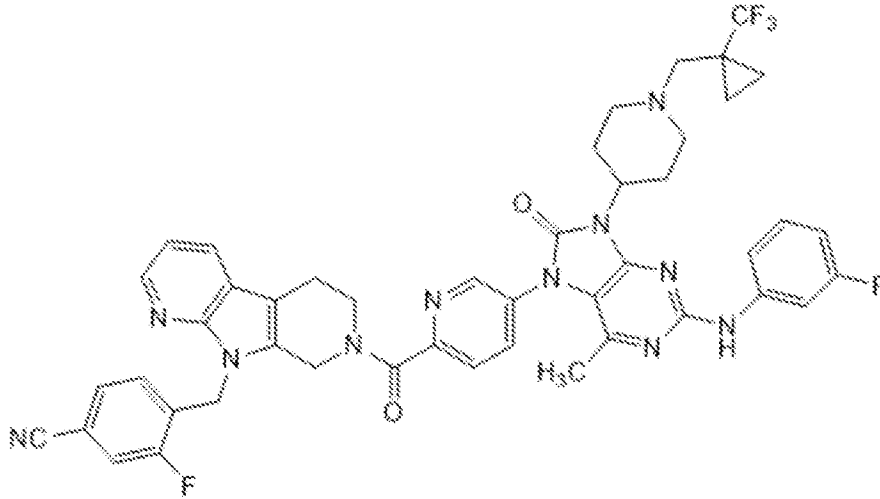
¹H-NMR(CDCl₃): δ 0.95, 1.70-1.83, 2.05-2.11, 2.15, 2.41-2.50, 2.72-2.88, 2.93-3.06, 3.90-4.21, 4.29-4.44, 4.86-4.93, 5.38-5.63, 6.89-7.07, 7.07-7.14, 7.21-7.25, 7.27-7.32, 7.40-7.48, 7.72, 7.84-7.92, 8.30, 8.58-8.73。

[0698] 実施例35-1

3-フルオロ-4-({7-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル) アミノ] -6-メチル-8-オキソ-9-(1-{ [1-(トリフルオロメチ

ル) シクロプロピル} メチル} -4-ピペリジニル) -8, 9-ジヒドロ-
7H-プリン-7-イル} -2-ピリジニル) カルボニル] -5, 6, 7,
8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-
b] ピリジン-9-イル} メチル) ベンゾニトリル

[化70]



参考例101で用いたピバルアルデヒドの代わりに1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボアルデヒドを、実施例35で用いた4-(トリフルオロメトキシ)アニリンの代わりに3-トリフルオロアニリンを用いて、参考例101→実施例35と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.12 ;

MS(ESI, Pos.) : 874 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR((CDCl₃) : δ 0.73, 1.01-1.06, 1.78-1.88, 2.06-2.13, 2.13-2.23, 2.64, 2.71-2.83, 3.00, 3.14, 3.93-4.17, 4.43-4.45, 4.90, 5.37-5.64, 6.68-6.79, 6.87-7.07, 7.08, 7.12, 7.27-7.33, 7.40-7.48, 7.58-7.66, 7.83-7.92, 8.30, 8.56-8.72。

[0699] 実施例35-2~9

4-(トリフルオロメトキシ)アニリンの代わりに対応するアニリン化合物を用いて、実施例35と同様の操作を行い、シリカゲルカラム精製もしくは逆相HPLCカラム精製することにより、また、シリカゲル精製後に塩酸を加

えて濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

[0700] 実施例 35-2

4-[(7-{[5-(9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-2-{[3,5-ジメチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル)-2-ピリジニル]カルボニル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-9-イル)メチル]-3-フルオロベンゾニトリル

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.98 ;

MS(ESI, Pos.) : 904 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.86-0.92, 1.61-1.67, 1.97-2.04, 2.09, 2.19, 2.24, 2.29-2.41, 2.56-2.68, 2.90, 2.95-3.02, 3.89-4.16, 4.18-4.30, 4.59, 4.89, 5.36-5.63, 6.05, 6.85-7.04, 7.12, 7.28-7.36, 7.36-7.47, 7.82-7.92, 8.29, 8.54-8.74。

[0701] 実施例 35-3

4-[(7-{[5-(9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-2-{[5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル]アミノ}-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル)-2-ピリジニル]カルボニル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-9-イル)メチル]-3-フルオロベンゾニトリル 3塩酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.04 ;

MS(ESI, Pos.) : 889 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.22, 2.12-2.21, 2.94-3.05, 3.11-3.27, 3.29-3.36, 3.38-3.62, 3.76-3.83, 3.83-4.19, 4.65-4.92, 5.01, 5.50-5.91, 7.03-7.13, 7.24-7.30, 7.62-7.76, 7.87-7.93, 7.98-8.25, 8.25-8.51, 8.65-8.95, 9.25-9.90, 10.01-10.50。

[0702] 実施例 35-4

4 - ({ 7 - [(5 - { 2 - [(2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 -
 - イル) アミノ] - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリ
 ジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7
 - イル } - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
 - 9 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 9
 - イル } メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル 2 トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 871 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.76-1.13, 1.87-2.21, 2.24-2.34, 2.79-3.11, 3.17-3.33, 3.63-3.84, 4.00-4.11, 4.51-4.97, 5.38-5.74, 6.89-7.26, 7.49-7.67, 7.72-8.03, 8.03-8.28, 8.59-8.90, 9.03-9.15, 10.43-10.61。

[0703] 実施例 35-5

4 - [(7 - { [5 - (9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピ
 ペリジニル] - 2 - { [2 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン
 - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒ
 ドロ - 7 H - プリン - 7 - イル) - 2 - ピリジニル] カルボニル } - 5, 6
 , 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2
 , 3 - b] ピリジン - 9 - イル) メチル] - 3 - フルオロベンゾニトリル

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.08 ;

MS(ESI, Pos.) : 906 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.97, 1.72-1.84, 2.05-2.13, 2.15, 2.45, 2.67-2.88, 2.93-3.05, 3.46-3.59, 3.93-4.19, 4.32-4.44, 4.90, 5.40-5.64, 6.86-7.15, 7.20-7.24, 7.28-7.33, 7.40-7.47, 7.83-7.92, 8.29, 8.50-8.56, 8.60-8.75。

[0704] 実施例 35-6

4 - [(7 - { [5 - (9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピ
 ペリジニル] - 6 - メチル - 2 - { [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメト

キシ) フェニル] アミノ} - 8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン
- 7-イル) - 2-ピリジニル] カルボニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒ
ドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン
- 9-イル) メチル] - 3-フルオロベンゾニトリル

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.16 ;

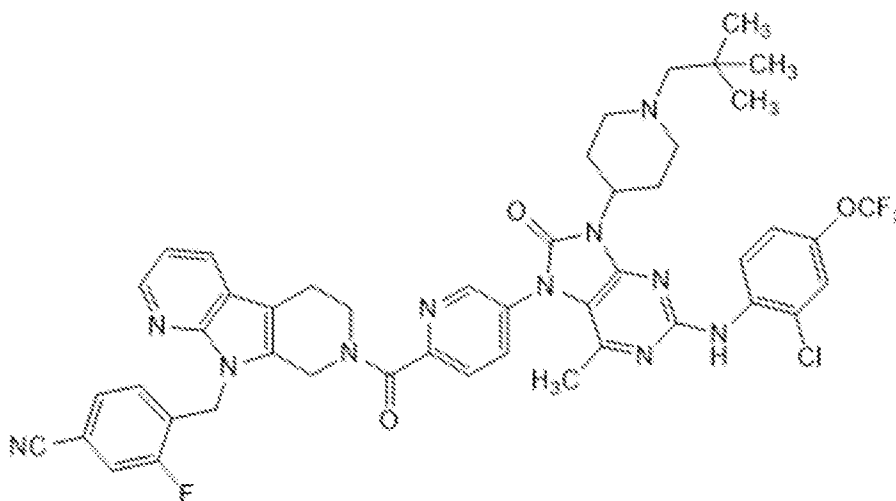
MS(ESI, Pos.) : 902 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.93, 1.68-1.81, 2.04-2.14, 2.37-2.47, 2.69-2.81
, 2.93-3.03, 3.92-4.19, 4.27-4.42, 4.90, 5.38-5.63, 6.79, 6.87-7.07,
7.06-7.20, 7.28-7.32, 7.39-7.48, 7.84-7.92, 8.28-8.33, 8.58-8.73。

[0705] 実施例 35-7

4 - [(7 - { [5 - (2 - { [2-クロロ-4 - (トリフルオロメトキシ
) フェニル] アミノ} - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピ
ペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン
- 7-イル) - 2-ピリジニル] カルボニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒ
ドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン
- 9-イル) メチル] - 3-フルオロベンゾニトリル

[化71]



LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.18 ;

MS(ESI, Pos.) : 922 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.95, 1.71-1.83, 2.05-2.18, 2.41-2.51, 2.72-2.85,

2.99, 3.90-4.22, 4.33-4.45, 4.85-4.94, 5.37-5.65, 6.87-7.07, 7.13, 7.21-7.25, 7.29-7.34, 7.37-7.48, 7.57, 7.83-7.94, 8.30, 8.58-8.75。

[0706] 実施例 35-8

4-[(7- { [5-(9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル] -6-メチル-8-オキソ-2- { [4-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル] アミノ} -8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル) -2-ピリジニル] カルボニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル) メチル] -3-フルオロベンゾニトリル

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.19 ;

MS(ESI, Pos.) : 956 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.93, 1.71-1.80, 2.05-2.14, 2.41-2.49, 2.67-2.79, 2.93-3.02, 3.90-4.22, 4.29-4.44, 4.86-4.92, 5.38-5.65, 6.86-7.07, 7.13, 7.29-7.36, 7.40-7.50, 7.84-7.92, 8.30, 8.58-8.72。

[0707] 実施例 35-9

1-[3-クロロ-4-({7-(6- { [9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} -3-ピリジニル) -9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル] -6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} アミノ)フェニル]シクロプロパンカルボン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.08 ;

MS(ESI, Pos.) : 922 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.95, 1.23-1.31, 1.64-1.71, 1.71-1.81, 2.05-2.13, 2.16, 2.41-2.53, 2.73-2.87, 2.95-3.03, 3.90-4.19, 4.32-4.44, 4.90, 5.36-5.63, 6.86-7.07, 7.12, 7.29-7.46, 7.61, 7.83-7.93, 8.30, 8.60-8.73。

[0708] 実施例 36

({ 7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - イル } [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ) 酢酸

参考例 101 で製造した化合物 (50 m g) にトルエン (1.0 m L) を加えて、エチル { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } アセテート (44 m g) 及び炭酸セシウム (87 m g) 、 Xantphos (7.7 m g) 、 酢酸パラジウム (1.5 m g) を加え、窒素雰囲気下で 120 ° C で 30 分攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルで希釈し、セライト (商品名) に通して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名)) 、 ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 → 1 : 4) で精製した。得られた化合物を THF (2 m L) に溶解し、 TMSOK (16 m g) を加えて室温で 16 時間と、さらに 40 ° C で 3 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、 2 N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をプレパラティブ TLC (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (12 m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.13 ;

MS (ESI , Pos.) : 946 (M + H) + ;

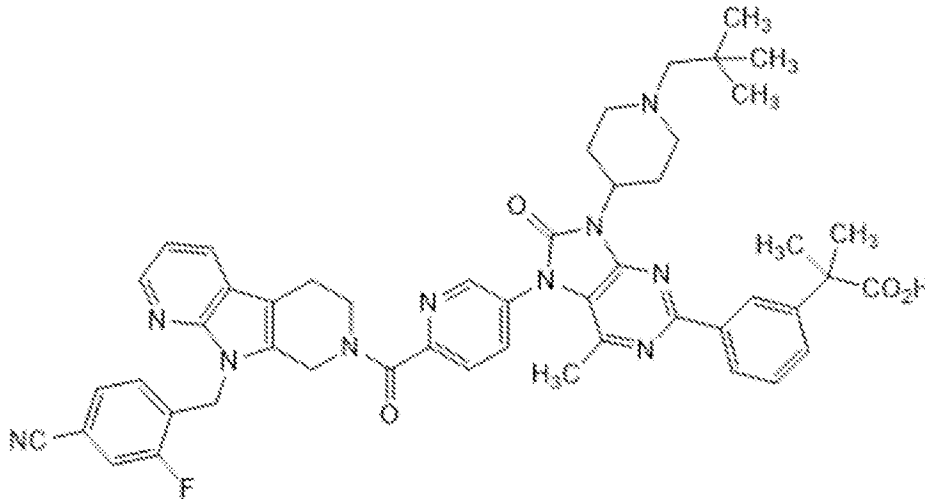
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.01, 1.71-1.87, 1.91-2.00, 2.35-2.55, 2.57-2.77, 2.78-2.93, 2.98, 3.08-3.28, 3.83-4.18, 4.25-4.42, 4.42-4.52, 4.71-4.97, 5.41-5.71, 6.79-6.90, 7.16, 7.24, 7.32-7.47, 7.53-7.66, 7.73-7.88, 7.94-8.11, 8.20, 8.52-8.79。

[0709] 実施例 37

2 - (3 - { 7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロ

ロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) -
9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチ
ル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} フェニル)
- 2-メチルプロパン酸

[化72]



参考例 101 で製造した化合物 (50mg) を NMP (0.5mL) に溶解し、2-メチル-2-[3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] プロパンカルボン酸 (58mg)、リン酸三カリウム水溶液 (0.1mL、2mol/L)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン錯体 (11mg) を加えてマイクロウェーブ装置を用いて 140°C で 50 分攪拌した。反応液を室温に冷却して酢酸エチルで希釈して水を加えた。酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をプレパラティブ TLC (ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水 = 20 : 5 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (26mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.07 ;

MS(ESI, Pos.) : 875 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.92-0.99, 1.75-1.90, 2.20, 2.43-2.55, 2.91-3.03, 3.04-3.14, 3.93-4.16, 4.40-4.55, 4.90, 5.39-5.63, 6.88-7.08, 7.12, 7

.27-7.33, 7.40-7.52, 7.84-7.94, 8.26-8.31, 8.58-8.75。

[0710] 実施例 37-1~17

2-メチル-2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパンカルボン酸の代わりに対応するボロン酸化合物を用いて、実施例37と同様の操作を行い、シリカゲルカラム精製もしくは逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

[0711] 実施例 37-1

4-({7-[(5-{9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-2-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル}-2-ピリジニル)カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-9-イル}メチル)-3-フルオロベンゾニトリル 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.14 ;

MS(ESI, Pos.) : 903 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.94-1.12, 1.87-2.19, 2.85-3.06, 3.10-3.24, 3.46-3.58, 3.63-3.87, 4.00-4.10, 4.32-4.43, 4.62-4.98, 5.39-5.71, 6.93-7.21, 7.21-7.38, 7.39-7.67, 7.70-8.02, 8.12-8.29, 8.49-8.60, 8.60-8.76, 8.85-9.05。

[0712] 実施例 37-2

4-({7-[(5-{2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル}-2-ピリジニル)カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-9-イル}メチル)-3-フルオロベンゾニトリル 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.08 ;

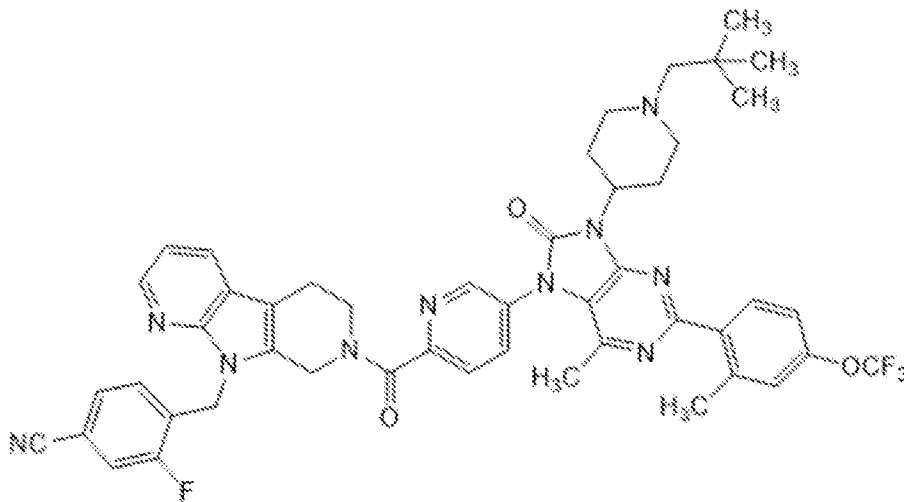
MS(ESI, Pos.) : 829 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.04-1.14, 1.98-2.22, 2.86-3.15, 3.49-3.60, 3.67-3.82, 4.02-4.10, 4.96, 5.34-5.73, 6.95-7.06, 7.12-7.19, 7.22-7.41, 7.48-7.67, 7.75-7.87, 7.89-8.02, 8.02-8.08, 8.12-8.28, 8.63-8.75, 8.83-8.99。

[0713] 実施例 37-3

4 - ({ 7 - [(5 - { 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 2 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 9 - イル } メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

[化73]



LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.19 ;

MS(ESI, Pos.) : 887 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.90, 1.70-1.83, 2.13, 2.21-2.27, 2.42-2.51, 2.70-2.73, 2.78-2.91, 2.93-3.05, 3.92-4.24, 4.39-4.56, 4.87-4.97, 5.41-5.63, 6.88-7.08, 7.11-7.19, 7.27-7.33, 7.39-7.49, 7.82-7.88, 7.91-8.03, 8.30, 8.62-8.78。

[0714] 実施例 37-4

4 - ({ 7 - [(5 - { 9 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピ
ペリジニル] - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) フェニル] - 6
- メチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } - 2
- ピリジニル) カルボニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリ
ド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 9 - イル } メチ
ル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 859 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.92-0.98, 1.70-1.83, 2.00-2.11, 2.18-2.27, 2.39-
2.66, 2.83-3.06, 3.90-4.21, 4.45-4.57, 4.91, 5.40-5.64, 6.87-7.09, 7.
13, 7.27-7.33, 7.40-7.48, 7.63, 7.84-7.97, 8.30, 8.48, 8.62-8.78。

