

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6462155号
(P6462155)

(45) 発行日 平成31年1月30日 (2019. 1. 30)

(24) 登録日 平成31年1月11日 (2019. 1. 11)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 471/04	(2006. 01)	C07D 471/04	117N
A61K 31/519	(2006. 01)	C07D 471/04	113
A61P 1/16	(2006. 01)	C07D 471/04	CSP
A61P 31/20	(2006. 01)	A61K 31/519	
A61K 31/5377	(2006. 01)	A61P 1/16	

請求項の数 30 (全 326 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-557384 (P2017-557384)
(86) (22) 出願日	平成28年5月2日 (2016. 5. 2)
(65) 公表番号	特表2018-514575 (P2018-514575A)
(43) 公表日	平成30年6月7日 (2018. 6. 7)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/059718
(87) 国際公開番号	W02016/177655
(87) 国際公開日	平成28年11月10日 (2016. 11. 10)
審査請求日	平成29年12月27日 (2017. 12. 27)
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2015/078181
(32) 優先日	平成27年5月4日 (2015. 5. 4)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2015/088416
(32) 優先日	平成27年8月28日 (2015. 8. 28)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)

(73) 特許権者	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラッセ124
(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修
(74) 代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(74) 代理人	100120112 弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

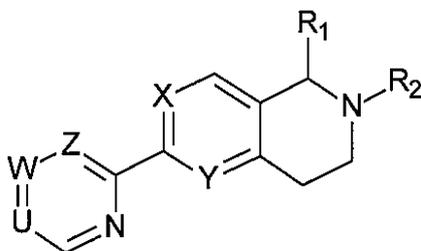
(54) 【発明の名称】 B型肝炎ウイルス感染症の治療用のHBsAg (HBV表面抗原) 及びHBV DNA産生の阻害剤としてのテトラヒドロピリドピリミジン類及びテトラヒドロピリドピリジン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



(I)

[式中:]

R¹ は、C₁-6 アルキル、C₃-7 シクロアルキル、ハロC₁-6 アルキル、ヒドロキシC₁-6 アルキル、ニトロC₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシカルボニルC₁-6 アルキル、カルボキシC₁-6 アルキル、ジ(C₁-6 アルコキシカルボニル)メチレン、シアノC₁-6 アルキル、C₃-7 シクロアルキルC₁-6 アルキル、フェニルC₁-6 アルキル、C₁-6 アルキルスルファニルC₁-6 アルキル、C₁-6 アルキルスルホニルC₁-6 アルキル、アミノC₁-6 アルキル、C₁-6 アルキルカルボニルアミノC₁-6 アルキル、C₁-6 アルキルスルホニルアミノC₁-6 アルキル、C₁-6 アルキル

ルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル C_{1-6} アルキル、単環式ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルキル、又はイミダゾリル C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、アリーール又はヘテロアリーールであり、前記アリーール又はヘテロアリーールは、未置換であるか又は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、 $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-SO_2-NR^{12}R^{13}$ 、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ 、アリーール、ヘテロアリーール、単環式ヘテロシクロアルキル、及び $-O-$ 単環式ヘテロシクロアルキルより独立して選択される 1、2、3、又は 4 の置換基によって置換され；ここで単環式ヘテロシクロアルキルは、未置換であるか又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換され；

R^3 は、水素； C_{3-7} シクロアルキル；ハロ C_{3-7} シクロアルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルコキシ；単環式ヘテロシクロアルキル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換される単環式ヘテロシクロアルキル； $-C(=O)-R^4$ ； C_{1-6} アルキルスルフィニル； $-SO_2-R^5$ ； $-C(NHR^7)-C(=O)-R^8$ ；カルボキシ C_{1-6} アルコキシ、又はアミノカルボニル C_{1-6} アルコキシであり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフランアミノ、ピロリジニル、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり；

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^9 と R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、及び C_{3-7} シクロアルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフェニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルファニル C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} と R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、及びハロ C_{3-7} シクロアルキルより独立して選択される；又は

R^{12} と R^{13} は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロシクロアルキルを形成し；

x は、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 であり；

y は、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 であり；

U、W、及び Z は、CH と N より独立して選択され；

10

20

30

40

50

XとYの一方はNであって、その他方はCH又はNである]の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項2】

R¹が、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル、又はカルボキシC₁₋₆アルキルであり；

R²は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、テトラヒドロフランオキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、-O-C_yH_{2y}-NHR⁶、-SO₂-R¹¹、-SO₂-NR¹²R¹³、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、及び-C(=O)-NR¹²R¹³より独立して選択される1、2、3、又は4の基によって置換されるフェニル；ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及びNR⁹R¹⁰より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニル；又は、C₁₋₆アルキルとジC₁₋₆アルキルアミノによって置換されるピリミジニルであり；ここで

R³は、水素、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルC₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、オキセタニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、モルホリニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、C₁₋₆アルキルピペラジニル、C₁₋₆アルキルカルボニルピペラジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアゼチジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアゼチジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルアゼチジニル、-C(=O)-R⁴、C₁₋₆アルキルスルフィニル、-SO₂-R⁵、-C(NHR⁷)-C(=O)-R⁸、カルボキシC₁₋₆アルコキシ、又はアミノカルボニルC₁₋₆アルコキシであり；ここで

R⁴は、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、テトラヒドロフランアミノ、ピロリジニル、又はモルホリニルであり；

R⁵は、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R⁷は、水素又はC₁₋₆アルコキシカルボニルであり；

R⁸は、ヒドロキシ又はC₁₋₆アルコキシであり；

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキルカルボニル、ハロC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₃₋₇シクロアルキルスルホニル、又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルスルホニルであり；

R⁹とR¹⁰は、水素、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R⁹とR¹⁰は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

R¹¹は、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルであり；

R¹²とR¹³は、水素、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルより独立して選択され；

xは、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

yは、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、CH又はNであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナ

10

20

30

40

50

ンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項3】

R^1 が C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、テトラヒドロフランオキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、 $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-SO_2-NR^{12}$ 、 R^{13} 、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、及び $-C(=O)-NR^{12}$ 、 R^{13} より独立して選択される1、2、3、又は4の基によって置換されるフェニル；ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、及び NR^9R^{10} より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニル；又は、 C_{1-6} アルキルとジ C_{1-6} アルキルアミノによって置換されるピリミジニルであり；ここで

R^3 は、水素、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルピペラジニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルピペラジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアゼチジニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアゼチジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアゼチジニル、 $-C(=O)-R^4$ 、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 $-SO_2-R^5$ 、 $-C(NHR^7)-C(=O)-R^8$ 、カルボキシ C_{1-6} アルコキシ、又はアミノカルボニル C_{1-6} アルコキシであり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフランアミノ、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり；

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^9 と R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

R^{11} は、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} と R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

x は、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

y は、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

U は、CHであり；

W は、CHであり；

Z は、Nであり；

X は、Nであり；

Y は、Nである、請求項1又は2に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項4】

R^1 がメチルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項5】

10

20

30

40

50

R¹ が C₁₋₆ アルキルであり；
 R² は、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C₁₋₆ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、-O-C_yH_{2y}-NHR⁶、-SO₂-R¹¹、-SO₂-NR¹²R¹³、カルボキシ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、及び -C(=O)-NR¹²R¹³ より独立して選択される 1、2、3、又は 4 の基によって置換されるフェニルであり；

R³ は、水素、C₃₋₇ シクロアルキル、ハロ C₃₋₇ シクロアルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル C₃₋₇ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、C₁₋₆ アルキルピペラジニル、C₁₋₆ アルキルカルボニルピペラジニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルピペラジニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、C₁₋₆ アルキルカルボニルアゼチジニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアゼチジニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニルアゼチジニル、-C(=O)-R⁴、C₁₋₆ アルキルスルフィニル、-SO₂-R⁵、又は -C(NHR⁷)-C(=O)-R⁸ であり；ここで

R⁴ は、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、又はモルホリニルであり；

R⁵ は、C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R⁷ は、水素又は C₁₋₆ アルコキシカルボニルであり；

R⁸ は、ヒドロキシ又は C₁₋₆ アルコキシであり；

R⁶ は、水素、C₁₋₆ アルキルカルボニル、ハロ C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₃₋₇ シクロアルキルスルホニル、又は C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキルスルホニルであり；

R¹¹ は、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキルであり；

R¹² と R¹³ は、水素、C₁₋₆ アルキル、及び C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキルより独立して選択され；

x は、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

y は、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項 6】

R¹ がメチルであり；

R² は、メチル、シクロプロピル、フルオロ、クロロ、ヨード、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロシクロプロピルメトキシ、ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ、オキセタニルエトキシ、オキセタニルメトキシ、テトラヒドロフラニルエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、チエタニルメトキシ、(1,1-ジオキソチエタニル)メトキシ、(1,1-ジオキソチオラニル)メトキシ、オキソピロリジニルプロボキシ、オキソモルホリニルプロボキシ、オキソピペラジニルプロボキシ、(tert-ブトキシカルボニルオキソピペラジニル)プロボキシ、オキソイミダゾリジニルプロボキシ、メチルピペラジニルプロボキシ、アセチルピペラジニルプロボキシ、メチルスルホニルピペラジニルプロボキシ、(tert-ブトキシカルボニルピペラジニル)プロボキシ、アゼチジニルエトキシ、アセチルアゼチジニルエトキシ、メチルスルホニルアゼチジニルエトキシ、

(tert-ブトキシカルボニルアゼチジニル)エトキシ、(tert-ブトキシカルボニルアゼチジニル)メトキシ、カルボキシブトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシヘキシルオキシ、カルボキシメトキシ、カルボキシプロポキシ、メトキシカルボニルブトキシ、エトキシカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルブトキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルメトキシ、アミノカルボニルプロポキシ、メチルアミノカルボニルプロポキシ、テトラヒドロフラニルアミノカルボニルメトキシ、モルホリニルカルボニルメトキシ、メチルスルフィニルプロポキシ、メチルスルホニルプロポキシ、スルホプロポキシ、アミノスルホニルプロポキシ、アミノ-カルボキシ-プロポキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-カルボキシ-プロポキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-(メトキシカルボニル)-プロポキシ、アミノプロポキシ、アミノペントキシ、アミノヘキシルオキシ、アミノオクチルオキシ、メチルカルボニルアミノプロポキシ、クロロプロピルカルボニルアミノプロポキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルオキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)オクチルオキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペントキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ、シクロプロピルスルホニルアミノプロポキシ、メトキシエチルスルホニルアミノプロポキシ、メトキシプロピルスルホニル、メトキシプロピルアミノスルホニル、N-メトキシプロピル-N-メチル-アミノスルホニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシプロピルアミノカルボニル、N-メトキシプロピル-N-メチル-アミノカルボニル、及びテトラヒドロフラニルオキシより独立して選択される1、2、3、又は4の基によって置換されるフェニルであり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項7】

R²が、ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、及びハロC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルコキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項8】

R²が、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、シクロプロピルメトキシ、及びジフルオロシクロプロピルメトキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項9】

R¹がC₁₋₆アルキルであり；

R²は、ハロゲン、シアノ、ハロC₁₋₆アルコキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及び-O-C_yH_{2y}-NHR⁶より独立して選択される2又は3の基によって置換されるフェニルであり；

R³は、水素、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₃₋₇シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアゼチジニル、アミノカルボニル、又はC₁₋₆アルキルスルホニルであり；

R⁶は、水素又はC₁₋₆アルコキシカルボニルであり；

xは、1、2、3、4、5、又は6であり；

yは、1、2、3、4、5、又は6であり；

Uは、CHであり；

10

20

30

40

50

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、請求項1～3、及び5のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項10】

R¹がメチルであり；

R²は、フルオロ、クロロ、シアノ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロシクロプロピルメトキシ、メチルスルホニルプロポキシ、アミノカルボニルメトキシ、オキセタニルメトキシ、オキセタニルエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、メチルスルホニルアゼチジニルエトキシ、アミノヘキシルオキシ、及び(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシより独立して選択される2又は3の基によって置換されるフェニルであり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、請求項1～6、及び9のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項11】

R¹がC₁₋₆アルキルであり；

R²は、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及びNR⁹R¹⁰より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニルであり；

R³は、水素、C₃₋₇シクロアルキル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソモルホリニル、1,1-ジオキソ-チエタニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアゼチジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアゼチジニル、-C(=O)-R⁴、カルボキシC₁₋₆アルコキシ、又はアミノカルボニルC₁₋₆アルコキシであり；ここで

R⁴は、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、又はアミノであり；

R⁹とR¹⁰は、水素、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R⁹とR¹⁰は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

xは、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項12】

R¹がメチルであり；

R²は、フルオロ、クロロ、ヨード、メトキシ、メチル、ジフルオロエトキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、シクロプロピルメトキシ、チエタニルメトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、オキソモルホリニルプロポキシ、(1,1-ジオキソ-チエタニル)メトキシ、アセチルアゼチジニルメトキシ、メチルスルホニルアゼチジニルメトキシ、カルボキシブトキシ、カルボキシヘプチルオキシ、カルボキシヘキシルオキシ、カルボキシペンチルオキシ、カルボキシプロポキシ、メトキシカルボ

10

20

30

40

50

ニルヘプチルオキシ、アミノカルボニルプトキシ、アミノカルボニルヘプチルオキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルメトキシ、アミノカルボニルベンチルオキシ、アミノカルボニルプロボキシ、カルボキシメトキシプロボキシ、アミノカルボニルメトキシプロボキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニルであり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、請求項1～4、及び11のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項13】

R²が、ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニルである、請求項1～4、及び11のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項14】

R²が、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニルである、請求項1～4、11、及び12のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項15】

R¹がC₁₋₆アルキルであり；

R²は、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルコキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及びNR⁹R¹⁰より独立して選択される2又は3の基によって置換されるピリジニルであり；

R³は、水素、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソモルホリニル、又はアミノカルボニルであり；

R⁹とR¹⁰は、水素とC₁₋₆アルキルより独立して選択される；又は

R⁹とR¹⁰は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル又はオキソピペラジニルを形成し；

xは、1、2、3、4、5、又は6であり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、請求項1～3、及び11のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項16】

R¹がメチルであり；

R²は、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、オキソモルホリニルプロボキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される2又は3の基によって置換されるピリジニルであり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

10

20

30

40

50

Y は、N である、請求項 1、2、及び 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項 17】

R¹ が、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、又はカルボキシ C₁₋₆ アルキルであり；

R² は、ハロゲン、ニトロ、C₁₋₆ アルキルスルホニル、-O-C_xH_{2x}-R³、及び -O-C_yH_{2y}-NHR⁶ より独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであるか又は、ハロゲン、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及び NR⁹R¹⁰ より独立して選択される 2 の基によって置換されるピリジニル 10
であり；ここで

R³ は、水素、C₃₋₇ シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、-C(=O)-R⁴、-SO₂-R⁵、又はアミノカルボニル C₁₋₆ アルコキシであり；ここで

R⁴ は、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、ジ C₁₋₆ アルキルアミノ、又はピロリジニルであり；

R⁵ は、C₁₋₆ アルキルであり；

R⁶ は、水素又は C₁₋₆ アルキルスルホニルであり；

R⁹ と R¹⁰ は、C₁₋₆ アルキルである；又は

R⁹ と R¹⁰ は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、又はオキソピペラジニルを形成し； 20

x は、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

y は、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、CH であり；

X は、N であり；

Y は、N である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項 18】

R¹ が C₁₋₆ アルキルである、請求項 1、2、及び 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項 19】

R¹ がメチルである、請求項 1、2、17、及び 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項 20】

R² が、ハロゲンと C₁₋₆ アルコキシより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであるか又は、ハロゲン、ジ C₁₋₆ アルキルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される 2 の基によって置換されるピリジニルである、請求項 1、2、及び 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその 40
医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項 21】

R² が、フルオロとメトキシより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであるか又は、フルオロ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される 2 の基によって置換されるピリジニルである、請求項 1、2、17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項 22】

5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン； 50

(+) - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

5 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

10

(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - [6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] プロパン二酸ジメチル ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

20

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

30

(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

40

2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ブタン - 1 - オール ;

5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒ

50

ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ペンタン - 1 - オール ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メチルスルホニルエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] 酢酸メチル ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] 酢酸 ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] - 1 - ピロリジン - 1 - イル - エタノン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル] モルホリン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - アミン ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル] メタンスルホンアミド ;

2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸エチル ;

2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸 ;

2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エタノール ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - (ニトロメチル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール ;

(-) - 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8

10

20

30

40

50

- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール ;
 (+) - 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール ;
 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5
 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
 ピリミジン ;
 (+) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニ
 ル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 ,
 3 - d] ピリミジン ;
 (-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニ
 ル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 ,
 3 - d] ピリミジン ;
 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 ;
 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン酸
 ;
 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタンアミ
 ド ;
 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - N - メチ
 ル - ブタンアミド ;
 N - [8 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] オク
 チル] カルバミン酸 tert - ブチル ;
 8 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] オクタン -
 1 - アミン ;
 N - [5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペン
 チル] カルバミン酸 tert - ブチル ;
 5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタン -
 1 - アミン ;
 N - [6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキ
 シル] カルバミン酸 tert - ブチル ;
 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキサン -
 1 - アミン ;
 (-) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘ
 キサン - 1 - アミン ;
 (+) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘ
 キサン - 1 - アミン ;
 5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタン酸
 メチル ;

10

20

30

40

50

5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタン酸 ;

5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタンアミド ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] 酢酸 ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] アセトアミド ;

10

(+) - 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;

(-) - 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

20

6 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

30

(+) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

[1 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] シクロプロピル] メタノール ;

40

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - スルホン酸 ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (オキセタン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン ;

50

6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - [(2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - N - テトラヒドロフラン - 3 - イル - アセトアミド ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - 1 - モルホリノ - エタノン ;

7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸エチル ;

7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸 ;

7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタンアミド ;

6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] カルバミン酸 tert - ブチル ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - アミン ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] アセトアミド ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] シクロプロパンスルホンアミド ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] - 2 - メトキシ - エタンスルホンアミド ;

4 - クロロ - N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ブタンアミド ;

1 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピロリジン - 2 - オン ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

1 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 2 - オン ;

3 - [[3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] チオラン 1 , 1 - ジオキシド ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸メチル ;

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 ;

2 - アミノ - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - テトラヒドロフラン - 2 - イルエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルフィニルプロボキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

1 - [4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - イル] エタノン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [3 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - フルオロ - 4 - ヨード - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

1 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] イミダゾリジン - 2 - オン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - テトラヒドロフラン - 3 - イルエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7

10

20

30

40

50

, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] エチル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

6 - [3 - [2 - (アゼチジン - 3 - イル) エトキシ] - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

1 - [3 - [2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] エチル] アゼチジン - 1 - イル] エタノン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (チェタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] チェタン 1 , 1 - ジオキシド ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ - フェニル) - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - フルオロ - 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピ

10

20

30

40

50

- リミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イ
 ル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - 6 - ピリミジン - 2 -
 イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 2, 7 - ナフチリジン ;
 2 - [3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - ピリジル) フェニル] - 1 - メチル -
 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 2, 7 - ナフチリジン ;
 6 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン
 - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリ
 ミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ; 10
 (+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリ
 ミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2
 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2
 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン -
 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル 20
 - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジ
 ン ;
 6 - [3 - フルオロ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メ
 チル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリ
 ミジン ;
 6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2
 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 (-) - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチ
 ル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミ
 ジン ; 30
 (-) - 6 - (3 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチ
 ル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミ
 ジン ;
 6 - [6 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メ
 チル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリ
 ミジン ;
 6 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メ
 チル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリ
 ミジン ;
 6 - [2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 4 - ピリジル] - 5 - メ 40
 チル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリ
 ミジン ;
 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル
] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3
 - d] ピリミジン ;
 6 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル
 - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジ
 ン ;
 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジ
 ル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ; 50

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸 ;

(-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタンアミド ;

(-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタン酸 ;

(-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタンアミド ;

6 - [6 - フルオロ - 4 - [(1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

1 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - イル] エタノン ;

6 - (4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロボキシ] 酢酸 ;

2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロボキシ] アセトアミド ;

(-) - 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサ酸 ;

(-) - 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサアミド ;

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

8 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] オクタン酸メチル ;

8 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] オクタン酸 ;

8 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] オクタンアミド ;

6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサ酸 ;

10

20

30

40

50

6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサ
ンアミド ;

6 - (6 - フルオロ - 4 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5
- メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン ;

6 - (4 - フルオロ - 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5
- メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン ;

2 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒ
ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] ア
セトアミド ;

10

3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5
H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸メチル ;

3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5
H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸 ;

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン -
2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベン
ズアミド ;

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 -
ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6
- イル) ベンズアミド ;

20

7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ
- 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタ
ン酸 ;

7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ
- 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタ
ンアミド ;

(-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジ
ル] オキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン ;

30

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン -
2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベン
ゼンスルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 -
ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6
- イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,
8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オ
キシ] ブタン酸 ;

40

(-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,
8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オ
キシ] ブタンアミド ;

2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジ
ヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ]
プロポキシ] アセトアミド ;

6 - [3 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシプロピルスルホニル) フェニル] - 5 - メチ
ル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミ
ジン ;

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル

50

-] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
]ピリミジン ;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル
] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d
]ピリミジン ;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル
] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d
]ピリミジン ;
- 6 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル
- 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ; 10
- 6 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メ
チル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジ
ン ;
- 6 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メ
チル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジ
ン ;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (チエタン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メ
チル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジ
ン ;
- 3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒ
ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシメチ
ル] チエタン 1 , 1 - ジオキシド ; 20
- 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 4 - ア
ミン ;
- 4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - ア
ミン ;
- 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 -
ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ; 30
- 6 - (4 - フルオロ - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 -
ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;
- (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチ
ル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミ
ジン ;
- (+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチ
ル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミ
ジン ;
- 4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒド
ロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] モルホリン ; 40
- (-) - 2 - フルオロ - N - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 -
アミン ;
- (+) - 4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 -
イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル] ピリジン
- 2 - アミン ;
- (-) - 4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 -
イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル] ピリジン
- 2 - アミン ;
- (+) - 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - 50

- イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;
- (-) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;
- 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - フルオロ - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 4 - アミン ;
- N - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] メタンスルホンアミド ;
- N - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] メタンスルホンアミド ;
- (-) - N, N, 6 - トリメチル - 2 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリミジン - 4 - アミン ;
- 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ;
- 4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ;
- 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;
- 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (1 - ピペリジル) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [4 - フルオロ - 6 - (1 - ピペリジル) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
- 4 - [2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] モルホリン ;
- 4 - [4 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 2 - ピリジル] モルホリン ;
- 4 - [2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ;
- 4 - [4 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ;
- 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペ

ラジン - 2 - オンより選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項 23】

- (-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
- 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- ;
- (-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘキサ - 1 - アミン ;
- (-) - 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (オキセタン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - [(2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] カルバミン酸 tert - ブチル ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 6 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;
- (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,

8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタンアミド ;

(-) - 4 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン ;

2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;

(-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

10

(-) - 2 - フルオロ - N - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;

(-) - 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;

4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ;

20

4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ;

(-) - 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オンより選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

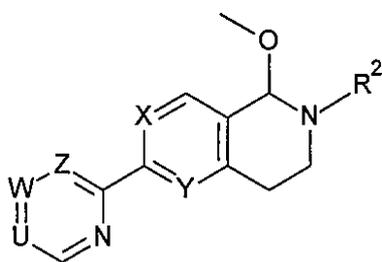
【請求項 2 4】

以下の工程 (a) ~ 工程 (c) :

(a) 式 (A) :

30

【化 2】



(A)

の化合物の、ルイス酸の存在下での式 (B) :

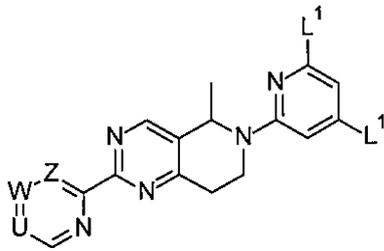
40



の化合物とのカップリング ;

(b) 式 (C) :

【化3】



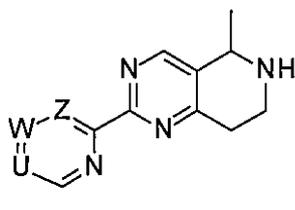
の化合物の、塩基の存在下での式 (D) :



の化合物とのカップリング ;

(c) 式 (E) :

【化4】



の化合物の、式 (F) :



の化合物とのカップリング [式中、 R^1 、 R^2 、 R^9 、 R^{10} 、 U 、 W 、 X 、 Y 、及び Z は、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に定義される通りであり、 M は、 H 、 Mg 、 Zn 、又は Na であり ; L^1 は、 F 、 Cl 、又は Br であり ; そして L^2 は、 F 、 Cl 、又は Br である] を含んでなる、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造のための方法。

【請求項 25】

治療活性物質としての使用のための、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーと治療不活性担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 27】

HBV 感染の治療又は予防のための、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物の、HBV 感染の治療又は予防用医薬品の製造への使用。

【請求項 29】

HBsAg 産生又は分泌の阻害、又は HBV DNA 産生の阻害のための、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

HBV 感染の治療又は予防のための、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における治療及び / 又は予防に有用な有機化合物に、そして特に HBV 感染を治療するのに有用な HBsAg (HBV 表面抗原) 阻害剤及び HBV DNA 産生阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

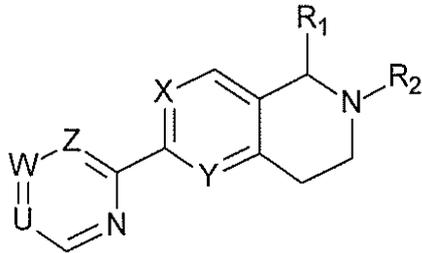
本発明は、医薬活性を有する新規のテトラヒドロピリドピリミジン類及びテトラヒドロピリドピリジン類、それらの製造、それらを含む医薬組成物、及び医薬品としてのそれらの潜在的な使用に関する。

【0003】

本発明は、式 I :

【0004】

【化1】



(I)

10

【0005】

[式中、 R^1 、 R^2 、U、W、X、Y、及びZは、下記に記載される通りである]の化合物に、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーに関する。

【0006】

20

B型肝炎ウイルス(HBV)は、エンベロープのある、一部二本鎖のDNAウイルスである。コンパクトな3.2 kb HBVゲノムは、4つの重複したオープンリーディングフレーム(ORF)からなり、これは、コア、ポリメラーゼ(Pol)、エンベロープ、及びXタンパク質をコードする。最も長いのがPol ORFであって、エンベロープORFは、その内側に位置し、一方、XのORFとコアのORFには、Pol ORFと重なる部分がある。HBVの生活環には、1)弛緩型環状DNA(RC DNA)からの閉環状DNA(ccc DNA)の産生と、2)プレゲノムRNA(pg RNA)の逆転写によるRC DNAの産生という、2つの主要なイベントがある。宿主細胞への感染に先立って、HBVゲノムは、ビリオン内部で、RC DNAとして存在する。HBVビリオンは、ヒト肝細胞の表面に存在する陰電荷のプロテオグリカンへ非特異的に結合することによって(Schulze, A., P. Gripon & S. Urban. Hepatology, 46, (2007), 1759-68)、そして肝細胞タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド(NTCP)受容体へのHBV表面抗原(HBsAg)の特異的な結合を介して(Yan, H. et al. J Virol, 87, (2013), 7977-91)宿主細胞へ侵入することが可能であることが実証された。ビリオンがその細胞に入ると、ウイルスのコアと被包化されたRC DNAは、宿主因子によって、ある核内局在化シグナルを介して、Imp / Imp 核内輸送受容体により核内へ輸送される。核の内部では、宿主DNA修復酵素がRC DNAをccc DNAへ変換する。ccc DNAは、すべてのウイルスmRNAの鋳型として作用して、それ自体が被感染個体におけるHBV存続の原因となる。ccc DNAより産生される転写産物は、プレゲノムRNA(pg RNA)とサブゲノムRNAという2つのカテゴリーへ群分けされる。サブゲノム転写産物は、3種のエンベロープ(L、M、及びS)とXタンパク質をコードして、pg RNAは、プレコア、コア、及びPolのタンパク質をコードする(Quasdorff, M. & U. Protzer. J Viral Hepat, 17, (2010), 527-36)。HBV遺伝子発現又はHBV RNA合成の阻害は、HBVのウイルス複製及び抗原産生の阻害をもたらす(Mao, R. et al. PLoS Pathog, 9, (2013), e1003494; Mao, R. et al. J Virol, 85, (2011), 1048-57)。例えば、IFN- α は、HBVの共有結合閉環状DNA(ccc DNA)微小染色体からのpg RNA及びサブゲノムRNAの転写を減少させることによってHBV複製とウイルスのHBsAg産生を阻害することが示された(Belloni, L. et al. J Clin Invest, 122, (2012), 529-37; Mao, R. et al. J Virol, 85, (2011), 1048-57)。HBVウイルスのすべてのmRNAは、キャッピングされてポリアデニル化されてから、翻訳のため

30

40

50

に細胞質へ移送される。細胞質においては、新たなビリオンの組立てが開始されて、新生の pgRNA がウイルスの P o l とともにパッケージされて、一本鎖 DNA 中間体を介した、pgRNA の RC DNA への逆転写を開始することが可能になる。RC DNA を含有する成熟したヌクレオキャプシドは、細胞脂質とウイルスの L、M、及び S タンパク質と一緒に被包されてから、この感染性の HBV 粒子は、細胞内膜での出芽によって放出される (Locarnini, S. Semin Liver Dis, (2005), 25 Suppl 1, 9-19) . 興味深いことに、感染性ビリオンより数で大いに優る非感染性の粒子も産生される。これらの空のエンペローブ粒子 (L、M、及び S) は、サブウイルス粒子と呼ばれる。重要にも、サブウイルス粒子は、感染性粒子と同じエンペローブタンパク質を共有するので、それらは、宿主免疫系に対するデコイとして作用すると推測されて、HBV ワクチンに使用されてきた。この S、M、及び L エンペローブタンパク質は、3 種の異なる開始コドンを含む単一の ORF より発現される。この 3 種のタンパク質は、その C 末端に、S ドメインという 226 aa 配列を共有する。M と L は、追加のプレ S ドメイン、プレ S 2 とプレ S 2 及びプレ S 1 をそれぞれ有する。しかしながら、HBsAg エピトープを有するのは、S ドメインである (Lambert, C. & R. Prange. Virol J, (2007), 4, 45)。

【 0 0 0 7 】

ウイルス感染の制御には、感染後数分～数時間以内に応答して、ウイルスの初期増殖に影響を及ぼして、慢性及び持続性の感染の発現を制限することが可能である、宿主の自然免疫系の厳格な監視が求められる。IFN とヌクレオシ (チ) ド類似体に基づいた現行の治療薬が利用可能であるにもかかわらず、B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染は、肝硬変と肝細胞癌へのより高いリスクを有する推定 3 億 5 千万人の慢性キャリアが懸念される、重大な全世界の医療問題であることに変わりはない。

【 0 0 0 8 】

被感染肝臓のウイルスクリアランスにおいて中心的な役割を担うのは、HBV 感染へ応答した、肝細胞及び/又は肝内免疫細胞による、抗ウイルスサイトカインの分泌である。しかしながら、慢性の被感染患者では、宿主の細胞認識システムと後続の抗ウイルス反応に対抗するためにウイルスが採用する様々なエスケープ戦略のために、弱い免疫応答しか示せない。

【 0 0 0 9 】

多くの観測事実は、いくつかの HBV ウイルスタンパク質が、ウイルス認識のシグナル伝達システムと後続のインターフェロン (IFN) 抗ウイルス活性に干渉することによって、宿主の初期細胞応答に対抗し得ることを示した。この中でも、HBV エンペティサブウイルス粒子 (SVPs、HBsAg) の過剰分泌は、慢性被感染患者 (CHB) において観測される免疫寛容状態の維持へ参画する場合がある。HBsAg や他のウイルス抗原へ永続的に曝露されると、HBV 特異的 T 細胞の枯渇、又は進行性の機能障害をもたらす可能性がある (Kondo et al. Journal of Immunology (1993), 150, 4659-4671; Kondo et al. Journal of Medical Virology (2004), 74, 425-433; Fiscaro et al. Gastroenterology, (2010), 138, 682-93)。さらに、HBsAg については、単球、樹状細胞 (DC)、及びナチュラルキラー (NK) 細胞のような免疫細胞の機能を直接的な相互作用によって抑制することが報告されている (Op den Brouw et al. Immunology, (2009b), 126, 280-9; Woltman et al. PLoS One, (2011), 6, e15324; Shi et al. J Viral Hepat. (2012), 19, e26-33; Kondo et al. ISRN Gastroenterology, (2013), Article ID 935295)。

【 0 0 1 0 】

HBsAg の定量は、慢性 B 型肝炎における予後判定と治療応答にとって有意義なバイオマーカーである。しかしながら、HBsAg 消失の達成と血清転換は、慢性被感染患者でにおいてめったに観測されないが、依然として究極の治療目標となっている。ヌクレオシ (チ) ド類似体のような現行の治療薬は、HBV DNA 合成を阻害する分子であるが、HBsAg レベルを低下させることに指向していない。ヌクレオシ (チ) ド類似体は、長期療法であったとしても、HBsAg クリアランス率が自然に観測されるレベル (- 1

10

20

30

40

50

% ~ 2 %の間)と同等であることが実証されている (Janssen et al. Lancet, (2005), 365, 123-9; Marcellin et al. N. Engl. J. Med., (2004), 351, 1206-17; Buster et al. Hepatology, (2007), 46, 388-94)。故に、HBV治療のためにHBsAgを標的とすることへの未充足な医療ニーズがある (Wieland, S. F. & F. V. Chisari. J Virol, (2005), 79, 9369-80; Kumar et al. J Virol, (2011), 85, 987-95; Woltman et al. PLoS One, (2011), 6, e15324; Op den Brouw et al. Immunology, (2009b), 126, 280-9)。

【発明の概要】

【0011】

本発明の目的は、式Iの新規化合物、それらの製造、本発明に準拠した化合物に基づく医薬品、及びそれらの生産、並びに、HBV阻害剤としての式Iの化合物の、HBV感染の治療又は予防への使用である。式Iの化合物は、優れた抗HBV活性を示す。

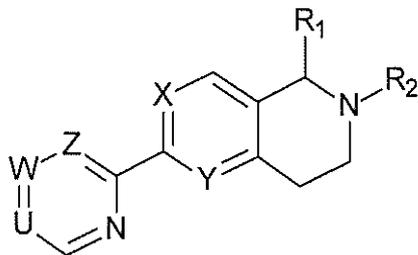
10

【0012】

本発明は、式I：

【0013】

【化2】



20

【0014】

[式中：

R¹は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ニトロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル、カルボキシC₁₋₆アルキル、ジ(C₁₋₆アルコキシカルボニル)メチレン、シアノC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキル、フェニルC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルファニルC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニルC₁₋₆アルキル、アミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノC₁₋₆アルキル、アミノカルボニルC₁₋₆アルキル、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニルC₁₋₆アルキル、単環式ヘテロシクロアルキルC₁₋₆アルキル、又はイミダゾリルC₁₋₆アルキルであり；

30

R²は、アリーール又はヘテロアリーールであり、前記アリーール又はヘテロアリーールは、未置換であるか又は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、-O-C_yH_{2y}-NHR⁶、-NR⁹R¹⁰、-SO₂-R¹¹、-SO₂-NR¹²R¹³、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、-C(=O)-NR¹²R¹³、アリーール、ヘテロアリーール、単環式ヘテロシクロアルキル、及び-O-単環式ヘテロシクロアルキルより独立して選択される1、2、3、又は4の置換基によって置換され；ここで単環式ヘテロシクロアルキルは、未置換であるか又はC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、又はC₁₋₆アルコキシカルボニルによって置換され；

40

R³は、水素；C₃₋₇シクロアルキル；ハロC₃₋₇シクロアルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシC₁₋₆アルキルC₃₋₇シクロアルキル；C₁₋₆アルコキシ；単環式ヘテロシクロアルキル；C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₃₋₇シクロアルキル、又はC₁₋₆アルコキシカルボニルによって置換される単環式ヘテロシクロアルキル；-C(=O)-R⁴；C₁₋₆アルキルスルフィニ

50

ル； $-SO_2-R^5$ ； $-C(NHR^7)-C(=O)-R^8$ ；カルボキシ C_{1-6} アルコキシ、又はアミノカルボニル C_{1-6} アルコキシであり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフランアミノ、ピロリジニル、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり；

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^9 と R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、及び C_{3-7} シクロアルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフェニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルファニル C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} と R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、及びハロ C_{3-7} シクロアルキルより独立して選択される；又は

R^{12} と R^{13} は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロシクロアルキルを形成し；

xは、1、2、3、4、5、6、7又は8であり；

yは、1、2、3、4、5、6、7又は8であり；

U、W、及びZは、CHとNより独立して選択され；

XとYの一方はNであって、その他方はCH又はNである]の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーに関する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

諸定義

本明細書に使用するように、「 C_{1-6} アルキル」という用語は、単独で、又は組合せにおいて、1~6個、特に1~4個の炭素原子を含有する飽和した直鎖又は分岐鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1-ブチル、2-ブチル、tert-ブチル、等を意味する。特別な「 C_{1-6} アルキル」基は、メチル、エチル、イソプロピル、及びtert-ブチルである。

【0016】

「 C_{3-7} シクロアルキル」という用語は、単独で、又は組合せにおいて、3~7個の炭素原子、特に3~6個の炭素原子を含有する飽和炭素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、等を意味する。特別な「 C_{3-7} シクロアルキル」基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルである。

【0017】

「 C_{1-6} アルコキシ」という用語は、単独で、又は組合せにおいて、 C_{1-6} アルキ

10

20

30

40

50

ル - O - 基 (ここで「 C_{1-6} アルキル」は、上記に定義される通りである)、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 n - ブトキシ、イソブトキシ、2 - ブトキシ、tert - ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ、等を意味する。特別な「 C_{1-6} アルコキシ」基は、メトキシ、エトキシ、及びプロポキシである。

【0018】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

「ハロ C_{1-6} アルキル」という用語は、該 C_{1-6} アルキル基の水素原子の少なくとも1つが同じか又は異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子によって置換された C_{1-6} アルキル基を意味する。ハロ C_{1-6} アルキルの例には、モノフルオロ -、ジフルオロ - 又はトリフルオロ - メチル、- エチル、又は - プロピル、例えば、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、3, 3 - ジフルオロプロピル、2 - フルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルが含まれる。特別な「ハロ C_{1-6} アルキル」基は、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルである。

10

【0019】

「ハロ C_{1-6} アルコキシ」という用語は、該 C_{1-6} アルコキシ基の水素原子の少なくとも1つが同じか又は異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子によって置換された C_{1-6} アルコキシ基を意味する。ハロ C_{1-6} アルコキシの例には、モノフルオロ -、ジフルオロ - 又はトリフルオロ - メトキシ、- エトキシ、又は - プロポキシ、例えば、フルオロプロポキシ、ジフルオロプロポキシ、トリフルオロプロポキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシが含まれる。特別な「ハロ C_{1-6} アルコキシ」基は、3 - フルオロプロポキシ、3, 3 - ジフルオロプロポキシ、3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ、2 - フルオロエトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシである。

20

【0020】

「ハロ C_{3-7} シクロアルキル」という用語は、該 C_{3-7} シクロアルキル基の水素原子の少なくとも1つが同じか又は異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子によって置換された C_{3-7} シクロアルキル基を意味する。ハロ C_{3-7} シクロアルキルの例には、モノフルオロ -、又はジフルオロ - シクロプロピル、- シクロブチル、- シクロペンチル、又は - シクロヘキシル、例えば、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル、ジフルオロシクロブチル、フルオロシクロペンチル、ジフルオロシクロペンチル、フルオロシクロヘキシル、又はジフルオロシクロヘキシルが含まれる。特別な「ハロ C_{3-7} シクロアルキル」基は、ジフルオロシクロプロピルである。

30

【0021】

「アミノ」という用語は、式：-NR'R''の基を意味し、ここでR'とR''は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロ C_{3-7} シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールである。あるいは、R'とR''は、それらへ付く窒素と一緒に、ヘテロ C_{3-7} シクロアルキルを形成することができる。

40

【0022】

「カルボニル」という用語は、単独で、又は組合せにおいて、基：-C(O)-を意味する。

「シアノ」という用語は、単独で、又は組合せにおいて、基：-CNを意味する。

【0023】

「 C_{1-6} アルキルスルフィニル」という用語は、基：-SO- C_{1-6} アルキル (ここで C_{1-6} アルキル基は、上記に定義される) を意味する。 C_{1-6} アルキルスルフィニルの例には、メチルスルフィニルとエチルスルフィニルが含まれる。

【0024】

「 C_{1-6} アルキルスルホニル」という用語は、基：-SO₂- C_{1-6} アルキル (こ

50

ここでC₁₋₆アルキル基は、上記に定義される)を意味する。C₁₋₆アルキルスルホニルの例には、メチルスルホニルとエチルスルホニルが含まれる。

【0025】

「単環式ヘテロシクロアルキル」という用語は、N、O、及びSより選択される1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含んでなり、残る環原子が炭素である、4~7個の環原子の一価で飽和又は部分不飽和の単環式環系である。単環式ヘテロシクロアルキルの例は、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、2-オキソ-ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チエタニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、2-オキソ-モルホリニル、2-オキソ-ピペラジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、1,1-ジオキソチオラニル、1,1-ジオキソチエタニル、オキソイミダゾリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、又はオキサゼパニルである。特別な「単環式ヘテロシクロアルキル」基は、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、2-オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-モルホリニル、及び2-オキソ-ピペラジニルである。より特別には、「単環式ヘテロシクロアルキル」基は、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、オキソモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びオキソピペラジニルである。

10

20

【0026】

「アリール」という用語は、6~10個の炭素環原子を含んでなる、一価芳香族の炭素環式単環系又は二環系を意味する。アリール部分の例には、フェニルとナフチルが含まれる。特別な「アリール」は、フェニルである。

【0027】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びSより選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含んでなり、残る環原子が炭素である、5~12個の環原子の一価芳香族の複素環式単環系又は二環系を意味する。ヘテロアリール部分の例には、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、又はキノキサリニルが含まれる。特別な「ヘテロアリール」は、ピリジニルとピリミジニルである。

30

【0028】

「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を意味する。

40

「ジアステレオマー」という用語は、2個以上のキラル中心があって、それらの分子が互いの鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なる物理特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性を有する。

【0029】

本発明による化合物は、その医薬的に許容される塩の形態で存在し得る。「医薬的に許容される塩」という用語は、式Iの化合物の生物学的有効性及び特性を保持して、好適な無害の有機若しくは無機酸又は有機若しくは無機塩基より生成される、慣用の酸付加塩又は塩基付加塩を意味する。酸付加塩には、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、及び硝酸のような無機酸より誘導されるものと、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リン

50

ゴ酸、乳酸、フマル酸、等のような有機酸より誘導されるものが含まれる。塩基付加塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、及び四級アンモニウム水酸化物（例えば、水酸化テトラメチルアンモニウムのような）より誘導されるものが含まれる。ある医薬化合物の塩への化学的修飾は、物理的及び化学的安定性、吸湿性、流動性、及び溶解性が改善された化合物を入手するための、製薬化学者によく知られた技術である。それについては、例えば、Bastin R. J., et. al., Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435 に記載されている。特別であるのは、式 I の化合物のナトリウム塩である。

【 0 0 3 0 】

1 個又は数個のキラル中心を含有する一般式 I の化合物は、ラセミ化合物、ジアステレオマー混合物としても、また光学的に活性な単一の異性体としても存在し得る。ラセミ化合物は、既知の方法に従って、エナンチオマーへ分離させることができる。特に、結晶化によって分割され得るジアステレオマー塩は、ラセミ混合物より、例えば、D 若しくは L - 酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、又はカンファースルホン酸のような光学活性酸との反応によって生成される。

10

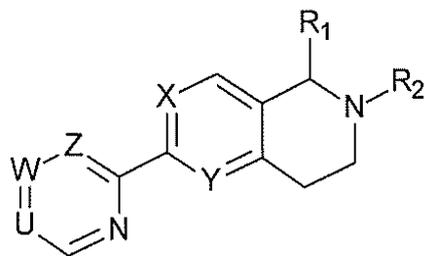
【 0 0 3 1 】

H B s A g の阻害剤

本発明は、(i) 一般式 I :

【 0 0 3 2 】

【 化 3 】



(I)

20

【 0 0 3 3 】

[式中 :

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ニトロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{1-6} アルキル、ジ (C_{1-6} アルコキシカルボニル) メチレン、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルファニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル C_{1-6} アルキル、単環式ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルキル、又はイミダゾリル C_{1-6} アルキルであり；

30

R^2 は、アリーール又はヘテロアリーールであり、前記アリーール又はヘテロアリーールは、未置換であるか又は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、 $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-SO_2-NR^{12}R^{13}$ 、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ 、アリーール、ヘテロアリーール、単環式ヘテロシクロアルキル、及び $-O-$ 単環式ヘテロシクロアルキルより独立して選択される 1、2、3、又は 4 の置換基によって置換され；ここで単環式ヘテロシクロアルキルは、未置換であるか又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換され；

40

R^3 は、水素； C_{3-7} シクロアルキル；ハロ C_{3-7} シクロアルキル；ヒドロキシ；

50

ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル; C_{1-6} アルコキシ; 単環式ヘテロシクロアルキル; C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換される単環式ヘテロシクロアルキル; $-C(=O)-R^4$; C_{1-6} アルキルスルフィニル; $-SO_2-R^5$; $-C(NHR^7)-C(=O)-R^8$; カルボキシ C_{1-6} アルコキシ、又はアミノカルボニル C_{1-6} アルコキシであり; ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリジニル、又はモルホリニルであり;

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり;

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり;

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり;

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり;

R^9 と R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、及び C_{3-7} シクロアルキルスルホニルより独立して選択される; 又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロシクロアルキルを形成し;

R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフェニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルファニル C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキルであり;

R^{12} と R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、及びハロ C_{3-7} シクロアルキルより独立して選択される; 又は

R^{12} と R^{13} は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロシクロアルキルを形成し;

x は、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 であり;

y は、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 であり;

U、W、及び Z は、CH と N より独立して選択され;

X と Y の一方は N であって、その他方は CH 又は N である] を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーを提供する。

【0034】

本発明のさらなる態様は、(ii) R^1 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル、又はカルボキシ C_{1-6} アルキルであり;

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、 $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-SO_2-NR^{12}R^{13}$ 、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、及び $-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ より独立して選択される 1、2、3、又は 4 の基によって置換されるフェニル; ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、及び NR^9R^{10} より独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるピリジニル; 又は、 C_{1-6} アルキルとジ C_{1-6} アルキルア

10

20

30

40

50

ミノによって置換されるピリミジニルであり；ここで

R³ は、水素、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルC₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、モルホリニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、C₁₋₆アルキルピペラジニル、C₁₋₆アルキルカルボニルピペラジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアゼチジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアゼチジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルアゼチジニル、-C(=O)-R⁴、C₁₋₆アルキルスルフィニル、-SO₂-R⁵、-C(NHR⁷)-C(=O)-R⁸、カルボキシC₁₋₆アルコキシ、又はアミノカルボニルC₁₋₆アルコキシであり；ここで

10

R⁴ は、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリジニル、又はモルホリニルであり；

R⁵ は、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R⁷ は、水素又はC₁₋₆アルコキシカルボニルであり；

R⁸ は、ヒドロキシ又はC₁₋₆アルコキシであり；

R⁶ は、水素、C₁₋₆アルキルカルボニル、ハロC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₃₋₇シクロアルキルスルホニル、又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルスルホニルであり；

20

R⁹とR¹⁰は、水素、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R⁹とR¹⁰は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

R¹¹は、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルであり；

R¹²とR¹³は、水素、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルより独立して選択され；

xは、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

30

yは、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、CH又はNであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0035】

本発明の別の態様は、(iii) R¹がC₁₋₆アルキルであり；

R²は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、-O-C_yH_{2y}-NHR⁶、-SO₂-R¹¹、-SO₂-NR¹²R¹³、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、及び-C(=O)-NR¹²R¹³より独立して選択される1、2、3、又は4の基によって置換されるフェニル；ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及びNR⁹R¹⁰より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニル；又は、C₁₋₆アルキルとジC₁₋₆アルキルアミノによって置換されるピリミジニルであり；ここで

40

R³は、水素、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキルC₃₋₇シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラ

50

ヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルピペラジニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルピペラジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアゼチジニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアゼチジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアゼチジニル、 $-C(=O)-R^4$ 、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 $-SO_2-R^5$ 、 $-C(NHR^7)-C(=O)-R^8$ 、カルボキシ C_{1-6} アルコキシ、又はアミノカルボニル C_{1-6} アルコキシであり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり；

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^9 と R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

R^{11} は、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} と R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

xは、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

yは、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0036】

本発明のさらなる態様は、(iv) R^1 がメチルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0037】

本発明の別の態様は、(v) R^1 が C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、 $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-SO_2-NR^{12}$ 、 R^{13} 、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、及び $-C(=O)-NR^{12}$ より独立して選択される1、2、3、又は4の基によって置換されるフェニルであり；

R^3 は、水素、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルピペラジニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルピペラジ

10

20

30

40

50

ニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアゼチジニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアゼチジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアゼチジニル、 $-C(=O)-R^4$ 、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 $-SO_2-R^5$ 、又は $-C(NHR^7)-C(=O)-R^8$ であり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり；

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、八員 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^{11} は、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} と R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

x は、1、2、3、4、5、又は6であり；

y は、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

U は、CHであり；

W は、CHであり；

Z は、Nであり；

X は、Nであり；

Y は、Nである、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0038】

本発明のさらなる態様は、(vi) R^1 がメチルであり；

R^2 は、メチル、シクロプロピル、フルオロ、クロロ、ヨード、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロシクロプロピルメトキシ、ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ、オキセタニルエトキシ、オキセタニルメトキシ、テトラヒドロフラニルエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、チエタニルメトキシ、(1,1-ジオキソチエタニル)メトキシ、(1,1-ジオキソチオラニル)メトキシ、オキソピロリジニルプロボキシ、オキソモルホリニルプロボキシ、オキソピペラジニルプロボキシ、(tert-ブトキシカルボニルオキソピペラジニル)プロボキシ、オキソイミダゾリジニルプロボキシ、メチルピペラジニルプロボキシ、アセチルピペラジニルプロボキシ、メチルスルホニルピペラジニルプロボキシ、(tert-ブトキシカルボニルピペラジニル)プロボキシ、アゼチジニルエトキシ、アセチルアゼチジニルエトキシ、メチルスルホニルアゼチジニルエトキシ、(tert-ブトキシカルボニルアゼチジニル)エトキシ、(tert-ブトキシカルボニルアゼチジニル)メトキシ、カルボキシブトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシヘキシルオキシ、カルボキシメトキシ、カルボキシプロボキシ、メトキシカルボニルブトキシ、エトキシカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルブトキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルメトキシ、アミノカルボニルプロボキシ、メチルアミノカルボニルプロボキシ、テトラヒドロフラニルアミノカルボニルメトキシ、モルホリニルカルボニルメトキシ、メチルスルフィニルプロボキシ、メチルスルホニルプロボキシ、スルホプロボキシ、アミノスルホニルプロボキシ、アミノ-カルボキシ-プロボキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-カルボキシ-プロボキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-(メトキシカルボニル)-プロボキシ、アミノプロボキシ、アミノペントキシ、アミノヘキシルオキシ、アミノオクチルオキシ、メチルカルボニルアミノプロボキシ、クロロプロピルカルボニルアミノプロボキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルオキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)オクチルオキシ

10

20

30

40

50

、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペントキシ、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ、シクロプロピルスルホニルアミノプロポキシ、メトキシエチルスルホニルアミノプロポキシ、メトキシプロピルスルホニル、メトキシプロピルアミノスルホニル、N-メトキシプロピル-N-メチル-アミノスルホニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシプロピルアミノカルボニル、N-メトキシプロピル-N-メチル-アミノカルボニル、及びテトラヒドロフラニルオキシより独立して選択される1、2、3、又は4の基によって置換されるフェニルであり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0039】

本発明のさらなる態様は、(vii)R²が、ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、及びハロC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルコキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであり；そして残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0040】

本発明のさらなる態様は、(viii)R²が、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、シクロプロピルメトキシ、及びジフルオロシクロプロピルメトキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであり；そして残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0041】

本発明の別の態様は、(ix)R¹がC₁₋₆アルキルであり；

R²は、ハロゲン、シアノ、ハロC₁₋₆アルコキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及び-O-C_yH_{2y}-NHR⁶より独立して選択される2又は3の基によって置換されるフェニルであり；

R³は、水素、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₃₋₇シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアゼチニル、アミノカルボニル、又はC₁₋₆アルキルスルホニルであり；

R⁶は、水素又はC₁₋₆アルコキシカルボニルであり；

xは、1、2、3、4、5、又は6であり；

yは、1、2、3、4、5、又は6であり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0042】

本発明のさらなる態様は、(x)R¹がメチルであり；

R²は、フルオロ、クロロ、シアノ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロシクロプロピルメトキシ、メチルスルホニルプロポキシ、アミノカルボニルメトキシ、オキセタニルメトキシ、オキセタニルエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、メチルスルホニル

10

20

30

40

50

アゼチジニルエトキシ、アミノヘキシルオキシ、及び (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシより独立して選択される 2 又は 3 の基によって置換されるフェニルであり ;

U は、C H であり ;

W は、C H であり ;

Z は、N であり ;

X は、N であり ;

Y は、N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【 0 0 4 3 】

本発明の別の態様は、(x i) R ¹ が C ₁₋₆ アルキルであり ;

R ² は、ハロゲン、C ₁₋₆ アルキル、ハロ C ₁₋₆ アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、- O - C _x H _{2x} - R ³、及び N R ⁹ R ¹⁰ より独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるピリジニルであり ;

R ³ は、水素、C ₃₋₇ シクロアルキル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソモルホリニル、1, 1 - ジオキソ - チエタニル、C ₁₋₆ アルキルカルボニルアゼチジニル、C ₁₋₆ アルキルスルホニルアゼチジニル、- C (= O) - R ⁴、カルボキシ C ₁₋₆ アルコキシ、又はアミノカルボニル C ₁₋₆ アルコキシであり ; ここで

R ⁴ は、ヒドロキシ、C ₁₋₆ アルコキシ、又はアミノであり ;

R ⁹ と R ¹⁰ は、水素、C ₁₋₆ アルキル、及び C ₁₋₆ アルキルスルホニルより独立して選択される ; 又は

R ⁹ と R ¹⁰ は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し ;

x は、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 であり ;

U は、C H であり ;

W は、C H であり ;

Z は、N であり ;

X は、N であり ;

Y は、N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【 0 0 4 4 】

本発明のさらなる態様は、(x i i) R ¹ がメチルであり ;

R ² は、フルオロ、クロロ、ヨード、メトキシ、メチル、ジフルオロエトキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、シクロプロピルメトキシ、チエタニルメトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、オキソモルホリニルプロポキシ、(1, 1 - ジオキソ - チエタニル) メトキシ、アセチルアゼチジニルメトキシ、メチルスルホニルアゼチジニルメトキシ、カルボキシプトキシ、カルボキシヘプチルオキシ、カルボキシヘキシルオキシ、カルボキシペンチルオキシ、カルボキシプロポキシ、メトキシカルボニルヘプチルオキシ、アミノカルボニルプトキシ、アミノカルボニルヘプチルオキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルメトキシ、アミノカルボニルペンチルオキシ、アミノカルボニルプロポキシ、カルボキシメトキシプロポキシ、アミノカルボニルメトキシプロポキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるピリジニルであり ;

U は、C H であり ;

W は、C H であり ;

Z は、N であり ;

X は、N であり ;

Y は、N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー

10

20

30

40

50

、又はジアステレオマーである。

【0045】

本発明のさらなる態様は、(xiii) R^2 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニルである、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0046】

本発明の別のさらなる態様は、(xiv) R^2 が、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニルである、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

10

【0047】

本発明の別の態様は、(xv) R^1 が C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、及び NR^9R^{10} より独立して選択される2又は3の基によって置換されるピリジニルであり；

R^3 は、水素、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソモルホリニル、又はアミノカルボニルであり；

R^9 と R^{10} は、水素と C_{1-6} アルキルより独立して選択される；又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル又はオキソピペラジニルを形成し；

20

x は、1、2、3、4、5、又は6であり；

U は、CHであり；

W は、CHであり；

Z は、Nであり；

X は、Nであり；

Y は、Nである、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0048】

本発明のさらなる態様は、(xvi) R^1 がメチルであり；

R^2 は、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、オキソモルホリニルプロボキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される2又は3の基によって置換されるピリジニルであり；

U は、CHであり；

W は、CHであり；

Z は、Nであり；

X は、Nであり；

Y は、Nである、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

30

40

【0049】

本発明の別の態様は、(xvii) R^1 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル、又はカルボキシ C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、及び $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであるか又は、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、及び NR^9R^{10} より独立して選択される2の基によって置換されるピリジニルであり；ここで

50

R^3 は、水素、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、 $-C(=O)-R^4$ 、 $-SO_2-R^5$ 、又はアミノカルボニル C_{1-6} アルコキシであり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、又はピロリジニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、水素又は C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^9 と R^{10} は、 C_{1-6} アルキルである；又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

x は、1、2、3、4、5、又は6であり；

y は、1、2、3、4、5、又は6であり；

U は、CHであり；

W は、CHであり；

Z は、CHであり；

X は、Nであり；

Y は、Nである、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0050】

本発明の別の態様は、 $(xviii)R^1$ が C_{1-6} アルキルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0051】

本発明のさらなる態様は、 $(xix)R^1$ がメチルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0052】

本発明の別の態様は、 $(xx)R^2$ が、ハロゲンと C_{1-6} アルコキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであるか又は、ハロゲン、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される2の基によって置換されるピリジニルであり；そして残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0053】

本発明のさらなる態様は、 $(xxi)R^2$ が、フルオロとメトキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであるか又は、フルオロ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される2の基によって置換されるピリジニルであり；そして残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0054】

本発明の別の態様は、 $(xxii)R^1$ が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ニトロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルコキシカルボニル)メチレニル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルファニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル C_{1-6} アルキル、

10

20

30

40

50

単環式ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルキル、又はイミダゾリル C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、アリーール又はヘテロアリーールであり、前記アリーール又はヘテロアリーールは、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、 $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ 、 NR^9R^{10} 、 SO_2R^{11} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、カルボキシ、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ 、ハロ C_{1-6} アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、及び単環式ヘテロシクロアルキルより独立して選択される 1~4 の置換基によって置換され；ここで

単環式ヘテロシクロアルキルは、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換され；

R^3 は、水素； C_{3-7} シクロアルキル；ハロ C_{3-7} シクロアルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルコキシ；単環式ヘテロシクロアルキル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換される単環式ヘテロシクロアルキル； $-C(=O)R^4$ ； C_{1-6} アルキルスルファニル； $-SO_2R^5$ 、又は $-C(NHR^7)-C(=O)R^8$ であり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフランアミノ、ピロリル、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり；

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^9 と R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、及び C_{3-7} シクロアルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフェニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルファニル C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} と R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、及びハロ C_{3-7} シクロアルキルより独立して選択される；又は

R^{12} と R^{13} は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロシクロアルキルを形成し；

x は、1~6 であり；

y は、1~8 であり；

U、W、及び Z は、CH と N より独立して選択され；

X と Y の一方は N であって、その他方は CH 又は N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

本発明のさらなる態様は、 $(x x i i i) R^2$ が、フェニル、ピリジニル、チエニル、又はフラニルであり、前記フェニル、ピリジニル、チエニル、又はフラニルは、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $-O-C_x H_{2x} - R^3$ 、 $-O-C_y H_{2y} - NH$ R^6 、 $NR^9 R^{10}$ 、 $SO_2 R^{11}$ 、 $SO_2 NR^{12} R^{13}$ 、カルボキシ、 $-C(=O) - C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(=O) - NR^{12} R^{13}$ 、ハロ C_{1-6} アルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、及び単環式ヘテロシクロアルキルより独立して選択される 1~4 の置換基によって置換され；ここで

単環式ヘテロシクロアルキルは、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換され；

R^3 は、水素； C_{3-7} シクロアルキル；ハロ C_{3-7} シクロアルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルコキシ；単環式ヘテロシクロアルキル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換される単環式ヘテロシクロアルキル； $-C(=O) R^4$ ； C_{1-6} アルキルスルファニル； $-SO_2 R^5$ 、又は $-C(NHR^7) - C(=O) R^8$ であり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリル、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり；

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^9 と R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、及び C_{3-7} シクロアルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロアシクロアルキルを形成し；

R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフェニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルファニル C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} と R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、及びハロ C_{3-7} シクロアルキルより独立して選択される；又は

R^{12} と R^{13} は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロアシクロアルキルを形成し；

x は、1~6 であり；

y は、1~8 であり；

そして残すすべての置換基は、態様 $(x x i i i)$ に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【 0 0 5 6 】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、(x x i v) R¹が、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ニトロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル、カルボキシC₁₋₆アルキル、又はジ(C₁₋₆アルコキシカルボニル)メチレニルであり；

R²は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルスルホニル、ハロC₁₋₆アルコキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、ピリジニル、-O-C_xH_{2x}-R³、及び-O-C_yH_{2y}-NHR⁶より独立して選択される1~4の基によって置換されるフェニル；又は、ハロゲンとC₁₋₆アルコキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニルであり；ここで

10

R³は、水素、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルC₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、モルホリニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、C₁₋₆アルキルピペラジニル、C₁₋₆アルキルカルボニルピペラジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアゼチジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアゼチジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルアゼチジニル、-C(=O)R⁴、C₁₋₆アルキルスルファニル、-SO₂R⁵、又は-C(NHR⁷)-C(=O)R⁸であり；ここで

20

R⁴は、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリル、又はモルホリニルであり；

R⁵は、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R⁷は、水素又はC₁₋₆アルコキシカルボニルであり；

R⁸は、ヒドロキシ又はC₁₋₆アルコキシであり；

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキルカルボニル、ハロC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₃₋₇シクロアルキルスルホニル、又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルスルホニルであり；

30

xは、1~6であり；

yは、1~8であり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、CH又はNであり；

Xは、Nであり；

Yは、N又はCHである、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0057】

本発明の別の態様は、(x x v) R¹がC₁₋₆アルキルであり；

40

R²は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、ピリジニル、-O-C_xH_{2x}-R³、及び-O-C_yH_{2y}-NHR⁶より独立して選択される1~4の基によって置換されるフェニル；又は、ハロゲンとC₁₋₆アルコキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニルであり；ここで

R³は、水素、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキルC₃₋₇シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、C₁₋₆アルキルピペラジ

50

ニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルピペラジニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルピペラジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアゼチジニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアゼチジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアゼチジニル、 $-C(=O)R^4$ 、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 $-SO_2R^5$ 、又は $-C(NHR^7)-C(=O)R^8$ であり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり；

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

x は、1 ~ 6 であり；

y は、1 ~ 8 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N 又は CH である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0058】

本発明のさらなる態様は、 $(xxvi)R^1$ がメチルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0059】

本発明のさらなる態様は、 $(xxvii)R^2$ が、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、及びハロ C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニル；又はハロゲンと C_{1-6} アルコキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0060】

本発明のさらなる態様は、 $(xxviii)R^2$ が、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、シクロプロピルメトキシ、及びジフルオロシクロプロピルメトキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニル；又はフルオロ、クロロ、及びメトキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0061】

本発明の別の態様は、 $(xxix)R^1$ が C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、ハロゲン、シアノ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、及び $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ より独立して選択される2又は3の基によって置換されるフェニル；又はハロゲンと C_{1-6} アルコキシより独立して選択される2の基によって置換されるピリジニルであり；ここで

R^3 は、水素、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアゼチジニル、 $-C(=O)R^4$ 、又は $-SO_2R^5$ であり；ここで

10

20

30

40

50

R⁴ は、アミノであり；

R⁵ は、C₁ - 6 アルキルであり；

R⁶ は、水素又は C₁ - 6 アルコキシカルボニルであり；

x は、1 ~ 6 であり；

y は、1 ~ 6 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N 又は CH である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。 10

【0062】

本発明のさらなる態様は、(xxx)R¹ がメチルであり；

R² は、フルオロ、クロロ、シアノ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロシクロプロピルメトキシ、メチルスルホニルプロポキシ、アミノカルボニルメトキシ、アミノヘキシルオキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ、オキセタニルメトキシ、オキセタニルエトキシ、テトラヒドロフランニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、及びメチルスルホニルアゼチジニルエトキシより独立して選択される2又は3の基によって置換されるフェニル；又はフルオロ、クロロ、及びメトキシより独立して選択される2の基によって置換されるピリジニルであり； 20

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N 又は CH である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0063】

本発明の別の態様は、(xxxi)R¹ が、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、ヒドロキシC₁ - 6 アルキル、ニトロC₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシカルボニルC₁ - 6 アルキル、カルボキシC₁ - 6 アルキル、又はジ(C₁ - 6 アルコキシカルボニル)メチレニルであり； 30

R² は、ハロゲン、ニトロ、C₁ - 6 アルキルスルホニル、-O-C_xH_{2x}-R³、及び-O-C_yH_{2y}-NHR⁶より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであり；ここで

R³ は、水素、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルコキシ、モルホリニル、-C(=O)R⁴、又は-SO₂R⁵であり；ここで

R⁴ は、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルコキシ、アミノ、ジC₁ - 6 アルキルアミノ、又はピロリルであり；

R⁵ は、C₁ - 6 アルキルであり； 40

R⁶ は、水素又は C₁ - 6 アルキルスルホニルであり；

x は、1 ~ 6 であり；

y は、1 ~ 6 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、CH であり；

X は、N であり；

Y は、N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0064】

本発明の別の態様は、 $(xxxii)R^1$ が C_{1-6} アルキルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0065】

本発明のさらなる態様は、 $(xxxiii)R^1$ がメチルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0066】

本発明の別の態様は、 $(xxxiv)R^2$ が、ハロゲンと C_{1-6} アルコキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

10

【0067】

本発明のさらなる態様は、 $(xxxv)R^2$ が、フルオロとメトキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0068】

本発明の別の態様は、 $(xxxvi)R^1$ が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ニトロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルコキシカルボニル)メチレニル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルファニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル C_{1-6} アルキル、単環式ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルキル、又はイミダゾリル C_{1-6} アルキルであり；

20

R^2 は、アリーール又はヘテロアリーールであり、前記アリーール又はヘテロアリーールは、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、及び $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ より独立して選択される1~4の置換基によって置換され；ここで

30

R^3 は、水素、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、単環式ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換される単環式ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)R^4$ 、又は $-SO_2R^5$ であり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリル、又はモルホリニルであり；

40

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

xは、1~6であり；

yは、1~8であり；

U、W、及びZは、CHとNより独立して選択され；

XとYの一方はNであって、その他方はCH又はNである、式Iの化合物、又はその医

50

薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0069】

本発明の別の態様は、 $(xxxviii)R^1$ が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ニトロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルコキシカルボニル)メチレニル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルファニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル C_{1-6} アルキル、単環式ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルキル、又はイミダゾリル C_{1-6} アルキルであり；

10

R^2 は、フェニル、ピリジニル、チエニル、又はフラニルであり、前記フェニル、ピリジニル、チエニル、又はフラニルは、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、及び $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ より独立して選択される1~4の置換基によって置換され；ここで

R^3 は、水素、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、単環式ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換される単環式ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)R^4$ 、又は $-SO_2R^5$ であり；ここで

20

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリル、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

30

xは、1~6であり；

yは、1~8であり；

U、W、及びZは、CHとNより独立して選択され；

XとYの一方はNであって、その他方はCH又はNである、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0070】

本発明の別の態様は、 $(xxxviii)R^1$ が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ニトロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{1-6} アルキル、又はジ(C_{1-6} アルコキシカルボニル)メチレニルであり；

40

R^2 は、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、及び $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであり；ここで

R^3 は、水素、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチオラニル、モルホリニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、 $-C(=O)R^4$ 、又は $-SO_2R^5$ であり；

50

ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリル、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

x は、1 ~ 6 であり；

y は、1 ~ 8 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、CH 又は N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0071】

本発明のさらなる態様は、 $(xxxix)R^1$ が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ヒドロキシエチル、ニトロメチル、エトキシカルボニルメチル、カルボキシメチル、又はジ(メトキシカルボニル)メチレニルであり；

R^2 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メチルスルホニル、ジフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロシクロプロピルメトキシ、ヒドロキシプトキシ、ヒドロキシペントキシ、ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ、メトキシエトキシ、オキセタニルメトキシ、オキセタニルエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、1,1-ジオキソチオラニルメトキシ、モルホリニルプロポキシ、オキソピロリジニルプロポキシ、オキソモルホリニルプロポキシ、オキソピペラジニルプロポキシ、tert-プトキシカルボニルオキソピペラジニルプロポキシ、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシプロポキシ、カルボキシプトキシ、カルボキシヘキシルオキシ、メトキシカルボニルメトキシ、メトキシカルボニルプトキシ、エトキシカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルメトキシ、アミノカルボニルプロポキシ、アミノカルボニルプトキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、メチルアミノカルボニルプロポキシ、ジメチルアミノカルボニルメトキシ、テトラヒドロフラニルアミノカルボニルメトキシ、ピロリルカルボニルメトキシ、モルホリニルカルボニルメトキシ、メチルスルホニルエトキシ、メチルスルホニルプロポキシ、スルホプロポキシ、アミノスルホニルプロポキシ、アミノプロポキシ、アミノペントキシ、アミノヘキシルオキシ、アミノオクチルオキシ、メチルカルボニルアミノプロポキシ、クロロプロピルカルボニルアミノプロポキシ、tert-プトキシカルボニルアミノプロポキシ、tert-プトキシカルボニルアミノペントキシ、tert-プトキシカルボニルアミノヘキシルオキシ、tert-プトキシカルボニルアミノオクチルオキシ、メチルスルホニルアミノプロポキシ、シクロプロピルスルホニルアミノプロポキシ、及びメトキシエチルスルホニルアミノプロポキシより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、CH 又は N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0072】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、(x1) R¹ が C₁₋₆ アルキルであり；

R² は、ハロゲン、ハロ C₁₋₆ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及び-O-C_yH_{2y}-NHR⁶ より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであり；ここで

R³ は、水素、C₃₋₇ シクロアルキル、ハロ C₃₋₇ シクロアルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル C₃₋₇ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチオラニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、-C(=O)R⁴、又は-SO₂R⁵ であり；ここで

R⁴ は、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、又はモルホリニルであり；

R⁵ は、C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R⁶ は、水素、C₁₋₆ アルキルカルボニル、ハロ C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₃₋₇ シクロアルキルスルホニル、又は C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキルスルホニルであり；

x は、1~6 であり；

y は、1~8 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0073】

本発明のさらなる態様は、(xli) R¹ がメチルであり；

R² は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロシクロプロピルメトキシ、ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ、オキセタニルメトキシ、オキセタニルエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、1,1-ジオキソチオラニルメトキシ、オキソピロリジニルプロボキシ、オキソモルホリニルプロボキシ、オキソピペラジニルプロボキシ、tert-ブトキシカルボニルオキソピペラジニルプロボキシ、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシプロボキシ、カルボキシブトキシ、カルボキシヘキシルオキシ、メトキシカルボニルプロボキシ、エトキシカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルメトキシ、アミノカルボニルプロボキシ、アミノカルボニルブトキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、メチルアミノカルボニルプロボキシ、テトラヒドロフラニルアミノカルボニルメトキシ、モルホリニルカルボニルメトキシ、メチルスルホニルプロボキシ、スルホプロボキシ、アミノスルホニルプロボキシ、アミノプロボキシ、アミノペントキシ、アミノヘキシルオキシ、アミノオクチルオキシ、メチルカルボニルアミノプロボキシ、クロロプロピルカルボニルアミノプロボキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノプロボキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノペントキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノヘキシルオキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノオクチルオキシ、シクロプロピルスルホニルアミノプロボキシ、及びメトキシエチルスルホニルアミノプロボキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0074】

本発明のさらなる態様は、(x l i i) R¹ がメチルであって、残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0075】

本発明の別の態様は、(x l i i i) R² が、ハロゲン、ハロ C₁₋₆ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及び-O-C_yH_{2y}-NHR⁶ より独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであり；ここで R³ は、水素、C₃₋₇ シクロアルキル、ハロ C₃₋₇ シクロアルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル C₃₋₇ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチオラニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、-C(=O)R⁴、又は-SO₂R⁵ であり；ここで R⁴ は、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、又はテトラヒドロフラニルアミノであり；R⁵ は、C₁₋₆ アルキル又はアミノであり；R⁶ は、水素、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₃₋₇ シクロアルキルスルホニル、又は C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキルスルホニルであり；x は、1~6 であり；y は、1~8 であり；そして残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0076】

本発明のさらなる態様は、(x l i v) R² が、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロシクロプロピルメトキシ、ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ、オキセタニルメトキシ、オキセタニルエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、1,1-ジオキソチオラニルメトキシ、オキソピロリジニルプロポキシ、オキソモルホリニルプロポキシ、カルボキシヘキシル、エトキシカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルメトキシ、アミノカルボニルプロポキシ、アミノカルボニルブトキシ、メチルアミノカルボニルプロポキシ、テトラヒドロフラニルアミノカルボニルメトキシ、メチルスルホニルプロポキシ、アミノスルホニルプロポキシ、アミノペントキシ、アミノヘキシルオキシ、アミノオクチルオキシ、メチルカルボニルアミノプロポキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノペントキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノヘキシルオキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノオクチルオキシ、シクロプロピルスルホニルアミノプロポキシ、及びメトキシエチルスルホニルアミノプロポキシより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであり；そして残るすべての置換基は、本明細書の上記に示した意義を有する、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0077】

本発明の別の態様は、(x l v) R¹ が、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ニトロ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、カルボキシ C₁₋₆ アルキル、又はジ(C₁₋₆ アルコキシカルボニル)メチレニルであり；