[0715] 実施例 37-5

4 - ({ 7 - [(5 - { 9 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピ
ペリジニル] - 2 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
ル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イ
ル } - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9
H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 9 - イ
ル } メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.26 ;

MS(ESI, Pos.) : 891 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.87-0.95, 1.69-1.84, 2.13-2.19, 2.21-2.28, 2.41
-2.54, 2.78-2.93, 2.92-3.04, 3.92-4.22, 4.42-4.53, 4.91, 5.39-5.64, 6
.88-7.08, 7.08-7.17, 7.27-7.33, 7.41-7.48, 7.84-7.97, 8.15-8.21, 8.30
, 8.61-8.77。

[0716] 実施例 37-6

1 - (4 - { 7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) -
5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロ
ロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) -

9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} フェニル)
シクロプロパンカルボン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 873 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.94, 1.17-1.29, 1.68-1.81, 2.14-2.27, 2.51, 2.84-3.04, 3.89-4.24, 4.38-4.61, 4.89, 5.33-5.66, 6.82-7.08, 7.12, 7.21-7.33, 7.39-7.49, 7.82-7.96, 8.30, 8.39, 8.60-8.77。

[0717] 実施例 37-7

(5 - {7 - (6 - { [9 - (4-シアノ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} - 2-メトキシフェニル) 酢酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.04 ;

MS(ESI, Pos.) : 877 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.94, 1.70-1.82, 2.06-2.25, 2.43-2.58, 2.82-3.07, 3.74, 3.89, 3.93-4.23, 4.38-4.57, 4.90, 5.38-5.68, 6.87-7.08, 7.09-7.15, 7.27-7.34, 7.38-7.49, 7.83-7.94, 8.28-8.40, 8.54-8.78。

[0718] 実施例 37-8

1 - (3 - {7 - (6 - { [9 - (4-シアノ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} フェニル)
シクロプロパンカルボン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.05 ;

MS(ESI, Pos.) : 873 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0.93, 1.18-1.23, 1.47-1.57, 1.71-1.83, 2.06-2.21, 2.42-2.48, 2.73-3.01, 3.70-4.09, 4.27-4.42, 4.70-4.94, 5.37-5.71, 6.99, 7.15, 7.41-7.49, 7.52-7.64, 7.74-8.01, 8.15-8.35, 8.65-8.90, 12.19-12.69。

[0719] 実施例 37-9

6 - { 7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - イル } - 1 - インダンカルボン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.03 ;

MS(ESI, Pos.) : 873 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.97, 1.73-1.88, 2.16-2.30, 2.32-2.70, 2.88-3.08, 3.10-3.26, 3.93-4.27, 4.43-4.61, 4.90, 5.36-5.64, 6.83-7.09, 7.09-7.16, 7.28-7.36, 7.39-7.46, 7.83-7.95, 8.26-8.37, 8.44-8.59, 8.58-8.78。

[0720] 実施例 37-10

1 - (4 - { 7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - イル } - 2 - フルオロフェニル) シクロプロパンカルボン酸 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.04 ;

MS(ESI, Pos.) : 891 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.07-1.16, 1.16-1.29, 1.49-1.59, 1.97-2.13, 2.1

5-2.20, 2.82-2.94, 2.94-3.22, 3.32-3.62, 4.02-4.11, 4.70-5.00, 5.34-5.76, 6.96-7.08, 7.10-7.20, 7.38-7.53, 7.53-7.68, 7.73-7.88, 7.88-8.01, 8.03-8.13, 8.13-8.28, 8.61-9.08。

[0721] 実施例 37-11

4 - ({7 - [(5 - {9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - [4 - (2-ヒドロキシ-2-プロパニル) フェニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル} - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル} メチル) - 3-フルオロベンゾニトリル

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.05 ;

MS(ESI, Pos.) : 847 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.94-0.96, 1.64, 1.71-1.82, 2.18-2.27, 2.45-2.60, 2.84-3.07, 3.93-4.24, 4.39-4.59, 4.91, 5.39-5.66, 6.85-7.08, 7.08-7.17, 7.29-7.32, 7.39-7.49, 7.61, 7.81-7.99, 8.30, 8.44, 8.60-8.78。

[0722] 実施例 37-12

4 - ({7 - [(5 - {9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ-2-プロパニル) フェニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル} - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル} メチル) - 3-フルオロベンゾニトリル

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.12 ;

MS(ESI, Pos.) : 955 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.93-0.97, 1.73-1.83, 2.19-2.27, 2.52, 2.84-2.97, 2.82-3.06, 3.63-3.76, 3.92-4.20, 4.46-4.57, 4.91, 5.40-5.64, 6.85-7.09, 7.13, 7.27-7.32, 7.38-7.48, 7.71, 7.81-7.97, 8.30, 8.55, 8.62-8.7

8。

[0723] 実施例 37-13

1 - (3 - {7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン - 2 - イル} フェニル) シクロブタンカルボン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.09 ;

MS(ESI, Pos.) : 887 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.94, 1.73-1.86, 2.10-2.17, 2.18-2.28, 2.44-2.58, 2.61-2.70, 2.89-3.06, 3.92-4.21, 4.40-4.54, 4.90, 5.38-5.63, 6.85-7.07, 7.13, 7.25-7.34, 7.40-7.49, 7.84-7.94, 8.29-8.36, 8.46, 8.60-8.77

。

[0724] 実施例 37-14

1 - (5 - {7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン - 2 - イル} - 2 - メトキシフェニル) シクロプロパンカルボン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.08 ;

MS(ESI, Pos.) : 903 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.94, 1.28-1.32, 1.70-1.82, 2.16-2.25, 2.44-2.55, 2.84-3.06, 3.94, 3.95-4.21, 4.39-4.53, 4.90, 5.39-5.64, 6.87-7.09, 7.13, 7.28-7.33, 7.40-7.48, 7.84-7.96, 8.28-8.35, 8.41, 8.61-8.77。

[0725] 実施例 37-15

1 - (5 - {7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) -

5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロ
ロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) -
9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチ
ル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} - 2-メチ
ルフェニル) シクロプロパンカルボン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.12 ;

MS(ESI, Pos.) : 887 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.94, 1.35, 1.72-1.85, 2.15-2.26, 2.44, 2.46-2.55
, 2.84-3.06, 3.90-4.20, 4.42-4.52, 4.90, 5.37-5.63, 6.86-7.07, 7.13,
7.28-7.32, 7.40-7.47, 7.84-7.96, 8.28-8.35, 8.61-8.78。

[0726] 実施例 37-16

1- (3- {7- (6- { [9- (4-シアノ-2-フルオロベンジル) -
5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロ
ロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) -
9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチ
ル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} - 5-メチ
ルフェニル) シクロプロパンカルボン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.10 ;

MS(ESI, Pos.) : 887 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.94, 1.34-1.39, 1.71-1.74, 1.75-1.79, 2.16-2.26,
2.45, 2.47-2.56, 2.90-3.04, 3.92-4.23, 4.39-4.54, 4.90, 5.39-5.63, 6
.87-7.09, 7.13, 7.27-7.32, 7.40-7.45, 7.84-7.96, 8.22-8.32, 8.61-8.78

。

[0727] 実施例 37-17

1- (3- {7- (6- { [9- (4-シアノ-2-フルオロベンジル) -
5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロ
ロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) -
9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチ

ル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル}-5-フル
オロフェニル)シクロプロパンカルボン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 891 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.94, 1.34-1.43, 1.72-1.80, 2.17-2.26, 2.45-2.57,
2.84-3.06, 3.91-4.21, 4.41-4.56, 4.85-4.94, 5.40-5.63, 6.87-7.08, 7.
11-7.22, 7.25-7.34, 7.38-7.48, 7.84-7.96, 8.09, 8.26, 8.30, 8.60-8.76
。

[0728] 実施例 37-18

メチル (3- {7- (6- { [9- (4-シアノ-2-フルオロベンジル)
-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピ
ロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} -3-ピリジニル)
-9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -4-ピペリジニル] -6-メ
チル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} フェニル
) アセテート

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.14 ;

MS(ESI, Pos.) : 861 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.93, 1.70-1.84, 2.06-2.24, 2.74-3.01, 3.65, 3.
72-4.08, 4.29-4.48, 4.68-4.99, 5.36-5.73, 6.94-7.05, 7.11-7.20, 7.37-
7.44, 7.44-7.51, 7.52-7.67, 7.75-8.01, 8.11-8.27, 8.27-8.38, 8.59-9.0
0。

[0729] 実施例 38

1- (3- {7- (6- { [9- (4-シアノ-2-フルオロベンジル) -
5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロ
ロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} -3-ピリジニル) -
9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -4-ピペリジニル] -6-メチ
ル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} フェニル)
シクロプロパンカルボキサミド 2トリフルオロ酢酸塩

2-メチル-2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパンカルボン酸の代わりに1-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸を用いて、実施例37と同様の操作を行なった。得られた化合物(14mg)をDMF(0.14mL)に溶解し、塩化アンモニウム(2.6mg)とDIPEA(0.014mL)、HATU(12mg)を加えて室温で90分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(12mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.04 ;

MS(ESI, Pos.) : 872 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.77-1.06, 1.17-1.38, 1.64-1.75, 2.11-2.32, 2.87-3.14, 3.91-4.24, 4.40-4.65, 4.83-4.95, 5.29-5.70, 6.85-7.10, 7.10-7.17, 7.29-7.35, 7.39-7.63, 7.81-8.01, 8.25-8.52, 8.53-8.80。

[0730] 参考例102

メチル 7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-カルボキシラート

参考例101で製造した化合物(374mg)をDMF(2.5mL)に溶解し、メタノール(2.5mL)とNEt₃(0.070mL)、Xantphos(43mg)、酢酸パラジウム(11mg)を加えた。反応容器内を一酸化炭素に置換して、70°Cで17時間攪拌した。反応液を室温に冷却して酢酸エチルで希釈し、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=33:67→酢酸エチル:メタノール)

ール＝9：1)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(347mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.03 ;

MS(ESI, Pos.) : 771 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.85-0.94, 1.70-1.81, 2.11-2.19, 2.24-2.31, 2.49, 2.71-2.85, 2.93-3.03, 3.90-4.24, 4.06, 4.59, 4.83-4.96, 5.39-5.64, 6.86-7.09, 7.13, 7.27-7.33, 7.37-7.46, 7.82-7.96, 8.30, 8.57-8.76。

[0731] 参考例 103

7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-カルボン酸

参考例102で製造した化合物(58mg)をTHF(0.75mL)に溶解し、0℃でTMSOK(19mg)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えてジクロロメタンとメタノールの混合液(9:1)で抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物(46mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.95 ;

MS(ESI, Pos.) : 757 (M + H)⁺。

[0732] 実施例 39

7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-N-[トランス-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル]-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-カルボキサミド 2トリフルオロ酢酸塩

参考例103で製造した化合物(30mg)をDMF(0.4mL)に溶解し、トランス-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキサンアミン(7.6mg)とDIP EA(0.021mL)、HATU(23mg)を加えて室温で19時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(18mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 922 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.07-1.12, 1.53-1.72, 1.87-2.11, 2.13-2.17, 2.85-3.07, 3.26-3.33, 3.45-3.57, 3.64-3.90, 3.98-4.10, 4.27-4.42, 4.67-4.96, 5.33-5.75, 6.96-7.05, 7.09-7.24, 7.44-7.69, 7.73-7.88, 7.88-8.06, 8.09-8.32, 8.33-8.56, 8.60-9.03。

[0733] 参考例104

4-({7-[(5-{9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ペリジニル]-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル} -2-ピリジニル) カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-9-イル} メチル)-3-フルオロベンゾニトリル

参考例103で製造した化合物(38mg)をTHF(0.5mL)に溶解し、エチルカルボノクロリデート(6.0mg)とDIP EA(0.013mL)を加えて0°Cで1時間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム(4.5mg)と水(0.1mL)を加えてさらに室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をプレパラティブTLC(富士シリシア NH(商品名)、酢酸エチル)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(13mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.92 ;

MS(ESI, Pos.) : 743 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.85-0.96, 1.69-1.79, 2.12-2.21, 2.45, 2.67-2.83, 2.93-3.03, 3.91-4.22, 4.44, 4.79, 4.84-4.94, 5.30, 5.39-5.64, 6.88-7.08, 7.13, 7.28-7.34, 7.39-7.47, 7.83-7.96, 8.30, 8.52-8.73。

[0734] 参考例 105

4 - ({ 7 - [(5 - { 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ホルミル - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 9 - イル } メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

参考例 104 で製造した化合物 (31 mg) をジクロロメタン (0.4 mL) に溶解し、0℃でDMSO (0.2 mL) と三酸化硫黄ピリジン錯体 (20 mg)、NEt₃ (0.035 mL) を順次加えて室温で6時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (31 mg) を得た。

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) 。

[0735] 実施例 40

4 - ({ 7 - [(5 - { 2 - (ジフルオロメチル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 9 - イル } メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

参考例 105 で製造した化合物 (31 mg) をジクロロメタン (0.4 mL) に溶解し、2-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-N-(トリフルオロランブダー4-スルファニル)エタンアミン (19 mg) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に2-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-N-(ト

リフルオローランブダー4-スルファニル)エタンアミン(30mg)を追加し、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をプレパラティブTLC(富士シリシア NH(商品名)、ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(4.5mg)を得た。

LC-MS(A)保持時間(分):1.05;

MS(ESI, Pos.):763(M+H)⁺;

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0.88-0.94, 1.69-1.80, 2.11-2.17, 2.20-2.25, 2.47, 2.68-2.84, 2.91-3.05, 3.86-4.22, 4.43-4.54, 4.84-4.95, 5.37-5.64, 6.44-6.80, 6.88-7.09, 7.13, 7.28-7.34, 7.39-7.46, 7.83-7.96, 8.30, 8.54-8.73。

[0736] 実施例41

4-(7-((5-(2-アセチル-9-(1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル)-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル)-2-ピリジニル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-9-イル)メチル)-3-フルオロベンゾニトリル

参考例101で製造した化合物(374mg)をDMA(7.5mL)に溶解し、トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン(271mg)とジクロロパラジウムトリフェニルホスフィン錯体(35mg)を加え、100°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、インジェクトカラム アミノ(商品名)を通して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア NH(商品名)、ヘキサン:酢酸エチル=33:67)で精製した。得られた化合物(100mg)をTHF(1mL)に溶解し、0°Cで2N塩酸(1mL)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫

酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（富士シリシア NH（商品名）、ヘキサン：酢酸エチル＝33：67→酢酸エチル：メタノール＝9：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（59mg）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.04 ;

MS(ESI, Pos.) : 755 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.87-0.96, 1.67-1.82, 2.10-2.21, 2.23-2.30, 2.50, 2.73-2.89, 2.93-3.07, 3.89-4.25, 4.47-4.60, 4.83-4.96, 5.38-5.65, 6.87-7.09, 7.13, 7.28-7.34, 7.39-7.47, 7.83-7.98, 8.30, 8.54-8.75。

[0737] 実施例 4 2

4 - ({ 7 - [(5 - { 9 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - プロパニル) - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 9 - イル } メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

実施例 4 1 で製造した化合物（20mg）をTHF（1.0mL）に溶解し、ブromo（メチル）マグネシウム（0.015 mL、3.0 mol/L、THF溶液）を0℃で加えて5分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をプレパラティブTLC（富士シリシア NH（商品名）、ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（2.5mg）を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.99 ;

MS(ESI, Pos.) : 771 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.91, 1.60-1.64, 1.68-1.78, 2.13-2.21, 2.47, 2.72-2.87, 2.93-3.03, 3.90-4.23, 4.37-4.49, 4.76-4.81, 4.85-4.94, 5.39-5.64, 6.86-7.08, 7.13, 7.28-7.34, 7.40-7.47, 7.82-7.95, 8.28-8.32, 8.57

-8.75。

[0738] 実施例 4 3

4 - ({ 7 - [(5 - { 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピ
ペリジニル] - 2 - (N - ヒドロキシエタンイミドイル) - 6 - メチル - 8
- オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } - 2 - ピリジニル
) カルボニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4' , 3'
' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 9 - イル } メチル) - 3 - フ
ルオロベンゾニトリル

実施例 4 1 で製造した化合物 (11 m g) をエタノール (0.15 m L) に溶解し、酢酸ナトリウム (6.1 m g) とヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.1 m g) を加えて 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をプレパラティブ TLC (富士シリシア NH (商品名) 、酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (8.6 m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.02 ;

MS (ESI, Pos.) : 770 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.87-0.95, 1.74-1.83, 2.13-2.19, 2.20-2.26, 2.44-2.46, 2.47-2.54, 2.76-2.91, 2.95-3.05, 3.92-4.22, 4.47-4.58, 4.85-4.95, 5.39-5.65, 6.88-7.08, 7.13, 7.28-7.34, 7.39-7.47, 7.84-7.96, 8.30, 8.57-8.75, 10.05。

[0739] 参考例 1 0 6

4 - ({ 7 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7
, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3
- b] ピリジン - 9 - イル } メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

4 - ヨード安息香酸の代わりに 5 - ブロモ - 2 - ピリジンカルボン酸 (404 m g) をもちいて、参考例 5 7 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (632 m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 490 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.96, 3.86-4.16, 4.77-4.88, 5.32-5.62, 6.87-6.97, 7.12, 7.19-7.44, 7.60-7.66, 7.80-7.87, 7.92-8.01, 8.29, 8.51-8.72。

[0740] 参考例 107

2-メチル-2-プロパニル (3R, 4S) -4- [(5-アミノ-2-クロロ-6-メチル-4-ピリミジニル) アミノ] -3-メチル-1-ピペリジンカルボキシラート

2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートの代わりに2-メチル-2-プロパニル (3R, 4S) -4-アミノ-3-メチル-1-ピペリジンカルボキシラート (397mg) を用いて、参考例3と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (500mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.94 ;

MS(ESI, Pos.) : 356 (M + H)⁺。

[0741] 参考例 108

2-メチル-2-プロパニル (3R, 4S) -4- ({2-クロロ-5- [(6- { [9- (4-シアノ-2-フルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} -3-ピリジニル) アミノ] -6-メチル-4-ピリミジニル} アミノ) -3-メチル-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例3で製造した化合物の代わりに参考例107で製造した化合物 (200mg) を、メチル 5-ブロモピリジンカルボン酸の代わりに参考例106で製造した化合物 (397mg) を用いて、参考例93と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (350mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.19 ;

MS(ESI, Pos.) : 765 (M + H)⁺。

[0742] 参考例 109

2-メチル-2-プロパニル (3R, 4S) - 4 - [2-クロロ-7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-3-メチル-1-ペリジニルカルボキシラート

参考例93で製造した化合物の代わりに参考例108で製造した化合物(350mg)を用いて、参考例94と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(340mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.27 ;

MS(ESI, Pos.) : 791 (M + H)⁺。

[0743] 参考例 110

3-フルオロ-4-[(7-{ [5-(6-メチル-9-[(3R, 4S) -3-メチル-4-ペリジニル] -8-オキソ-2-{ [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} -8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル) -2-ピリジニル]カルボニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-9-イル)メチル]ベンゾニトリル 2塩酸塩

参考例68で製造した化合物の代わりに参考例109で製造した化合物(340mg)を用いて、参考例69→参考例70と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(160mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.10 ;

MS(ESI, Pos.) : 832 (M + H)⁺。

[0744] 実施例 44

3-フルオロ-4-[(7-{ [5-(9-[(3R, 4S) -1-イソブチル-3-メチル-4-ペリジニル] -6-メチル-8-オキソ-2-{ [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} -8, 9-ジヒドロ-

7H-プリン-7-イル)-2-ピリジニル]カルボニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-9-イル)メチル]ベンゾニトリル 2トリフルオロ酢酸塩

参考例110で製造した化合物(50mg)をDMF(1mL)に溶解し、NEt₃(0.042mL)を加えた。さらに2-メチルプロパナール(1.3g)と酢酸(0.034mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(64mg)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮して得られた残渣を逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(44mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.25 ;

MS(ESI, Pos.) : 888 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.89-1.06, 1.12-1.26, 1.90-2.08, 2.08-2.36, 2.64-2.71, 2.77-3.13, 3.54-4.16, 4.62-5.04, 5.35-5.75, 6.87-7.39, 7.50-7.70, 7.70-8.03, 8.03-8.33, 8.61-8.91, 8.91-9.11, 9.60-9.77。

[0745] 実施例45

4-[(7- { [5- (9- { (3R, 4S) -1- [(1-シアノシクロプロピル)カルボニル] -3-メチル-4-ピペリジニル} -6-メチル-8-オキソ-2- { [4- (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} -8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル)-2-ピリジニル]カルボニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-9-イル)メチル]-3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

参考例110で製造した化合物(50mg)をDMF(1mL)に溶解し、NEt₃(0.042mL)を加えた。さらに1-シアノシクロプロパンカルボン酸(10mg)とDMTMM(57mg)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(3

6 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.43 ;

MS(ESI, Pos.) : 925 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.87-1.10, 1.59-1.75, 1.89-2.07, 2.41-2.49, 2.78-2.94, 3.06-3.28, 3.69-3.79, 3.94-4.14, 4.14-4.31, 4.38-4.55, 4.64-4.99, 5.38-5.75, 6.89-7.34, 7.49-7.66, 7.73-7.91, 7.91-8.00, 8.07-8.28, 8.57-8.89, 9.64-9.73。

[0746] 参考例 1 1 1

2-メチル-2-プロパニル 6-[2-クロロ-7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-2-アザスピロ[3, 3]ヘプタン-2-カルボキシラート

参考例 3 で用いた 2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジニルカルボキシラートの代わりに 2-メチル-2-プロパニル 6-アミノ-2-アザスピロ[3, 3]ヘプタン-2-カルボキシラートを用いて、参考例 3 → 参考例 9 3 → 参考例 9 4 → 参考例 9 5 → 参考例 9 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.25 ;

MS(ESI, Pos.) : 789 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.44, 2.09-2.17, 2.62-2.73, 2.94-3.03, 3.19-3.32, 3.93-4.15, 4.84-4.92, 4.92-5.06, 5.38-5.64, 6.87-7.08, 7.11, 7.22-7.34, 7.38-7.45, 7.81-8.01, 8.29, 8.47-8.73。

[0747] 参考例 1 1 2

2-メチル-2-プロパニル 6-[7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル

}-3-ピリジニル)-6-メチル-8-オキソ-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート

参考例 1 1 1 で製造した化合物 (180mg) に DMF (1.1mL) とトルエン (1.1mL) を加えて溶解し、さらに 4-(トリフルオロメトキシ)アニリン (81mg) 及び炭酸セシウム (148mg)、Xantphos (40mg)、酢酸パラジウム (10mg) を加え、窒素雰囲気下で 115℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルで希釈して、水を加えた。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、インジェクトカラム アミノ (商品名) に通した。得られたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン：酢酸エチル=3:2→0:1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (147mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.31 ;

MS(ESI, Pos.) : 930 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.46, 2.05-2.11, 2.61-2.71, 2.99, 3.24-3.39, 3.94-4.18, 4.85-4.99, 5.34-5.63, 6.86-7.09, 7.10-7.15, 7.21, 7.27-7.36, 7.39-7.46, 7.59-7.65, 7.82-7.93, 8.30, 8.52-8.72。

[0748] 参考例 1 1 3

4-{[7-({5-[9-(2-アザスピロ[3.3]ヘプト-6-イル)-6-メチル-8-オキソ-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル]-2-ピリジニル}カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-9-イル]メチル}-3-フルオロベンゾニトリル

参考例 1 1 2 で製造した化合物 (144mg) にメタノール (1.4mL) とメタンサルホン酸 (0.10mL) を加えて 40℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾

燥し、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (124mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 830 (M + H)⁺。

[0749] 実施例 4 6

4 - [(7 - { [5 - (9 - [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 2 - ア
ザスピロ [3, 3] ヘプト - 6 - イル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 2 - {
[4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 8, 9 - ジヒドロ -
7 H - プリン - 7 - イル) - 2 - ピリジニル] カルボニル } - 5, 6, 7,
8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 -
b] ピリジン - 9 - イル) メチル] - 3 - フルオロベンゾニトリル

参考例 98 で製造した化合物の代わりに参考例 113 で製造した化合物 (28mg) を用いて、実施例 34 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (14mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.14 ;

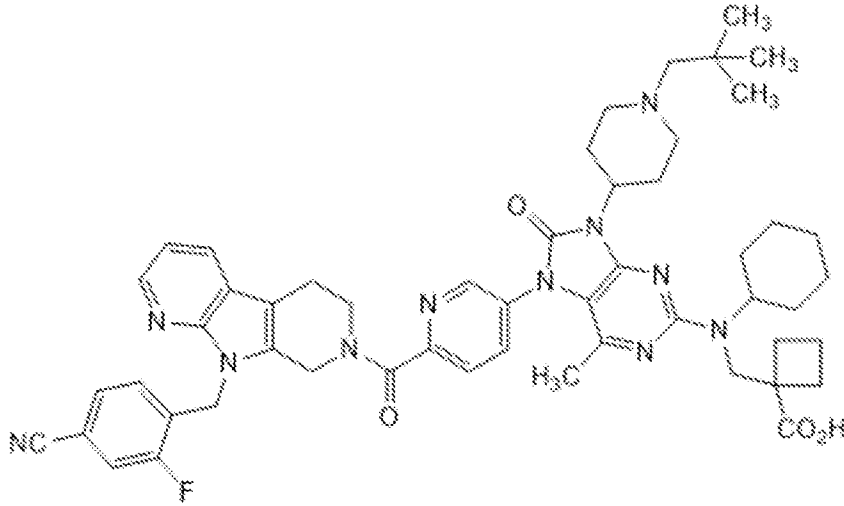
MS(ESI, Pos.) : 900 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.88, 2.03-2.10, 2.23, 2.53-2.63, 2.99, 3.21-3.34, 3.35-3.39, 3.39-3.43, 3.91-4.22, 4.84-4.95, 5.39-5.64, 6.85-7.08, 7.09-7.15, 7.19, 7.28-7.34, 7.38-7.46, 7.59-7.66, 7.83-7.92, 8.29, 8.53-8.71。

[0750] 実施例 4 7

1 - { [{ 7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5,
6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ
[2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 9
- [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル
- 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - イル } (シクロヘキ
シル) アミノ] メチル } シクロブタンカルボン酸

[化74]



参考例 101 で製造した化合物 (100 mg) を脱水 DMSO (1.0 mL) に溶解し、1-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]シクロブタンカルボン酸塩酸塩 (166 mg) 及びフッ化セシウム (101 mg)、炭酸セシウム (436 mg) を加えて 100℃ で 9 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=1:0→4:1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (7 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.14 ;

MS(ESI, Pos.) : 922 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.99, 1.44-1.57, 1.61-1.95, 1.95-2.03, 2.07-2.19, 2.23, 2.33-2.46, 2.89-3.22, 3.71, 3.89-4.11, 4.25-4.65, 4.89, 5.33-5.73, 6.81-7.07, 7.12, 7.23-7.34, 7.34-7.49, 7.73-7.98, 8.29, 8.49-8.75.

[0751] 実施例 47-1~4

1-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]シクロブタンカルボン酸塩酸塩の代わりに対応するアミノ酸化合物を用いて、実施例 47 と同様の操作を行い、シリカゲルカラム精製もしくは逆相 HPLC カラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

[0752] 実施例 4 7 - 1

[{ 7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - イル } (シクロヘプチル) アミノ] 酢酸 2 トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.09 ;

MS(ESI, Pos.) : 882 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.85-0.92, 0.98-1.15, 1.36-1.77, 1.77-2.02, 2.03-2.17, 2.34-2.43, 2.63-2.97, 3.66-3.81, 3.98-4.25, 4.57-4.95, 5.33-5.71, 6.88-7.06, 7.08-7.19, 7.47-7.69, 7.71-7.89, 7.89-8.01, 8.01-8.17, 8.18-8.29, 8.52-8.84。

[0753] 実施例 4 7 - 2

3 - [{ 7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - イル } (シクロペンチル) アミノ] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.13 ;

MS(ESI, Pos.) : 896 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.02, 1.24-1.27, 1.67-1.93, 1.95-2.01, 2.26-2.40, 2.94-3.03, 3.15-3.35, 3.67-3.90, 3.91-4.16, 4.36-4.58, 4.86-4.93, 5.37-5.63, 6.86-7.08, 7.09-7.14, 7.25-7.34, 7.40-7.47, 7.79-7.89, 8.29, 8.54-8.69。

[0754] 実施例 4 7 - 3

1 - { [{ 7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5

6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ペリジニル] - 6-メチル - 8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} (シクロペンチル) アミノ] メチル} シクロブタンカルボン酸

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.12 ;

MS(ESI, Pos.) : 908 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.03, 1.61-1.79, 1.82-2.03, 2.07-2.15, 2.30, 2.33-2.48, 2.93-3.03, 3.10-3.28, 3.87, 3.91-4.17, 4.34-4.47, 4.68-4.81, 4.89, 5.36-5.64, 6.86-7.08, 7.12, 7.24-7.33, 7.38-7.47, 7.78-7.90, 8.29, 8.53-8.70。

[0755] 実施例 47-4

4- ({7- [(5- {9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-2-フェノキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル} - 2-ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル} メチル) - 3-フルオロベンゾニトリル 2-トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 805 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.00-1.14, 1.80-1.94, 1.95-2.13, 2.66-2.80, 2.77-2.94, 2.94-3.11, 3.62-3.81, 3.97-4.42, 4.57-4.98, 5.36-5.72, 6.92-7.09, 7.09-7.34, 7.37-7.68, 7.71-8.01, 8.01-8.28, 8.32-8.55, 8.60-8.93。

[0756] 実施例 48

1- { [{7- (6- { [9- (4-シアノ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9

− [1 − (2, 2−ジメチルプロピル) − 4−ピペリジニル] − 6−メチル − 8−オキソ− 8, 9−ジヒドロ− 7H−プリン− 2−イル} (シクロヘキシル) アミノ] メチル} シクロブタンカルボキサミド

実施例 47 で製造した化合物 (782mg) を DMF (17mL) に溶解し、塩化アンモニウム (181mg) と DIPEA (0.73mL)、HATU (644mg) を加えて室温で 17 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン : 酢酸エチル = 33 : 67 → 0 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (742mg) を得た。

LC−MS (A) 保持時間 (分) : 1.15 ;

MS(ESI, Pos.) : 921 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.91, 1.40-1.56, 1.61-1.93, 1.93-2.07, 2.07-2.23, 2.31-2.47, 2.73-2.93, 2.93-3.07, 3.77, 3.89-4.14, 4.20-4.37, 4.89, 5.16-5.37, 5.38-5.65, 6.85-7.06, 7.08-7.21, 7.25-7.34, 7.38-7.48, 7.80-7.90, 8.29, 8.56-8.73。

[0757] 参考例 114

エチル 2−クロロ− 7 − (6 − { [9 − (4−シアノ− 2−フルオロベンジル) − 5, 6, 8, 9−テトラヒドロ− 7H−ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3−b] ピリジン− 7−イル] カルボニル} − 3−ピリジニル) − 9 − (1 − { [(2−メチル− 2−プロパニル) オキシ] カルボニル} − 4−ピペリジニル) − 8−オキソ− 8, 9−ジヒドロ− 7H−プリン − 6−カルボキシラート

参考例 59 で用いた参考例 57 で製造した化合物の代わりに参考例 106 で製造した化合物を用いて、参考例 59 → 参考例 60 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC−MS (A) 保持時間 (分) : 1.25 ;

MS(ESI, Pos.) : 835 (M + H)⁺。

[0758] 参考例 1 1 5 (実施例 4 8 - A)

エチル 7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 9 - (1 - { [(2 - メチル - 2 - プロパニル) オキシ] カルボニル} - 4 - ピペリジニル) - 8 - オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - カルボキシラート

参考例 6 1 で製造した化合物の代わりに参考例 1 1 4 で製造した化合物 (400 mg) を用いて、参考例 6 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (360 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.38 ;

MS(ESI, Pos.) : 976 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.07-1.14, 1.52, 1.83-1.97, 2.56-2.74, 2.79-2.95, 2.95-3.02, 3.91-4.20, 4.28-4.49, 4.51-4.67, 4.84-4.91, 5.41-5.66, 6.90-7.00, 7.12, 7.20-7.25, 7.32, 7.42, 7.65-7.70, 7.70-7.91, 8.29, 8.47-8.64。

[0759] 実施例 4 9

7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 9 - (1 - { [(2 - メチル - 2 - プロパニル) オキシ] カルボニル} - 4 - ピペリジニル) - 8 - オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - カルボン酸

参考例 6 2 で製造した化合物の代わりに参考例 1 1 5 で製造した化合物 (400 mg) を用いて、参考例 6 3 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (360 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.27 ;

MS(ESI, Pos.) : 948 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.38-1.48, 1.68-1.94, 2.35-2.46, 2.75-3.04, 3.25-3.32, 3.64-4.05, 4.05-4.33, 4.39-4.62, 4.62-4.96, 5.39-5.71, 6.87-7.32, 7.42-7.77, 7.77-8.01, 8.03-8.14, 8.16-8.32, 8.42-8.65, 9.73-10.06。

[0760] 参考例 1 1 6 (実施例 4 9 - A)

エチル 2-クロロ-7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキシラート

参考例 6 0 で製造した化合物の代わりに参考例 1 1 4 で製造した化合物を用いて、参考例 6 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 805 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.84-0.93, 1.00-1.07, 1.69-1.83, 2.09-2.15, 2.35-2.46, 2.57-2.68, 2.81-3.01, 3.66-3.97, 3.97-4.13, 4.25-4.44, 4.65-5.00, 5.34-5.78, 6.94-7.07, 7.10-7.19, 7.49-7.68, 7.70-7.82, 7.81-7.90, 7.91-8.02, 8.02-8.30, 8.47-8.75。

[0761] 参考例 1 1 7

7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-8-オキソ-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボン酸

参考例 6 1 で製造した化合物の代わりに参考例 1 1 6 で製造した化合物を

用いて、参考例62→参考例63と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.02 ;

MS(ESI, Pos.) : 918 (M + H)⁺。

[0762] 実施例50

7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン - 6 - カルボキサミド } 2 トリフルオロ酢酸塩

参考例117で製造した化合物 (20mg) をDMF (0.4mL) に溶解し、DIP EA (0.038mL) とメチルアミン塩酸塩 (3.4mg)、DMTMM (18mg) を加えて10分攪拌した。反応液を逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (12mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.03 ;

MS(ESI, Pos.) : 931 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.02-1.14, 2.04-2.20, 2.41-2.48, 2.80-2.98, 3.07, 3.18-3.25, 3.27-3.33, 3.61-3.78, 3.97-4.38, 4.57-4.95, 5.36-5.74, 6.90-7.07, 7.11-7.20, 7.26-7.42, 7.43-7.57, 7.58-7.66, 7.71-8.02, 8.18-8.27, 8.27-8.64, 8.64-8.98, 9.79-9.88。

[0763] 実施例50-1~7

メチルアミン塩酸塩の代わりに対応するアミン化合物を用いて、実施例50と同様の操作を行い、反応液を濃縮してろ取することにより、または、シリカゲルカラム精製もしくは逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

[0764] 実施例50-1

7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8,

9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 8-オキソ-2- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボヒドラジド

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 932 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.95, 1.71-1.82, 2.14, 2.40-2.49, 2.71-2.83, 2.94-3.03, 3.79-3.86, 3.94-4.17, 4.34-4.46, 4.86-4.96, 5.39-5.63, 6.84-7.04, 7.07-7.14, 7.27-7.32, 7.36-7.44, 7.63, 7.70-7.87, 8.28, 8.40-8.59.