R² は、ハロゲン、ニトロ、C₁₋₆ アルキルスルホニル、-O-C_xH_{2x}-R³、及び-O-C_yH_{2y}-NHR⁶ より独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであり；ここで

R³ は、水素、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、モルホリニル、-C(=O)R⁴、又は-SO₂R⁵ であり；ここで

R⁴ は、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、ジ C₁₋₆ アルキルアミノ、又はピロリルであり；

R⁵ は、C₁₋₆ アルキルであり；

R⁶ は、水素又は C₁ - 6 アルキルスルホニルであり；

x は、1 ~ 6 であり；

y は、1 ~ 6 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、CH であり；

X は、N であり；

Y は、N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0078】

本発明のさらなる態様は、(x l v i) R¹ が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ヒドロキシエチル、ニトロメチル、エトキシカルボニルメチル、カルボキシメチル、又はジ(メトキシカルボニル)メチレニルであり；

R² は、フルオロ、ニトロ、メチルスルホニル、メトキシ、ヒドロキシブトキシ、ヒドロキシペントキシ、メトキシエトキシ、モルホリニルプロポキシ、カルボキシエトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、アミノカルボニルメトキシ、ジメチルアミノカルボニルメトキシ、ピロリルカルボニルメトキシ、メチルスルホニルエトキシ、メチルスルホニルプロポキシ、アミノプロポキシ、及びメチルスルホニルアミノプロポキシより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、CH であり；

X は、N であり；

Y は、N である、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0079】

本発明による式 I の特別な化合物は、以下：

5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

(+) - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

(-) - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

5 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

(+) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

(-) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - [6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] プロパン二酸ジメチル；

6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

(+) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

(-) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピ

10

20

30

40

50

- リジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 (+) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 -
 (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 (-) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 -
 (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン
 - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 (+) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピ
 リミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 (-) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピ 10
 リミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 5 - シクロプロピル - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 -
 ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル -
 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 (+) - 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 -
 メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミ
 ジン ;
 (-) - 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - 20
 メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミ
 ジン ;
 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
 5 - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 4 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ブタン - 1 - オ
 ール ;
 5 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ペンタン - 1 - 30
 ール ;
 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メチルスルホニルエトキシ) フェニル] - 5 -
 メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミ
 ジン ;
 2 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] 酢酸メチル ;
 2 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] 酢酸 ;
 2 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ; 40
 2 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] - N, N - ジメ
 チル - アセトアミド ;
 2 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] - 1 - ピロリジ
 ン - 1 - イル - エタノン ;
 4 - [3 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル
] モルホリン ;
 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 50

- メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - アミン ;
- N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル] メタンスルホンアミド ;
- 2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸エチル ; 10
- 2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸 ;
- 2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エタノール ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - (ニトロメチル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 20
- (+) - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール ;
- 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [(5 R) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール ; 30
- 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [(5 S) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (+) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 40
- 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 ;
- 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン酸 ;
- 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタンアミド ;
- 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - 50

ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - N - メチル - ブタンアミド ;

N - [8 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] オクチル] カルバミン酸 tert - ブチル ;

8 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] オクタン - 1 - アミン ;

N - [5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンチル] カルバミン酸 tert - ブチル ;

5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタン - 1 - アミン ;

N - [6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキシル] カルバミン酸 tert - ブチル ;

6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン ;

(-) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン ;

(+) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン ;

5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタン酸メチル ;

5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタン酸 ;

5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタンアミド ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] 酢酸 ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] アセトアミド ;

(+) - 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;

(-) - 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 -

10

20

30

40

50

メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (オキサタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

[1 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] シクロプロピル] メタノール ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - スルホン酸 ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (オキサタン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン ;

6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - [(2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - N - テトラヒドロフラン - 3 - イル - アセトアミド ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - 1 - モルホリノ - エタノン ;

7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸エチル ;

7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸 ;

7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタンアミド ;

6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチ

10

20

30

40

50

ル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] カルバミン酸 tert - ブチル ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - アミン ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] アセトアミド ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] シクロプロパンスルホンアミド ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] - 2 - メトキシ - エタンスルホンアミド ;

4 - クロロ - N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ブタンアミド ;

1 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピロリジン - 2 - オン ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - スルホンアミド ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] - 3 - オキシ - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

1 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 2 - オン ;

3 - [[3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] チオラン 1 , 1 - ジオキシド ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸メチル ;

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 ;

2 - アミノ - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 ;

10

20

30

40

50

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - テトラヒドロフラン - 2 - イルエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルフィニルプロボキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

1 - [4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - イル] エタノン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [3 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - フルオロ - 4 - ヨード - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

1 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] イミダゾリジン - 2 - オン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - テトラヒドロフラン - 3 - イルエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] エチル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

6 - [3 - [2 - (アゼチジン - 3 - イル) エトキシ] - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

1 - [3 - [2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] エチル] アゼチジン - 1 - イル] エタノン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (チェタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] チェタン 1 , 1 - ジオキシド ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ - フェニル) - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) フェニル

10

20

30

40

50

-] - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (+) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (+) - 6 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (+) - 6 - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 10
- 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (6 - フルオロ - 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 20
- (-) - 6 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 3 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 30
- 6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;
- 2 - [3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - ピリジル) フェニル] - 1 - メチル - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;
- 6 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 40
- (+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジ 50

ン；

6 - [3 - フルオロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

(-) - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

(-) - 6 - (3 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

10

6 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

6 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

6 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 4 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

20

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

6 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

30

(-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸；

(-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタンアミド；

(-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタン酸；

40

(-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタンアミド；

6 - [6 - フルオロ - 4 - [(1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

1 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - イル] エタノン；

50

- 6 - (4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロボキシ] 酢酸 ;
- 2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロボキシ] アセトアミド ;
- (-) - 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサン酸 ; 10
- (-) - 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサンアミド ;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
- 8 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] オクタン酸メチル ; 20
- 8 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] オクタン酸 ;
- 8 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] オクタンアミド ;
- 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサン酸 ;
- 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサンアミド ; 30
- 6 - (6 - フルオロ - 4 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - フルオロ - 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] アセトアミド ; 40
- 3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸メチル ;
- 3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸 ;
- 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 50

- イル) ベンズアミド ;
 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ
 - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタ
 ン酸 ;
 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ
 - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタ
 ンアミド ;
 (-) - 4 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル
 - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジ
 ル] オキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン ; 10
- 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン -
 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベン
 ゼンスルホンアミド ;
 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 -
 ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6
 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 (-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,
 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オ
 キシ] ブタン酸 ;
- (-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,
 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オ
 キシ] ブタンアミド ; 20
- 2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジ
 ヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ]
 プロポキシ] アセトアミド ;
 6 - [3 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシプロピルスルホニル) フェニル] - 5 - メチ
 ル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミ
 ジン ;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル
] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d
] ピリミジン ; 30
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル
] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d
] ピリミジン ;
 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル
] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d
] ピリミジン ;
- 6 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル
 - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メ
 チル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジ
 ン ; 40
- 6 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メ
 チル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジ
 ン ;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (チエタン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メ
 チル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジ
 ン ;
- 3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシメチ 50

- ル]チエタン 1, 1 - ジオキシド ;
 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 4 - アミン ;
 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - フルオロ - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 (+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] モルホリン ;
 (-) - 2 - フルオロ - N - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;
 (+) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
 (-) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
 (+) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;
 (-) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;
 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - フルオロ - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 4 - アミン ;
 N - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] メタンスルホンアミド ;
 N - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] メタンスルホンアミド ;
 (-) - N, N, 6 - トリメチル - 2 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリミジン - 4 - アミン ;
 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒド

- - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ;
 4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ
 □ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ;
 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;
 4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン 10 ;
 6 - [6 - フルオロ - 4 - (1 - ピペリジル) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [4 - フルオロ - 6 - (1 - ピペリジル) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 4 - [2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] モルホリン ;
 4 - [4 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 2 - ピリジル] モルホリン ;
 4 - [2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ; 20
 4 - [4 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ;
 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 (-) - 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーである。 30
【 0 0 8 0 】
 より特別には、本発明は、以下の式 I の化合物 :
 (-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 (-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ; 40
 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 (-) - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 ;
 (-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 (-) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 50

7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘキサ - 1 - アミン ;

(-) - 2 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;

6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

10

6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

20

6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (オキセタン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - [(2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

30

6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

N - [3 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] カルバミン酸 tert - ブチル ;

6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

40

6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

50

- ;
- 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 2, 7 - ナフチリジン;
- (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- 6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- 6 - [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- 6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- (-) - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- 6 - [6 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- 6 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- (-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタンアミド;
- (-) - 4 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン;
- 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン;
- (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン;
- (-) - 2 - フルオロ - N - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン;
- (-) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン;
- 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン;

4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン ;

(-) - 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマーに関する。

【 0 0 8 1 】

合成

本発明の化合物は、どの慣用の手段によっても製造することができる。下記のスキームと実施例では、上記の化合物並びにそれらの出発材料を合成するのに適した方法を提供する。すべての置換基、特に R^1 、 R^2 、U、W、X、Y、及びZは、他に断らなければ、上記に定義した通りである。さらに、そして他に明確に述べなければ、すべての反応、反応条件、略語、及び記号は、有機化学の当業者によく知られた意味を有する。

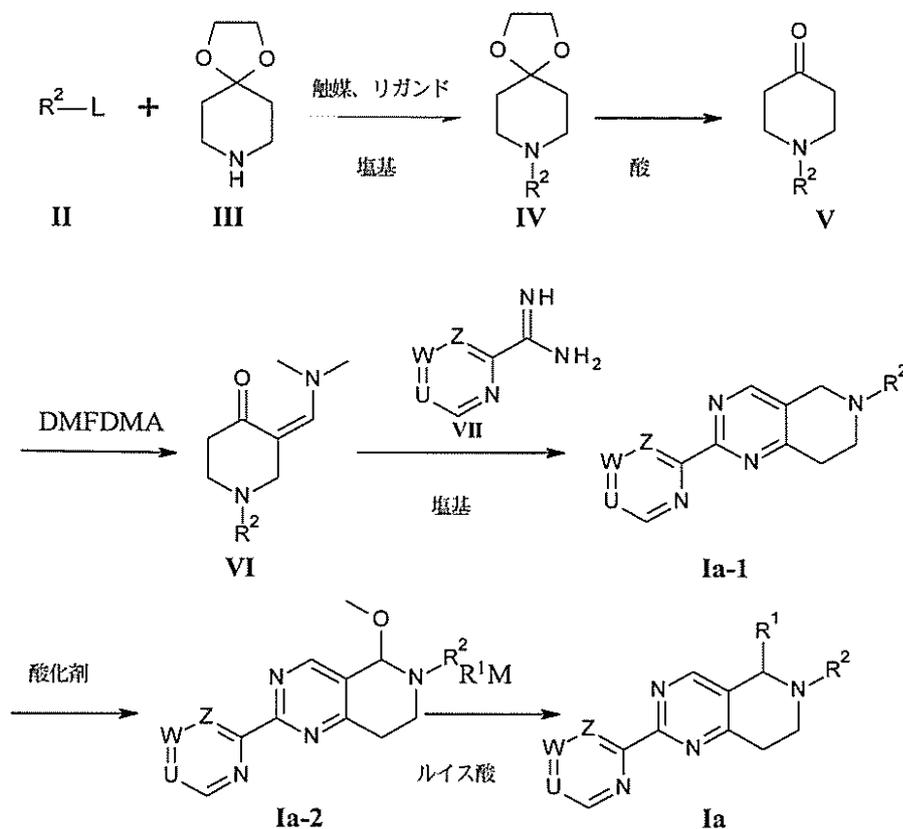
【 0 0 8 2 】

化合物 I a の一般的な合成経路 (スキーム 1)

スキーム 1

【 0 0 8 3 】

【 化 4 】



【 0 0 8 4 】

式 I a の化合物は、スキーム 1 [式中、L は、Cl、Br、I、- O - メシル、又は - O - トシルであり；M は、H、Hg、Zn、又は Na である] に従って製造することができる。

【 0 0 8 5 】

1, 4 - ジオキサン又はトルエンのような好適な溶媒において、 $Pd_2(dba)_3$ 又は $Pd(OAc)_2$ のような触媒、Ruphos、Sphos、又は BINAP のようなリガンド、及び Cs_2CO_3 又は $t-BuONa$ のような塩基の存在下に化合物 II を化

10

20

30

40

50

化合物 I I I とともに加熱して、化合物 I V を得る。酸性条件下での化合物 I V の脱保護化により化合物 V を得る。DMF 又はアセトニトリルのような好適な溶媒の非存在又は存在下での化合物 V の DMF DMA との反応により、中間体 V I を生成する。EtOH 又は MeOH のような好適な溶媒における、 K_2CO_3 、NaOMe、又は Et_3N のような塩基の存在下での中間体 V I の化合物 V I I との環化によって、化合物 I a - 1 を入手することができる。化合物 I a - 1 の酸化により、中間体 I a - 2 を生成する。 $BF_3 \cdot Et_2O$ 又は $Sc(OTf)_3$ のようなルイス酸の存在下に化合物 I a - 2 を求核試薬： R^1M と反応させて、化合物 I a を得る。

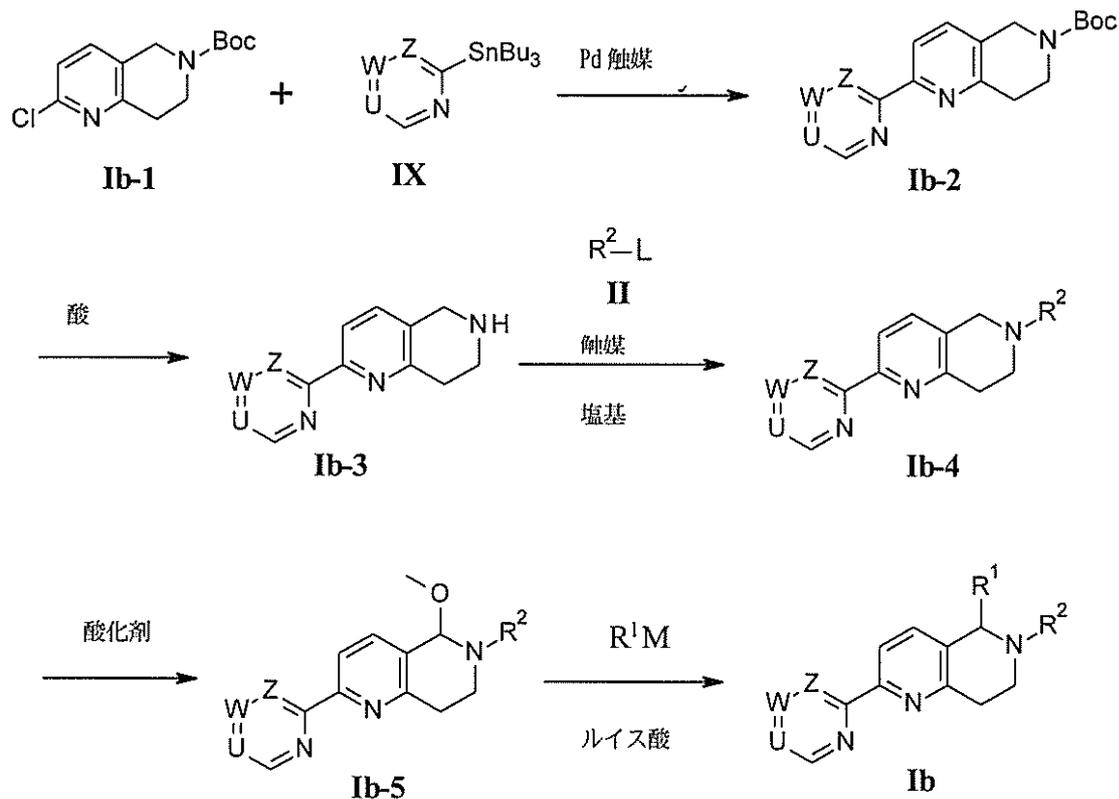
【0086】

化合物 I b の一般的な合成経路 (スキーム 2)

スキーム 2

【0087】

【化5】



【0088】

式 I b の化合物は、スキーム 2 [式中、L は、Cl、Br、I、-O-メシル、又は -O-トシルであり；M は、H、Hg、Zn、又は Na である] に従って製造することができる。

【0089】

1,4-ジオキサン、 $CHCl_3$ 、又は THF のような好適な溶媒における、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、又は $Pd_2(dba)_3$ のような触媒の存在下での中間体 I X の中間体 I b - 1 とのカップリングにより、化合物 I b - 2 を得ることができる。酸性条件下での Boc 保護基の除去により、化合物 I b - 3 を得る。1,4-ジオキサン、DMF、又は DMA のような好適な溶媒における、 $Pd_2(dba)_3$ 又は $Pd(OAc)_2$ のような触媒と Cs_2CO_3 又は $t-BuONa$ のような塩基の存在下での化合物 I b - 3 の化合物 I I とのカップリングによって、化合物 I b - 4 を入手することができる。化合物 I b - 4 の酸化により、中間体 I b - 5 を生成する。 $BF_3 \cdot Et_2O$ 又は $Sc(OTf)_3$ のようなルイス酸の存在下に化合物 I b - 5 を求核試薬： R^1M と反応させて、化合物 I b を得る。

10

20

30

40

50

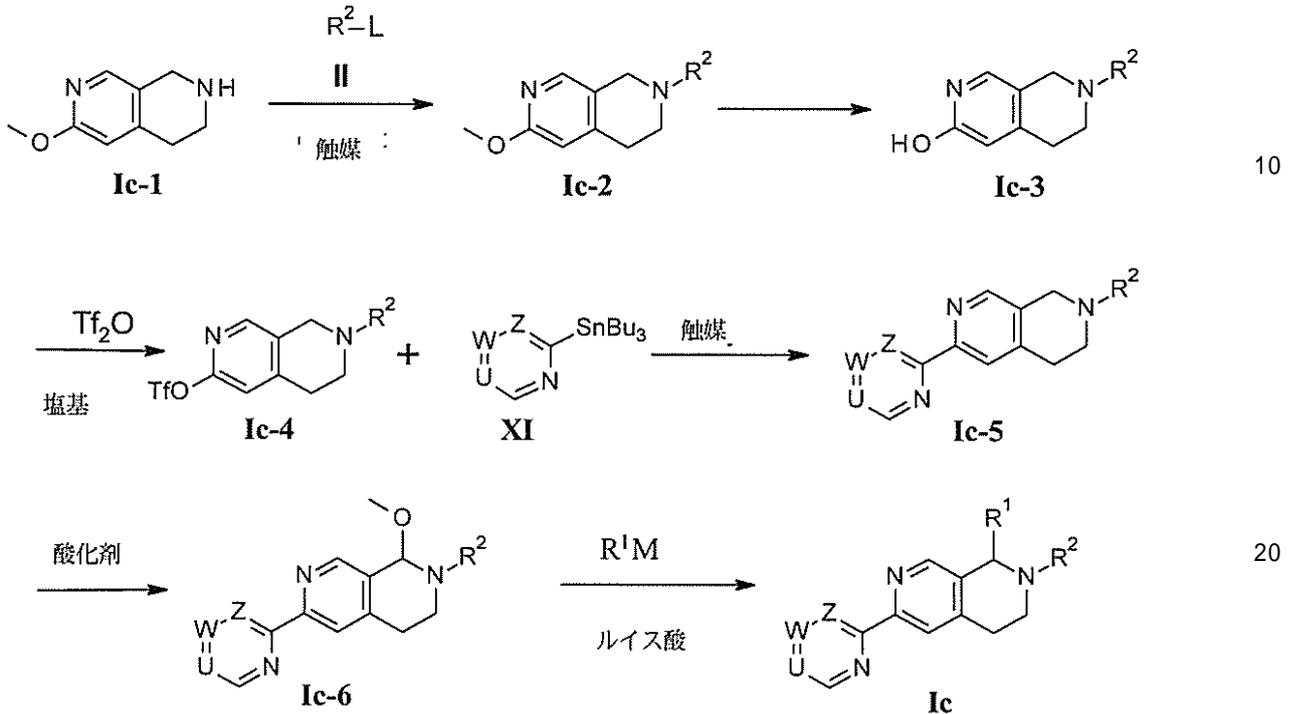
【 0 0 9 0 】

化合物 I c の一般的な合成経路 (スキーム 3)

スキーム 3

【 0 0 9 1 】

【 化 6 】



【 0 0 9 2 】

式 I c の化合物は、スキーム 3 [式中、L は、Cl、Br、I、-O-メシル、又は -O-トシルであり；M は、H、Hg、Zn、又は Na である] に従って製造することができる。

【 0 0 9 3 】

1, 4 - ジオキサン、DMF、又は DMA のような好適な溶媒における、Pd₂(dba)₃ 又は Pd(OAc)₂ のような触媒と Cs₂CO₃ 又は t-BuONa のような塩基の存在下での化合物 Ic - 1 の化合物 I i とのカップリングにより、化合物 Ic - 2 を得る。化合物 Ic - 2 の AcOH 中の HBr での脱メチル化により、化合物 Ic - 3 を得ることができる。ピリジンのような塩基の存在下に無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることによって、化合物 Ic - 3 を化合物 Ic - 4 へ変換することができる。

1, 4 - ジオキサン、CHCl₃、又は THF のような好適な溶媒における、Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)Cl₂、又は Pd₂(dba)₃ のような触媒の存在下での化合物 Ic - 4 の化合物 XI とのカップリングにより、化合物 Ic - 5 を得る。化合物 Ic - 5 の酸化により、中間体 Ic - 6 を生成する。BF₃ · Et₂O 又は Sc(OTf)₃ のようなルイス酸の存在下に化合物 Ic - 6 を求核試薬：R¹M と反応させて、化合物 Ic を得る。

30

40

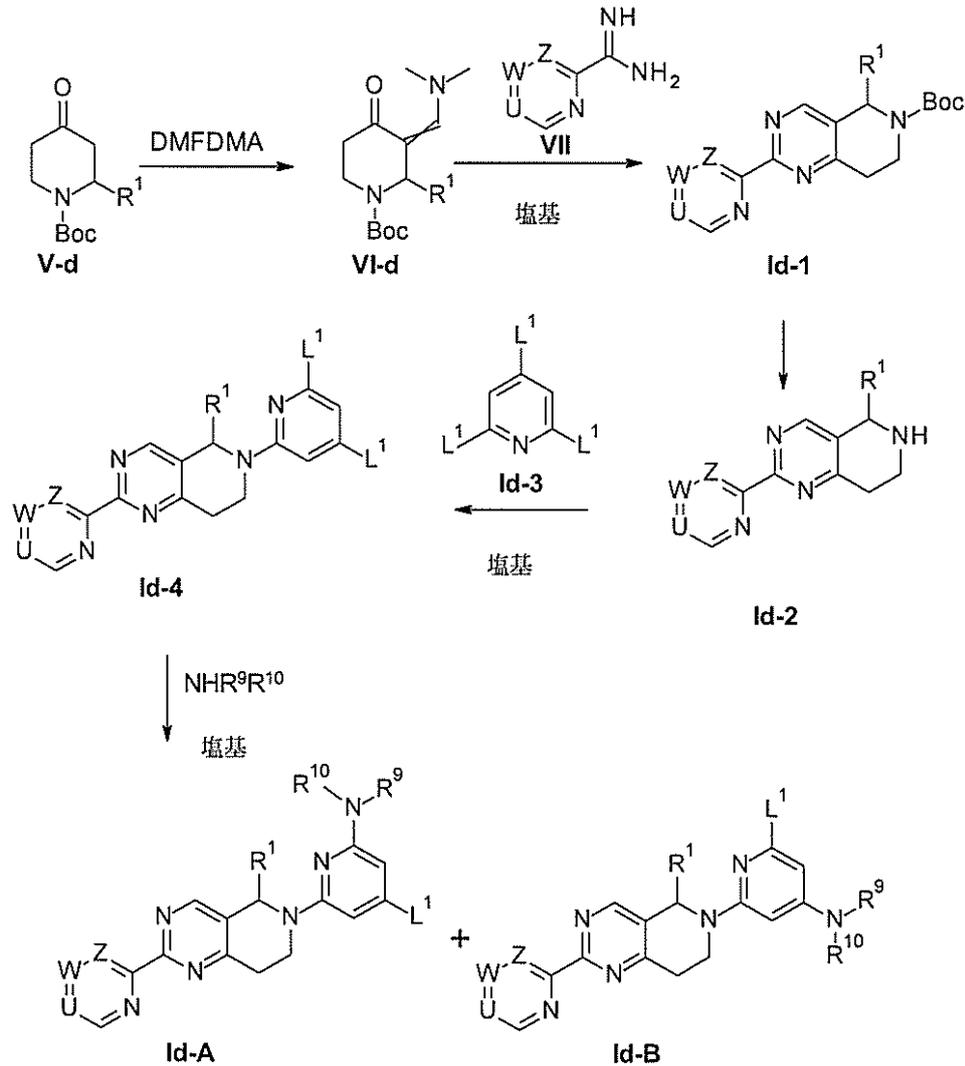
【 0 0 9 4 】

化合物 I d の一般的な合成経路 (スキーム 4)

スキーム 4

【 0 0 9 5 】

【化7】



10

20

30

【0096】

式 Id - A の化合物と式 Id - B の化合物は、スキーム 4 [式中、L¹ は、F、Cl、又は Br である] に従って製造することができる。

DMF と CH₃CN のような好適な溶媒の存在又は非存在下における (V - d) の DMFDMA での処理により、中間体 VI - d を生成する。(VI - d) の化合物 VII との環化により、化合物 Id - 1 を得る。この反応は、MeOH 又は EtOH のような好適な溶媒において、NaOMe、NaHCO₃、又は K₂CO₃ のような好適な塩基の存在下で行うことができる。HCl 又は TFA のような酸での (Id - 1) の脱保護化により、中間体 Id - 2 を生成する。DMSO 又は NMP のような好適な溶媒における、DIEA のような好適な塩基の存在下での (Id - 2) のハロピリジン : Id - 3 とのカップリングにより、化合物 Id - 4 を得る。NMP 又は DMSO のような好適な溶媒における、K₂CO₃ 又は DIEA のような好適な塩基の存在下での化合物 Id - 4 のアミン : NHR⁹R¹⁰ との反応によって、化合物 Id - A と化合物 Id - B を得ることができる。

40

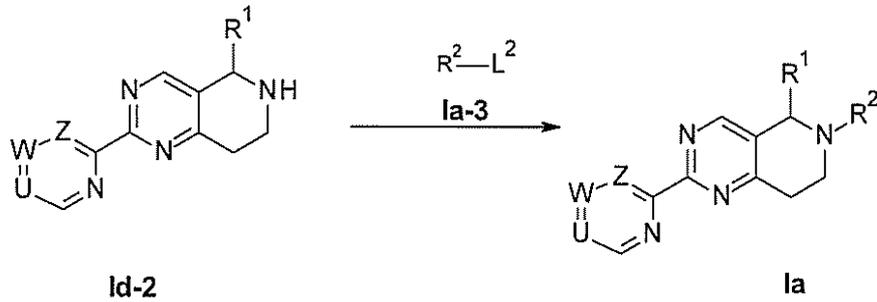
【0097】

化合物 Ia の一般的な合成経路 (スキーム 5)

スキーム 5

【0098】

【化8】



10

【0099】

式 Ia の化合物はまた、スキーム 5 [式中、 L^2 は、F、Cl、又は Br である] に従って製造することができる。

DMSO 又は NMP のような好適な溶媒における、DIEA 又は K_2CO_3 のような好適な塩基の存在又は非存在下での中間体 Id-2 の中間体 Ia-3 とのカップリングにより、化合物 Ia を得る。

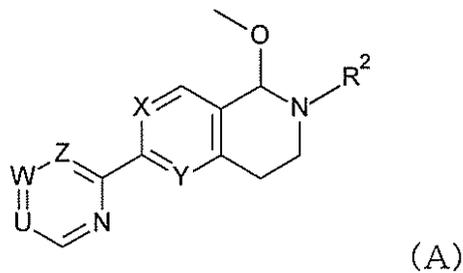
【0100】

本発明はまた、以下の工程 (a) ~ 工程 (c) :

(a) 式 (A) :

【0101】

【化9】



20

【0102】

の化合物の、ルイス酸の存在下での式 (B) :

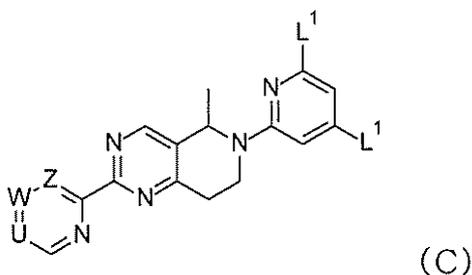


の化合物とのカップリング ;

(b) 式 (C) :

【0103】

【化10】



30

40

【0104】

の化合物の、塩基の存在下での式 (D) :



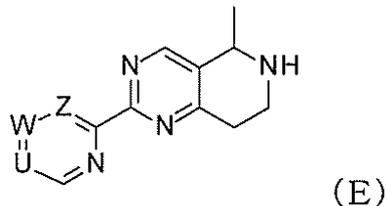
の化合物とのカップリング ;

(c) 式 (E) :

【0105】

50

【化 1 1】



【 0 1 0 6 】

の化合物の、式 (F) :



の化合物とのカップリング [式中、 R^1 、 R^2 、U、W、X、Y、及びZは、上記に定義される通りであり、Mは、H、Mg、Zn、又はNaであり； L^1 は、F、Cl、又はBrであり；そして L^2 は、F、Cl、又はBrである] の1つを含んでなる、式Iの化合物の製造のための方法に関する。

10

【 0 1 0 7 】

工程 (a) において、ルイス酸は、例えば、 $BF_3 \cdot Et_2O$ 又は $Sc(OTf)_3$ であり得る；

工程 (b) において、塩基は、例えば、 K_2CO_3 又は DIEA であり得る；

工程 (c) において、この反応は、塩基の存在下で行うことができ、該塩基は、例えば、 K_2CO_3 又は DIEA であり得る。この反応は、塩基の非存在下でも行うことができる。

20

【 0 1 0 8 】

式Iの化合物は、上記の方法に従って製造される場合、本発明の目的でもある。

本発明の化合物はまた、良好な安全性及びPKプロフィールを示す。

医薬組成物と投与

本発明はまた、治療活性物質として使用のための式Iの化合物に関する。

【 0 1 0 9 】

別の態様は、本発明の化合物と治療上無効な担体、希釈剤、又は賦形剤を含有する医薬組成物又は医薬品、並びに、本発明の化合物を使用してそのような組成物及び医薬品を製造する方法を提供する。1つの例では、式 (I) の化合物を、周囲温度で、適正な pH で、そして所望される度合いの純度で、生理学的に許容される担体 (即ち、製剤投与形態へ利用される投与量及び濃度でレシピエントに対して無害である担体) と混合することによって製剤化し得る。製剤の pH は、化合物の特別な使用とその濃度に主に依存するが、好ましくは、約 3 ~ 約 8 のあらゆる範囲に及ぶ。1つの例では、式 (I) の化合物を酢酸塩緩衝液において pH 5 で製剤化する。別の態様において、式 (I) の化合物は、無菌である。該化合物は、例えば、固形性又は非晶性の組成物として、凍結乾燥製剤として、又は水溶液剤として保存し得る。

30

【 0 1 1 0 】

組成物は、良好な医療行為に一致したやり方で製剤化、投薬、及び投与される。この文脈において考慮すべき要因には、治療される特別な障害、治療される特別な哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与の方法、投与の計画、及び医療従事者に知られた他の要因が含まれる。投与される化合物の「有効量」は、そのような考慮事項によって支配されるものであって、HBsAbを阻害するのに必要な最小量である。例えば、そのような量は、正常細胞、又はその哺乳動物全体にとって有害である量未満であり得る。

40

【 0 1 1 1 】

1つの例において、非経口的に投与される本発明の化合物の投薬当たりの医薬有効量は、患者の体重 1 kg につき、1日当たり約 0.01 ~ 100 mg、あるいは約 0.01 ~ 100 mg の範囲にあって、使用される化合物の典型的な初回範囲は、0.3 ~ 15 mg

50

/ kg / 日であろう。別の態様では、錠剤及びカプセル剤のような経口の単位剤形は、好ましくは、本発明の化合物の約 0.1 ~ 約 1000 mg を含有する。

【0112】

本発明の化合物は、経口、局部（頬内及び舌下が含まれる）、直腸、膺、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内、及び硬膜外、及び鼻腔内と（局所治療が所望されるならば）病巣内の投与が含まれる、どの好適な手段によっても投与してよい。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下の投与が含まれる。

【0113】

本発明の化合物は、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、溶液剤、分散液剤、懸濁液剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳液剤、パッチ剤、等といったどの簡便な投与形態でも投与してよい。そのような組成物は、医薬製剤における慣用の成分、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味剤、増嵩剤、及びさらなる有効成分を含有してよい。

10

【0114】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体又は賦形剤を混合することによって調製される。好適な担体及び賦形剤は、当業者によく知られている。この製剤には、薬物（即ち、本発明の化合物又はその医薬組成物）の洗練された提示を提供するか又はその製剤製品（即ち、医薬品）の製造に役立てるために、1以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、希釈剤、及び他の既知の添加剤も含めてよい。

【0115】

好適な経口剤形の例は、約 0.1 ~ 1000 mg の本発明の化合物を約 0 ~ 2000 mg の無水乳糖、約 0 ~ 2000 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 0 ~ 2000 mg のポリビニルピロリドン（PVP）K30、及び約 0 ~ 2000 mg のステアリン酸マグネシウムと複合して含有する錠剤である。最初に、粉末化した成分と一緒に混合して、次にPVPの溶液剤と混合する。生じる組成物は、慣用の機器を使用して、乾燥させ、造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤の形態へ圧縮することができる。本発明の化合物（例えば、0.1 ~ 1000 mg）を好適な緩衝溶液剤（例、リン酸塩緩衝液）に溶かし、所望されるならば等張化剤（例、塩化ナトリウムのような塩）を加えることによって、エアゾール製剤の例を調製することができる。この溶液剤は、例えば、0.2 ミクロンのフィルターを使用して濾過して、不純物や混在物を除去してよい。

20

30

【0116】

故に、ある態様には、式 I の化合物又はその立体異性体又は医薬的に許容される塩を含んでなる医薬組成物が含まれる。さらなる態様には、式 I の化合物又はその立体異性体又は医薬的に許容される塩を医薬的に許容される担体又は賦形剤と一緒に含んでなる医薬組成物が含まれる。

【0117】

以下の実施例 A と実施例 B は、本発明の典型的な組成物を例示するが、単にその代表として役立つものである。

実施例 A

以下の組成の錠剤の製造のために、式 I の化合物自体を有効成分として、既知のやり方で使用することができる：

40

	<u>1錠あたり</u>
有効成分	200 mg
微結晶性セルロース	155 mg
コーンスターチ	25 mg
タルク	25 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	<u>20 mg</u>
	425 mg

実施例 B

以下の組成のカプセル剤の製造のために、式 I の化合物自体を有効成分として、既知の

50

やり方で使用することができる：

	<u>1 カプセルあたり</u>
有効成分	1 0 0 . 0 m g
コーンスターチ	2 0 . 0 m g
乳糖	9 5 . 0 m g
タルク	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	<u>0 . 5 m g</u>
	2 2 0 . 0 m g

適応症と治療の方法

本発明の化合物は、HBsAgの産生又は分泌を阻害して、HBV遺伝子発現を阻害することができる。従って、本発明の化合物は、HBV感染の治療又は予防に有用である。 10

【0118】

本発明は、式Iの化合物の、HBsAg産生又は分泌の阻害への使用に関する。

本発明は、式Iの化合物の、HBV DNA産生の阻害への使用に関する。

本発明は、式Iの化合物の、HBV遺伝子発現の阻害への使用に関する。

【0119】

本発明は、式Iの化合物の、HBV感染の治療又は予防への使用に関する。

式Iの化合物の、HBV感染に関連した疾患の治療又は予防に有用な医薬品の製造への使用は、本発明の1つの目的である。 20

【0120】

本発明は、式Iの化合物の、HBV感染の治療又は予防用医薬品の製造への使用に特に関する。

別の態様には、HBV感染の治療又は予防のための方法が含まれ、該方法は、式Iの化合物、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、コンジュゲート、又は医薬的に許容される塩の有効量を投与することを含む。

【実施例】

【0121】

本発明は、以下の実施例を参照することによって、より完全に理解されよう。しかしながら、それらは、本発明の範囲を制限するものと解釈してはならない。

本明細書に使用する略語は、以下の通りである： 30

μL： マイクロリットル

μm： マイクロメートル

μM： 1リットルあたりのマイクロモル数

(Boc)₂O： 二炭酸ジtert-ブチル

BSA： ウシ血清アルブミン

IC₅₀： 半数阻害濃度

LC/MS： 液体クロマトグラフィー/質量分析法

M： モル濃度

MHz： メガヘルツ

min： 分 40

hr(s)： 時間(複数)

mM： 1リットルあたりのミリモル数

Me₃SiCl： クロロトリメチルシラン

MS(ESI)： 質量分析法(電子スプレーイオン化)

nM： 1リットルあたりのナノモル数

NMR： 核磁気共鳴

obsd.： 観測値

rt： 室温

Pd/C： パラジウム担持活性炭

Pd(PPh₃)₄： テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 50

Pd(dppf)Cl₂ : [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]
ジクロロパラジウム(II)

Pd₂(dba)₃ : トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

TFA : トリフルオロ酢酸

: 化学シフト

RuPhos : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビ
フェニル

BINAP : (2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)

SPhos : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェ
ニル

XPhos : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロ
ピルビフェニル

DMFDMA : N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

t-BuONa : ナトリウムtert-ブトキシド

DEEA : N,N-ジイソプロピルエチルアミン

CDI : 1,1'-カルボニルジイミダゾール

DL-ホモセリン : DL-2-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸

NMP : N-メチル-2-ピロリドン

トシル-Cl : 塩化4-トルエンシルホニル

m-CPBA : メタ-クロロペルオキシ安息香酸

全般的な実験条件

中間体と最終化合物は、以下の機器の1つを使用して、フラッシュクロマトグラフィー
によって精製した：i) Biotage SP1 システム及び Quad 12/25 Cartridge モジュール。
ii) ISCO combi-フラッシュクロマトグラフィー機器。シリカゲルのブランド及び孔径
：i) KP-SIL 60A (オングストローム)、粒径：40 ~ 60 μm；ii) CAS登録番号
：Silica Gel : 63231-67-4, 粒径：47 ~ 60 ミクロンシリカゲル；iii) ZCX (Qi
ngdao Haiyang Chemical 株式会社製)、空孔：200 ~ 300 又は 300 ~ 400。

【0122】

中間体と最終化合物は、XBridgeTM Perp C₁₈ (5 μm, OBDTM
30 x 100 mm) カラム又はSunFireTM Perp C₁₈ (5 μm, OBDTM
30 x 100 mm) カラムを使用する逆相カラムでの分取用HPLCによって精製し
た。

【0123】

キラル分離は、Chiral Pak AD-10 μ (内径：200 x 50 mm) をCO₂
用の移動相Aとエタノール用の移動相Bとともに使用する、Thar 350 分取用SFCで
実施した。

【0124】

LC/MSスペクトルは、Acquity Ultra Performance LC-3100 質量検出計又は Acqui
ty Ultra Performance LC-SQ 検出計を使用して入手した。標準的なLC/MS条件は、
以下の通りであった(操作時間：3分)：

酸性条件：A：H₂O中0.1%ギ酸；B：アセトニトリル中0.1%ギ酸；

塩基性条件：A：H₂O中0.05% NH₃・H₂O；B：アセトニトリル；

中性条件：A：H₂O；B：アセトニトリル。

【0125】

質量スペクトル(MS)：全般的には、親質量を示すイオンだけを報告して、他に述べ
なければ、引用される質量イオンは、陽性の質量イオン(M+H)⁺である。

マイクロ波支援反応は、Biotage Initiator Sixty 又は CEM Discover において行った
。

【0126】

NMRスペクトルは、Bruker Avance 400 MHz を使用して入手した。

10

20

30

40

50

旋光度は、AUTOPOL（登録商標）V自動旋光計で測定した。

空気感受性の試薬が関わるすべての反応は、アルゴン雰囲気下で実施した。

【0127】

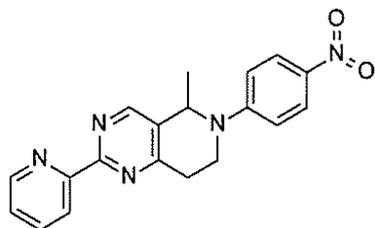
他に述べなければ、試薬は、市販の供給業者より受け取ったままで、さらに精製せずに使用した。

製造の実施例

実施例1：5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0128】

【化12】



10

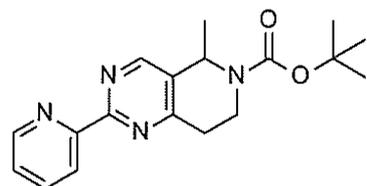
【0129】

工程1：5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチルの製造

20

【0130】

【化13】



【0131】

2-メチル-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.00g, 14.1ミリモル)のDMF(20mL)溶液へDMFDMA(1.84g, 15.47ミリモル)を加えた。生じる混合物を攪拌しながら90で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣をEtOH(50mL)に溶かした。この溶液へピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(2.2g, 14.1ミリモル)とナトリウムメトキシド(1.05g, 19.4ミリモル)を加えた。攪拌しながら100で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やして、真空で濃縮した。残渣を水(15mL)で希釈してからEA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して粗製の5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(2.5g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

30

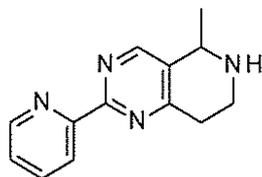
40

【0132】

工程2：5-メチル-2-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0133】

【化14】



【0134】

粗製の5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチルと2,2,2-トリフルオロ酢酸(15 mL)のDCM(30 mL)中の混合物を室温で3時間攪拌した。生じる混合物を真空中で濃縮して粗製の5-メチル-2-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(2.6 g)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

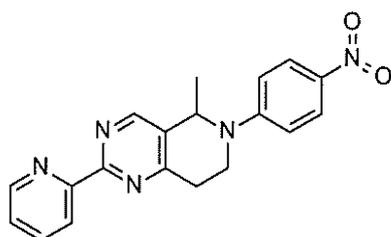
10

【0135】

工程3: 5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0136】

【化15】



20

【0137】

5-メチル-2-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(1.0 g, 2.9ミリモル、トリフルオロ酢酸塩)、1-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼン(1.24 g, 8.8ミリモル)、及び炭酸カリウム(2.43 g, 17.6ミリモル)のDMSO(20 mL)中の混合物を攪拌しながら115℃で一晩加熱した。この混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(15 mg)を薄黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.96-9.08 (m, 1H), 8.75-8.83 (m, 1H), 8.63-8.74 (m, 1H), 8.22 (d, 3H), 7.63-7.77 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.25 (d, 1H), 4.07-4.20 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.22-3.35 (m, 2H), 1.67 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 348.

30

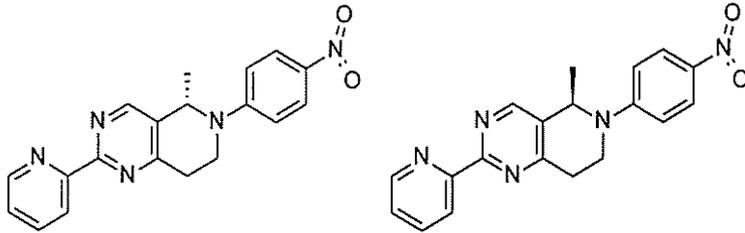
【0138】

実施例2と実施例3: (+)-5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと(-)-5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

40

【0139】

【化16】



【0140】

5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (32 mg , 実施例 1) のキラル HPLC による分割により、(+) - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 mg) と (-) - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 . 5 mg) をいずれも白色の固形物として得た。

10

【0141】

実施例 2 : (+) - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : 8.90 (d , 1H) , 8.75 (s , 1H) , 8.55 (d , 1H) , 8.16-8.25 (m , 2H) , 7.93 (m , 1H) , 7.47 (m , 1H) , 6.86-6.97 (m , 2H) , 5.17-5.27 (m , 1H) , 4.12 (m , 1H) , 3.69 (m , 1H) , 3.23-3.35 (m , 2H) , 1.66 (d , 3H) ; MS obsd. (ESI+) [(M+H)⁺] : 348.

20

【0142】

実施例 3 : (-) - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : 8.87 (br. s , 1H) , 8.75 (br. s , 1H) , 8.54 (d , 1H) , 8.22 (d , 2H) , 7.90 (m , 1H) , 7.41-7.51 (m , 1H) , 6.93 (d , 2H) , 5.24 (m , 1H) , 4.13 (m , 1H) , 3.69 (m , 1H) , 3.26-3.40 (m , 2H) , 1.66 (d , 3H) . MS obsd. (ESI+) [(M+H)⁺] : 348 ; [α]_D²⁰ = - 124 . 00 ° (0 . 05 g / 100 mL , メタノール) .

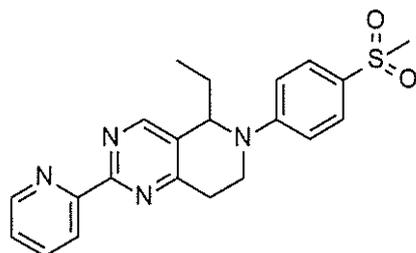
30

【0143】

実施例 4 : 5 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【0144】

【化17】



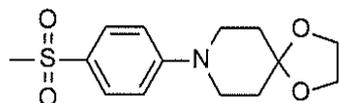
40

【0145】

工程 1 : 8 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【0146】

【化18】



【0147】

1 - プロモ - 4 - メチルスルホニル - ベンゼン (1 . 9 g , 8 . 1 2 ミリモル) 、 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 3 9 g , 9 . 7 4 ミリモル) 、 及び t - BuONa (1 . 5 6 g , 1 6 . 2 4 ミリモル) のジオキサン (4 0 mL) 中の混合物へ N₂ 下に Pd₂ (dba)₃ (1 4 7 mg , 0 . 1 6 ミリモル) と Sphos (1 3 1 mg , 0 . 3 2 ミリモル) を連続的に加えた。生じる混合物を攪拌しながら 100 で一晩加熱してから室温へ冷やし、H₂O (2 0 mL) で希釈して EA (5 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 8 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 . 2 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

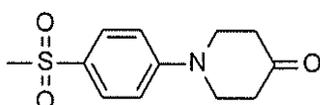
10

【0148】

工程 2 : 1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0149】

【化19】



20

【0150】

粗製の 8 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 . 2 g , 7 . 4 8 ミリモル) を 4 4 % ギ酸 (2 0 mL) で、90 で 8 時間処理した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を NaHCO₃ の飽和水溶液 (2 0 mL) で希釈して、EA (5 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 . 6 4 g) を茶褐色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

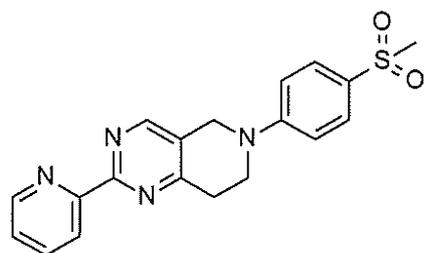
30

【0151】

工程 3 : 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0152】

【化20】



40

【0153】

粗製の 1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 . 6 4 g , 6 . 7 5 ミリモル) を DMFDMA (1 0 mL) とともに 90 で 3 時間攪拌した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を EtOH (2 0 mL) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 . 0 6 g , 6 . 7 5 ミリモル) と K₂CO₃ (1 . 8

50

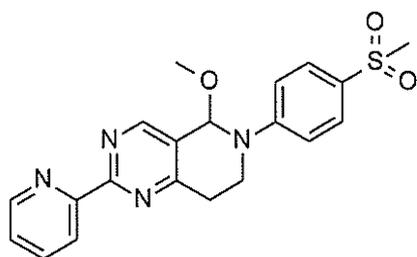
6 g, 13.5ミリモル)を連続的に加えた。攪拌しながら80 で一晩加熱した後、生じる混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、6-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(1.0g)を淡黄色の固形物として得た。

【0154】

工程4:5-メトキシ-6-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0155】

【化21】



10

【0156】

DCM(10mL)及びMeOH(2mL)の混合溶媒中の6-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(160mg,0.44ミリモル)の冷却溶液へ-70 でRuCl₃水和物(0.13ミリモル)とNaIO₄(3mL H₂O中282mg,1.32ミリモル)を連続的に加えた。冷却浴を外して、この反応混合物をそのまま室温へ温めた。反応が完了した後で、生じる混合物をNa₂S₂O₃の飽和水溶液(20mL)でクエンチして、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して、5-メトキシ-6-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(160mg)を暗色のフォームとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

20

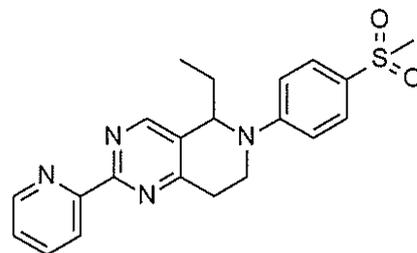
【0157】

工程5:5-エチル-6-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

30

【0158】

【化22】



40

【0159】

5-メトキシ-6-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(100mg,0.25ミリモル)のTHF(10mL)中の冷却溶液へ-70 でBF₃·Et₂O(70mg,0.5ミリモル)を加えた。この混合物をこの温度で15分間攪拌してから、この反応混合物へEtMgBr(THF中0.75mL,1.0M,Aldrich製)を加えた。室温まで温めて室温で1時間攪拌した後で、この反応混合物をNH₄Clの飽和水溶液で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、5-エチル-6-(4-メチルスル

50

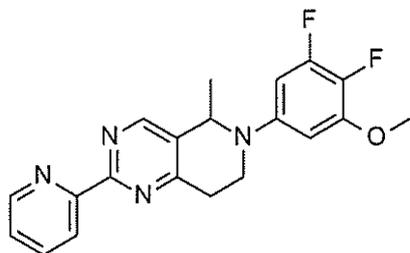
ホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (20 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.81-8.89 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.37-7.47 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.83-4.95 (m, 1H), 3.92-4.05 (m, 1H), 3.68-3.81 (m, 1H), 3.16-3.39 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.83-2.16 (m, 2H), 1.10 (t, 3H). MS obsd . (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 395.

【 0 1 6 0 】

実施例 5 : 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【 0 1 6 1 】

【 化 2 3 】

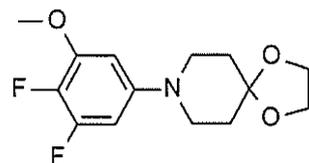


【 0 1 6 2 】

工程 1 : 8 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 1 6 3 】

【 化 2 4 】



【 0 1 6 4 】

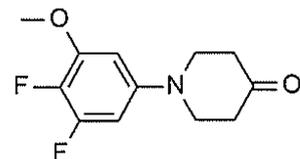
5 - ブロモ - 1, 2 - ジフルオロ - 3 - メトキシ - ベンゼン (1 . 1 g , 4 . 9 3 ミリモル)、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (0 . 8 5 g , 5 . 9 2 ミリモル)、及び t - B u O N a (0 . 9 5 g , 9 . 8 6 ミリモル) の 1, 4 - ジオキサ (10 mL) 中の混合物へ N₂ 下に P d₂ (d b a)₃ (9 2 mg , 0 . 1 0 ミリモル) と R u - P h o s (9 2 mg , 0 . 2 0 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 100 °C で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水 (20 mL) で希釈して E A (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空で濃縮して 8 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 5 7 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【 0 1 6 5 】

工程 2 : 1 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 1 6 6 】

【 化 2 5 】



10

20

30

40

50

【0167】

8 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン(1.57g, 5.51ミリモル)、H₂O(5mL)、及びギ酸(5mL)の混合物を撹拌しながら90 で一晩加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液で希釈してからEA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して1 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル)ピペリジン - 4 - オン(1.06g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

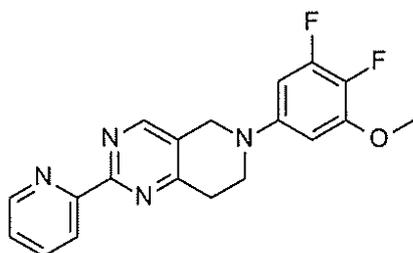
【0168】

工程3: 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジンの製造

10

【0169】

【化26】



20

【0170】

粗製の1 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル)ピペリジン - 4 - オン(8.1g, 33.75ミリモル)をDMFDMA(30mL)において90 で3時間撹拌した。生じる混合物を真空中で濃縮して、残渣をEtOH(50mL)に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩(5.3g, 33.75ミリモル)とK₂CO₃(9.3g, 67.5ミリモル)を連続的に加えた。生じる混合物を撹拌しながら80 で一晩加熱してから室温へ冷やして、分取用HPLCによって精製して、6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジン(5.0g)を得た。

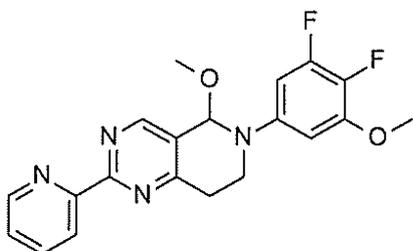
30

【0171】

工程4: 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジンの製造

【0172】

【化27】



40

【0173】

DCM(20mL)及びMeOH(4mL)の混合溶媒中の6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジン(400mg, 1.13ミリモル)の撹拌溶液へ - 70 でRuCl₃水和物(0.23ミリモル)とNaIO₄(10mL H₂O中725mg, 3.39ミリモル)を連続的に加えた。冷却浴を外した。この反応混合物を室温へゆっくり温めて、室温で撹拌した。反応が完了した後で、生じる混合物をNa₂S₂O₃の飽和水

50

溶液 (20 mL) で希釈して EA (50 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (430 mg) を暗色のフォームとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

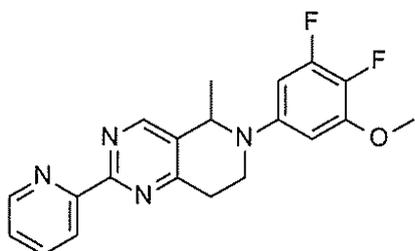
【0174】

工程5: 6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0175】

【化28】

10



【0176】

6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (430 mg, 1.13ミリモル) の THF (20 mL) 溶液へ -70 °C で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (320 mg, 2.26ミリモル) を加えた。この混合物をこの温度で15分間攪拌して、この反応混合物へ MeMgBr (THF中1.13 mL, 3.0 M, Aldrich 製) を加えた。室温まで温めて室温で1時間攪拌した後で、生じる混合物を NH_4Cl の飽和水溶液で希釈してから EA (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (200 mg) を淡黄色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 8.79-8.87 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43-8.53 (m, 1H), 7.80-7.88 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 6.30-6.38 (m, 2H), 4.84-4.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.41-3.55 (m, 1H), 3.09-3.30 (m, 2H), 1.41 (d, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 369.

20

30

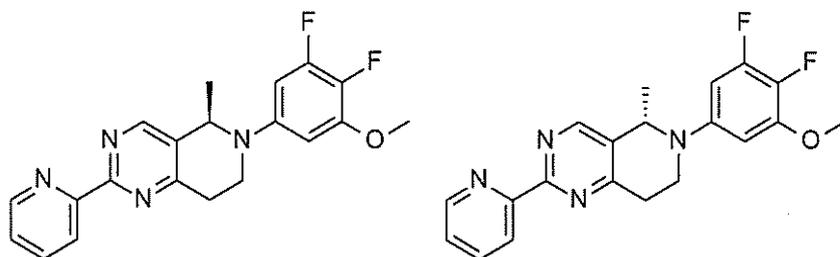
【0177】

実施例6と実施例7: (-) - 6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと (+) - 6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0178】

【化29】

40



【0179】

6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-(2-ピリ

50

ジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (5 0 m g , 実施例 5) のキラル H P L C による分割により、(-) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (1 5 m g) と (+) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (1 6 m g) をいずれも黄色の固形物として得た。

【 0 1 8 0 】

実施例 6 : (+) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.78-8.92 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45-8.57 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 1H), 6.32-6.41 (m, 2H), 4.87-5.01 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.66-3.78 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.09-3.35 (m, 2H), 1.44 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 369.

10

【 0 1 8 1 】

実施例 7 : (-) - 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.84-8.94 (m, 1H), 8.64-8.76 (m, 1H), 8.48-8.59 (m, 1H), 7.84-7.96 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 1H), 6.32-6.43 (m, 2H), 4.90-5.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.43-3.59 (m, 1H), 3.13-3.36 (m, 2H), 1.45 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 369, [α]_D²⁵ = - 5 3 . 3 3 3 ° (0 . 0 6 g / 1 0 0 m L , M e O H) .

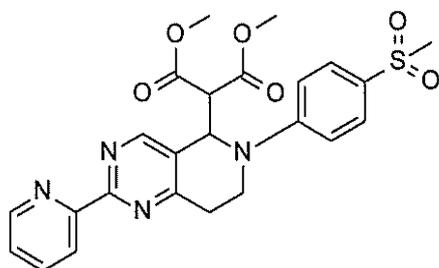
20

【 0 1 8 2 】

実施例 8 : 2 - [6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] プロパン二酸ジメチル

【 0 1 8 3 】

【 化 3 0 】



30

【 0 1 8 4 】

5 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (2 0 0 m g , 0 . 5 ミリモル) の T H F (2 0 m L) 中の冷却溶液へ - 7 0 ° で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 4 2 m g , 1 . 0 ミリモル) を加えた。この混合物をこの温度で 1 5 分間攪拌した。次いで、この混合物へ予め生成したジメチルマロン酸ナトリウム (1 0 0 m g のマロン酸ジメチルを 3 0 m g の 6 0 % NaH で処理した) の T H F (2 m L) 溶液を加えた。室温まで温めて室温で 1 時間攪拌した後で、生じる混合物を NH_4Cl の飽和水溶液で希釈してから E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、2 - [6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] プロパン二酸ジメチル (4 0 m g) を黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.86-8.93 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47-8.57 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 5.87-6.00 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.32-3.4

40

50

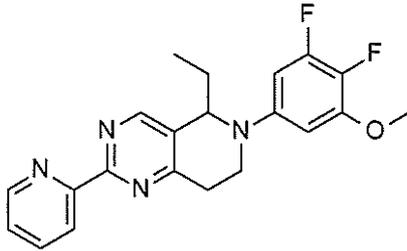
3 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.02 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 497.

【0185】

実施例 9 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【0186】

【化31】



10

【0187】

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (350 mg , 0.91 ミリモル) の THF (10 mL) 溶液へ 78 で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (209 mg , 1.82 ミリモル) を加えた。この混合物をこの温度で 10 分間攪拌して、この混合物へ EtMgBr (2.8 mL , THF 中 1.0 M) を加えた。15 までゆっくり温めてこの温度で 1 時間攪拌した後で、この反応混合物を H_2O で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (10 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 1.04 (t, 3H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.95 (dt, 1H), 3.05-3.29 (m, 2H), 3.57-3.79 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.56 (t, 1H), 6.24-6.34 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

20

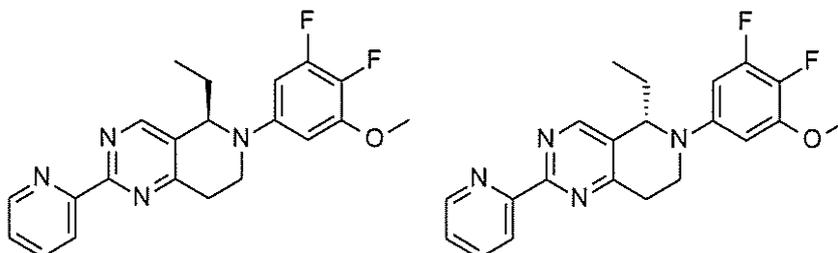
【0188】

実施例 10 と実施例 11 : (-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと (+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

30

【0189】

【化32】



40

【0190】

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (30 mg , 実施例 9) のキラル HPLC による分割により、(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリ

50

ド[4,3-d]ピリミジン(10mg)と(+)-6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-エチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(11mg)をいずれも黄色の固形物として得た。

【0191】

実施例10:(+)-6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-エチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.00-1.13 (m, 3H), 1.83 (dd, 1H), 1.96 (dt, 1H), 3.05-3.32 (m, 2H), 3.58-3.79 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.58 (d, 1H), 6.30 (d, 2H), 7.40 (brs, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.83 (brs, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

10

【0192】

実施例11:(-)-6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-エチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.00-1.13 (m, 3H), 1.83 (dd, 1H), 1.96 (dt, 1H), 3.05-3.32 (m, 2H), 3.58-3.79 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.58 (d, 1H), 6.30 (d, 2H), 7.40 (brs, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.83 (brs, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383. [α]_D²⁵ = -54.769° (0.065g/100mL, MeOH).

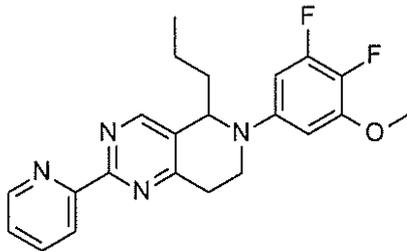
【0193】

実施例12:6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-プロピル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

20

【0194】

【化33】



30

【0195】

6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(160mg, 0.42ミリモル)のTHF(5mL)溶液へ-78でBF₃·Et₂O(70mg, 1.82ミリモル)を加えた。この混合物を-78で10分間攪拌してから、生じる混合物へn-PrMgBr(1.5ミリモル, ジエチルエーテル中2.0M)を加えた。15までゆっくり温めて15で1時間攪拌した後で、生じる混合物をH₂Oで希釈してEA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-プロピル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(9mg)を薄黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.98 (t, 3H) 1.40-1.56 (m, 2H) 1.74 (dd, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 3.04-3.31 (m, 2H), 3.58-3.80 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.66 (t, 1H), 6.23-6.36 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.86 (td, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.84 (d, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 397.

40

【0196】

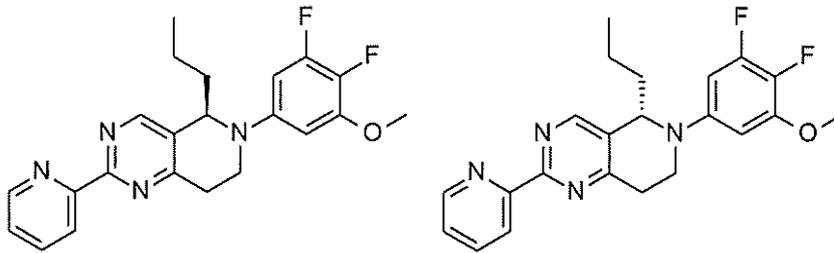
実施例13と実施例14:(-)-6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-プロピル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと(+)-6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5

50

- プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 1 9 7 】

【 化 3 4 】



10

【 0 1 9 8 】

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 m g , 実施例 1 2) のキラル H P L C による分割により、(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 2 m g) と (+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 1 m g) をいずれも黄色の固形物として得た。

20

【 0 1 9 9 】

実施例 1 3 : (+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 0.98 (t, 3H) 1.40-1.56 (m, 2H) 1.74 (m, 1H) 1.85-1.99 (m, 1H) 3.04-3.14 (m, 1H), 3.16-3.31 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.66 (t, 1H), 6.23-6.36 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H) 7.86 (t d, 1H) 8.48 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.84 (d, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 397.

【 0 2 0 0 】

実施例 1 4 : (-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 0.98 (t, 3H) 1.40-1.56 (m, 2H) 1.74 (m, 1H) 1.85-1.99 (m, 1H) 3.04-3.14 (m, 1H), 3.16-3.31 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.66 (t, 1H), 6.23-6.36 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H) 7.86 (t d, 1H) 8.48 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.84 (d, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 397. [α]_D²⁵ = - 5 6 . 8 0 0 ° (0 . 0 5 g / 1 0 0 m L , M e O H) 。

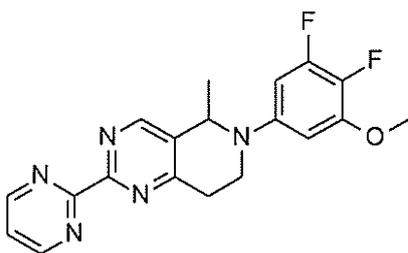
30

【 0 2 0 1 】

実施例 1 5 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 0 2 】

【 化 3 5 】



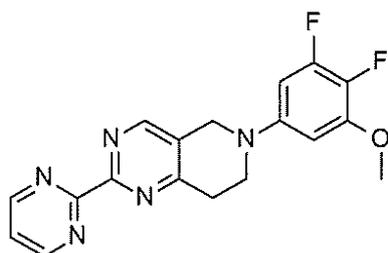
【 0 2 0 3 】

50

工程 1 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 2 0 4 】

【 化 3 6 】



10

【 0 2 0 5 】

1 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (0 . 3 9 g , 1 . 6 4 ミリモル) と DMFDMA (1 mL) の アセトニトリル (9 mL) 溶液を 90 で 2 時間 攪拌した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (10 mL) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (260 mg , 1 . 6 4 ミリモル) と炭酸カリウム (453 mg , 3 . 2 8 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 90 で一晩攪拌した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (10 mg) を淡黄色の固形物として得た。

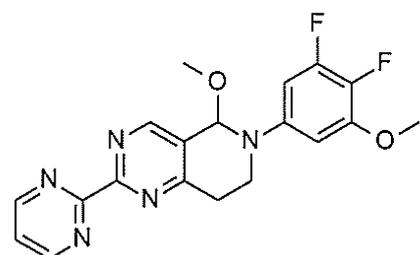
20

【 0 2 0 6 】

工程 2 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 2 0 7 】

【 化 3 7 】



30

【 0 2 0 8 】

DCM (40 mL) 及び MeOH (8 mL) の混合溶媒中の 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 . 7 g , 4 . 7 9 ミリモル) の攪拌溶液へ 70 で RuCl₃ 水和物 (1 . 4 4 ミリモル) と NaIO₄ (30 mL H₂O 中 3 . 1 g , 1 4 . 3 7 ミリモル) を連続的に加えた。冷却浴を外した。この反応混合物を室温へゆっくり温めて、室温で攪拌した。反応が完了した後で、この反応混合物を Na₂S₂O₃ の飽和水溶液 (30 mL) で希釈して EA (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1800 mg) を暗色のフォームとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

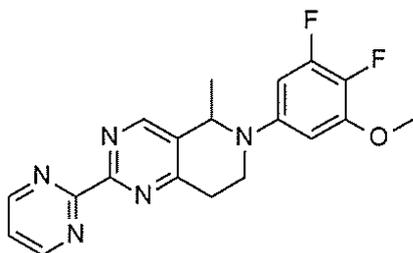
40

【 0 2 0 9 】

工程 3 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピ

50

リミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造
【 0 2 1 0 】
【 化 3 8 】



10

【 0 2 1 1 】

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 . 8 m g , 4 . 7 9 ミリモル) の T H F (4 0 m L) 溶液へ - 7 0 で B F ₃ · E t ₂ O (1 3 6 0 m g , 9 . 5 8 ミリモル) を加えた。この混合物をこの温度で 1 5 分間攪拌した。生じる混合物へ M e M g B r (T H F 中 4 . 8 m L , 3 . 0 M , Aldrich 製) を加えた。室温まで温めて室温で 1 時間攪拌した後で、生じる混合物を N H ₄ C l の飽和水溶液で希釈して E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - 20
- メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 0 m g) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d ₄) : 9 . 0 5 (d , 2 H) , 8 . 8 3 - 8 . 9 2 (m , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 7 1 (m , 1 H) , 6 . 4 8 - 6 . 6 3 (m , 2 H) , 5 . 1 7 - 5 . 3 0 (m , 1 H) , 3 . 8 0 - 3 . 9 8 (m , 4 H) , 3 . 5 0 - 3 . 6 2 (m , 1 H) , 3 . 1 0 - 3 . 2 8 (m , 2 H) , 1 . 4 8 (d , 3 H) . M S o b s d . (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 7 0 .

20

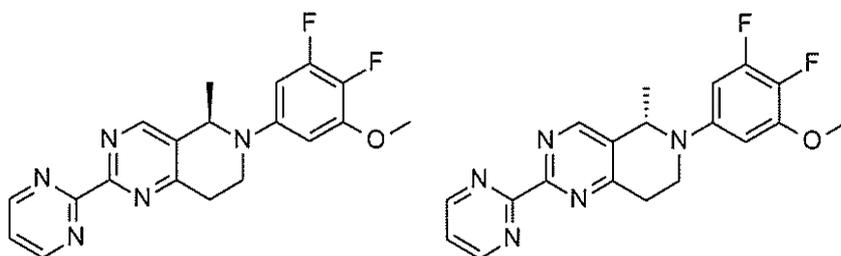
【 0 2 1 2 】

実施例 1 6 と実施例 1 7 : (-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと (+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - 30
- メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

30

【 0 2 1 3 】

【 化 3 9 】



40

【 0 2 1 4 】

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 0 m g , 実施例 1 5) のキラル H P L C による分割により、(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 0 m g) と (+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - 50
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 0 m g) を得た。

【 0 2 1 5 】

50

実施例 16 : (+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.92-9.05 (m, 2H), 8.67-8.79 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 6.24-6.39 (m, 2H), 4.88-5.01 (m, 1H), 3.86 (d, 3H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 3H), 3.14-3.34 (m, 3H), 1.40 (t, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$] : 370.

【 0 2 1 6 】

実施例 17 : (-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.92-9.05 (m, 2H), 8.67-8.79 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 6.24-6.39 (m, 2H), 4.88-5.01 (m, 1H), 3.86 (d, 3H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 3H), 3.14-3.34 (m, 3H), 1.40 (t, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$] : 370. [α]_D²⁰ = - 7 4 . 6 7 9 ° (0 . 0 8 6 g / 1 0 0 m L , M e O H) .

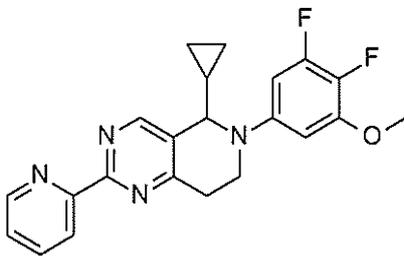
10

【 0 2 1 7 】

実施例 18 : 5 - シクロプロピル - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 1 8 】

【 化 4 0 】



20

【 0 2 1 9 】

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 0 m g , 0 . 7 8 ミリモル) の T H F (2 0 m L) 中の攪拌溶液へ - 7 0 ° で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 8 0 m g , 1 . 5 6 ミリモル) を加えた。この混合物をこの温度で 1 5 分間攪拌し、臭化シクロプロピルマグネシウムの T H F 溶液 (3 . 9 ミリモル , 0 . 5 M) の添加を続けた。室温まで温めて 1 時間攪拌した後で、この反応混合物を NH_4Cl の飽和水溶液で希釈して E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、5 - シクロプロピル - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 0 m g) を淡黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 0.21-0.43 (m, 2H) 0.49-0.69 (m, 2H) 1.20-1.31 (m, 1H) 3.12-3.32 (m, 2H) 3.68-3.87 (m, 2H) 3.90 (s, 3H) 4.25 (d, 1H) 6.33-6.42 (m, 2H) 7.41 (dd, 1H) 7.87 (t, 1H) 8.50 (d, 1H) 8.72 (s, 1H) 8.85 (d, 1H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$] : 395.