[0765] 実施例 50-2

7- (6- { [9- (4-シアノ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - N-ヒドロキシ-8-オキソ-2- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキサミド 2 塩酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.07 ;

MS(ESI, Pos.) : 933 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.05-1.15, 2.03-2.16, 2.78-2.95, 2.98-3.09, 3.14-3.22, 3.24-3.39, 3.68-4.08, 4.53-4.83, 4.90, 5.39-5.77, 6.93-7.18, 7.27-7.40, 7.48-8.04, 8.16-8.28, 8.42-8.69, 8.91-9.62, 9.85, 9.98-10.18, 10.77, 11.15.

[0766] 実施例 50-3

7- (6- { [9- (4-シアノ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9- [1- (

2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - N - (1-メチル-3-アゼチジニル) - 8-オキソ-2- {[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ} - 8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキサミド
2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.98 ;

MS(ESI, Pos.) : 986 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.97-1.14, 1.98-2.18, 2.74-2.96, 3.03-3.23, 3.64-4.09, 4.09-4.26, 4.26-4.48, 4.53-4.85, 4.85-4.98, 5.40-5.74, 6.93-7.28, 7.29-7.48, 7.48-7.74, 7.74-8.05, 8.19-8.67, 8.68-9.06, 9.24-9.54, 9.54-10.04。

[0767] 実施例50-4

7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-N-シクロプロピル-9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-8-オキソ-2- {[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキサミド
2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.08 ;

MS(ESI, Pos.) : 957 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.25-0.42, 0.42-0.55, 0.56-0.66, 1.02-1.16, 1.96-2.23, 2.78-3.01, 3.04-3.12, 3.16-3.25, 3.30-3.33, 3.65-3.87, 3.99-4.40, 4.51-5.00, 5.40-5.74, 6.90-7.26, 7.27-7.42, 7.42-7.66, 7.66-7.91, 7.91-8.04, 8.20-8.30, 8.34-8.48, 8.52-8.69, 8.69-8.99, 9.81-9.93。

[0768] 実施例50-5

7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(

2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - N' - メチル - 8-オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9-ジヒドロ - 7H-プリン - 6-カルボヒドラジド 3塩酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.09 ;

MS(ESI, Pos.) : 946 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.06-1.14, 2.02-2.22, 2.53-2.58, 2.79-2.92, 2.98-3.10, 3.15-3.25, 3.69-4.08, 4.54-4.80, 4.83-4.96, 5.34-5.76, 6.93-7.05, 7.09-7.20, 7.28-7.42, 7.47-8.05, 8.20-8.25, 8.38-8.71, 8.84-9.12, 9.34-9.57, 9.87-10.00, 10.94-11.31。

[0769] 実施例 50-6

7 - (6 - { [9 - (4-シアノ - 2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ - 7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン - 7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 8-オキソ - N - (1-ピペリジニル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9-ジヒドロ - 7H-プリン - 6-カルボキサミド 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.09 ;

MS(ESI, Pos.) : 1000 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.99-1.15, 1.15-1.33, 1.42-1.57, 2.02-2.26, 2.43-2.48, 2.54-2.58, 2.70-3.02, 3.02-3.25, 3.63-3.81, 3.96-4.06, 4.53-4.83, 4.86-4.96, 5.49-5.74, 6.89-7.24, 7.26-7.40, 7.51-7.65, 7.65-8.01, 8.16-8.27, 8.43-8.64, 8.64-8.98, 9.37-9.58, 9.84-9.96。

[0770] 実施例 50-7

7 - (6 - { [9 - (4-シアノ - 2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ - 7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン - 7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 8-オキソ - N - [(

3 S) -テトラヒドロ-3-フラニル] - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9-ジヒドロ-7 H-プリン-6-カルボキサミド 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 987 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.01-1.15, 1.52-1.72, 1.94-2.23, 2.59-2.65, 2.79-3.03, 3.03-3.11, 3.16-3.22, 3.26-3.32, 3.48-3.61, 3.61-3.82, 3.88-4.09, 4.91, 5.37-5.77, 6.89-7.07, 7.07-7.21, 7.27-7.43, 7.48-7.65, 7.65-7.91, 7.91-8.02, 8.19-8.44, 8.50-8.96, 9.84-10.03。

[0771] 実施例 5 1

7 - (6 - { [9 - (4 -シアノ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ペペリジニル] - 8-オキソ-2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9-ジヒドロ-7 H-プリン-6-カルボニトリル

参考例 1 1 7 で製造した化合物 (60 mg) を DMF (1.2 mL) に溶解し、D I P E A (0.056 mL) とアンモニア (0.019 mL、3.0 mol/L、メタノール溶液)、DMTMM (40 mg) を加えて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 7 → 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) で精製した。得られた化合物 (20 mg) を THF (0.4 mL) に溶解し、0 °C で NEt₃ (0.030 mL) と無水トリフルオロ酢酸 (0.015 mL) を加えて 30 分攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 0 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (11 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.16 ;

MS(ESI, Pos.) : 899 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.95, 1.73-1.81, 2.14, 2.38-2.48, 2.66-2.78, 2.95-3.04, 3.85-4.22, 4.31-4.43, 4.76-4.91, 5.38-5.62, 6.87-6.93, 7.11, 7.19-7.25, 7.29-7.46, 7.67, 7.84, 7.92-8.03, 8.25-8.30, 8.59-8.84。

[0772] 参考例 1 1 8

2-クロロ-7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボン酸

参考例 6 2 で製造した化合物の代わりに参考例 1 1 6 で製造した化合物 (828mg) を用いて、参考例 6 3 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (800mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.94 ;

MS(ESI, Pos.) : 777 (M + H)⁺。

[0773] 参考例 1 1 9

2-クロロ-7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキサミド

参考例 1 1 8 で製造した化合物 (800mg) を DMF (16mL) に溶解し、塩化アンモニウム (88mg) と DIPEA (0.71mL)、HATU (626mg) を加えて室温で 30 分攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 0 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (500mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.97 ;

MS(ESI, Pos.) : 776 (M + H)⁺。

[0774] 実施例 5 2

7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 8 - オキソ - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド 2 トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 1 9 で製造した化合物 (50 m g) を NMP (1.0 m L) に溶解し、[3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ボロン酸 (27 m g)、リン酸三カリウム水溶液 (0.064 m L、2 mol/L)、[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 ジクロロメタン錯体 (11 m g) を加えてマイクロウェーブ装置を用いて 1 4 0 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えてセライト (商品名) に通した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮して得られた残渣を逆相 HPLC カラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (8.3 m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 902 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.06-1.18, 1.96-2.24, 2.84-3.16, 3.48-3.68, 3.69-3.84, 3.99-4.41, 4.63-5.06, 5.39-5.76, 6.91-7.28, 7.45-7.87, 7.87-8.01, 8.16-8.28, 8.28-8.69, 8.69-8.86, 8.92-9.06。

[0775] 実施例 5 2 - 1

7 - (6 - { [9 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 8 - イル) - 9 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H -

プリン-6-カルボキサミド 2トリフルオロ酢酸塩

[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸の代わりに対応するボロン酸化合物を用いて、実施例52と同様の操作を行い、逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.99 ;

MS(ESI, Pos.) : 874 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.99-1.13, 1.92-2.17, 2.78-3.14, 3.19-3.33, 3.46-3.55, 3.58-3.82, 4.00-4.38, 4.59-4.96, 5.34-5.79, 6.84-7.25, 7.32-7.84, 7.84-8.11, 8.18-8.41, 8.44-8.67, 8.67-9.00。

[0776] 参考例1202-メチル-2-プロパニル 4-[(6-クロロ-2-メチル-3-ニトロ-4-ピリジニル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキシラート

4, 6-ジクロロ-2-メチル-3-ニトロピリジン (355mg) のTHF溶液 (7.0mL) にDIPEA (0.45mL) を加え、さらに0°Cで2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラート (360mg) のTHF溶液 (3.0mL) を加えた。反応液を室温で2日攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 3 : 2) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (380mg) を得た。

TLC : R_f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.42-1.55, 1.98-2.07, 2.68, 3.02, 3.49-3.64, 3.98-4.11, 6.61, 7.23-7.29。

[0777] 参考例1212-メチル-2-プロパニル 4-[(3-アミノ-6-クロロ-2-メチル-4-ピリジニル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキシラート

亜鉛 (670mg) と塩化アンモニウム (329mg) に水 (4.0mL) を加えた懸濁液に、参考例120で製造した化合物 (380mg) の酢酸エチル溶液 (20

mL) を加えて室温で2時間攪拌した。さらに亜鉛 (670mg) を追加して室温で1時間攪拌した後、反応液をセライト (商品名) に通して不溶物を除去し、ろ液を飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3 → 0 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (279mg) を得た。

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 7) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.35-1.45, 1.47, 1.98-2.05, 2.38, 2.81-3.02, 3.36-3.45, 3.99-4.20, 4.26, 6.40。

[0778] 参考例 1 2 2

2-メチル-2-プロパニル 4-[6-クロロ-3-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-4-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 9 3 で用いた参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 1 2 1 で製造した化合物を用いて、参考例 9 3 → 参考例 9 4 → 参考例 9 5 → 参考例 9 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.52, 1.85-1.97, 2.07-2.14, 2.20-2.38, 2.82-3.11, 3.81-4.09, 4.28-4.55, 4.76-5.07, 5.41-5.64, 6.87-7.15, 7.22-7.34, 7.38-7.48, 7.73-7.95, 8.29, 8.51-8.76。

[0779] 実施例 5 3

4-[(7-{[5-(1-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-4-メチル-2-オキソ-6-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1, 2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-イル)-2-ピリジニル]カルボニル}-5, 6, 7,

8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル) メチル] - 3-フルオロベンゾニトリル

参考例100で用いた参考例99で製造した化合物の代わりに参考例122で製造した化合物を用いて、参考例100→参考例101→実施例35と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.05 ;

MS(ESI, Pos.) : 887 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.89, 1.73-1.87, 2.01-2.15, 2.34-2.50, 2.91-3.03, 3.85-4.21, 4.21-4.37, 4.90, 5.38-5.64, 6.53, 6.70-6.76, 6.85-7.08, 7.08-7.15, 7.17-7.25, 7.25-7.34, 7.35-7.47, 7.82-7.93, 8.29, 8.53-8.73
。

[0780] 参考例123

2-メチル-2-プロパニル 4- [2-クロロ-7-(6-{ [9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} -3-ピリジニル) -6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル] -1-ペリジニルカルボキシラート

参考例53で製造した化合物の代わりに参考例72で製造した化合物 (257 mg) を用いて、参考例99と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (500 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.29 ;

MS(ESI, Pos.) : 786 (M + H)⁺。

[0781] 参考例124

2-メチル-2-プロパニル 4- {7-(6-{ [9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} -3-ピリジニル) -2- [(3-フルオロフェニル) アミノ] -6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル} -1-ピ

ペリジンカルボキシラート

参考例 1 2 3 で製造した化合物 (373m g) に DMF (3.7m L) とトルエン (3.7m L) を加えて溶解し、さらに 3-フルオロアニリン (63m g) 及び炭酸セシウム (463m g)、Xantphos (55m g)、酢酸パラジウム (11m g) を加え、窒素雰囲気下、90℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルで希釈して、インジェクト アミノ (商品名) に通した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン：酢酸エチル=3：1→1：1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (392m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.32 ;

MS(ESI, Pos.) : 861 (M + H)⁺。

[0782] 参考例 1 2 5

7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 2 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 9 - (4 - ペリジニル) - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

参考例 1 2 4 で製造した化合物 (392m g) をジクロロメタン (2.2m L) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.45m L) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (521m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.05 ;

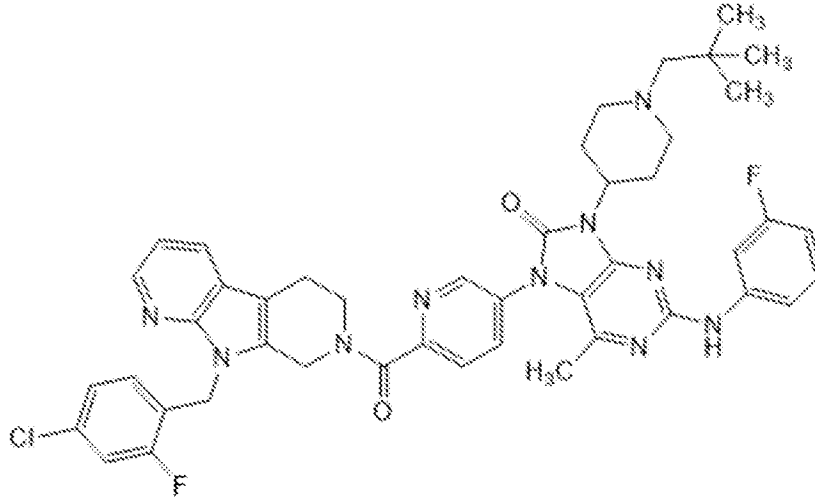
MS(ESI, Pos.) : 761 (M + H)⁺。

[0783] 実施例 5 4

7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 9 - [1 - (

2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 2 - [(3-フルオロフェニル) アミノ] - 6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

[化75]



参考例 98 で製造した化合物の代わりに参考例 125 で製造した化合物 (200mg) を用いて、実施例 34 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (160mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 831 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.93, 1.70-1.79, 2.07-2.16, 2.45, 2.70-2.84, 2.93-3.03, 3.90-4.19, 4.31-4.42, 4.86-4.94, 5.30-5.56, 6.69-6.75, 6.78-7.01, 7.06-7.16, 7.27-7.35, 7.61, 7.80-7.93, 8.30, 8.52-8.73。

[0784] 実施例 54-1~5

参考例 124 で用いた 3-フルオロアニリンの代わりに相当するアニリン化合物を、実施例 54 で用いたピバルアルデヒドの代わりに 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボアルデヒドを用いて、参考例 124 → 参考例 125 → 実施例 54 と同様の操作を行い、シリカゲル精製もしくは逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

[0785] 実施例 54-1

7 - (6 - { [9 - (4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8,

9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 2- [(2, 6-ジフルオロフェニル) アミノ] - 6-メチル-9- (1- { [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} - 4-ピペリジニル) - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.07 ;

MS(ESI, Pos.) : 901 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.03-1.37, 1.69-2.04, 2.04-2.23, 2.65-2.91, 3.12-3.33, 3.61-3.82, 3.98-4.07, 4.33-4.58, 4.63-4.97, 5.24-5.66, 6.84-6.98, 7.06-7.36, 7.48-7.55, 7.72-7.89, 7.90-8.00, 8.04-8.17, 8.17-8.27, 8.31-8.47, 8.50-8.63, 8.66-8.87, 9.41-9.53。

[0786] 実施例 5 4 - 2

7- (6- { [9- (4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 2- [(2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] - 6-メチル-9- (1- { [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} - 4-ピペリジニル) - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.13 ;

MS(ESI, Pos.) : 901 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.07-1.30, 1.91-2.05, 2.06-2.22, 2.66-2.93, 3.13-3.29, 3.60-3.79, 3.94-4.06, 4.38-4.68, 4.68-4.95, 5.21-5.69, 6.81-7.00, 7.09-7.19, 7.19-7.41, 7.48-7.56, 7.76-8.06, 8.07-8.20, 8.20-8.27, 8.59-8.97, 9.41-9.61。

[0787] 実施例 5 4 - 3

7- (6- { [9- (4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 2- [(3,

4-ジフルオロフェニル) アミノ] - 6-メチル-9-(1-{[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} - 4-ピペリジニル) - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.12 ;

MS(ESI, Pos.) : 901 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.07-1.41, 1.93-2.06, 2.06-2.26, 2.74-2.93, 3.14-3.29, 3.65-3.79, 4.00-4.09, 4.48-4.65, 4.70-4.95, 5.24-5.66, 6.86-7.00, 7.08-7.25, 7.25-7.38, 7.42-7.55, 7.75-8.01, 8.06-8.19, 8.20-8.27, 8.54-8.88, 9.40-9.61, 9.61-9.74。

[0788] 実施例 5 4 - 4

7-(6-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 2-{[3-(ジフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 6-メチル-9-(1-{[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} - 4-ピペリジニル) - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.14 ;

MS(ESI, Pos.) : 931 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.06-1.35, 1.92-2.07, 2.09-2.27, 2.74-2.94, 3.11-3.23, 3.65-4.10, 4.50-4.66, 4.66-4.96, 5.26-5.66, 6.70-6.76, 6.83-7.00, 7.05-7.27, 7.27-7.38, 7.47-7.62, 7.71-7.79, 7.79-8.00, 8.04-8.20, 8.20-8.27, 8.57-8.86, 9.47-9.63, 9.63-9.72。

[0789] 実施例 5 4 - 5

7-(6-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 6-メチル-2-{[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 9-(1-{[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} - 4-ピペリジニル) - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

ル) - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.18 ;

MS(ESI, Pos.) : 949 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.09-1.32, 1.91-2.02, 2.03-2.21, 2.69-2.92, 3.15-3.34, 3.63-3.80, 3.99-4.41, 4.45-4.62, 4.67-4.95, 5.25-5.60, 6.82-7.54, 7.76-8.00, 8.03-8.20, 8.20-8.28, 8.43-8.57, 8.57-8.87, 9.34-9.61

。

[0790] 実施例 5 4 - 6 ~ 7

参考例 1 2 4 で用いた 3-フルオロアニリンの代わりに相当するアニリン化合物を用いて、参考例 1 2 4 → 参考例 1 2 5 → 実施例 5 4 と同様の操作を行い、シリカゲル精製もしくは逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

[0791] 実施例 5 4 - 6

7 - (6 - { [9 - (4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 2 - [(3, 5-ジフルオロフェニル) アミノ] - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ペリジニル] - 6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.18 ;

MS(ESI, Pos.) : 849 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.91, 1.69-1.81, 2.07-2.16, 2.45, 2.68-2.81, 2.93-3.04, 3.89-4.19, 4.31-4.42, 4.85-4.94, 5.30-5.57, 6.46, 6.82, 6.93-6.96, 6.98, 7.07-7.16, 7.27-7.32, 7.81-7.92, 8.29-8.33, 8.51-8.72。

[0792] 実施例 5 4 - 7

7 - (6 - { [9 - (4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 2 - { [2-

7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 2 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 9 - (1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル } - 4 - ピペリジニル) - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.09 ;

MS(ESI, Pos.) : 879 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.96-1.15, 1.92-2.11, 2.80-3.01, 3.01-3.18, 3.64-3.83, 3.96-4.39, 4.52-4.69, 4.69-4.94, 5.14-5.65, 6.85-7.01, 7.03-7.41, 7.50-7.59, 7.74-8.04, 8.05-8.30, 8.55-8.75, 8.77-8.91。

[0793] 実施例 5 5

7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 2 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 9 - (1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル } - 4 - ピペリジニル) - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 1 0 で製造した化合物の代わりに参考例 1 2 5 で製造した化合物 (20 m g) を用いて、実施例 4 5 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (9.3 m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.24 ;

MS(ESI, Pos.) : 897 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.10-1.31, 1.31-1.38, 1.93-2.06, 2.41-2.49, 2.79-2.93, 3.70-3.79, 4.01-4.08, 4.32-4.70, 4.70-4.95, 5.25-5.62, 6.63-6.78, 6.83-6.98, 7.10-7.28, 7.44-7.59, 7.59-7.72, 7.75-7.90, 7.90-7.99, 8.08-8.20, 8.20-8.29, 8.57-8.88, 9.67-9.77。

[0794] 実施例 5 5 - 1

7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 6 - メチル -

2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 9 - (1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルボニル } - 4 - ピペリジニル) - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 2 4 で用いた 3 - フルオロアニリンの代わりに 4 - (トリフルオロメトキシ) アニリンを用いて、参考例 1 2 4 → 参考例 1 2 5 → 実施例 5 5 と同様の操作を行い、逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.42 ;

MS(ESI, Pos.) : 963 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.04-1.28, 1.30-1.39, 1.88-2.07, 2.83-2.90, 3.68-4.09, 4.30-4.68, 4.68-4.96, 5.25-5.63, 6.82-7.01, 7.07-7.28, 7.28-7.57, 7.75-8.02, 8.05-8.28, 8.53-8.87, 9.66-9.81。

[0795] 実施例 5 6

7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 2 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 9 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 4 - ピペリジニル] - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン 2 トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 2 5 で製造した化合物 (25 mg) を DMF (0.25 mL) に溶解し、2, 2, 2 - トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (7.6 mg) と DIPEA (0.017 mL) を加えて、45 °C で 5 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (6.5 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.26 ;

MS(ESI, Pos.) : 843 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.77-1.86, 1.93-2.07, 2.59-2.71, 2.81-2.94, 3.0

4-3.19, 3.25-3.33, 3.70-4.11, 4.26, 4.67-4.95, 5.25-5.63, 6.66-6.75, 6.82-7.00, 7.09-7.37, 7.46-7.67, 7.73-7.99, 8.04-8.29, 8.58-8.88, 9.63-9.79。

[0796] 参考例 1 2 6

2-クロロ-7-(6-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ペペリジニル]-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 100 で用いた参考例 99 で製造した化合物の代わりに参考例 123 で製造した化合物を用いて、参考例 100 → 参考例 101 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.05 ;

MS(ESI, Pos.) : 756 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.85-0.95, 1.67-1.78, 2.11-2.18, 2.45, 2.65-2.79, 2.93-3.00, 3.87-4.19, 4.37-4.53, 4.83-4.96, 5.30-5.56, 6.80-7.01, 7.06-7.16, 7.79-7.94, 8.26-8.33, 8.48-8.72。

[0797] 実施例 5 7

(2R)-1-{7-(6-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ペペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル}-2-ピロリジンカルボキサミド 2トリフルオロ酢酸塩

参考例 126 で製造した化合物 (15mg) と (2R)-ピロリジン-2-カルボキサミド (23mg) に DMSO (0.30mL) を加え、さらにフッ化セシウム (7.5mg) と DIPEA (0.051mL) を加えて 100℃ で 18 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、逆相 HPLC カラム精製することにより、以

下の物性値を有する標題化合物 (16 mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.99 ;

MS(ESI, Pos.) : 834 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.04-1.19, 1.84-2.05, 2.77-2.93, 3.04-3.19, 3.65-3.82, 3.95-4.09, 4.33-4.44, 4.48-4.65, 4.64-4.96, 5.27-5.65, 7.00, 7.08-7.17, 7.17-7.38, 7.48-7.58, 7.62-7.89, 7.90-8.00, 8.00-8.17, 8.18-8.31, 8.49-8.83。

[0798] 実施例 5 7 - 1 ~ 5

参考例 1 2 6 で用いたピバルアルデヒドの代わりに 1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパンカルボアルデヒドを、実施例 5 7 で用いた (2 R) - ピロリジン - 2 - カルボキサミドの代わりに対応するアミン化合物を用いて、参考例 1 2 6 → 実施例 5 7 と同様の操作を行い、シリカゲル精製もしくは逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

[0799] 実施例 5 7 - 1

7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 6 - メチル - 9 - (1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル } - 4 - ペリジニル) - 2 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.99 ;

MS(ESI, Pos.) : 885 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.68, 0.96-1.06, 1.72-1.83, 1.97-2.03, 2.09-2.22, 2.42-2.54, 2.58-2.64, 2.67-2.81, 2.94-3.00, 3.06-3.15, 3.71, 3.90-4.17, 4.27-4.41, 4.85-4.92, 5.13, 5.31-5.56, 6.77-7.02, 7.05-7.15, 7.81-7.91, 8.30, 8.50-8.71。

[0800] 実施例 5 7 - 2

7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 2 - { [(2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メチル] アミノ } - 6 - メチル - 9 - (1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル } - 4 - ペペリジニル) - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.00 ;

MS(ESI, Pos.) : 879 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.69, 0.95-1.07, 1.13-1.22, 1.43-1.52, 1.71-1.82, 1.97-2.03, 2.11-2.21, 2.57-2.66, 2.68-2.85, 2.93-3.01, 3.05-3.15, 3.33-3.43, 3.68-3.83, 3.89-4.17, 4.29-4.42, 4.85-4.93, 5.14, 5.28-5.56, 6.77-7.00, 7.06-7.16, 7.81-7.90, 8.28-8.32, 8.51-8.72。

[0801] 実施例 5 7 - 3

7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } - 3 - ピリジニル) - 6 - メチル - 2 - (1 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノン - 7 - イル) - 9 - (1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル } - 4 - ペペリジニル) - 7, 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.97 ;

MS(ESI, Pos.) : 899 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.68, 0.96-1.03, 1.67-1.78, 1.93-2.08, 2.12-2.24, 2.63, 2.75-2.92, 2.93-3.03, 3.02-3.11, 3.49, 3.66-3.80, 3.87-4.17, 4.27-4.39, 4.84-4.92, 5.29-5.56, 6.76-7.00, 7.06-7.15, 7.81-7.88, 8.28-8.32, 8.53-8.70。

[0802] 実施例 5 7 - 4

7 - (6 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 -

b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 6-メチル-
2- [4- (トリフルオロメトキシ) - 1-ピペリジニル] - 9- (1- {
[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} - 4-ピペリジニ
ル) - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 941 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.08-1.32, 1.60-1.72, 1.74-1.80, 1.86-1.96, 1.97-2.18, 2.72-2.91, 3.27-3.29, 3.56-3.82, 3.97-4.40, 4.46-4.61, 4.68-4.93, 5.25-5.61, 6.80-7.38, 7.47-7.55, 7.72-8.00, 8.00-8.13, 8.20-8.26, 8.28-8.46, 8.48-8.86, 9.43-9.58。

[0803] 実施例 5 7 - 5

7- (6- { [9- (4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-
b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 2- [シクロ
ペンチル (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] - 6-メチル-9-
- (1- { [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} - 4-
ピペリジニル) - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.07 ;

MS(ESI, Pos.) : 943 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.68, 0.97-1.05, 1.24-1.26, 1.36-1.48, 1.51-1.89, 1.91-2.04, 2.11-2.22, 2.56-2.66, 2.70-2.86, 2.92-3.00, 3.04-3.14, 3.54-3.69, 3.86-4.22, 4.24-4.43, 4.80-4.95, 5.28-5.58, 6.78-7.00, 7.05-7.16, 7.81-7.94, 8.28-8.32, 8.49-8.71。

[0804] 実施例 5 8

[{7- (6- { [9- (4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-
3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9- [1-
- (2, 2-ジメチルプロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-8-

オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} (メチル) アミノ] 酢酸 2トリフルオロ酢酸塩

参考例126で製造した化合物(15mg)と2-(メチルアミノ)酢酸(23mg)にDMSO(0.30mL)を加え、さらにフッ化セシウム(7.5mg)と炭酸セシウム(65mg)を加えて100℃で18時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(21mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.00 ;

MS(ESI, Pos.) : 809 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.98-1.16, 1.75-2.08, 2.81-2.96, 3.01-3.09, 3.16-3.25, 3.25-3.33, 3.63-3.78, 4.01-4.07, 4.27-4.38, 4.65-4.96, 5.27-5.61, 6.53-6.61, 6.82-6.92, 6.92-6.99, 7.06-7.19, 7.20-7.39, 7.45-7.55, 7.72-7.88, 7.88-8.01, 8.02-8.19, 8.19-8.27, 8.30-8.45, 8.50-8.60, 8.68-8.86, 8.88。

[0805] 実施例58-1

3-{[7-(6-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピロド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-6-メチル-8-オキソ-9-(1-{[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル}-4-ペリジニル)-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル]} (シクロヘキシル) アミノ} プロパン酸

参考例126で用いたピバルアルデヒドの代わりに1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボアルデヒドを用いて、実施例58で用いた2-(メチルアミノ)酢酸の代わりに3-(シクロヘキシルアミノ)プロパン酸を用いて、参考例126→実施例58と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.09 ;

MS(ESI, Pos.) : 943 (M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.10-1.41, 1.45-1.58, 1.58-1.72, 1.77-1.84, 1.85-1.97, 2.04-2.24, 2.74-2.94, 3.17-3.27, 3.58-3.80, 3.96-4.39, 4.39-4.61, 4.65-4.95, 5.27-5.63, 6.84-6.99, 6.99-7.26, 7.29-7.33, 7.48-7.54, 7.72-7.88, 7.91-7.98, 8.02-8.15, 8.20-8.29, 8.51-8.82, 9.21-9.40。

[0806] 参考例 1 2 7

2-メチル-2-プロパニル (3-エキソ) - 3 - [2-クロロ-7-(6-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル] - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート

参考例 3 で用いた 2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジニルカルボキシラートの代わりに 2-メチル-2-プロパニル (3-エキソ) - 3-アミノ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラートを用いて、参考例 3 → 参考例 9 3 → 参考例 9 4 → 参考例 9 5 → 参考例 1 2 3 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.33 ;

MS(ESI, Pos.) : 812 (M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.54-1.57, 1.69-1.74, 1.82-1.94, 2.07-2.17, 2.75-2.85, 2.93-3.02, 3.89-4.17, 4.28-4.38, 4.38-4.49, 4.83-5.04, 5.32-5.56, 6.79-7.02, 7.05-7.16, 7.81-7.95, 8.31, 8.46-8.73。

[0807] 参考例 1 2 8

2-メチル-2-プロパニル (3-エキソ) - 3 - {7-(6-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 2 - [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル} - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシ

ラート

参考例 1 2 7 で製造した化合物 (200 m g) と 2, 2-ジメチル-1-プロパンアミン (214 m g) に DMSO (4.0 m L) を加え、さらにフッ化セシウム (93 m g) と DIPEA (0.43 m L) を加えて 100 °C で 18 時間攪拌した。反応液を室温に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 → 1 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (200 m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.24 ;

MS(ESI, Pos.) : 863 (M + H)⁺。

[0808] 実施例 5 9

7-(6-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-2-[(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ]-6-メチル-9-[(3-エキソ)-8-{[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル}-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル]-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例 9 8 で用いた参考例 9 7 で製造した化合物の代わりに参考例 1 2 8 で製造した化合物を、実施例 3 4 で使用したピバルアルデヒドの代わりに 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボアルデヒドを用いて、参考例 9 8 → 実施例 3 4 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 885 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.01, 1.29-1.38, 1.93-2.08, 2.08-2.27, 2.47-2.57, 2.96-3.07, 3.13-3.30, 3.40-3.51, 3.93-4.21, 4.35, 4.86-4.99, 5.42-5

.65, 6.85-7.16, 7.28-7.33, 7.83-7.89, 7.97, 8.06-8.12, 8.42-8.67, 9.66-9.92。

[0809] 参考例 129

2-クロロ-7-(6-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ペペリジニル]-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

参考例99で用いた参考例53で製造した化合物の代わりに参考例2で製造した化合物を用いて、参考例99→参考例100→参考例101と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.01 ;

MS(ESI, Pos.) : 740 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.87-0.93, 1.66-1.76, 2.10-2.19, 2.41-2.50, 2.65-2.78, 2.91-3.01, 3.87-4.21, 4.38-4.48, 4.85-4.96, 5.28-5.56, 6.62-7.16, 7.81-7.95, 8.31, 8.54-8.72。

[0810] 実施例 60

7-(6-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ペペリジニル]-2-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-1-アゼジチニル]-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

参考例126で製造した化合物の代わりに参考例129で製造した化合物 (15mg) を、(2R)-ピロリジン-2-カルボキサミドの代わりに3-(トリフルオロメチル)-3-アゼチジノール塩酸塩 (4mg) を用いて、実施例57と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (21mg) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.00 ;

MS(ESI, Pos.) : 845 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.09, 1.87-2.07, 2.83-3.10, 3.22-3.34, 3.62-3.77, 3.97-4.14, 4.22-4.34, 4.47-4.93, 5.25-5.65, 6.86-7.08, 7.08-7.28, 7.29-7.36, 7.35-7.53, 7.74-8.02, 8.16, 8.20-8.29, 8.32-8.38, 8.50-8.59, 8.64-8.86, 8.86-8.99。

[0811] 実施例 60-1

7-(6-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-2-[4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジニル]-6-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2トリフルオロ酢酸塩

3-(トリフルオロメチル)-3-アゼチジノール塩酸塩の代わりに4-(トリフルオロメチル)-4-ピペリジノールを用いて、実施例60と同様の操作を行い、逆相HPLCカラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.03 ;

MS(ESI, Pos.) : 873 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.03-1.12, 1.58-1.80, 1.86-2.06, 2.82-3.07, 3.09-3.21, 3.23-3.35, 3.61-3.77, 4.00-4.07, 4.56-4.70, 4.85, 5.24-5.64, 6.08-6.19, 6.96-7.21, 7.27-7.36, 7.75-8.00, 8.05-8.17, 8.19-8.31, 8.62-8.84, 8.87-9.03。

[0812] 参考例 130

2-メチル-2-プロパニル 9-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキシラート

1-(ブromoメチル)-2,4-ジフルオロベンゼンの代わりに1-(ブ

ロモメチル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロベンゼンを用いて、参考例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.47, 2.79, 3.68-3.80, 4.54, 5.46, 6.22-6.68, 6.77, 6.84-7.12, 7.80, 8.28。

[0813] 参考例 1 3 1

9 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロベンジル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 2 塩酸塩

参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 1 3 0 で製造した化合物を用いて、参考例 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 2.98, 3.45, 4.37, 5.51, 6.94, 7.01-7.10, 7.12-7.49, 8.00, 8.28, 9.77。

[0814] 実施例 6 1

7 - [6 - ({ 9 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル } カルボニル) - 3 - ピリジニル] - 2 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 9 - (1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル } - 4 - ピペリジニル) - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オン

参考例 1 2 3 で用いた参考例 7 2 で製造した化合物の代わりに参考例 1 3 1 で製造した化合物を、実施例 5 4 で用いたピバルアルデヒドの代わりに 1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパンカルボアルデヒドを用いて、参考例 1 2 3 → 参考例 1 2 4 → 参考例 1 2 5 → 実施例 5 4 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 915 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.73, 0.97-1.08, 1.75-1.87, 2.06-2.12, 2.17, 2.64, 2.70-2.83, 2.93-3.02, 3.10-3.18, 3.90-4.20, 4.33-4.43, 4.90-4.97, 5.28-5.57, 6.24-6.70, 6.70-6.79, 6.87-7.14, 7.27-7.33, 7.61, 7.81-7.92, 8.31, 8.58-8.72。

[0815] 参考例 1 3 2

2-メチル-2-プロパニル 9-(4-クロロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシラート

1-(ブロモメチル)-2, 4-ジフルオロベンゼンの代わりに1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼンを用いて、参考例1と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.36-1.57, 2.79, 3.72, 4.47, 5.41, 7.04-7.11, 7.80, 8.29。

[0816] 参考例 1 3 3

9-(4-クロロベンジル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン 2塩酸塩

参考例1で製造した化合物の代わりに参考例132で製造した化合物を用いて、参考例2と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.97, 3.40-3.48, 4.32, 5.49, 7.15-7.21, 7.38, 8.00, 8.29, 9.67。

[0817] 参考例 1 3 4

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-[(3-アミノ-6-ブロモ-2-ピラジニル) アミノ]-1-ピペリジンカルボキシラート

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラート (5.9g) と3, 5-ジブロモ-2-ピラジニンアミン (5.0g

) に NMP (5.0 mL) と NEt_3 (4.1 mL) を加えて、120°C で 16 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して以下の物性値を有する標題化合物 (4.7 g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.97 ;

MS(ESI, Pos.) : 372 (M + H)⁺。

[0818] 参考例 135

2-メチル-2-プロパニル (3S) - 3 - [6-ブromo-3 - (6 - { [9 - (4-クロロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-1-イル] - 1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 13 で用いた参考例 12 で製造した化合物の代わりに参考例 134 で製造した化合物を、参考例 14 で用いたメチル 4-ヨードベンゾアートの代わりにメチル 5-ブromo-2-ピリジンカルボキシラートを、参考例 16 で用いた参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例 133 で製造した化合物を用いて、参考例 13 → 参考例 14 → 参考例 15 → 参考例 16 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.36 ;