30

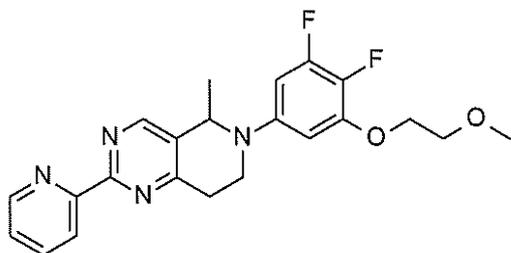
40

【 0 2 2 0 】

実施例 19 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 2 1 】

【化41】

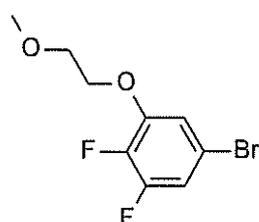


【0222】

工程1：5-ブロモ-1,2-ジフルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゼンの製造

【0223】

【化42】



【0224】

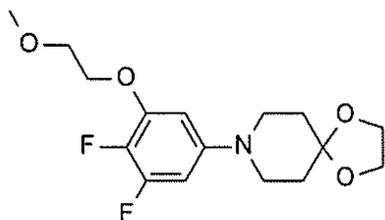
5-ブロモ-2,3-ジフルオロ-フェノール(25.0g, 0.12モル)のMeCN(200mL)溶液へ1-ブロモ-2-メトキシ-エタン(18.3g, 0.132モル)とCs₂CO₃(60.0g, 0.18モル)を加えた。攪拌しながら70℃で12時間加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮して、5-ブロモ-1,2-ジフルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン(30.0g)を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【0225】

工程2：8-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0226】

【化43】



【0227】

1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(10.0g, 69.89ミリモル)、5-ブロモ-1,2-ジフルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン(24.25g, 90.85ミリモル)、t-BuONa(10.1g, 105ミリモル)、Ruphos(1.3g)、及びPd₂(dba)₃(1.28g)のジオキサ(100mL)中の混合物をN₂下に攪拌しながら100℃で16時間加熱した。生じる混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮し、DCMで希釈し、水、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムによって精製して、5-ブロモ-1,2-ジフルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン(12.0g)を黄色の固形物として得た。

10

20

30

40

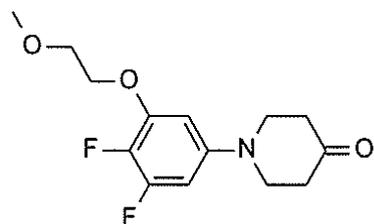
50

【0228】

工程3：1-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オンの製造

【0229】

【化44】



10

【0230】

5-プロモ-1,2-ジフルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン(11.0g, 33.4ミリモル)、ギ酸(50mL)、及びH₂O(55mL)の混合物を攪拌しながら90で2時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣をNaHCO₃の飽和水溶液で希釈した。生じる混合物をEA(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムによって精製して、1-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン(4.82g)を暗色の固形物として得た。

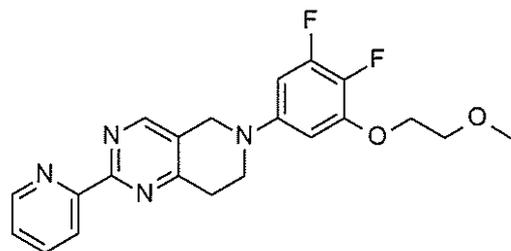
20

【0231】

工程4：6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0232】

【化45】



30

【0233】

1-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン(4.82g, 16.9ミリモル)とDMF/DMF(50mL)の混合物を攪拌しながら120で4時間加熱した。この混合物を真空で濃縮して、残渣をMeOH(50mL)に溶かした。この溶液へピリジン-2-カルボキシイミドアミド塩酸塩(2.35g, 15ミリモル)とK₂CO₃(4.75g, 33ミリモル)を加えた。攪拌しながら60で16時間加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、NH₄Clの飽和水溶液で希釈して、EA(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(2.3g)を薄黄色の固形物として得た。

40

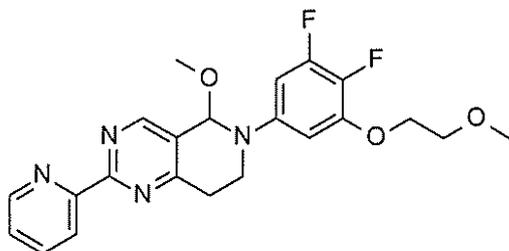
【0234】

工程5：6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-5-メトキシ-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0235】

50

【化46】



【0236】

10

6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(2.2g, 5.53ミリモル)のジクロロメタン(180mL)及びメタノール(40mL)中の冷却溶液へ-70でRuCl₃水和物(1.66ミリモル)に続いてNaIO₄(3.55g, 16.58ミリモル)の水(80mL)溶液をゆっくり加えた。冷却浴を外して、この混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この反応混合物をNa₂S₂O₃の飽和水溶液で希釈して、EA(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、粗製の6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(2.3g)を黒色のオイルとして得た。

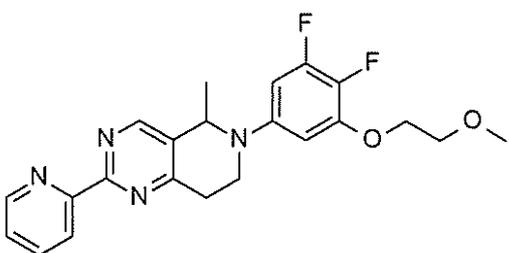
20

【0237】

工程6: 6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0238】

【化47】



30

【0239】

6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(2.3g, 5.4ミリモル)のTHF(30mL)中の冷却溶液へ-70で攪拌しながらBF₃·Et₂Oを加えた。この混合物を10分間攪拌して、CH₃MgCl(THF中3.0M, 2.01g, 27ミリモル)の添加を続けた。生じる混合物を室温までゆっくり温めて、室温で攪拌した。反応が完了した後で、この反応混合物をH₂Oで希釈して、EA(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(1.05g)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.82-8.90 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 6.33-6.47 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 4H), 3.11-3.33 (m, 2H), 1.43 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413。

40

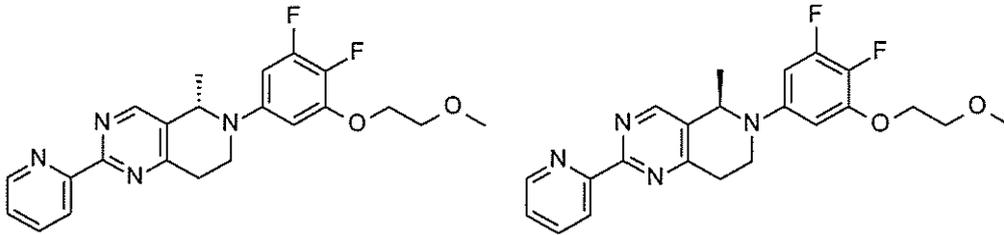
【0240】

50

実施例 20 と実施例 21 : (+) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと (-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 4 1 】

【 化 4 8 】



10

【 0 2 4 2 】

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 g , 実施例 19) のキラル H P L C による分割により、(+) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (278 mg) と (-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (275 mg) をいずれも黄色の固形物として得た。

20

【 0 2 4 3 】

実施例 20 : (+) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : 8.88 (d , 1H) , 8.69 (s , 1H) , 8.53 (d , 1H) , 7.91 (m , 1H) , 7.44 (m , 1H) , 6.33-6.48 (m , 2H) , 4.93 (m , 1H) , 4.19-4.28 (m , 2H) , 3.79 (m , 2H) , 3.71 (m , 1H) , 3.43-3.54 (m , 4H) , 3.12-3.34 (m , 2H) , 1.39-1.49 (m , 3H) . MS obsd. (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 413.

30

【 0 2 4 4 】

実施例 21 : (-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : 8.88 (d , 1H) , 8.69 (s , 1H) , 8.53 (d , 1H) , 7.91 (m , 1H) , 7.44 (m , 1H) , 6.33-6.48 (m , 2H) , 4.93 (m , 1H) , 4.19-4.28 (m , 2H) , 3.79 (m , 2H) , 3.71 (m , 1H) , 3.43-3.54 (m , 4H) , 3.12-3.34 (m , 2H) , 1.39-1.49 (m , 3H) ; MS obsd. (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 413. [α] $_D^{25} = -64.00^\circ$ (0.05 g / 100 mL , メタノール) .

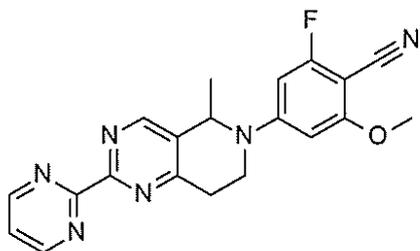
【 0 2 4 5 】

実施例 22 : 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル

40

【 0 2 4 6 】

【化49】

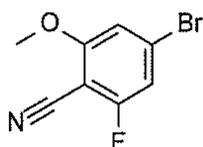


【0247】

工程1：4-ブロモ-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンゾニトリルの製造

【0248】

【化50】



【0249】

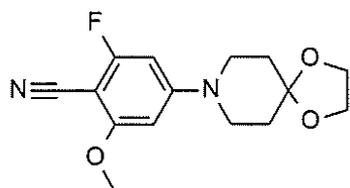
4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-ベンゾニトリル(3.0g, 13.8ミリモル)のTHF(40mL)溶液へNaOMe(1.1g, 20.7ミリモル)を室温で加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌して、カラムによって精製して、4-ブロモ-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンゾニトリル(700mg)を得た。

【0250】

工程2：4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンゾニトリルの製造

【0251】

【化51】



【0252】

4-ブロモ-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンゾニトリル(700mg, 1.75ミリモル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(276mg, 1.93ミリモル)のジオキササン(15mL)中の混合物へCs₂CO₃(1700mg, 5.25ミリモル)を加えた。この混合物を脱気して、N₂で充たした。この混合物へPd₂(dba)₃(83mg, 0.09ミリモル)とRuphos(84mg, 0.18ミリモル)を連続的に加えた。攪拌しながら100℃で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、H₂O(30mL)で希釈してEA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、粗製の4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンゾニトリル(510mg)を暗色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【0253】

工程3：2-フルオロ-6-メトキシ-4-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゾニトリルの製造

【0254】

10

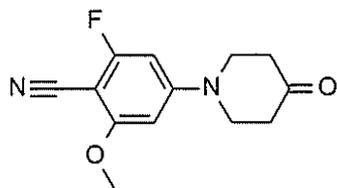
20

30

40

50

【化52】



【0255】

粗製の4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンゾニトリル(510mg, 1.75ミリモル)を含有するフラスコに4.4%ギ酸(10mL)を加えて、この混合物を攪拌しながら90℃で8時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮した。残渣をNaHCO₃の飽和水溶液(20mL)で希釈してEA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、2-フルオロ-6-メトキシ-4-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゾニトリル(430mg)を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

10

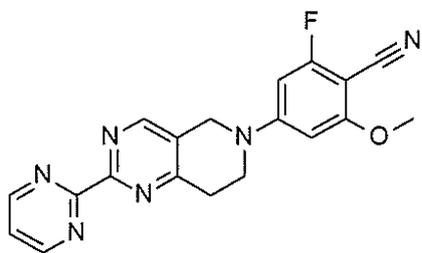
【0256】

工程4: 2-フルオロ-6-メトキシ-4-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリルの製造

【0257】

【化53】

20



【0258】

粗製の2-フルオロ-6-メトキシ-4-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゾニトリル(430mg, 1.75ミリモル)とDMFDMA(10mL)の混合物を攪拌しながら90℃で3時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣をEtOH(20mL)に溶かした。この溶液へピリミジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(277mg, 1.75ミリモル)とK₂CO₃(480mg, 3.5ミリモル)を連続的に加えて、この反応混合物を攪拌しながら80℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、2-フルオロ-6-メトキシ-4-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリル(50mg)を黄色の固形物として得た。

30

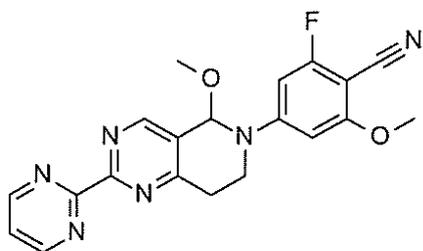
【0259】

工程5: 2-フルオロ-6-メトキシ-4-(5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリルの製造

40

【0260】

【化54】



【0261】

10

DCM (40 mL) 及び MeOH (8 mL) の混合溶媒中の 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル (400 mg , 1 . 1 ミリモル) の攪拌溶液へ - 70 で RuCl₃ 水和物 (0 . 33 ミリモル) と NaIO₄ (5 mL H₂O 中 706 mg , 3 . 3 ミリモル) を連続的に加えた。冷却浴を外して、この反応混合物を室温へゆっくり温めて、室温で攪拌した。反応が完了した後で、この反応混合物を Na₂S₂O₃ の飽和水溶液 (30 mL) で希釈して EA (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル (430 mg) を黒色のフォームとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

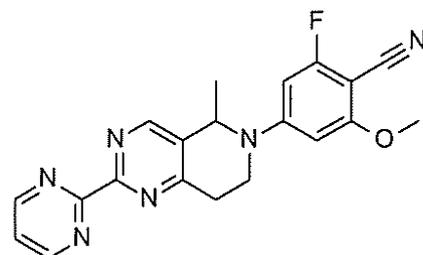
20

【0262】

工程 6 : 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリルの製造

【0263】

【化55】



30

【0264】

2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル (430 mg , 1 . 1 ミリモル) の THF (20 mL) 中の冷却溶液へ - 70 で BF₃ · Et₂O (310 mg , 2 . 2 ミリモル) を加えた。この混合物をこの温度で 15 分間攪拌して、MeMgBr (THF 中 1 . 1 mL , 3 . 0 M , Aldrich 製) の添加を続けた。この反応混合物を室温まで温めて、1時間攪拌した。この反応混合物を NH₄Cl の飽和水溶液で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル (15 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 9.0-9.12 (m , 2H) , 8.77-8.92 (m , 1H) , 7.48 (t , 1H) , 6.26-6.37 (m , 1H) , 6.17 (s , 1H) , 5.06-5.24 (m , 1H) , 3.97 (s , 4 H) , 3.59-3.73 (m , 1H) , 3.30-3.41 (m , 2H) , 1.65 (d , 3H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 377 .

40

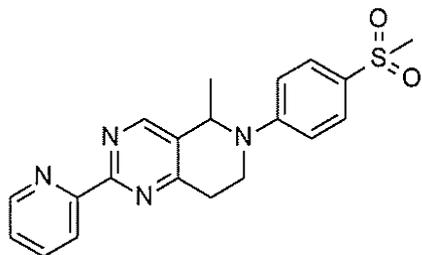
【0265】

50

実施例 23 : 5 - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 6 6 】

【 化 5 6 】



10

【 0 2 6 7 】

5 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 6 0 m g , 0 . 4 ミリモル) の T H F (1 0 m L) 中の冷却溶液へ - 7 0 で $B F_3 \cdot E t_2 O$ (1 1 4 m g , 0 . 8 ミリモル) を加えた。この混合物をこの温度で 1 5 分間攪拌して、 $M e M g B r$ (T H F 中 0 . 4 m L , 3 . 0 M , Aldrich 製) の添加を続けた。室温まで温めて 1 時間攪拌した後で、この反応混合物を $N H_4 C l$ の飽和水溶液で希釈して、 $E A$ (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 $N a_2 S O_4$ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、5 - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 5 m g) を得た。 $^1 H$ NMR (400 MHz, $C D C l_3$) : 8.86-8.92 (m , 1H) , 8.74 (s , 1H) , 8.55 (d , 1H) , 7.89-7.97 (m , 1H) , 7.84 (d , 2H) , 7.42-7.52 (m , 1H) , 7.02 (d , 2H) , 5.13-5.26 (m , 1H) , 4.00-4.15 (m , 1H) , 3.57-3.71 (m , 1H) , 3.19-3.39 (m , 2H) , 3.04 (s , 3H) , 1.62 (d , 3H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 381.

20

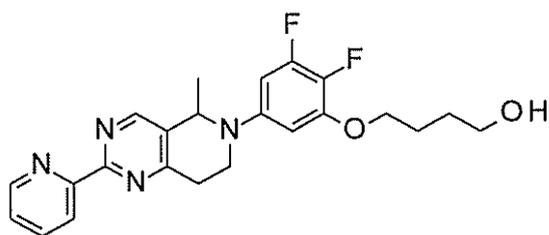
【 0 2 6 8 】

実施例 24 : 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ブタン - 1 - オール

30

【 0 2 6 9 】

【 化 5 7 】



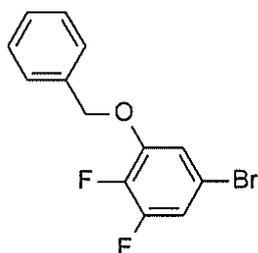
【 0 2 7 0 】

工程 1 : 1 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンゼンの製造

40

【 0 2 7 1 】

【化58】



【0272】

10

5 - プロモ - 2 , 3 - ジフルオロフェノール (6 0 0 . 0 g , 2 8 8 5 . 5 ミリモル) と Cs_2CO_3 (1 4 1 0 . 0 g , 4 3 2 7 . 5 ミリモル) の MeCN (6 0 0 0 mL) 中の混合物へ BnBr (5 1 9 . 0 g , 3 0 3 4 . 5 ミリモル) を加えた。この混合物を攪拌しながら 50 で 1 6 時間加熱した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣を EA (3 0 0 0 mL) で希釈し、塩水 (8 0 0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、1 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンゼン (8 2 0 . 0 g) を薄黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

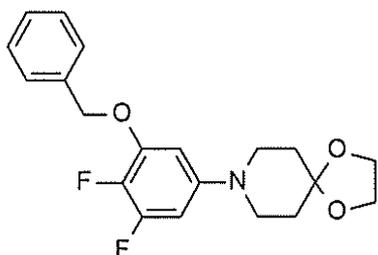
【0273】

工程 2 : 8 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

20

【0274】

【化59】



30

【0275】

1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (4 9 5 . 0 g , 2 2 5 4 . 5 ミリモル) 、 1 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンゼン (7 4 1 . 9 g , 2 4 8 0 . 1 ミリモル) 、 t - BuONa (5 4 1 . 5 g , 5 6 3 6 . 4 ミリモル) 、 Ruphos (3 1 . 5 g , 6 7 . 6 5 ミリモル) 、 及び $Pd_2(dba)_3$ (4 1 . 4 g , 4 5 . 0 9 ミリモル) のジオキサン (4 0 5 0 mL) 中の混合物を脱気して、 N_2 下に攪拌しながら 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣を DCM (3 0 0 0 mL) で希釈してから、水 (8 0 0 mL) と塩水 (6 0 0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、8 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (4 9 5 . 0 g) を濃緑色の固形物として得た。

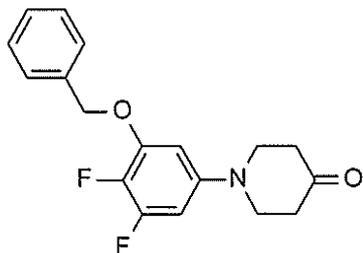
40

【0276】

工程 3 : 1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0277】

【化60】



【0278】

10

8 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (495 . 0 g , 1369 . 8 ミリモル)、ギ酸 (2400 mL)、及び H_2O (2400 mL) の混合物を撹拌しながら 90 で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を DCM (3000 mL) で希釈した。有機層を水 (800 mL)、 Na_2CO_3 の飽和水溶液 (500 mL)、及び塩水 (800 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (366 . 0 g) を薄黄色の固形物として得た。

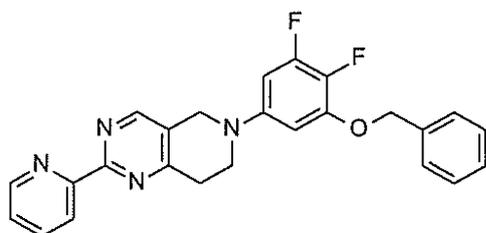
【0279】

工程 4 : 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

20

【0280】

【化61】



30

【0281】

1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (25 . 0 g , 78 . 8 ミリモル) の DMFDMA (250 mL) 中の混合物を撹拌しながら 120 で 4 時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして、真空で濃縮した。残渣を MeOH (300 mL) に溶かして、この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (12 . 4 g , 78 . 8 ミリモル) と K_2CO_3 (27 . 2 g , 197 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 70 で 12 時間加熱した。この混合物を室温へ冷やして、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (15 g) を黄色の固形物として得た。

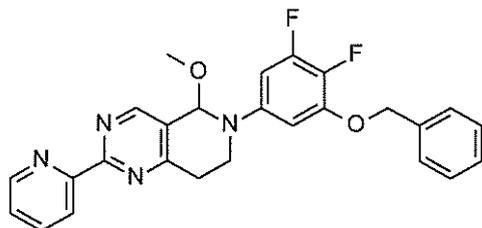
40

【0282】

工程 5 : 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0283】

【化62】



【0284】

6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (10 . 0 g , 23ミリモル) の MeOH (150 mL) 及び DCM (850 mL) 中の冷却溶液へ - 70 で RuCl₃ 水和物 (7 . 7 ミリモル) に続いて NaIO₄ (14 . 9 g , 70 ミリモル) の H₂O (400 mL) 溶液をゆっくり加えた。この混合物を 20 まで温めて、20 で 2 時間攪拌した。この混合物を Na₂S₂O₃ の飽和水溶液で希釈して、EA (200 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンを得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

10

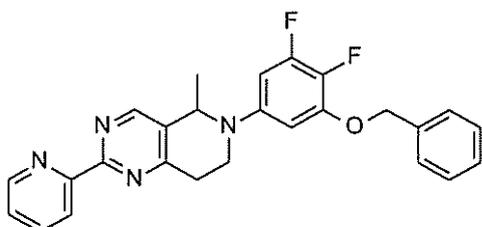
【0285】

工程 6 : 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

20

【0286】

【化63】



30

【0287】

6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (10 . 6 g , 23ミリモル) の THF (1 . 0 L) 中の冷却及び攪拌溶液へ BF₃ · Et₂O (10 . 6 g , 46 ミリモル) を - 78 で加えた。この混合物を - 70 で 10 分間攪拌して、THF 中の MeMgBr (30 mL , 115 ミリモル、3 . 0 M) の添加を続けた。この混合物を室温までゆっくり温めて、2 時間攪拌した。この反応物を NH₄Cl の飽和水溶液で希釈して、EA (300 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 . 5 g) を黄色の固形物として得た。

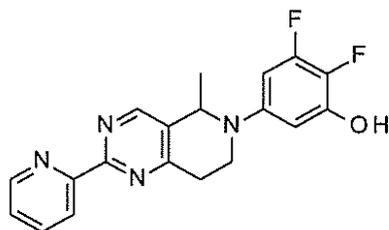
40

【0288】

工程 7 : 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノールの製造

【0289】

【化64】



【0290】

6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 . 5 g , 7 . 9 ミリモル) と T F A (3 5 m L) の混合物へチオアニソール (1 8 m L) を室温で加えた。室温で 1 2 時間攪拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮して、残渣をシリカゲルカラムで精製して、2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル]フェノール (2 . 4 g) を黄色の固形物として得た。

10

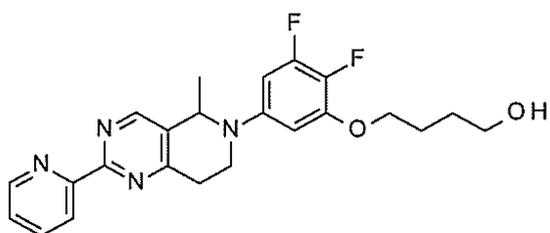
【0291】

工程 8 : 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル]フェノキシ]ブタン - 1 - オールの製造

20

【0292】

【化65】



【0293】

2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル]フェノール (1 0 0 m g , 0 . 2 8 2 ミリモル)、4 - プロモブタン - 1 - オール (2 1 6 m g , 1 . 4 1 2 ミリモル)、及び K_2CO_3 (1 9 4 m g , 1 . 4 1 2 ミリモル) の DMF (1 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 1 2 0 ° で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H_2O (1 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣を分取用 H P L C によって精製して、4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル]フェノキシ]ブタン - 1 - オール (3 m g) を得た。 1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) : 8.84-8.90 (m , 1 H) , 8.70 (s , 1 H) , 8.53 (d , 1 H) , 7.91 (m , 1 H) , 7.45 (m , 1 H) , 6.34-6.46 (m , 2 H) , 4.94 (d , 1 H) , 4.12 (m , 2 H) , 3.77 (m , 3 H) , 3.42-3.56 (m , 1 H) , 3.21 (d , 2 H) , 1.90-2.01 (m , 2 H) , 1.70-1.85 (m , 2 H) , 1.45 (d , 3 H) ; MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 426。

30

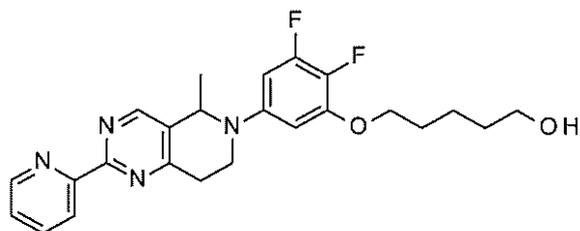
40

【0294】

実施例 2 5 : 5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル]フェノキシ]ペンタン - 1 - オール

【0295】

【化66】



【0296】

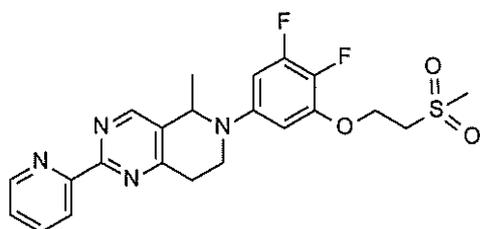
2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノール(50mg, 0.141ミリモル)、5-ブロモペンタン-1-オール(118mg, 0.706ミリモル)、及びCs₂CO₃(138mg, 0.424ミリモル)のDMF(10mL)中の混合物を攪拌しながら120℃で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物をH₂O(10mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣を分取用HPLCによって精製して、5-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]ペンタン-1-オール(17mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 8.86 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 6.36 (d, 2H), 4.93 (d, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.71 (m, 3H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.12-3.33 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.54-1.72 (m, 4H), 1.44 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 441.

【0297】

実施例26: 6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)フェニル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0298】

【化67】

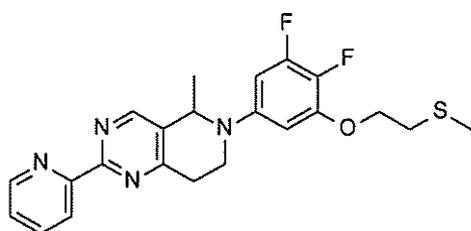


【0299】

工程1: 6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-メチルスルファニルエトキシ)フェニル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0300】

【化68】



【0301】

2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-

5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (5 0 m g , 0 . 1 4 1 ミリモル)、1 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - エタン (4 6 . 6 1 m g , 0 . 4 2 4 ミリモル)、及び K_2CO_3 (5 8 m g , 0 . 4 2 4 ミリモル) の DMF (1 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 1 1 0 °C で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H_2O (1 0 m L) で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣をさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

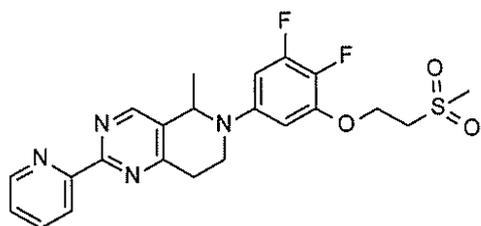
【 0 3 0 2 】

工程 2 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メチルスルホニルエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

10

【 0 3 0 3 】

【 化 6 9 】



【 0 3 0 4 】

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メチルスルファニルエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 0 m g , 0 . 1 4 ミリモル) と オキソン (1 7 3 m g , 0 . 2 8 ミリモル) の DMF (5 m L) 中の混合物を室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (1 0 m L) で希釈して EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メチルスルホニルエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 . 2 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.95 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 1H), 6.35-6.51 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.49-4.59 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.46-3.58 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 3H), 1.47 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461。

20

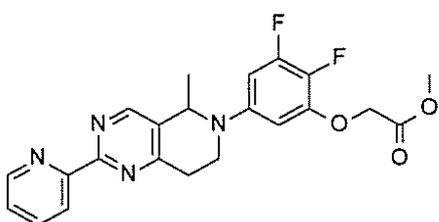
30

【 0 3 0 5 】

実施例 2 7 : 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] 酢酸メチル

【 0 3 0 6 】

【 化 7 0 】



40

【 0 3 0 7 】

2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (5 0 0 m g , 1 . 4 1 2 ミリモル)、2 - プロモ酢酸メチル (3 2 4 m g , 2 . 1 1 9 ミリモル)、及び Cs_2CO_3 (1 . 3 8 g , 4 . 2 3 7 ミリモル) の DMF (1 0 m L) 中の混合物を室温で一

50

晩撹拌した。この反応混合物をH₂O (10 mL)で希釈して、EA (30 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、粗生成物 (400 mg)を得た。50 mgの粗生成物を分取用HPLCによって精製して、2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]酢酸メチル (10 mg)を薄黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.85-8.94 (m, 1H), 8.66-8.73 (m, 1H), 8.49-8.59 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.43-7.51 (m, 1H), 6.41-6.51 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.87-4.97 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.18-3.32 (m, 2H), 1.45 (d, 3H); MS obsd. (ESI+) [(M+H)⁺]: 427

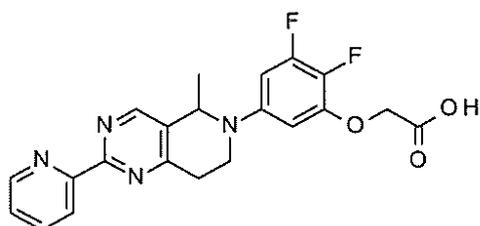
10

【0308】

実施例28: 2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]酢酸

【0309】

【化71】



20

【0310】

THF (1 mL)、メタノール (3 mL)、及びH₂O (0.5 mL)中の2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]酢酸メチル (50 mg, 0.117ミリモル)とNaOH (14 mg, 0.352 mg)の混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、この混合物を2N塩酸で酸性化して、DCM (20 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水 (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]酢酸 (4.5 mg)を薄黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.90 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 1H), 6.29-6.49 (m, 2H), 4.83-4.95 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.97-3.19 (m, 2H), 1.31-1.47 (m, 3H); MS obsd. (ESI+) [(M+H)⁺]: 413.

30

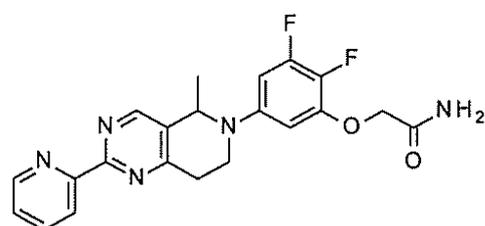
【0311】

実施例29: 2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]アセトアミド

40

【0312】

【化72】



50

【0313】

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] 酢酸 (100 mg , 0.243ミリモル) と C D I (47 mg , 0.291ミリモル) の D M F (5 mL) 中の混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、この反応混合物へ NH_3 (7 mL , 14ミリモル、イソプロピルアルコール中 2.0 モル/L) を加えた。一晩攪拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を D C M (20 mL) で希釈し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド (11 mg) を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 8.78 (s, 1H), 8.72-8.76 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.96-8.05 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 6.55-6.68 (m, 2H), 5.11-5.21 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.47-3.61 (m, 1H), 3.12 (d, 2H), 1.47 (d, 3H); MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$] : 412。

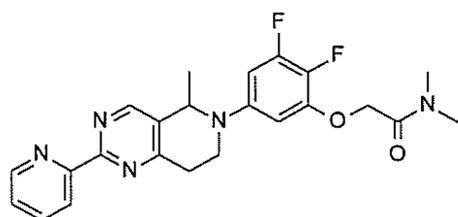
10

【0314】

実施例 30 : 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] - N , N - ジメチル - アセトアミド

【0315】

【化73】



20

【0316】

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] 酢酸 (100 mg , 0.243ミリモル) と C D I (47 mg , 0.291ミリモル) の D M F (5 mL) 中の混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、この反応混合物へ N - メチルメタンアミン (7 mL , 14ミリモル、メタノール中 2.0 M) を加えた。一晩攪拌した後で、この混合物を真空で濃縮した。残渣を D C M (20 mL) で希釈し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] - N , N - ジメチル - アセトアミド (7 mg) を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 8.79 (s, 1H), 8.72-8.77 (m, 1H), 8.49-8.54 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 6.51-6.66 (m, 2H), 5.07-5.19 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.76-3.90 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 3.13 (s, 5H), 2.98 (s, 3H), 1.46 (d, 3H); MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$] : 440。

30

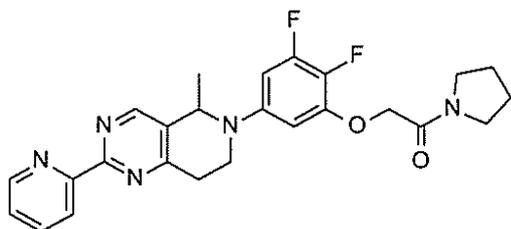
40

【0317】

実施例 31 : 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] - 1 - ピロリジン - 1 - イル - エタノン

【0318】

【化74】



【0319】

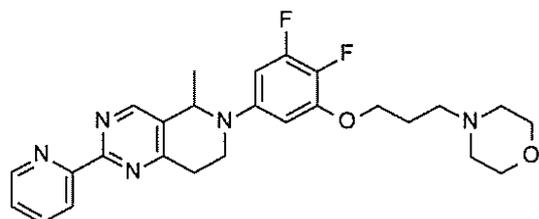
2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]酢酸(100mg, 0.243ミリモル)とCDI(47mg, 0.291ミリモル)のDMF(5mL)中の混合物を室温で2時間撹拌した。一晩撹拌した後で、この混合物を真空で濃縮した。残渣をDCM(20mL)で希釈し、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]-1-ピロリジン-1-イル-エタノン(12mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) : 8.78 (s, 1H), 8.71-8.76 (m, 1H), 8.49-8.55 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 6.52-6.64 (m, 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.43-3.62 (m, 5H), 3.03-3.23 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.46 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 466.

【0320】

実施例32: 4-[3-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]プロピル]モルホリン

【0321】

【化75】



【0322】

2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノール(50mg, 0.141ミリモル)、4-(3-クロロプロピル)モルホリン(69mg, 0.424ミリモル)及びK₂CO₃(58mg, 0.424ミリモル)のDMF(5mL)中の混合物を撹拌しながら110℃で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物をH₂O(10mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣を分取用HPLCによって精製して、4-[3-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]プロピル]モルホリン(11mg)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 8.81-8.89 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49-8.55 (m, 1H), 7.83-7.94 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 6.33-6.45 (m, 2H), 4.89-5.00 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.65-3.83 (m, 5H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.51-2.72 (m, 6H), 2.00-2.12 (m, 2H), 1.44 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 482.

【0323】

10

20

30

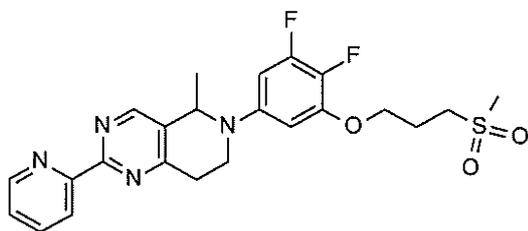
40

50

実施例 33 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 2 4 】

【 化 7 6 】



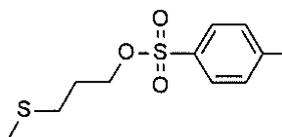
10

【 0 3 2 5 】

工程 1 : 4 - メチルベンゼンスルホン酸 3 - メチルスルファニルプロピルの製造

【 0 3 2 6 】

【 化 7 7 】



20

【 0 3 2 7 】

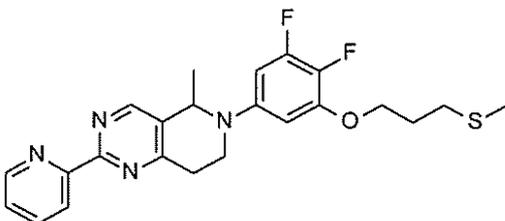
3 - メチルスルファニルプロパン - 1 - オール (2 g , 18 . 8 ミリモル)、DMA P (0 . 46 g , 3 . 77 ミリモル)、及び Et₃N (3 . 812 g , 37 . 7 ミリモル) の DCM (30 mL) 中の混合物を 0 で 30 分間攪拌した。次いで、この反応混合物へ塩化 4 - トルエンシルホニル (4 . 31 g , 22 . 6 ミリモル) を加えた。室温で一晩攪拌した後で、生じる混合物を 1 N HCl、NaHCO₃ の飽和水溶液、及び水で連続的に洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、4 - メチルベンゼンスルホン酸 3 - メチルスルファニルプロピル (4 . 5 g) を薄黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【 0 3 2 8 】

工程 2 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルファニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 3 2 9 】

【 化 7 8 】



40

【 0 3 3 0 】

2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (100 mg , 0 . 282 ミリモル)、4 - メチルベンゼンスルホン酸 3 - メチルスルファニルプロピル (147 mg , 0 . 565 ミリモル)、及び Cs₂CO₃ (275 mg , 0 . 847 ミリモル) の DMF (5 mL) 中の混合物を攪拌しながら 120 で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、6 - [

50

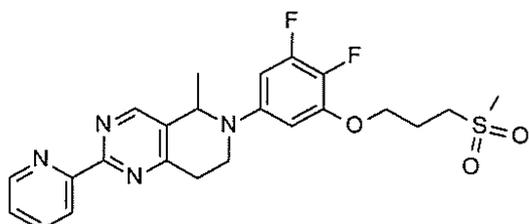
3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルファニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (50 mg) を黄色の固形物として得た。

【 0 3 3 1 】

工程 3 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 3 3 2 】

【 化 7 9 】



10

【 0 3 3 3 】

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルファニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (50 mg , 0 . 113 ミリモル) とオキソン (139 mg , 0 . 226 ミリモル) の DMF (5 mL) 中の混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を H₂O (5 mL) で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 . 4 mg) を薄黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.91-9.02 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54-8.63 (m, 1H), 7.96-8.08 (m, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 6.33-6.46 (m, 2H), 4.88-5.02 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.21-3.36 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 1.46 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 475。

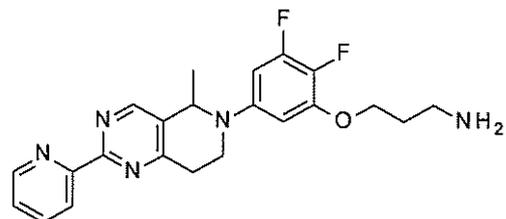
20

【 0 3 3 4 】

実施例 34 : 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - アミン

【 0 3 3 5 】

【 化 8 0 】



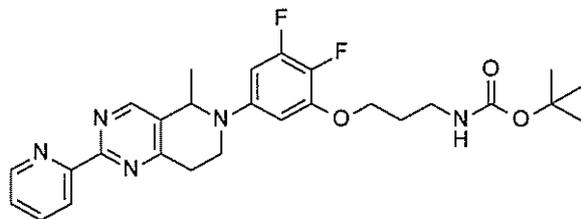
40

【 0 3 3 6 】

工程 1 : N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル] カルバミン酸 tert - ブチルの製造

【 0 3 3 7 】

【化81】



【0338】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (100 mg , 0 . 282 ミリモル)、N - (3 - プロモプロピル) カルバミン酸 tert - ブチル (135 mg , 0 . 565 ミリモル)、及び K_2CO_3 (117 mg , 0 . 847 ミリモル) の DMF (10 mL) 中の混合物を攪拌しながら 100 で一晩加熱した。室温へ冷やした後、この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈して、EA (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、粗製の N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル] カルバミン酸 tert - ブチルを得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

10

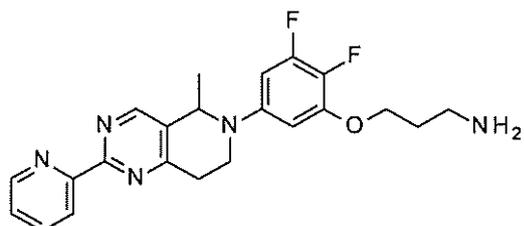
【0339】

工程2 : 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - アミンの製造

20

【0340】

【化82】



30

【0341】

粗製の N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル] カルバミン酸 tert - ブチルと CF_3COOH (10 mL) の DCM (10 mL) 中の混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、この混合物を真空で濃縮した。残渣を $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、DCM (20 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - アミン (4 . 5 mg) を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.86 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 1H), 6.20-6.46 (m, 2H), 4.89-4.99 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 2H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.05-3.32 (m, 3H), 2.01-2.11 (m, 2H), 1.47 (br. s., 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 412。

40

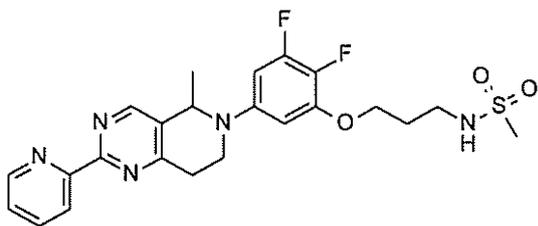
【0342】

実施例35 : N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル] メタンスルホンアミド

50

【 0 3 4 3 】

【化 8 3】



【 0 3 4 4 】

10

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - アミン (6 0 m g , 0 . 1 5 ミリモル) 、 メタンスルホン酸メチルスルホニル (6 0 m g , 0 . 5 3 ミリモル) 、 及びピリジン (1 0 4 m g , 1 . 3 1 ミリモル) の D C M (1 0 m L) 中の混合物を 0 で 2 時間、そして次いで室温で一晩攪拌した。この混合物を真空中で濃縮して、残渣を分取用 H P L C によって精製して、N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル] メタンスルホンアミド (2 m g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール-d₄) : 8.80 (s , 1 H) , 8.71 - 8.77 (m , 1 H) , 8.49 - 8.56 (m , 1 H) , 7.97 - 8.05 (m , 1 H) , 7.51 - 7.59 (m , 1 H) , 6.49 - 6.6 5 (m , 2 H) , 5.12 - 5.23 (m , 1 H) , 4.15 - 4.27 (m , 2 H) , 3.79 - 3.93 (m , 1 H) , 3.45 - 3.60 (m , 1 H) , 3.31 (m , 2 H) , 3.18 (m , 1 H) , 3.06 - 3.15 (m , 1 H) , 2.95 - 2.99 (m , 3 H) , 1.90 - 2.15 (m , 2 H) , 1.46 (d , 3 H) ; MS obsd. (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 490。

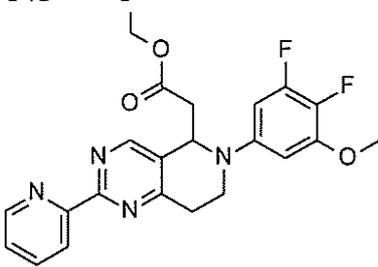
20

【 0 3 4 5 】

実施例 3 6 : 2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸エチル

【 0 3 4 6 】

【化 8 4】



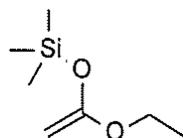
30

【 0 3 4 7 】

工程 1 : 1 - エトキシビニルオキシ (トリメチル) シランの製造

【 0 3 4 8 】

【化 8 5】



40

【 0 3 4 9 】

ジイソプロピルアミン (4 1 . 3 g , 4 0 9 ミリモル) の T H F (3 0 0 m L) 中の攪拌溶液へ n - B u L i (1 5 0 m L , 3 7 5 ミリモル) を 0 で加えた。0 で 2 0 分間攪拌した後で、この反応混合物を - 7 0 まで冷やして、この冷却混合物へ E A (3 0 g , 3 4 1 ミリモル) 及びクロロトリメチルシラン (4 4 . 1 g , 4 0 9 ミリモル) の T H

50

F (2 0 0 m L) 溶液を加えた。生じる混合物を室温まで温めて、室温で 1 6 時間撹拌した。この混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣をヘキサン (2 0 0 m L) に溶かして濾過した。濾液を真空で濃縮して、残渣を蒸留によって精製して、1 - エトキシビニルオキシ (トリメチル) シラン (1 6 . 0 g) を無色のオイルとして得た。

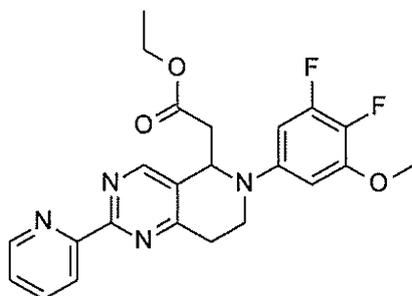
【 0 3 5 0 】

工程 2 : 2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸エチルの製造

【 0 3 5 1 】

【 化 8 6 】

10



【 0 3 5 2 】

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 0 m g , 0 . 7 8 ミリモル) の MeCN (3 m L) 中の冷却溶液へ Sc (OTf) ₃ (3 8 4 m g , 0 . 1 3 ミリモル) の MeCN (3 m L) 溶液を 0 で加えた。この混合物を 0 で 2 0 分間撹拌した。次いで、生じる混合物へ 1 - エトキシビニルオキシ (トリメチル) シラン (1 . 2 5 g , 7 . 8 ミリモル) を 0 で加えた。室温まで温めて室温でさらに 2 時間撹拌した後で、生じる混合物を水 (1 0 m L) で希釈して、DCM (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸エチル (1 0 0 m g) を茶褐色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.39 (s, 1H), 8.83-8.94 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.38-6.53 (m, 2H), 5.41 (t, 1H), 4.18 (q, 2 H), 3.94 (s, 3H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.25-3.52 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 1H), 2.38-2.62 (m, 1H), 1.26 (t, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 441.

20

30

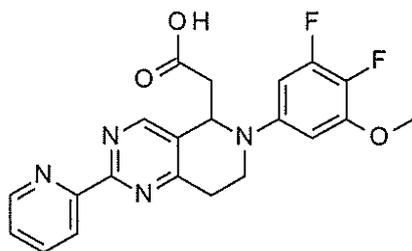
【 0 3 5 3 】

実施例 3 7 : 2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸

【 0 3 5 4 】

【 化 8 7 】

40



【 0 3 5 5 】

2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル)

50

- 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸エチル (50 mg, 0.111 ミリモル) の MeOH (1 mL) 溶液へ 2 N NaOH (0.2 mL, 0.4 ミリモル) を加えた。25 で 16 時間攪拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を 1 N HCl で酸性化して分取用 HPLC によって精製して、2 - [6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸 (37.8 mg) を赤色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.02-9.12 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80-8.84 (m, 1H), 8.78-8.88 (m, 1H), 8.11-8.28 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.53-6.62 (m, 1H), 5.54 (t, 1H), 3.90-3.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 2.88-3.06 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413.

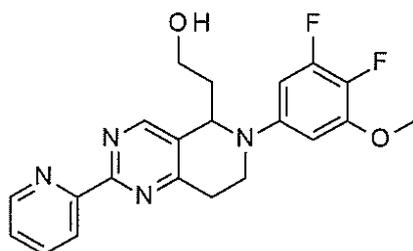
10

【 0 3 5 6 】

実施例 38 : 2 - [6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エタノール

【 0 3 5 7 】

【 化 8 8 】



20

【 0 3 5 8 】

2 - [6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸エチル (450 mg, 1.05 ミリモル) の THF (5 mL) 中の混合物へ LiAlH₄ (78 mg, 2.02 ミリモル) を - 70 で加えた。この混合物を 0 で 1 時間攪拌した。この反応物を水 (0.1 mL) と 15 % NaOH (0.1 mL) の添加によって 0 でクエンチした。生じる混合物を THF (10 mL) で希釈して濾過した。濾液を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - [6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エタノール (70 mg) を赤色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.02-9.12 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.80-8.84 (m, 1H), 8.78-8.88 (m, 1H), 8.21-8.28 (m, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.53-6.62 (m, 1H), 5.21-5.29 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.63-3.75 (m, 3H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 399.

30

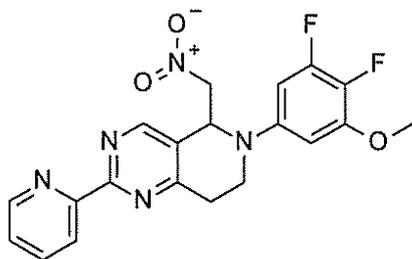
40

【 0 3 5 9 】

実施例 39 : 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - (ニトロメチル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【 0 3 6 0 】

【化 8 9】



【 0 3 6 1】

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 g , 2 . 8 2 ミリモル) と 4 A (オングストローム) M S (5 0 0 m g) の MeNO_2 (1 5 m L) 中の混合物へ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2 . 7 2 g , 8 . 4 7 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 4 0 ° で 1 6 時間加熱した後で、生じる混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - (ニトロメチル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 0 m g) を赤色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , メタノール- d_4) : 9.06-9.11 (m , 2 H) , 8.91-8.96 (m , 1 H) , 8.81-8.88 (m , 1 H) , 8.21-8.28 (m , 1 H) , 6.68-6.74 (m , 1 H) , 6.53-6.62 (m , 1 H) , 5.93-5.98 (m , 1 H) , 4.87-5.21 (m , 2 H) , 3.99-4.02 (m , 1 H) , 3.91 (s , 3 H) , 3.75-3.83 (m , 1 H) , 3.10-3.15 (m , 1 H) , 3.08-3.09 (m , 1 H) . M S o b s d . (E S I $^+$) [(M + H) $^+$] : 414.

10

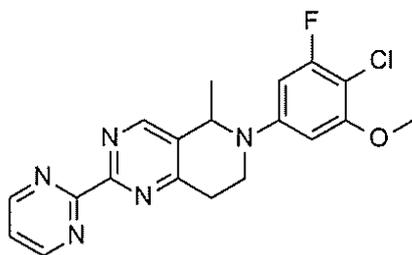
20

【 0 3 6 2】

実施例 4 0 : 6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 6 3】

【化 9 0】



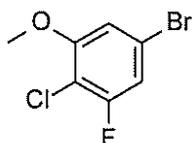
30

【 0 3 6 4】

工程 1 : 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゼンの製造

【 0 3 6 5】

【化 9 1】



40

【 0 3 6 6】

5 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - ベンゼン (7 2 0 0 m g , 3 1 . 9 ミリモル) の MeOH (5 0 m L) 溶液へ NaOMe (5 2 0 0 m g , 9 5 . 7 ミリモル) を室温で加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌してカラムによって精製して、5 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゼン (5 2 0 0 m g) を得た。

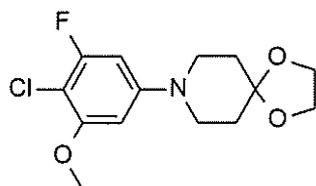
50

【0367】

工程2：8-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0368】

【化92】



10

【0369】

5-プロモ-2-クロロ-1-フルオロ-3-メトキシ-ベンゼン(5200mg, 21.85ミリモル)、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(3440mg, 24.04ミリモル)、及びt-BuONa(4200mg, 43.7ミリモル)のジオキサ(50mL)中の混合物へPd₂(dba)₃(1000mg, 1.09ミリモル)とRuphos(1020mg, 2.18ミリモル)をN₂下に連続的に加えた。100で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、H₂O(50mL)で希釈してEA(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して粗製の8-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(800mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

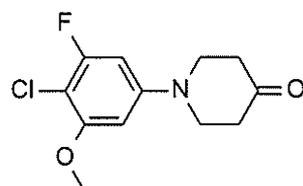
20

【0370】

工程3：1-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)ピペリジン-4-オン

【0371】

【化93】



30

【0372】

粗製の8-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(800mg, 2.65ミリモル)を含有するフラスコへ44%ギ酸(10mL)を加えた。攪拌しながら90で8時間攪拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液(20mL)で希釈してEA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、1-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)ピペリジン-4-オン(680mg)を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

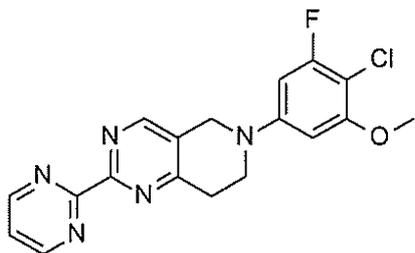
40

【0373】

工程4：6-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0374】

【化94】



【0375】

10

粗製の1-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)ピペリジン-4-オン(680mg, 2.65ミリモル)とDMFDMA(10mL)の混合物を90で3時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣をEtOH(20mL)に溶かした。この溶液へピリミジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(420mg, 2.65ミリモル)と K_2CO_3 (730mg, 5.3ミリモル)を連続的に加えた。攪拌しながら80まで一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、6-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(250mg)を得た。

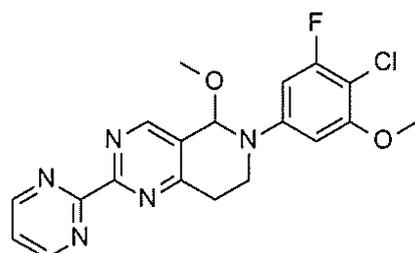
【0376】

20

工程5: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0377】

【化95】



30

【0378】

DCM(10mL)及びMeOH(2mL)の混合溶媒中の6-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(200mg, 0.54ミリモル)の攪拌溶液へ70で $RuCl_3$ 水和物(0.16ミリモル)と $NaIO_4$ (3mL H_2O 中347mg, 1.62ミリモル)を連続的に加えた。次いで、冷却浴を外した。この反応混合物を室温へゆっくり温めて、室温で攪拌した。反応が完了した後で、生じる混合物を $Na_2S_2O_3$ の飽和水溶液で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、6-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(210mg)を黒色のフォームとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

40

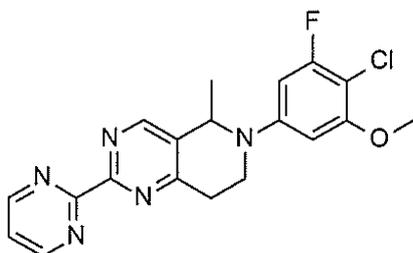
【0379】

工程6: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0380】

50

【化96】



【0381】

10

6-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(210mg, 0.54ミリモル)のTHF(20mL)中の冷却溶液へ-70でBF₃·Et₂O(140mg, 1.1ミリモル)を加えた。この混合物をこの温度で15分間攪拌して、MeMgBr(THF中0.5mL, 3.0M, Aldrich製)の添加を続けた。室温まで温めて1時間攪拌した後で、この反応混合物をNH₄Clの飽和水溶液で希釈してEA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(4-クロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(15mg)を淡黄色の固形物として得た。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 8.99-9.12 (m, 2H), 8.76-8.88 (m, 1H), 7.61-7.75 (m, 1H), 6.80-6.96 (m, 2H), 4.72-4.82 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.73 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 1H), 3.07-3.25 (m, 2H), 1.40 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 386.

20

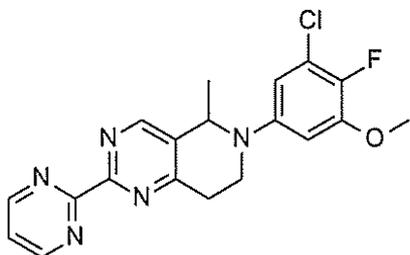
【0382】

実施例41: 6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0383】

【化97】

30



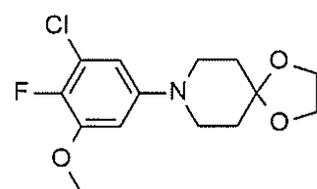
【0384】

工程1: 8-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

40

【0385】

【化98】



【0386】

50

5 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゼン (1 0 0 0 m g , 4 . 2 ミリモル)、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (6 6 0 m g , 4 . 6 ミリモル)、及び t - B u O N a (8 0 0 m g , 8 . 4 ミリモル) のジオキサン (2 0 m L) 中の混合物へ P d ₂ (d b a) ₃ (1 8 4 m g , 0 . 2 ミリモル) と R u p h o s (1 8 7 m g , 0 . 4 ミリモル) を N ₂ 下に連続的に加えた。攪拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、H ₂ O (5 0 m L) で希釈して E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

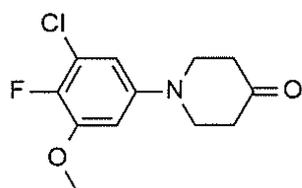
10

【 0 3 8 7 】

工程 2 : 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 3 8 8 】

【 化 9 9 】



20

【 0 3 8 9 】

粗製の 8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 0 0 m g , 1 . 6 6 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物を 9 0 ° で加熱して 8 時間攪拌した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を N a H C O ₃ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して、1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 2 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

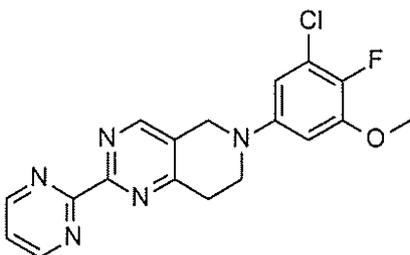
30

【 0 3 9 0 】

工程 3 : 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 3 9 1 】

【 化 1 0 0 】



40

【 0 3 9 2 】

粗製の 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 2 0 m g , 1 . 6 6 ミリモル) と D M F D M A (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 3 時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (2 6 0 m g , 1 . 6 6 ミリモル) と K ₂ C O ₃ (4 5 8 m g , 3 . 3 2 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 8 0 ° で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C

50

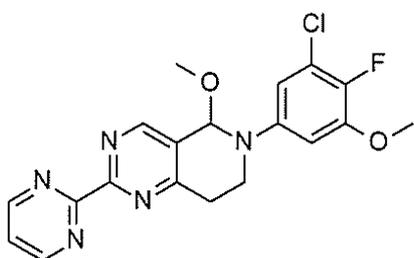
によって精製して、6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(300mg)を茶褐色の固形物として得た。

【0393】

工程4: 6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0394】

【化101】



10

【0395】

DCM(15mL)及びMeOH(3mL)の混合溶媒中の6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(300mg, 0.8ミリモル)の冷却溶液へ-70でRuCl₃水和物(0.24ミリモル)とNaIO₄(5mL H₂O中514mg, 2.4ミリモル)を連続的に加えた。冷却浴を外した。この反応混合物を室温へゆっくり温めて、室温で撹拌した。反応が完了した後で、生じる混合物をNa₂S₂O₃の飽和水溶液で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥させて真空中で濃縮して、6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(320mg)を黒色のフォームとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

20

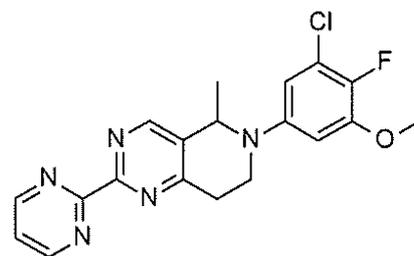
【0396】

工程4: 6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

30

【0397】

【化102】



40

【0398】

6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(320mg, 0.8ミリモル)のTHF(20mL)中の冷却溶液へ-70でBF₃·Et₂O(220mg, 1.6ミリモル)を加えた。この混合物を-70で15分間撹拌して、MeMgBr(THF中0.8mL, 3.0M, Aldrich製)の添加を続けた。室温まで温めて室温で1時間撹拌した後で、生じる混合物をNH₄Clの飽和水溶液で希釈し

50

て、EA (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(100 mg)を黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.00 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 6.75-6.84 (m, 1H), 6.67-6.73 (m, 1H), 5.26-5.43 (m, 1H), 3.87-3.98 (m, 4H), 3.40-3.56 (m, 1H), 2.92-3.20 (m, 2H), 1.40 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 386.

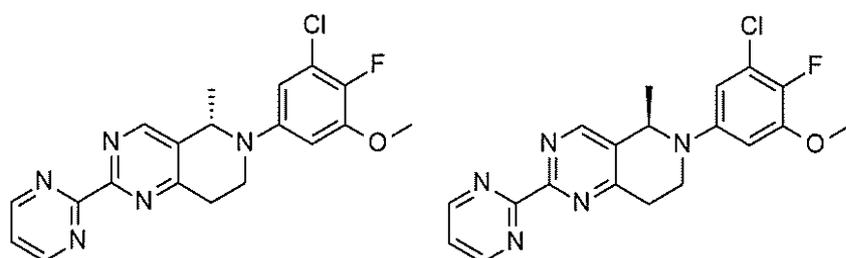
【0399】

実施例42と実施例43: (+)-6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと(-)-6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

10

【0400】

【化103】



20

【0401】

6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(100 mg)のキラルHPLCによる分割により、(-)-6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(40 mg)と(+)-6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(45 mg)をいずれも黄色の固形物として得た。

30

【0402】

実施例42: (+)-6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 9.04 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 6.62-6.79 (m, 2H), 5.15-5.30 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.10-3.28 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 386. [α]_D²⁵ = +53.333° (0.105 g / 100 mL, MeOH).

【0403】

実施例43: (-)-6-(3-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 9.04 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 6.63-6.78 (m, 2H), 5.17-5.31 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.11-3.25 (m, 2H), 1.40 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 386.

40

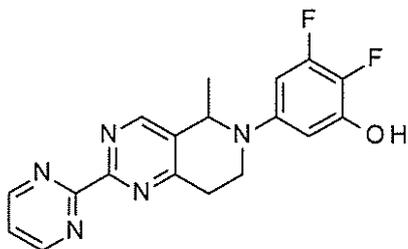
【0404】

実施例44: 2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール

【0405】

50

【化104】

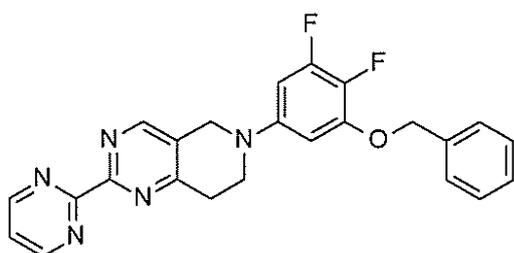


【0406】

工程1：6-(3-ベンジルオキシ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0407】

【化105】



【0408】

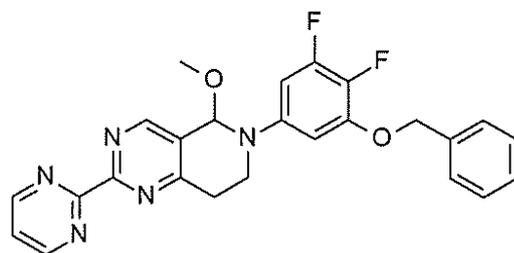
1-(3-ベンジルオキシ-4,5-ジフルオロ-フェニル)ピペリジン-4-オン(366.0g, 1153.2ミリモル)とDMFDMA(3600mL)の混合物を攪拌しながら120で4時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣をMeOH(3900mL)に溶かした。この溶液へピリミジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(167.1g, 1047.0ミリモル)と K_2CO_3 (318.3g, 2303.4ミリモル)を加えた。攪拌しながら60で2時間加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮して、残渣をDCM(4000mL)で希釈した。この有機混合物を塩水(1200mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-(3-ベンジルオキシ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(280.0g)を黄色の固形物として得た。

【0409】

工程2：6-(3-ベンジルオキシ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0410】

【化106】



10

20

30

40

50

【0411】

DCM (1500 mL) 及び MeOH (300 mL) の混合溶媒中の 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (180.0 g, 417.24 ミリモル) の溶液を攪拌しながら -78 ℃ へ冷やした。この溶液へ RuCl₃ 水和物 (125.16 ミリモル) に続いて NaIO₄ の水溶液 (267.72 g, 1251.72 ミリモル、3000 mL H₂O) をゆっくり加えた。この混合物を -70 ℃ で15分間攪拌してから15 ℃ へ温めて、16時間攪拌した。生じる反応混合物を Na₂SO₄ の飽和水溶液で希釈して濾過した。この濾液を DCM (32000 mL) で希釈し、塩水 (8000 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (197.2 g) を暗色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

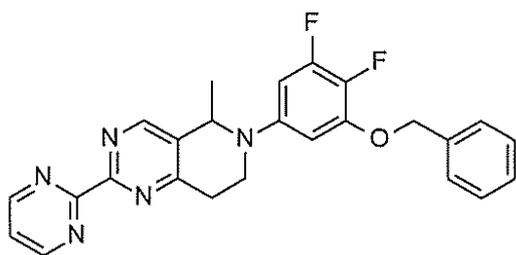
10

【0412】

工程3：6 - (3 - ベンジルオキシ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【0413】

【化107】



20

【0414】

粗製の 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (197.2 g, 427.3 ミリモル) の THF (2000 mL) 溶液を攪拌しながら -78 ℃ へ冷やした。この溶液へ BF₃ · Et₂O (147.3 g, 1282.0 ミリモル) を加えて、この混合物を30分間攪拌した。次いで、この反応混合物へ MeMgBr の THF 溶液 (570 mL, 1709.2 ミリモル、3 M) をゆっくり加えた。15 ℃ まで温めて15 ℃ で2時間攪拌した後で、生じる反応混合物を NH₄Cl の飽和水溶液 (150 mL) と DCM (6000 mL) で希釈し、水 (1000 mL) と塩水 (1000 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、6 - (3 - ベンジルオキシ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (80 g) を暗色の固形物として得た。

30

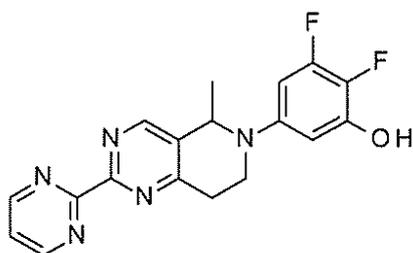
40

【0415】

工程4：2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノールの製造

【0416】

【化108】



【0417】

10

6-(3-ベンジルオキシ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(65.8g, 147.6ミリモル)とHBrのAcOH溶液(1000mL, 33重量%)の混合物を攪拌しながら80で2時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮した。残渣をH₂O(300mL)で希釈し、15% NaOH水溶液で塩基性にして、DCM(500mL)で3回洗浄した。次いで、合わせた水層を1N HCl水溶液で酸性化して、DCM(400mL)で5回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(11g)を黄色がかった固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.77 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.25-6.44 (m, 2H), 5.61 (br. s, 1H), 4.96 (q, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.16-3.34 (m, 2H), 1.47 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356.

20

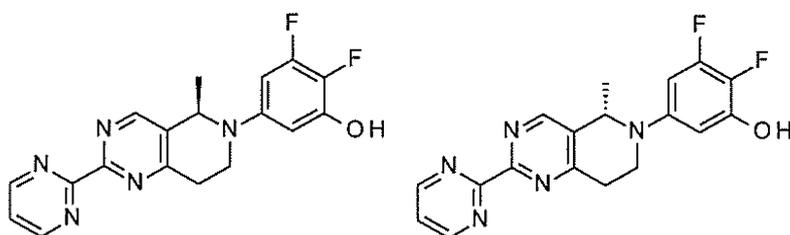
【0418】

実施例45と実施例46:(-)-2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノールと(+)-2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール

【0419】

30

【化109】



【0420】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(6g, 実施例44)のキラルHPLCによる分割により、(-)-2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(2.7g)と(+)-2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(2.6g)をともに灰色の固形物として得た。

40

【0421】

実施例45:(-)-2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール:¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.40 (d, 3H), 2.89-3.16 (m, 2H), 3.38-3.50 (m,

50

1H), 3.71-3.83 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 6.32-6.44 (m, 1H), 6.47-6.61 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.00 (d, 2H), 10.09-10.27 (m, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356. $[\alpha]_D^{20} = -40.00^\circ$ (0.05 g / 100 mL, メタノール)。

【0422】

実施例46: (+)-2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.97-9.10 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.24-6.46 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.41-3.54 (m, 1H), 3.11-3.34 (m, 2H), 1.46 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356。

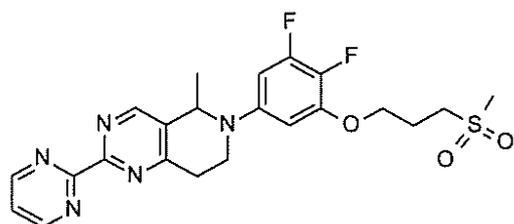
10

【0423】

実施例47: 6-[3,4-ジフルオロ-5-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0424】

【化110】



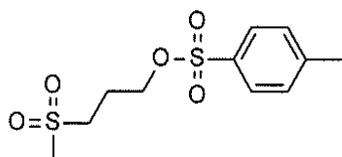
20

【0425】

工程1: 4-メチルベンゼンスルホン酸3-メチルスルホニルプロピルの製造

【0426】

【化111】



30

【0427】

4-メチルベンゼンスルホン酸3-メチルスルファニルプロピル(2g, 7.7ミリモル)のメタノール(50mL)溶液へオキソン(9.47g, 15.4ミリモル)の水(50mL)溶液を0で滴下した。室温まで温めて室温で20時間攪拌した後で、この混合物を濾過して、濾液をEA(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、4-メチルベンゼンスルホン酸3-メチルスルホニルプロピル(1.95g)を白色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

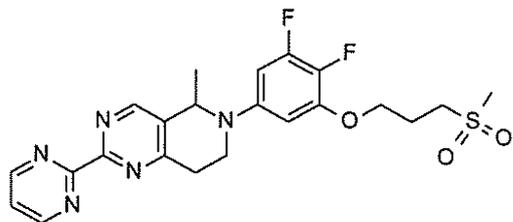
40

【0428】

工程2: 6-[3,4-ジフルオロ-5-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0429】

【化 1 1 2】



【0430】

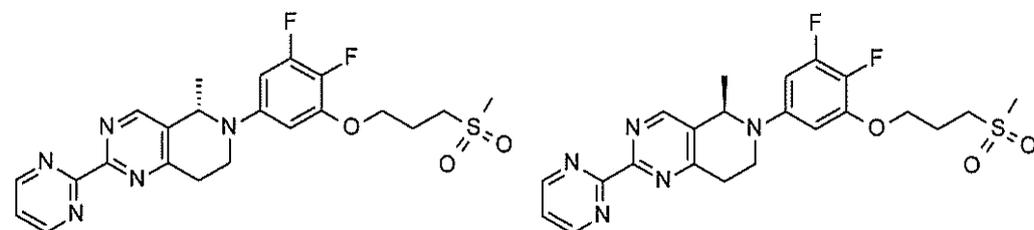
2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(400mg, 1.13ミリモル)、4-メチルベンゼンスルホン酸3-メチルスルホニルプロピル(494mg, 1.69ミリモル)、及び K_2CO_3 (311mg, 2.254ミリモル)のDMF(10mL)中の混合物を110℃で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H_2O (10mL)で希釈して、DCM(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-[3,4-ジフルオロ-5-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(107mg)を黄色の固形物として得た。 1H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) : 9.05 (d, 2H), 8.84-8.90 (m, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 6.53-6.66 (m, 2H), 5.16-5.30 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 3.81-3.93 (m, 1H), 3.49-3.62 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.11-3.28 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.28-2.39 (m, 2H), 1.48 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 476.

【0431】

実施例48と実施例49:(+)-6-[3,4-ジフルオロ-5-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと(-)-6-[3,4-ジフルオロ-5-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0432】

【化 1 1 3】



【0433】

6-[3,4-ジフルオロ-5-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(100mg, 実施例47)のキラルHPLCによる分割により、(-)-6-[3,4-ジフルオロ-5-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(16mg)と(+)-6-[3,4-ジフルオロ-5-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(16mg)をいずれも黄色の固形物として得た。

【0434】

実施例48:(+)-6-[3,4-ジフルオロ-5-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(16mg)をいずれも黄色の固形物として得た。

キシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 9.05 (d, 2H), 8.84-8.91 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 6.53-6.68 (m, 2H), 5.19-5.29 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.83-3.94 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.29-2.38 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 3H); MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 476; $[\alpha]_D^{20} = +56.00^\circ$ (0.05 g / 100 mL, メタノール)。

【0435】

実施例49: (-)-6-[3,4-ジフルオロ-5-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 9.05 (d, 2H), 8.84-8.91 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 6.53-6.68 (m, 2H), 5.19-5.29 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.83-3.94 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.29-2.38 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 3H); MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 476。

10

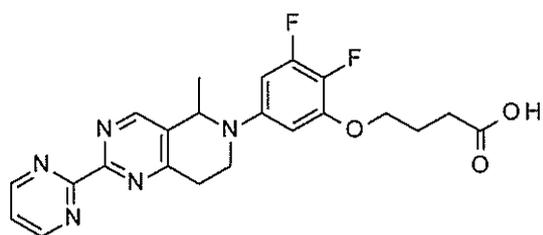
【0436】

実施例50: 4-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ブタン酸

【0437】

【化114】

20



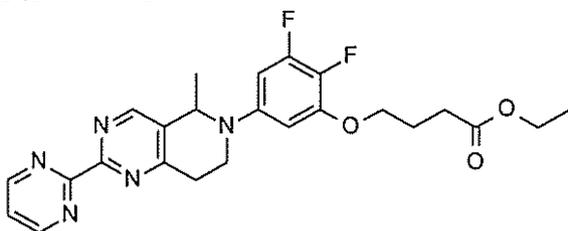
【0438】

工程1: 4-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ブタン酸エチルの製造

30

【0439】

【化115】



40

【0440】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(300 mg, 0.845ミリモル)、4-プロモブタン酸エチル(330 mg, 1.69ミリモル)、KI(140 mg, 0.845ミリモル)、及び K_2CO_3 (117 mg, 0.845ミリモル)のDMF(10 mL)中の混合物を攪拌しながら110 $^\circ\text{C}$ まで一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H_2O (10 mL)で希釈して、DCM(30 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、粗製の4-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジ

50

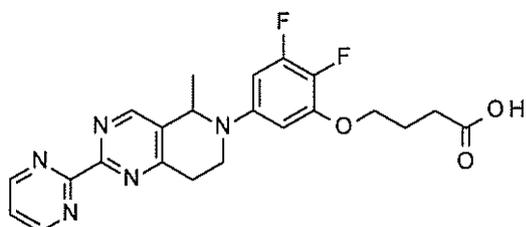
ヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸エチル (3 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【 0 4 4 1 】

工程 2 : 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸の製造

【 0 4 4 2 】

【 化 1 1 6 】



10

【 0 4 4 3 】

THF (3 m L)、メタノール (5 m L)、及び H₂O (1 m L) 中の粗製の 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸エチル (2 0 0 m g , 0 . 4 2 6 ミリモル) と LiOH-水和物 (8 9 m g , 2 . 1 3 ミリモル) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。生じる混合物を 2 N 塩酸で酸性化して、DCM (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 (1 5 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.05 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 5.18-5.30 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H), 1.48 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 442.

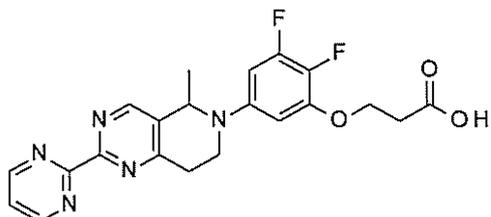
20

【 0 4 4 4 】

実施例 5 1 : 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン酸

【 0 4 4 5 】

【 化 1 1 7 】



40

【 0 4 4 6 】

2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (1 0 0 m g , 0 . 2 8 ミリモル)、KI (4 7 m g , 0 . 2 8 ミリモル)、及び 3 - プロモプロパン酸 (4 3 m g , 0 . 2 8 ミリモル) の H₂O (3 m L) 懸濁液へ NaOH (2 4 m g) の H₂O (2 m L) 溶液を加えた。攪拌しながら 1 1 0 °C で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、2 N 塩酸で酸性化して、DCM (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって

50

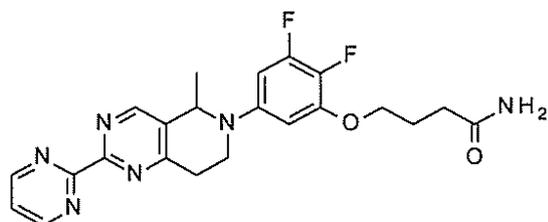
精製して、3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロパン酸(3mg)を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.05 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.50-6.67 (m, 2H), 5.20-5.27 (m, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.81-3.93 (m, 1H), 3.49-3.62 (m, 1H), 3.12-3.29 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.49 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 428.

【0447】

実施例52: 4-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ブタンアミド

【0448】

【化118】



【0449】

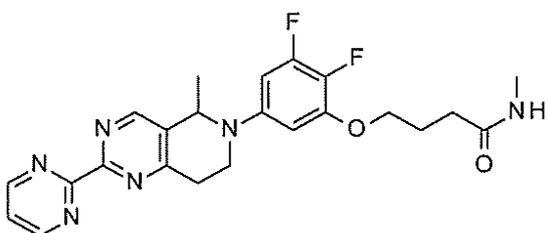
4-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ブタン酸(100mg, 0.23ミリモル)とCDI(44mg, 0.272ミリモル)のDMF(5mL)中の混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、この反応混合物へNH₃(7mL, 14ミリモル、イソプロピルアルコール中2.0モル/L)を加えた。一晩撹拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をDCM(20mL)で希釈し、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、4-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ブタンアミド(2.5mg)を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.05 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 1H), 6.50-6.67 (m, 2H), 5.18-5.30 (m, 1H), 4.08-4.22 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 1H), 3.48-3.63 (m, 1H), 3.10-3.29 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.04-2.21 (m, 2H), 1.48 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 441.