MS(ESI, Pos.) : 798 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.48, 1.57-1.78, 1.81-1.98, 2.43-2.64, 2.71-2.88, 2.92-3.03, 3.57-3.77, 3.89-4.35, 4.46-4.60, 4.69-4.90, 5.27-5.54, 6.91, 7.02-7.17, 7.17-7.35, 7.71-7.96, 8.12, 8.22-8.42, 8.92-9.24。

[0819] 実施例 62

5-アニリノ-1 - (6 - { [9 - (4-クロロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 3 - [(3S

)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ピペリジニル]-1,3-ジ
ヒドロ-2H-イミダゾ [4,5-b]ピラジン-2-オン

参考例8で用いた参考例7で製造した化合物の代わりに参考例135で製造した化合物を用いて、参考例8→参考例9→実施例1と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.12 ;

MS(ESI, Pos.) : 781 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 0.87-0.91, 1.73-1.85, 1.89-1.99, 2.09-2.22, 2.32-2.48, 2.80-2.89, 2.90-3.01, 3.20, 3.90-4.16, 4.63-4.75, 4.76-4.87, 5.27-5.51, 6.43, 6.93, 7.06-7.13, 7.23-7.27, 7.34-7.47, 7.66-7.71, 7.75-7.87, 8.28-8.32, 8.43, 9.14-9.28。

[0820] 参考例136

2-メチル-2-プロパニル 4-[(3-アミノ-6-ブromo-2-ピラ
ジニル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシラート

2-メチル-2-プロパニル (3S)-3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートの代わりに2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラート (4.8g) を用いて、参考例134と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (1.5g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 0.97 ;

MS(ESI, Pos.) : 372 (M + H)⁺。

[0821] 参考例137

2-メチル-2-プロパニル 4-[6-ブromo-3-(6-{ [9-(2
,4-ジフルオロベンジル) -5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリ
ド [4',3':4,5]ピロロ [2,3-b]ピリジン-7-イル]カル
ボニル} -3-ピリジニル) -2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミ
ダゾ [4,5-b]ピラジン-1-イル] -1-ピペリジンカルボキシラ
ート

参考例13で用いた参考例12で製造した化合物の代わりに参考例136

で製造した化合物を、参考例 1 4 で用いたメチル 4-ヨードベンゾアートの代わりにメチル 5-ブロモ-2-ピリジンカルボキシラートを用いて、参考例 1 3 → 参考例 1 4 → 参考例 1 5 → 参考例 1 6 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.31 ;

MS(ESI, Pos.) : 800 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.52, 1.81-1.93, 2.53-2.67, 2.82-2.93, 2.92-3.01, 3.89-4.17, 4.25-4.45, 4.54-4.67, 4.85-4.94, 5.29-5.56, 6.60-6.98, 7.10, 7.78-7.92, 8.08-8.13, 8.27-8.35, 9.04-9.20。

[0822] 参考例 1 3 8

5-ブロモ-1-(6-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ペペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 1 3 7 で製造した化合物を用いて、参考例 8 → 参考例 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS(ESI, Pos.) : 770 (M + H)⁺。

[0823] 実施例 6 3

1-(6-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ペペリジニル]-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン

参考例 1 3 8 で製造した化合物 (35 mg) を DME (0.35 mL) に溶解し、フェニルボロン酸 (28 mg) 及びリン酸三カリウム水溶液 (0.045 mL、2m

ol/L)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(3.7mg)を加えてマイクロウェーブ装置を用いて140°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチルで希釈し、セライト(商品名)に通して不溶物を除去した。ろ液を酢酸エチルで抽出して水で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシアNH(商品名)、ヘキサン:酢酸エチル=7:3→1:4)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(30mg)を得た。

LC-MS (A) 保持時間(分): 1.12;

MS(ESI, Pos.): 768 (M + H)⁺;

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0.94, 1.75-1.86, 2.19, 2.47-2.58, 2.83-2.95, 2.95-3.03, 3.87-4.21, 4.47-4.62, 4.88-4.94, 5.27-5.59, 6.62-7.01, 7.05-7.14, 7.44-7.55, 7.75-7.96, 8.03-8.08, 8.29-8.32, 8.43-8.50, 9.18-9.34。

[0824] 参考例139

2-メチル-2-プロパニル(3S)-3-[6-ブromo-3-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例12で製造した化合物の代わりに参考例134で製造した化合物を用いて、参考例13→参考例14→参考例15→参考例16と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間(分): 1.35;

MS(ESI, Pos.): 800 (M + H)⁺;

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.47, 1.60-1.76, 1.79-1.92, 1.98-2.09, 2.43-2.62, 2.72-2.91, 3.58-3.72, 3.72-4.10, 4.17-4.31, 4.45-4.92, 5.24-5.57, 6.

62-6.87, 6.88-6.98, 7.05-7.12, 7.40-7.68, 7.75-7.91, 8.07, 8.30。

[0825] 実施例 6 4

1 - (4 - { [9 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 3 - [(3 S) - 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 - ピペリジニル] - 5 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オン 2 トリフルオロ酢酸塩

参考例 8 で用いた参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 1 3 9 で製造した化合物を、実施例 1 で用いたアニリンの代わりに 3 - フルオロアニリンを用いて、参考例 8 → 参考例 9 → 実施例 1 と同様の操作を行い、逆相 HPLC カラム精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 800 (M + H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.08, 2.03-2.22, 2.41-2.49, 2.90, 2.96-3.07, 3.08-3.23, 3.63-3.83, 3.82-3.91, 3.95-4.08, 4.57-4.90, 4.94-5.11, 5.23-5.64, 6.71-6.80, 6.86-7.43, 7.47-7.79, 7.80-7.97, 8.20-8.30, 8.76-8.95, 9.64。

[0826] 実施例 6 4 - 1

5 - アニリノ - 1 - (4 - { [9 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル } フェニル) - 3 - [(3 S) - 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オン

3 - フルオロアニリンの代わりにアニリンを用いて、実施例 6 4 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.11 ;

MS(ESI, Pos.) : 782 (M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.89, 1.74-1.82, 1.88-1.97, 2.09-2.22, 2.32-2.48, 2.79-2.97, 3.20, 3.71-4.12, 4.55-4.93, 5.25-5.59, 6.40, 6.68-6.79, 6.79-7.00, 7.03-7.12, 7.31-7.39, 7.42-7.58, 7.62, 7.68, 7.79-7.85, 7.96, 8.31。

[0827] 参考例 140

2-メチル-2-プロパニル 4-[6-ブromo-3-(4-{[9-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 12 で製造した化合物の代わりに参考例 136 で製造した化合物を用いて、参考例 13 → 参考例 14 → 参考例 15 → 参考例 16 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.32 ;

MS(ESI, Pos.) : 799 (M + H)⁺。

[0828] 実施例 65

5-アニリノ-1-(4-{[9-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-3-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-オン

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 140 で製造した化合物を用いて、参考例 8 → 参考例 9 → 実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.10 ;

MS(ESI, Pos.) : 782 (M + H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.94, 1.73-1.82, 2.15, 2.42-2.50, 2.70-3.05, 3.72-4.15, 4.36-4.49, 4.56-4.92, 5.21-5.55, 6.41, 6.67-6.78, 6.79-6.88,

6.88-6.97, 7.05, 7.10, 7.37, 7.48, 7.59-7.70, 7.82, 7.91-8.00, 8.31。

[0829] 参考例 1 4 1

2-メチル-2-プロパニル 4-(2-クロロ-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル) -1-ピペリジンカルボキシラート

2, 4-ジクロロ-6-メチル-5-ニトロピリミジン及び1-(2, 4-ジメトキシフェニル)メタンアミンの代わりに、2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン及び2-メチル-2-プロパニル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラートを用いて、参考例 1 1→参考例 1 2→参考例 1 3と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.00 ;

MS(ESI, Pos.) : 354 (M + H)⁺。

[0830] 参考例 1 4 2

2-メチル-2-プロパニル 4-{2-クロロ-7-[トランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル]-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル} -1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 1 4 1 で製造した化合物 (200m g) とメチル シス-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルボキシラート (134m g) をトルエン (2m L) に懸濁させ、(トリブチルホスホラニリデン) アセトニトリル (204m g) を加えて 100℃で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルで希釈して、析出物をろ取した。ろ液をインジェクト アミノ (商品名) に通した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリシア NH (商品名)、ヘキサン:酢酸エチル=3:2→2:3) で精製した。得られた残渣と先に得られたろ取物を合わせて酢酸エチルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (83m g) を得た。

LC-MS (A) 保持時間 (分) : 1.21 ;

MS(ESI, Pos.) : 494 (M + H)⁺。

[0831] 参考例 1 4 3

2-メチル-2-プロパニル 4-[2-クロロ-7-(トランス-4-{

[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}シクロヘキシル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ペペリジンカルボキシラート

参考例5で製造した化合物の代わりに参考例142(80mg)で製造した化合物を用いて、参考例6→参考例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(20mg)を得た。

LC-MS(A) 保持時間(分): 1.28;

MS(ESI, Pos.): 761 (M+H)⁺。

[0832] 実施例66

2-メチル-2-プロパニル 4-[2-アニリノ-7-(トランス-4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}シクロヘキシル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ペペリジンカルボキシラート

参考例9で製造した化合物の代わりに参考例143(17mg)で製造した化合物を用いて、実施例1同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(4.3mg)を得た。

LC-MS(A) 保持時間(分): 1.22;

MS(ESI, Pos.): 818 (M+H)⁺;

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.23-1.40, 1.45-1.54, 1.70-1.93, 1.93-2.15, 2.46-2.75, 2.76-2.99, 3.78-4.01, 4.14-4.56, 4.63-4.76, 5.41-5.59, 6.65-6.88, 6.88-6.98, 6.98-7.06, 7.06-7.21, 7.28-7.41, 7.56-7.67, 7.77-7.87, 7.99-8.08, 8.26-8.37。

[0833] [薬理実施例]

生物学的実施例1: ヒトリコンビナントDGK α およびDGK ζ に対する阻害作用の評価

被験化合物によるヒトリコンビナントDGK α (カルナバイオ社、12-401-20N

) 阻害作用を以下の方法で測定した。ADP産生量の検出には、ADP-Glo™ Kinase Assay (Promega社) を使用した。被験化合物は10mMになるようにDMSOで溶解し、DMSOで段階希釈した。384ウェルプレート (Greiner Bio-one社) へ、化合物のDMSO溶液30nLを添加した (酵素反応時のDMSO濃度は1%)。そこへ、50mM MOPS(pH 7.2)、0.75mMジオキシトレイトール (DTT)、0.0075% Triton (登録商標) X-100、5mM MgCl₂、100 μM ATP、ミセル化した基質 (0.81mM 1-2-dioleoyl-sn-glycerol、6.4mM 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine、1 μM CaCl₂、50mM octyl β-D-Glucopyranoside) を含む反応液と最後にDGK α (2nM) を添加して、室温で2時間反応させた (反応液量は3 μL/well)。その後、ADP-Glo Reagentを3 μL添加し、室温で40分間置いたのちにKinase Detection Reagentを6 μL添加し、室温で15分間静置した。ルミネセンスの測定にはViewLux (PerkinElmer社) を用いた。IC₅₀値 (50%阻害濃度) は、化合物非添加 (DMSOのみ) のwellのルミネセンス値を0%阻害、酵素非添加かつ化合物非添加のwellのルミネセンス値を100%阻害として、4 Parameter Logistic Model (XLfit、IDBS社) を用いて算出した。

[0834] 被験化合物によるヒトリコンビナントDGK ζ (カルナバイオ社、12-410-20N) 阻害作用も上記DGK αの方法に準じた。ただしATP濃度は50 μM、DGK ζ濃度は0.6nMとした。

[0835] 各実施例において示される本発明化合物のIC₅₀値を表1-1および1-2に示す。

[0836]

[表1-1]

(表1-1)

実施例番号	DGK α 阻害活性 ($\mu\text{mol/L}$)	DGK ζ 阻害活性 ($\mu\text{mol/L}$)
2	1.6	0.2
6	5.3	0.4
7	4.2	7.1
9	2.6	3.2
10	1.0	2.4
12	0.4	0.2
13	4.7	0.4
14	7.9	0.5
16	8.1	0.8
17	0.1	0.3
18	0.1	1.6
21	3.9	0.3
22	1.3	4.0
23	0.4	1.3
24	0.2	0.1
25	0.2	9.4
27	0.5	0.1
27-1	0.8	0.1
28	0.3	0.1
31	6.1	10.7

[0837]

[表1-2]

(表1-2)

実施例番号	DGK α 阻害活性 ($\mu\text{mol/L}$)	DGK γ 阻害活性 ($\mu\text{mol/L}$)
34	0.8	0.2
35	0.8	0.2
35-1	0.8	0.6
35-7	0.6	0.1
36	1.4	6.2
37	1.1	0.4
37-3	0.7	0.2
39	1.5	0.8
43	0.6	0.4
45	0.8	0.1
47	0.9	0.1
48	1.4	0.2
53	0.6	0.2
54	1.9	0.2
58	15.7	2.3
59	0.2	0.2
63	3.6	0.3
64	5.9	0.5

[0838] [結果]

本発明化合物は、上記酵素阻害活性の評価において強力なDGK α および/または γ 阻害活性を示した。

[0839] 生物学的実施例2：ヒトT細胞性白血病細胞株Jurkat細胞におけるIL-2産生作用の評価

Jurkat細胞をT細胞受容体(TCR)刺激(抗CD3抗体刺激)した際のIL-2産生能に対する被験物質の作用を評価した。

[0840] 抗ヒトCD3抗体(BioLegend)10 $\mu\text{g/mL}$ を100 μL ずつ96穴プレートに添加し、4 $^{\circ}\text{C}$ で一晩静置し、抗ヒトCD3抗体コートプレートを準備した。実験使用前に抗ヒトCD3抗体溶液を除去し、リン酸緩衝液(PBS)で一回洗浄後にJurkat

培養培地（10%FBS, 100 units/mLペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシンを添加したRPMI培地）を添加して37°Cで1時間以上ブロッキングした。Jurkat細胞と化合物を37°Cで1時間プレインキュベーションした。ブロッキングした抗ヒトCD3抗体コートプレートのJurkat培養培地を除去し、プレインキュベーション後の細胞懸濁液を（細胞数 1.8×10^5 cells/200 μ L/well）添加した。37°C, 5%CO₂, 95%Air条件下で18~24時間インキュベーションした後、培養上清を回収し、Human IL-2 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems) 若しくはLumit Immunoassay Cellular System human IL-2 Kit (Promega) を用いてIL-2濃度を測定した。媒体対照群としてDMSO、陽性対照群としてD GK α および/または阻害剤である2-メチル-2-プロパニル 3-[2-アニリノ-7-(4-{[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]-1-ピペリジンカルボキシラート（実施例1-1に記載の化合物）を各プレートに設定した。陽性対照群及び媒体対照群のIL-2濃度をそれぞれ100%及び0%としてEC₅₀値（ μ mol/L）を算出した。

[0841] 各実施例において示される本発明化合物のEC₅₀値を表2に示す。

[0842]

[表2]

(表2)

実施例番号	EC ₅₀ 値 (μmol/L)
17	0.003
23	0.1
27	0.02
27-1	0.02
34	0.02
35	0.009
35-1	0.007
35-7	0.02
37	0.1
37-3	0.03
47	0.03
54	0.01

[0843] [結果]

本発明化合物は、上記抗腫瘍作用の評価において強力なT細胞の活性化作用を示した。

[0844] 生物学的実施例3：マウス大腸癌細胞株MC38皮下担癌モデルにおける抗腫瘍作用の評価

C57/BL6マウス由来大腸癌細胞株MC38を同種同系マウス(C57/BL6、雌、6週齢(ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社))の右側腹部に皮下移植し(ここで、移植日をDay0とした。)、MC38皮下担癌マウスを作製した。移植6又は8日後に、腫瘍体積に基づき群分けを実施し、群分け翌日から媒体及び化合物を1日2回経口投与した。試験は媒体群及び化合物群を各10匹設定し、表3に記載の投与量及び投与期間で実施した。腫瘍体積は以下の式より算出した。

[0845]
$$[\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)}] = [\text{長径 (mm)}] \times [\text{短径 (mm)}]^2 \times 0$$

. 5

化合物による腫瘍体積増殖抑制率 (TGI : Tumor Growth Inhibition、%) は、以下の式より算出した。

[0846]
$$\text{TGI} = (1 - \text{最終投与翌日の化合物群の腫瘍体積} / \text{最終投与翌日の媒体群の腫瘍体積}) \times 100$$

各実施例において示される本発明化合物のTGIを表3に示す。

[0847] [表3]

〈表3〉

実施例番号	1回投与用量(mg/kg)	投与期間(日)	TGI (%)
17	30	19	72
23	10	18	87
27	10	15	93
27-1	30	20	73
34	10	15	87
35	30	20	73
35-1	30	18	80
35-7	3	15	81
37	10	18	79
37-3	3	15	75
47	10	15	96
54	30	18	78

[0848] [結果]

本発明化合物は、上記抗腫瘍作用の評価において強力な抗腫瘍効果を示した。

[0849] [製剤実施例]

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に5mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得ることができる。

・4-[(7- { [5- (2- { [2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} -9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル)-2-ピリジニル]カルボニル}-5,6,7,8-テトラ

ヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル) メチル] -3-フルオロベンゾニトリル 50 g

- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム 20 g
- ・ステアリン酸マグネシウム 10 g
- ・微結晶セルロース 920 g

[0850] 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 5 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得ることができる。

- ・9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-7-(6-{[9-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-6-メチル-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 50 g
- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム 20 g
- ・ステアリン酸マグネシウム 10 g
- ・微結晶セルロース 920 g

[0851] 製剤例 3

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 mL ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得ることができる。

- ・(5-{7-(6-{[9-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル}-2-メトキシフェニル)酢酸 200 g
- ・マンニトール 20 g