【0450】

実施例53: 4-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]-N-メチル-ブタンアミド

【0451】

【化119】



【0452】

4-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ブタン酸(150mg, 0.34ミリモル)とCDI(66mg, 0.41ミリモル)のDMF(5

10

20

30

40

50

mL)中の混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、この反応混合物へメタンアミン(21mg, 0.68ミリモル)を加えた。一晩攪拌した後で、この混合物を真空で濃縮した。残渣をDCM(20mL)で希釈し、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、4-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]-N-メチル-ブタンアミド(30mg)を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeO-d₄) : 9.05 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 2H), 3.78-3.94 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.04-3.29 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.37-2.52 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H), 1.47 (s, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 455。

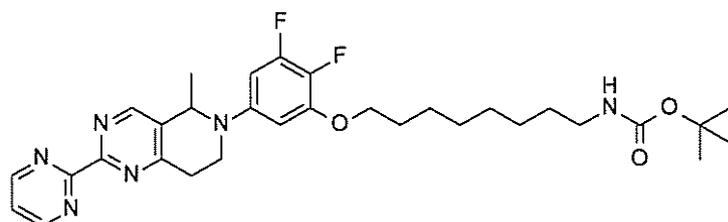
10

【0453】

実施例54: N-[8-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]オクチル]カルバミン酸tert-ブチル

【0454】

【化120】



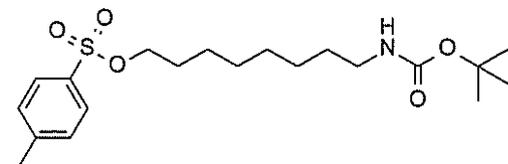
20

【0455】

工程1: 4-メチルベンゼンスルホン酸8-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)オクチルの製造

【0456】

【化121】



30

【0457】

N-(8-ヒドロキシオクチル)カルバミン酸tert-ブチル(5.45g, 22.26ミリモル)とトリエチルアミン(3.72mL, 26.7ミリモル)のDCM(200mL)中の混合物へ塩化p-トルエンスルホニル(5.09g, 26.7ミリモル)とDMAP(0.272g, 2.226ミリモル)を室温で加えた。一晩攪拌した後で、この混合物を真空で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸8-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)オクチル(4.1g)を得た。

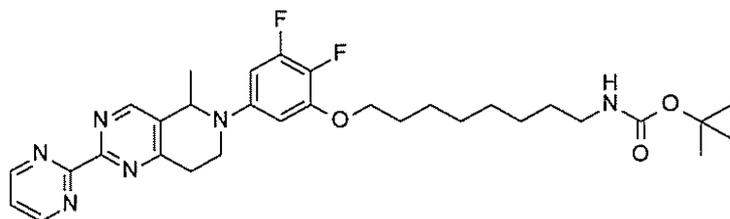
40

【0458】

工程2: N-[8-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]オクチル]カルバミン酸tert-ブチルの製造

【0459】

【化122】



【0460】

2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノール(200mg, 0.563ミリモル)、4-メチルベンゼンスルホン酸8-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)オクチル(450mg, 1.127ミリモル)、及び K_2CO_3 (233mg, 1.69ミリモル)のDMF(10mL)中の混合物を攪拌しながら100℃で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H_2O (10mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、粗生成物(240mg)を得た。この粗生成物(100mg)を分取用HPLCによって精製して、N-[8-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]オクチル]カルバミン酸tert-ブチル(48mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) : 9.00-9.09 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 6.42-6.61 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.01-4.16 (m, 2H), 3.80-3.93 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 1H), 3.08-3.28 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.25-1.57 (m, 2H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 583.

10

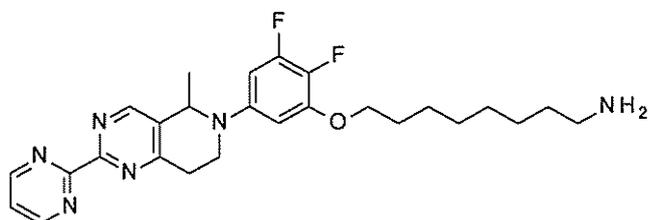
20

【0461】

実施例55: 8-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]オクタン-1-アミン

【0462】

【化123】



【0463】

粗製のN-[8-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]オクチル]カルバミン酸tert-ブチル(140mg)と CF_3COOH (10mL)のDCM(10mL)中の混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空で濃縮した。残渣を $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、DCM(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、8-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]オクタン-1-アミン(20mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) : 9.06 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.44-6.62 (m, 2H), 5.22 (d, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.78-3.95 (m, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.09-3.27 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.30-1.60 (m, 11H)

40

50

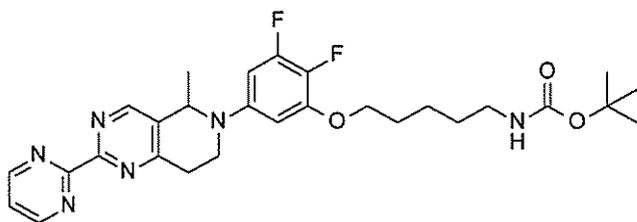
; MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 483。

【0464】

実施例56: N-[5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンチル]カルバミン酸tert-ブチル

【0465】

【化124】



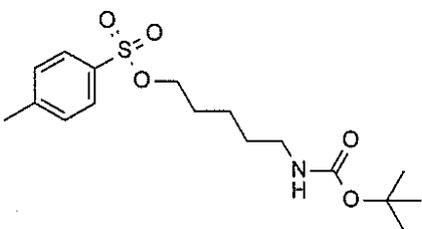
10

【0466】

工程1: 4-メチルベンゼンスルホン酸5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンチルの製造

【0467】

【化125】



20

【0468】

N-(5-ヒドロキシペンチル)カルバミン酸tert-ブチル(4.52g, 22.26ミリモル)とトリエチルアミン(3.72mL, 26.7ミリモル)のDCM(200mL)中の混合物へ室温で塩化p-トルエンスルホニル(5.09g, 26.7ミリモル)とDMA P(0.272g, 2.226ミリモル)を加えた。一晩攪拌した後で、この反応混合物を真空で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンチル(4.2g)を得た。

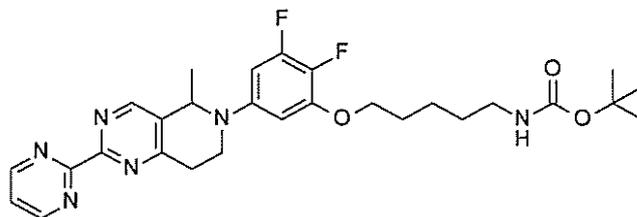
30

【0469】

工程2: N-[5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンチル]カルバミン酸tert-ブチルの製造

【0470】

【化126】



40

【0471】

2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノール(200mg, 0.56

50

3ミリモル)、4-メチルベンゼンスルホン酸5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシル(402mg, 1.127ミリモル)、及び K_2CO_3 (233mg, 1.69ミリモル)のDMF(10mL)中の混合物を撹拌しながら100℃で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H_2O (10mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、N-[5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンチル]カルバミン酸tert-ブチル(36mg)を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 9.05 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.46-6.64 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 2H), 3.78-3.93 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 1H), 2.99-3.28 (m, 4H), 1.76-1.96 (m, 2H), 1.35-1.65 (m, 16H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 541.

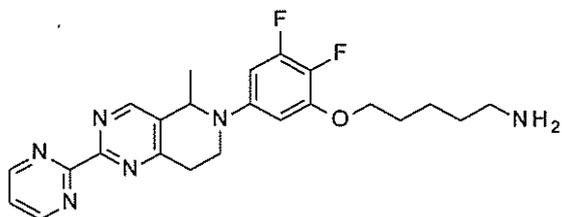
10

【0472】

実施例57: 5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンタン-1-アミン

【0473】

【化127】



20

【0474】

粗製のN-[5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンチル]カルバミン酸tert-ブチル(140mg)と CF_3COOH (10mL)のDCM(10mL)中の混合物を室温で1時間撹拌した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、DCM(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンタン-1-アミン(4.9mg)を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 8.99-9.10 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.62-7.72 (m, 1H), 6.48-6.65 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.04-4.22 (m, 2H), 3.77-3.94 (m, 1H), 3.48-3.62 (m, 1H), 3.11-3.25 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.80-1.97 (m, 2H), 1.56-1.77 (m, 4H), 1.41-1.53 (m, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 441.

30

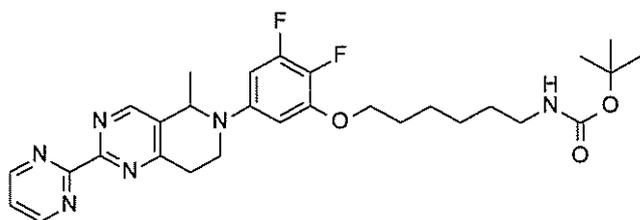
【0475】

実施例58: N-[6-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ヘキシル]カルバミン酸tert-ブチル

【0476】

40

【化128】

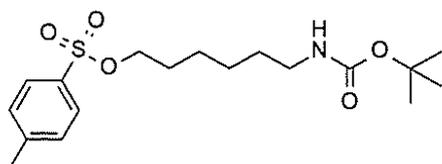


【0477】

工程1：4-メチルベンゼンスルホン酸6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルの製造 10

【0478】

【化129】



【0479】

N-(6-ヒドロキシヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル(4.83g, 22.26ミリモル)とトリエチルアミン(3.72mL, 26.7ミリモル)のDCM(200mL)中の混合物へ室温で塩化p-トルエン sulfonic acid(5.09g, 26.7ミリモル)とDMAc(0.27g, 2.23ミリモル)を加えた。一晩攪拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシル(4.0g)を得た。

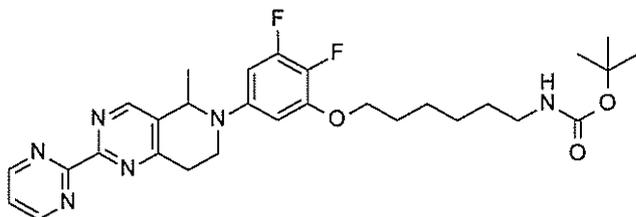
20

【0480】

工程2：N-[6-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ヘキシル]カルバミン酸tert-ブチルの製造 30

【0481】

【化130】



40

【0482】

2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノール(200mg, 0.5ミリモル)、4-メチルベンゼンスルホン酸6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシル(418mg, 1.1ミリモル)、及びK₂CO₃(233mg, 1.7ミリモル)のDMF(10mL)中の混合物を100℃で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物をH₂O(10mL)で希釈してEA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、粗製のN-[6-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ヘキシル]カルバミン酸tert 50

tert - ブチル (2 4 0 m g) を得た。この粗生成物 (1 0 0 m g) を分取用 H P L C によって精製して、N - [6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキシル] カルバミン酸 tert - ブチル (5 4 m g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.05 (d, 2H), 8.83-8.90 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.46-6.61 (m, 2H), 5.14-5.30 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.78-3.92 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 1H), 3.11-3.30 (m, 2H), 2.99-3.11 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.44 (s, 18H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 555。

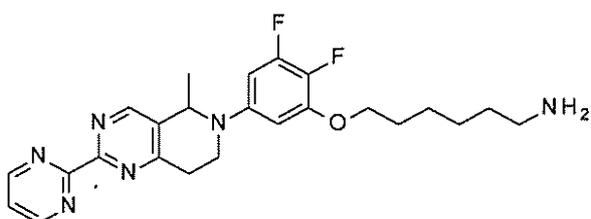
【 0 4 8 3 】

実施例 5 9 : 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン

10

【 0 4 8 4 】

【 化 1 3 1 】



20

【 0 4 8 5 】

粗製の N - [6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキシル] カルバミン酸 tert - ブチル (1 4 0 m g) と C F₃ C O O H (1 0 m L) の D C M (1 0 m L) 中の混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、この混合物を真空で濃縮した。残渣を N a H C O₃ の飽和水溶液で希釈して、D C M (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン (1 5 m g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.05 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.61-7.74 (m, 1H), 6.49-6.63 (m, 2H), 5.15-5.27 (m, 1H), 4.05-4.18 (m, 2H), 3.76-3.92 (m, 1H), 3.48-3.64 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.36-1.62 (m, 9H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 455。

30

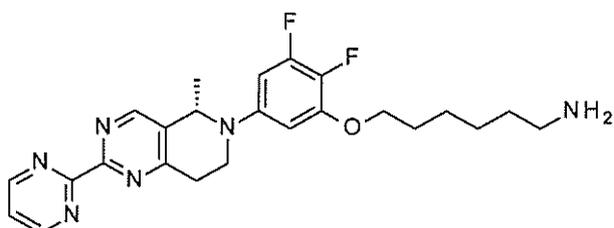
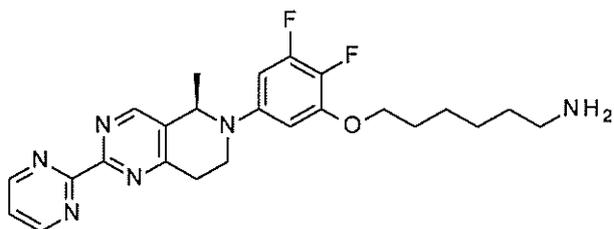
【 0 4 8 6 】

実施例 6 0 と実施例 6 1 : (-) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミンと (+) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン

40

【 0 4 8 7 】

【化 1 3 2】



10

【0 4 8 8】

6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン (1 0 0 m g , 実施例 5 9) のキラル H P L C による分割により、(-) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン (4 2 m g) と (+) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン (4 0 m g) をいずれも黄色の固形物として得た。

20

【0 4 8 9】

実施例 6 0 : (-) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 9.05 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.28-6.43 (m, 2H), 4.92-5.05 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.71 (d, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 3.18-3.39 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 2H), 1.71 (br. s, 2H), 1.40-1.60 (m, 7H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 455. [a] $D^{20} = - 5 8 . 0 0 ^\circ$ (0 . 0 5 g / 1 0 0 m L , メタノール) 。

30

【0 4 9 0】

実施例 6 1 : (+) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [(5 S) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘキサン - 1 - アミン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 9.04 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.30-6.45 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.44-3.60 (m, 1H), 3.20-3.38 (m, 2H), 2.84-3.01 (m, 2H), 1.63-1.89 (m, 4H), 1.45 (d, 7H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 455. [a] $D^{20} = + 6 2 . 0 0 ^\circ$ (0 . 0 5 % , メタノール) 。

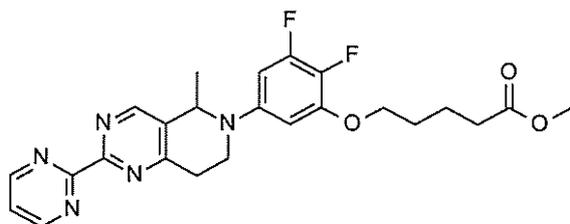
40

【0 4 9 1】

実施例 6 2 : 5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタン酸メチル

【0 4 9 2】

【化133】



【0493】

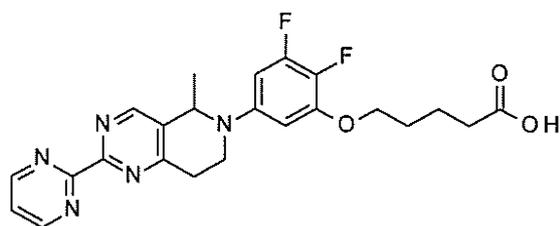
2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(200mg, 0.563ミリモル)、5-プロモペンタン酸メチル(220mg, 1.127ミリモル)、KI(94mg, 0.563ミリモル)、及び K_2CO_3 (155mg, 1.127ミリモル)のDMF(10mL)中の混合物を攪拌しながら100℃で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H_2O (10mL)で希釈して、DCM(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、粗生成物(200mg)を得た。この粗生成物(50mg)を分取用HPLCによって精製して、5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンタン酸メチル(3mg)を黄色の固形物として得た。 1H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) : 9.05 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.48-6.66 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.73-1.90 (m, 4H), 1.48 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 470.

【0494】

実施例63: 5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンタン酸

【0495】

【化134】



【0496】

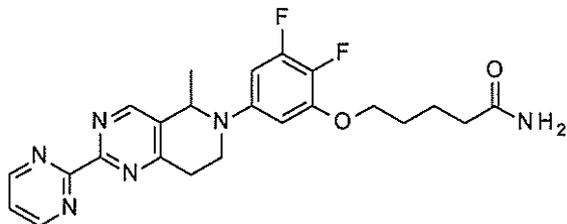
THF(3mL)、メタノール(5mL)、及び H_2O (1mL)中の5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンタン酸メチル(150mg, 0.432ミリモル)とLiOH-水和物(67mg, 1.6ミリモル)の混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、この混合物を2N HClで酸性化して、DCM(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンタン酸(17mg)を黄色の固形物として得た。 1H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) : 9.05 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.47-6.65 (m, 2H), 5.16-5.28 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.78-3.93 (m, 1H), 3.48-3.65 (m, 1H), 3.08-3.28 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H), 1.47 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 456.

【0497】

実施例64：5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンタンアミド

【0498】

【化135】



10

【0499】

5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンタン酸 (70 mg, 0.154ミリモル)とCDI (37 mg, 0.23ミリモル)のDMF (5 mL)中の混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、この反応混合物へNH₃ (7 mL, 14ミリモル, イソプロピルアルコール中2.0モル/L)を加えた。一晩攪拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をDCM (20 mL)で希釈して水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、5-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ペンタンアミド (11 mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.05 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.48-6.64 (m, 2H), 5.22 (d, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 1H), 3.49-3.62 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 4H), 1.42-1.53 (m, 3H); (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 455。

20

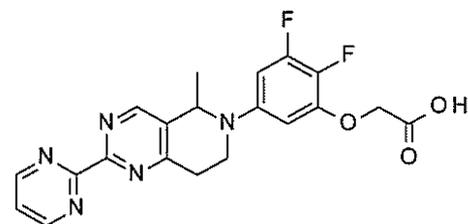
【0500】

実施例65：2-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]酢酸

30

【0501】

【化136】



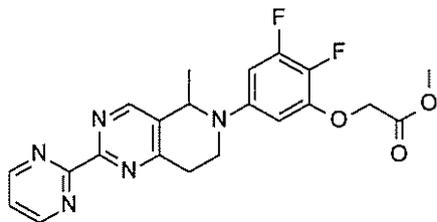
40

【0502】

工程1：2-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]酢酸メチルの製造

【0503】

【化137】



【0504】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(350mg, 0.986ミリモル)、2-プロモ酢酸メチル(226mg, 1.48ミリモル)、及び K_2CO_3 (408mg, 2.96ミリモル)のDMF(10mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を H_2O (10mL)で希釈してEA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗生成物(350mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

10

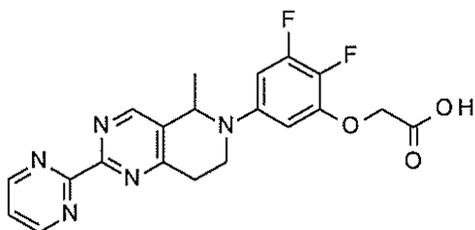
【0505】

工程2: 2-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]酢酸の製造

20

【0506】

【化138】



【0507】

THF(3mL)、MeOH(5mL)、及び H_2O (1mL)中の2-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]酢酸(350mg, 0.82ミリモル)とLiOH-水和物(172mg, 4.1ミリモル)の混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物を1N HClで酸性化して、DCM(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(10mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、2-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]酢酸(9mg)を黄色の固形物として得た。 1H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) : 8.98-9.14 (m, 2H), 8.81-8.92 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.48-6.68 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.76-3.92 (m, 1H), 3.49-3.61 (m, 1H), 3.10-3.27 (m, 2H), 1.41-1.59 (m, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 414.

30

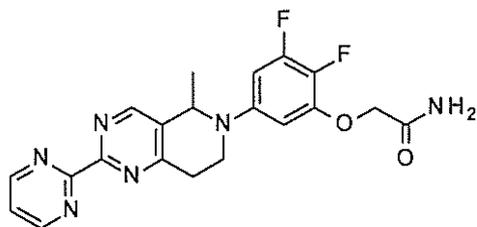
40

【0508】

実施例66: 2-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]アセトアミド

【0509】

【化139】



【0510】

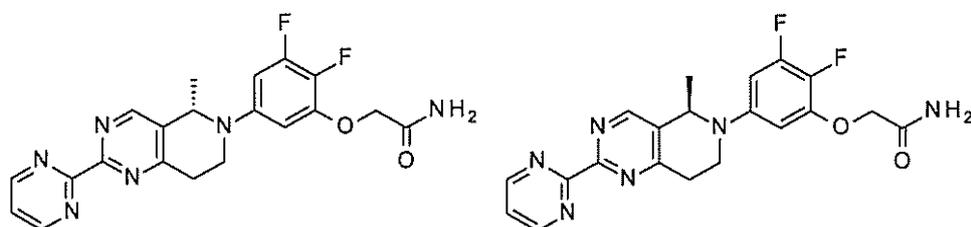
2-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]酢酸(260 mg, 0.63ミリモル)とCDI(153 mg, 0.94ミリモル)のDMF(5 mL)中の混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、この反応混合物へNH₃(7 mL, 14ミリモル、イソプロピルアルコール中2.0モル/L)を加えた。一晩攪拌した後、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をDCM(20 mL)で希釈し、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、2-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]アセトアミド(12 mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) : 9.01-9.10 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 6.56-6.73 (m, 2H), 5.16-5.28 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.48-3.64 (m, 1H), 3.11-3.30 (m, 2H), 1.41-1.59 (m, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413.

【0511】

実施例67と実施例68:(+)-2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]アセトアミドと(-)-2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]アセトアミド

【0512】

【化140】



【0513】

2-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]アセトアミド(80 mg, 実施例66)のキラルHPLCによる分割により、(+)-2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]アセトアミド(10 mg)と(-)-2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]アセトアミド(20 mg)をいずれも黄色の固形物として得た。

【0514】

実施例67:(+)-2-[2,3-ジフルオロ-5-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシ]アセトアミド:¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) : 8.99-9.10 (m, 2H), 8

.86 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 6.52-6.69 (m, 2H), 5.10-5.27 (m, 1H), 4.57-4.69 (m, 2H), 3.79-3.93 (m, 1H), 3.45-3.65 (m, 1H), 3.06-3.28 (m, 2H), 1.40-1.54 (m, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413. $[\alpha]_D^{20} = +64.00^\circ$ (0.05 g / 100 mL, メタノール)。

【0515】

実施例68: () - 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド : ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.04 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.20 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.77-3.92 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 1H), 3.05-3.28 (m, 2H), 1.48 (d, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413.

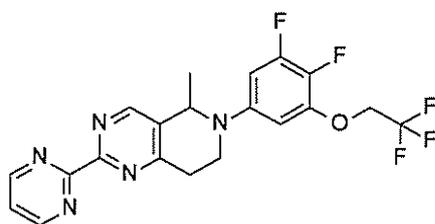
10

【0516】

実施例69: 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【0517】

【化141】



20

【0518】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (100 mg , 0.282ミリモル)、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヨード - エタン (118 mg , 0.56ミリモル)、及び Cs₂CO₃ (275 mg , 0.845ミリモル) の DMF (10 mL) 中の混合物を攪拌しながら 100 で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈して、DCM (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (10 mg) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.05 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.60-6.78 (m, 2H), 5.26 (d, 1H), 4.59-4.78 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 1H), 3.47-3.64 (m, 1H), 3.09-3.29 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 438.

30

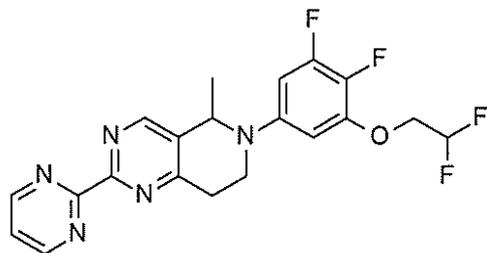
【0519】

実施例70: 6 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

40

【0520】

【化142】



【0521】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(49mg, 138マイクロモル)のDMF(4mL)溶液へ K_2CO_3 (38mg, 276マイクロモル)と2-プロモ-1,1-ジフルオロエタン(40mg, 276マイクロモル)を加えた。室温で一晩攪拌した後で、この反応混合物を分取用HPLCによって精製して、6-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4,5-ジフルオロフェニル)-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(22mg)を淡黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : 1.42 (d, 3H), 2.93-3.19 (m, 2H), 3.39-3.54 (m, 1H), 3.89-4.02 (m, 1H), 4.40-4.56 (m, 2H), 5.26-5.40 (m, 1H), 6.27-6.62 (m, 1H), 6.65-6.77 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.00 (d, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 420.

10

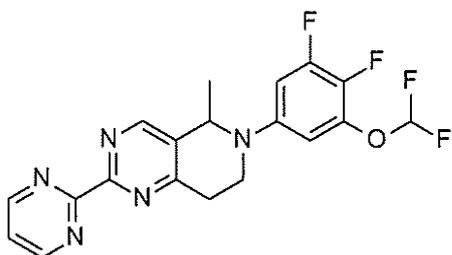
20

【0522】

実施例71: 6-[3-(ジフルオロメトキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0523】

【化143】



30

【0524】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(38mg, 107マイクロモル)のDMF(2mL)溶液へ炭酸カリウム(15mg, 107マイクロモル)と2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(32mg, 214マイクロモル)を加えた。生じる混合物を攪拌しながら100で3時間加熱した。反応が完了した後で、この反応混合物を分取用HPLCによって精製して、6-[3-(ジフルオロメトキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(25mg)を淡黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.26 (s, 1H), 1.52 (d, 3H), 2.64 (dt, 1H), 3.46-3.66 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 5.26 (q, 1H), 6.74-6.80 (m, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.06 (d, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 420.

40

【0525】

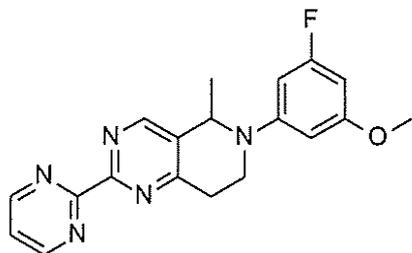
実施例72: 6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリ

50

ミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン

【 0 5 2 6 】

【 化 1 4 4 】



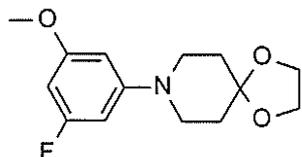
10

【 0 5 2 7 】

工程 1 : 8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 5 2 8 】

【 化 1 4 5 】



20

【 0 5 2 9 】

3 - プロモ - 5 - フルオロアニソール (8 7 . 6 g , 0 . 4 9 モル) 、 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (1 0 0 . 0 g , 0 . 4 9 モル) 、 t - B u O N a (1 1 7 . 2 g , 1 . 2 2 モル) 、 B I N A P (1 2 . 1 g , 0 . 0 2 モル) 、 及び P d ₂ (d b a) ₃ (8 . 9 g , 0 . 0 1 モル) のトルエン (1 . 3 L) 中の混合物を窒素下に撹拌しながら 1 0 0 ° で 1 6 時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして濾過した。この濾液を D C M (3 . 0 L) で希釈して、H₂O (5 0 0 m L) と塩水 (2 0 0 m L) で洗浄した。有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空で濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 8 . 2 g) を黄色のオイルとして得た。

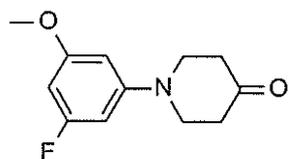
30

【 0 5 3 0 】

工程 2 : 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 5 3 1 】

【 化 1 4 6 】



40

【 0 5 3 2 】

8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 8 . 2 g , 0 . 2 9 モル) 、 ギ酸 (4 0 0 m L) 、 及び H₂O (4 0 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 ° で 3 時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を D C M (1 . 0 L) で希釈して、N a₂ C O₃ (2 0 0 m L) の飽和水溶液と塩水 (2 0 0 m L) で洗浄した。有機相を無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 2 . 0 g) を黄色の固形物として得た。

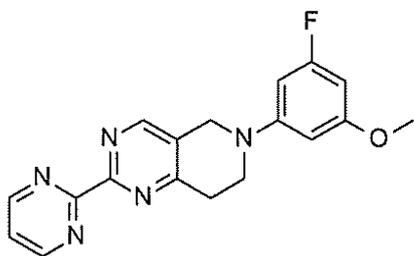
50

【0533】

工程3：6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0534】

【化147】



10

【0535】

1-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)ピペリジン-4-オン(42.0g, 0.15モル)とDMFDMA(400mL)の混合物を攪拌しながら120℃で4時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣をMeOH(700mL)に溶かした。この溶液へピリミジン-2-カルボキシイミドアミド塩酸塩(26.2g, 0.17モル)と K_2CO_3 (50.3g, 0.36モル)を加えた。攪拌しながら60℃で2時間加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をDCM(1.0L)で希釈してから、 H_2O (200mL)と塩水(200mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(30.8g)を淡黄色の固形物として得た。

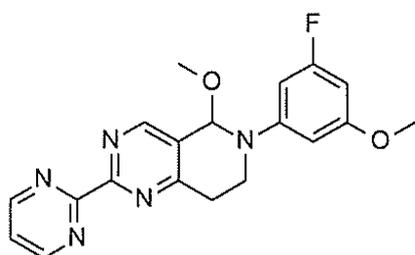
20

【0536】

工程4：6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0537】

【化148】



30

【0538】

DCM(300mL)及びMeOH(50mL)中の6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(3.0g, 8.89ミリモル)の攪拌溶液を-70℃へ冷やした。この冷却溶液へ $RuCl_3$ 水和物(2.67ミリモル)に続いて $NaIO_4$ (5.7g, 26.6ミリモル)の H_2O (50mL)溶液をゆっくり加えた。-70℃で15分間攪拌した後で、この反応混合物を15℃へ温めて、15℃で16時間攪拌してから、 Na_2SO_3 の飽和水溶液(50mL)で希釈して濾過した。この濾液をEA(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(1.5g)を粗生成物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

40

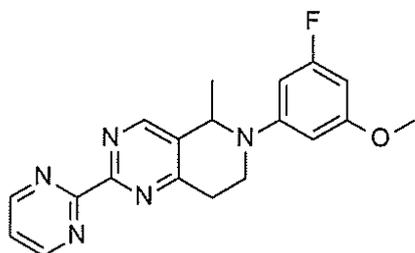
50

【0539】

工程5：6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0540】

【化149】



10

【0541】

6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(1.5g, 4.08ミリモル)のTHF(75mL)中の攪拌溶液を-70℃へ冷やしてから、この溶液へ $\text{BBF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.41g, 12.25ミリモル)をゆっくり加えた。この混合物を-70℃で10分間攪拌した後で、生じる混合物へ MeMgBr のTHF溶液(6.8mL, 20.41ミリモル)を滴下した。-70℃で1時間攪拌した後で、生じる反応混合物を NH_4Cl の飽和水溶液(20mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(70mg)を淡黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, メタノール- d_4) 9.03(d, 2H), 8.86(s, 1H), 7.64(t, 1H), 6.34-6.46(m, 2H), 6.14(dt, 1H), 5.25(q, 1H), 3.89-3.98(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.54(m, 1H), 3.07-3.27(m, 2H), 1.50(d, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 352.

20

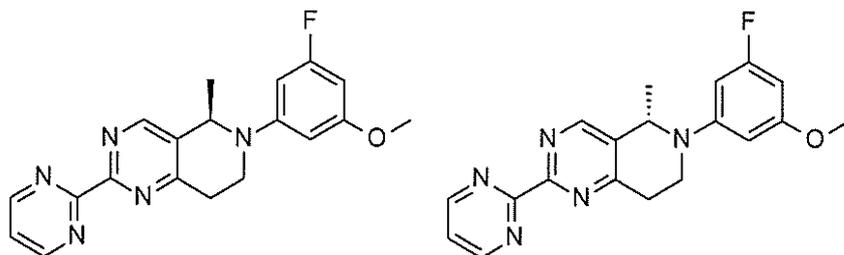
【0542】

実施例73と実施例74：(-)-6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと(+)-6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

30

【0543】

【化150】



40

【0544】

6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(200mg)のキラールHPLCによる分割により、(-)-6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(90mg)と(+)-6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-

50

d] ピリミジン (90 mg) をいずれも黄色の固形物として得た。

【0545】

実施例73: (-) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) 9.03 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 6.34-6.48 (m, 2H), 6.14 (dt, 1H), 5.25 (q, 1H), 3.89-4.00 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.49-3.61 (m, 1H), 3.08-3.27 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 352. [a] $_D^{20}$ = -72.448° (0.091 g / 100 mL, メタノール)。

【0546】

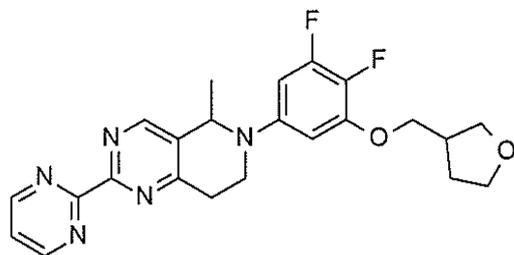
実施例74: (+) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) 9.03 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 6.34-6.47 (m, 2H), 6.14 (dt, 1H), 5.25 (q, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.48-3.61 (m, 1H), 3.07-3.27 (m, 2H), 1.45-1.53 (m, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 352.

【0547】

実施例75: 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0548】

【化151】

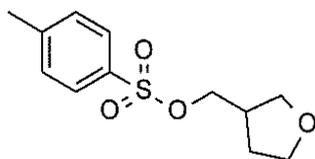


【0549】

工程1: 4 - メチルベンゼンスルホン酸テトラヒドロフラン - 3 - イルメチルの製造

【0550】

【化152】



【0551】

テトラヒドロ - 3 - フランメタノール (500 mg, 4.90ミリモル) のDCM (5 mL) 中の攪拌溶液へ Et_3N (892 mg, 8.81ミリモル) とDMA P (60 mg, 0.49ミリモル) を加えた。次いで、この混合物へ塩化4 - メチルベンゼンスルホン (1.4 g, 7.34ミリモル) のDCM (5 mL) 溶液を滴下した。15 で16時間攪拌した後で、生じる混合物をDCM (50 mL) で希釈し、 H_2O (20 mL)、2 N HCl (20 mL)、及び塩水 (10 mL) で洗浄してから、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、4 - メチルベンゼンスルホン酸テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル (1.1 g) を無色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

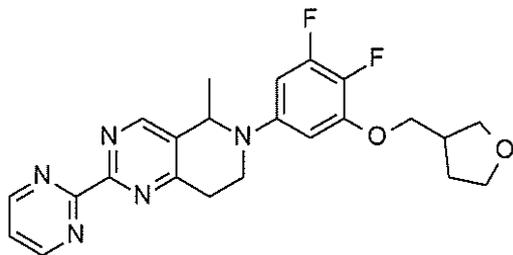
【0552】

工程2: 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ)

フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド
[4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 5 5 3 】

【 化 1 5 3 】



10

【 0 5 5 4 】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(100mg, 0.28ミリモル)、4-メチルベンゼンスルホン酸テトラヒドロフラン-3-イルメチル(87mg, 0.34ミリモル)、及び Cs_2CO_3 (138mg, 0.42ミリモル)のDMF(3mL)中の混合物を攪拌しながら80で12時間加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物をEA(20mL)で希釈し、塩水(10mL)で洗浄してから、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-[3,4-ジフルオロ-5-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(15mg)を白色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9.04 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.28-6.49 (m, 2H), 4.88-5.05 (m, 1H), 3.65-4.09 (m, 8H), 3.40-3.58 (m, 1H), 3.20-3.37 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.32-1.54 (m, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 440.

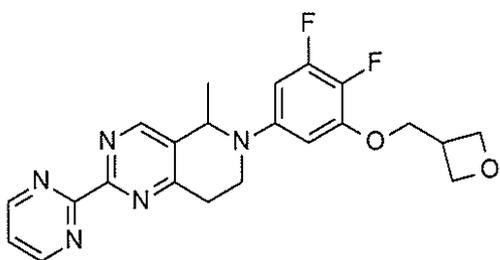
20

【 0 5 5 5 】

実施例76: 6-[3,4-ジフルオロ-5-(オキセタン-3-イルメトキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【 0 5 5 6 】

【 化 1 5 4 】



30

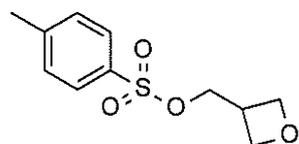
【 0 5 5 7 】

工程1: 4-メチルベンゼンスルホン酸オキセタン-3-イルメチルの製造

40

【 0 5 5 8 】

【 化 1 5 5 】



【 0 5 5 9 】

3-オキセタンメタノール(500mg, 5.67ミリモル)のDCM(5mL)中の

50

攪拌溶液へ Et_3N (1.0 g, 10.2 ミリモル) と DMAP (70 mg, 0.57 ミリモル) を加えた。次いで、この混合物へ塩化 4 - メチルベンゼンスルホニル (1.6 g, 8.51 ミリモル) の DCM (5 mL) 溶液を滴下した。15 で 16 時間攪拌した後で、生じる混合物を DCM (50 mL) で希釈し、 H_2O (20 mL)、 2N HCl (20 mL)、及び塩水 (10 mL) で洗浄してから無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、4 - メチルベンゼンスルホン酸オキシタン - 3 - イルメチル (1.0 g) を無色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

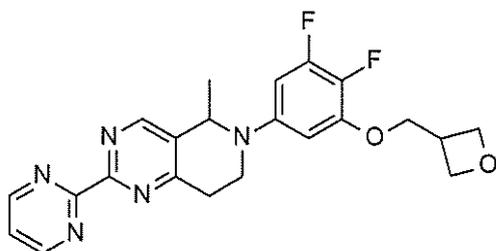
【0560】

工程 2 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (オキシタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

10

【0561】

【化156】



20

【0562】

2,3-ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (100 mg , 0.28 ミリモル)、4 - メチルベンゼンスルホン酸オキシタン - 3 - イルメチル (82 mg , 0.34 ミリモル)、及び Cs_2CO_3 (138 mg , 0.42 ミリモル) の DMF (3 mL) 中の混合物を攪拌しながら 80 まで 12 時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして、 EA (20 mL) で希釈した。有機相を塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (オキシタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (69 mg) を黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.04 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.35-6.48 (m, 2H), 4.98 (q, 1H), 4.87-4.94 (m, 2H), 4.52-4.63 (m, 2H), 4.26-4.37 (m, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 3.41-3.58 (m, 2H), 3.21-3.38 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$] : 426.

30

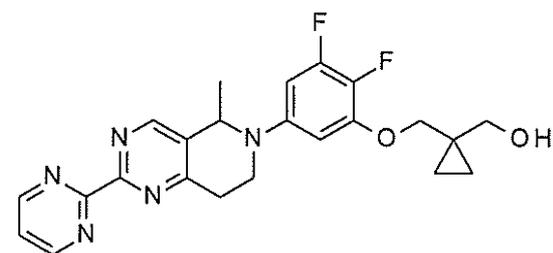
【0563】

実施例 77 : [1 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] シクロプロピル] メタノール

【0564】

40

【化157】



【0565】

50

2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (100 mg , 0 . 28 ミリモル) の D C M (5 mL) 溶液へ 1 , 1 - ビス (ヒドロキシメチル) シクロプロパン (86 mg , 0 . 84 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で 5 分間攪拌した後で、生じる混合物へ P P h₃ (221 mg , 0 . 84 ミリモル) とアゾジカルボン酸ジエチル (147 mg , 0 . 84 ミリモル) を加えた。室温で 4 時間攪拌した後で、生じる反応混合物を D C M (60 mL) で希釈し、H₂O (30 mL) と塩水 (30 mL) で連続的に洗浄してから、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、[1 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] シクロプロピル] メタノール (19 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 9.00 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.62 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 3.84-4.06 (m, 4H), 3.41 (br. s, 2H), 2.93-3.13 (m, 2H), 1.39 (m, 3H), 0.53 (d, 4H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H⁺)] : 440.

10

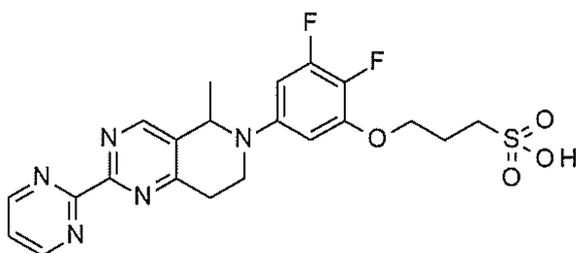
【 0 5 6 6 】

実施例 78 : 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - スルホン酸

【 0 5 6 7 】

【 化 1 5 8 】

20



【 0 5 6 8 】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (50 mg , 0 . 14 ミリモル) の D M F (3 mL) 溶液へ 1 , 3 - プロパンスルホン (26 mg , 0 . 21 ミリモル) と C s₂ C O₃ (137 mg , 0 . 42 ミリモル) を加えた。室温で 12 時間攪拌した後で、生じる混合物を分取用 H P L C によって精製して、3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - スルホン酸 (23 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.93 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 6.53-6.66 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.61-3.78 (m, 1H), 3.41-3.58 (m, 1H), 2.97-3.16 (m, 4H), 2.09-2.23 (m, 2H), 1.33 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H⁺)] : 478.

30

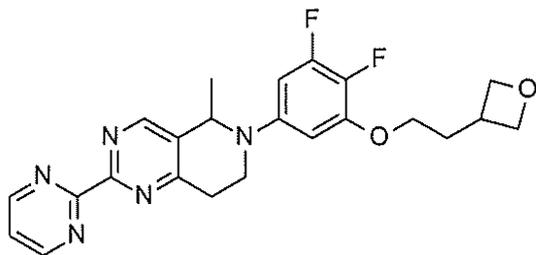
40

【 0 5 6 9 】

実施例 79 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (オキセタン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 5 7 0 】

【化159】

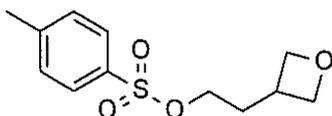


【0571】

工程1：4-メチルベンゼンスルホン酸2-(オキセタン-3-イル)エチルの製造

【0572】

【化160】



【0573】

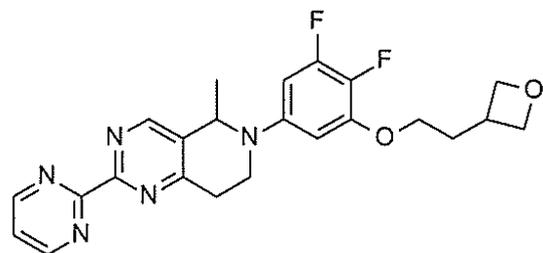
2-(オキセタン-3-イル)エタノール(500mg, 4.90ミリモル)のDCM(5mL)中の攪拌溶液へEt₃N(892mg, 8.81ミリモル)を加えて、塩化4-メチルベンゼンスルホニル(1.1g, 5.87ミリモル)のDCM(10mL)溶液の滴下を続けた。室温で16時間攪拌した後で、生じる混合物をDCM(100mL)で希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液(20mL)、1.0N HCl(20mL)、及び塩水(30mL)で連続的に洗浄してから無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、4-メチルベンゼンスルホン酸2-(オキセタン-3-イル)エチル(1.01g)を無色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【0574】

工程2：6-[3,4-ジフルオロ-5-[2-(オキセタン-3-イル)エトキシ]フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0575】

【化161】



【0576】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(100mg, 0.28ミリモル)、4-メチルベンゼンスルホン酸2-(オキセタン-3-イル)エチル(87mg, 0.34ミリモル)、及びCs₂CO₃(138mg, 0.42ミリモル)のDMF(3mL)中の混合物を攪拌しながら80℃で12時間加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物をEA(20mL)で希釈し、塩水(10mL)で洗浄してから無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-[3,4-ジフルオロ-5-[2-(オキセタン-3-イル)エトキシ]フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-

10

20

30

40

50

d] ピリミジン (36 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.04 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.32 (dd, 1H), 4.96 (q, 1H), 4.87 (dd, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 1H), 3.20-3.37 (m, 3H), 2.18-2.27 (m, 2H), 1.45 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 440.

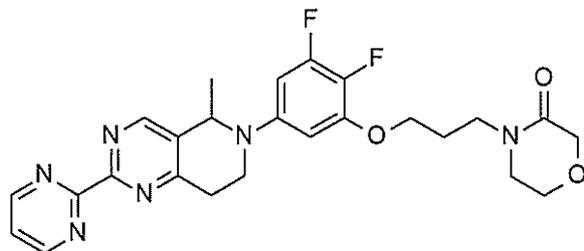
【0577】

実施例 80 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (オキシタン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【0578】

【化162】

10



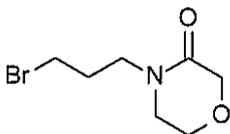
【0579】

工程 1 : 4 - (3 - プロモプロピル) モルホリン - 3 - オンの製造

【0580】

【化163】

20



【0581】

モルホリン - 3 - オン (2 . 0 g , 19 . 78 ミリモル) の DMF (20 mL) 中の冷却溶液へ NaH (950 mg , 23 . 74 ミリモル、60 重量%) を 0 でゆっくり加えた。この反応混合物を室温まで温めて、室温で 1 . 5 時間攪拌した。次いで、この反応混合物へ 1 , 3 - ジブロモプロパン (4 . 4 g , 21 . 76 ミリモル) の DMF (5 mL) 溶液を加えた。室温でさらに 0 . 5 時間攪拌した後で、生じる反応混合物を NH₄Cl の水溶液 (30 mL) で希釈して、EA (100 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (150 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、4 - (3 - プロモプロピル) - モルホリン - 3 - オン (1 . 5 g) を無色のオイルとして得た。

【0582】

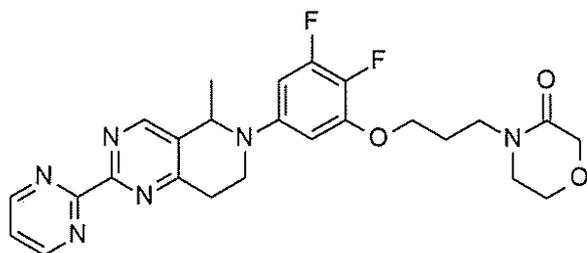
工程 2 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (オキシタン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0583】

30

40

【化164】



【0584】

10

4 - (3 - プロモプロピル) モルホリン - 3 - オン (375 mg, 0.562 ミリモル) の DMF (4 mL) 溶液へ K_2CO_3 (58 mg, 0.422 ミリモル) と 2,3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7,8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (100 mg, 0.281 ミリモル) を加えた。室温で 16 時間攪拌した後で、この反応混合物を水 (20 mL) で希釈して、DCM (80 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (150 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3,4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (オキセタン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7,8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4,3 - d] ピリミジン (47 mg) をピンク色の固形物として得た。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : 9.04 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.34-6.43 (m, 2H), 4.95-5.02 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 4H), 3.86-3.94 (m, 2H), 3.72 (d, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.40-3.51 (m, 3H), 3.22-3.33 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 1.45 (d, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 497.

20

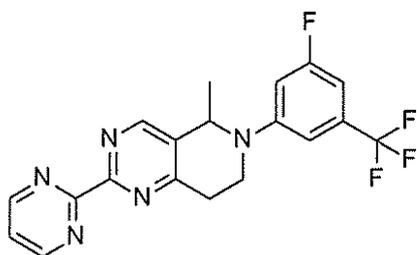
【0585】

実施例 81 : 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7,8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4,3 - d] ピリミジン

【0586】

【化165】

30



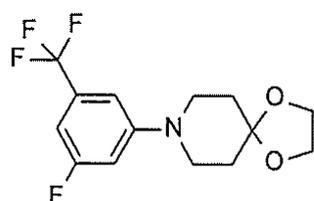
【0587】

工程 1 : 8 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンの製造

40

【0588】

【化166】



【0589】

50

3 - ブロモ - 5 - フルオロベンゾトリフルオリド (15 . 0 g , 0 . 062 モル)、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (13 . 3 g , 0 . 074 モル)、t - BuONa (14 . 8 g , 0 . 154 モル)、BINAP (1 . 5 g , 0 . 002 モル)、及び Pd₂ (dba)₃ (1 . 1 g , 0 . 001 モル) のトルエン (200 mL) 中の混合物を N₂ 下に攪拌しながら 100 で 16 時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やして濾過した。この濾液を DCM (1 . 0 L) で希釈し、H₂O (200 mL) と塩水 (200 mL) で連続的に洗浄してから、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、8 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (14 . 6 g) を黄色のオイルとして得た。

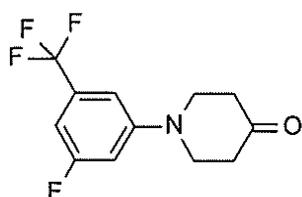
10

【 0590 】

工程 2 : 1 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0591 】

【 化 167 】



20

【 0592 】

8 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (12 . 6 g , 0 . 04 モル)、ギ酸 (120 mL)、及び H₂O (120 mL) の混合物を攪拌しながら 90 で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮した。残渣を DCM (500 mL) で希釈し、Na₂CO₃ の飽和水溶液 (100 mL , 2 回) と塩水 (100 mL) で連続的に洗浄してから、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピペリジン - 4 - オン (7 . 0 g) を黄色の固形物として得た。

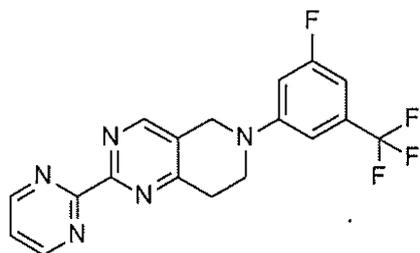
30

【 0593 】

工程 3 : 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0594 】

【 化 168 】



40

【 0595 】

1 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピペリジン - 4 - オン (7 . 0 g , 0 . 026 モル) と DMFDMA (70 mL) の混合物を攪拌しながら 120 で 4 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を MeOH (130 mL) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキシイミドアミド塩酸塩 (5 . 1 g , 0 . 032 モル) と K₂CO₃ (9 . 3 g , 0 . 067 モル) を加えた。この反応混合物を窒素下に攪拌しながら 60 で 2 時間加熱してから、室温へ冷やして濾過した。濾液を真

50

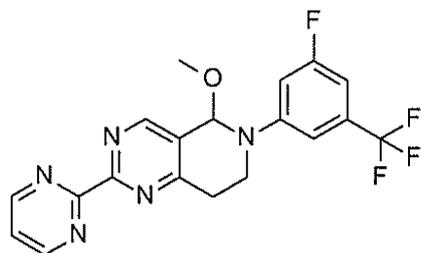
空で濃縮した。残渣をDCM(500 mL)で希釈し、H₂O(100 mL)と塩水(200 mL)で洗浄してから、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(4.7 g)を淡黄色の固形物として得た。

【0596】

工程4: 6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0597】

【化169】



【0598】

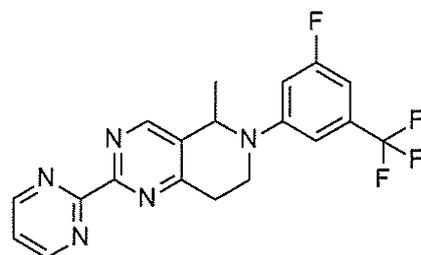
DCM(80 mL)及びMeOH(20 mL)中の6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(1.0 g, 2.66ミリモル)の攪拌溶液を-70℃へ冷やして、この冷却溶液へRuCl₃水和物(0.80ミリモル)とNaIO₄の溶液(25 mL H₂O中1.71 g)を連続的に加えた。室温まで温めて室温で16時間攪拌した後で、生じる反応混合物をNa₂S₂O₃の飽和水溶液で希釈して濾過した。この濾液をDCM(100 mL)で希釈し、塩水(50 mL)で洗浄してから無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(1.0 g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【0599】

工程5: 6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0600】

【化170】



【0601】

6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(1.0 g, 2.47ミリモル)のTHF(50 mL)中の冷却溶液へBF₃·Et₂O(851 mg, 7.40ミリモル)を攪拌しながら加えた。生じる混合物をこの温度でさらに2

10

20

30

40

50

0 分間攪拌した後で、この混合物へ MeMgBr の THF 溶液 (2 . 5 m L , 7 . 4 0 ミリモル) を滴下した。この添加後、この反応混合物を 1 0 まで温めて、1 0 で 1 時間攪拌した。生じる混合物を NH₄Cl の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機相を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 2 0 m g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 9.03 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.37 (q, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.54-3.69 (m, 1H), 3.13-3.29 (m, 2H), 1.55 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 390.

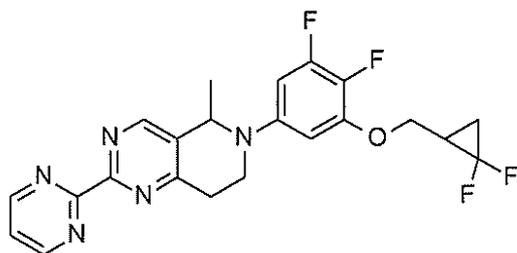
10

【 0 6 0 2 】

実施例 8 2 : 6 - [3 - [(2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 6 0 3 】

【 化 1 7 1 】



20

【 0 6 0 4 】

2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (7 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル) の DMF (2 m L) 溶液へ 1 - プロモメチル - 2 , 2 - ジフルオロシクロプロパン (5 1 m g , 0 . 3 0 ミリモル) と Cs₂CO₃ (1 9 2 m g , 0 . 5 9 ミリモル) を加えた。室温で 1 2 時間攪拌した後で、生じる反応混合物を EA (6 0 m L) で希釈し、H₂O (3 0 m L) と塩水 (3 0 m L) で洗浄してから、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 - [(2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 4 m g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.78 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.32-6.39 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.05-4.22 (m, 2H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 1H,) 3.19-3.38 (m, 2H), 2.02-2.19 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.21-1.37 (m, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 446.

30

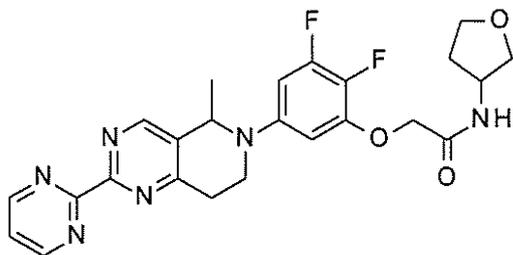
【 0 6 0 5 】

実施例 8 3 : 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - N - テトラヒドロフラン - 3 - イル - アセトアミド

40

【 0 6 0 6 】

【化172】



【0607】

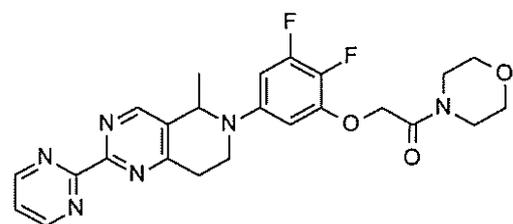
2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] 酢酸 (70 mg , 0 . 17 ミリモル) と C D I (33 mg , 0 . 2 ミリモル) の D M F (5 m L) 中の混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、生じる混合物へテトラヒドロフラン - 3 - アミン (44 mg , 0 . 5 ミリモル) を加えた。10時間撹拌した後で、この反応混合物を真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - N - テトラヒドロフラン - 3 - イル - アセトアミド (10 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) : 9.05 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.77-6.90 (m, 1H), 6.42-6.53 (m, 1H), 6.26 - 6.40 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.65-4.05 (m, 5H), 3.45-3.59 (m, 1H), 3.30 (d, 2H), 2.25-2.43 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.48 (d, 3H); MS obsd. (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 483.

【0608】

実施例 84 : 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - 1 - モルホリノ - エタノン

【0609】

【化173】



【0610】

C D I (32 . 9 mg , 0 . 2 ミリモル) とモルホリン (44 . 3 mg , 0 . 5 ミリモル) の D M F (5 m L) 中の混合物を3時間撹拌した。次いで、生じる混合物へ2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] 酢酸 (70 mg , 0 . 17 ミリモル) を加えた。室温で10時間撹拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - 1 - モルホリノ - エタノン (15 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) : 9.04 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.50-6.57 (m, 1H), 6.35-6.48 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.44-3.81 (m, 10H), 3.26 (s, 2H), 1.47 (d, 3H). MS obsd. (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 483.

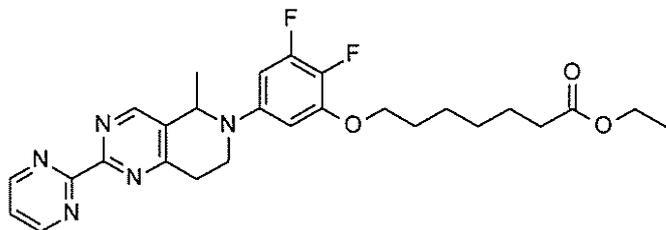
【0611】

実施例 85 : 7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イ

ル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸エチル

【 0 6 1 2 】

【 化 1 7 4 】



10

【 0 6 1 3 】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (4 0 0 m g , 1 . 1 3 ミリモル)、7 - ブロモヘプタン酸エチル (4 0 0 m g , 1 . 6 9 ミリモル)、及び K_2CO_3 (4 6 7 m g , 3 . 3 8 ミリモル) の DMF (1 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 1 1 0 ° で 1 0 時間加熱した。この反応混合物を 1 0 m L H_2O へ注いで、DCM (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸エチル (5 0 0 m g) を淡黄色の固形物として得た。 1H NMR (4 0 0 MHz, $CDCl_3$) : 9.05 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.37 (d, 2H), 4.92-5.04 (m, 1H), 4.00-4.20 (m, 4H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 1H), 3.22-3.39 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.37-1.58 (m, 7H), 1.27 (m, 3H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 512.

20

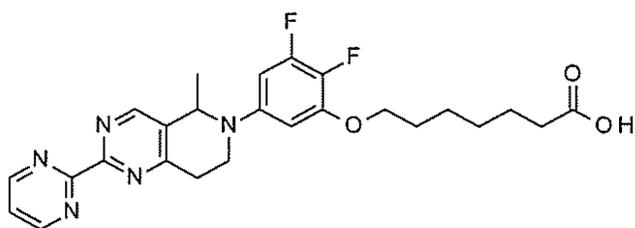
【 0 6 1 4 】

実施例 8 6 : 7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸

30

【 0 6 1 5 】

【 化 1 7 5 】



【 0 6 1 6 】

THF (9 m L) 及び MeOH (1 5 m L) 中の 7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸エチル (4 5 0 m g , 8 8 0 マイクロモル) の溶液へ水酸化リチウム (1 0 5 m g , 4 . 4 ミリモル) の水 (3 m L) 溶液を加えた。室温で 1 0 時間攪拌した後で、この反応混合物を 1 . 0 N HCl で酸性化してから、DCM (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸 (6 0 m g) を黄色の固形物として得た。 1H NMR (4 0 0 MHz, $CDCl_3$) : 9.05 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.46 (m, 1H),

40

50

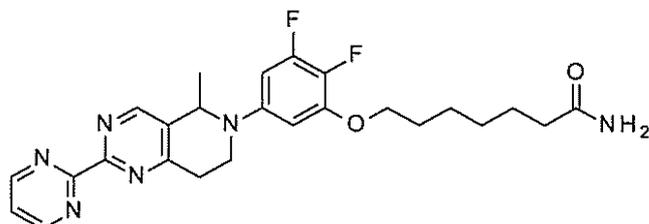
6.30-6.46 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 1H), 3.20-3.39 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.37-1.60 (m, 7H); MS obsd. (ESI⁺)[(M+H)⁺]: 484.

【0617】

実施例 87: 7-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ヘプタンアミド

【0618】

【化176】



10

【0619】

7-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ヘプタン酸 (70 mg, 0.15ミリモル) と CDI (28 mg, 0.17ミリモル) の DMF (5 mL) 中の混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、この混合物へ NH₃ (0.4 mL, 0.8ミリモル、イソプロピルアルコール中 2.0 M) を加えて、生じる混合物を室温で10時間撹拌した。この混合物を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、7-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]ヘプタンアミド (18 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.31-6.46 (m, 2H), 5.53 (br. s, 2H), 4.97 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 2H), 3.64-3.80 (m, 1H), 3.42-3.59 (m, 1H), 3.16-3.39 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.36-1.59 (m, 7H); MS obsd. (ESI⁺)[(M+H)⁺]: 483.

20

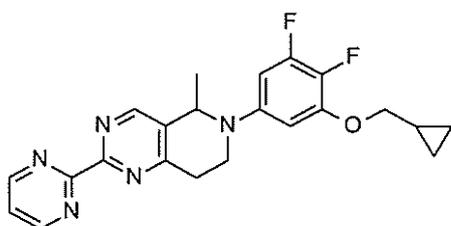
30

【0620】

実施例 88: 6-[3-(シクロプロピルメトキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0621】

【化177】



40

【0622】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール (70 mg, 0.197ミリモル)、(プロモメチル)シクロプロパン (79.8 mg, 0.591ミリモル)、KI (32.7 mg, 0.197ミリモル)、及び K₂CO₃ (81.7 mg, 0.591ミリモル) の DMF (5 mL) 中の混合物を撹拌しながら 110 °C で 10 時間加熱した。生じる混合物を分取用 HPLC によって精製して、6-[3-(シクロプロピルメ

50

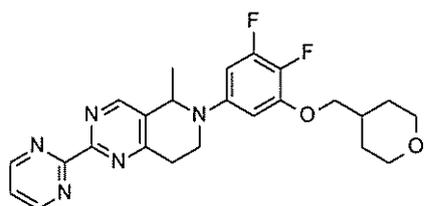
トキシ) - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (30 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.05 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.30-6.47 (m, 2H), 4.90-5.07 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.65-3.77 (m, 1H), 3.42-3.60 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.32 (s, 1H), 0.61-0.74 (m, 2H), 0.31-0.45 (m, 2H); MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 410。

【 0 6 2 3 】

実施例 89 : 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【 0 6 2 4 】

【 化 1 7 8 】



【 0 6 2 5 】

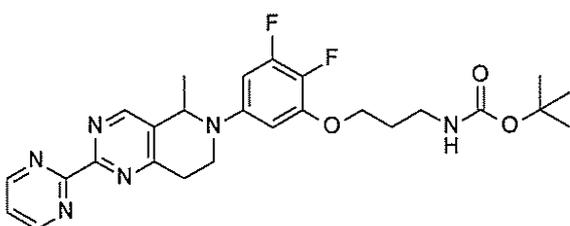
2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (70 mg, 197 マイクロモル) と炭酸カリウム (55 mg, 394 マイクロモル) の DMF (2 mL) 中の混合物へ 4 - (プロモメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (106 mg, 591 マイクロモル) を加えた。攪拌しながら 110 で 1 時間加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やしてから、濾過した。この濾液を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (28 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 9.05 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.44-6.33 (m, 2H), 4.98 (q, 1H), 4.04 (dd, 2H), 3.89 (d, 2H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 454。

【 0 6 2 6 】

実施例 90 : N - [3 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] カルバミン酸 tert - ブチル

【 0 6 2 7 】

【 化 1 7 9 】



【 0 6 2 8 】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (888 mg, 2.5 ミリモル) と炭酸カリウム (691 mg, 5 ミリモル) の DMF (10 mL) 中の混合物へ (3 - プロモプロピル) - カルバミン酸 tert - ブチル (1.19 g, 5 ミリモル

10

20

30

40

50

)を加えた。攪拌しながら110 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やしてから水で希釈して、EA (50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、粗生成物(1.59 g)を濃褐色のオイルとして得た。粗生成物の160 mgを分取用HPLCによって精製して、N-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]カルバミン酸tert-ブチル(125 mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 9.05 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.44-6.36 (m, 2H), 4.99 (q, 1H), 4.85 (br. s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (ddd, 1H), 3.50 (ddd, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.04 (quin, 2H), 1.48-1.44 (m, 12H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H⁺)]: 513.

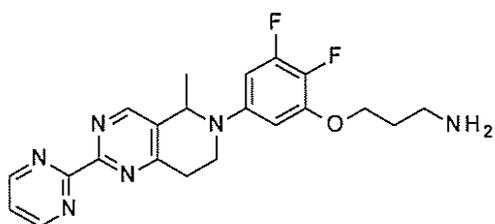
10

【0629】

実施例91: 3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロパン-1-アミン

【0630】

【化180】



20

【0631】

HClのEtOAc溶液(30 mL, 30ミリモル)へN-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]-カルバミン酸tert-ブチル(1.15 g, 2.25ミリモル)を加えた。室温で2時間攪拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮して、粗生成物(1.23 g)を茶褐色の固形物として得た。この茶褐色の固形物の130 mgを分取用HPLCによって精製して、3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロパン-1-アミン(12 mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 9.05 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.46-6.26 (m, 2H), 5.04 (d, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.38-3.15 (m, 4H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.44 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H⁺)]: 413.

30

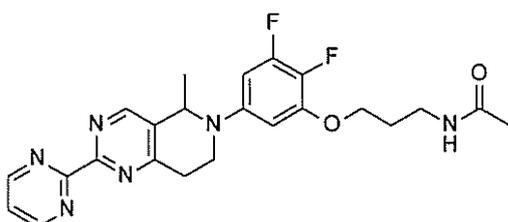
【0632】

実施例92: N-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]アセトアミド

40

【0633】

【化181】



50

【0634】

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (1 2 0 m g , 0 . 2 ミリモル) と D I E A (7 8 m g , 6 0 0 マイクロモル) の D C M (2 m L) 溶液へ塩化アセチル (1 9 m g , 2 4 0 マイクロモル) を 0 で加えて、生じる混合物を室温で 4 時間攪拌してから、D C M と水の間で分配した。分離した水層を D C M (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] - アセトアミド (4 m g) を黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 9 . 06 (m , 2H) , 8 . 81 (s , 1H) , 7 . 46 (t , 1H) , 6 . 45-6 . 35 (m , 2H) , 4 . 99 (q , 1H) , 4 . 17 (t , 2H) , 3 . 79-3 . 70 (m , 1H) , 3 . 57-3 . 48 (m , 3H) , 3 . 34-3 . 27 (m , 2H) , 2 . 07 (quin , 2H) , 2 . 02 (s , 3H) , 1 . 48 (d , 3H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H⁺)] : 455 .

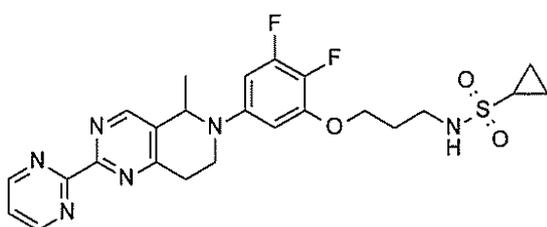
10

【0635】

実施例 9 3 : N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] シクロプロパンスルホンアミド

【0636】

【化182】



20

【0637】

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (1 2 0 m g , 0 . 2 ミリモル) と D I E A (7 8 m g , 6 0 0 マイクロモル) の D C M (2 m L) 溶液へ塩化シクロプロパンスルホニル (3 4 m g , 2 4 0 マイクロモル) を 0 で加えた。生じる混合物を室温で 4 時間攪拌してから、D C M と水の間で分配した。分離した水層を D C M (2 0 m L) で 3 回抽出して、合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] シクロプロパンスルホンアミド (7 m g) を黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 9 . 08 (m , 2H) , 8 . 90 (s , 1H) , 7 . 50 (t , 1H) , 6 . 64 (br . s . , 1H) , 6 . 50 (ddd , 1H) , 5 . 07 (q , 1H) , 4 . 25 (t , 2H) , 3 . 79 (td , 1H) , 3 . 65-3 . 56 (m , 1H) , 3 . 44 (t , 2H) , 3 . 42-3 . 36 (m , 2H) , 3 . 34-3 . 26 (m , 1H) , 2 . 47 (tt , 1H) , 2 . 13 (quin , 2H) , 1 . 52 (d , 3H) , 1 . 25-1 . 17 (m , 2H) , 1 . 02 (dd , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H⁺)] : 517 .

30

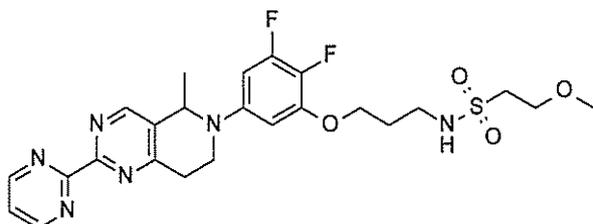
40

【0638】

実施例 9 4 : N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] - 2 - メトキシ - エタンスルホンアミド

【0639】

【化183】



【0640】

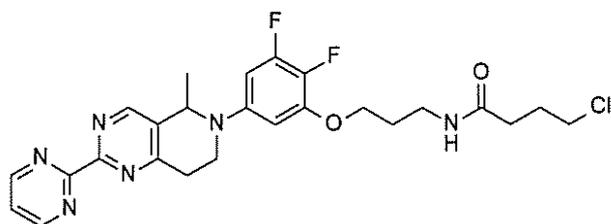
3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (120 mg , 0.2 ミリモル) と DIEA (155 mg , 1.2 ミリモル) の DMF (2 mL) 溶液へ塩化 2 - メトキシエタンスルホニル (76.1 mg , 480 マイクロモル) を 0 で加えた。生じる混合物を室温で 2 時間攪拌してから、DCM と水の間で分配した。分離した水層を DCM (20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。この粗製物を分取用 HPLC によって精製して、N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] - 2 - メトキシ - エタンスルホンアミド (8 mg) を黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 9.06 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.46-6.36 (m, 2H), 5.01 (q, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 4H), 2.12 (quin, 2H), 1.47 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H⁺)] : 535.

【0641】

実施例 95 : 4 - クロロ - N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ブタンアミド

【0642】

【化184】



【0643】

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (239 mg , 0.4 ミリモル) と DIEA (310 mg , 2.4 ミリモル) の DMF (3 mL) 溶液へ塩化 4 - クロロブタンイル (135 mg , 960 マイクロモル) を 0 で加えた。生じる混合物を室温で 2 時間攪拌してから、DCM と水の間で分配した。分離した水層を DCM (20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、粗生成物 (300 mg) を得た。この粗生成物の 150 mg を分取用 HPLC によって精製して、4 - クロロ - N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ブタンアミド (5 mg) を黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 8.99-8.90 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 6.43-6.28 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.22-2.75 (m

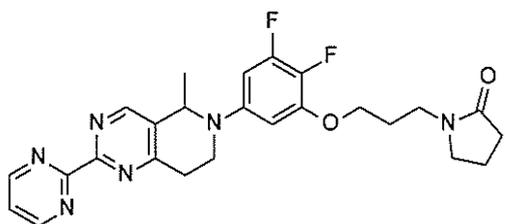
, 8H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 3H), 1.17 (s, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H⁺)]: 517.

【0644】

実施例96: 1-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]ピロリジン-2-オン

【0645】

【化185】



10

【0646】

4-クロロ-N-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]ブタンアミド(148mg, 200マイクロモル)のDMF(3mL)溶液へカリウムtert-ブトキシド(67.3mg, 600マイクロモル)を0で加えた。室温で一晩攪拌した後で、生じる反応混合物を分取用HPLCによって精製して、1-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]ピロリジン-2-オン(5.7mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 9.06 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.44-6.35 (m, 2H), 5.00 (q, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 5H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.15-2.00 (m, 5H), 1.47 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H⁺)]: 481.

20

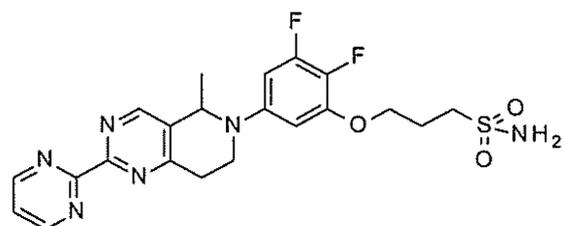
【0647】

実施例97: 3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロパン-1-スルホンアミド

30

【0648】

【化186】



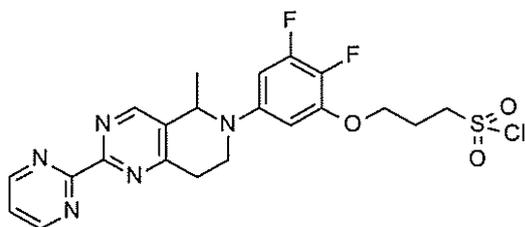
40

【0649】

工程1: 塩化3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロパン-1-スルホニルの製造

【0650】

【化187】



【0651】

3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロパン-1-スルホン酸(80mg, 0.17ミリモル)のMeCN(2mL)溶液へPOCl₃(128mg, 0.84ミリモル)を加えた。攪拌しながら85℃で6時間加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、DCM(60mL)で希釈し、H₂O(30mL)と塩水(30mL)で洗浄してから無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して、粗製の塩化3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロパン-1-スルホニル(50mg)を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

10

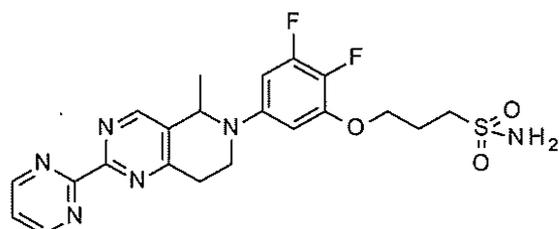
【0652】

工程2: 3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロパン-1-スルホンアミドの製造

20

【0653】

【化188】



30

【0654】

塩化3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロパン-1-スルホニル(50mg, 0.10ミリモル)のTHF(1mL)中の混合物へNH₄OH(1mL)を0℃で滴下した。室温で12時間攪拌した後で、この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を分取用HPLCによって精製して、3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロパン-1-スルホンアミド(13mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.30-6.46 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.78 (br. s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.73 (d, 1H), 3.45-3.59 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.18-3.34 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H⁺)]: 477。

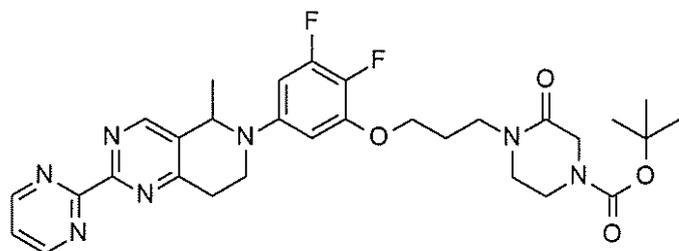
40

【0655】

実施例98: 4-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0656】

【化189】

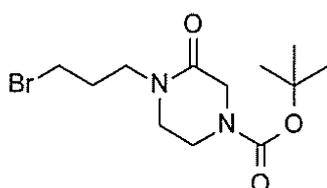


【0657】

工程1：4-(3-プロモプロピル)-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

【0658】

【化190】



【0659】

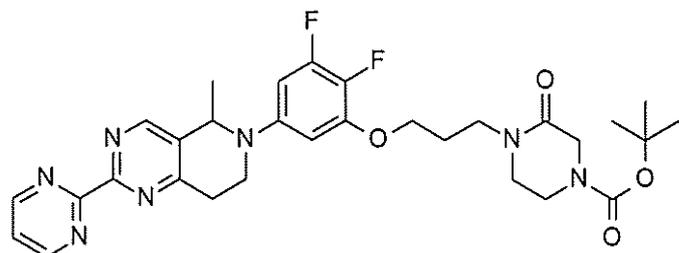
3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g, 4.99ミリモル) の DMF (10 mL) 中の冷却溶液へ NaH (240 mg, 5.99ミリモル, 60重量%) を 0 でゆっくり加えた。生じる混合物を室温まで温めて、90分間攪拌した。次いで、この反応混合物へ 1,3-ジブロモプロパン (1.1 g, 5.49ミリモル) の DMF (5 mL) 溶液を加えた。室温でさらに30分間攪拌した後で、この反応混合物を NH₄Cl の飽和水溶液 (30 mL) で希釈して、EA (150 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、4-(3-プロモプロピル)-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg) を黄色のオイルとして得た。

【0660】

工程2：4-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

【0661】

【化191】



【0662】

4-(3-プロモプロピル)-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (250 mg, 1.126ミリモル) の DMF (5 mL) 溶液へ K₂CO₃ (117 mg, 0.847ミリモル) と 2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フ

10

20

30

40

50

エノール (200 mg, 0.563 mmol) を加えた。室温で16時間攪拌した後、この反応混合物を水 (50 mL) で希釈して、DCM (100 mL) で2回抽出した。合わせた有機相を塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、4-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (161 mg) を薄黄色の固形物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 9.04 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.44 (br. s, 1H), 6.37 (d, 2H), 4.98 (d, 1H), 4.01-4.20 (m, 4H), 3.58-3.78 (m, 5H), 3.38-3.54 (m, 3H), 3.20-3.36 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 1.32-1.57 (m, 12H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 596.