・蒸留水 50 L

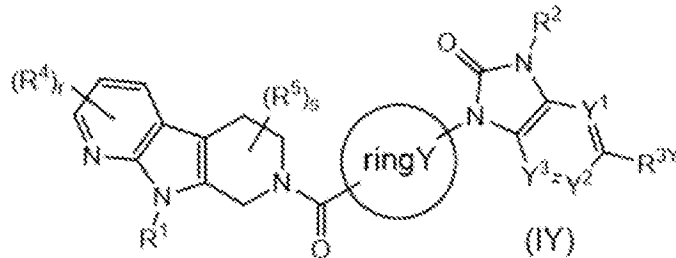
産業上の利用可能性

[0852] 本発明化合物は、DGK α および／または β に対する阻害活性を有するため、それを有効成分として含む医薬品は、例えば、がんもしくは感染症の進行抑制、再発抑制および／または治療剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I Y)

[化1]



(式中、R¹は、(1) 1～5個のR¹¹で置換されていてもよい3～15員の炭素環で置換されたメチレン、(2) 1～5個のR¹²で置換されていてもよい3～15員の複素環で置換されたメチレン、(3) 1～5個のR¹³で置換されていてもよいC2～4アルケニル基で置換されたメチレン、または(4) 1～5個のR¹⁴で置換されていてもよいC2～4アルキニル基で置換されたメチレンを表わし、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1～4アルキル基、(3) C1～4アルコキシ基、(4) C1～4ハロアルキル基、(5) C1～4ハロアルコキシ基、または(6) シアノ基を表わし、複数のR¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R²は、(1) 1～5個のR¹⁵で置換されていてもよい3～15員の複素環、(2) 1～5個のR¹⁶で置換されていてもよい3～15員の炭素環、または(3) 1～5個のR¹⁷で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表わし、

R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立して、

(1) 1～5個のR¹⁸で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、(2) (C1～8アルキル)カルボニル基、(3) 1～5個のR¹⁹で置換された(C3～6シクロアルキル)カルボニル基、(4) C1～8ハロアルキ

ル基、(5) 5～6員の炭素環、(6) 5～6員の複素環、(7) C 1～4 アルキルスルホニル基、(8) C 2～4 アルケニルスルホニル基、(9) C 1～4 アルコキシカルボニル基、(10) C 1～4 ハロアルキルアミノ基、(11) *t*-ブチルオキシカルボニルアミノ基、または(12) 5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル基を表わし、

複数の R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル基、(3) C 1～4 アルコキシ基、(4) C 1～4 ハロアルキル基、(5) C 1～4 ハロアルコキシ基、または(6) シアノ基を表わし、

複数の R^{18} および R^{19} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{3Y} は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1～4 アルキル基、(4) C 1～4 アルコキシ基、(5) C 1～4 ハロアルキル基、(6) C 1～4 ハロアルコキシ基、(7) シアノ基、(8) 1～5 個の R^{20Y} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、(9) 1～5 個の R^{21Y} で置換されていてもよい3～15員の複素環、(10) $-NR^{22}R^{23}$ 、(11) $-OR^{24}$ 、(12) $-CONR^{25}R^{26}$ 、(13) (C 1～8 アルキル)カルボニル基、(14) 1～3 個の水酸基で置換されたC 1～4 アルキル基、または(15) 1-(ヒドロキシミノ)エチル基を表わし、

R^{20Y} および R^{21Y} は、それぞれ独立して、(1) 1～5 個の R^{27Y} で置換されていてもよいC 1～4 アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1～5 個の R^{28Y} で置換されていてもよいC 3～6 シクロアルキル基、(4) 1～5 個の R^{27-1Y} で置換されていてもよいC 1～4 アルコキシ基、(5) 水酸基、(6) カルバモイル基、(7) カルボキシル基、または(8) シアノ基を表わし、

複数の R^{20Y} および R^{21Y} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{27Y} 、 R^{27-1Y} および R^{28Y} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1~4アルキル基、(3) C1~4アルコキシ基、(4) C1~4ハロアルキル基、(5) C1~4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、(7) カルバモイル基、(8) カルボキシル基、(9) C1~4アルコキシカルボニル基、または(10) シアノ基を表わし、複数の R^{27Y} 、 R^{27-1Y} および R^{28Y} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1~5個の R^{29} で置換されていてもよいC1~8アルキル基、(3) 1~5個の R^{29-1} で置換されていてもよいC2~4アルケニル基、(4) 1~5個の R^{29-2} で置換されていてもよいC2~4アルキニル基、(5) 1~5個の R^{30} で置換されていてもよい3~15員の炭素環、または(6) 1~5個の R^{31} で置換されていてもよい3~15員の複素環を表わし、

R^{29} 、 R^{29-1} 、 R^{29-2} 、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して、(1) 1~5個の R^{32} で置換されていてもよいC1~4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1~5個の R^{33} で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、(4) 1~5個の R^{34} で置換されていてもよい5~6員の炭素環、(5) 1~5個の R^{35} で置換されていてもよい5~6員の複素環、(6) 1~5個の R^{32-1} で置換されていてもよいC1~4アルコキシ基、(7) 水酸基、(8) カルバモイル基、(9) カルボキシル基、または(10) シアノ基を表わし、複数の R^{29} 、 R^{29-1} 、 R^{29-2} 、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{32} 、 R^{32-1} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1~4アルキル基、(3) C1~4アルコキシ

基、(4) C 1～4ハロアルキル基、(5) C 1～4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、(7) カルバモイル基、(8) カルボキシル基、または(9) シアノ基を表わし、

複数の R^{32} 、 R^{32-1} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{25} および R^{26} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1～5個の R^{36} で置換されていてもよいC 1～8アルキル基、(3) 1～5個の R^{36-1} で置換されていてもよいC 2～4アルケニル基、(4) 1～5個の R^{36-2} で置換されていてもよいC 2～4アルキニル基、(5) 1～5個の R^{37} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、または(6) 1～5個の R^{38} で置換されていてもよい3～15員の複素環を表わし、

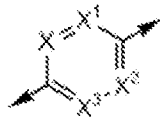
R^{36} 、 R^{36-1} 、 R^{36-2} 、 R^{37} および R^{38} は、それぞれ独立して、(1) C 1～4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) C 3～8シクロアルキル基、(4) 5～6員の炭素環、(5) 5～6員の複素環、(6) C 1～4アルコキシ基、(7) C 1～4ハロアルキル基、(8) C 1～4ハロアルコキシ基、(9) 水酸基、(10) カルボキシル基、(11) カルバモイル基、または(12) シアノ基を表わし、複数の R^{36} 、 R^{36-1} 、 R^{36-2} 、 R^{37} および R^{38} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^4 は、(1) ハロゲン、(2) C 1～4アルキル基、(3) C 1～4アルコキシ基、(4) C 1～4ハロアルキル基、(5) C 1～4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、

R^5 は、(1) ハロゲン、(2) C 1～4アルキル基、(3) C 1～4アルコキシ基、(4) C 1～4ハロアルキル基、(5) C 1～4ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、

ring Yは、

[化2]



(右の矢印は窒素原子と結合し、左の矢印はカルボニル基と結合する。)、または、1～6個の R^Y で置換されていてもよい、飽和または一部不飽和の4～10員の炭素環、または、1～6個の R^Y で置換されていてもよい、1個の窒素原子、1個の酸素原子および／または酸化されていてもよい1個の硫黄原子を含有する6員の飽和複素環を表わし、 R^Y は、(1)ハロゲン、(2)C1～4アルキル基、(3)C1～4アルコキシ基、(4)C1～4ハロアルキル基、(5)C1～4ハロアルコキシ基、(6)水酸基、(7)オキソ基、または(8)シアノ基を表わし、

R^Y が複数の場合、各 R^Y は同じでも異なってもよく、

X は、窒素原子、または CR^7 を表わし、

X^1 、 X^2 、および X^3 は、それぞれ独立して、窒素原子、CH、または CR^6 を表わし、

R^6 は、(1)ハロゲン、(2)C1～4アルキル基、(3)C1～4アルコキシ基、(4)C1～4ハロアルキル基、(5)C1～4ハロアルコキシ基、(6)水酸基、または(7)シアノ基を表わし、

R^6 が複数の場合、各 R^6 は同じでも異なってもよく、

Y^1 は、窒素原子、または CR^8 を表わし、

Y^2 は、窒素原子、または CR^9 を表わし、

Y^3 は、窒素原子、または CR^{10Y} を表わし、

R^7 は、(1)水素原子、(2)ハロゲン、(3)C1～4アルキル基、(4)C1～4アルコキシ基、(5)C1～4ハロアルキル基、または(6)C1～4ハロアルコキシ基を表わし、

R^8 は、(1)水素原子、(2)ハロゲン、(3)C1～4アルキル基、(4)C1～4アルコキシ基、(5)C1～4ハロアルキル基、

または (6) C 1 ~ 4 ハロアルコキシ基を表わし、

R⁹は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1 ~ 4 アルキル基、(4) C 1 ~ 4 アルコキシ基、(5) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、

または (6) C 1 ~ 4 ハロアルコキシ基を表わし、

R^{10Y}は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1 ~ 4 アルキル基、(4) C 1 ~ 4 アルコキシ基、(5) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、(6) C 1 ~ 4 ハロアルコキシ基、(7) 水酸基、(8) アミノ基、(9) カルボキシ基、(10) カルバモイル基、(11) (C 1 ~ 4 アルキル) アミノカルボニル基、(12) ジー (C 1 ~ 4 アルキル) アミノカルボニル基、(13) -CO- (3 ~ 6 員の飽和複素環)、(14) -CONHR³⁹、(15) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、または (16) シアノ基を表わし、

R³⁹は、(1) シアノ基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基、(2) C 1 ~ 4 アルコキシ基、(3) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、(4) C 1 ~ 4 ハロアルコキシ基、(5) 水酸基、(6) アミノ基、(7) (C 1 ~ 4 アルキル) アミノ基、(8) ジー (C 1 ~ 4 アルキル) アミノ基、(9) 1 ~ 5 個の R⁴⁰で置換されていてもよい C 3 ~ 6 シクロアルキル基、または (10) 1 ~ 5 個の R⁴¹で置換されていてもよい 3 ~ 6 員の飽和複素環を表わし、

R⁴⁰および R⁴¹は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1 ~ 4 アルキル基、(3) C 1 ~ 4 アルコキシ基、(4) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、または (5) C 1 ~ 4 ハロアルコキシ基を表わし、

複数の R⁴⁰および R⁴¹は、それぞれ同じでも異なってもよく、

r は、0 ~ 3 の整数を表わし、複数の R⁴は同じでも異なってもよく、

s は、0 ~ 3 の整数を表わし、複数の R⁵は同じでも異なってもよい。

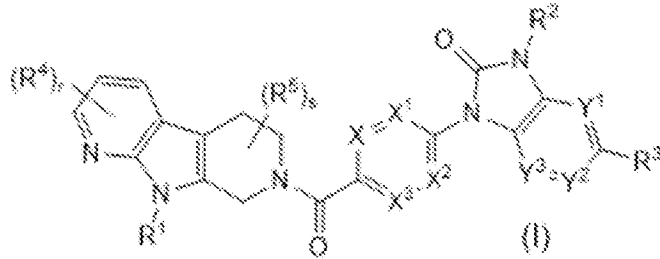
ここで、各水素原子は、重水素原子、または三重水素原子であっても

よい。)で示される化合物、またはその塩。

[請求項2]

一般式 (1)

[化3]



(式中、 R^1 は、(1) 1～5個の R^{11} で置換されていてもよい3～15員の炭素環で置換されたメチレン、(2) 1～5個の R^{12} で置換されていてもよい3～15員の複素環で置換されたメチレン、(3) 1～5個の R^{13} で置換されていてもよいC2～4アルケニル基で置換されたメチレン、または(4) 1～5個の R^{14} で置換されていてもよいC2～4アルキニル基で置換されたメチレンを表わし、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C1～4アルキル基、(3) C1～4アルコキシ基、(4) C1～4ハロアルキル基、(5) C1～4ハロアルコキシ基、または(6) シアノ基を表わし、複数の R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ同じでも異なっていてもよく、

R^2 は、(1) 1～5個の R^{15} で置換されていてもよい3～15員の複素環、(2) 1～5個の R^{16} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、または(3) 1～5個の R^{17} で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表わし、

R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立して、

(1) 1～5個の R^{18} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、(2) (C1～8アルキル)カルボニル基、(3) 1～5個の R^{19} で置換された(C3～6シクロアルキル)カルボニル基、(4) C1～8ハロアルキ

ル基、(5) 5～6員の炭素環、(6) 5～6員の複素環、(7) C 1～4 アルキルスルホニル基、(8) C 2～4 アルケニルスルホニル基、(9) C 1～4 アルコキシカルボニル基、(10) C 1～4 ハロアルキルアミノ基、(11) t-ブチルオキシカルボニルアミノ基、または(12) 5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル基を表わし、

複数の R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル基、(3) C 1～4 アルコキシ基、(4) C 1～4 ハロアルキル基、(5) C 1～4 ハロアルコキシ基、または(6) シアノ基を表わし、

複数の R^{18} および R^{19} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^3 は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1～4 アルキル基、(4) C 1～4 アルコキシ基、(5) C 1～4 ハロアルキル基、(6) C 1～4 ハロアルコキシ基、(7) シアノ基、(8) 1～5個の R^{20} で置換されていてもよい3～15員の炭素環、(9) 1～5個の R^{21} で置換されていてもよい3～15員の複素環、(10) $-NR^{22}R^{23}$ 、(11) $-OR^{24}$ 、(12) $-CONR^{25}R^{26}$ 、(13) (C 1～8 アルキル) カルボニル基、(14) 1～3個の水酸基で置換されたC 1～4 アルキル基、または(15) 1-(ヒドロキシイミノ) エチル基を表わし、

R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立して、(1) 1～5個の R^{27} で置換されていてもよいC 1～4 アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1～5個の R^{28} で置換されていてもよいC 3～6 シクロアルキル基、(4) 1～5個の R^{27-1} で置換されていてもよいC 1～4 アルコキシ基、(5) 水酸基、(6) カルバモイル基、(7) カルボキシル基、または(8) シアノ基を表わし、

複数の R^{20} および R^{21} は、それぞれ同じでも異なってもよく、 R^{27} 、 R^{27-1} および R^{28} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1~4 アルキル基、(3) C 1~4 アルコキシ基、(4) C 1~4 ハロアルキル基、(5) C 1~4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、(7) カルバモイル基、(8) カルボキシ基、または(9) シアノ基を表わし、

複数の R^{27} 、 R^{27-1} および R^{28} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1~5個の R^{29} で置換されていてもよいC 1~8 アルキル基、(3) 1~5個の R^{29-1} で置換されていてもよいC 2~4 アルケニル基、(4) 1~5個の R^{29-2} で置換されていてもよいC 2~4 アルキニル基、(5) 1~5個の R^{30} で置換されていてもよい3~15員の炭素環、または(6) 1~5個の R^{31} で置換されていてもよい3~15員の複素環を表わし、

R^{29} 、 R^{29-1} 、 R^{29-2} 、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して、(1) 1~5個の R^{32} で置換されていてもよいC 1~4 アルキル基、(2) ハロゲン、(3) 1~5個の R^{33} で置換されていてもよいC 3~8 シクロアルキル基、(4) 1~5個の R^{34} で置換されていてもよい5~6員の炭素環、(5) 1~5個の R^{35} で置換されていてもよい5~6員の複素環、(6) 1~5個の R^{32-1} で置換されていてもよいC 1~4 アルコキシ基、(7) 水酸基、(8) カルバモイル基、(9) カルボキシ基、または(10) シアノ基を表わし、

複数の R^{29} 、 R^{29-1} 、 R^{29-2} 、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ同じでも異なってもよく、

R^{32} 、 R^{32-1} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1~4 アルキル基、(3) C 1~4 アルコキシ基、(4) C 1~4 ハロアルキル基、(5) C 1~4 ハロアルコキシ

基、(6) 水酸基、(7) カルバモイル基、(8) カルボキシル基、
または(9) シアノ基を表わし、

複数の R^{32} 、 R^{32-1} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ同じでも
異なってもよく、

R^{25} および R^{26} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1
~5個の R^{36} で置換されていてもよいC1~8アルキル基、(3)
1~5個の R^{36-1} で置換されていてもよいC2~4アルケニル基、
(4) 1~5個の R^{36-2} で置換されていてもよいC2~4アルキニ
ル基、(5) 1~5個の R^{37} で置換されていてもよい3~15員の
炭素環、または(6) 1~5個の R^{38} で置換されていてもよい3~
15員の複素環を表わし、

R^{36} 、 R^{36-1} 、 R^{36-2} 、 R^{37} および R^{38} は、それぞれ独立して、
(1) C1~4アルキル基、(2) ハロゲン、(3) C3~8シクロ
アルキル基、(4) 5~6員の炭素環、(5) 5~6員の複素環、(6)
C1~4アルコキシ基、(7) C1~4ハロアルキル基、(8)
C1~4ハロアルコキシ基、(9) 水酸基、(10) カルボキシル基
、(11) カルバモイル基、または(12) シアノ基を表わし、
複数の R^{36} 、 R^{36-1} 、 R^{36-2} 、 R^{37} および R^{38} は、それぞれ同じ
でも異なってもよく、

R^4 は、(1) ハロゲン、(2) C1~4アルキル基、(3) C1~
4アルコキシ基、(4) C1~4ハロアルキル基、(5) C1~4ハ
ロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、

R^5 は、(1) ハロゲン、(2) C1~4アルキル基、(3) C1~
4アルコキシ基、(4) C1~4ハロアルキル基、(5) C1~4ハ
ロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、

Xは、窒素原子、または CR^7 を表わし、

X^1 、 X^2 、および X^3 は、それぞれ独立して、窒素原子、CH、また
は CR^6 を表わし、

R⁶は、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル基、(3) C 1～4 アルコキシ基、(4) C 1～4 ハロアルキル基、(5) C 1～4 ハロアルコキシ基、(6) 水酸基、または(7) シアノ基を表わし、
R⁶が複数の場合、各R⁶は同じでも異なってもよく、
Y¹は、窒素原子、またはC R⁸を表わし、
Y²は、窒素原子、またはC R⁹を表わし、
Y³は、窒素原子、またはC R¹⁰を表わし、
R⁷は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1～4 アルキル基、(4) C 1～4 アルコキシ基、(5) C 1～4 ハロアルキル基、または(6) C 1～4 ハロアルコキシ基を表わし、
R⁸は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1～4 アルキル基、(4) C 1～4 アルコキシ基、(5) C 1～4 ハロアルキル基、または(6) C 1～4 ハロアルコキシ基を表わし、
R⁹は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1～4 アルキル基、(4) C 1～4 アルコキシ基、(5) C 1～4 ハロアルキル基、または(6) C 1～4 ハロアルコキシ基を表わし、
R¹⁰は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1～4 アルキル基、(4) C 1～4 アルコキシ基、(5) C 1～4 ハロアルキル基、(6) C 1～4 ハロアルコキシ基、(7) 水酸基、(8) アミノ基、(9) カルボキシル基、(10) カルバモイル基、(11) (C 1～4 アルキル) アミノカルボニル基、(12) ジー (C 1～4 アルキル) アミノカルボニル基、(13) -CO- (3～6員の飽和複素環)、(14) -CONHR³⁹、または(15) シアノ基を表わし、
R³⁹は、(1) シアノ基で置換されたC 1～4 アルキル基、(2) C 1～4 アルコキシ基、(3) C 1～4 ハロアルキル基、(4) C 1～4 ハロアルコキシ基、(5) 水酸基、(6) アミノ基、(7) (C 1～4 アルキル) アミノ基、(8) ジー (C 1～4 アルキル) アミノ基、(9) 1～5個のR⁴⁰で置換されていてもよいC 3～6シクロ

アルキル基、または(10) 1～5個の R^{41} で置換されていてもよい3～6員の飽和複素環を表わし、

R^{40} および R^{41} は、それぞれ独立して、(1)ハロゲン、(2)C 1～4アルキル基、(3)C 1～4アルコキシ基、(4)C 1～4ハロアルキル基、または(5)C 1～4ハロアルコキシ基を表わし、

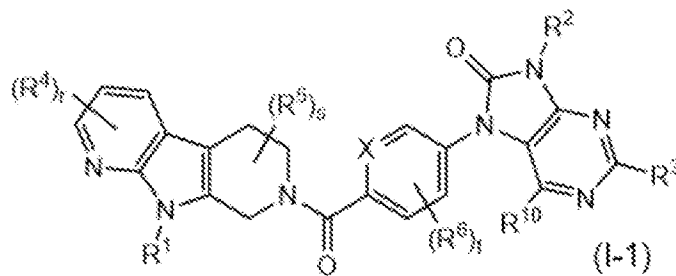
複数の R^{40} および R^{41} は、それぞれ同じでも異なってもよく、 r は、0～3の整数を表わし、複数の R^4 は同じでも異なってもよく、

s は、0～3の整数を表わし、複数の R^5 は同じでも異なってもよい。

ここで、各水素原子は、重水素原子、または三重水素原子であってもよい。)で示される請求項1記載の化合物、またはその塩。

[請求項3] 一般式(1-1)

[化4]



(式中、 t は、0～3の整数を表わし、その他の記号は請求項2と同じ意味を表わす。)で示される請求項1または2記載の化合物、またはその塩。

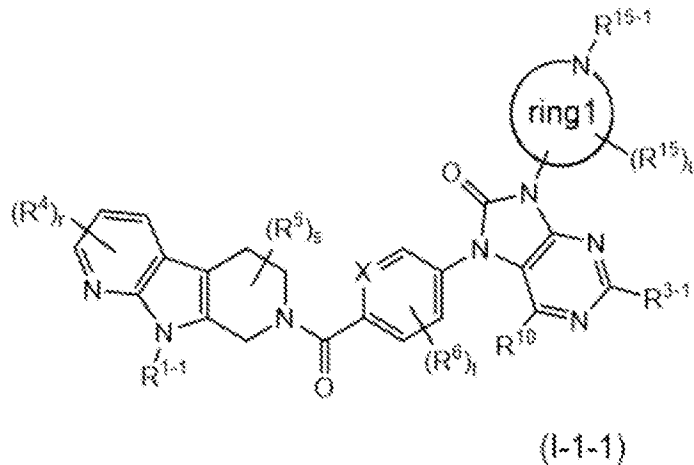
[請求項4] R^2 が、1～5個の R^{15} で置換されていてもよい5～7員の含窒素飽和複素環である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[請求項5] R^1 が、1～5個の R^{11} で置換されていてもよい5～6員の炭素環で置換されたメチレンである、請求項1～4のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[請求項6] R^3 が、(1) それぞれ1～5個の R^{20} で置換されていてもよい、5～6員の炭素環またはインダン、(2) 1～5個の R^{21} で置換されていてもよい5～6員の複素環、または(3) $-NR^{22}R^{23}$ である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[請求項7] 一般式(1-1-1)

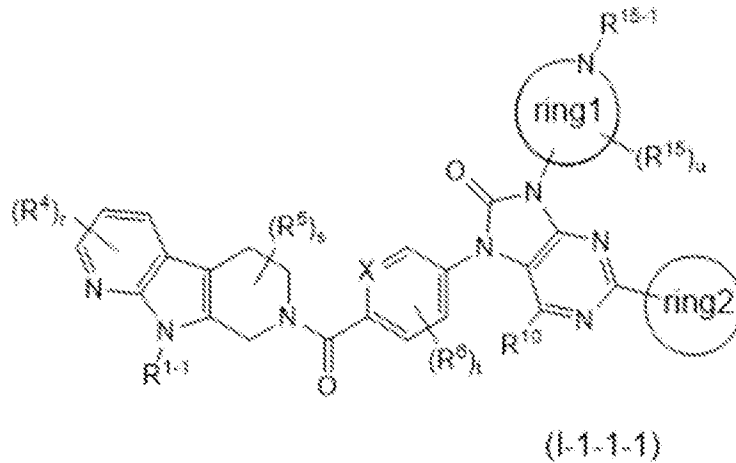
[化5]



(式中、 R^{1-1} は、1～5個の R^{11} で置換されていてもよい5～6員の炭素環で置換されたメチレンを表わし、ring1は、5～7員の含窒素飽和複素環を表わし、 R^{3-1} は、(1) それぞれ1～5個の R^{20} で置換されていてもよい、5～6員の炭素環またはインダン、(2) 1～5個の R^{21} で置換されていてもよい5～6員の複素環、または(3) $-NR^{22}R^{23}$ を表わし、 R^{15-1} は、1～5個の R^{18} で置換されていてもよいC3～6シクロアルキル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、またはC1～8ハロアルキル基を表わし、uは0～2の整数を表わし、その他の記号は請求項2と同じ意味を表わす。)で示される請求項1～6のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[請求項8] 一般式(1-1-1-1)

[化6]



(式中、ring 2は、(1) それぞれ1～5個のR²⁰で置換されていてもよい、5～6員の炭素環、またはインダン、(2) 1～5個のR²¹で置換されていてもよい5～6員の複素環を表わし、その他の記号は請求項2および7と同じ意味を表わす。)で示される請求項7記載の化合物、またはその塩。

[請求項9]

化合物が、(1) 1-(3-{7-(4-{[9-(4-シアノー2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}フェニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸、

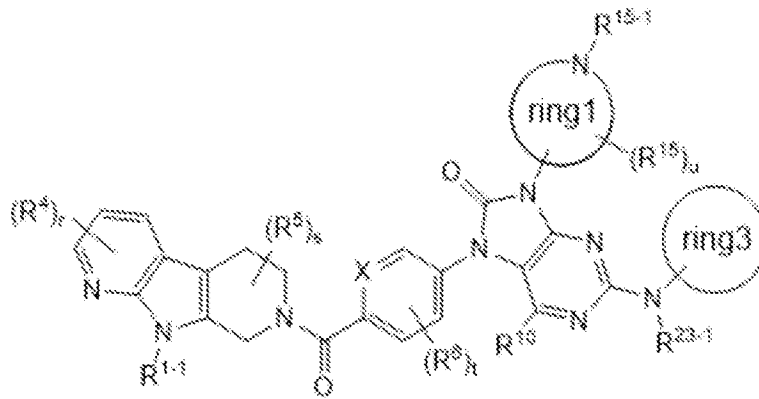
(2) 2-(3-{7-(6-{[9-(4-シアノー2-フルオロベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-9-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル}フェニル)-2-メチルプロパン酸、または、

(3) 4-({7-[(5-{9-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ピペリジニル]-6-メチル-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル]-2-ピリジニル)カルボニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-9-イル}メチル)-3-フルオロベンゾニトリルである、請求項8記載の化合物、またはその塩。

[請求項10]

一般式 (I-1-1-2)

[化7]



(I-1-1-2)

(式中、ring3は、1~5個のR³⁰で置換されていてもよい5~6員の炭素環、または1~5個のR³¹で置換されていてもよい5~6員の複素環を表わし、R²³⁻¹は、(1)水素原子、(2)1~5個のR²⁹で置換されていてもよいC1~8アルキル基、(3)1~5個のR²⁹⁻¹で置換されていてもよいC2~4アルケニル基、または(4)1~5個のR²⁹⁻²で置換されていてもよいC2~4アルキニル基を表わし、その他の記号は請求項2および7と同じ意味を表わす。)で示される請求項7記載の化合物、またはその塩。

[請求項11]

化合物が、(1)7-(4-{[9-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]カルボニ

ル} フェニル) - 2 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オン、

(2) 7 - (4 - { [9 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} フェニル) - 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オン、

(3) 9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 7 - (6 - { [9 - (2 - フルオロ - 4 - メチルベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 6 - メチル - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オン、

(4) 4 - [(7 - { [5 - (9 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4 - ピペリジニル] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン - 7 - イル) - 2 - ピリジニル] カルボニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 9 - イル) メチル] - 3 - フルオロベンゾニトリル、

(5) 3 - フルオロ - 4 - ({7 - [(5 - {2 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - メチル - 8 - オキソ - 9 - (1 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} - 4 - ピペリジニル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン - 7 - イル} - 2 - ピリジニル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 9 - イル} メ

チル) ベンゾニトリル、

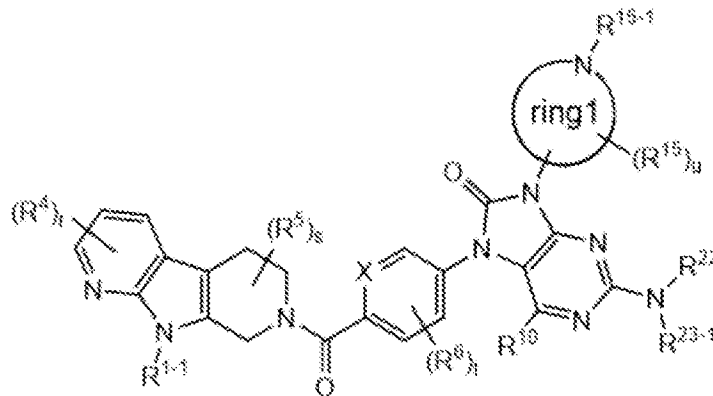
(6) 4-[(7- { [5- (2- { [2-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} -9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -4-ピペリジニル] -6-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-7-イル) -2-ピリジニル] カルボニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-9-イル) メチル] -3-フルオロベンゾニトリル、または、

(7) 7- (6- { [9- (4-クロロ-2-フルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] カルボニル} -3-ピリジニル) -9- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -4-ピペリジニル] -2- [(3-フルオロフェニル) アミノ] -6-メチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オンである、請求項10記載の化合物、またはその塩。

[請求項12]

一般式 (1-1-1-3)

[化8]



(I-1-1-3)

(式中、すべての記号は請求項2、7および10と同じ意味を表わす。) で示される請求項7記載の化合物、またはその塩。

[請求項13]

化合物が、(1) 1- { [{7- (6- { [9- (4-シアノ-2

ーフルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリ
ド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル
] カルボニル} - 3-ピリジニル) - 9- [1- (2, 2-ジメチル
プロピル) - 4-ピペリジニル] - 6-メチル-8-オキソ-8, 9
-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル} (シクロヘキシル) アミノ]
メチル} シクロブタンカルボン酸である、請求項12記載の化合物、
またはその塩。

[請求項14] 請求項1記載の一般式 (I Y) で示される化合物、またはその塩と
薬学的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

[請求項15] D G K α および/または D G K ξ 阻害剤である請求項14記載の医
薬組成物。

[請求項16] D G K α および/または D G K ξ 関連疾患の進行抑制、再発抑制お
よび/または治療剤である請求項14または15記載の医薬組成物。

[請求項17] D G K α および/または D G K ξ 関連疾患が、癌または感染症であ
る請求項16記載の医薬組成物。

[請求項18] 癌が、固形癌または血液癌である、請求項17記載の医薬組成物。

[請求項19] 固形癌が、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎
細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌
、大腸癌、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、食道胃接合部
癌、膵癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜
中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌、精巣癌 (胚細胞腫瘍)、
腔癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺
癌、副腎癌、脊椎腫瘍、神経芽細胞腫、髓芽腫、眼網膜芽細胞腫、神
経内分泌腫瘍、脳腫瘍および扁平上皮癌から選択される1以上の癌で
ある、請求項18記載の医薬組成物。

[請求項20] 固形癌が、骨・軟部肉腫またはカポジ肉腫である、請求項18記載
の医薬組成物。

[請求項21] 血液癌が、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、骨髄異形成症候

群および骨髄増殖症候群から選択される1以上の癌である、請求項18記載の医薬組成物。

[請求項22] 請求項1記載の一般式(1Y)で示される化合物、またはその塩を含有する、DGK α および/またはDGK ξ 関連疾患の進行抑制、再発抑制および/または治療剤。

[請求項23] 請求項1記載の一般式(1Y)で示される化合物、またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするDGK α および/またはDGK ξ 関連疾患の進行抑制、再発抑制および/または治療方法。

[請求項24] DGK α および/またはDGK ξ 関連疾患の進行抑制、再発抑制および/または治療に使用される請求項1記載の一般式(1Y)で示される化合物、またはその塩。

[請求項25] DGK α および/またはDGK ξ 関連疾患の進行抑制、再発抑制および/または治療剤の製造のための請求項1記載の一般式(1Y)で示される化合物、またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/032418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p><i>C07D 519/00</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/4545</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/4985</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/522</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/5377</i>(2006.01)i; <i>A61P 31/00</i>(2006.01)i; <i>A61P 35/00</i>(2006.01)i; <i>A61P 35/02</i>(2006.01)i; <i>A61P 43/00</i>(2006.01)i FI: C07D519/00 311; A61K31/4545; A61K31/4985; A61K31/522; A61K31/5377; A61P31/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00 111; C07D519/00 CSP</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D519/00; A61K31/4545; A61K31/4985; A61K31/522; A61K31/5377; A61P31/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/105117 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 03 June 2021 (2021-06-03) entire text	1-25
A	Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014, vol. 58, pp. 2586-2597 entire text	1-25
A	WO 2012/005227 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 12 January 2012 (2012-01-12) entire text	1-25
P, A	Frontiers in Immunology 2022, vol. 13, p. 1032113(01-14) entire text	1-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 16 November 2023		Date of mailing of the international search report 28 November 2023
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/032418

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2021/105117	A1	03 June 2021	JP 2023-504249	A
				US 2023/0148194	A1
				EP 4065574	A1
				KR 10-2022-0122637	A
				CN 115003665	A

WO	2012/005227	A1	12 January 2012	JP 2015-214544	A
				US 2013/0109699	A1
				US 2015/0231118	A1
				US 2013/0345426	A1
				EP 2592081	A1
				EP 2687531	A1
				CN 102971318	A
				KR 10-2013-0098269	A

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/522(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i</p> <p>FI: C07D519/00 311; A61K31/4545; A61K31/4985; A61K31/522; A61K31/5377; A61P31/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00 111; C07D519/00 CSP</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07D519/00; A61K31/4545; A61K31/4985; A61K31/522; A61K31/5377; A61P31/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2023年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年							
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																
日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年																
日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年																
日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年																
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021/105117 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 03.06.2021 (2021 - 06 - 03) 全文</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014, v.58, pp.2586-2597 全文</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2012/005227 A1 (小野薬品工業株式会社) 12.01.2012 (2012 - 01 - 12) 全文</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>P, A</td> <td>Frontiers in Immunology 2022, v.13, pp.1032113(01-14) 全文</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	WO 2021/105117 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 03.06.2021 (2021 - 06 - 03) 全文	1-25	A	Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014, v.58, pp.2586-2597 全文	1-25	A	WO 2012/005227 A1 (小野薬品工業株式会社) 12.01.2012 (2012 - 01 - 12) 全文	1-25	P, A	Frontiers in Immunology 2022, v.13, pp.1032113(01-14) 全文	1-25
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号															
A	WO 2021/105117 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 03.06.2021 (2021 - 06 - 03) 全文	1-25															
A	Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014, v.58, pp.2586-2597 全文	1-25															
A	WO 2012/005227 A1 (小野薬品工業株式会社) 12.01.2012 (2012 - 01 - 12) 全文	1-25															
P, A	Frontiers in Immunology 2022, v.13, pp.1032113(01-14) 全文	1-25															
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																	
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&” 同一パテントファミリー文献</p>																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>16.11.2023</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>28.11.2023</p>																
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)</p> <p>〒100-8915</p> <p>日本国</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>早川 裕之 4P 4500</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>																

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/032418

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2021/105117	A1	03.06.2021	JP	2023-504249	A	
				US	2023/0148194	A1	
				EP	4065574	A1	
				KR	10-2022-0122637	A	
				CN	115003665	A	

WO	2012/005227	A1	12.01.2012	JP	2015-214544	A	
				US	2013/0109699	A1	
				US	2015/0231118	A1	
				US	2013/0345426	A1	
				EP	2592081	A1	
				EP	2687531	A1	
				CN	102971318	A	
KR	10-2013-0098269	A					