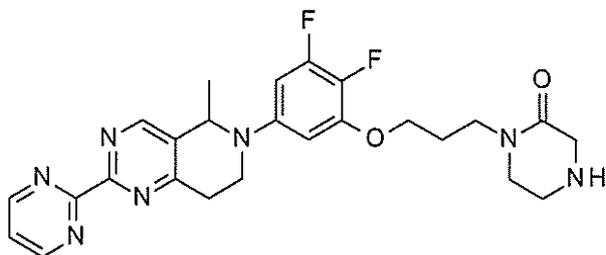
10

【0663】

実施例99: 1-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]ピペラジン-2-オン

【0664】

【化192】



20

【0665】

4-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg, 0.235 mmol, 実施例98) の溶液をEA中1.0N HCl (20 mL) とともに室温で16時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、1-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]-ピペラジン-2-オン (25 mg) を薄黄色の固形物として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) : 10.18 (br. s, 2H), 9.01 (d, 2H), 8.90 (br. s, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 6.59-6.76 (m, 2H), 5.42 (d, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.86-4.01 (m, 1H), 3.34-3.65 (m, 9H), 2.94-3.19 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 1.40 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 496.

30

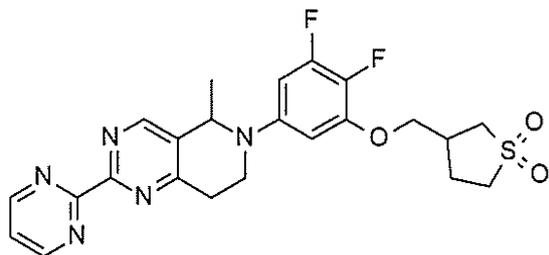
【0666】

実施例100: 3-[[3-フルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]メチル]チオラン1,1-ジオキシド

40

【0667】

【化193】

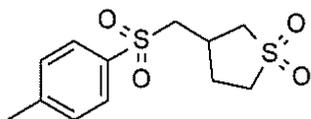


【0668】

工程1：3-(p-トリルスルホニルメチル)チオラン1,1-ジオキシドの製造

【0669】

【化194】



【0670】

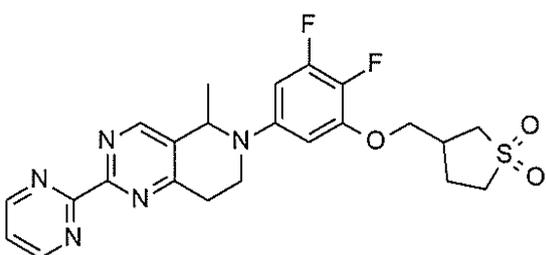
(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル)-メタノール(200mg, 1.33ミリモル)のDCM(5mL)中の攪拌溶液へEt₃N(202mg, 2.00ミリモル)を加えて、塩化4-メチルベンゼンスルホニル(305mg, 1.60ミリモル)のDCM(3mL)溶液の滴下を続けた。室温で16時間攪拌した後で、生じる混合物をDCM(20mL)で希釈してから、H₂O(10mL)、HCl水溶液(10mL, 2.0M)、及び塩水(10mL)で連続的に洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、3-(p-トリルスルホニルメチル)チオラン1,1-ジオキシド(200mg)を無色のオイルとして得た。

【0671】

工程2：3-[[3-フルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]メチル]チオラン1,1-ジオキシドの製造

【0672】

【化195】



【0673】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(150mg, 0.42ミリモル)、3-(p-トリルスルホニルメチル)-チオラン-1,1-ジオキシド(200mg, 0.66ミリモル)、及びCs₂CO₃(344mg, 1.06ミリモル)のDMF(5mL)中の混合物を攪拌しながら80℃で12時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして、EA(20mL)で希釈した。有機相を塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、3-[[3-フルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]メチル]チ

10

20

30

40

50

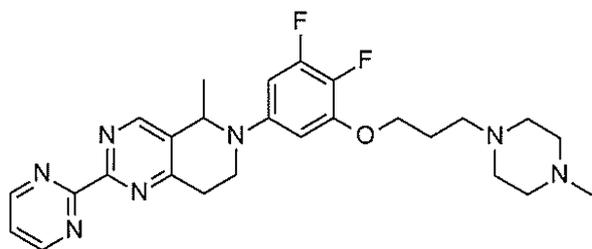
オラン 1, 1 - ジオキシド (3 3 m g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, C DCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.34 (dd, 2.26 Hz, 1 H), 4.97 (q, 1H), 4.05-4.19 (m, 2H), 3.67-3.79 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 1H), 3.22-3.39 (m, 4H), 2.92-3.19 (m, 3H), 2.39-2.54 (m, 1H), 2.08-2.27 (m, 1H), 1.46 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 488.

【 0 6 7 4 】

実施例 1 0 1 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 6 7 5 】

【 化 1 9 6 】



【 0 6 7 6 】

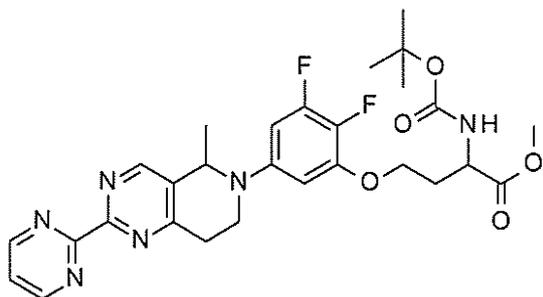
2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (1 0 0 m g , 2 8 1 マイクロモル)、1 - (3 - クロロプロピル) - 4 - メチルピペラジン (1 4 9 m g , 8 4 4 マイクロモル)、K I (4 6 . 7 m g , 2 8 1 マイクロモル)、及び K₂CO₃ (1 1 7 m g , 8 4 4 マイクロモル) の DMF (1 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 1 1 0 で 1 0 時間加熱した。次いで、生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.06 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.48-6.66 (m, 2H), 5.16-5.29 (m, 1H), 4.13-4.23 (m, 2H), 3.81-3.94 (m, 1 H), 3.48-3.67 (m, 2H), 3.12-3.28 (m, 2H), 2.61-2.95 (m, 9H), 2.50 (s, 3H), 1.96-2.13 (m, 2H), 1.48 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 496.

【 0 6 7 7 】

実施例 1 0 2 : 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸メチル

【 0 6 7 8 】

【 化 1 9 7 】



【 0 6 7 9 】

工程 1 : 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ブタン酸の

10

20

30

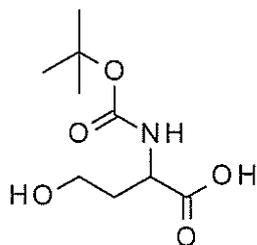
40

50

製造

【0680】

【化198】



10

【0681】

アセトン(50 mL)及びH₂O(50 mL)中のDL-ホモセリン(2.0 g, 16.79ミリモル)、DIEA(4.3 g, 33.58ミリモル)、及びBoc₂O(4.0 g, 18.47ミリモル)の混合物を30℃で12時間攪拌した。生じる反応混合物を真空で濃縮して粗製の2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ブタン酸(4.0 g)を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

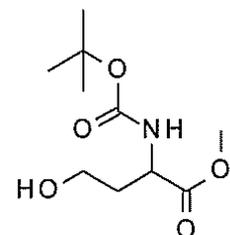
【0682】

工程2: 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ブタン酸メチルの製造

20

【0683】

【化199】



30

【0684】

粗製の2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ブタン酸(4.0 g, 0.02モル)のDMF(50 mL)中の攪拌溶液へCH₃I(5.82 g, 0.04モル)をゆっくり加えた。この反応混合物を30℃で12時間攪拌してからEA(200 mL)で希釈して、HCl(1.0 M, 50 mL)と塩水(50 mL)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ブタン酸メチル(3.5 g)を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

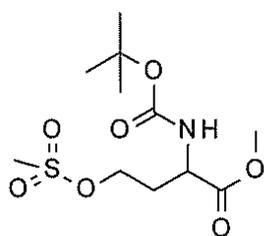
【0685】

工程3: 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルスルホニルオキシ-ブタン酸メチルの製造

40

【0686】

【化200】



50

【0687】

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ブタン酸メチル (500 mg, 2.14 ミリモル) と Et₃N (282 mg, 2.79 ミリモル) の DCM (10 mL) 中の攪拌溶液へ塩化メタンスルホニル (230 mg, 2.01 ミリモル) を -15 でゆっくり加えた。次いで、この反応混合物を 0 まで温めて、1 時間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液の添加によってクエンチした。生じる混合物を DCM (30 mL) で 3 回抽出した。有機相を合わせ、HCl (20 mL, 1.0 M) と塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルスルホニルオキシ - ブタン酸メチル (450 mg) を白色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

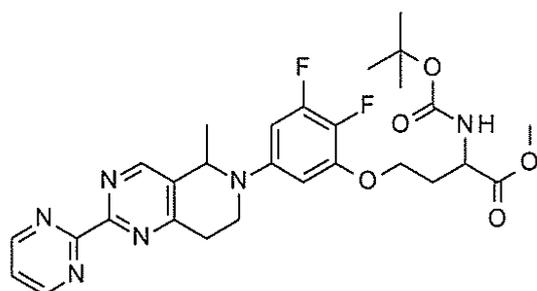
10

【0688】

工程 4 : 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸メチルの製造

【0689】

【化 201】



20

【0690】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (500 mg, 1.41 ミリモル)、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルスルホニルオキシ - ブタン酸メチル (450 mg, 1.44 ミリモル)、及び K₂CO₃ (350 mg, 2.53 ミリモル) の DMF (10 mL) 中の混合物を 15 で 16 時間攪拌した。この反応混合物を EA (100 mL) で希釈して、塩水 (60 mL) で洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸メチル (310 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.32-6.44 (m, 2H), 5.40 (s, 0.5 H), 4.98 (q, 1H), 4.54 (s, 0.5 H), 4.06-4.22 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 1H), 3.17-3.39 (m, 2H), 2.04-2.32 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 12H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 571。

30

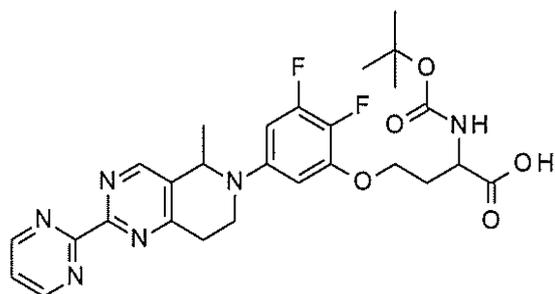
40

【0691】

実施例 103 : 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸

【0692】

【化202】



【0693】

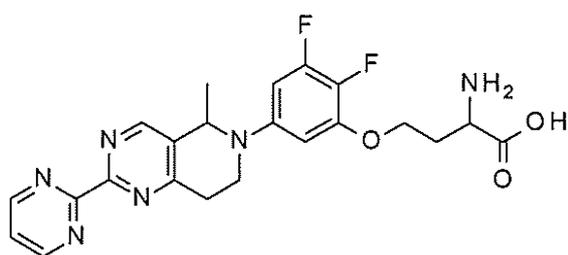
2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸メチル (120 mg , 0.21ミリモル) の THF (2 mL) 溶液へ LiOH の水溶液 (0.6 mL , 1.0 M) を加えて、この反応混合物を 15 で 16 時間攪拌した。生じる反応混合物を HCl (1.0 M) で pH 3 ~ 4 へ酸性化してから、真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 (40 mg) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.04 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 6.49-6.63 (m, 2H), 5.16-5.26 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.80-3.89 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.13-3.28 (m, 2H), 2.39-2.38 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.42 (s, 9 H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 557.

【0694】

実施例 104 : 2 - アミノ - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸

【0695】

【化203】



【0696】

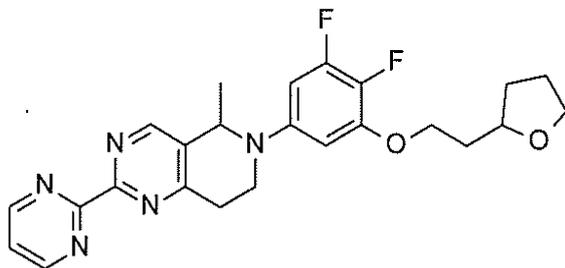
2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 (29 mg , 0.052ミリモル) と HCl の 1 , 4 - ジオキサン溶液 (1 mL , 4.0 M) の混合物を 15 で 16 時間攪拌した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - アミノ - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 (7 mg) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.04 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 6.62-6.58 (m, 2H), 5.25-5.23 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.33-4.13 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.47 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 457.

【0697】

実施例105：6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-テトラヒドロフラン-2-イルエトキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0698】

【化204】



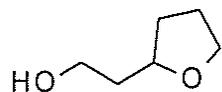
10

【0699】

工程1：2-テトラヒドロフラン-2-イルエタノールの製造

【0700】

【化205】



20

【0701】

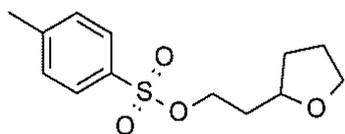
テトラヒドロフラン-2-酢酸エチルエステル(1.0g, 6.32ミリモル)のTHF(10mL)溶液を0℃へ冷やして、この冷却溶液へLiAlH₄(480mg, 12.64ミリモル)をゆっくり加えた。生じる混合物を15℃で2時間攪拌した。この反応物を水(20mL)の添加によってクエンチした。生じる混合物をEA(100mL)で2回抽出した。有機層を合わせ、塩水(80mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して粗製の2-テトラヒドロフラン-2-イルエタノール(650mg)を無色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【0702】

工程2：4-メチルベンゼンスルホン酸2-テトラヒドロフラン-2-イルエチルの製造

【0703】

【化206】



30

【0704】

2-テトラヒドロフラン-2-イルエタノール(650mg, 5.596ミリモル)のDCM(8mL)溶液へEt₃N(1.13g, 11.19ミリモル)と塩化トシル(853mg, 4.48ミリモル)を加えた。この反応混合物を15℃で16時間攪拌した。生じる混合物をDCM(300mL)で希釈し、水(80mL)と塩水(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させてから真空で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸2-テトラヒドロフラン-2-イルエチル(290mg)を黄色のオイルとして得た。

【0705】

工程3：6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-テトラヒドロフラン-2-イルエトキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピ

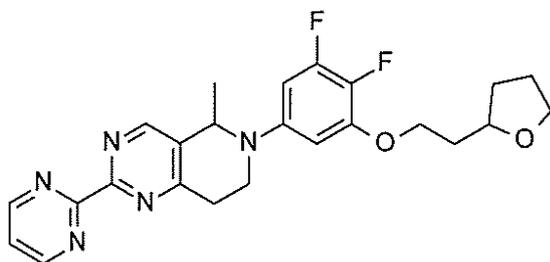
40

50

リド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 7 0 6 】

【 化 2 0 7 】



10

【 0 7 0 7 】

4 - メチルベンゼンスルホン酸 2 - テトラヒドロフラン - 2 - イルエチル (1 0 0 m g , 0 . 2 8 1 ミリモル) 、 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (1 1 4 m g , 0 . 4 2 2 ミリモル) 、 及び Cs_2CO_3 (5 7 m g , 0 . 4 2 2 ミリモル) の DMF (3 m L) 中の混合物を攪拌しながら 8 0 ° で 1 2 時間加熱した。生じる反応混合物を EA (1 0 0 m L) で希釈し、水 (5 0 m L) と塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - テトラヒドロフラン - 2 - イルエトキシ

20

フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 5 m g) を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 9.04 (d , 2H) , 8.78 (s , 1H) , 7.44 (t , 1H) , 6.29-6.46 (m , 2H) , 4.97 (q , 1H) , 4.12-4.23 (m , 2H) , 4.00-4.11 (m , 1H) , 3.89 (q , 1H) , 3.67-3.81 (m , 2H) , 3.42-3.53 (m , 1H) , 3.19-3.37 (m , 2H) , 1.89-2.13 (m , 5H) , 1.51-1.64 (m , 1H) , 1.43 (d , 3H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 454 .

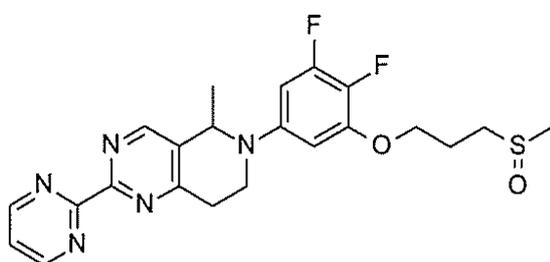
【 0 7 0 8 】

実施例 1 0 6 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルフィニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

30

【 0 7 0 9 】

【 化 2 0 8 】



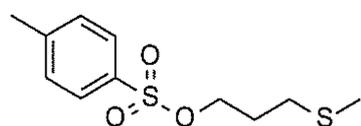
40

【 0 7 1 0 】

工程 1 : 4 - メチルベンゼンスルホン酸 3 - メチルスルファニルプロピルの製造

【 0 7 1 1 】

【 化 2 0 9 】



【 0 7 1 2 】

3 - メチルチオプロパノール (5 . 0 g , 4 7 . 1 ミリモル) と DCM (5 0 m L) の

50

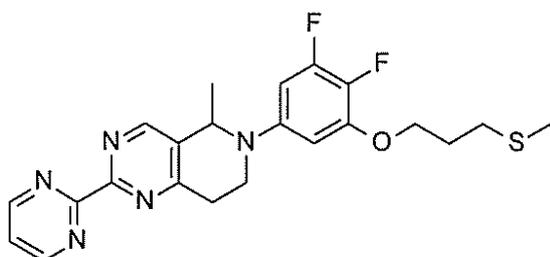
攪拌混合物へ Et_3N (9.5 g, 94.2 ミリモル) を加えて、塩化トシル (7.2 g, 37.7 ミリモル) の DCM (20 mL) 溶液の 0 での滴下を続けた。次いで、この反応混合物を 20 で 12 時間攪拌してから DCM (200 mL) で希釈して、2 N NaOH (50 mL)、水 (50 mL)、及び塩水 (50 mL) で連続的に洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して無色のオイルを得て、これをフラッシュカラムによって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸 3-メチルスルファニルプロピル (7.0 g) を無色のオイルとして得た。

【0713】

工程 2 : 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルファニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【0714】

【化 2 1 0】



20

【0715】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (100 mg, 0.28 ミリモル) の DMF (2 mL) 溶液へ 4 - メチルベンゼンスルホン酸 3 - メチルスルファニルプロピル (88 mg, 0.34 ミリモル) と Cs_2CO_3 (183 mg, 0.56 ミリモル) を加えた。この混合物を 20 で 12 時間攪拌した。この混合物を EA (50 mL) で希釈して、水 (30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、粗生成物を茶褐色のオイルとして得た。これをフラッシュカラムによって精製して、6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルファニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (40 mg) を茶褐色のオイルとして得た。

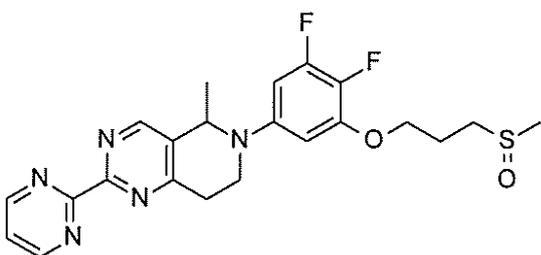
30

【0716】

工程 3 : 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルフィニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【0717】

【化 2 1 1】



40

【0718】

MeOH (1 mL) 及び H_2O (1 mL) 中の 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルファニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル -

50

7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (35 mg , 0.079 ミリモル) の混合物へオキソン (24 mg , 0.039 ミリモル) を 0 で加えた。この反応混合物を 20 で 12 時間攪拌してから DCM (60 mL) で希釈して、Na₂SO₃ 水溶液 (20 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルフィニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (7.6 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.03 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.27-6.48 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.09-4.34 (m, 2H), 3.63-3.81 (m, 1H), 3.41-3.57 (m, 1H), 3.17-3.39 (m, 2H), 2.81-3.07 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 1.45 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H⁺)]: 460.

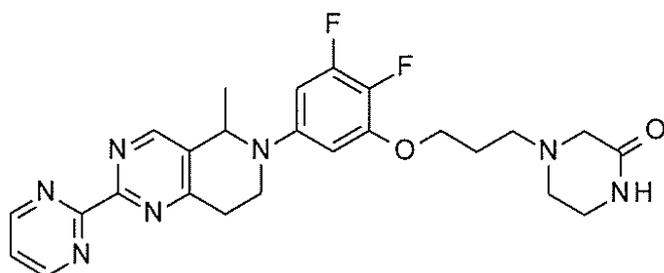
10

【 0719 】

実施例 107 : 4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 2 - オン

【 0720 】

【 化 212 】



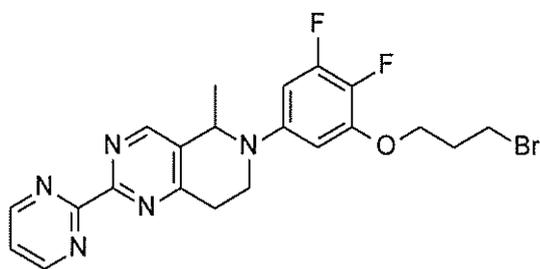
20

【 0721 】

工程 1 : 6 - [3 - (3 - プロモプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0722 】

【 化 213 】



30

【 0723 】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (100 mg , 0.282 ミリモル)、1, 3 - ジプロモプロパン (70 mg , 0.338 ミリモル)、及び K₂CO₃ (60 mg , 0.423 ミリモル) の DMF (3 mL) 中の混合物を 15 で 16 時間攪拌した。生じる反応混合物を H₂O (50 mL) で希釈して、DCM (100 mL) で 2 回抽出した。有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6 - [3 - (3 - プロモプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (110 mg) を赤色の固形物として得た。

40

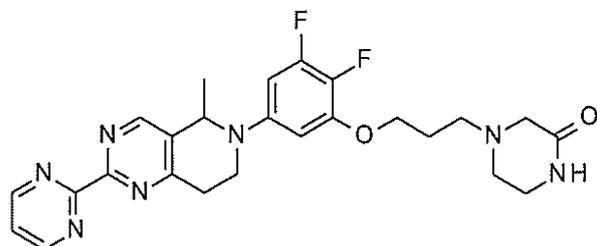
50

【0724】

工程2：4-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]ピペラジン-2-オンの製造

【0725】

【化214】



10

【0726】

6-[3-(3-ブロモプロポキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(100mg, 0.210ミリモル)、ピペラジン-2-オン(42mg, 0.420ミリモル)、及び K_2CO_3 (46mg, 0.315ミリモル)のDMF(3mL)中の混合物を15で16時間攪拌した。生じる反応混合物を水(20mL)で希釈して、EA(100mL)で3回抽出した。有機層を合わせ、塩水(80mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、4-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]ピペラジン-2-オン(5mg)を茶褐色の固形物として得た。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) : 9.05 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.34-6.43 (m, 2H), 6.22 (br. s, 1H), 4.97 (q, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.72 (dd, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.62-2.76 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 1.45 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 496.

20

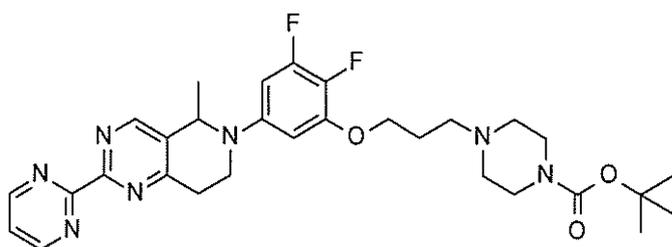
【0727】

実施例108：4-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

30

【0728】

【化215】



40

【0729】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(400mg, 1.13ミリモル)、4-(3-クロロプロピル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(887mg, 3.38ミリモル)、KI(187mg, 1.13ミリモル)、及び K_2CO_3 (467mg, 3.38ミリモル)のDMF(10mL)中の混合物を攪拌しながら110で10時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、白色の固形物(200mg)を得た。この白色の固形物を分取用HPLCによってさらに精製して、4-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メ

50

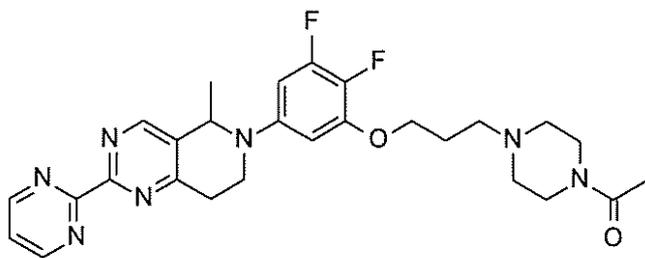
チル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (43 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.05 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.39-7.52 (m, 1H), 6.33-6.47 (m, 2H), 4.90-5.03 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 2H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.39-3.58 (m, 5H), 3.20-3.38 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.35-2.49 (m, 4H), 1.94-2.09 (m, 2H), 1.38-1.54 (m, 12H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 582.

【 0730 】

実施例 109 : 1 - [4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - イル] エタノン

【 0731 】

【 化 216 】



10

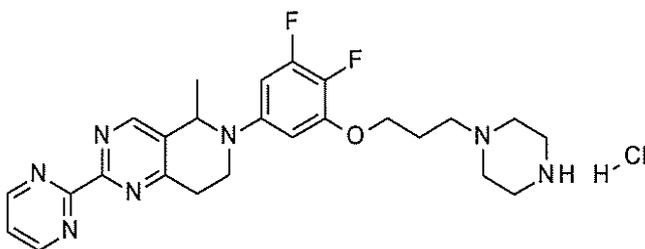
20

【 0732 】

工程 1 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - ピペラジン - 1 - イルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン塩酸塩の製造

【 0733 】

【 化 217 】



30

【 0734 】

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (589 mg , 1.01 ミリモル) と HCl の 1 , 4 - ジオキサン溶液 (1.3 M) (13 mL , 13 ミリモル) の混合物を 10 分間攪拌してから真空で濃縮して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - ピペラジン - 1 - イルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン塩酸塩 (450 mg) を黄色の固形物として得た。

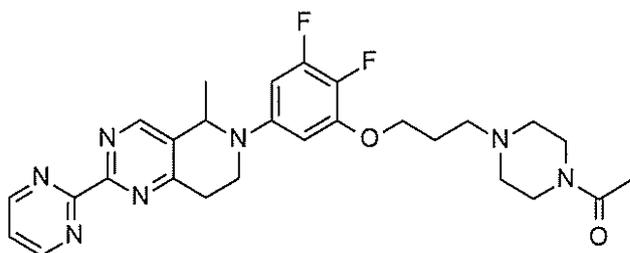
40

【 0735 】

工程 2 : 1 - [4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - イル] エタノンの製造

【 0736 】

【化 2 1 8】



【 0 7 3 7】

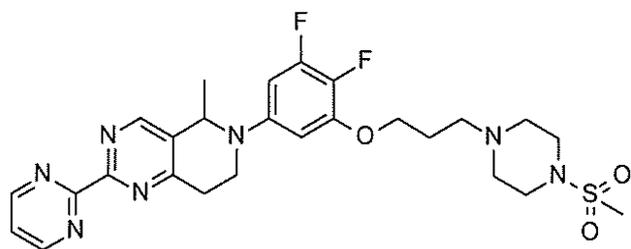
6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - ピペラジン - 1 - イルプロボキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン塩酸塩 (1 0 0 m g , 1 9 3 マイクロモル)、無水酢酸 (1 0 6 m g , 1 . 0 4 ミリモル)、及びピリジン (4 5 . 8 m g , 5 7 9 マイクロモル) の D C M (1 0 m l) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、1 - [4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - イル] エタノン (3 . 6 m g) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.05 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.38 (d, 2H), 4.89-5.05 (m, 1H), 4.04-4.20 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.4 20 1-3.60 (m, 3H), 3.18-3.37 (m, 2H), 2.39-2.73 (m, 6H), 1.89-2.19 (m, 5H), 1.46 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 524.

【 0 7 3 8】

実施例 1 1 0 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [3 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 7 3 9】

【化 2 1 9】



【 0 7 4 0】

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - ピペラジン - 1 - イルプロボキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン塩酸塩 (1 0 0 m g , 1 9 3 マイクロモル)、無水メタンスルホン酸 (3 3 . 6 m g , 1 9 3 マイクロモル)、及びピリジン (4 5 . 8 m g , 5 7 9 マイクロモル) の D C M (1 0 m l) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。生じる反応混合物を H₂O (1 0 m l) へ注いで、D C M (2 5 m l) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [3 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (8 m g) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.06 (d, 2 40 H), 8.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.31-6.47 (m, 2H), 4.86-5.05 (m, 1H), 4.13 (s, 2 H), 3.62-3.77 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 1H), 3.22-3.42 (m, 6H), 2.81 (s, 9H), 1.96- 2.15 (m, 2H), 1.36-1.52 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 560.

30

40

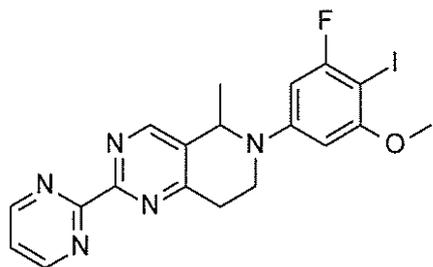
50

【0741】

実施例111：6-(3-フルオロ-4-ヨード-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0742】

【化220】



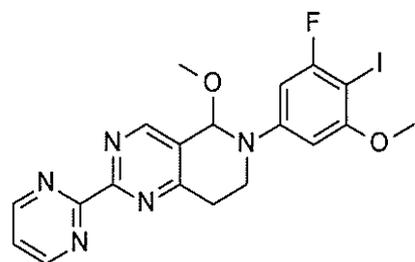
10

【0743】

工程1：6-(3-フルオロ-4-ヨード-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0744】

【化221】



20

【0745】

DCM(135mL)及びMeOH(25mL)中の6-(3-フルオロ-4-ヨード-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(2.0g, 5.93ミリモル)の溶液へ塩化ルテニウム(III)水和物(401mg, 1.78ミリモル)と過ヨウ素酸ナトリウム(3.8g, 17.79ミリモル)のH₂O(40mL)溶液を-70で連続的に加えた。冷却浴を外して、この反応混合物をそのまま15へ温めて、この温度で48時間攪拌した。この反応物を飽和Na₂SO₃水溶液でクエンチした後で、生じる混合物をH₂O(50mL)で希釈して、DCM(50mL)で3回抽出した。有機層を塩水(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、6-(3-フルオロ-4-ヨード-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(2.0g, 粗製)を黒色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

30

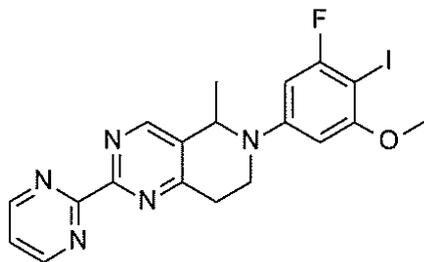
40

【0746】

工程2：6-(3-フルオロ-4-ヨード-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0747】

【化 2 2 2】



【0748】

10

6-(3-フルオロ-4-ヨード-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(2.0g, 5.4ミリモル)のTHF(100mL)中の攪拌溶液を-70℃へ冷やした。この溶液へBF₃・Et₂O(2.3g, 16.3ミリモル)に続いてMeMgBrのEt₂O溶液(5.4mL, 16.3ミリモル)を加えた。生じる反応混合物を0℃まで温めて、1時間攪拌した。この反応物を飽和NH₄Cl水溶液(20mL)の添加によってクエンチして、生じる混合物をEA(30mL)で3回抽出した。有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(3-フルオロ-4-ヨード-5-メトキシ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(63mg)を白色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.09 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79-3.91 (m, 1H), 3.56 (ddd, 1H), 3.23-3.40 (m, 2H), 1.52 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 478.

20

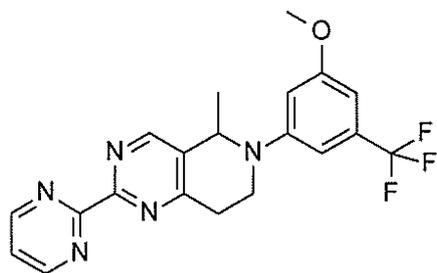
【0749】

実施例112: 6-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0750】

【化 2 2 3】

30



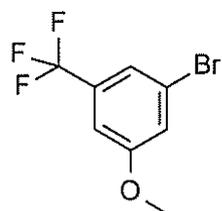
【0751】

工程1: 1-ブロモ-3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンの製造

40

【0752】

【化 2 2 4】



【0753】

50

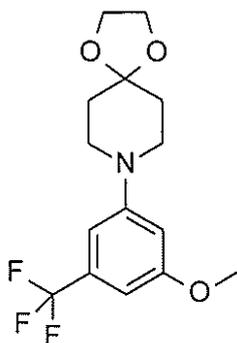
3 - (tert - ブチル) - 5 - メチルフェノール (1 . 5 g , 9 . 1 3 ミリモル)、ヨードメタン (1 . 4 3 g , 1 0 ミリモル)、及び K_2CO_3 (1 . 8 9 g , 1 3 . 7 ミリモル) のアセトン (2 0 mL) 中の混合物を攪拌しながら 6 0 で 3 時間加熱した。次いで、生じる混合物を室温へ冷やして濾過した。この濾液を真空で濃縮して粗製の 1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (1 . 9 8 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【 0 7 5 4 】

工程 2 : 8 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 7 5 5 】

【 化 2 2 5 】



【 0 7 5 6 】

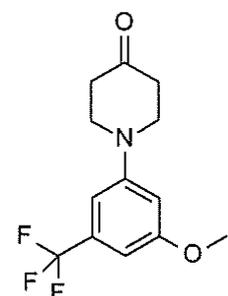
1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (5 0 0 mg , 1 . 9 6 ミリモル)、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 8 1 mg , 1 . 9 6 ミリモル)、及びナトリウム tert - ブトキシド (3 7 7 mg , 3 . 9 2 ミリモル) のジオキササン (1 0 mL) 中の混合物へ $Pd_2(dba)_3$ (7 1 . 8 mg , 7 8 . 4 マイクロモル) と $Ruphos$ (1 8 . 3 mg , 3 9 . 2 マイクロモル) を N_2 下に加えた。次いで、生じる混合物を攪拌しながら 1 0 0 で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、生じる混合物を H_2O (1 0 mL) で希釈して、EA (3 0 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、粗製の 8 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (6 5 0 mg) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【 0 7 5 7 】

工程 3 : 1 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 7 5 8 】

【 化 2 2 6 】



【 0 7 5 9 】

8 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (6 0 0 mg , 1 . 8 9 ミリモル) を含有するフラスコへ

10

20

30

40

50

ギ酸 (7 mL) と H_2O (7 mL) を加えた。生じる混合物を攪拌しながら 100 で 2 時間加熱してから、真空で濃縮した。残渣を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で希釈してから EA (30 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせて真空で濃縮して粗製の 1 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 4 - オン (530 mg) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

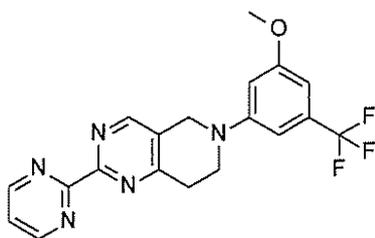
【0760】

工程 4 : 6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0761】

【化227】

10



【0762】

1 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - オン (600 mg , 2 . 2 ミリモル) と DMFDMA (3 mL) の混合物を攪拌しながら 90 で 2 時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (20 mL) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキシイミドアミド塩酸塩 (348 mg , 2 . 2 ミリモル) と炭酸カリウム (607 mg , 4 . 39 ミリモル) を加えた。生じる混合物を攪拌しながら 90 で 1 時間加熱してから室温へ冷やして、フラッシュカラムによって精製して、6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (400 mg) を得た。

20

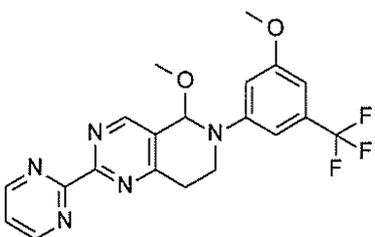
【0763】

工程 5 : 5 - メトキシ - 6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

30

【0764】

【化228】



40

【0765】

THF (5 mL) 及び MeOH (5 mL) 中の 6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (0 . 32 g , 826 マイクロモル) の溶液を -78 へ冷やした。次いで、この冷却溶液へ $RuCl_3$ 水和物 (34 . 3 mg , 165 マイクロモル) と $NaIO_4$ (353 mg , 1 . 65 ミリモル) の水 (5 mL) 溶液を連続的に加えた。生じる混合物を室温まで温めて 3 時間攪拌した。この反応物をチオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチして、生じる混合物を EA (20 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 5 - メトキシ - 6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,

50

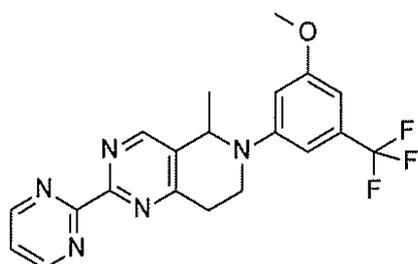
8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (0 . 4 3 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 7 6 6 】

工程 6 : 6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 7 6 7 】

【 化 2 2 9 】



10

【 0 7 6 8 】

5 - メトキシ - 6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (0 . 4 3 g , 1 . 0 3 ミリモル) の THF (1 0 m L) 中の混合物を - 7 8 ℃ へ冷やした。この冷却溶液へ三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (4 3 9 m g , 3 . 0 9 ミリモル) と MeMgBr の溶液 (1 . 1 m L , 3 . 3 ミリモル) を連続的に加えた。LC / MS によるモニタリングで反応が完了した後で、この反応物を水でクエンチして、生じる混合物を EA (2 0 m L) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 5 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.54 (d, 3H), 3.23-3.41 (m, 2H), 3.53-3.64 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.89-3.98 (m, 1H), 5.14 (d, 1H), 6.59-6.68 (m, 2H), 6.79-6.86 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 1H), 8.74-8.88 (m, 1H), 8.99-9.11 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 402.

20

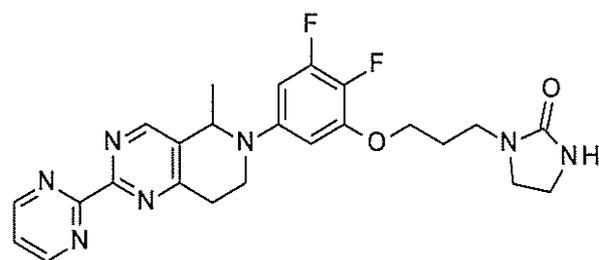
30

【 0 7 6 9 】

実施例 1 1 3 : 1 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] イミダゾリン - 2 - オン

【 0 7 7 0 】

【 化 2 3 0 】



40

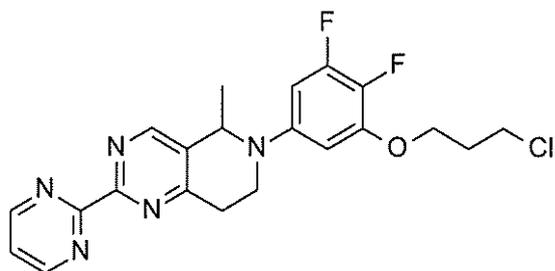
【 0 7 7 1 】

工程 1 : 6 - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 7 7 2 】

50

【化231】



【0773】

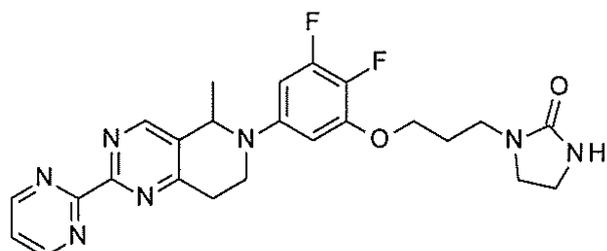
2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(200mg, 563マイクロモル)、 K_2CO_3 (156mg, 1.13ミリモル)、及び1-プロモ-3-クロロプロパン(97.5mg, 619マイクロモル)のDMF(5ml)中の混合物を室温で一晩攪拌した。生じる反応混合物を H_2O (5ml)で希釈してから、DCM(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6-[3-(3-クロロプロポキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(200mg)を淡褐色の固形物として得た。

【0774】

工程2: 1-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]イミダゾリン-2-オンの製造

【0775】

【化232】



【0776】

6-[3-(3-クロロプロポキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(160mg, 370マイクロモル)、イミダゾリン-2-オン(128mg, 1.48ミリモル)、及びナトリウムtert-ブトキシド(214mg, 2.22ミリモル)のDMF(10ml)中の混合物を攪拌しながら100°Cで10時間加熱した。室温へ冷やした後で、生じる反応混合物を H_2O (10ml)へ注いで、DCM(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、1-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]プロピル]イミダゾリン-2-オン(57mg)を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.04 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.40-7.49 (m, 1H), 6.31-6.45 (m, 2H), 4.91-5.08 (m, 1H), 4.46-4.60 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 3H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.21-3.32 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.45 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 482.

【0777】

実施例114: 6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-テトラヒドロフラン-3-イル

10

20

30

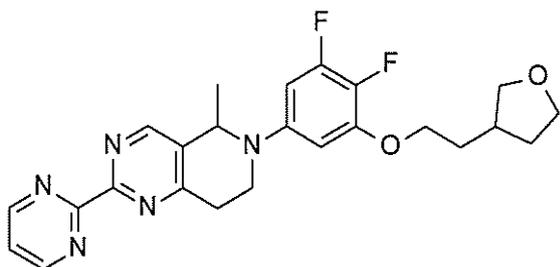
40

50

エトキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5
H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0778】

【化233】



10

【0779】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(100mg, 0.28ミリモル)、3-(2-プロモエチル)テトラヒドロフラン(60mg, 0.34ミリモル)、及び K_2CO_3 (70mg, 0.51ミリモル)のDMF(2mL)中の混合物を15で12時間攪拌した。生じる反応混合物を H_2O (10mL)で希釈して、EA(20mL)で3回抽出した。有機層を塩水(10mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-[3,4-ジフルオロ-5-(2-テトラヒドロフラン-3-イルエトキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(38mg)を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 9.04 (d, 2H), 8.78 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.29-6.46 (m, 2H), 4.96 (q, 1H), 4.03-4.13 (m, 2H), 3.98 (t, 1H), 3.89 (td, 1H), 3.67-3.82 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.19-3.37 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.84-2.02 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.45 (d, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$] : 454.

20

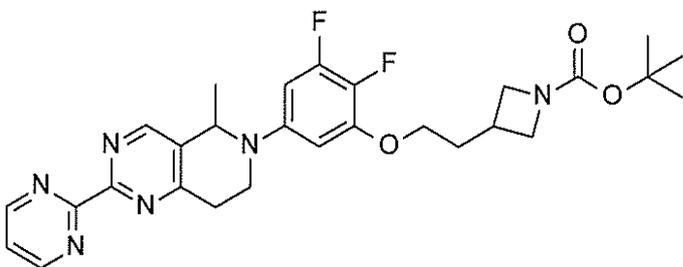
【0780】

実施例115 : 3-[2-[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]エチル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

30

【0781】

【化234】



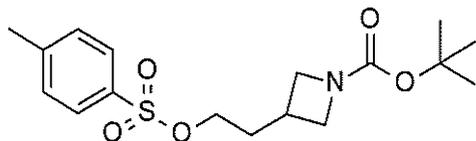
40

【0782】

工程1 : 3-[2-(p-トリルスルホニルオキシ)エチル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【0783】

【化235】



【0784】

3 - (2 - ヒドロキシエチル)アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg, 0.50ミリモル) の DCM (2 mL) 中の攪拌溶液へ Et₃N (75 mg, 0.75ミリモル) を加えた。次いで、生じる混合物へ塩化トシル (85 mg, 0.45ミリモル) の DCM (1 mL) 溶液を滴下した。15 で16時間攪拌した後で、生じる混合物を DCM (30 mL) で希釈してから、H₂O (10 mL)、HCl 水溶液 (10 mL, 2.0 M)、及び塩水 (10 mL) で連続的に洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、3 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ)エチル]アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (130 mg, 粗製) を淡黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

10

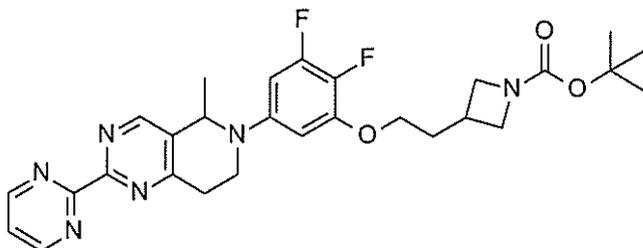
【0785】

工程2: 3 - [2 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ]エチル]アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

20

【0786】

【化236】



30

【0787】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (87 mg, 0.24ミリモル)、3 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) - エチル]アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (130 mg, 0.29ミリモル)、及び K₂CO₃ (67 mg, 0.49ミリモル) の DMF (3 mL) 中の混合物を攪拌しながら 60 で12時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、H₂O (5 mL) で希釈して、EA (10 mL) で3回抽出した。有機層を合わせ、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、3 - [2 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ]エチル]アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (21 mg) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.05 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.27-6.45 (m, 2H), 4.96 (q, 1H), 3.99-4.14 (m, 4H), 3.63-3.77 (m, 3H), 3.42-3.56 (m, 1H), 3.18-3.38 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 12H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 539.

40

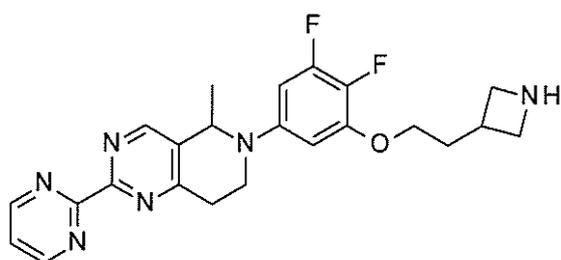
【0788】

実施例116: 6 - [3 - [2 - (アゼチジン - 3 - イル)エトキシ] - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

50

【 0 7 8 9 】

【 化 2 3 7 】



10

【 0 7 9 0 】

3 - [2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] エチル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4 9 5 m g , 0 . 7 1 ミリモル) と H C l の 1 , 4 - ジオキサン溶液 (5 m L , 4 . 0 M) の混合物を 1 5 で 1 2 時間 攪拌した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - [3 - [2 - (アゼチジン - 3 - イル) エトキシ] - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 4 m g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)

: 9.04 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 6.47-6.62 (m, 2H), 5.13-5.27 (m, 1 H), 4.09-4.22 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.80-3.91 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.08-3.28 (m, 3H), 2.12-2.24 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 4 39.

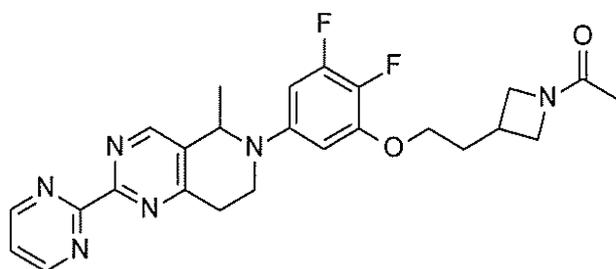
20

【 0 7 9 1 】

実施例 1 1 7 : 1 - [3 - [2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] エチル] アゼチジン - 1 - イル] エタノン

【 0 7 9 2 】

【 化 2 3 8 】



30

【 0 7 9 3 】

6 - [3 - [2 - (アゼチジン - 3 - イル) エトキシ] - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 0 m g , 0 . 4 6 ミリモル) と E t ₃ N (1 3 8 m g , 1 . 3 7 ミリモル) の D C M (4 m L) 中の攪拌溶液を 0 へ冷やして、この冷却溶液へ塩化アセチル (4 3 m g , 0 . 5 5 ミリモル) をゆっくり加えた。次いで、生じる混合物を 1 5

まで温めて、1 6 時間 攪拌した。生じる反応混合物を H ₂ O の添加によってクエンチして、D C M (1 0 m L) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、塩水 (1 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、1 - [3 - [2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] エチル] アゼチジン - 1 - イル] エタノン (1 4 m g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) : 9.03 (d, 2H), 8.78 (s, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H), 6.38 (d

40

50

dd, 1H), 6.32 (dd, 1H), 4.96 (q, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.16 (t, 1H), 3.99-4.13 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 1H), 3.19-3.37 (m, 2H), 2.78-2.93 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.38-1.50 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 481.

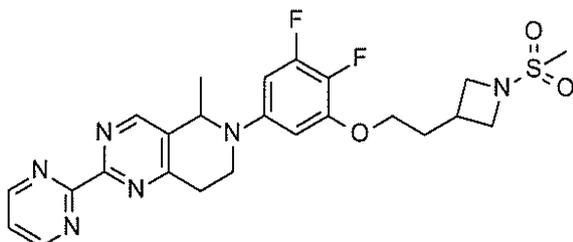
【 0 7 9 4 】

実施例 118 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 7 9 5 】

【 化 2 3 9 】

10



【 0 7 9 6 】

6 - [3 - [2 - (アゼチジン - 3 - イル) エトキシ] - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (260 mg , 0.55ミリモル) と Et₃N (166 mg , 1.64ミリモル) の DCM (5 mL) 中の攪拌溶液へ塩化メタンスルホニル (94 mg , 0.82ミリモル) を 0 でゆっくり加えた。次いで、生じる混合物を 15 まで温めて、0.5時間攪拌した。この反応物を H₂O (5 mL) の添加によってクエンチして、DCM (10 mL) で3回抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃水溶液 (15 mL) と塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (10 mg) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.05 (d, 2H), 8.75-8.83 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.28-6.48 (m, 2H), 4.91-5.02 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 4H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.23-3.36 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 4H), 2.11-2.20 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 517.

20

30

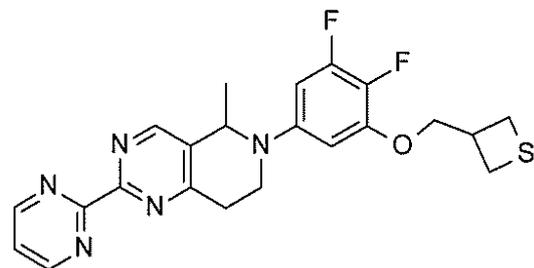
【 0 7 9 7 】

実施例 119 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (チエタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 7 9 8 】

【 化 2 4 0 】

40



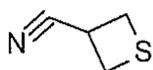
【 0 7 9 9 】

工程 1 : チエタン - 3 - カルボニトリルの製造

50

【0800】

【化241】



【0801】

2-(クロロメチル)チイラン(15.0g, 138.1ミリモル)のTHF(60mL)溶液へKCN(14.2g, 218.4ミリモル)の水(60mL)溶液を加えた。攪拌しながら50℃で16時間加熱した後で、生じる混合物をEA(500mL)で希釈し、水(100mL)と塩水(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して粗製のチエタン-3-カルボニトリル(8.2g)を暗色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

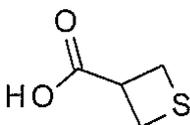
10

【0802】

工程2：チエタン-3-カルボン酸の製造

【0803】

【化242】



20

【0804】

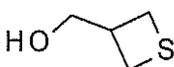
チエタン-3-カルボニトリル(7.2g, 72.7ミリモル)と10% NaOH(120mL)の混合物を攪拌しながら100℃で16時間加熱した。生じる混合物を3N HClでpH=1へ酸性化して、EA(200mL)で抽出した。有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、チエタン-3-カルボン酸(3.2g)を暗色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【0805】

工程3：チエタン-3-イルメタノールの製造

【0806】

【化243】



30

【0807】

チエタン-3-カルボン酸(1.0g, 8.47ミリモル)のTHF(12mL)溶液へLiAlH₄(644mg, 16.9ミリモル)を0℃で加えた。生じる混合物を0℃で0.5時間攪拌して、この反応物を水(0.7mL)と10% NaOH(0.7mL)の添加によって連続的にクエンチした。生じる混合物をEA(100mL)で希釈して濾過した。この濾液を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、チエタン-3-イルメタノール(460mg)を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

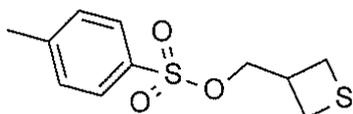
40

【0808】

工程4：4-メチルベンゼンスルホン酸チエタン-3-イルメチルの製造

【0809】

【化244】



50

【0810】

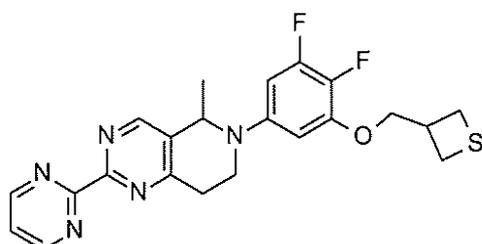
チエタン - 3 - イルメタノール (580 mg, 5.58ミリモル) の DCM (10 mL) 溶液へ Et₃N (1.69 g, 16.7ミリモル) を加えた。次いで、この混合物へ塩化トシル (1.06 g, 5.58ミリモル) の DCM (5 mL) 溶液を滴下した。生じる混合物を 10 で 16 時間攪拌してから DCM (100 mL) で希釈して、H₂O (20 mL)、HCl 水溶液 (20 mL, 1.0 M)、及び塩水 (10 mL) で連続的に洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムによって精製して、4 - メチルベンゼンスルホン酸チエタン - 3 - イルメチル (600 mg) を黄色のオイルとして得た。

【0811】

工程 5 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (チエタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0812】

【化245】



【0813】

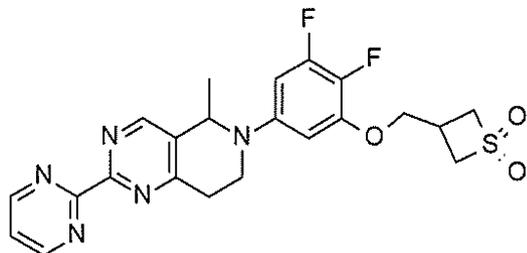
4 - メチルベンゼンスルホン酸チエタン - 3 - イルメチル (300 mg, 0.85ミリモル) の DMF (4 mL) 中の混合物へ Cs₂CO₃ (831 mg, 2.55ミリモル) と 2,3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7,8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (229 mg, 0.88ミリモル) を連続的に加えた。生じる混合物を 50 で 16 時間攪拌してから EA (100 mL) で希釈して、H₂O (30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3,4 - ジフルオロ - 5 - (チエタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7,8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4,3 - d] ピリミジン (17 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.34-6.46 (m, 2H), 4.98 (q, 1H), 4.18 (dd, 2H), 3.62-3.77 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.37 (t, 2H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.13 (ddd, 2H), 1.45 (d, 3H). MS obsd (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 442.

【0814】

実施例 120 : 3 - [[2,3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7,8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] チエタン 1,1 - ジオキシド

【0815】

【化246】



10

20

30

40

50

【0816】

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (チエタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (180 mg , 0.41 ミリモル) の MeOH (8 mL) 溶液へオキソン (125 mg , 0.20 ミリモル) の水 (3 mL) 溶液を 0 で加えた。生じる混合物を 10 で 2 時間攪拌した。次いで、この反応物を Na₂SO₃ 水溶液 (30 mL) でクエンチして、生じる混合物を DCM (100 mL) で抽出した。有機層を H₂O (30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、3 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] チエタン 1 , 1 - ジオキシド (12.5 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 1H) 8.80 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.45 (ddd, 1H), 6.30-6.40 (m, 1H), 4.98 (q, 1H), 4.21-4.40 (m, 4H), 4.01-4.15 (m, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.43-3.58 (m, 1H), 3.20-3.37 (m, 2H), 3.04 (tot, 1H), 1.46 (d, 3H). MS obsd (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 474.

10

【0817】

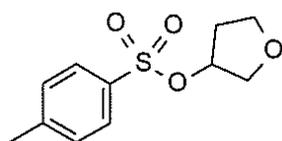
実施例 121 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ - フェニル) - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

工程 1 : 4 - メチルベンゼンスルホン酸テトラヒドロフラン - 3 - イルの製造

20

【0818】

【化247】



【0819】

テトラヒドロフラン - 3 - オール (176 mg , 2 ミリモル)、DMAP (24.4 mg , 200 マイクロモル)、及び DIEA (516 mg , 4 ミリモル) の DCM (5 mL) 溶液へ塩化 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニル (381 mg , 2 ミリモル) を 0 で加えた。室温まで温めて室温で 5 時間攪拌した後で、生じる混合物を EA と塩水の間で分配した。有機層を分離させ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムによって精製して、4 - メチルベンゼンスルホン酸テトラヒドロフラン - 3 - イル (80 mg) を黄色のオイルとして得た。

30

【0820】

工程 2 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ - フェニル) - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

(-) - 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (30 mg , 84.4 マイクロモル、実施例 45)、4 - メチルベンゼンスルホン酸テトラヒドロフラン - 3 - イル (30 mg , 124 マイクロモル)、及び Cs₂CO₃ (55 mg , 169 マイクロモル) の DMF 中の混合物を攪拌しながら 80 で 1 時間加熱した。室温へ冷やした後で、生じる混合物を EA と水の間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ - フェニル) - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (12 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.96-9.16 (m, 2H), 8.71-8.90 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 6.45 (

40

50

ddd, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 4.94-5.07 (m, 2H), 3.92-4.09 (m, 4H), 3.64-3.84 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.23-3.38 (m, 2H), 2.16-2.30 (m, 2H), 1.48 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 426.

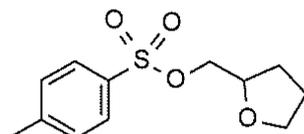
【0821】

実施例122: 6-[3,4-ジフルオロ-5-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)フェニル]-(5R/S)-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

工程1: 4-メチルベンゼンスルホン酸(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルの製造

【0822】

【化248】



【0823】

(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(102mg, 1ミリモル)、DMA P(12.2mg, 0.1ミリモル)、及びDIEA(258mg, 2ミリモル)のDCM(2mL)溶液へ塩化4-メチルベンゼン-1-スルホニル(190mg, 1ミリモル)を0で加えた。生じる混合物を室温まで温めて、室温で5時間攪拌した。次いで、この混合物をEAと塩水の間で分配した。有機層を分離させ、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル(90mg)を黄色のオイルとして得た。

【0824】

工程2: 6-[3,4-ジフルオロ-5-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)フェニル]-(5R/S)-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

(-)-2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(30mg, 84.4マイクロモル、実施例45)、4-メチルベンゼンスルホン酸(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル(30mg, 117マイクロモル)、及びCs₂CO₃(55mg, 169マイクロモル)のDMF中の混合物を攪拌しながら80で1時間加熱した。室温へ冷やした後で、生じる混合物をEAと水の間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-[3,4-ジフルオロ-5-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)フェニル]-(5R/S)-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(18mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.05 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.37-6.50 (m, 2H), 4.98 (q, 1H), 4.22-4.40 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 3.92-4.03 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.73 (ddd, 1H), 3.42-3.60 (m, 1H), 3.22-3.38 (m, 2H), 1.93-2.15 (m, 3H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.46 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 440.

【0825】

実施例123、実施例124、及び実施例125: (+)-6-(2,6-ジクロロ-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン、(+)-6-(2,4-ジクロロ-5-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン、及び(+)-6-(2

10

20

30

40

50

, 4 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

(-) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (290 mg, 825 マイクロモル、実施例 73) の CH_3CN (10 mL) 溶液へ N - クロロスクシンイミド (121 mg, 908 マイクロモル) を加えた。生じる混合物を室温で一晩攪拌して分取用 HPLC によって精製して、(+) - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (30 mg) を黄色の固形物として、(+) - 6 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (30 mg) を黄色の固形物として、そして (+) - 6 - (2, 4 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (30 mg) を黄色の固形物として得た。

【 0826 】

実施例 123 : (+) - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 1.39 (dd, 3H), 2.90-3.16 (m, 2H), 3.40-3.56 (m, 1H), 3.67-3.82 (m, 1H), 3.90 (d, 3H), 4.82-4.94 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.97-9.05 (m, 2H), MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 420. [α] $_D^{20}$ = 61.6° (0.05 g / 100 mL, MeOH)。

【 0827 】

実施例 124 : (+) - 6 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 1.34 (d, 3H), 2.98-3.18 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.93-5.05 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.01 (d, 2H), MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 420. [α] $_D^{20}$ = 29.1° (0.055 g / 100 mL, MeOH)。

【 0828 】

実施例 125 : (+) - 6 - (2, 4 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 1.35 (d, 3H), 3.03-3.19 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.64-3.77 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.97-5.11 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.01 (d, 2H), MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 420. [α] $_D^{20}$ = 28.0° (0.05 g / 100 mL, MeOH)。

【 0829 】

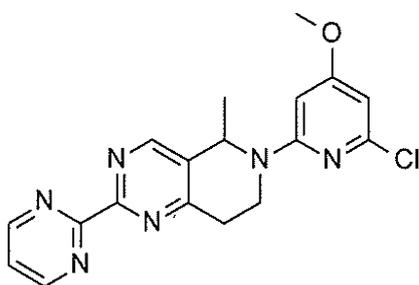
実施例 126 : 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【 0830 】

【 化 249 】

【 0831 】

工程 1 : 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d]



10

20

30

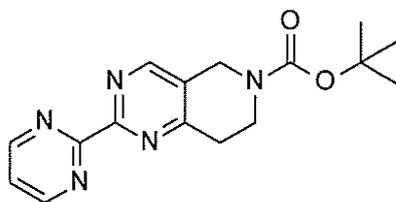
40

50

ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

【 0 8 3 2 】

【 化 2 5 0 】



【 0 8 3 3 】

N - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリドン (1 0 0 . 0 g , 0 . 5 0 モル) の DMFDMA (2 9 9 . 0 g , 2 . 5 モル) 溶液を N₂ 下に攪拌しながら 1 2 0 で 4 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を MeOH (2 . 0 L) に溶かして、生じる溶液へ 2 - アミジノピリミジン塩酸塩 (8 7 . 8 g , 0 . 5 5 モル) と K₂CO₃ (1 7 3 . 9 g , 1 . 2 6 モル) を連続的に加えた。生じる混合物を攪拌しながら 7 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣を DCM (2 . 0 L) で希釈し、H₂O (5 0 0 mL) と塩水 (3 0 0 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (4 7 . 7 g) を黄色の固形物として得た。

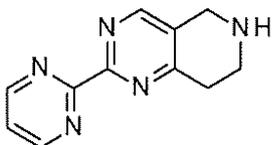
10

【 0 8 3 4 】

工程 2 : 2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 8 3 5 】

【 化 2 5 1 】



30

【 0 8 3 6 】

2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (4 7 . 7 g , 0 . 1 5 モル) の MeOH (5 0 0 mL) 中の攪拌溶液へ HCl の MeOH 溶液 (1 9 0 mL , 4 . 0 M) をゆっくり加えて、生じる混合物を 1 5 で 1 6 時間攪拌した。生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を MeOH (1 . 0 L) で希釈した。生じる混合物へ塩基性樹脂 (5 0 0 g , AMBERLYST (R) A21 , C A S 番号 : 9 0 4 9 - 9 3 - 8 , 供給元 : シグマ・アルドリッチ) を少量ずつ加えた。生じる混合物を 1 5 で pH > 7 まで攪拌してから濾過して、固形物を DCM 及び MeOH の混合溶媒 (1 0 0 0 mL , v / v = 1 : 1) で洗浄した。集めた濾液を真空で濃縮して、2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 9 . 0 g) を黄色の固形物として得た。

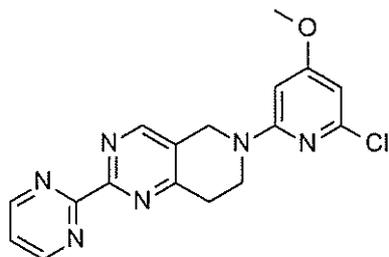
40

【 0 8 3 7 】

工程 3 : 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 8 3 8 】

【化252】



【0839】

10

2 - ピリミジン - 2 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン (800 mg, 3.75ミリモル) と 2, 6 - ジクロロ - 4 - メトキシピリジン (668 mg, 3.75ミリモル) の混合物をマイクロ波リアクターにおいて180 で30分間加熱した。生じる混合物をDCMで希釈してカラムによって精製して、6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジン (100 mg) を黄色の固形物として得た。

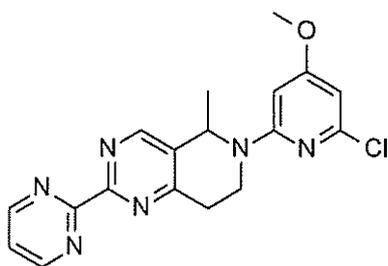
【0840】

工程4: 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジンの製造

【0841】

20

【化253】



【0842】

30

MeOH (15 mL) 及び THF (15 mL) 中の 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジン (300 mg, 846マイクロモル) の冷却溶液へ - 70 で $RuCl_3$ 水和物 (38.1 mg, 169マイクロモル) に続いて $NaIO_4$ (362 mg, 1.69ミリモル) の H_2O (30 mL) 溶液を加えた。生じる混合物を室温まで温めて室温で一晩攪拌した。この反応物を飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液でクエンチした。生じる混合物を EA (20 mL) で3回抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を THF (20 mL) に溶かして、この溶液を - 70 へ冷やした。この冷却溶液へ三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (212 μ l, 1.69ミリモル) を加えて、生じる混合物を - 70 で15分間攪拌した。次いで、生じる混合物へジメチル亜鉛のヘプタン溶液 (2.5 mL, 2.5ミリモル) を加えた。生じる混合物を分取用 HPLC によって精製して、6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジン (19 mg, 51.5マイクロモル) を薄黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.56-1.62 (m, 3H), 3.16 (br. s, 2H), 3.45-3.59 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.50-4.62 (m, 1H), 5.73-5.84 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 7.61-7.71 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.04 (d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

40

【0843】

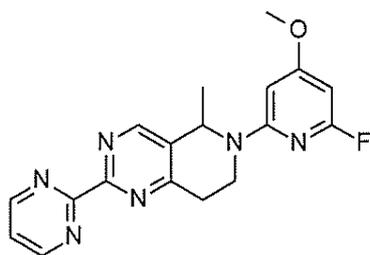
実施例127、実施例128、及び実施例129: 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H -

50

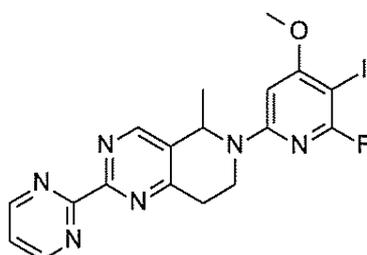
ピリド[4,3-d]ピリミジン、6-(6-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン、及び6-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0844】

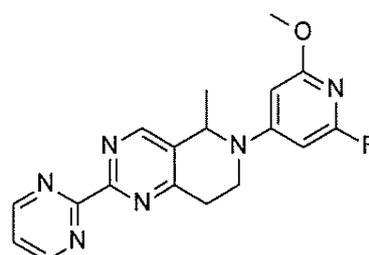
【化254】



実施例 127



実施例 128



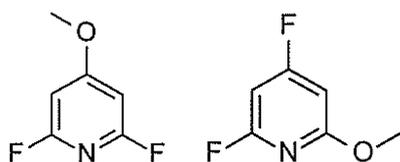
実施例 129

【0845】

工程1: 2,6-ジフルオロ-4-メトキシ-ピリジンと2,4-ジフルオロ-6-メトキシ-ピリジンの製造

【0846】

【化255】



【0847】

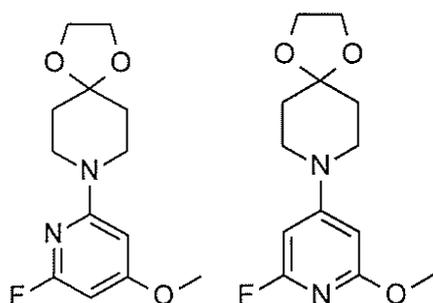
2,4,6-トリフルオロピリジン(100.0g, 0.75モル)のMeOH(1L)中の攪拌溶液へMeONa(81.2g, 1.5モル)を0で加えた。50で48時間攪拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をDCM(2L)で希釈して濾過した。この濾液を塩水(500mL)で洗浄して、有機層を真空で濃縮して、2,6-ジフルオロ-4-メトキシ-ピリジンと2,4-ジフルオロ-6-メトキシ-ピリジンの混合物(86.5g)を無色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【0848】

工程2: 8-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンと8-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0849】

【化256】



10

20

30

40

50

【0850】

1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(110.0g, 0.61モル)のDMF(1L)中の攪拌溶液へ2,6-ジフルオロ-4-メトキシ-ピリジンと2,4-ジフルオロ-6-メトキシ-ピリジンの混合物(93.3g, 0.64モル)と K_2CO_3 (253.9g, 1.84モル)を加えた。90で12時間攪拌した後、生じる混合物をEA(2.5L)で希釈した。有機層を H_2O (1L)と塩水(1L)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して、粗生成物を黄色のオイルとして得た。このオイルをフラッシュカラムによって精製して、8-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンと8-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの混合物(150.0g)を無色のオイルとして得た。

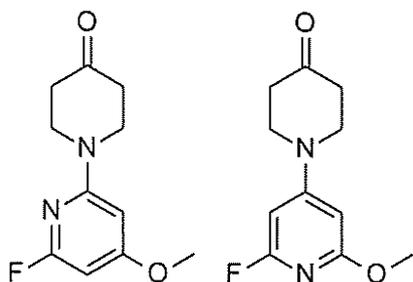
10

【0851】

工程3: 1-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)ピペリジン-4-オンと1-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-ピリジル)ピペリジン-4-オンの製造

【0852】

【化257】



20

【0853】

8-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンと8-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(150.0g, 0.56モル)、ギ酸(750mL)、及び H_2O (750mL)の混合物を90で2時間攪拌した。生じる混合物を真空中で濃縮した。残渣をDCM(1.5L)で希釈し、 H_2O (500mL)と塩水(500mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、1-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)ピペリジン-4-オンと1-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-ピリジル)ピペリジン-4-オン(100.0g)を無色のオイルとして得た。

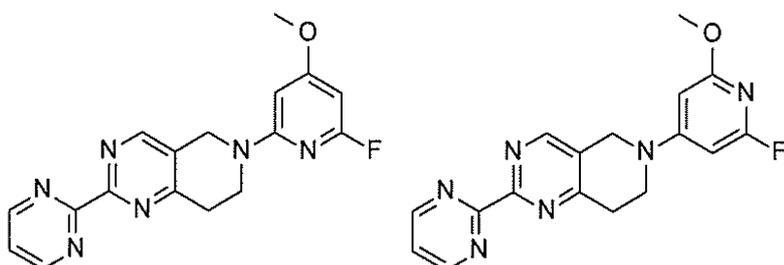
30

【0854】

工程4: 6-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと6-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0855】

【化258】



40

【0856】

50

1 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンと 1 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オン (100.0 g, 0.44 モル) の DMFDMA (1 L) 溶液を攪拌しながら 120 で 4 時間加熱した。冷やした後で、生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を MeOH (1.3 L) に溶かしてから、この溶液へピリミジン - 2 - カルボキシイミドアミド塩酸塩 (88.6 g, 0.56 モル) と K_2CO_3 (160.8 g, 1.16 モル) を加えた。攪拌しながら 80 で 2 時間加熱した後で、生じる反応混合物を DCM (1.5 L) で希釈し、 H_2O (500 mL) と塩水 (500 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンと 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの混合物 (105.0 g) を黄色の固形物として得た。

10

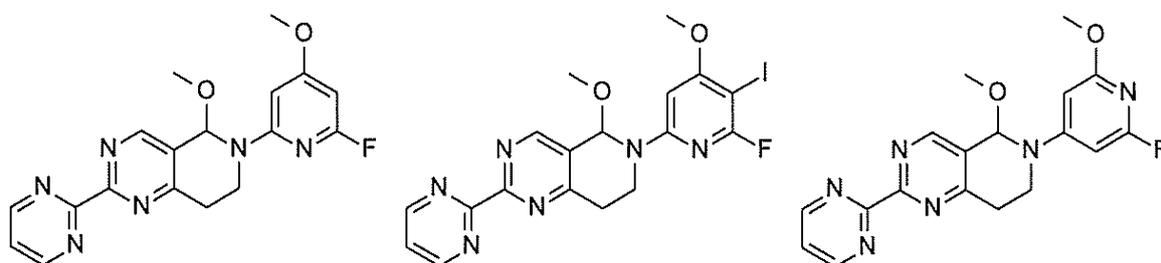
【0857】

工程 5 : 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン、6 - (6 - フルオロ - 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン、及び 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

20

【0858】

【化259】



30

【0859】

THF (300 mL) 及び MeOH (900 mL) 中の 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンと 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの混合物 (210.0 g, 88.7 ミリモル) を -40 へ冷やした。この冷却溶液へ $RuCl_3$ 水和物 (2.0 g, 8.87 ミリモル) に続いて $NaIO_4$ (56.9 g, 266.0 ミリモル) の H_2O (700 mL) 溶液をゆっくり加えた。生じる混合物を -40 で 15 分間攪拌してから 20 まで温めて、20 で 12 時間攪拌した。この反応物を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (4 L) でクエンチして、生じる混合物を濾過した。この濾液を EA (5 L) で 2 回抽出した。有機層を合わせてから、 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 L) と塩水 (2 L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン、6 - (6 - フルオロ - 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン、及び 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの粗製混合物 (42.0 g, 粗製) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

40

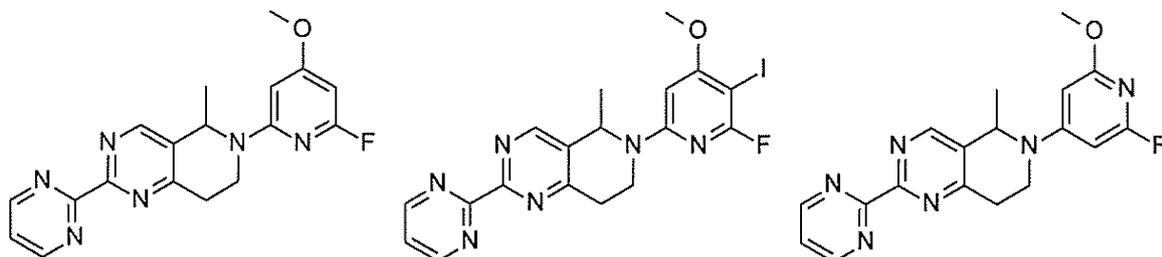
【0860】

50

工程 6 : 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、6 - (6 - フルオロ - 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、及び 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 8 6 1 】

【 化 2 6 0 】



10

【 0 8 6 2 】

6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、6 - (6 - フルオロ - 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、及び 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの混合物 (42.0 g , 114.0 ミリモル) の THF (500 mL) 中の攪拌溶液を - 70 °C へ冷やした。この冷却溶液へ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (48.6 g , 342.0 ミリモル) を加えた。生じる混合物を - 70 °C で 10 分間攪拌した後で、この反応混合物へ MeMgBr の Et_2O 溶液 (114 mL , 342.0 ミリモル) をゆっくり加えた。次いで、この反応混合物を - 20 °C で 1 時間攪拌した。この反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (60 mL) の添加によってクエンチした。生じる混合物を EA (300 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせてから塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (18.1 g) を黄色の固形物として、6 - (6 - フルオロ - 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (21 mg) を淡黄色の固形物として、そして 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (20 mg) を淡黄色の固形物として得た。

20

30

【 0 8 6 3 】

実施例 127 : 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 9.00 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.70 (q, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.41-3.54 (m, 1H), 2.93-3.14 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), MS obsd. (ESI^+) [($\text{M}+\text{H}^+$)] : 353.

40

【 0 8 6 4 】

実施例 128 : 6 - (6 - フルオロ - 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 9.04 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.71 (d, 1H), 4.32-4.46 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.23-3.34 (m, 2H), 1.60 (d, 3H), MS obsd. (ESI^+) [($\text{M}+\text{H}^+$)] : 479.

50

【 0 8 6 5 】

実施例 1 2 9 : 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 9.04 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.10 (d, 1H), 3.92-4.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.51-3.63 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), MS obsd. (ESI^+) [(M+H⁺)]: 353.

【 0 8 6 6 】

実施例 1 3 0 と実施例 1 3 1 : (-) - 6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと (-) - 6 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

(-) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 3 0 mg , 3 7 0 マイクロモル) をアセトニトリル (5 mL) に溶かして、N - クロロスクシンイミド (5 9 . 3 mg , 4 4 4 マイクロモル) を攪拌しながら加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。生じる混合物を分取用 H P L C によって精製して、(-) - 6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 mg) を淡黄色の固形物として、そして (-) - 6 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 mg) を淡黄色の固形物として得た。

【 0 8 6 7 】

実施例 1 3 0 : (-) - 6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.40 (d, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.98-5.09 (m, 1H), 6.58-6.70 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.05 (d, 2H), MS obsd. (ESI^+) [(M+H⁺): 3 8 6 [a] $_{\text{D}}^{20} = - 7 . 2 ^\circ$ (0 . 2 5 g / 1 0 0 mL , MeOH) ;

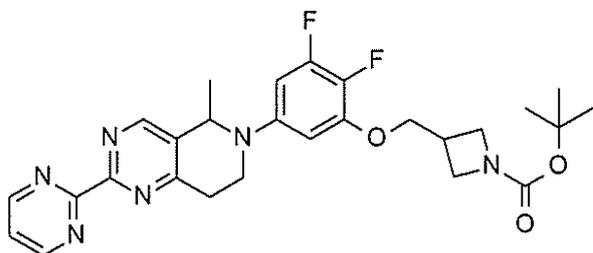
実施例 1 3 1 : (-) - 6 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.38 (d, 3H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.28-3.45 (m, 2H), 3.69 (ddd, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.90 (s, 4H), 4.95-5.11 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.05 (d, 2H), MS obsd. (ESI^+) [(M+H⁺): 386, [a] $_{\text{D}}^{20} = - 1 . 5 ^\circ$ (0 . 2 6 5 g / 1 0 0 mL , MeOH) 。

【 0 8 6 8 】

実施例 1 3 2 : 3 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【 0 8 6 9 】

【 化 2 6 1 】

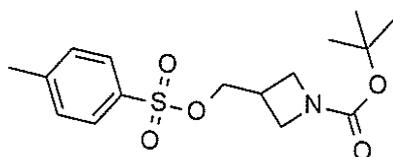


【0870】

工程1：3-(p-トリルスルホニルオキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

【0871】

【化262】



10

【0872】

3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(520 mg, 2.78ミリモル)のDCM(20 mL)溶液へ塩化トシル(529 mg, 2.78ミリモル)とトリエチルアミン(363 mg, 0.5 mL, 3.59ミリモル)を加えた。室温で一晩撹拌した後で、生じる反応混合物を真空で濃縮して粗製の3-(p-トリルスルホニルオキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(950 mg)を白色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

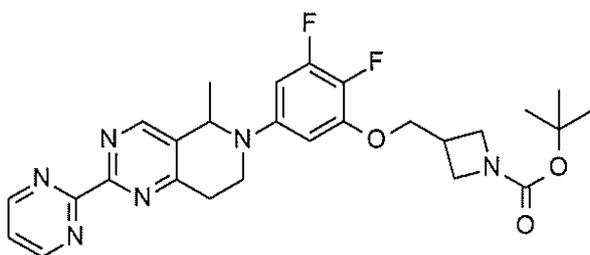
【0873】

工程2：3-[[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]メチル]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

20

【0874】

【化263】



30

【0875】

2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール(989 mg, 2.78ミリモル)、3-(p-トリルスルホニルオキシメチル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(950 mg, 2.78ミリモル)、及び炭酸カリウム(385 mg, 2.78ミリモル)のN-メチル-2-ピロリジノン(20 mL)中の混合物を撹拌しながら70℃で一晩加熱した。生じる混合物を分取用HPLCによって精製して、3-[[2,3-ジフルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシ]メチル]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(15 mg)を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.43-1.50 (m, 12H), 2.96-3.08 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.99 (d, 1H), 6.36-6.48 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.06 (d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 525.

40

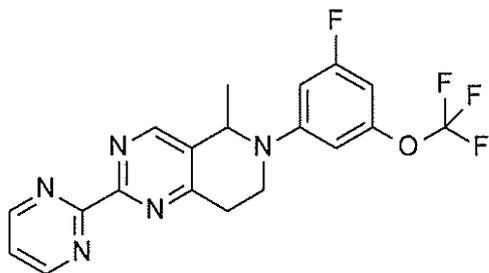
【0876】

実施例133：6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0877】

50

【化264】



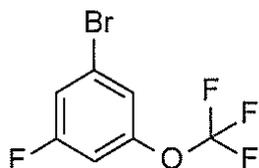
【0878】

工程1：1-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンの製造

10

【0879】

【化265】



【0880】

3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン(4.0g, 20.5ミリモル)の H_2SO_4 (90mL, 30%)中の混合物を0℃へ冷やして、この冷却混合物へ $NaNO_2$ (2.83g, 41.0ミリモル)を加えた。0℃で0.5時間攪拌した後で、生じる反応混合物を $CuBr$ (5.86g, 41.0ミリモル)と $CuBr_2$ (9.14g, 41.0ミリモル)の HBr (50mL)溶液へ加えた。次いで、生じる混合物を10℃で16時間攪拌し、EA(200mL)で希釈し、水(50mL)と塩水(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して粗製の1-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(2.9g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

20

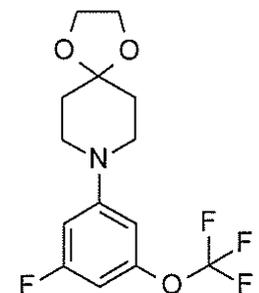
【0881】

工程2：8-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

30

【0882】

【化266】



40

【0883】

1-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(2.9g, 16.2ミリモル)、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(4.24g, 16.4ミリモル)、 $t-BuONa$ (3.89g, 40.5ミリモル)、 $Ruphos$ (120mg)、及び Pd_2dba_3 (80mg)のジオキササン(50mL)中の混合物を脱気して、窒素下に攪拌しながら100℃で16時間加熱した。この混合物を真空中で濃縮して、残渣をEA(200mL)で希釈した。生じる溶液を水(50mL)と塩水(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカ

50

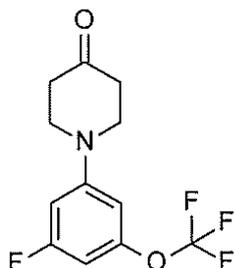
ラムによって精製して、8-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.6g)を黄色のオイルとして得た。

【0884】

工程3: 1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オンの製造

【0885】

【化267】



10

【0886】

ギ酸(15mL)及びH₂O(15mL)中の8-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.6g, 5.0モル)の混合物を攪拌しながら90で2時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をDCM(100mL)で希釈し、水(30mL)と塩水(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン(930mg)を黄色のオイルとして得た。

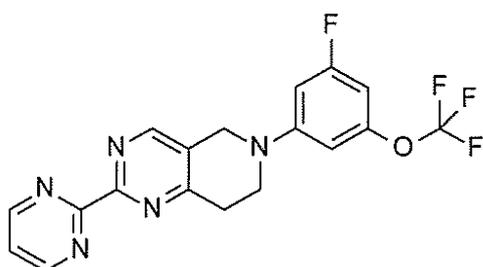
20

【0887】

工程4: 6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0888】

【化268】



30

【0889】

1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン(830mg, 3.00ミリモル)とDMFDMA(10mL)の混合物を攪拌しながら100で4時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をMeOH(10mL)に溶かして、この溶液へ2-アミジノピリミジン塩酸塩(500mg, 3.15ミリモル)とK₂CO₃(911mg, 6.6ミリモル)を加えた。生じる混合物を攪拌しながら60で2時間加熱してから、真空で濃縮した。残渣をDCM(100mL)で希釈し、H₂O(30mL)と塩水(30mL)で洗浄してから、Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(800mg)を淡黄色の固形物として得た。

40

【0890】

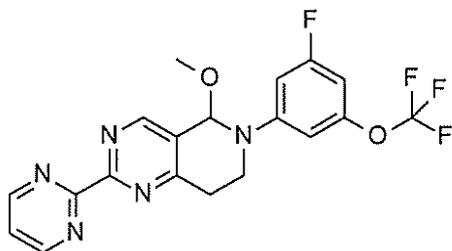
工程5: 6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキ

50

シ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 8 9 1 】

【 化 2 6 9 】



10

【 0 8 9 2 】

DCM (1 6 m L) 及び MeOH (4 m L) 中の 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 0 m g , 0 . 5 1 1 ミリモル) の溶液を - 5 0 ℃ へ冷やした。この冷却溶液へ RuCl₃ 水和物 (3 4 m g , 0 . 1 5 3 ミリモル) に続いて NaIO₄ (3 2 8 m g , 1 . 5 3 3 ミリモル) の H₂O (4 m L) 溶液をゆっくり加えた。生じる混合物を 1 5 分間攪拌してから、攪拌しながら 1 5 ℃ まで 1 6 時間温めた。この反応物を飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (2 0 m L) でクエンチして、生じる混合物を濾過した。この濾液を DCM (5 0 m L) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 9 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

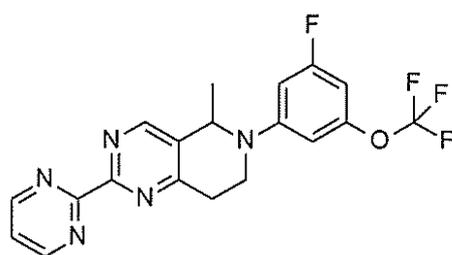
20

【 0 8 9 3 】

工程 6 : 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 8 9 4 】

【 化 2 7 0 】



30

【 0 8 9 5 】

6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (粗製の 1 9 0 m g , 0 . 5 1 1 ミリモル) の THF (3 m L) 溶液を - 7 0 ℃ へ冷やした。この冷却溶液へ BF₃ · Et₂O (1 4 5 m g , 1 . 0 2 ミリモル) と MeMgBr (0 . 5 m L , 1 . 5 3 ミリモル) を連続的に加えた。次いで、この反応混合物を 0 ℃ まで温めて、1 時間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (1 0 0 m L) でクエンチして、生じる混合物を EA (1 0 0 m L) で抽出した。有機層を塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4

40

50

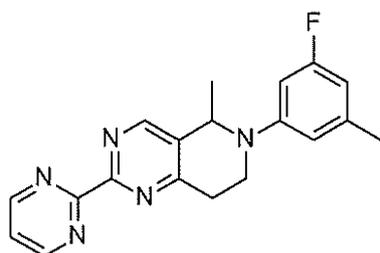
6 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.00 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.03 (q, 1H), 3.57-3.73 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 1H), 1.39 (d, 3H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 406.

【0896】

実施例134: 6-(3-フルオロ-5-メチル-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0897】

【化271】



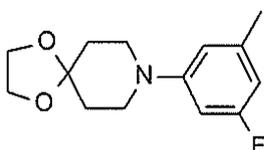
10

【0898】

工程1: 8-(3-フルオロ-5-メチル-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0899】

【化272】



20

【0900】

1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(4.0g, 22.3ミリモル)、1-ブromo-3-フルオロ-5-メチルベンゼン(5.05g, 26.7ミリモル)、Pd₂(dba)₃(408mg, 445マイクロモル)、Ruphos(416mg, 891マイクロモル)、及びCs₂CO₃(18.1g, 55.7ミリモル)のトルエン(50mL)中の混合物を攪拌しながら120℃で15時間加熱した。生じる反応混合物をセライトに通して濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、8-(3-フルオロ-5-メチル-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(5.0g)を黄色のオイルとして得た。

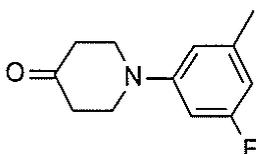
30

【0901】

工程2: 1-(3-フルオロ-5-メチル-フェニル)ピペリジン-4-オンの製造

【0902】

【化273】



40

【0903】

8-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(5.0g, 19.9ミリモル)、ギ酸(36mL)、及び水(36mL)の混合物を攪拌しながら90℃で10時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液で希釈して、EA(100mL)で3回抽出した。合わせた

50

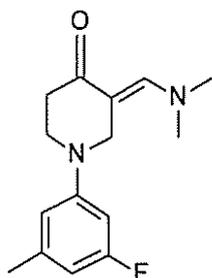
有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、1 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4.0 g) を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0904】

工程3：(3E) - 3 - (ジメチルアミノメチレン) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0905】

【化274】



10

【0906】

1 - (3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 g, 19.3 ミリモル) と DMF/DMA (11.5 g, 96.5 ミリモル) の DMF (10 mL) 中の混合物を攪拌しながら 90 で 2 時間加熱した。この反応混合物を H_2O (20 mL) へ注いで、生じる混合物を DCM (30 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、粗製の (3E) - 3 - (ジメチルアミノメチレン) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4.5 g) を得て、これをさらに精製せずに次の反応工程に使用した。

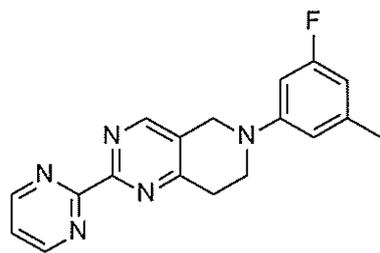
20

【0907】

工程4：6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【0908】

【化275】



30

【0909】

(3E) - 3 - (ジメチルアミノメチレン) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4.5 g, 17.2 ミリモル)、ピリミジン - 2 - カルボキシイミドアミド塩酸塩 (4.08 g, 25.7 ミリモル)、及び K_2CO_3 (7.11 g, 51.5 ミリモル) のエタノール (50 mL) 中の混合物を攪拌しながら 90 で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (1.7 g) を茶褐色のオイルとして得た。

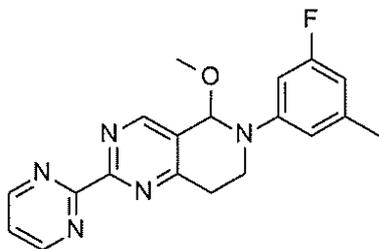
40

【0910】

工程5：6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【0911】

【化276】



【0912】

DCM (40 mL) 及び MeOH (10 mL) 中の 6-(3-フルオロ-5-メチル-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (400 mg, 1.24 ミリモル) の冷却溶液へ塩化ルテニウム (III) 水和物 (28.1 mg, 124 マイクロモル) と過ヨウ素酸ナトリウム (532 mg, 2.49 ミリモル) の水 (20 mL) 溶液を -70 で連続的に加えた。生じる混合物を -70 で5分間攪拌した。冷却浴を外して、この反応混合物をそのまま室温へ温めて室温で2時間攪拌した。この反応物を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液でクエンチして、生じる混合物を EA (50 mL) で2回抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、粗製の 6-(3-フルオロ-5-メチル-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (300 mg) を黒色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の反応工程に使用した。

10

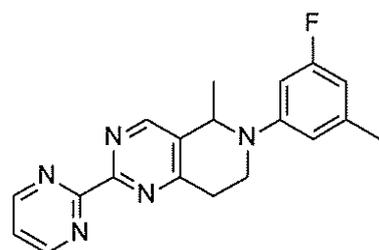
20

【0913】

工程6: 6-(3-フルオロ-5-メチル-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0914】

【化277】



30

【0915】

6-(3-フルオロ-5-メチル-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (300 mg, 854 マイクロモル) の THF (10 mL) 溶液へ (ジエチルオキソニオ)トリフルオロホウ酸塩 (242 mg, 1.71 ミリモル) を -70 で加えた。この反応混合物を -70 で15分間攪拌した。次いで、この反応混合物へ臭化メチルマグネシウムの Et₂O 溶液 (3.4 mL, 3.4 ミリモル) を -70 で加えた。生じる混合物を -70 で2時間攪拌した。次いで、この反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチして、生じる反応混合物を CH₂Cl₂ 及びメタノールの混合物 (10 mL, v/v = 4/1) で2回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6-(3-フルオロ-5-メチル-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (26 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 1H), 6.32-6.64 (m, 3H), 4.98-5.20 (m, 1H), 3.76-3.94 (m, 1H), 3.46-3.64 (m, 1H), 3.18-3.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (d, 3H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 336.

40

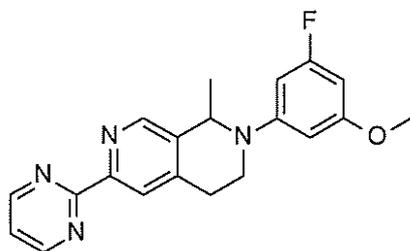
【0916】

50

実施例 135 : 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - 6 - ピ
リミジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン

【 0 9 1 7 】

【 化 2 7 8 】



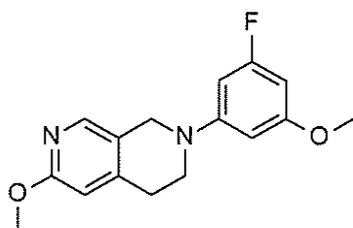
10

【 0 9 1 8 】

工程 1 : 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジ
ヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジンの製造

【 0 9 1 9 】

【 化 2 7 9 】



20

【 0 9 2 0 】

6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 7 - ナフチリジン (1 . 5 g , 9
. 1 4 ミリモル) 、 3 - ブロモ - 5 - フルオロアニソール (1 . 8 8 g , 9 . 2 4 ミリモ
ル) 、 tert - BuONa (2 . 1 9 g , 2 2 . 8 5 ミリモル) 、 Ruphos (2 2
0 mg) 、 及び Pd₂dba₃ (2 0 0 mg) のジオキサン (2 0 mL) 中の混合物を脱
気し、窒素下に攪拌しながら 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。生じる混合物を濾過した。こ
の濾液を DCM (1 0 0 mL) で希釈し、水 (3 0 mL) と塩水 (3 0 mL) で洗浄し、
Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムによって精製して、2 - (3 -
フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7
- ナフチリジン (1 . 2 g) を淡黄色の固形物として得た。

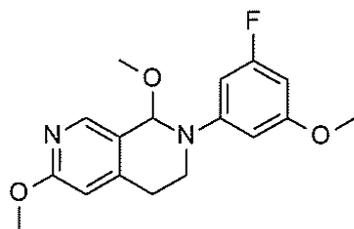
30

【 0 9 2 1 】

工程 2 : 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 6 - ジメトキシ - 3 ,
4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジンの製造

【 0 9 2 2 】

【 化 2 8 0 】



40

【 0 9 2 3 】

THF (7 . 5 mL) 及び MeOH (2 . 5 mL) 中の 2 - (3 - フルオロ - 5 - メト
キシ - フェニル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン (1
. 0 g , 3 . 4 7 ミリモル) の溶液を - 5 0 へ冷やした。この冷却溶液へ RuCl₃ ·
H₂O (2 4 mg , 0 . 1 0 4 ミリモル) と NaIO₄ (1 . 4 8 g , 6 . 9 4 ミリモル

50

の H_2O (15 mL) 溶液を連続的に加えた。生じる混合物を -50 で15分間攪拌してから 15 まで温めて、さらに3時間攪拌した。この反応物を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (50 mL) でクエンチして濾過した。この濾液をEA (50 mL) で2回抽出した。有機層を合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の2-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1,6-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジン (900 mg) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

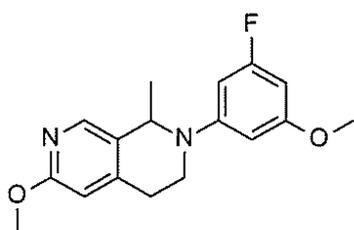
【0924】

工程3：2-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-6-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジンの製造

10

【0925】

【化281】



【0926】

-70 へ冷やした、粗製の2-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1,6-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジン (粗製の900 mg, 3.47ミリモル) のTHF (15 mL) 溶液へ $BF_3 \cdot Et_2O$ (990 mg, 6.94ミリモル) と $MeMgBr$ (3.5 mL, 10.4ミリモル) を連続的に加えた。次いでこの反応混合物を 0 まで温めて1時間攪拌した。次いでこの反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチして、生じる混合物をEA (100 mL) で2回抽出した。有機層を合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムによって精製して、2-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-6-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジン (300 mg) を黄色の固形物として得た。

20

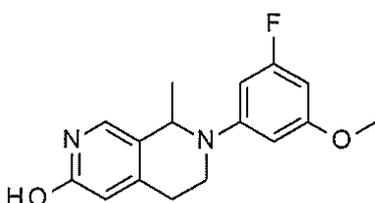
30

【0927】

工程4：7-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-オール

【0928】

【化282】



40

【0929】

2-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-6-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジン (300 mg, 0.993ミリモル) のAcOH (10 mL) 溶液へHBr (0.5 mL) を加えた。生じる混合物を攪拌しながら 70 で16時間加熱してから、真空で濃縮した。残渣をEA (50 mL) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の7-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-オール (250 mg) を黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

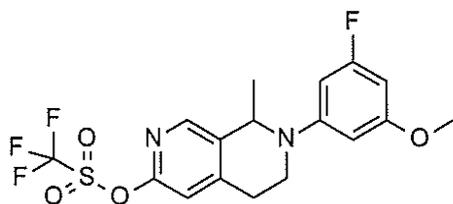
50

【0930】

工程5：トリフルオロメタンスルホン酸 [7-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-イル] の製造

【0931】

【化283】



10

【0932】

7-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-オール (8 mg, 0.028ミリモル) のピリジン (0.1 mL) 溶液へ Tf₂O (39 mg, 0.14ミリモル) を 0 で加えた。次いで、この混合物を 15 で 16時間攪拌して、真空で濃縮した。残渣を EA (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 TLC によって精製して、トリフルオロメタンスルホン酸 [7-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-イル] (8 mg) を黄色の固形物として得た。

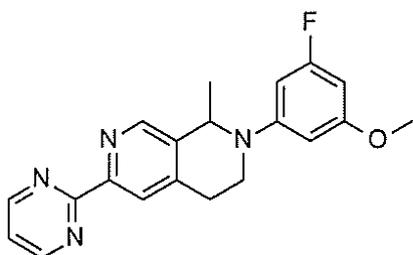
20

【0933】

工程6：2-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1-メチル-6-ピリミジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジンの製造

【0934】

【化284】



30

【0935】

トリフルオロメタンスルホン酸 [7-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-イル] (5 mg, 0.017ミリモル)、2-(トリブチルスタンニル)ピリミジン (10 mg, 0.026)、及び Pd(PPh₃)₄ (1 mg) のジオキサン (0.5 mL) 中の混合物をマイクロ波リアクターにおいて攪拌しながら 130 で 60分間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、2-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1-メチル-6-ピリミジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジン (3.1 mg) をピンク色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 8.95 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.34-6.45 (m, 2H), 6.14 (dt, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.76-3.85 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 1H), 2.98-3.22 (m, 2H), 1.51 (d, 3H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 351.

40

【0936】

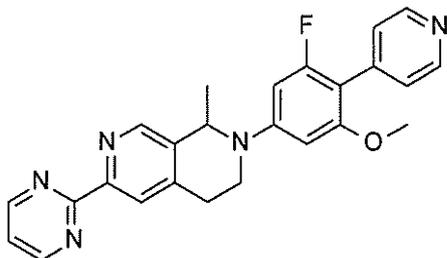
実施例136：2-[3-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-ピリジル)フェニル]-1-メチル-6-ピリミジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリ

50

ジン

【0937】

【化285】



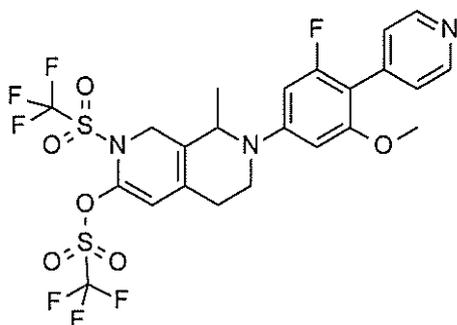
10

【0938】

工程1：トリフルオロメタンスルホン酸 [7 - [3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - ピリジル) フェニル] - 8 - メチル - 2 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 1, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 3 - イル] の製造

【0939】

【化286】



20

【0940】

7 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 8 - メチル - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - 2, 7 - ナフチリジン - 3 - オール (250 mg, 0.868ミリモル) のピリジン (3.0 mL) 溶液へ Tf_2O (1.22 g, 4.34ミリモル) を0 で加えた。25 で16時間攪拌した後で、生じる混合物をEA (100 mL) で希釈し、水 (30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムによって精製して、トリフルオロメタンスルホン酸 [7 - [3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - ピリジル) フェニル] - 8 - メチル - 2 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 1, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 3 - イル] (220 mg) を黄色の固形物として得た。

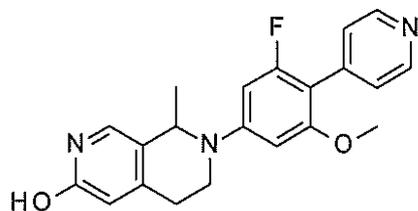
30

【0941】

工程2：7 - [3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - ピリジル) フェニル] - 8 - メチル - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - 2, 7 - ナフチリジン - 3 - オールの製造

【0942】

【化287】



40

【0943】

トリフルオロメタンスルホン酸 [7 - [3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - ピリ

50

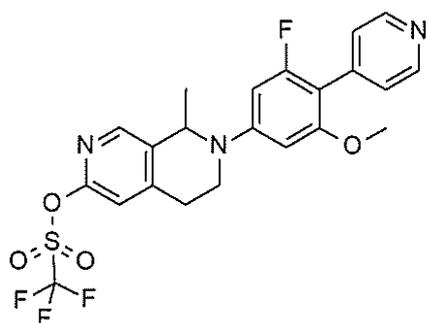
ジル)フェニル]-8-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニル)-1,5,6,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-3-イル](220mg, 0.348ミリモル)のDMSO(4mL)溶液へtert-BuOK(112mg, 1.046ミリモル)を加えた。生じる混合物を25℃で30分間攪拌してからEA(100mL)で希釈して、水(30mL)と塩水(30mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、7-[3-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-ピリジル)フェニル]-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-オール(90mg)を黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【0944】

工程3：トリフルオロメタンスルホン酸[7-[3-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-ピリジル)フェニル]-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-イル]の製造

【0945】

【化288】



【0946】

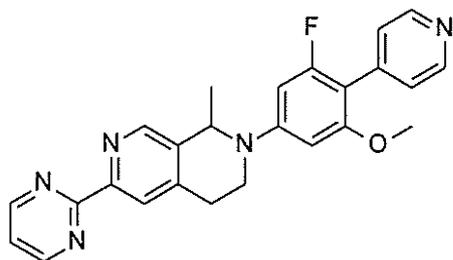
7-[3-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-ピリジル)フェニル]-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-オール(80mg, 0.219ミリモル)とEt₃N(66mg, 0.657ミリモル)のDCM(1mL)溶液へPhNTf₂(117mg, 0.329ミリモル)を0℃で加えた。25℃で16時間攪拌した後で、生じる混合物をDCM(100mL)で希釈し、水(30mL)と塩水(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用TLCによって精製して、トリフルオロメタンスルホン酸[7-[3-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-ピリジル)フェニル]-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-イル](70mg)を黄色の固形物として得た。

【0947】

工程4：2-[3-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-ピリジル)フェニル]-1-メチル-6-ピリミジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジンの製造

【0948】

【化289】



【0949】

トリフルオロメタンスルホン酸[7-[3-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-ピリジル)フェニル]-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-

イル] (70 mg, 0.141ミリモル)、2-(トリブチルスタンニル)ピリミジン(78 mg, 0.211)、及びPd(PPh₃)₄(4 mg)のジオキサン(1 mL)中の混合物をマイクロ波リアクターにおいて攪拌しながら130 で1時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、2-[3-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-ピリジル)フェニル]-1-メチル-6-ピリミジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジン(10.4 mg, 収率: 17.3%)を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.93 (d, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.34 (t, 1H), 6.35-6.42 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (q, 1H), 3.74-3.93 (m, 4H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.01-3.22 (m, 2H), 1.59 (d, 3H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 428.

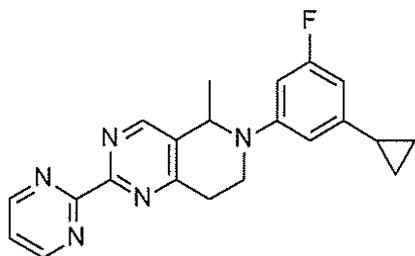
10

【0950】

実施例137: 6-(3-シクロプロピル-5-フルオロ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0951】

【化290】



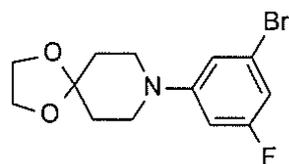
20

【0952】

工程1: 8-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0953】

【化291】



30

【0954】

1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(8 g, 44.5ミリモル)、1,3-ジブロモ-5-フルオロベンゼン(13.6 g, 53.4ミリモル)、CuI(1.7 g, 8.91ミリモル)、L-プロリン(5.13 g, 44.5ミリモル)、及びK₂CO₃(18.5 g, 134ミリモル)のDMF(50 mL)中の混合物を攪拌しながら90 で15時間加熱した。生じる反応混合物をセライトに通して濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、8-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(5.3 g)を黄色のオイルとして得た。

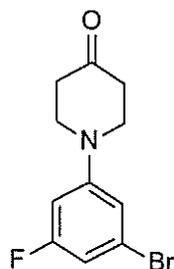
40

【0955】

工程2: 1-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェニル)ピペリジン-4-オンの製造

【0956】

【化292】



【0957】

8 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 . 3 g , 1 6 . 8 ミリモル)、ギ酸 (3 6 m L)、及び水 (3 6 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 ° で 1 0 時間加熱した。次いで、この混合物を真空で濃縮した。残渣を飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈して、EA (1 0 0 m L) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 g) を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

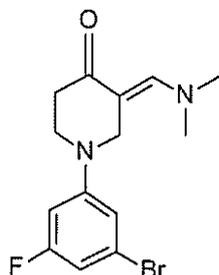
【0958】

工程 3 : (3 E) - 1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 3 - (ジメチルアミノメチレン) ピペリジン - 4 - オンの製造

20

【0959】

【化293】



30

【0960】

1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 g , 1 4 . 7 ミリモル) と DMFDMA (8 . 7 6 g , 7 3 . 5 ミリモル) の DMF (1 0 m L) 中の混合物を撹拌しながら 9 0 ° で 2 時間加熱した。この反応混合物を H_2O (2 0 m L) へ注いで、DCM (3 0 m L) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、粗製の (3 E) - 1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 3 - (ジメチルアミノメチレン) ピペリジン - 4 - オン (4 . 5 g) を得て、これをさらに精製せずに次の反応工程へ使用した。

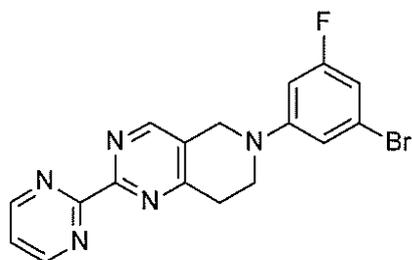
【0961】

工程 4 : 6 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

40

【0962】

【化294】



【0963】

10

(3E)-1-(3-ブromo-5-フルオロ-フェニル)-3-(ジメチルアミノメチレン)ピペリジン-4-オン(4.5g, 13.8ミリモル)、ピリミジン-2-カルボキシミドアミド塩酸塩(2.62g, 16.5ミリモル)、及び K_2CO_3 (5.7g, 41.3ミリモル)のエタノール(50mL)中の混合物を攪拌しながら90で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、粗製の6-(3-ブromo-5-フルオロ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(4g)を茶褐色のオイルとして得た。

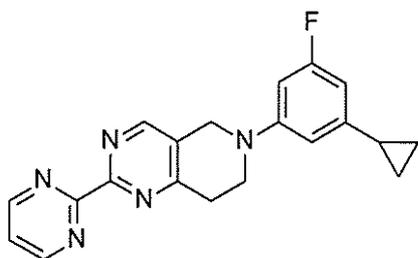
【0964】

工程5: 6-(3-シクロプロピル-5-フルオロ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

20

【0965】

【化295】



30

【0966】

トルエン(15mL)及び H_2O (1mL)中の6-(3-ブromo-5-フルオロ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(1.5g, 3.88ミリモル)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-二塩化パラジウム(II)ジクロロメタン錯体(63.4mg, 77.7マイクロモル)、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム(862mg, 5.83ミリモル)、及び K_2CO_3 (1.61g, 11.7ミリモル)の混合物を攪拌しながら90で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6-(3-シクロプロピル-5-フルオロ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(100mg)を茶褐色のオイルとして得た。

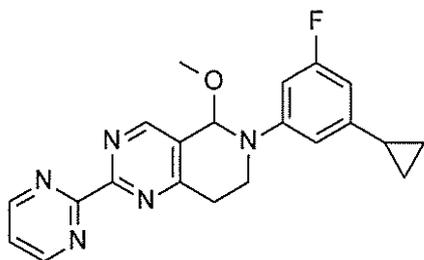
40

【0967】

工程6: 6-(3-シクロプロピル-5-フルオロ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0968】

【化296】



【0969】

10

THF (4 mL) 及び MeOH (4 mL) 中の 6-(3-シクロプロピル-5-フルオロ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (100 mg, 288 マイクロモル) の溶液へ塩化ルテニウム (III) 水和物 (6.49 mg, 28.8 マイクロモル) と NaIO₄ (246 mg, 1.15 ミリモル) の水 (8 mL) 溶液を -70 で連続的に加えた。生じる混合物を室温で1時間攪拌して、この反応物を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液の添加によってクエンチした。次いで、生じる混合物を EA (20 mL) で2回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、粗生成物 (80 mg) を茶褐色のフォームとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

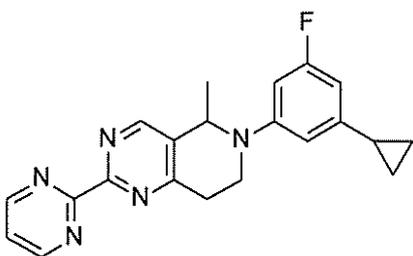
【0970】

20

工程7: 6-(3-シクロプロピル-5-フルオロ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0971】

【化297】



30

【0972】

6-(3-シクロプロピル-5-フルオロ-フェニル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (80 mg, 212 マイクロモル) の THF (10 mL) 溶液へ (ジエチルオキシニオ) トリフルオロホウ酸塩 (181 mg, 1.27 ミリモル) を -70 で加えた。この反応混合物を -70 で15分間攪拌した。次いで、この反応混合物へ臭化メチルマグネシウムの Et₂O 溶液 (1.3 mL, 1.3 ミリモル) を -70 で加えた。生じる混合物を -70 で2時間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液の添加によってクエンチして、生じる混合物を CH₂Cl₂ 及びメタノールの混合物 (v/v = 4:1, 10 mL) で2回抽出した。次いで、有機層を合わせ、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6-(3-シクロプロピル-5-フルオロ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (2.3 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.06 (br. s, 2H), 8.83 (br. s., 1H), 7.48 (t, 1H), 6.44-6.63 (m, 2H), 6.25 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 3.79-3.95 (m, 1H), 3.48-3.62 (m, 1H), 3.21-3.38 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.00 (dd, 2H), 0.72 (dd, 2H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 362.

40

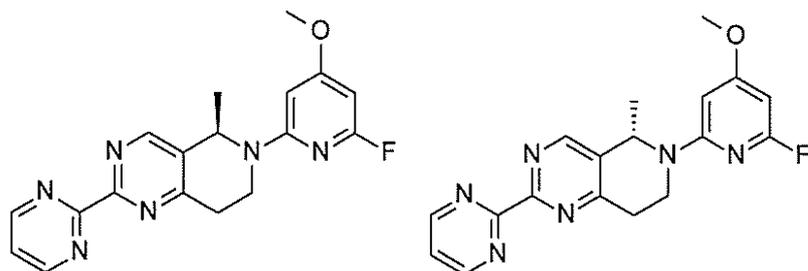
【0973】

50

実施例 138 と実施例 139 : (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン と (+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 9 7 4 】

【 化 2 9 8 】



10

【 0 9 7 5 】

6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 0 m g , 8 5 1 マイクロモル、実施例 1 2 7) を S F C によってキラル分割して、(-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 3 4 m g) を薄黄色の固形物として、そして (+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 3 1 m g) を薄黄色の固形物として得た。

20

【 0 9 7 6 】

実施例 138 : (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.59 (d, 3H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 1H), 4.35-4.47 (m, 1H), 5.63-5.76 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.78-8.91 (m, 1H), 8.99-9.11 (m, 2H). MS obsd (ESI) [(M + H) $^+$] : 353. [α] $^20_D = - 1 1 7 . 2 ^\circ$ (0 . 0 6 1 4 g / 1 0 0 m L , MeOH).

30

【 0 9 7 7 】

実施例 139 : (+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.59 (d, 3H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 1H), 4.35-4.47 (m, 1H), 5.64-5.74 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.79-8.89 (m, 1H), 9.05 (d, 2H). MS obsd (ESI) [(M + H) $^+$] : 353.

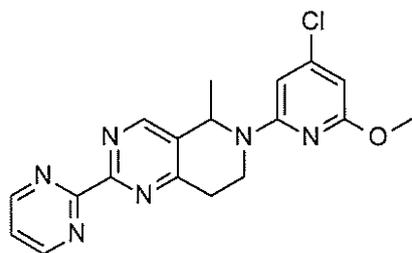
【 0 9 7 8 】

実施例 140 : 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

40

【 0 9 7 9 】

【化299】

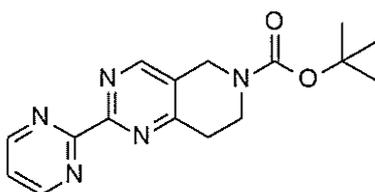


【0980】

工程1：2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチルの製造

【0981】

【化300】



【0982】

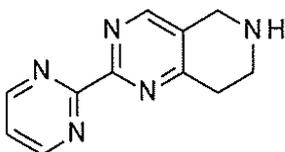
N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン(100.0g, 0.50モル)のDMFDMA(299.0g, 2.5モル)溶液を窒素下に攪拌しながら120で4時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮した。残渣をMeOH(2.0L)に溶かして、この溶液へ2-アミジノピリミジン塩酸塩(87.8g, 0.55モル)と K_2CO_3 (173.9g, 1.26モル)を連続的に加えた。生じる混合物を攪拌しながら70で3時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をDCM(2.0L)で希釈し、 H_2O (500mL)と塩水(300mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(47.7g)を黄色の固形物として得た。

【0983】

工程2：2-ピリミジン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0984】

【化301】



【0985】

2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(47.7g, 0.15モル)のMeOH(500mL)中の攪拌溶液へHClのMeOH溶液(190mL, 4.0M)をゆっくり加えて、この反応混合物を15で16時間攪拌した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣をMeOH(1.0L)で希釈した。生じる混合物へ塩基性樹脂(500g, AMBERLYST(R) A21)を少量ずつ加えた。生じる混合物を15でpH>7まで攪拌してから、濾過した。得られた固形物をDCM及びMeOHの混合物(1200mL, v/v=1:1)で

10

20

30

40

50

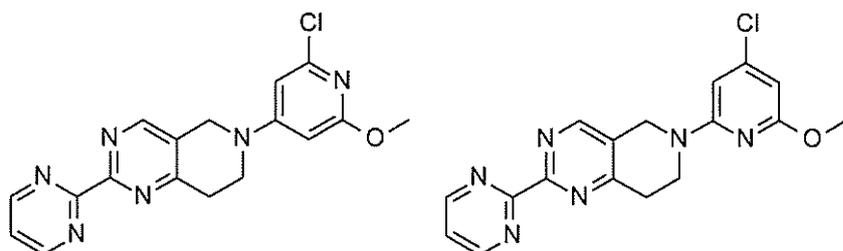
洗淨した。集めた濾液を真空で濃縮して、2 - ピリミジン - 2 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン (39.0 g, 等しい同等物) を黄色の固形物として得た。

【 0986 】

工程 3 : 6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンと 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【 0987 】

【 化 302 】



【 0988 】

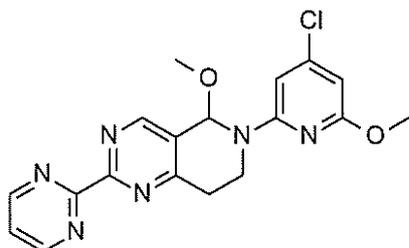
2 - ピリミジン - 2 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン (5.6 g, 0.03 モル)、2, 4 - ジクロロ - 6 - メトキシピリジン (6.7 g, 0.03 モル)、及び K_2CO_3 (13.0 g, 0.094 モル) の NMP (100 mL) 中の混合物を窒素下に攪拌しながら 130 で 12 時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして、 H_2O (100 mL) で希釈した。生じる混合物を DCM (200 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、塩水 (50 mL) で洗淨し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーと分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (1.2 g) を白色の固形物として、そして 6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (450 mg) を黄色の固形物として得た。

【 0989 】

工程 4 : 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【 0990 】

【 化 303 】



【 0991 】

- 70 へ冷やした、THF (4 mL) 及び MeOH (4 mL) 中の 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (400 mg, 1.13 ミリモル) の溶液へ $RuCl_3 \cdot H_2O$ (25 mg, 0.11 ミリモル) と $NaIO_4$ (723 mg, 3.38 ミリモル) の H_2O (7 mL) 溶液を連続的に加えた。生じる混合物を - 70 で 15 分間攪拌してから 25 まで温めて、25 で 6 時間攪拌した。この反応物を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (20 mL) でクエンチした。生じる混合物を濾過した。この濾液を EA (20 mL

10

20

30

40

50

)で3回抽出した。有機層を合わせ、塩水(30 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、6-(4-クロロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(140 mg, 粗製)を黒色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

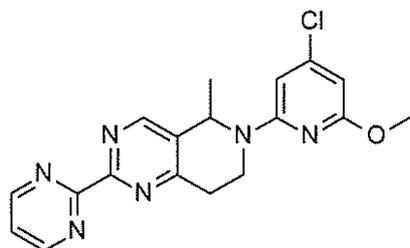
【0992】

工程5: 6-(4-クロロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0993】

【化304】

10



【0994】

-60℃へ冷やした、6-(4-クロロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(140 mg, 0.36ミリモル)のTHF(3 mL)中の攪拌溶液へ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (155 mg, 1.09ミリモル)と MeMgBr (0.4 mL, 1.09ミリモル)を連続的に、そしてゆっくり加えた。この反応混合物を-30℃まで温めて、-30℃で0.5時間攪拌した。この反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液(3 mL)でクエンチして、生じる混合物をEA(10 mL)で3回抽出した。有機層を合わせ、塩水(10 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(4-クロロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(8 mg)を黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 9.00-9.06 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 6.42-6.49 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.76 (q, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

20

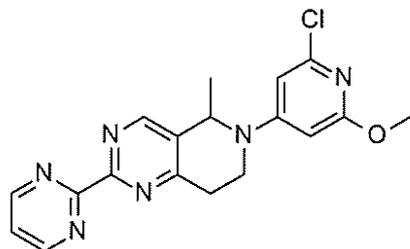
30

【0995】

実施例141: 6-(2-クロロ-6-メトキシ-4-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0996】

【化305】



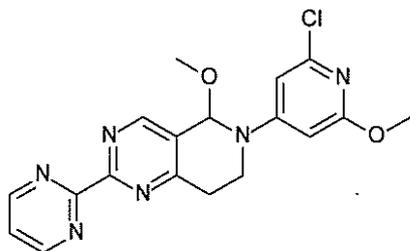
40

【0997】

工程1: 6-(2-クロロ-6-メトキシ-4-ピリジル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0998】

【化306】



【0999】

- 70 ℃へ冷やした、THF (3 mL) 及び MeOH (3 mL) 中の 6 - (2 - クロロ
 - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H
 - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (150 mg , 0 . 42 ミリモル) の溶液へ RuCl
 3 水和物 (10 mg , 0 . 042 ミリモル) と NaIO₄ (271 mg) の H₂O (3 mL)
 溶液を連続的に、そしてゆっくり加えた。生じる混合物を - 70 ℃ で 15 分間攪拌し
 てから室温まで温めて、室温で 6 時間攪拌した。この反応物を飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (20 mL)
 でクエンチして、この混合物を濾過した。この濾液を EA (20 mL) で 3 回
 抽出した。有機層を合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて
 真空で濃縮して、6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2
 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (74 mg , 粗製) を
 黒色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

10

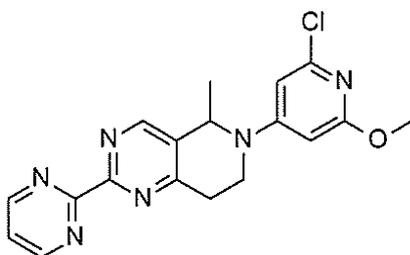
20

【1000】

工程 2 : 6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミ
 ジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【1001】

【化307】



30

【1002】

- 60 ℃へ冷やした、6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メトキ
 シ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミ
 ジン (74 mg , 0 . 19 ミリモル) の THF (1 mL) 中の攪拌溶液へ BF₃ · Et₂
 O (82 mg , 0 . 58 ミリモル) と MeMgBr の Et₂O 溶液 (0 . 2 mL , 0 . 5
 8 ミリモル) を連続的に、そしてゆっくり加えた。この反応混合物を - 20 ℃
 まで温めて、0 . 5 時間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (2 mL) でクエンチして、
 EA (10 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄
 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 -
 (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル
 - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (7 mg) を白色の固形物
 として得た。¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) : 8.99-9.09 (m , 2H) , 8.88 (s , 1H) ,
 7.65 (t , 1H) , 6.70 (d , 1H) , 6.23 (d , 1H) , 5.36 (q , 1H) , 4.13 (dt , 1H) , 3.85 (s ,
 3H) , 3.52-3.64 (m , 1H) , 3.14- 3.23 (m , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 369.

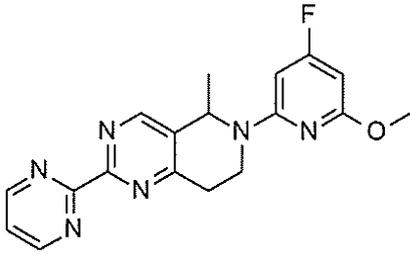
40

【1003】

実施例 142 : 6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2

50

- ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン
 【 1 0 0 4 】
 【 化 3 0 8 】



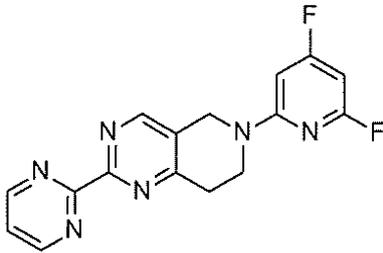
10

【 1 0 0 5 】

工程 1 : 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 1 0 0 6 】

【 化 3 0 9 】



20

【 1 0 0 7 】

2, 4, 6 - トリフルオロピリジン (1 . 5 g , 1 1 . 4 ミリモル) のトルエン (2 1 mL) 溶液へ K_2CO_3 (3 . 3 g , 2 2 . 5 ミリモル) と 2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 . 3 g , 1 4 . 7 ミリモル) を加えた。次いで、この反応容器を密閉して、マイクロ波リアクターにおいて 1 2 0 °C で 1 時間加熱した。生じる混合物を室温へ冷やし、EA (5 0 mL) で希釈して塩水 (5 0 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (0 . 3 g) を黄色の固形物として得た。

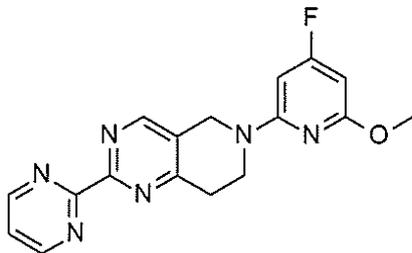
30

【 1 0 0 8 】

工程 2 : 6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 1 0 0 9 】

【 化 3 1 0 】



40

【 1 0 1 0 】

6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 . 0 g , 3 ミリモル) の MeOH (

50

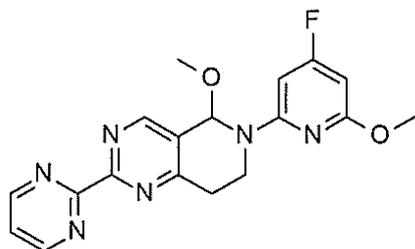
20 mL) 溶液へ用時調製した NaOMe 溶液 (Na (70 mg, 3 ミリモル) を MeOH (20 mL) に溶かすことによって調製する) を加えた。生じる混合物をマイクロ波リアクターにおいて 80 °C で 1 時間攪拌した。この混合物を H₂O (10 mL) でクエンチして真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6-(4-フルオロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (0.4 g) を黄色の固形物として得た。

【1011】

工程 3: 6-(4-フルオロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【1012】

【化311】



【1013】

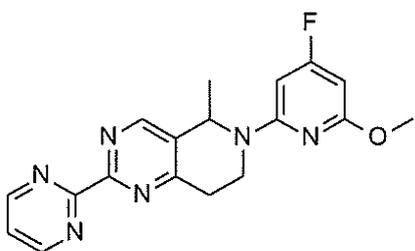
-40 °C へ冷やした、THF (0.8 mL) 及び MeOH (6.4 mL) 中の 6-(4-フルオロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (200 mg, 0.6 ミリモル) の溶液へ RuCl₃ 水和物 (13.2 mg, 0.06 ミリモル) と NaIO₄ (384 mg, 1.8 ミリモル) の H₂O (2.4 mL) 溶液を連続的に、そしてゆっくり加えた。生じる混合物を 15 分間攪拌してから 20 °C まで温めて、20 °C で 6 時間攪拌した。この反応物を飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (30 mL) でクエンチして濾過した。この濾液を EA (50 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 6-(4-フルオロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (150 mg) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【1014】

工程 4: 6-(4-フルオロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【1015】

【化312】



【1016】

-40 °C へ冷やした、6-(4-フルオロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (221 mg, 0.6 ミリモル) の THF (10 mL) 中の攪拌溶液へ BF₃·Et₂O (207 mg, 1.8 ミリモル) と CH₃MgBr の Et₂O 溶液 (0.6 mL, 1.8 ミリモル) を連続的に加えた。次いで、この反応混合物を 0 °C まで温めて、0 °C で 1 時間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) の添加によってクエン

10

20

30

40

50

チして、生じる混合物をEA (50 mL) で2回抽出した。合わせた有機層を合わせ、塩水 (10 mL) で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(4-フルオロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (14.5 mg) を得て、生成した。¹H NMR (400 MHz メタノール-d₄) : 9.06-9.04 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.23-4.25 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 1.62-1.60 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

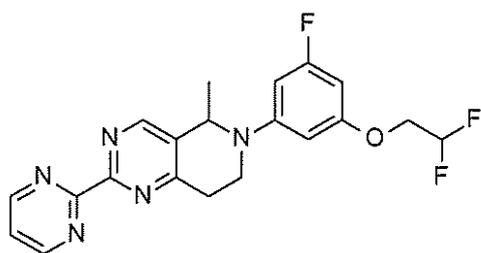
【1017】

実施例143: 6-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロ-フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

10

【1018】

【化313】



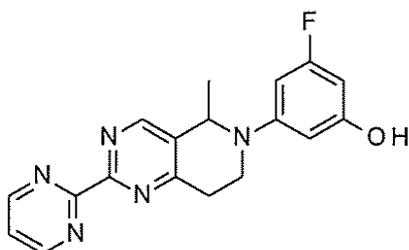
20

【1019】

工程1: 3-フルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノールの製造

【1020】

【化314】



30

【1021】

6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (1.2 g, 3.42 ミリモル) のCH₂Cl₂ (30 mL) 溶液へ三臭化ホウ素のDCM溶液 (17.1 mL, 17.1 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌してから、MeOHで0でクエンチした。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。水層を分離させて、DCM及びMeOHの混合物 (v/v = 5, 50 mL) で3回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して粗製の3-フルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノール (1.2 g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

40

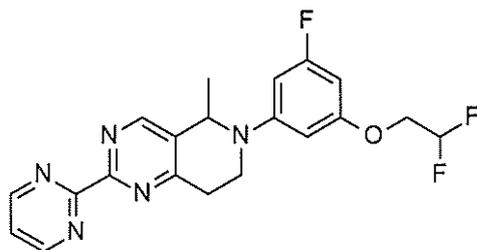
【1022】

工程2: 6-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロ-フェニル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【1023】

50

【化 3 1 5】



【1024】

10

3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (4 0 0 m g , 1 . 1 9 ミリモル) 、 2 - ブロモ - 1 , 1 - ジフルオロエタン (5 1 6 m g , 3 . 5 6 ミリモル) 、 及び炭酸カリウム (3 2 8 m g , 2 . 3 7 ミリモル) の DMF (5 m L) 中の混合物を攪拌しながら 8 0 ° で一晩加熱した。生じる混合物を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 m g) を淡褐色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.50 (d, 3H), 3.06-3.28 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 3.86-4.00 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 5.17-5.33 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.55-7.71 (m, 1H), 8.78-8.91 (m, 1 H), 8.96-9.10 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 402.

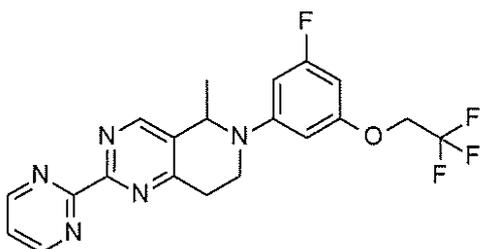
20

【1025】

実施例 1 4 4 : 6 - [3 - フルオロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【1026】

【化 3 1 6】



30

【1027】

3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (4 0 0 m g , 1 . 1 9 ミリモル) 、 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヨードエタン (7 4 7 m g , 3 . 5 6 ミリモル) 、 及び炭酸セシウム (1 . 1 6 g , 3 . 5 6 ミリモル) の DMF (5 m L) 中の混合物を攪拌しながら 8 0 ° で一晩加熱した。生じる混合物を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 - フルオロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 m g) を淡褐色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.54 (d, 3H), 3.07-3.27 (m, 2H), 3.48-3.65 (m, 1H), 3.92-4.05 (m, 1H), 4.56 (q, 2H), 5.30 (d, 1H), 6.18-6.29 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 7.60- 7.73 (m, 1H), 8.80 -8.95 (m, 1H), 8.99-9.12 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 420.

40

【1028】

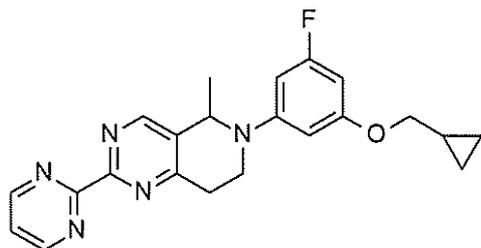
実施例 1 4 5 : 6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d

50

] ピリミジン

【 1 0 2 9 】

【 化 3 1 7 】



10

【 1 0 3 0 】

3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール (4 0 0 m g , 1 . 1 9 ミリモル)、(プロモメチル) シクロプロパン (1 6 0 m g , 1 . 1 9 ミリモル)、及び炭酸セシウム (1 . 1 6 g , 3 . 5 6 ミリモル) の DMF (5 m L) 中の混合物を攪拌しながら 8 0 ° で一晩加熱した。生じる混合物を分取用 H P L C によって精製して、6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 0.04-0.19 (m, 2H), 0.38 (dd, 2H), 0.92-1.09 (m, 1H), 1.26 (d, 3H), 2.83-3.04 (m, 2H), 3.22-3.36 (m, 1H), 3.57 (d, 2H), 3.62-3.75 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 1H), 5.83-5.94 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.79 (d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 392.

20

【 1 0 3 1 】

実施例 1 4 6 と実施例 1 4 7 : (-) - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと (-) - 6 - (3 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

30

(-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 0 m g , 2 8 4 マイクロモル、実施例 1 3 8) のアセトニトリル (5 m L) 溶液へ N - クロロスクシネート (4 5 . 5 m g , 3 4 1 マイクロモル) を加えた。この混合物を 5 0 ° で一晩加熱して攪拌した。室温へ冷やした後で、この混合物を分取用 H P L C によって精製して、(-) - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 m g) を薄黄色の固形物として、そして (-) - 6 - (3 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 m g) を薄黄色の固形物として得た。

40

【 1 0 3 2 】

実施例 1 4 6 : (-) - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.59-1.66 (m, 3H), 3.12-3.24 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 3H), 4.50-4.65 (m, 1H), 5.72-5.84 (m, 1H), 6.38-6.44 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 8.87-8.94 (m, 1H), 9.05 (d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 387. [a]_D²⁵ = - 5 7 . 7 ° (0 . 1 g / 1 0 0 m L , メタノール)。

【 1 0 3 3 】

50

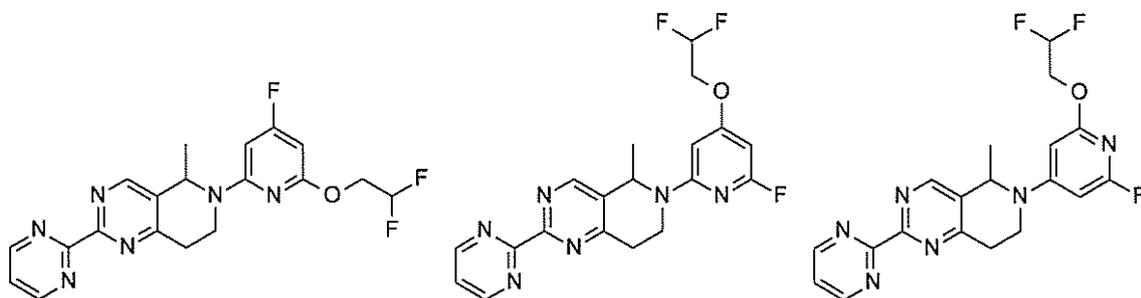
実施例 147 : (-) - 6 - (3 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.64 (d, 3H), 3.04-3.15 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.63-3.75 (m, 1H), 4.03-4.14 (m, 1H), 5.31-5.42 (m, 1H), 6.38-6.42 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 8.80-8.86 (m, 1H), 9.03 (d, 2H). MS o bsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 387 . [a] $D^{25} = - 1 . 8 ^\circ$ (0 . 1 g / 1 0 0 m L , メタノール) .

【 1 0 3 4 】

実施例 148、実施例 149、及び実施例 150 : 6 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、6 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、及び 6 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 4 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 0 3 5 】

【 化 3 1 8 】



実施例 148

実施例 149

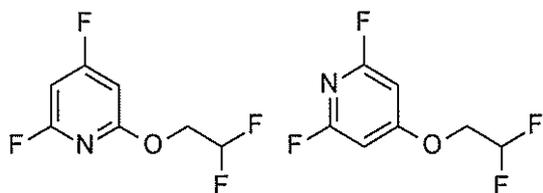
実施例 150

【 1 0 3 6 】

工程 1 : 2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 , 6 - ジフルオロ - ピリジンと 4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 2 , 6 - ジフルオロ - ピリジンの製造

【 1 0 3 7 】

【 化 3 1 9 】



【 1 0 3 8 】

2 , 2 - ジフルオロエタノール (6 1 7 m g , 7 . 5 1 ミリモル) の T H F 溶液へ水素化ナトリウム (3 0 1 m g , 7 . 5 1 ミリモル) を 0 で加えた。この混合物を 1 5 分間攪拌した後で、生じる混合物へ 2 , 4 , 6 - トリフルオロピリジン (1 . 0 g , 7 . 5 1 ミリモル) の T H F (2 0 m L) 溶液を加えた。生じる反応混合物を室温まで温めて、室温で一晩攪拌した。次いで、この反応物を H_2O でクエンチして、E A (4 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 2 , 6 - ジフルオロピリジンと 2 - (2 , 2 - ジフルオロ

エトキシ) - 4, 6 - ジフルオロ - ピリジン (1 . 2 g , 6 . 1 5 ミリモル) の混合物を淡黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

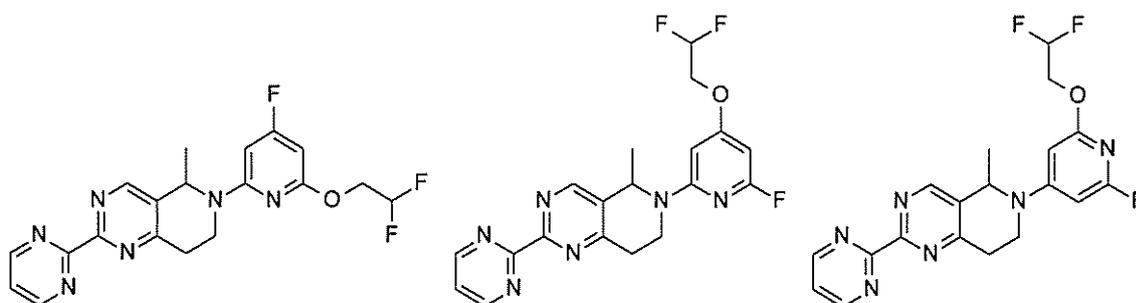
【 1 0 3 9 】

工程 2 : 6 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、6 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、及び 6 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 4 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

10

【 1 0 4 0 】

【 化 3 2 0 】



20

実施例 148

実施例 149

実施例 150

【 1 0 4 1 】

5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 0 0 m g , 1 . 7 6 ミリモル)、4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 2 , 6 - ジフルオロピリジンと 2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 , 6 - ジフルオロピリジン (工程 1 の生成物、1 . 0 3 g , 5 . 2 8 ミリモル)、及び D I P E A (0 . 8 m L , 1 . 7 6 ミリモル) の D M S O (0 . 5 m L) 中の混合物を 1 1 0 まで加熱して 1 5 時間攪拌した。次いで、生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (9 0 m g) を淡黄色の固形物として、6 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 3 0 m g) を淡黄色の固形物として、そして 6 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 4 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (9 0 m g) を淡黄色の固形物として得た。

30

40

【 1 0 4 2 】

実施例 1 4 8 : 6 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (実施例 1 4 8) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.82-9.07 (m , 3H), 7.55-7.77 (m , 1H), 6.22-6.58 (m , 2H), 5.95-6.10 (m , 1H), 5.65-5.84 (m , 1H), 4.33-4.71 (m , 3H), 3.41-3.59 (m , 1H), 2.93-3.19 (m , 2H), 1.53 (d , 3H). MS obs d. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 403.

【 1 0 4 3 】

実施例 1 4 9 : 6 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4

50

, 3 - d] ピリミジン (実施例 1 4 9) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 8.84-9.10 (m , 3H), 7.57-7.75 (m, 1H), 6.23-6.64 (m, 2H), 5.98-6.16 (m, 1H), 5.61-5.82 (m, 1H), 4.31-4.58 (m, 3H), 3.38-3.56 (m, 1H), 2.87-3.16 (m, 2H), 1.52 (d, 3H). MS obs d. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 403.

【 1 0 4 4 】

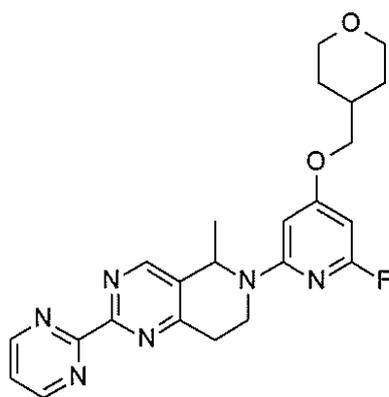
実施例 1 5 0 : 6 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 4 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (実施例 1 5 0) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 9.00 (d, 2H) , 8.84 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 6.12-6.55 (m, 3H), 5.46 (br d, 1H), 4.37-4.58 (m, 2H), 4.08-4.27 (m, 1H), 3.48-3.65 (m, 1H), 2.91-3.19 (m, 2H), 1.52 (d, 3H). MS o 10
bsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 403.

【 1 0 4 5 】

実施例 1 5 1 : 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 0 4 6 】

【 化 3 2 1 】



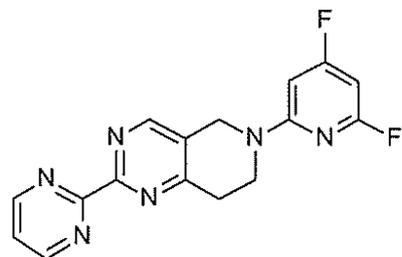
20

【 1 0 4 7 】

工程 1 : 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 1 0 4 8 】

【 化 3 2 2 】



40

【 1 0 4 9 】

2 , 4 , 6 - トリフルオロピリジン (1 . 5 g , 1 1 . 4 ミリモル) のトルエン (2 0 mL) 溶液へ K_2CO_3 (2 . 8 g , 2 0 . 3 ミリモル) と 2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 . 1 g , 1 4 . 7 ミリモル) を加えた。この混合物をマイクロ波リアクターにおいて 1 3 0 まで 1 時間加熱した。生じる反応混合物を EA (5 0 0 mL) で希釈し、塩水 (1 0 0 mL) で 2 回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーと分取用 HPLC によって連続的に精製して、6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) 50

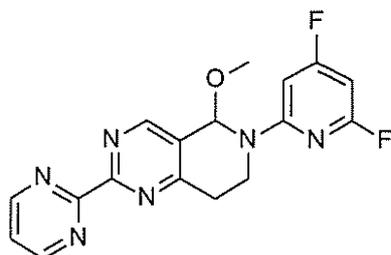
- 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (6 5 0 m g) を黄色の固形物として得た。

【 1 0 5 0 】

工程 2 : 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【 1 0 5 1 】

【 化 3 2 3 】



10

【 1 0 5 2 】

- 40 ℃ へ冷やした、THF (4 0 m L) 及び MeOH (1 0 m L) 中の 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (3 . 0 g , 9 . 1 9 ミリモル) の溶液へ RuCl₃ 水和物 (1 4 5 m g , 0 . 6 4 ミリモル) と NaIO₄ (5 . 9 g , 2 7 . 6 ミリモル) の H₂O (1 5 m L) 溶液を - 4 0 ℃ で連続的に加えた。生じる混合物を同じ温度で 1 5 分間攪拌してから、そのまま 2 0 ℃ へ温めて、2 0 ℃ で 6 時間攪拌した。次いで、この反応物を Na₂SO₃ の飽和水溶液 (3 0 m L) でクエンチした。生じる混合物を濾過した。この濾液を DCM (2 5 0 m L) で希釈し、塩水 (5 0 m L) で 2 回洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させてから真空で濃縮して粗製の 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (2 . 2 g , 粗製) を黒色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

20

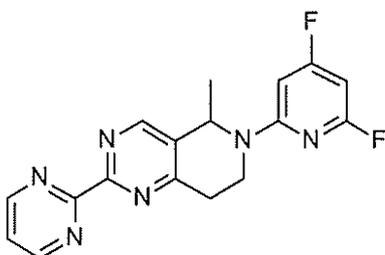
【 1 0 5 3 】

工程 3 : 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

30

【 1 0 5 4 】

【 化 3 2 4 】



40

【 1 0 5 5 】

6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (3 . 0 g , 8 . 4 ミリモル) の THF (3 0 m L) 中の攪拌溶液へ BF₃ · Et₂O (6 . 0 g , 4 2 . 1 ミリモル) を - 7 0 ℃ で加えた。生じる混合物を - 7 0 ℃ で 1 0 分間攪拌してから、この混合物へ MeMgBr の THF 溶液 (1 4 . 0 m L , 4 2 . 1 ミリモル) を加えた。生じる混合物をそのまま 0 ℃ まで温めて、0 ℃ で 1 時間攪拌した。この反応物を NH₄Cl の飽和水溶液 (2 0 m L) の添加によってクエンチした後で、生じる混合物を EA (2 0 0 m L) と塩水 (5 0 m L) の間で分配した。分離させた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ

50

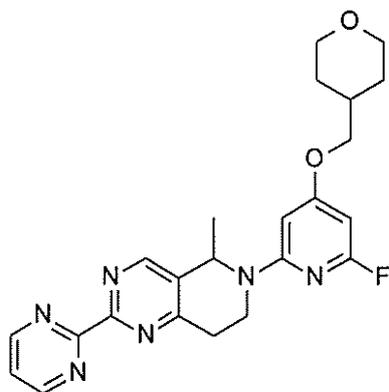
て真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(4,6-ジフルオロ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(1.5g)を淡黄色の固形物として得た。

【1056】

工程4: 6-[6-フルオロ-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ)-2-ピリジル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【1057】

【化325】



10

20

【1058】

テトラヒドロピラン-4-メタノール(41mg, 0.35ミリモル)のDMF(1mL)中の攪拌溶液へNaH(14mg, 0.35ミリモル)を0で加えた。この混合物を0で10分間攪拌してから、この混合物へ6-(4,6-ジフルオロ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(100mg, 0.29ミリモル)を加えた。80で6時間攪拌した後で、生じる混合物をEA(50mL)とH₂O(20mL)の間で分配した。有機層を分離させ、塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-[6-フルオロ-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ)-2-ピリジル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(20mg)を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.04(d, 2H), 8.82(s, 1H), 7.44(t, 1H), 6.01(s, 1H), 5.80(d, 1H), 5.68(q, 1H), 4.33-4.45(m, 1H), 4.04(m, 2H), 3.85(d, 2H), 3.38-3.55(m, 3H), 3.22-3.30(m, 2H), 1.99-2.15(m, 1H), 1.75(d, 2H), 1.57(m, 3H), 1.41-1.53(m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 437.

30

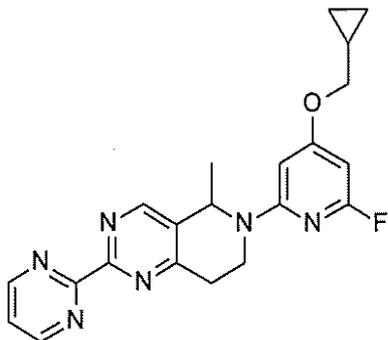
【1059】

実施例152: 6-[4-(シクロプロピルメトキシ)-6-フルオロ-2-ピリジル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【1060】

40

【化326】



10

【1061】

シクロプロパンメタノール (26 mg, 0.35ミリモル) の DMF (1 mL) 中の攪拌溶液へ NaH (14 mg, 0.35ミリモル) を 0 で加えた。この混合物を 0 で 10 分間攪拌した。次いで、この混合物へ 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (100 mg, 0.29ミリモル) を加えた。生じる混合物を 80 で 6 時間加熱してから、EA (50 mL) と H₂O (20 mL) の間で分配した。有機層を分離させ、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオ

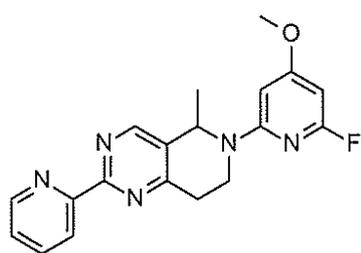
20

【1062】

実施例 153 : 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【1063】

【化327】



30

【1064】

DMSO (0.5 mL) 及び DIPEA (1 mL) 中の 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン (150 mg, 0.663ミリモル、実施例 1 を参照のこと) と 2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシピリジン (385 mg, 2.65ミリモル) の混合物を 110 で 15 時間加熱して攪拌した。生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (40 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 8.70 (s, 2H), 8.35-8.46 (m, 1H), 7.82-7.98 (m, 1H), 7.33-7.52 (m, 1H), 6.07-6.25 (m, 1H), 5.70-5.85 (m, 1H), 5.47-5.67 (m, 1H), 4.28-4.49 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.50 (m, 1H), 2.90-3.13 (m,

40

50

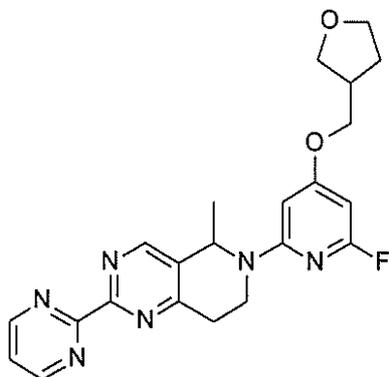
2H), 1.47 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352.

【1065】

実施例154: 6-[6-フルオロ-4-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)-2-ピリジル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【1066】

【化328】



10

【1067】

テトラヒドロ-3-フランメタノール(36mg, 0.35ミリモル)のDMF(1mL)中の攪拌溶液へNaH(14mg, 0.35ミリモル)を0で加えた。この混合物を0で10分間攪拌してから、この反応混合物へ6-(4,6-ジフルオロ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(100mg, 0.29ミリモル)を加えた。生じる混合物を80で6時間加熱してから、EA(50mL)とH₂O(20mL)の間で分配した。有機層を分離させ、塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-[6-フルオロ-4-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)-2-ピリジル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(18mg)を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.82 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H), 3.86-4.05 (m, 4H), 3.65-3.84 (m, 2H), 3.42-3.57 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 2H), 2.66-2.81 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.74 (m, 6.27 Hz, 1H), 1.59 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 423.

20

30

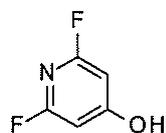
【1068】

実施例155: (-)-7-[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]ヘプタン酸

工程1: 2,6-ジフルオロピリジン-4-オールの製造

【1069】

【化329】



40

【1070】

2,6-ジフルオロ-4-メトキシピリジン(10g, 68.9ミリモル)と三臭化ホウ素のDCM溶液(1.33kg, 500ml, 500ミリモル)の混合物を攪拌しながら60で一晩加熱した。生じる反応混合物を-70へ冷やして、この反応物をMeO

50

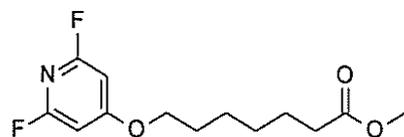
Hでクエンチした。生じる混合物を真空で濃縮して、2,6-ジフルオロピリジン-4-オール(7.3g, 55.7ミリモル)を黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【1071】

工程2: 7-[(2,6-ジフルオロ-4-ピリジル) オキシ]ヘプタン酸メチルの製造

【1072】

【化330】



10

【1073】

2,6-ジフルオロピリジン-4-オール(1.00g, 7.63ミリモル)、無水炭酸カリウム(2.51g, 18.2ミリモル)、及び7-プロモペンタン酸メチル(1.35g, 6.05ミリモル)のDMF(10mL)中の混合物を100で10時間撹拌した。生じる反応混合物を室温へ冷やして、EA(100mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-[(2,6-ジフルオロ-4-ピリジル) オキシ]ヘプタン酸メチル(1.2g)を黄色のオイルとして得た。

20

【1074】

工程3: (+)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(6.0g)のキラルHPLCによるキラル分割によって、(+)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(2.0g)を茶褐色の固形物として、そして(-)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(2.1g)を茶褐色の固形物として得た。(+) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジンでは: [a]_D²⁵ = 94° (0.1g / 100mL, メタノール)。

30

【1075】

工程4: (+/-)-7-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル] オキシ]ヘプタン酸メチルの製造

DMSO(0.5mL)及びDIPEA(1mL)中の(+)-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(200mg, 0.880ミリモル)と7-((2,6-ジフルオロピリジン-4-イル) オキシ)ヘプタン酸メチル(721mg, 2.64ミリモル)の混合物を110で15時間加熱して撹拌した。生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、(+/-)-7-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル] オキシ]ヘプタン酸メチル(280mg)を黄色のオイルとして得た。

40

【1076】

工程5: (-)-7-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル] オキシ]ヘプタン酸の製造

メタノール(10mL)、THF(5mL)、及び水(2mL)の混合物中の(+/-)-7-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジ

50

ヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ]
 ヘプタン酸メチル (2 4 0 m g , 0 . 4 9 9 ミリモル) の溶液へ L i O H - 水和物 (1 2
 6 m g , 3 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で一晩攪拌してから、1 M H C l
 で p H = 6 ~ 7 へ酸性化した。生じる混合物を D C M (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わ
 せた有機層を塩水で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。残渣をカ
 ラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (2 2 0 m g) を黄色の固形物として
 得た。この粗生成物 (7 0 m g) を分取用 H P L C によって精製して、(-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸 (3 4 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 8.89-9 .01 (m, 2H), 8.73-8.85 (m, 1H), 7.42-7.64 (m, 1H), 6.02-6.21 (m, 1H), 5.69-5.84 (m, 1H), 5.53-5.69 (m, 1H), 4.31-4.52 (m, 1H), 3.88-4.11 (m, 2H), 3.32-3.50 (m, 1H), 2.88-3.15 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.48 (d, 9H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 467. [a] _D²⁵ = - 8 8 . 0 0 ° (0 . 0 5 g / 1 0 0 m L , メタノール)。

【 1 0 7 7 】

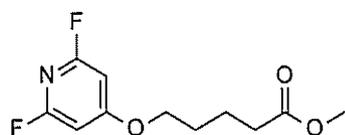
実施例 1 5 6 : (-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタンアミド
 (-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸 (1 5 0 m g , 0 . 3 2 2 モル、実施例 1 5 5) の D M F (1 0 m L) 溶液へ T E A (6 5 . 1 m g , 0 . 6 4 ミリモル) と H A T U (2 4 5 m g , 0 . 6 4 3 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。次いで、この反応混合物へ塩化アンモニウム (3 4 m g , 0 . 6 4 3 ミリモル) を加えた。室温で 1 0 時間攪拌した後で、生じる混合物を水 (2 5 m L) へ注いで、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して赤色のオイルを得て、これを分取用 H P L C によって精製して、(-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタンアミド (1 6 m g) を淡黄色のオイルとして得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 8.89-8.99 (m, 2H), 8.74-8.83 (m, 1H), 7.51-7.64 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 5.72-5.81 (m, 1H), 5.53-5.66 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 3.89-4.08 (m, 2H), 3.31-3.49 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.49 (d, 9H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 466. [a] _D²⁵ = - 8 4 . 0 0 ° (0 . 1 g / 1 0 0 m L , メタノール)。

【 1 0 7 8 】

実施例 1 5 7 : (-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタン酸
 工程 1 : 5 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) オキシ] ペンタン酸メチルの製造

【 1 0 7 9 】

【 化 3 3 1 】



【 1 0 8 0 】

2 , 6 - ジフルオロピリジン - 4 - オール (7 8 6 m g , 6 . 0 ミリモル) と 5 - ブロ

モペンタン酸メチル (1 . 4 g , 7 . 2 ミリモル) の DMF (2 5 m L) 溶液へ K_2CO_3 (2 . 5 g , 1 8 ミリモル) を加えて、この混合物を 1 0 0 で 1 0 時間攪拌した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈して、EA (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、5 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) オキシ] ペンタン酸メチル (1 . 2 g) を黄色のオイルとして得た。

【 1 0 8 1 】

工程 2 : (+ / -) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタン酸メチルの製造

10

DIPEA (1 m L) 及び DMSO (0 . 5 m L) 中の (+) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 2 7 m g , 1 . 0 ミリモル) の溶液へ 5 - ((2 , 6 , - ジフルオロピリジン - 4 - イル) オキシ) ペンタン酸メチル (1 . 2 3 g , 5 ミリモル) を加えた。この反応混合物を密閉容器において 1 1 0 で 5 0 時間加熱して攪拌した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を水 (5 0 m L) へ注いで、生じる混合物を EA (6 0 m L) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して赤色のオイルを得て、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(+ / -) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタン酸メチル (3 6 2 m g) を淡黄色の固形物として得た。

20

【 1 0 8 2 】

工程 3 : (-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタン酸の製造

メタノール (1 0 m L) 、 THF (5 m L) 、 及び水 (2 m L) 中の (+ / -) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタン酸メチル (3 5 0 m g , 0 . 8 モル) の溶液へ LiOH - 水和物 (1 6 8 m g , 4 モル) を加えた。生じる混合物を室温で一晩攪拌してから、2 M HCl で pH = 6 ~ 7 へ酸性化した。生じる混合物を DCM (5 0 m L) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、(-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタン酸 (3 0 0 m g) を黄色の固形物として得た。
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.99-9.10 (m, 2H), 8.78-8.87 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 1H), 5.97-6.07 (m, 1H), 5.76-5.86 (m, 1H), 5.60-5.73 (m, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H), 3.94-4.12 (m, 2H), 3.41-3.57 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 2H), 2.40-2.51 (m, 3H), 1.80-1.94 (m, 4H), 1.54-1.64 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 439; [a] $D^{25} = - 5 1 . 1 ^\circ$ (0 . 1 g / 1 0 0 m L , メタノール) 。

30

40

【 1 0 8 3 】

実施例 1 5 8 : (-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタンアミド

(-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタン酸 (1 7 5 m g , 0 . 4 モル、実施例 1 5 7) の DMF (1 0 m L) 溶液へ TEA (8 1 m g , 0 . 8 ミリモル) 、 HATU (3 0 4 m g , 0 . 8 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。この混合物へ塩化アンモニウム (4 2 m

50

g, 0.8ミリモル)を加えた。室温で10時間攪拌した後で、生じる混合物を水(25 mL)へ注いで、EA(50 mL)で2回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して赤色のオイルを得て、これを分取用HPLCによって精製して、(-)-5-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]ペンタンアミド(32 mg)を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.91-8.99 (m, 2H), 8.69-8.78 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 1H), 5.88-5.95 (m, 1H), 5.66-5.76 (m, 1H), 5.52-5.63 (m, 1H), 4.25-4.39 (m, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 2H), 2.17-2.32 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 4H), 1.38-1.52 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 438; [α]_D²⁵ = -60.7° (0.1 g / 100 mL, メタノール)。

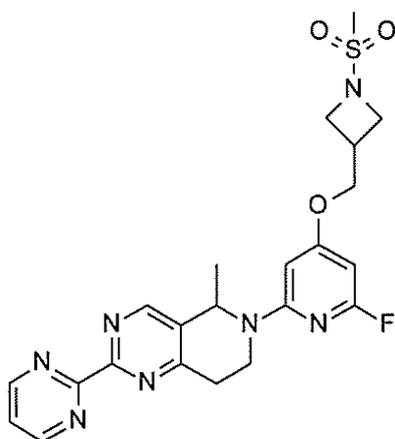
10

【1084】

実施例159: 6-[6-フルオロ-4-[(1-メチルスルホニルアゼチジン-3-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【1085】

【化332】



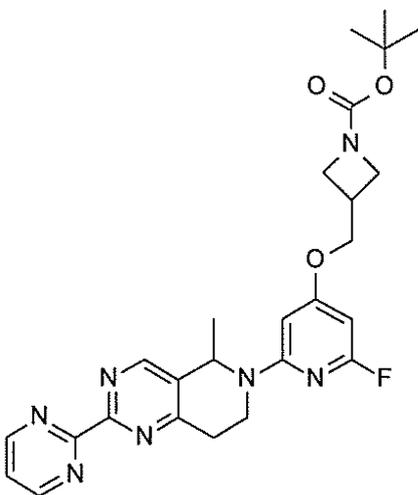
20

【1086】

工程1: 3-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]オキシメチル]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

【1087】

【化333】



40

【1088】

50

3 - (ヒドロキシメチル)アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (66 mg, 0.35ミリモル) の DMF (2 mL) 中の攪拌溶液へ NaH (14 mg, 0.35ミリモル) を 0 で加えた。この混合物を 0 で 10 分間攪拌した。次いで、この反応混合物へ 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (100 mg, 0.29ミリモル) を加えた。生じる混合物を 60 で 1 時間加熱した。この反応の他の 2 バッチを並行して行った。この 3 バッチの反応混合物を合わせて、EA (200 mL) と H₂O (50 mL) の間で分配した。有機層を分離させ、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して 3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (500 mg, 粗製) を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

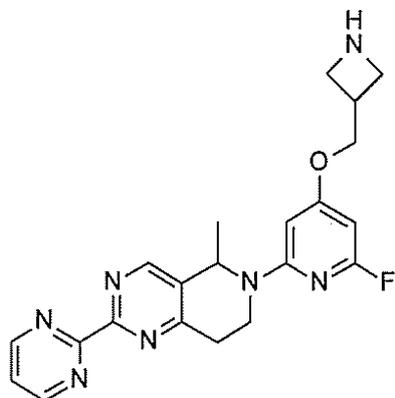
10

【1089】

工程 2 : 6 - [4 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【1090】

【化334】



20

30

【1091】

TFA (1 mL) 及び DCM (4 mL) 中の 3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (450 mg, 0.89ミリモル) の溶液を 20 で 12 時間攪拌した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を MeOH (30 mL) に溶かした。この溶液を塩基性樹脂によって処理してから、濾過した。濾液を真空で濃縮して、6 - [4 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (250 mg, 粗製) を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

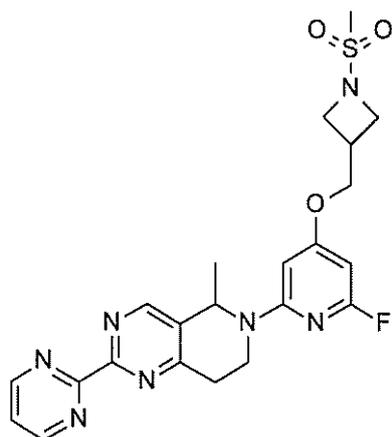
40

【1092】

工程 3 : 6 - [6 - フルオロ - 4 - [(1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル)メトキシ] - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【1093】

【化 3 3 5】



10

【1094】

6 - [4 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 -
 メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピ
 リミジン (80 mg , 0 . 20 ミリモル) と Et_3N (60 mg , 0 . 59 ミリモル) の
 DCM (2 mL) 中の攪拌溶液へ塩化メタンスルホニル (34 mg , 0 . 29 ミリモル)
 を 0 で加えた。生じる混合物を同じ温度で 0 . 5 時間攪拌してから、DCM と H_2O の
 間で分配した。有機層を分離させ、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で
 濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [6 - フルオロ - 4 - [(1 -
 メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2
 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (12 mg) を白色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 9.04 (d, 2H), 8.
 83 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.40 (d, 1H)
 , 4.17 (d, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 1H), 3.21-3.31 (m
 , 2H), 3.02-3.15 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.59 (d, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$] :
 486.

20

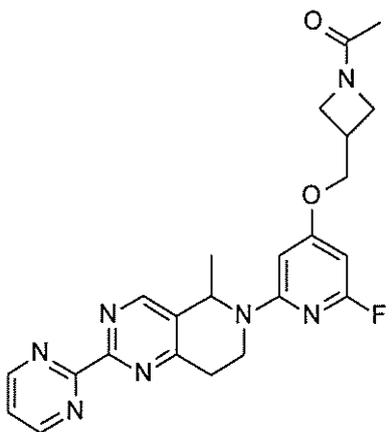
【1095】

実施例 160 : 1 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2
 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 -
 ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - イル] エタノン

30

【1096】

【化 3 3 6】



40

【1097】

6 - [4 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 -
 メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピ
 リミジン (100 mg , 0 . 25 ミリモル) と Et_3N (74 mg , 0 . 74 ミリモル)

50

のDCM (2 mL) 中の攪拌溶液へ塩化アセチル (29 mg, 0.39 ミリモル) を0で加えた。次いで、この混合物をそのまま20へ温めて、20で0.5時間攪拌した。生じる混合物をDCM (100 mL) と塩水 (30 mL) の間で分配した。有機層を分離させ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、1-[3-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシメチル]アゼチジン-1-イル]エタノン (5 mg) を白色の固形物として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) : 9.03 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.74 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.03-4.18 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.44-3.60 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 2H), 3.09 (d, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.59 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

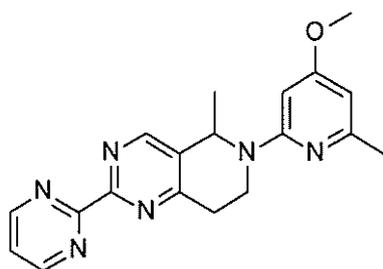
10

【1098】

実施例161: 6-(4-メトキシ-6-メチル-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【1099】

【化337】



20

【1100】

6-(6-クロロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (100 mg, 0.27 ミリモル、実施例126) のDMF (5 mL) 溶液へPd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.03 ミリモル) とトリメチルアルミニウム (トルエン中2M, 0.15 mL, 0.30 ミリモル) を加えた。この反応混合物を攪拌しながら70で12時間加熱した。次いで、この反応物を水 (10 mL) によってクエンチして、生じる混合物をEA (100 mL) で2回抽出した。有機層を合わせ、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(4-メトキシ-6-メチル-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (11 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.99 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.80 (q, 1H), 4.58 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.36-3.40 (m, 1H), 2.91-3.12 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.49 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349.

30

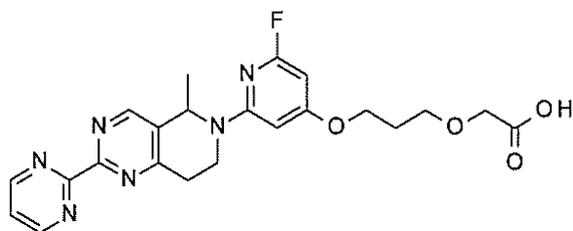
【1101】

実施例162: 2-[3-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]プロボキシ]酢酸

【1102】

40

【化338】



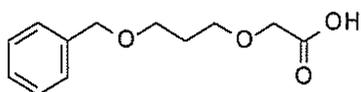
【1103】

工程1：2 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) 酢酸の製造

10

【1104】

【化339】



【1105】

3 - (ベンジルオキシ)プロパン - 1 - オール (1.6 g, 9.63ミリモル) のトルエン (20 mL) 溶液へ水酸化ナトリウム (9.0 g, 225ミリモル) の水 (9 mL) 溶液と臭化テトラブチルアンモニウム (776 mg, 2.41ミリモル) を連続的に加えた。生じる混合物を室温で30分間攪拌してから、生じる混合物へ2 - ブロモ酢酸 tert - ブチル (5.63 g, 28.9ミリモル) を加えた。攪拌しながら90 で一晩加熱した後で、生じる混合物を3 M HClで酸性化して、EA (100 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、粗製の2 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) 酢酸を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

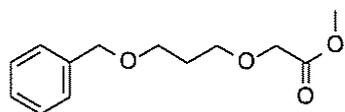
20

【1106】

工程2：2 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) 酢酸メチルの製造

【1107】

【化340】



30

【1108】

2 - (3 - (ベンジルオキシ)プロポキシ) 酢酸 (3.3 g, 14.7ミリモル)、ヨードメタン (3.13 g, 1.38 mL, 22.1ミリモル)、及び炭酸カリウム (4.07 g, 29.4ミリモル) のアセトニトリル (20 mL) 中の混合物を攪拌しながら50 で一晩加熱した。生じる混合物を室温へ冷やし、3 M HClで酸性化して、EA (50 mL) で3回抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、2 - (3 - (ベンジルオキシ)プロポキシ) 酢酸メチル (1.8 g) を無色のオイルとして得た。

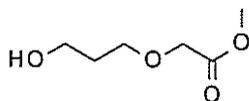
40

【1109】

工程3：2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) 酢酸メチルの製造

【1110】

【化341】



【1111】

50

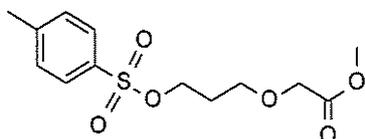
2 - (3 - (ベンジルオキシ) プロポキシ) 酢酸メチル (1 . 8 g , 7 . 5 5 ミリモル) とパラジウム担持カーボン (8 0 4 m g , 7 . 5 5 ミリモル、1 0 %) の MeOH (2 0 m L) 中の混合物を脱気して、水素バルーンを使用することによって水素で充たした。生じる混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、生じる混合物へセライトを加えて、この固形物を濾過して除いた。濾液を真空で濃縮して、2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) 酢酸メチル (1 . 1 g) を無色のオイルとして得た。

【 1 1 1 2 】

工程 4 : 2 - [3 - (p - トリルスルホニルオキシ) プロポキシ] 酢酸メチルの製造

【 1 1 1 3 】

【 化 3 4 2 】



【 1 1 1 4 】

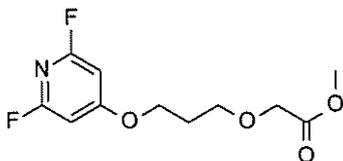
2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) 酢酸メチル (7 4 0 m g) の DCM (2 0 m L) 溶液へピリジン (1 . 9 6 g , 2 m L , 2 4 . 7 ミリモル) とトシル - Cl (1 . 9 g , 9 . 9 9 ミリモル) を連続的に加えた。生じる混合物を室温で攪拌した。反応が完了した後で、生じる混合物を真空で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、2 - (3 - (トシルオキシ) プロポキシ) 酢酸メチル (1 . 0 g) を無色のオイルとして得た。

【 1 1 1 5 】

工程 5 : 2 - [3 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) オキシ] プロポキシ] 酢酸メチルの製造

【 1 1 1 6 】

【 化 3 4 3 】



【 1 1 1 7 】

2 , 6 - ジフルオロピリジン - 4 - オール (4 3 4 m g , 3 . 3 1 ミリモル)、2 - (3 - (トシルオキシ) プロポキシ) 酢酸メチル (1 . 0 g , 3 . 3 1 ミリモル)、及び炭酸カリウム (9 1 4 m g , 6 . 6 1 ミリモル) の DMF (1 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 8 0 で加熱した。反応が完了した後で、この反応混合物をフラッシュカラムによって精製して、2 - (3 - ((2 , 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) オキシ) プロポキシ) 酢酸メチル (6 6 0 m g , 2 . 5 3 ミリモル) を無色のオイルとして得た。

【 1 1 1 8 】

工程 6 : 2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロポキシ] 酢酸メチルの製造

【 1 1 1 9 】

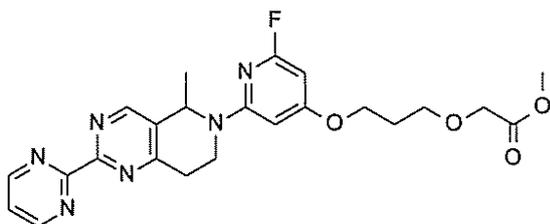
10

20

30

40

【化344】



【1120】

2 - (3 - ((2, 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) オキシ) プロポキシ) 酢酸メチル (650 mg, 2.49ミリモル)、5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン (300 mg, 1.32ミリモル)、及びDIPEA (740 mg, 1 mL, 5.73ミリモル) のDMSO (0.5 mL) 中の混合物を110 で一晩攪拌した。この混合物を室温へ冷やして、水で希釈した。生じる混合物をEA (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロポキシ] 酢酸メチル (800 mg) を淡黄色のオイルとして得た。

10

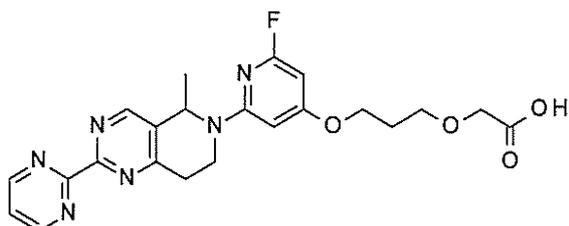
【1121】

工程7: 2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロポキシ] 酢酸の製造

20

【1122】

【化345】



30

【1123】

2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロポキシ] 酢酸メチル (800 mg, 1.71ミリモル) のTHF (15 mL) 溶液へLiOHの水 (5 mL) 溶液 (5.12 mL, 5.12ミリモル) を加えた。室温で2時間攪拌した後で、生じる混合物を1 M HClで酸性化してから真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロポキシ] 酢酸 (30 mg) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.57 (d, 3H), 2.02-2.11 (m, 2H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.37-3.50 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 1H), 3.70 (t, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.51 (br d, 1H), 5.65-5.76 (m, 1H), 5.87 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.02 (br d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 455.

40

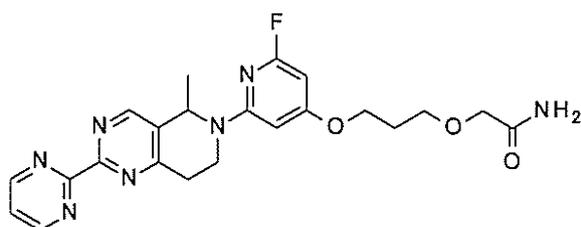
【1124】

実施例163: 2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロポキシ] アセトアミド

50

【 1 1 2 5 】

【化 3 4 6】



【 1 1 2 6 】

2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロポキシ] 酢酸 (5 0 0 m g , 1 . 1 ミリモル)、塩化アンモニウム (1 7 7 m g , 3 . 3 ミリモル)、T E A (1 . 4 5 g , 2 m L , 1 4 . 3 ミリモル)、及び H A T U (8 3 7 m g , 2 . 2 ミリモル) の N - メチル - 2 - ピロリジノン (5 m L) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を分取用 H P L C によって精製して、2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロポキシ] アセトアミド (1 5 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール-d₄) : 1.60 (d , 3 H) , 2.12 (t , 2 H) , 3.12-3.23 (m , 2 H) , 3.46-3.59 (m , 1 H) , 3.73 (t , 2 H) , 3.97 (s , 2 H) , 4.22 (t , 2 H) , 4.47-4.59 (m , 1 H) , 5.69-5.79 (m , 1 H) , 5.91 (d , 1 H) , 6.27 (s , 1 H) , 7.67 (s , 1 H) , 8.90 (s , 1 H) , 9.02-9.08 (m , 2 H) . MS obsd. (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 454.

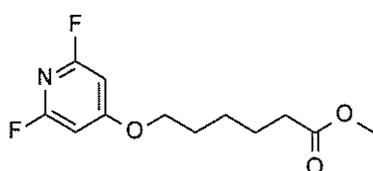
【 1 1 2 7 】

実施例 1 6 4 : (-) - 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサン酸

工程 1 : 6 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) オキシ] ヘキサン酸メチルの製造

【 1 1 2 8 】

【化 3 4 7】



【 1 1 2 9 】

2 , 6 - ジフルオロピリジン - 4 - オール (1 . 0 g , 8 . 0 ミリモル) と 6 - プロモペンタン酸メチル (2 . 1 g , 1 0 ミリモル) の D M F (2 5 m L) 溶液へ無水炭酸カリウム (3 . 3 g , 2 4 ミリモル) を加えてから、この混合物を 1 0 0 で 1 0 時間攪拌した。室温へ冷やした後で、この混合物を水 (5 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 2 回抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) オキシ] ヘキサン酸メチル (1 . 3 g) を得た。

【 1 1 3 0 】

工程 2 : (+ / -) - 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサン酸メチルの製造

D I P E A (1 m L) 及び D M S O (0 . 5 m L) 中の (+) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2

10

20

30

40

50

27 mg, 1.0ミリモル)の溶液へ6-[(2,6-ジフルオロ-4-ピリジル)オキシ]ヘキサン酸メチル(1.3g, 5ミリモル)を加えた。生じる混合物を密閉容器において110で48時間加熱して撹拌した。次いで、生じる反応混合物を室温へ冷やしてから、水(50 mL)へ注いで、EA(60 mL)で2回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して赤色のオイルを得て、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(+/-)-6-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]ヘキサン酸メチル(360 mg)を赤色の固形物として得た。

【1131】

10

工程3: (-)-6-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]ヘキサン酸の製造

メタノール(10 mL)、THF(5 mL)、及び水(2 mL)中の(+/-)-6-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]ヘキサン酸メチル(350 mg, 0.75モル)の溶液へLiOH-水和物(158 mg, 3.75モル)を加えた。生じる混合物を室温で一晩撹拌してから、2M HClでpH=6~7へ酸性化した。この反応混合物をDCM(50 mL)で2回抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、(-)-6-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]ヘキサン酸(280 mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.88-9.01 (m, 2H), 8.69-8.79 (m, 1H), 7.29-7.42 (m, 1H), 5.86-5.98 (m, 1H), 5.62-5.68 (m, 1H), 5.49-5.62 (m, 1H), 4.18-4.37 (m, 1H), 3.74-3.94 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 1H), 3.05-3.24 (m, 2H), 2.26-2.76 (m, 2H), 1.99-2.17 (m, 2H), 1.51-1.65 (m, 2H), 1.41-1.51 (m, 3H), 1.20-1.32 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 453. [a]_D²⁵ = -49.4° (0.1 g / 100 mL, メタノール)。

20

【1132】

実施例165: (-)-6-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]ヘキサンアミド

30

(-)-6-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]ヘキサン酸(226 mg, 0.5モル)のDMF(10 mL)溶液へTEA(101 mg, 1.0ミリモル)とHATU(380 mg, 1.0ミリモル)を加えた。生じる混合物を室温で10分間撹拌してから、生じる混合物へ塩化アンモニウム(53 mg, 1.0ミリモル)を加えた。室温で10時間撹拌した後で、生じる反応混合物を水(25 mL)へ注いで、DCM(50 mL)で2回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して赤色のオイルを得て、これを分取用HPLCによって精製して、(-)-6-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]ヘキサンアミド(37 mg)を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 8.89-8.98 (m, 2H), 8.74-8.83 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 6.10-6.19 (m, 1H), 5.73-5.81 (m, 1H), 5.58-5.67 (m, 1H), 4.35-4.47 (m, 1H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 3H), 1.37-1.47 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 452. [a]_D²⁵ = -40.3° (0.1 g / 100 mL, メタノール)。

40

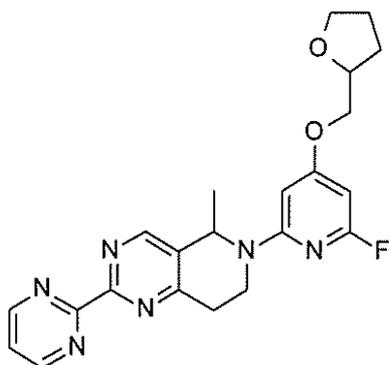
【1133】

50

実施例 166 : 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)
- 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 1 3 4 】

【 化 3 4 8 】



10

【 1 1 3 5 】

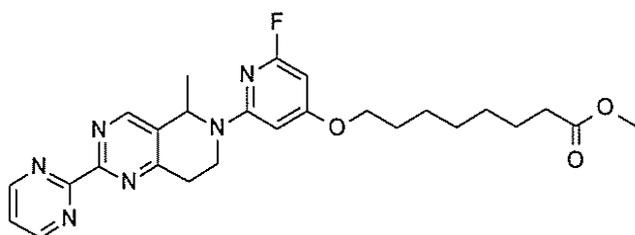
テトラヒドロフルフリルアルコール (36 mg , 0.35 ミリモル) の DMF (2 mL)
中の攪拌溶液へ NaH (14 mg , 0.35 ミリモル) を 0 で加えた。この混合物を
0 で 10 分間攪拌した。次いで、この反応混合物へ 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピ
20
リジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン (100 mg , 0.29 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 8
0 で 1 時間加熱してから、EA (50 mL) と H₂O (20 mL) の間で分配した。有
機層を分離させ、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空中で濃縮
した。残渣を分取用 TLC と分取用 HPLC によって精製して、6 - [6 - フルオロ - 4
- (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリ
ミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (40 m
g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.04 (d, 2H), 8.81 (
s, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.
27 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H
30
) , 3.20-3.30 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 1H), 1
.58-1.59 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 423.

【 1 1 3 6 】

実施例 167 : 8 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジ
ル] オキシ] オクタン酸メチル

【 1 1 3 7 】

【 化 3 4 9 】



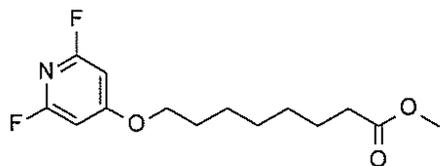
40

【 1 1 3 8 】

工程 1 : 8 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) オキシ] オクタン酸メチルの製
造

【 1 1 3 9 】

【化350】



【1140】

2,6-ジフルオロピリジン-4-オール(1.0g, 8ミリモル)と8-プロモペンタン酸メチル(2.4g, 10ミリモル)のDMF(25mL)溶液へ無水炭酸カリウム(3.3g, 24ミリモル)を加えてから、この混合物を100で10時間加熱して攪拌した。室温へ冷やした後で、生じる混合物を水(50mL)で希釈してからEA(50mL)で3回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて濾過した。濾液を真空で濃縮して、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、8-[(2,6-ジフルオロ-4-ピリジル)オキシ]オクタン酸メチル(1.5g)を黄色のオイルとして得た。

10

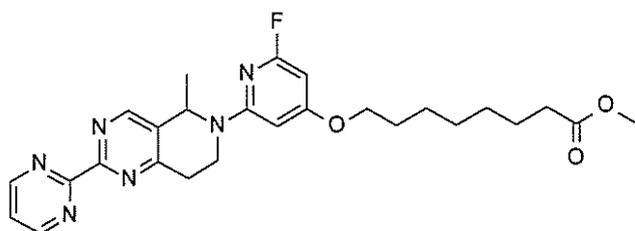
【1141】

工程2: 8-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]オキシ]オクタン酸メチルの製造

20

【1142】

【化351】



【1143】

DEIA(1mL)及びDMSO(0.5mL)中の5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(227mg, 1.0ミリモル)の溶液へ8-(2,6-ジフルオロピリジン-4-イル)オキシ)ペンタン酸メチル(1.44g, 5ミリモル)を加えた。この反応混合物を密閉容器において110まで加熱して48時間攪拌した。この反応混合物を水(50mL)へ注いで、EA(60mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して赤色のオイルを得て、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、8-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]オキシ]オクタン酸メチル(400mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄): 8.89-8.97 (m, 2H), 8.74-8.81 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 6.05-6.16 (m, 1H), 5.73-5.82 (m, 1H), 5.57-5.68 (m, 1H), 4.34-4.46 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.32-3.46 (m, 1H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.13-2.31 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 3H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.21-1.33 (m, 4H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 495.

30

40

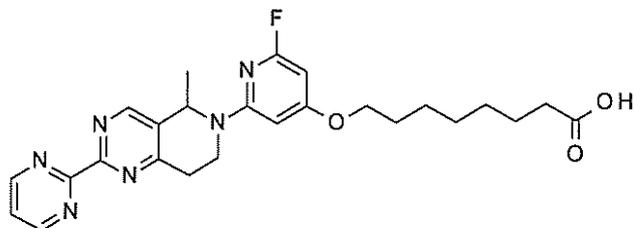
【1144】

実施例168: 8-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]オキシ]オクタン酸

【1145】

50

【化352】



【1146】

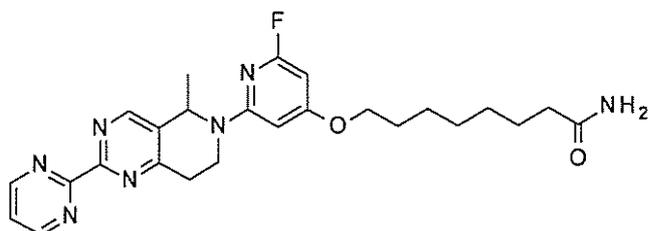
メタノール(10 mL)、THF(5 mL)、及び水(2 mL)中の8-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]オキシ]オクタン酸メチル(350 mg, 0.70モル)の溶液へLiOH-水和物(148 mg, 3.5モル)を加えた。生じる混合物を室温で一晩攪拌してから、2N HClでpH=6~7へ酸性化した。生じる混合物をDCM(50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、8-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]オキシ]オクタン酸(280 mg)を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 8.90-9.01 (m, 2H), 8.68-8.79 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 1H), 5.88-5.97 (m, 1H), 5.66-5.75 (m, 1H), 5.53-5.64 (m, 1H), 4.22-4.37 (m, 1H), 3.86-3.97 (m, 2H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.23-2.36 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 3H), 1.36-1.43 (m, 2H), 1.25-1.34 (m, 4H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 481.

【1147】

実施例169: 8-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]オキシ]オクタンアミド

【1148】

【化353】



【1149】

8-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]オキシ]オクタン酸(240 mg, 0.5モル)のDMF(10 mL)溶液へTEA(101 mg, 1.0ミリモル)とHATU(380 mg, 1.0ミリモル)を加えた。生じる混合物を室温で10分間攪拌してから、この反応混合物へ塩化アンモニウム(53 mg, 1.0ミリモル)を加えた。室温で10時間攪拌した後で、生じる反応混合物を水(25 mL)へ注いで、DCM(50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して赤色のオイルを得て、これを分取用HPLCによって精製して、8-[[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]オキシ]オクタンアミド(30 mg)を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) : 8.88-8.98 (m, 2H), 8.74-8.81 (m, 1H), 7.47-7.59 (m, 1H), 6.04

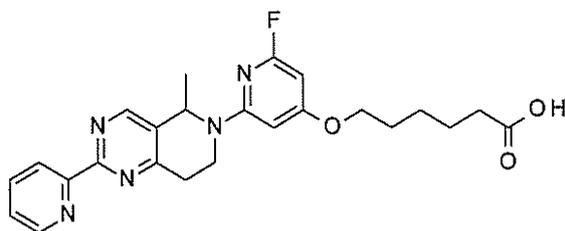
-6.18 (m, 1H), 5.74-5.81 (m, 1H), 5.58-5.66 (m, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 3H), 1.37-1.44 (m, 2H), 1.26-1.35 (m, 4H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 480.

【 1 1 5 0 】

実施例 170 : 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサン酸

【 1 1 5 1 】

【 化 3 5 4 】

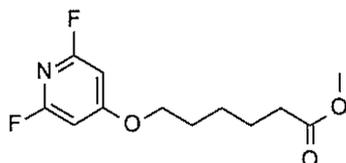


【 1 1 5 2 】

工程 1 : 6 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) オキシ] ヘキサン酸メチルの製造

【 1 1 5 3 】

【 化 3 5 5 】



【 1 1 5 4 】

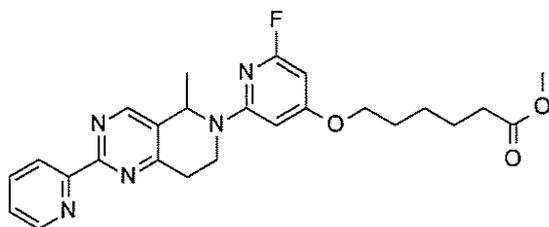
2,6-ジフルオロピリジン-4-オール (1 g , 7.63ミリモル)、無水炭酸カリウム (3.16 g , 22.9ミリモル)、及び6-プロモペンタン酸メチル (1.91 g , 9.15ミリモル) の DMF (25 mL) 中の混合物を 100 まで加熱して 10 時間攪拌した。この反応混合物をそのまま室温へ冷やして、EA (100 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-[(2,6-ジフルオロ-4-ピリジル)オキシ]ヘキサン酸メチル (1 g) を黄色のオイルとして得た。

【 1 1 5 5 】

工程 2 : 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサン酸メチルの製造

【 1 1 5 6 】

【 化 3 5 6 】



【 1 1 5 7 】

DMSO (0.5 mL) 及び DIEA (1 mL) 中の 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル

10

20

30

40

50

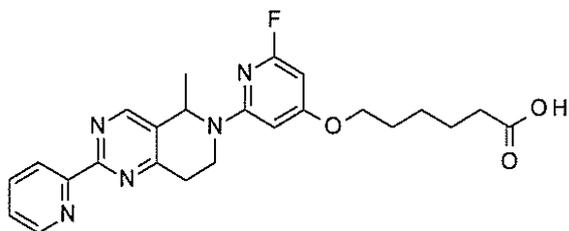
) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン (200 mg, 0.884 ミリモル) と 6 - ((2, 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) オキシ) ヘキサン酸メチル (1.15 g, 4.42 ミリモル) の溶液を 110 まで加熱して 15 時間撹拌した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサン酸メチル (200 mg) を黄色のオイルとして得た。

【 1158 】

工程 3 : 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサン酸の製造

【 1159 】

【 化 357 】



20

【 1160 】

メタノール (10 mL)、THF (5 mL)、及び水 (2 mL) の混合物中の 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサン酸メチル (200 mg, 0.43 ミリモル) の溶液へ LiOH - 水和物 (110 mg, 2.58 ミリモル) を加えた。室温で一晩撹拌した後で、生じる混合物を 1 N HCl で pH = 6 ~ 7 へ酸性化してから、DCM (20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物 (170 mg) を黄色の固形物として得た。この粗生成物 (50 mg) を分取用 HPLC によってさらに精製して、6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサン酸 (7 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 8.70 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.36-8.47 (m, 1H), 7.78-8.02 (m, 1H), 7.32-7.49 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.47-5.64 (m, 1H), 4.32-4.51 (m, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.30-3.50 (m, 1H), 2.87-3.11 (m, 2H), 2.15-2.31 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.46 (d, 5H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 452.

30

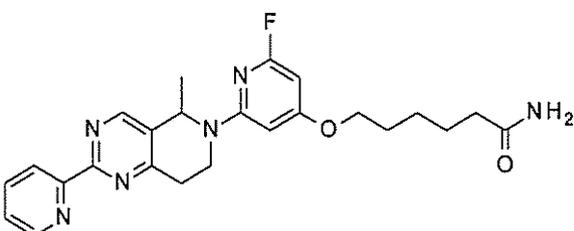
【 1161 】

実施例 171 : 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサナムド

40

【 1162 】

【 化 358 】



50

【 1 1 6 3 】

6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキササン酸 (1 2 0 m g , 0 . 2 6 6 モル) の D M F (1 0 m L) 溶液へ T E A (5 3 . 8 m g , 0 . 5 3 2 ミリモル) と H A T U (2 0 2 m g , 0 . 5 3 2 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。次いで、この反応混合物へ塩化アンモニウム (2 8 . 4 m g , 0 . 5 3 2 ミリモル) を加えた。室温で 1 0 時間攪拌した後で、生じる混合物を水 (2 5 m L) へ注いで、D C M (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して赤色のオイルを得て、これを分取用 H P L C によって精製して、6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキササンアミド (2 9 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , メタノール-d₄) : 8.69-8.77 (m , 1H) , 8.60-8.69 (m , 1H) , 8.41-8.56 (m , 1H) , 7.91-8.08 (m , 1H) , 7.46-7.60 (m , 1H) , 6.08-6.17 (m , 1H) , 5.68-5.79 (m , 1H) , 5.50-5.63 (m , 1H) , 4.29-4.48 (m , 1H) , 3.98 (s , 2H) , 3.31-3.47 (m , 1H) , 2.91-3.13 (m , 2H) , 2.09-2.22 (m , 2H) , 1.53-1.78 (m , 4H) , 1.34-1.51 (m , 5H) . M S o b s d . (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 451.

10

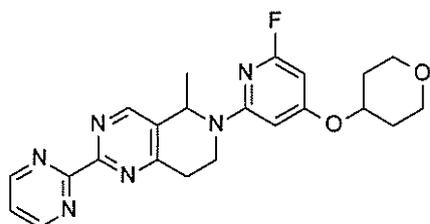
【 1 1 6 4 】

実施例 1 7 2 と実施例 1 7 3 : 6 - (6 - フルオロ - 4 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと 6 - (4 - フルオロ - 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

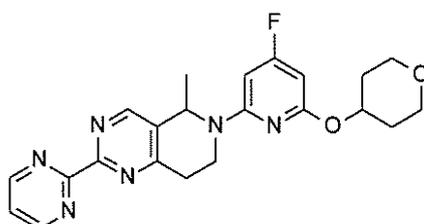
20

【 1 1 6 5 】

【 化 3 5 9 】



実施例 172



実施例 173

30

【 1 1 6 6 】

テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (6 0 m g , 3 5 3 マイクロモル) のジオキササン (2 m L) 溶液へ水素化ナトリウム (7 . 0 5 m g , 2 9 4 マイクロモル) を加えた。この混合物を室温で 2 0 分間攪拌した。この混合物へ 6 - (4 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 0 m g , 2 9 4 マイクロモル) を加えた。攪拌しながら 5 0 まで一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (6 - フルオロ - 4 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 m g) を淡黄色の固形物として、そして 6 - (4 - フルオロ - 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (8 m g) を淡黄色の固形物として得た。

40

【 1 1 6 7 】

実施例 1 7 2 : 6 - (6 - フルオロ - 4 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 -

50

ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.60 (br d, 3H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 2H), 3.17 (br s, 2H), 3.43-3.56 (m, 1H), 3.57-3.73 (m, 2H), 3.88-4.04 (m, 2H), 4.44-4.61 (m, 1H), 4.66-4.79 (m, 1H), 5.74 (br d, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.66 (br t, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.05 (br d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 423.

【 1 1 6 8 】

実施例 1 7 3 : 6 - (4 - フルオロ - 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.62 (d, 3H), 1.72 - 1.85 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 2H), 3.08-3.30 (m, 2H), 3.48-3.63 (m, 1H), 3.68 (dd dd, 2H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.53 (dt, 1H), 5.28 (tt, 1H), 5.73 (q, 1H), 5.83 (dd , 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H), 8.88-8.96 (m, 1H), 9.02-9.11 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 423.

10

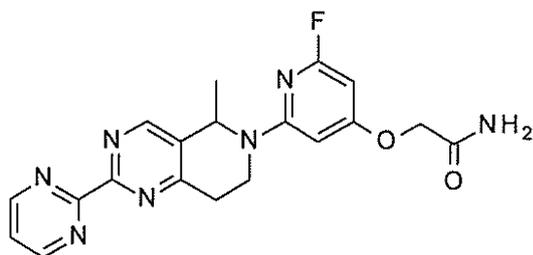
【 1 1 6 9 】

実施例 1 7 4 : 2 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] アセトアミド

【 1 1 7 0 】

【 化 3 6 0 】

20



【 1 1 7 1 】

2 - ヒドロキシアセトアミド (2 6 . 5 m g , 0 . 3 5 ミリモル) の DMF (1 m L) 中の攪拌溶液へ NaH (1 4 m g , 0 . 3 5 ミリモル) を 0 で加えた。この混合物を 0 で 1 0 分間攪拌してから、この反応混合物へ 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 0 m g , 0 . 2 9 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 8 0 まで 1 時間加熱した後で、この反応混合物を EA (5 0 m L) と塩水 (2 0 m L) の間で分配した。有機層を分離させ、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] アセトアミド (5 m g) を淡黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 9.03 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.75 (d, 2H), 4.46 (d, 1H), 3.44-3.63 (m, 1H), 3.09-3.20 (m, 2H), 1.49-1.65 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 396.

30

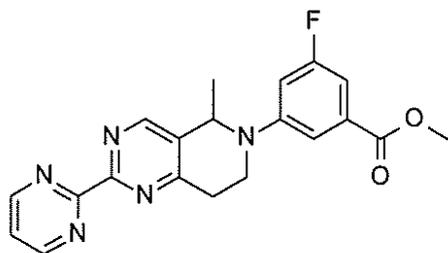
40

【 1 1 7 2 】

実施例 1 7 5 : 3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸メチル

【 1 1 7 3 】

【化361】

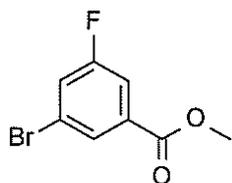


【1174】

工程1：3-プロモ-5-フルオロ-安息香酸メチルの製造

【1175】

【化362】



【1176】

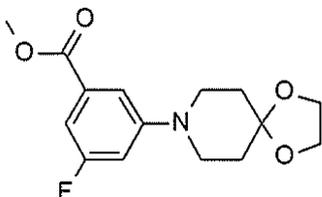
3-プロモ-5-フルオロ安息香酸(10.0g, 45.7ミリモル)のMeOH(100mL)溶液へSOCl₂(6.6mL, 91.3ミリモル)を0で加えた。この反応混合物を60まで加熱して2時間攪拌した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣をDCM(250mL)で希釈した。生じる混合物をNaHCO₃の飽和水溶液(100mL)、H₂O(100mL)、及び塩水(100mL)で連続的に洗浄してから、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-プロモ-5-フルオロ-安息香酸メチル(10.0g)を無色のオイルとして得た。

【1177】

工程2：3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-フルオロ-安息香酸メチルの製造

【1178】

【化363】



【1179】

ジオキササン(130mL)及びtert-BuOH(13mL)中の3-プロモ-5-フルオロ-安息香酸メチル(13.0g, 55.8ミリモル)の攪拌溶液へ1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(11.0g, 61.4ミリモル)、Cs₂CO₃(45.4g, 139.5ミリモル)、Pd(OAc)₂(250mg, 1.12ミリモル)、及びXPhos(1.1g, 2.23ミリモル)を加えた。N₂下に100で16時間攪拌した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やしてから、EA(300mL)とH₂O(100mL)の間で分配した。有機層を塩水(100mL)で2回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-フルオロ-安息香酸メチル(8.0g)を淡黄色のオイルとして得た。

10

20

30

40

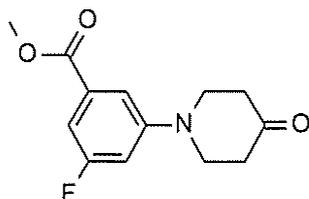
50

【1180】

工程3：3-フルオロ-5-(4-オキソ-1-ピペリジル)安息香酸メチルの製造

【1181】

【化364】



10

【1182】

ギ酸(90 mL)及びH₂O(90 mL)中の3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-フルオロ-安息香酸メチル(9.5 g, 32.1 ミリモル)の溶液を90 まで加熱して2時間攪拌した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣をDCM(300 mL)とH₂O(100 mL)の間で分配した。有機層をH₂O(100 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)、及び塩水(100 mL)で連続的に洗浄してから、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-フルオロ-5-(4-オキソ-1-ピペリジル)安息香酸メチル(6.5 g)を淡黄色のオイルとして得た。

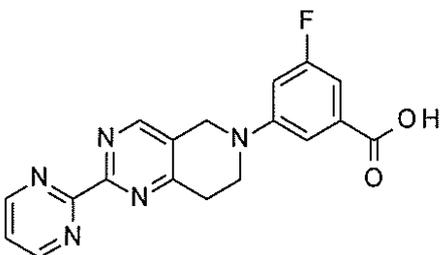
【1183】

20

工程4：3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸の製造

【1184】

【化365】



30

【1185】

3-フルオロ-5-(4-オキソ-1-ピペリジル)安息香酸メチル(6.5 g, 25.9 ミリモル)のDMFDMA(50 mL)溶液を120 まで加熱して12時間攪拌した。室温へ冷やした後で、この混合物を真空で濃縮して、残渣をMeOH(100 mL)に溶かした。この溶液へピリミジン-2-カルボキシイミドアミド塩酸塩(4.7 g, 29.4 ミリモル)とK₂CO₃(13.5 g, 97.9 ミリモル)を加えた。60 まで加熱して2時間攪拌した後で、生じる反応混合物を濾過した。濾液を真空で濃縮して、3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸(14.0 g, 粗製)を黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程へ使用した。

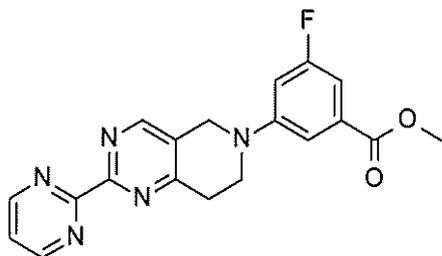
40

【1186】

工程5：3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチルの製造

【1187】

【化366】



【1188】

10

3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸(10.0g, 14.2ミリモル)のMeOH(50mL)中の攪拌溶液へSOCl₂(6.8g, 56.9ミリモル)を0で加えた。この混合物を60まで加熱して2時間攪拌してから、DCM(500mL)とH₂O(200mL)の間で分配した。有機層を分離させてから、H₂O(200mL)、飽和NaHCO₃水溶液(200mL)、及び塩水(200mL)で連続的に洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチル(3.4g)を黄色の固形物として得た。

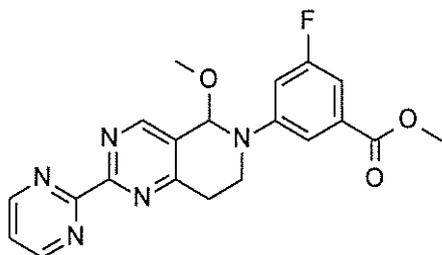
20

【1189】

工程6: 3-フルオロ-5-(5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチルの製造

【1190】

【化367】



30

【1191】

THF(30mL)及びMeOH(10mL)中の3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチル(1.5g, 4.11ミリモル)の冷却溶液へRuCl₃水和物(65mg, 0.29ミリモル)を加えて、NaIO₄(2.63g, 12.3ミリモル)のH₂O(15mL)溶液の-40での添加を続けた。-40で15分間攪拌した後で、生じる混合物をそのまま20へ温めて12時間攪拌した。次いで、この反応物を飽和Na₂SO₃水溶液(20mL)でクエンチした。生じる混合物を濾過した。この濾液をDCM(250mL)で希釈してから飽和NaHCO₃水溶液(100mL)と塩水(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、3-フルオロ-5-(5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチル(1.2g, 粗製)を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

40

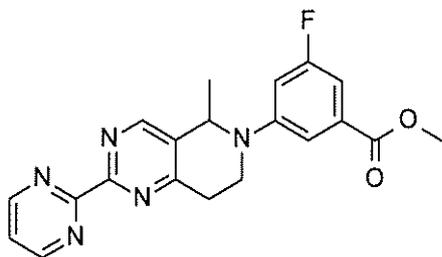
【1192】

工程7: 3-フルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチルの製造

【1193】

50

【化368】



【1194】

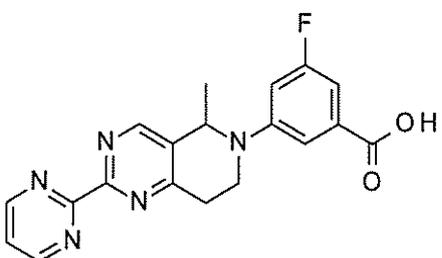
3-フルオロ-5-(5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチル(1.2g, 3.04ミリモル)のTHF(20mL)中の攪拌溶液へBF₃·Et₂O(2.15g, 15.2ミリモル)を-70で加えた。この混合物を-70で10分間攪拌してから、この反応混合物へMeMgBrのTHF溶液(5.1mL, 15.2ミリモル)を加えた。生じる混合物を-20まで温めて1時間攪拌してから、飽和NH₄Cl水溶液(20mL)で希釈した。生じる混合物をEA(300mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(130mL)で2回洗浄して真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーと分取用HPLCによって精製して、3-フルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチル(290mg)を赤色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.05(d, 2H), 8.82(s, 1H), 7.39-7.49(m, 2H), 7.18(d, 1H), 6.84(m, 1H), 5.16(q, 1H), 3.95-4.00(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.53-3.65(m, 1H), 3.23-3.42(m, 2H), 1.55(d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380.

【1195】

実施例176: 3-フルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸

【1196】

【化369】



【1197】

3-フルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチル(100mg, 0.26ミリモル)のMeOH(1mL)溶液へNaOH水溶液(2M, 0.8mL, 1.6ミリモル)を0で加えた。この混合物を20で1時間攪拌してから、2M HCl(2mL)で酸性化した。生じる混合物をEA(80mL)と塩水(20mL)の間で分配した。有機層を分離させ、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、3-フルオロ-5-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸(10mg)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.07(d, 2H), 8.83(s, 1H), 7.42-7.56(m, 2H), 7.24(d, 1H), 6.88(d, 1H), 5.12-5.24(m, 1H), 3.98(d, 1H), 3.55-3.69(m, 1H), 3.24-3.39(m, 2H), 1.57(d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

10

20

30

40

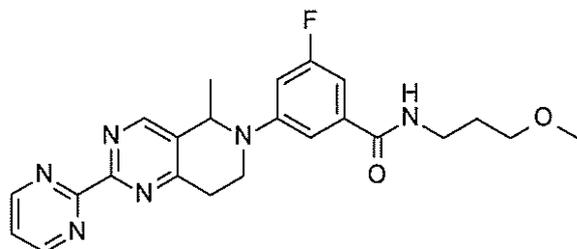
50

【 1 1 9 8 】

実施例 1 7 7 : 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド

【 1 1 9 9 】

【 化 3 7 0 】



10

【 1 2 0 0 】

3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸 (6 0 m g , 0 . 1 6 ミリモル) の D C M (2 m L) 中の攪拌溶液へ H A T U (7 3 m g , 0 . 1 9 ミリモル) 、 3 - メトキシプロパン - 1 - アミン (2 2 m g , 0 . 2 4 ミリモル) 、 及び D I E A (6 2 m g , 0 . 4 8 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 2 0 で 2 時間攪拌してから、D C M (1 0 0 m L) と H ₂ O (3 0 m L) の間で分配した。有機層を塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド (2 4 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 9.04 (d , 2 H) , 8.80 (s , 1 H) , 7.44 (m , 1 H) , 7.26 (s . , 1 H) , 6.94 (s . , 1 H) , 6.68 - 6.81 (m , 2 H) , 5.16 (m , 1 H) , 3.89 - 4.05 (m , 1 H) , 3.52 - 3.65 (m , 5 H) , 3.40 (s , 3 H) , 3.21 - 3.38 (m , 2 H) , 1.90 (m , 2 H) , 1.54 (d , 3 H) . MS obsd. (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 437.

20

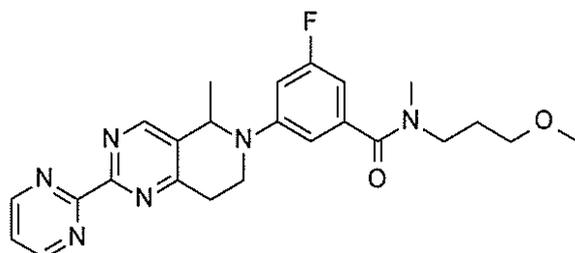
【 1 2 0 1 】

実施例 1 7 8 : 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド

30

【 1 2 0 2 】

【 化 3 7 1 】



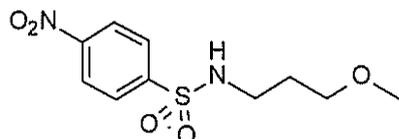
40

【 1 2 0 3 】

工程 1 : N - (3 - メトキシプロピル) - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの製造

【 1 2 0 4 】

【化372】



【1205】

3 - メトキシプロピルアミン (1 . 7 8 g , 2 0 . 0 ミリモル)、塩化 4 - ニトロベンゼンスルホニル (5 . 3 g , 2 4 . 0 ミリモル)、及び K_2CO_3 (5 . 5 g , 4 0 . 0 ミリモル) の MeCN (5 0 . 0 mL) 中の混合物を 3 0 °C まで加熱して 4 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して粗製の N - (3 - メトキシプロピル) - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (5 . 0 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

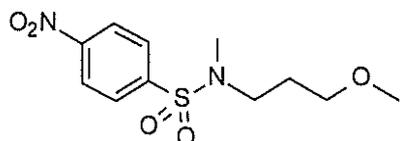
10

【1206】

工程 2 : N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの製造

【1207】

【化373】



20

【1208】

N - (3 - メトキシプロピル) - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (5 . 0 g , 2 0 . 0 ミリモル、粗製) の THF (5 0 . 0 mL) 中の混合物へ NaH (1 . 6 g , 4 0 . 0 ミリモル) を 0 °C で少量ずつ加えた。生じる混合物を 3 0 °C まで温めて 1 時間攪拌してから、この反応混合物へ MeI (3 . 4 g , 2 4 . 0 ミリモル) を加えた。3 0 °C で 3 時間攪拌した後で、生じる反応混合物を水 (2 0 . 0 mL) で希釈して、EA (2 0 . 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (2 . 0 g) を薄黄色の固形物として得た。

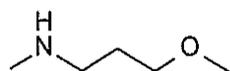
30

【1209】

工程 3 : 3 - メトキシ - N - メチル - プロパン - 1 - アミンの製造

【1210】

【化374】



【1211】

N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (2 . 0 g , 6 . 9 ミリモル)、 K_2CO_3 (1 . 9 g , 1 3 . 8 ミリモル)、及びチオフェノール (1 . 5 2 g , 1 3 . 8 ミリモル) の MeCN (5 0 . 0 mL) 中の混合物を 6 0 °C まで加熱して 1 8 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - メトキシ - N - メチル - プロパン - 1 - アミン (6 0 . 0 mg) を黄色のオイルとして得た。

40

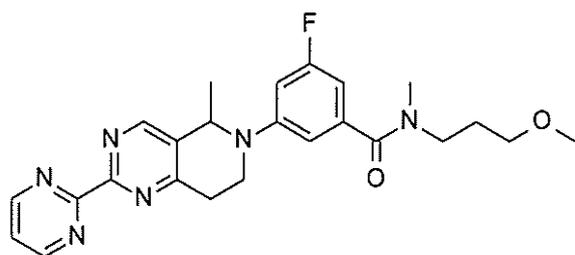
【1212】

工程 4 : 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミドの製造

50

【 1 2 1 3 】

【化 3 7 5】



10

【 1 2 1 4 】

3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸 (5 0 m g , 0 . 1 4 ミリモル) の DMF (2 m L) 中の攪拌溶液へ H A T U (6 0 m g , 0 . 1 6 ミリモル) 、 3 - メトキシ - N - メチル - プロパン - 1 - アミン (2 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル) 、 及び D I E A (5 0 m g , 0 . 4 1 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌してから、E A (5 0 m L) と塩水 (2 0 m L) の間で分配した。有機層を分離させ、塩水で洗浄して真空中で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド (8 m g) を灰色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.03 (d, 2H), 8.78 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.66 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.10 (q, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.45-3.69 (m, 3H) 3.17-3.44 (m, 7 H), 2.89-3.13 (m, 3H), 1.79-2.07 (m, 2H), 1.53 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 451.

20

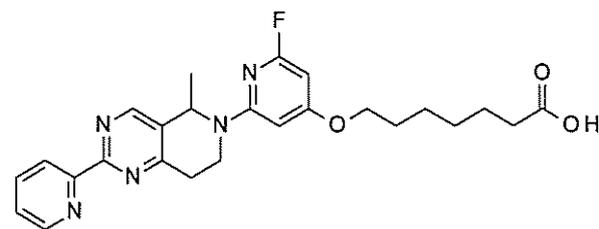
【 1 2 1 5 】

実施例 1 7 9 : 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸

【 1 2 1 6 】

【化 3 7 6】

30



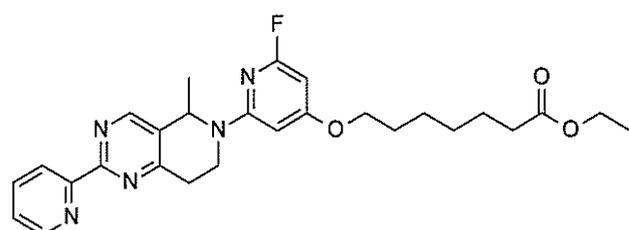
【 1 2 1 7 】

工程 1 : 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸エチルの製造

40

【 1 2 1 8 】

【化 3 7 7】



50

【 1 2 1 9 】

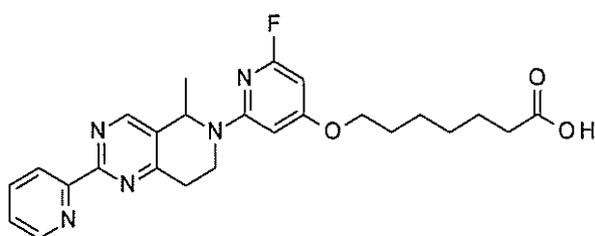
5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 0 m g , 8 8 4 マイクロモル)、7 - ((2 , 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) オキシ) ヘプタン酸エチル (7 6 2 m g , 2 . 6 5 ミリモル)、DMSO (0 . 5 m l)、及び DIPEA (1 m l) の混合物を 1 1 0 まで加熱して 1 5 時間攪拌した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸エチル (3 0 0 m g) を黄色のオイルとして得た。

【 1 2 2 0 】

工程 2 : 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸の製造

【 1 2 2 1 】

【 化 3 7 8 】



【 1 2 2 2 】

メタノール (1 0 m l)、THF (5 m l)、及び水 (2 m l) の混合物中の 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸エチル (3 0 0 m g , 0 . 6 0 8 ミリモル) の溶液へ LiOH-水和物 (1 1 0 m g , 2 . 6 5 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で一晩攪拌してから、1 M HCl で pH = 6 ~ 7 へ酸性化した。生じる混合物を DCM (2 0 m l) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物 (2 4 0 m g) を黄色の固形物として得た。この粗生成物 (8 0 m g) を分取用 HPLC によって精製して、7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸 (4 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 8.65-8.76 (m, 1H), 8.53-8.65 (m, 1H), 8.31-8.45 (m, 1H), 7.78-7.96 (m, 1H), 7.34-7.49 (m, 1H), 6.02-6.19 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.43-5.63 (m, 1H), 4.33-4.47 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.31-3.47 (m, 1H), 2.89-3.12 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.25-1.62 (m, 9H). MS obs d. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 466.

【 1 2 2 3 】

実施例 1 8 0 : 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタンアミド

【 1 2 2 4 】

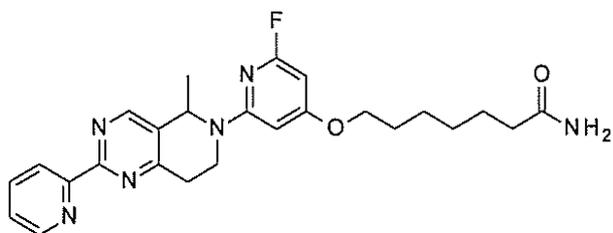
10

20

30

40

【化379】



【1225】

7 - ((2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジ
 ヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ピリジン - 4 - イル) オキシ)
 ヘプタン酸 (200 mg , 0 . 430 ミリモル) の DMF (3 mL) 溶液へ C D I (104 mg ,
 0 . 644 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌した後で、
 この混合物へ NH₃ (7 mL , イソプロピルアルコール中約 4 % , 約 2 . 0 モル / L) を
 加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌してから、真空で濃縮した。残渣を分取用 H P
 L C によって精製して、7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル)
] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリ
 ジル] オキシ] ヘプタンアミド (30 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400
 MHz, メタノール-d₄) : 8.66-8.74 (m, 1H), 8.56-8.66 (m, 1H), 8.35-8.47 (m, 1H),
 7.82-7.93 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 1H), 6.04-6.18 (m, 1H), 5.71-5.84 (m, 1H), 5.4
 5-5.63 (m, 1H), 4.29-4.46 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.30-3.45 (m, 1H), 2.88-3.13 (m,
 2H), 2.05-2.23 (m, 2H), 1.62-1.79 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.46 (d, 7H). MS
 obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 465.

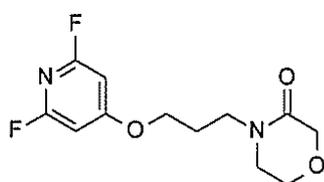
【1226】

実施例 181 : (-) - 4 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミ
 ジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル
] - 4 - ピリジル] オキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン

工程 1 : 4 - [3 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) オキシ] プロピル] モル
 ホリン - 3 - オンの製造

【1227】

【化380】



【1228】

MeCN (15 mL) 中の 4 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 , 6 - ジフルオロピリジン (623 mg ,
 3 ミリモル) 、炭酸セシウム (2 . 0 g , 6 ミリモル) 、及びモルホリン - 3 - オン (455 mg ,
 4 . 5 ミリモル) の溶液を 90 °C まで加熱して 10 時間攪拌した。次いで、この反応混合物をそのまま室温へ冷やして、水 (50 mL) で希釈した。生じる混合物を EA (100 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4 - [3 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) オキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン (163 mg) を黄色のオイルとして得た。

【1229】

工程 2 : (-) - 4 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリ
 ジル] オキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オンの製造

N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 m L) 及び D M S O (1 m L) 中の (+) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 3 6 m g , 0 . 6 ミリモル) の攪拌溶液へ 4 - (3 - ((2 , 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) オキシ) プロピル) モルホリン - 3 - オン (1 6 3 m g , 0 . 6 ミリモル) を加えた。この反応混合物を密閉容器において 1 2 0 ° まで加熱して 4 8 時間攪拌した。この反応混合物をそのまま室温へ冷やして、H₂O (1 0 m L) で希釈した。生じる混合物を D C M (5 0 m L) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、(-) - 4 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [- 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン (4 0 m g) を赤色の固形物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 8.97-9.11 (m , 2 H) , 8.81 (s , 1 H) , 7.38-7.51 (m , 1 H) , 5.95-6.08 (m , 1 H) , 5.72-5.86 (m , 1 H) , 5.57-5.71 (m , 1 H) , 4.31-4.49 (m , 1 H) , 4.17 (s , 2 H) , 4.01-4.11 (m , 2 H) , 3.85-3.95 (m , 2 H) , 3.55-3.64 (m , 2 H) , 3.46-3.53 (m , 1 H) , 3.38-3.46 (m , 2 H) , 3.22-3.30 (m , 2 H) , 2.06-2.15 (m , 2 H) , 1.72-1.87 (m , 3 H) . M S o b s d . (E S I⁺) [(M + H)⁺] : 480 . [α]_D²⁵ = - 5 2 . 8 ° (1 m g / m L , メタノール) 。

10

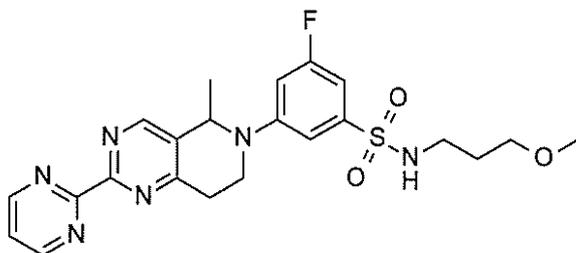
【 1 2 3 0 】

実施例 1 8 2 : 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミド

20

【 1 2 3 1 】

【 化 3 8 1 】



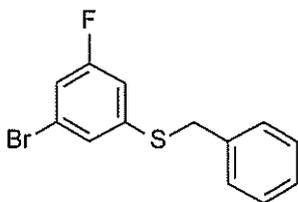
30

【 1 2 3 2 】

工程 1 : 1 - ベンジルスルファニル - 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - ベンゼンの製造

【 1 2 3 3 】

【 化 3 8 2 】



40

【 1 2 3 4 】

1 , 3 - ジブromo - 5 - フルオロベンゼン (4 0 . 0 g , 1 5 7 . 5 ミリモル) のジオキサソラン (4 0 0 m L) 溶液へベンジルメルカプタン (2 3 . 2 7 g , 1 8 7 . 3 ミリモル) 、 D I E A (4 0 . 7 g , 3 1 5 . 1 ミリモル) 、 P d₂ (d b a)₃ (4 . 3 2 g , 4 . 7 2 ミリモル) 、 及び X a n t p h o s (4 . 5 6 g , 7 . 8 8 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 1 2 0 ° まで加熱して 1 2 時間攪拌した。室温へ冷やした後で、生じる反応混合物を濾過した。この濾液を D C M (1 L) と水 (3 0 0 m L) の間で分配した。有機層を分離させ、塩水 (3 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - ベンジルスルファ

50

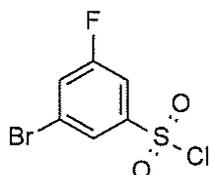
ニル - 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - ベンゼン (45 . 0 g) を黄色のオイルとして得た。

【 1 2 3 5 】

工程 2 : 塩化 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - ベンゼンスルホニルの製造

【 1 2 3 6 】

【 化 3 8 3 】



10

【 1 2 3 7 】

1 - ベンジルスルファニル - 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - ベンゼン (25 . 0 g , 84 . 12 ミリモル) の MeCN (250 mL) 溶液へ 2 M HCl (33 . 6 mL) と NCS (44 . 9 g , 336 . 5 ミリモル) を 0 で加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌してから、真空で濃縮した。残渣を DCM (500 mL) と水 (100 mL) の間で分配した。有機層を分離させてから塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、塩化 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - ベンゼンスルホニル (23 . 0 g , 粗製) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

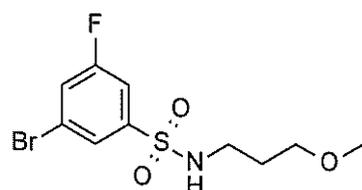
【 1 2 3 8 】

20

工程 3 : 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) ベンゼンスルホンアミドの製造

【 1 2 3 9 】

【 化 3 8 4 】



30

【 1 2 4 0 】

塩化 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - ベンゼンスルホニル (23 . 0 g , 84 . 12 ミリモル) の DCM (250 mL) 溶液へ 3 - メトキシプロピルアミン (8 . 25 g , 92 . 53 ミリモル) と Et₃N (25 . 5 g , 252 . 3 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌してから、DCM (200 mL) と水 (200 mL) の間で分配した。有機層を分離させてから塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - ブロモ - 5 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド (19 . 4 g) を黄色のオイルとして得た。

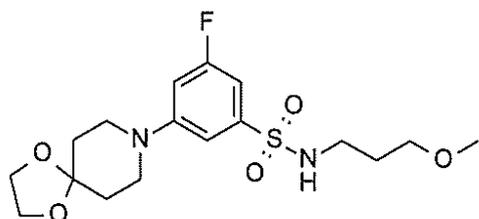
【 1 2 4 1 】

40

工程 4 : 3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) ベンゼンスルホンアミドの製造

【 1 2 4 2 】

【化385】



【1243】

3 - プロモ - 5 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド (19.4 g , 59.47ミリモル) のジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (12.8 g , 71.37ミリモル) 、 Pd₂ (dba)₃ (1.09 g , 1.19ミリモル) 、 BINAP (1.48 g , 2.38ミリモル) 、 及び tert - BuONa (17.14 g , 178.4ミリモル) を加えた。この混合物を N₂ 下に攪拌しながら 120 ° で 12 時間加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣を DCM (500 mL) と水 (100 mL) の間で分配した。有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド (15.5 g) を黄色のオイルとして得た。

10

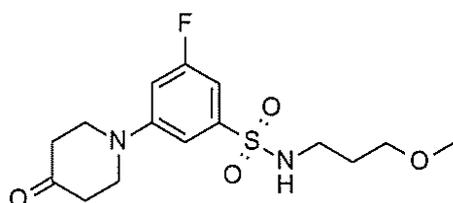
20

【1244】

工程 5 : 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゼンスルホンアミドの製造

【1245】

【化386】



30

【1246】

ギ酸 (25 mL) 及び H₂O (25 mL) 中の 3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド (5.0 g , 12.87ミリモル) の溶液を攪拌しながら 90 ° まで 2 時間加熱した。次いで、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を DCM (500 mL) と水 (200 mL) の間で分配した。有機層を NaHCO₃ の飽和水溶液 (100 mL) と塩水 (100 mL) で洗浄してから、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゼンスルホンアミド (4.1 g) を黄色のオイルとして得た。

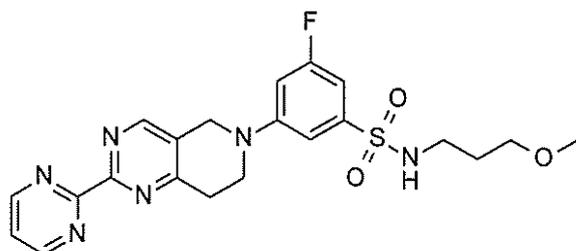
40

【1247】

工程 6 : 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミドの製造

【1248】

【化387】



【1249】

10

3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-5-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゼンスルホンアミド(4.1g, 11.90ミリモル)のDMFDMA(50mL)溶液を攪拌しながら120で4時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣をMeOH(50mL)に溶かした。次いで、この溶液へ K_2CO_3 (4.93g, 35.7ミリモル)とピリミジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(2.26g, 14.3ミリモル)を加えた。生じる混合物を攪拌しながら70で2時間加熱してから、室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をDCM(300mL)と水(100mL)の間で分配した。有機層を分離させ、塩水(100mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド(2.5g)を黄色の固形物として得た。

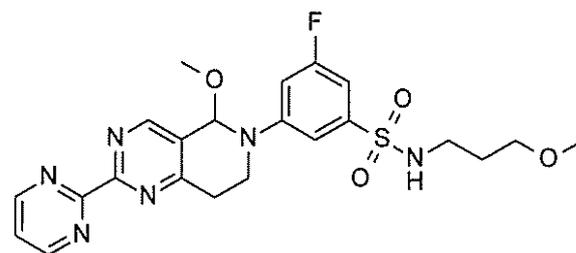
20

【1250】

工程7: 3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-5-(5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミドの製造

【1251】

【化388】



30

【1252】

DCM(40mL)及びMeOH(10mL)中の3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド(500mg, 1.09ミリモル)の溶液を-70へ冷やした。この混合物へ $RuCl_3$ 水和物(98mg, 0.436ミリモル)と $NaIO_4$ (700mg)の H_2O (10mL)溶液を連続的に加えた。生じる混合物を-70で15分間攪拌してから、そのまま20へ温めて、さらに16時間攪拌した。この反応混合物を Na_2SO_3 の飽和水溶液(100mL)で希釈してから濾過した。この濾液を塩水(100mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させてから真空で濃縮して、3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-5-(5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド(530mg, 粗製)を黒色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

40

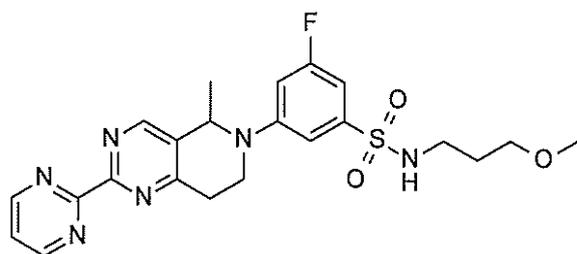
【1253】

50

工程 8 : 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミドの製造

【 1 2 5 4 】

【 化 3 8 9 】



10

【 1 2 5 5 】

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミド (5 3 0 m g , 1 . 0 8 ミリモル) の T H F (5 0 m L) 溶液へ - 7 0 で $B F_3 \cdot E t_2 O$ (4 6 0 m g , 3 . 2 4 ミリモル) を加えた。この混合物を - 7 0 で 1 0 分間攪拌した後で、生じる混合物へ $M e M g B r$ の T H F 溶液 (3 . 2 ミリモル、 3 . 2 m L) を加えた。 - 2 0 まで温めて 2 時間攪拌した後で、この反応物を $N H_4 C l$ の飽和水溶液 (1 0 m L) の添加によってクエンチした。次いで、生じる混合物を $E A$ (2 0 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を合わせ、塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 $N a_2 S O_4$ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーと分取用 H P L C によって精製して、3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 7 m g) を白色の固形物として得た。 $^1 H$ NMR (4 0 0 M H z , $C D C l_3$) : 9.09 (d , 2 H) , 8.86 (s , 1 H) , 7.44-7.55 (m , 1 H) , 7.27 (br. s. , 1 H) , 7.00 (d , 1 H) , 6.83 (d , 1 H) , 5.14-5.30 (m , 2 H) , 4.01 (d , 1 H) , 3.65 (t , 1 H) , 3.49 (t , 2 H) , 3.35 (s , 4 H) , 3.18 (d , 2 H) , 1.75-1.84 (m , 2 H) , 1.56-1.62 (m , 3 H) . MS obsd. (ESI+) [(M + H +)] : 473.

20

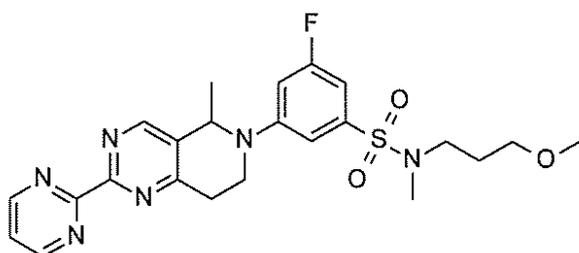
30

【 1 2 5 6 】

実施例 1 8 3 : 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 1 2 5 7 】

【 化 3 9 0 】



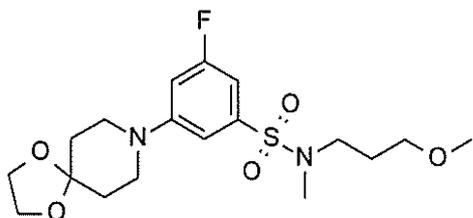
40

【 1 2 5 8 】

工程 1 : 3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミドの製造

【 1 2 5 9 】

【化391】



【1260】

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド(5.0g, 12.87ミリモル)のDMF(50mL)溶液へ0 でNaH(772mg, 19.30ミリモル、60重量%)とヨードメタン(3.06g, 21.56ミリモル)を連続的に加えた。生じる混合物を20 で3時間攪拌してから、EA(200mL)と水(50mL)の間で分配した。有機層を分離させてから塩水(100mL)で3回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド(4.90g)を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

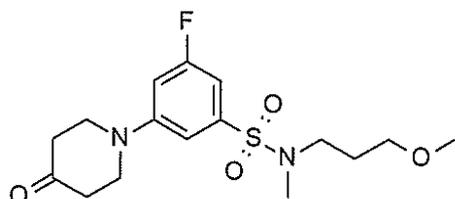
【1261】

工程2: 3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-5-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゼンスルホンアミドの製造

20

【1262】

【化392】



30

【1263】

ギ酸(25mL)及びH₂O(25mL)中の3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド(4.9g, 12.17ミリモル)の溶液を90 まで加熱して2時間攪拌した。室温へ冷やした後で、この混合物を真空で濃縮した。残渣をDCM(500mL)と水(200mL)の間で分配した。有機層を分離させてから、飽和NaHCO₃水溶液(100mL)と塩水(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-5-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゼンスルホンアミド(4.1g)を黄色のオイルとして得た。

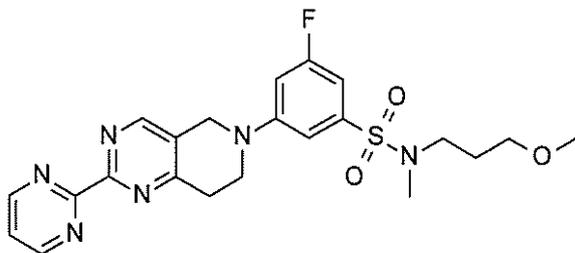
40

【1264】

工程3: 3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミドの製造

【1265】

【化393】



【1266】

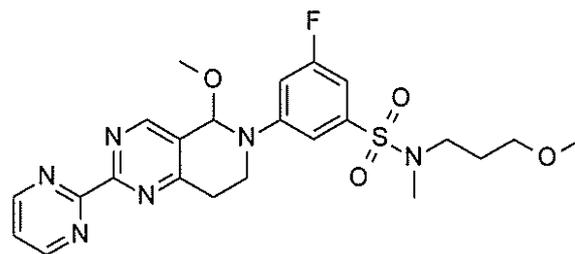
3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-5-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゼンスルホンアミド(4.1g, 11.44ミリモル)のDMFDMA(40mL)溶液を120℃まで加熱して4時間攪拌した。室温へ冷やした後で、この混合物を真空で濃縮して、残渣をMeOH(50mL)に溶かした。この溶液へ K_2CO_3 (5.15g, 17.26ミリモル)とピリミジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(2.36g, 14.90ミリモル)を加えた。生じる混合物を70℃で2時間加熱してから、濾過した。濾液を真空で濃縮して、残渣をDCM(300mL)と水(100mL)の間で分配した。有機層を分離させてから塩水(100mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド(2.8g)を黄色の固形物として得た。

【1267】

工程4: 3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-5-(5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドの製造

【1268】

【化394】



【1269】

DCM(40mL)及びMeOH(10mL)中の3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド(500mg, 1.058ミリモル)の溶液へ-70℃で $RuCl_3$ 水和物(72mg, 0.317ミリモル)と $NaIO_4$ (679mg)の H_2O (8mL)溶液を連続的に加えた。生じる混合物を-70℃で15分間攪拌してから、そのまま室温まで温めて12時間攪拌した。この反応混合物を飽和 Na_2SO_3 水溶液(100mL)で希釈してから、濾過した。この濾液を塩水(100mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、3-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-5-(5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド(638mg, 粗製)を黒色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【1270】

10

20

30

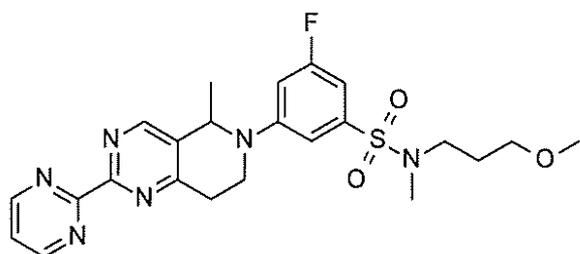
40

50

工程 5 : 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミドの製造

【 1 2 7 1 】

【 化 3 9 5 】



10

【 1 2 7 2 】

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (6 3 8 m g , 1 . 2 7 ミリモル) の T H F (5 0 m L) 中の冷却溶液へ $B F_3 \cdot E t_2 O$ (5 4 0 m g , 3 . 8 1 ミリモル) を - 7 0 で加えた。生じる混合物を - 7 0 で 1 0 分間攪拌してから、この反応混合物へ M e M g B r の T H F 溶液 (1 . 3 m L , 3 . 8 1 ミリモル) を加えた。次いで、この反応混合物を - 2 0 まで温めて、この温度で 2 時間攪拌した。生じる混合物を $N H_4 C l$ の飽和水溶液 (1 0 m L) で希釈して、E A (2 0 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を合わせてから塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 $N a_2 S O_4$ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーと分取用 H P L C によって精製して、3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 8 m g) を白色の固形物として得た。 $^1 H$ NMR (4 0 0 M H z , $C D C l_3$) : 9.05 (d , 2 H) , 8.83 (s , 1 H) , 7.46 (t , 1 H) , 7.13 (br. s , 1 H) , 6.89 (d , 1 H) , 6.80 (d , 1 H) , 5.14 (d , 1 H) , 3.95 (d , 1 H) , 3.55-3.67 (m , 1 H) , 3.46 (t , 2 H) , 3.34 (s , 4 H) , 3.16 (t , 2 H) , 2.80 (s , 3 H) , 1.77-1.89 (m , 2 H) , 1.56 (br. s. , 3 H) . MS obsd. (E S I +) [(M + H +)] : 487.1.

20

30

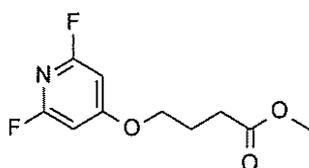
【 1 2 7 3 】

実施例 1 8 4 : (-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタン酸

工程 1 : 4 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) オキシ] ブタン酸メチルの製造

【 1 2 7 4 】

【 化 3 9 6 】



40

【 1 2 7 5 】

2 , 6 - ジフルオロピリジン - 4 - オール (7 0 0 m g , 5 . 3 4 ミリモル) 、 4 - プロモブタン酸メチル (1 . 1 6 g , 6 . 4 1 ミリモル) 、 及び $K_2 C O_3$ (2 . 2 1 g , 1 6 ミリモル) の D M F (1 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 1 0 0 まで 1 0 時間加熱した。この反応混合物をそのまま室温へ冷やして、E A (2 0 m L) で抽出した。有機層を分離させてから水と塩水で洗浄し、 $M g S O_4$ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、4 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジ

50

ル) オキシ] ブタン酸メチル (0 . 9 g) をオイルとして得た。

【 1 2 7 6 】

工程 2 : (+ / -) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタン酸メチルの製造

DMSO (0 . 5 m l) 及び DIPEA (1 m l) 中の (+) - 5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 0 m g , 0 . 8 8 0 ミリモル) と 4 - ((2 , 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) オキシ) ブタン酸メチル (9 0 0 m g , 3 . 8 9 ミリモル) の溶液を 1 1 0 まで加熱して 1 5 時間攪拌した。生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、(+ / -) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタン酸メチル (2 0 0 m g) を茶褐色のオイルとして得た。

10

【 1 2 7 7 】

工程 3 : (-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタン酸の製造

メタノール (1 0 m l) 、 THF (5 m l) 、 及び水 (2 m l) の混合物中の (+ / -) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタン酸メチル (2 0 0 m g , 0 . 4 3 ミリモル) の溶液へ LiOH-水和物 (1 1 0 m g , 2 . 5 8 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌してから、1 M HCl で pH = 6 ~ 7 へ酸性化した。生じる混合物を DCM (2 0 m l) で 3 回抽出した。この合わせた有機混合物を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物 (1 7 0 m g) を黄色の固形物として得た。5 0 m g の粗生成物を分取用 HPLC によってさらに精製して、(-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタン酸 (1 7 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz , メタノール-d₄) : 8.88-9.00 (m , 2H) , 8.68-8.82 (m , 1H) , 7.44-7.63 (m , 1H) , 6.11-6.23 (m , 1H) , 5.71-5.83 (m , 1H) , 5.54-5.69 (m , 1H) , 4.36-4.51 (m , 1H) , 3.96-4.08 (m , 2H) , 3.31-3.45 (m , 1H) , 2.94-3.15 (m , 2H) , 2.34-2.43 (m , 2H) , 1.90-2.07 (m , 2H) , 1.48 (d , 3H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 425. [a] _D^{2 5} = - 7 2 . 0 0 ° (0 . 1 g / 1 0 0 m l , メタノール) 。

20

30

【 1 2 7 8 】

実施例 1 8 5 : (-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタンアミド

(-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタン酸 (8 0 m g , 0 . 1 8 8 ミリモル) と CDI (4 5 . 8 m g , 0 . 2 8 3 ミリモル) の DMF (3 m l) 中の混合物を室温で 4 時間攪拌した。次いで、この反応混合物へ NH₃ (7 m l , イソプロピルアルコール中約 4 % , 約 2 . 0 モル / L) を加えた。室温で一晩攪拌した後で、生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、(-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタンアミド (1 5 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz , メタノール-d₄) : 8.93 (d , 2H) , 8.78 (s , 1H) , 7.40-7.61 (m , 1H) , 6.16 (s , 1H) , 5.77 (d , 1H) , 5.53-5.68 (m , 1H) , 4.32-4.50 (m , 1H) , 3.89-4.12 (m , 2H) , 3.31-3.53 (m , 1H) , 2.94-3.15 (m , 2H) , 2.18-2.39 (m , 2H) , 1.99 (br d , 2H) , 1.48

40

50

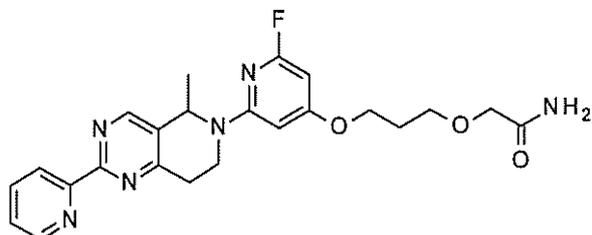
(d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 424. [α]_D²⁵ = -84.00° (0.1 g / 100 mL, メタノール)。

【1279】

実施例186: 5-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル] オキシ] ペンタンアミド

【1280】

【化397】



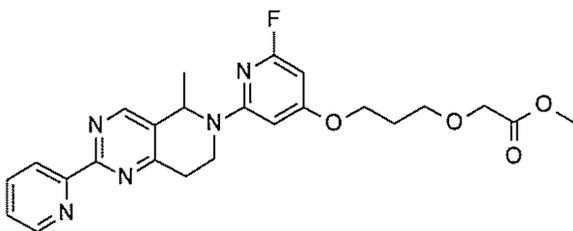
10

【1281】

工程1: 2-[3-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル] オキシ] プロポキシ] 酢酸メチルの製造

【1282】

【化398】



20

【1283】

DIPEA (1 mL) 及び DMSO (0.5 mL) 中の 2-[3-[(2,6-ジフルオロ-4-ピリジル) オキシ] プロポキシ] 酢酸メチル (784 mg, 3 ミリモル) と 5-メチル-2-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン (226 mg, 1.0 ミリモル) の混合物を密閉容器において攪拌しながら 110 で 48 時間加熱した。生じる混合物を水 (50 mL) へ注いで、EA (60 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせてから塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空中で濃縮して赤色のオイルを得て、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2-[3-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル] オキシ] プロポキシ] 酢酸メチル (234 mg) を淡黄色の固形物として得た。

30

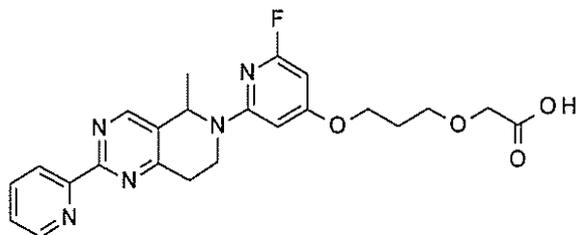
【1284】

工程2: 2-[3-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル] オキシ] プロポキシ] 酢酸の製造

40

【1285】

【化399】



【1286】

メタノール(5 mL)、THF(5 mL)、及び水(1 mL)中の2-[3-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]プロポキシ]酢酸メチル(234 mg, 0.8モル)の溶液へLiOH-水和物(84 mg, 2モル)を加えた。生じる混合物を室温で一晩攪拌してから、2M HClでpH=6~7へ酸性化した。生じる混合物をDCM(50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して粗製の2-[3-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]プロポキシ]酢酸(180 mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

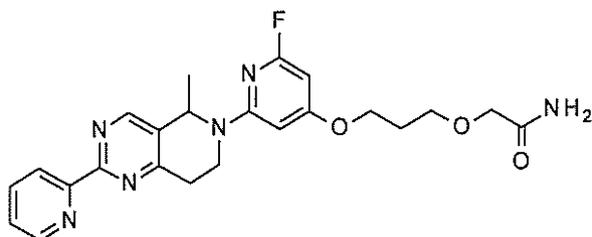
【1287】

工程3: 2-[3-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]プロポキシ]アセトアミドの製造

20

【1288】

【化400】



30

【1289】

2-[3-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]プロポキシ]酢酸(180 mg, 0.4モル)のDMF(10 mL)溶液へTEA(81 mg, 0.8ミリモル)とHATU(304 mg, 0.8ミリモル)を加えた。生じる混合物を室温で10分間攪拌してから、生じる混合物へ塩化アンモニウム(65 mg, 1.2ミリモル)を加えた。室温で10時間攪拌した後で、生じる反応混合物を水(25 mL)へ注いで、DCM(50 mL)で3回抽出した。有機層を合わせてから塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して赤色のオイルを得て、これを分取用HPLCによって精製して、2-[3-[[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]オキシ]プロポキシ]アセトアミド(58 mg)を白色の固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) : 8.61-8.77 (m, 2H), 8.48-8.57 (m, 1H), 8.04-8.16 (m, 1H), 7.53-7.67 (m, 1H), 6.10-6.16 (m, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 5.50-5.61 (m, 1H), 4.33-4.46 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.54-3.65 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 1H), 2.91-3.08 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.39-1.51 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:453.

40

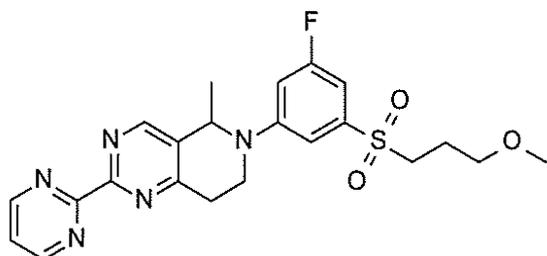
【1290】

50

実施例 187 : 6 - [3 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシプロピルスルホニル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 2 9 1 】

【 化 4 0 1 】



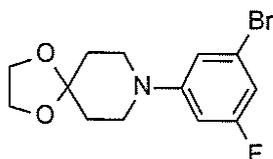
10

【 1 2 9 2 】

工程 1 : 8 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 1 2 9 3 】

【 化 4 0 2 】



20

【 1 2 9 4 】

1,3-ジブromo-5-フルオロベンゼン (40.0 g , 157.5ミリモル) のジオキササン (600.0 mL) 中の攪拌溶液へ 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (22.6 g , 126.0ミリモル)、tert-BuONa (37.8 g , 393.8ミリモル)、Pd₂(dba)₃ (2.88 g , 3.15ミリモル)、及び BINAP (3.92 g , 6.30ミリモル) を加えた。生じる混合物を 80 °C まで加熱して N₂ 下に 16 時間攪拌してから、EA (1 L) と H₂O (100 mL) の間で分配した。有機層を分離させてから塩水 (100 mL) で 2 回洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、8-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4 . 5] デカン (20.0 g) を淡黄色のオイルとして得た。

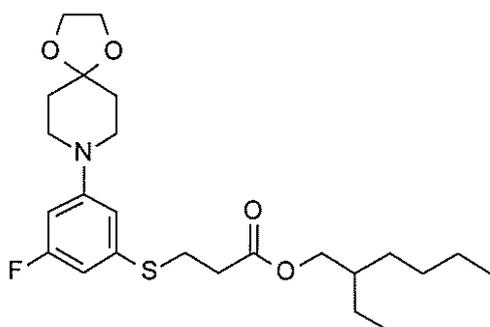
30

【 1 2 9 5 】

工程 2 : 3 - [3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - フェニル] スルファニルプロパン酸 2 - エチルヘキシルの製造

【 1 2 9 6 】

【 化 4 0 3 】



40

【 1 2 9 7 】

50

8 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (20 . 0 g , 63 . 2 ミリモル) のジオキサ (600 mL) 中の攪拌溶液へ 3 - メルカプトプロピオン酸 2 - エチルヘキシルエステル (20 . 7 g , 94 . 8 ミリモル)、DIEA (16 . 33 g , 126 . 4 ミリモル)、Pd₂(dba)₃ (2 . 89 g , 3 . 16 ミリモル)、及び Xantphos (3 . 70 g , 6 . 40 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 90 °C まで加熱して 16 時間攪拌してから、EA (500 mL) と H₂O (200 mL) の間で分配した。有機層を分離させ、塩水 (200 mL) で 2 回洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - [3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - フェニル] スルファニルプロパン酸 2 - エチルヘキシル (20 . 0 g) を黄色のオイルとして得た。

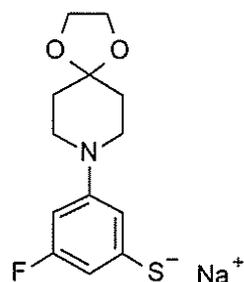
10

【 1298 】

工程 3 : 3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - ベンゼンチオール酸ナトリウムの製造

【 1299 】

【 化 404 】



20

【 1300 】

3 - [3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - フェニル] スルファニルプロパン酸 2 - エチルヘキシル (20 . 0 g , 44 . 0 ミリモル) の EtOH (500 mL) 溶液へ Na (2 . 02 g , 88 . 0 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で 18 時間攪拌してから、真空で濃縮して粗製の 3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - ベンゼンチオール酸ナトリウム (13 . 0 g) を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

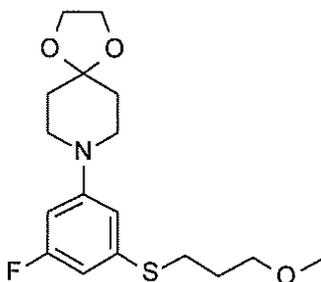
30

【 1301 】

工程 4 : 8 - [3 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシプロピルスルファニル) フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 1302 】

【 化 405 】



40

【 1303 】

3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - ベンゼンチオール酸ナトリウム (13 . 0 g , 44 . 0 ミリモル) の DMF (200 mL) 溶液へ 1 - ブロモ - 3 - メトキシプロパン (6 . 73 g , 44 . 0 ミリモル) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後で、生じる反応物を水で希釈して、EA (200 mL) で

50

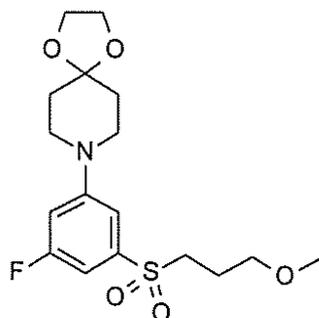
3回抽出した。有機層を合わせてから塩水(200 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、8-[3-フルオロ-5-(3-メトキシプロピルスルホニル)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(10.0 g)を黄色のオイルとして得た。

【1304】

工程5: 8-[3-フルオロ-5-(3-メトキシプロピルスルホニル)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【1305】

【化406】



10

【1306】

8-[3-フルオロ-5-(3-メトキシプロピルスルホニル)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(7.0 g, 20.5ミリモル)のDCM(70 mL)溶液へm-CPBA(8.84 g, 51.2ミリモル)を室温に加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌してから、この反応物を飽和 Na_2SO_3 水溶液(80 mL)によってクエンチした。生じる混合物をDCM(300 mL)で抽出した。有機層を飽和 Na_2CO_3 水溶液(80 mL)と塩水(100 mL)で連続的に洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をEtOH(70 mL)と水(20 mL)に溶かしてから、この溶液へ NH_4Cl (9.6 g, 179.3ミリモル)とFe(10.0 g, 179.3ミリモル)を加えた。生じる混合物を攪拌しながら60℃で2時間加熱してから、DCM(500 mL)と水(200 mL)の間で分配した。有機層を分離

20

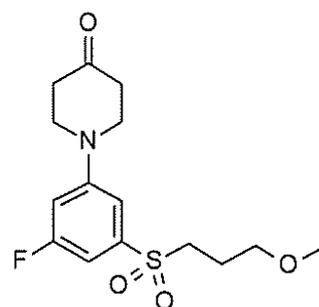
30

【1307】

工程6: 1-[3-フルオロ-5-(3-メトキシプロピルスルホニル)フェニル]ピペリジン-4-オンの製造

【1308】

【化407】



40

【1309】

ギ酸(25 mL)及び H_2O (25 mL)中の8-[3-フルオロ-5-(3-メトキ

50

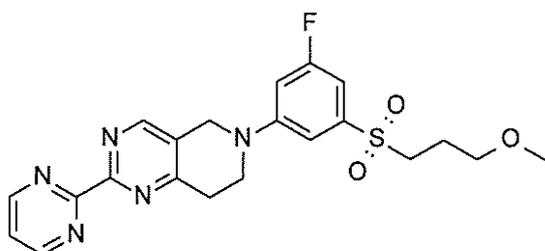
シプロピルスルホニル)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(6.0g, 12.0ミリモル)の溶液を90℃まで加熱して2時間撹拌した。この反応混合物をEA(400mL)で希釈した。生じる混合物を飽和Na₂CO₃水溶液(1000mL)、H₂O(1000mL)、及び塩水(1000mL)で連続的に洗浄してから、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-[3-フルオロ-5-(3-メトキシプロピルスルホニル)フェニル]ピペリジン-4-オン(4.8g)を淡黄色のオイルとして得た。

【1310】

工程7: 6-[3-フルオロ-5-(3-メトキシプロピルスルホニル)フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【1311】

【化408】



20

【1312】

1-[3-フルオロ-5-(3-メトキシプロピルスルホニル)フェニル]ピペリジン-4-オン(4.0g, 12.1ミリモル)のDMFDMA(25mL)溶液を120℃まで加熱して4時間撹拌した。室温へ冷やした後で、この混合物を真空で濃縮して、残渣をMeOH(70mL)に溶かした。この溶液へ2-アミジノピリミジン塩酸塩(2.94g, 18.6ミリモル)とK₂CO₃(5.57g, 40.3ミリモル)を加えた。生じる反応混合物を撹拌しながら60℃で2時間加熱してから、濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をDCM(300mL)と塩水(1000mL)の間で分配した。有機層を分離させてから塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-[3-フルオロ-5-(3-メトキシプロピルスルホニル)フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(3.0g)を黄色のオイルとして得た。

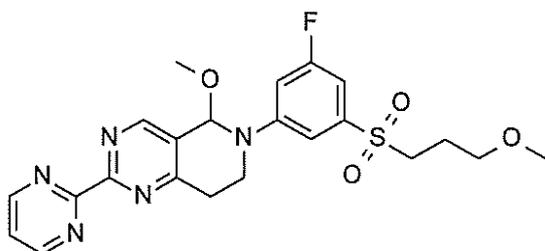
30

【1313】

工程8: 6-[3-フルオロ-5-(3-メトキシプロピルスルホニル)フェニル]-5-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【1314】

【化409】



40

【1315】

THF(8mL)及びMeOH(2mL)中の6-[3-フルオロ-5-(3-メトキシプロピルスルホニル)フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5

50

H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 0 0 m g , 1 . 1 3 ミリモル) の溶液へ - 4 0 で $RuCl_3$ 水和物 (2 0 m g , 0 . 0 9 ミリモル) と $NaIO_4$ (7 2 3 m g , 3 . 3 8 ミリモル) の H_2O (1 0 m L) 溶液を連続的に加えた。生じる混合物を - 4 0 で 1 5 分間攪拌してから、そのまま室温まで温めて、室温で 1 2 時間攪拌した。生じる反応混合物を飽和 Na_2SO_3 溶液水溶液 (2 0 m L) で希釈して濾過した。この濾液を DCM (2 0 0 m L) と塩水 (8 0 m L) の間で分配した。有機層を分離させてから塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、6 - [3 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシプロピルスルホニル) フェニル] - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 0 m g , 粗製) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

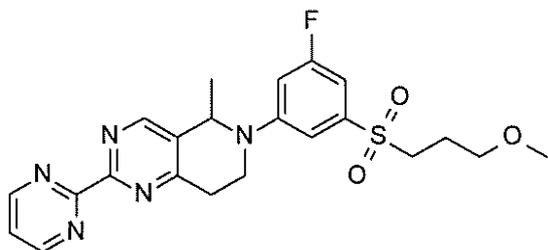
10

【 1 3 1 6 】

工程 9 : 6 - [3 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシプロピルスルホニル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 1 3 1 7 】

【 化 4 1 0 】



20

【 1 3 1 8 】

6 - [3 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシプロピルスルホニル) フェニル] - 5 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 0 m g , 0 . 6 3 ミリモル) の THF (1 5 m L) 中の攪拌溶液へ - 7 0 で $BF_3 \cdot Et_2O$ (4 4 9 m g , 3 . 1 7 ミリモル) を加えた。この混合物を - 7 0 で 1 0 分間攪拌してから、生じる混合物へ $MeMgBr$ の THF 溶液 (1 . 1 m L , 3 . 1 7 ミリモル) を加えた。生じる混合物をそのまま - 2 0 へ温めて、1 時間攪拌した。生じる反応混合物を EA (1 0 0 m L) で希釈してから塩水 (2 0 m L) で 2 回洗浄して、真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィート分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシプロピルスルホニル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 0 m g) を白色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 9.05 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18-3.26 (m, 2H), 1.95-2.09 (m, 2H), 1.58 (d, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 458.

30

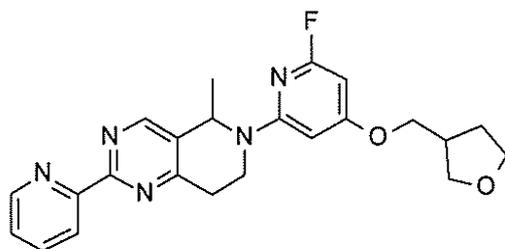
40

【 1 3 1 9 】

実施例 1 8 8 : 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 3 2 0 】

【化 4 1 1】

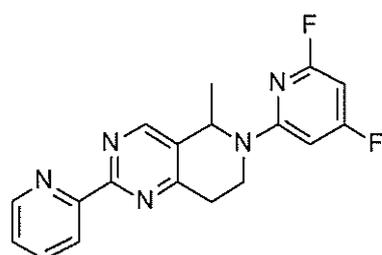


【 1 3 2 1】

工程 1 : 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 1 3 2 2】

【化 4 1 2】



【 1 3 2 3】

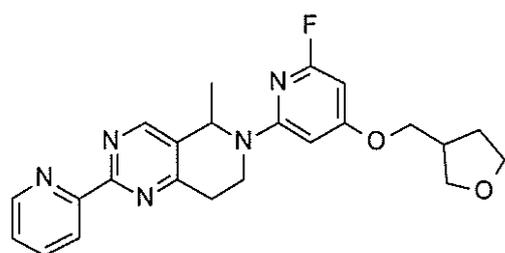
5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 . 5 g , 6 . 6 ミリモル、実施例 1 を参照のこと) の NMP (1 5 m L) 溶液へ 2 , 4 , 6 - トリフルオロピリジン (1 . 1 g , 8 . 0 ミリモル) と DIPEA (2 . 6 g , 1 9 . 8 ミリモル) を加えた。この反応混合物をマイクロ波リアクターにおいて 1 5 0 ° で 1 時間加熱した。この反応混合物を H₂O (5 0 m L) で希釈して、DCM (5 0 m L) で 2 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄して無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 0 0 m g) を黄色の固形物として得た。

【 1 3 2 4】

工程 2 : 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 1 3 2 5】

【化 4 1 3】



【 1 3 2 6】

(テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノール (3 6 . 1 m g , 3 5 4 マイクロモル) の無水 DMF (2 m L) 溶液へ水素化ナトリウム (2 3 . 6 m g , 5 8 9 マイクロモル) を 0 ° で加えた。この混合物を 0 ° で 3 0 分間攪拌してから、この反応混合物へ 6 - (4

10

20

30

40

50

, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 0 m g , 2 9 5 マイクロモル) を加えた。次いで、生じる混合物を 8 0 °C まで加熱して 1 0 時間攪拌した。室温へ冷やした後で、生じる反応混合物を水で希釈してから塩水で洗浄して、DCM (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 2 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.88 (s, 1H), 8.74-8.72 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.67-5.65 (m, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.49 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 422.

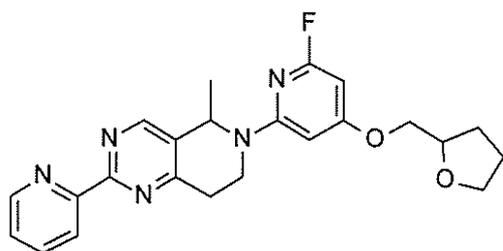
10

【 1 3 2 7 】

実施例 1 8 9 : 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 3 2 8 】

【 化 4 1 4 】



20

【 1 3 2 9 】

(テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノール (3 6 . 1 m g , 3 5 4 マイクロモル) の無水 DMF (2 m L) 溶液へ水素化ナトリウム (2 3 . 6 m g , 5 8 9 マイクロモル) を 0 °C で加えた。この混合物を 0 °C で 3 0 分間攪拌してから、この反応混合物へ 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 0 m g , 2 9 5 マイクロモル) を加えた。次いで、この反応混合物を 8 0 °C まで加熱して 1 0 時間攪拌した。室温へ冷やした後で、この混合物を水で希釈した。生じる混合物を DCM (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 4 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.88 (s, 1H), 8.78-8.68 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 3H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.49 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 422.

30

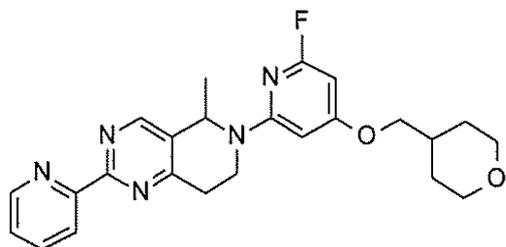
40

【 1 3 3 0 】

実施例 1 9 0 : 6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 3 3 1 】

【化 4 1 5】



【 1 3 3 2】

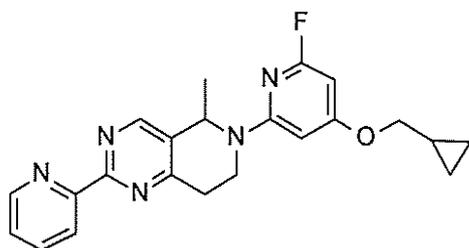
(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メタノール (41.8 mg, 360 マイクロモル) の DMF (1 mL) 溶液へ NaH (8.64 mg, 360 マイクロモル) を 0 で加えた。この混合物を 0 で 30 分間攪拌してから、この反応混合物へ 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (102 mg, 0.3 ミリモル) を加えた。生じる反応混合物を攪拌しながら 70 で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を分取用 HPLC によって精製して、6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (15 mg) を茶褐色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 9.63 (br s, 2H), 9.07 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (dt, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.73 (q, 1H), 4.33 (br dd, 1H), 4.04 (dd, 2H), 3.85 (d, 2H), 3.53-3.40 (m, 3H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.75 (br dd, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.47 (dq, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 436.

【 1 3 3 3】

実施例 191 : 6 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【 1 3 3 4】

【化 4 1 6】



【 1 3 3 5】

シクロプロピルメタノール (25.5 mg, 354 マイクロモル) の無水 DMF (2 mL) 溶液へ水素化ナトリウム (23.6 mg, 589 マイクロモル) を 0 で加えた。生じる混合物を 30 分間攪拌してから、この反応混合物へ 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (100 mg, 295 マイクロモル) を加えた。生じる混合物を 80 で 10 時間加熱して攪拌した。室温へ冷やして水で希釈した後で、生じる混合物を塩水で洗浄して、DCM (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (48 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.87 (s, 1H), 8.77-8.69 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.72-5.66 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.11-2.93 (m, 2H), 1.49 (d, 3H),

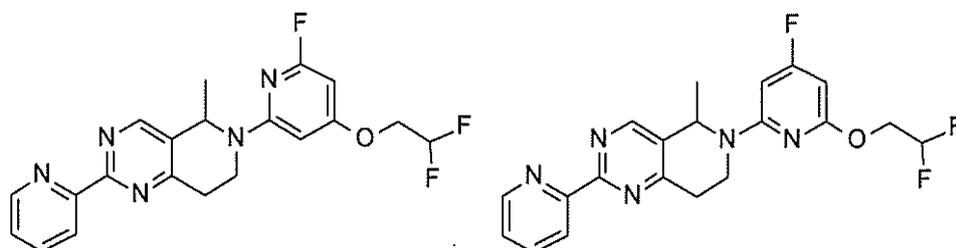
1.30-1.16 (m, 1H), 0.64-0.54 (m, 2H), 0.36-0.27 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 392.

【1336】

実施例192と実施例193: 6-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-フルオロ-2-ピリジル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと6-[6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-フルオロ-2-ピリジル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【1337】

【化417】



実施例 192

実施例 193

【1338】

2,2-ジフルオロエタノール(88.6mg, 1.08ミリモル)のDMF(3ml)溶液へNaH(43.2mg, 1.8ミリモル)を0で加えた。生じる混合物を0で30分間攪拌してから、この反応混合物へ6-(4,6-ジフルオロ-2-ピリジル)-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(305mg, 0.9ミリモル)を加えた。生じる反応混合物を攪拌しながら70で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、生じる反応混合物を分取用HPLCによって精製して、6-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-フルオロ-2-ピリジル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(215mg)を茶褐色の固形物として、そして6-[6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-フルオロ-2-ピリジル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(15mg)を茶褐色の固形物として得た。

【1339】

実施例192: 6-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-フルオロ-2-ピリジル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 9.92 (br s, 2H), 9.06 (br d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (dt, 1H), 7.83 (t, 1H), 6.22-5.95 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.70 (q, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.23 (dt, 2H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 2H), 1.57 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 402.

【1340】

実施例193: 6-[6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-フルオロ-2-ピリジル]-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 10.45 (br s, 2H), 9.08 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42 (dt, 1H), 7.96-7.85 (m, 1H), 6.24 (t, 1H), 6.10-5.96 (m, 2H), 5.91 (dd, 1H), 5.60 (q, 1H), 4.58-4.46 (m, 2H), 4.37 (td, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 2H), 1.59 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 402.

【1341】

実施例194: 6-[6-フルオロ-4-(チエタン-3-イルメトキシ)-2-ピリジル]-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4

10

20

30

40

50

【 1 3 4 8 】

2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 4 - オール (1 1 0 m g , 0 . 3 2 5 ミリモル) の DMF (5 m L) 溶液へ Cs_2CO_3 (3 1 8 m g , 0 . 9 7 5 ミリモル) と 4 - メチルベンゼンスルホン酸チエタン - 3 - イルメチル (1 0 9 m g , 0 . 4 2 3 ミリモル) を加えた。50 まで加熱して 1 6 時間攪拌した後で、生じる混合物を濾過した。この濾液を EA (2 0 0 m L) で希釈してから塩水 (2 0 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [6 - フルオロ - 4 - (チエタン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 5 m g) を淡黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 9.04 (d, 2H), 8.82 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.68 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.35 (t, 2H), 3.27 (dd, 2H), 3.11-3.19 (m, 2H), 1.60 (br. s., 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 425.

10

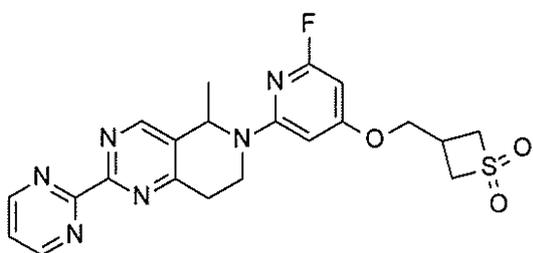
【 1 3 4 9 】

実施例 1 9 5 : 3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシメチル] チエタン 1 , 1 - ジオキシド

【 1 3 5 0 】

【 化 4 2 1 】

20



【 1 3 5 1 】

6 - [6 - フルオロ - 4 - (チエタン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 9 0 m g , 0 . 4 4 8 ミリモル) の MeOH (1 0 m L) 溶液へオキソソ (2 . 2 g , 3 . 5 8 ミリモル) の H_2O (3 m L) 溶液を 0 でゆっくり加えた。この混合物を 1 0 2 時間攪拌した後で、この反応物を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (5 0 m L) でクエンチして、生じる混合物を DCM (1 0 0 m L) で抽出した。有機層を塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシメチル] チエタン 1 , 1 - ジオキシド (1 0 m g) を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 9.04 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.67 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.32 (dd, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.09 (dd, 2H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.27 (dd, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H), 1.58-1.61 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 457.

30

40

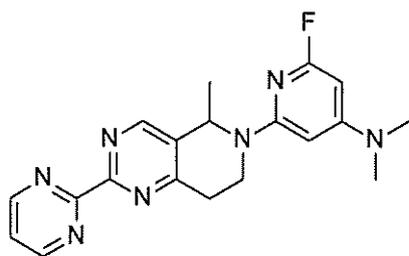
【 1 3 5 2 】

実施例 1 9 6 と実施例 1 9 7 : 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 4 - アミンと 4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン

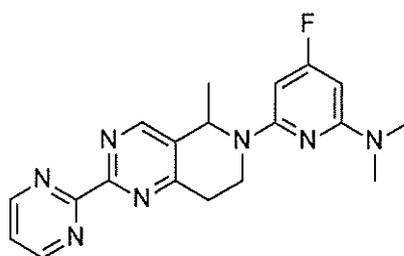
50

【 1 3 5 3 】

【 化 4 2 2 】



実施例 196



実施例 197

10

【 1 3 5 4 】

6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 5 m g , 1 0 3 マイクロモル、実施例 1 5 1 の工程 3 の生成物)、塩酸ジメチルアミン (1 7 m g , 2 0 8 マイクロモル)、及び炭酸セシウム (6 7 m g , 2 0 6 マイクロモル) の DMF (2 m L) 中の混合物を 1 1 0 まで加熱して一晩攪拌した。生じる混合物を冷やしてから分取用 H P L C によって精製して、2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 4 - アミン (2 0 m g) と 4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン (1 0 m g) を得た。

20

【 1 3 5 5 】

実施例 1 9 6 : 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 4 - アミン、淡黄色の固形物 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.55 (d, 3H), 3.01 (s, 6H), 3.09-3.23 (m, 2H), 3.39-3.53 (m, 1H), 4.39-4.53 (m, 1H), 5.59-5.65 (m, 1H), 5.65-5.74 (m, 1H), 5.79-5.87 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 8.82-8.88 (m, 1H), 8.98-9.06 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 366.

30

【 1 3 5 6 】

実施例 1 9 7 : 4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン、淡黄色の固形物 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.58 (d, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.12 (br s, 2H), 3.39-3.52 (m, 1H), 4.47-4.58 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.84-8.90 (m, 1H), 9.03 (d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 366.

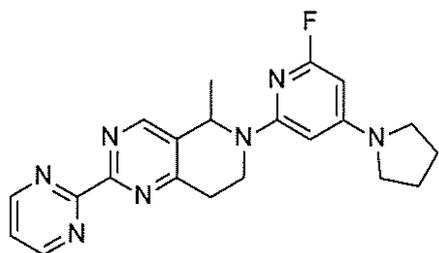
【 1 3 5 7 】

実施例 1 9 8 と実施例 1 9 9 : 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン と 6 - (4 - フルオロ - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

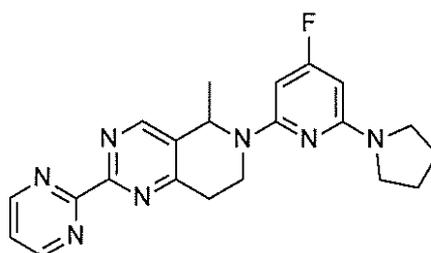
40

【 1 3 5 8 】

【化 4 2 3】



実施例 198



実施例 199

10

【 1 3 5 9】

6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 0 m g , 2 9 4 マイクロモル)、ピロリジン (4 2 m g , 5 8 8 マイクロモル)、及び炭酸カリウム (8 1 m g , 5 8 8 マイクロモル) の DMSO (2 m L) 中の混合物を攪拌しながら 5 0 で 2 時間加熱した。生じる混合物を冷やして、分取用 HPLC によって精製して、6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (7 7 m g) と 6 - (4 - フルオロ - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 m g) を得た。

20

【 1 3 6 0】

実施例 1 9 8 : 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、淡黄色の固形物 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.53 (d, 3H), 1.91-2.02 (m, 4H), 3.01-3.21 (m, 2H), 3.26-3.45 (m, 5H), 3.31-3.47 (m, 2H), 4.42 (br dd, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.59-5.71 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.00 (d, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 392.

【 1 3 6 1】

実施例 1 9 9 : 6 - (4 - フルオロ - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、淡黄色の固形物 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.58 (d, 3H), 1.89-2.07 (m, 4H), 3.13 (br s, 2H), 3.36-3.52 (m, 5H), 4.54 (br dd, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.78 (br d, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.64 (br t, 1H), 8.80-8.93 (m, 1H), 9.03 (br d, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 392.

30

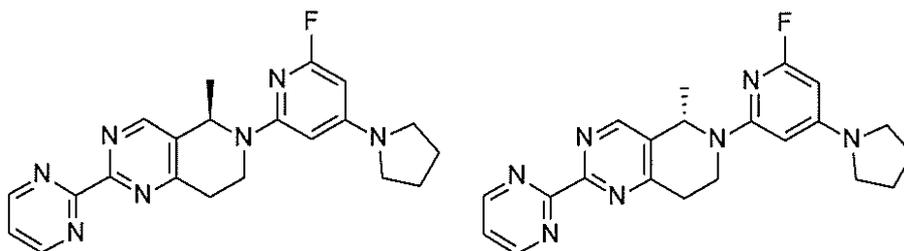
【 1 3 6 2】

実施例 2 0 0 と実施例 2 0 1 : (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン と (+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

40

【 1 3 6 3】

【化424】



【1364】

10

6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (59 mg, 実施例 198) を、SFC を使用してキラル分離させて、(-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (20 mg) と (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (20 mg) を得た。いずれの化合物も淡黄色の固形物である。

【1365】

20

実施例 200 : (-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.48 (d, 3H) 1.90-1.97 (m, 4H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 4.43 (br dd, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.67 (br d, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.99 (d, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 392.

【1366】

30

実施例 201 : (+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.48 (d, 3H) 1.90-1.97 (m, 4H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 4.43 (br dd, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.67 (br d, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.99 (d, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 392. $[\alpha]_D^{20} = 105.1^\circ$ (0.055 g / 100 mL, メタノール)。

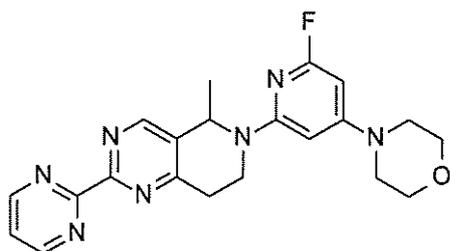
【1367】

実施例 202 : 4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] モルホリン

【1368】

【化425】

40



【1369】

6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (100.0 mg, 0.2 50

9ミリモル)、モルホリン(76.6mg, 0.88ミリモル)、及び K_2CO_3 (121.8mg, 0.88ミリモル)のDMA(3mL)中の混合物を攪拌しながら110で16時間加熱した。生じる混合物を塩水(4mL)とDCM(3mL)の間で分配した。水層を分離させて、DCMで3回抽出した。合わせた有機層を水と塩水で洗浄してから、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、(21.0mg)を赤褐色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz $CDCl_3$) : 9.02 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 5.79-5.86 (m, 1H), 5.62-5.75 (m, 2H), 4.32-4.45 (m, 1H), 3.82 (d, 4H), 3.42-3.55 (m, 1H), 3.28 (br. s., 6H), 1.56 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 408.

【1370】

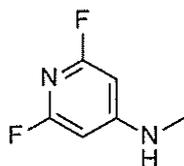
10

実施例203: (-) - 2 - フルオロ - N - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン

工程1: 2, 6 - ジフルオロ - N - メチル - ピリジン - 4 - アミンの製造

【1371】

【化426】



20

【1372】

2, 4, 6 - トリフルオロピリジン (5.0g, 37.6ミリモル) とメチルアミンの水溶液 (10.7g, 10mL, 138ミリモル) の混合物を室温で一晩攪拌した。生じる混合物をEA(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の2, 6 - ジフルオロ - N - メチルピリジン - 4 - アミン (3.6g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

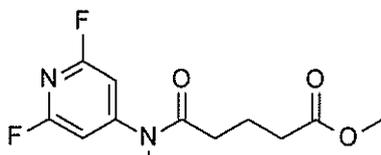
【1373】

工程2: 5 - [(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) - メチル - アミノ] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチルの製造

30

【1374】

【化427】



【1375】

無水グルタル酸 (950mg, 8.33ミリモル) と 2, 6 - ジフルオロ - N - メチルピリジン - 4 - アミン (600mg, 4.16ミリモル) の混合物をマイクロ波リアクターにおいて150で2時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やしてアセトン(20mL)で希釈し、生じる混合物へ炭酸カリウム(1.73g, 12.5ミリモル)とヨードメタン(1.77g, 781 μ l, 12.5ミリモル)を連続的に加えた。生じる混合物を室温で3時間攪拌してから濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をカラムによって精製して、5 - ((2 , 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - オキソペンタン酸メチル (560mg) を淡黄色のオイルとして得た。

40

【1376】

工程3: (+ / -) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 -

50

ピリジル] - メチル - アミノ] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチルの製造

DMSO (2 mL) 及び DIPEA (6 mL) 中の (+) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン (310 mg, 1.36 ミリモル) と 5 - [(2, 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) - メチル - アミノ] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル (560 mg, 2.06 ミリモル) の混合物を攪拌しながら 120 で一晩加熱した。生じる混合物を H₂O (20 mL) で希釈して、EA (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、(+ / -) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] - メチル - アミノ] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル (490 mg) を黄色のオイルとして得た。

10

【1377】

工程 4 : (-) - 2 - フルオロ - N - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミンの製造

(+ / -) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] - メチル - アミノ] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル (490 mg, 1.02 ミリモル) の THF (10 mL) 溶液へ水酸化リチウム (48.9 mg, 2.04 ミリモル) の水 (2 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を 1 M HCl によって酸性化して真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、(-) - 2 - フルオロ - N - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン (10 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.49 (d, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.93-3.21 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 4.36 (br dd, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.52-5.65 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.98 (d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352. [a]_D²⁰ = -170.6° (0.05 g / 100 mL, メタノール)。

20

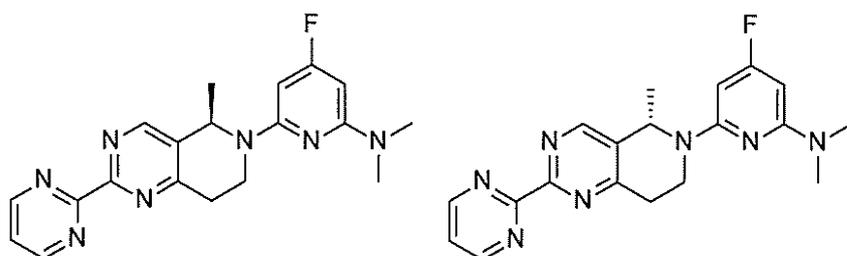
【1378】

実施例 204 と実施例 205 : (+) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミンと (-) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン

30

【1379】

【化 428】



40

【1380】

4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン (190 mg, 実施例 197) を SFC によってキラル分離させて、(+) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン (4

50

0 mg) と (+) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン (40 mg) を得た。

【 1 3 8 1 】

実施例 204 : (+) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン、淡黄色の固形物 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.58 (d, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.12 (br s, 2H), 3.39-3.52 (m, 1H), 4.47-4.58 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.84-8.90 (m, 1H), 9.03 (d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366. [a]_D²⁰ = 92.1 ° (0.1 g / 100 mL, メタノール)。

10

【 1 3 8 2 】

実施例 205 : (-) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン、淡黄色の固形物 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.58 (d, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.12 (br s, 2H), 3.39-3.52 (m, 1H), 4.47-4.58 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.84-8.90 (m, 1H), 9.03 (d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366. [a]_D²⁰ = -103.7 ° (0.1 g / 100 mL, メタノール)。

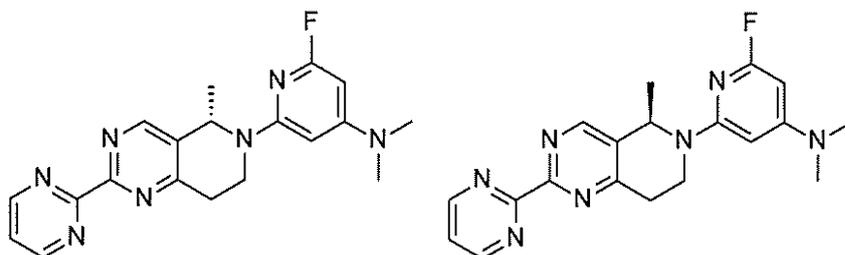
20

【 1 3 8 3 】

実施例 206 と実施例 207 : (+) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン と (-) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン

【 1 3 8 4 】

【 化 4 2 9 】



30

【 1 3 8 5 】

2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン (190 mg, 実施例 196) を SFC によってキラル分離させて、 (+) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン (46 mg) と (-) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン (54 mg) を得た。

40

【 1 3 8 6 】

実施例 206 : (+) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン、淡黄色の固形物 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.92 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.51-7.61 (m, 1H), 5.77-5.84 (m, 1H), 5.55-5.68 (m, 2H), 4.29-4.43 (m, 1H), 3.28-3.39 (m, 1H), 2.91 (s, 8H), 1.38-1.46 (m, 3H). MS obsd. (

50

ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366. [α]_D²⁵ = +134.0° (0.1g/100mL, メタノール)。

【1387】

実施例207: (-)-2-フルオロ-N,N-ジメチル-6-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]ピリジン-4-アミン、淡黄色の固形物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.90-8.97 (m, 2H), 8.79-8.88 (m, 1H), 7.51-7.63 (m, 1H), 5.74-5.84 (m, 1H), 5.52-5.67 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 1H), 3.27-3.40 (m, 1H), 2.91 (s, 8H), 1.35-1.47 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366. [α]_D²⁵ = -110.0° (0.1g/100mL, メタノール)。

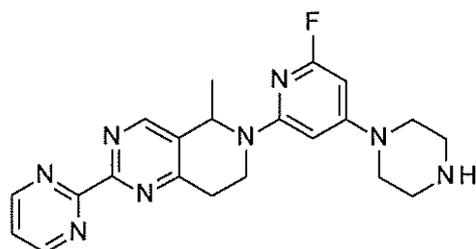
10

【1388】

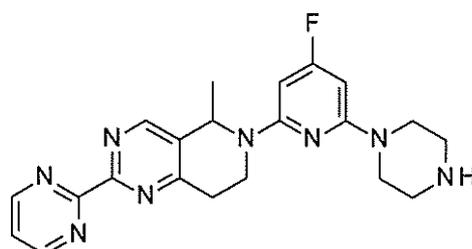
実施例208と実施例209: 6-(6-フルオロ-4-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと6-(4-フルオロ-6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【1389】

【化430】



実施例 208



実施例 209

20

【1390】

6-(4,6-ジフルオロ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(80mg, 0.23ミリモル)、ピペラジン(60mg, 0.70ミリモル)、及びK₂CO₃(97mg, 0.70ミリモル)のDMA(1mL)中の混合物を攪拌しながら110で12時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をDCM(20mL)とH₂O(10mL)の間で分配した。有機層を分離させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(6-フルオロ-4-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(20.6mg)を白色の固形物として、そして6-(4-フルオロ-6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(8.8mg)を白色の固形物として得た。

30

40

【1391】

実施例208: 6-(6-フルオロ-4-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.05 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.78-5.63 (m, 2H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.59-3.41 (m, 5H), 3.35-3.15 (m, 6H), 1.59 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 407.

【1392】

実施例209: 6-(4-フルオロ-6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]

50

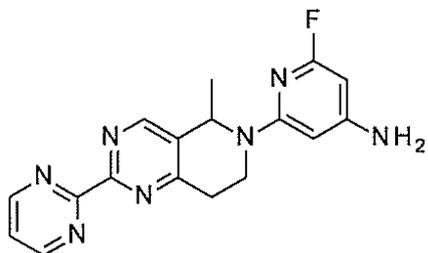
ピリミジン : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 9.06 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.62 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.72 (br. s., 4H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.33-3.10 (m, 6H), 1.59 (d, 4H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 407.

【1393】

実施例 210 : 2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-アミン

【1394】

【化431】



10

【1395】

EtOH (3 mL) 及び濃 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7 mL) 中の 6-(4,6-ジフルオロ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (100 mg, 0.29 ミリモル) の混合物を攪拌しながら 90 で 16 時間加熱した。この混合物を室温へ冷やして真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-アミン (10 mg) を黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : 9.03 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.61 (q, 1H), 5.55 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.38-3.53 (m, 1H), 3.03-3.25 (m, 2H), 1.55 (d, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 338.

20

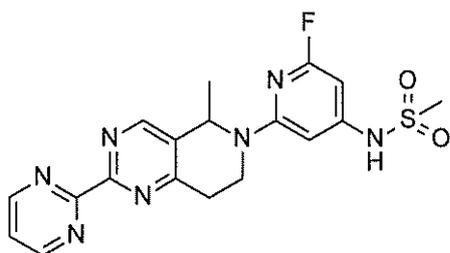
【1396】

実施例 211 と実施例 212 : N-[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]メタンсульホンアミドと N-[4-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-ピリジル]メタンсульホンアミド

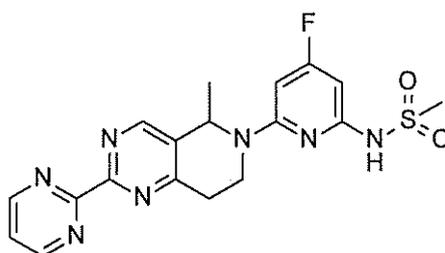
30

【1397】

【化432】



実施例 211



実施例 212

40

【1398】

6-(4,6-ジフルオロ-2-ピリジル)-5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (100 mg, 0.30 ミリモル)、メタンсульホンアミド (140 mg, 1.47 ミリモル)、及び K_2CO_3 (200 mg, 1.47 ミリモル) の NMP (2 mL) 中の混合物を攪拌しながら 120

50

で16時間加熱した。この混合物を室温へ冷やして、H₂O (5 mL) とEA (20 mL) の間で分配した。水層を分離させて、EAで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、N-[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]メタンスルホンアミド(8 mg)を淡黄色の固形物として、そしてN-[4-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-ピリジル]メタンスルホンアミド(4 mg)を淡黄色の固形物として得た。

【1399】

10

実施例211: N-[2-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ピリジル]メタンスルホンアミド: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.03 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.70 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.48-3.64 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.60 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 416.

【1400】

実施例212: N-[4-フルオロ-6-(5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-ピリジル]メタンスルホンアミド, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 9.03 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 1.62 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 416.

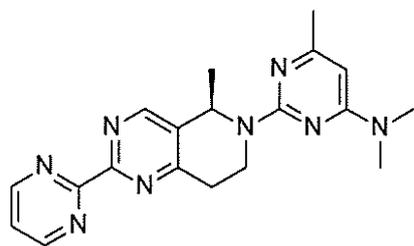
20

【1401】

実施例213: (-)-N,N,6-トリメチル-2-[5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]ピリミジン-4-アミン

【1402】

【化433】



30

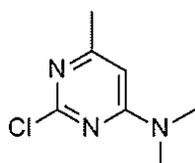
【1403】

工程1: 2-クロロ-N,N,6-トリメチル-ピリミジン-4-アミンの製造

【1404】

40

【化434】



【1405】

0へ冷やした、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン(2.1 g, 12.9ミリモル)のTHF(50 mL)溶液へジメチルアミン(11.5 g, 12.9 mL)のTHF溶液を加えた。この混合物を10で1時間攪拌してから、この混合物を真空で濃縮し

50

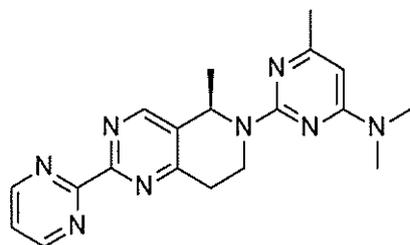
た。残渣をカラムによって精製して、2 - クロロ - N , N , 6 - トリメチルピリミジン - 4 - アミン (7 3 0 m g) を白色の固形物として得た。

【 1 4 0 6 】

工程 2 : (-) - N , N , 6 - トリメチル - 2 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリミジン - 4 - アミンの製造

【 1 4 0 7 】

【 化 4 3 5 】



10

【 1 4 0 8 】

(+) - 5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 1 0 m g , 4 8 4 マイクロモル) と 2 - クロロ - N , N , 6 - トリメチルピリミジン - 4 - アミン (8 3 . 1 m g , 4 8 4 マイクロモル) の NMP (3 m L) 中の混合物をマイクロ波リアクターにおいて 2 0 0 で 1 時間加熱した。生じる混合物を冷やして分取用 HPLC によって精製して、(-) - N , N , 6 - トリメチル - 2 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリミジン - 4 - アミン (3 0 m g) を淡褐色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.63 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.17 (s, 6H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 1H), 5.03 (br dd, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.05 (q, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.03 (d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 363. [α]_D²⁰ = - 8 4 . 0 ° (0 . 1 g / 1 0 0 m L , メタノール) 。

20

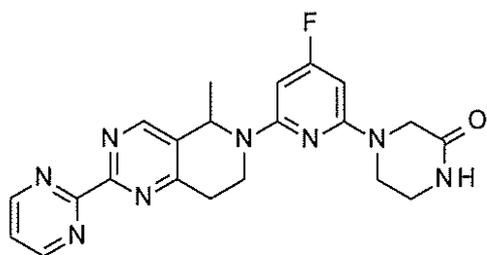
【 1 4 0 9 】

実施例 2 1 4 と実施例 2 1 5 : 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オンと 4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン

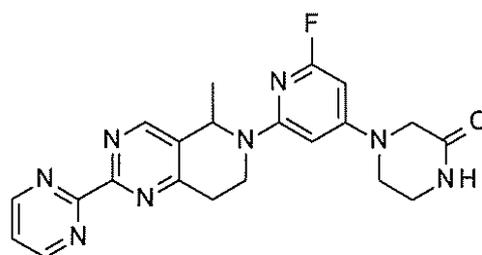
30

【 1 4 1 0 】

【 化 4 3 6 】



実施例 214



実施例 215

40

【 1 4 1 1 】

6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 0 m g , 0 . 2 9 ミリモル、実施例 1 5 1 の工程 3 の生成物) 、 ピペラジン - 2 - オン (8 8 m g , 0 . 8 8

50

ロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン (2 0 m g) を得た。2つの化合物は、ともに淡黄色の固形物である。

【 1 4 1 7 】

実施例 2 1 6 : 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン、淡黄色の固形物 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.54 (d, 3H), 3.01 (s, 6H), 3.08-3.29 (m, 2H), 3.41-3.49 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.60-5.71 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.80-8.86 (m, 1H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 363.

【 1 4 1 8 】

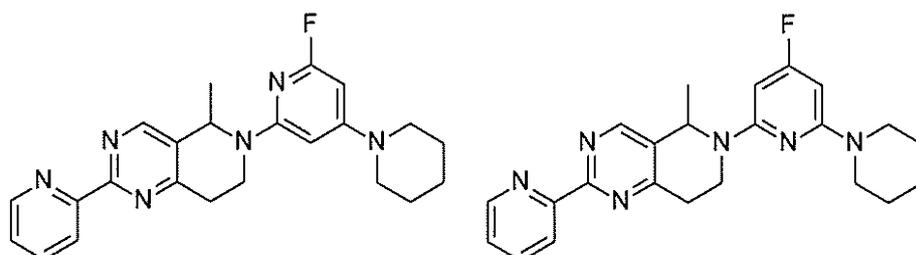
実施例 2 1 7 : 4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン、淡黄色の固形物 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.55 (d, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.11-3.27 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.41-3.48 (s, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H), 5.57-5.67 (m, 2H), 5.73 (dd, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.86 (td, 1H), 8.47-8.52 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.83 (d, 1H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 363.

【 1 4 1 9 】

実施例 2 1 8 と実施例 2 1 9 : 6 - [6 - フルオロ - 4 - (1 - ピペリジル) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと 6 - [4 - フルオロ - 6 - (1 - ピペリジル) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 4 2 0 】

【 化 4 3 8 】



実施例 218

実施例 219

【 1 4 2 1 】

6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 3 6 m g , 0 . 4 ミリモル)、ピペリジン (1 0 2 m g , 1 . 2 ミリモル)、及び K_2CO_3 (1 6 6 m g , 1 . 2 ミリモル) の DMA (1 m L) 中の混合物を 1 1 0 で 2 0 時間加熱した。この反応混合物を濾過して、濾液を分取用 H P L C によって精製して、6 - [6 - フルオロ - 4 - (1 - ピペリジル) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 5 m g) と 6 - [4 - フルオロ - 6 - (1 - ピペリジル) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 6 m g) を得た。

【 1 4 2 2 】

実施例 2 1 8 : 6 - (6 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、黄色の粉末 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 8.87-8.80 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (td, 1H), 7.85 (dt, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.

71 (s, 1H), 5.64 (q, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 4H), 3.27-3.10 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 6H), 1.54 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 405.

【 1 4 2 3 】

実施例 2 1 9 : 6 - [4 - フルオロ - 6 - (1 - ピペリジル) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、黄色の粉末 : ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.88-8.82 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 5.80-5.70 (m, 2H), 5.60 (q, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 4H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.28-3.11 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 6H), 1.56 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 405.

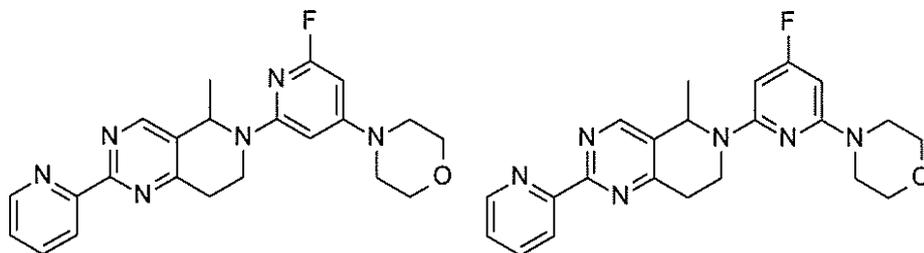
10

【 1 4 2 4 】

実施例 2 2 0 と実施例 2 2 1 : 4 - [2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] モルホリンと 4 - [4 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 2 - ピリジル] モルホリン

【 1 4 2 5 】

【 化 4 3 9 】



20

実施例 220

実施例 221

30

【 1 4 2 6 】

6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 3 6 m g , 0 . 4 ミリモル)、モルホリン (1 0 5 m g , 1 . 2 ミリモル)、及び K₂CO₃ (1 6 6 m g , 1 . 2 ミリモル) の DMA (1 m L) 中の混合物を 1 1 0 で 2 0 時間加熱した。この反応混合物を濾過して、濾液を分取用 H P L C によって精製して、4 - [2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] モルホリン (4 6 m g) と 4 - [4 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 2 - ピリジル] モルホリン (1 5 m g) を得た。

40

【 1 4 2 7 】

実施例 2 2 0 : 4 - [2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] モルホリン、黄色の粉末 : ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.85 (dd, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 4H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.26-3.11 (m, 2H), 1.56 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 407.

【 1 4 2 8 】

実施例 2 2 1 : 4 - [4 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 2 - ピリジル] モ

50

ルホリン、黄色の粉末：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.90-8.81 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 5.72 (dd, 1H), 5.58 (q, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.84 (t, 4H), 3.56-3.40 (m, 5H), 3.27-3.11 (m, 2H), 1.57 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 407.

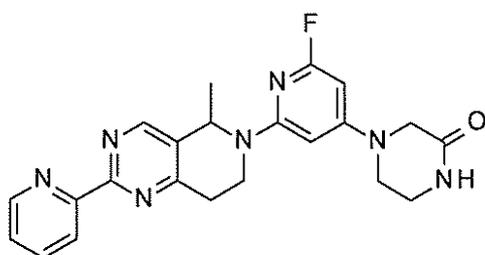
【1429】

実施例222と実施例223：4-[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]ピペラジン-2-オンと4-[4-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-2-オン

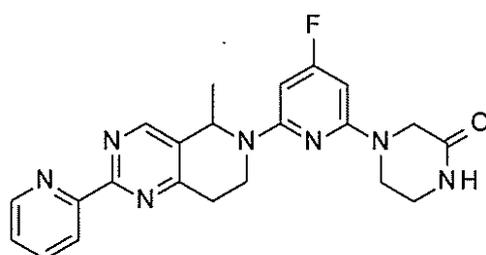
10

【1430】

【化440】



実施例 222



実施例 223

20

【1431】

6-(4,6-ジフルオロ-2-ピリジル)-5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(136mg, 0.4ミリモル)、ピペラジン-2-オン(120mg, 1.2ミリモル)、及びK₂CO₃(166mg, 1.2ミリモル)のDMA(1mL)中の混合物を110で20時間加熱した。この反応混合物を濾過して、濾液を分取用HPLCによって精製して、4-[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]ピペラジン-2-オン(17mg)と4-[4-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-2-オン(8mg)を得た。

30

【1432】

実施例222：4-[2-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-4-ピリジル]ピペラジン-2-オン、黄色の粉末：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.92-8.80 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.71-5.59 (m, 2H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.64-3.42 (m, 5H), 3.31-3.13 (m, 2H), 1.57 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 420.

40

【1433】

実施例223：4-[4-フルオロ-6-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-2-オン、黄色の粉末：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.86 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.88 (dd, 1H), 5.71 (dd, 1H), 5.60 (q, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 1.58 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 420.

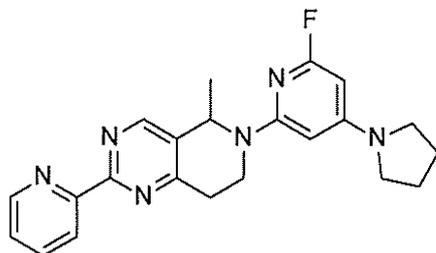
50

【 1 4 3 4 】

実施例 2 2 4 : 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 -
- メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリ
ミジン

【 1 4 3 5 】

【 化 4 4 1 】



10

【 1 4 3 6 】

6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7
, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 7 0 m g , 0 . 5 ミリモル
) の NMP (5 m L) 溶液へ炭酸カリウム (2 0 7 m g , 1 . 5 ミリモル) とピロリジン
(1 0 7 m g , 1 . 5 ミリモル) を加えた。1 1 0 °C で 5 時間加熱して攪拌した後で、生
じる混合物を水 (2 0 m L) へ注いで、この水溶液を DCM (5 0 m L) で 2 回抽出した
。有機層を合わせてから水と塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した
。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1
- イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H
- ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (9 5 m g) を黄色の粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400
MHz, CDCl_3) : 8.80-8.92 (m, 1H), 8.68-8.79 (m, 1H), 8.47-8.58 (m, 1H), 7.82-7.
96 (m, 1H), 7.35-7.49 (m, 1H), 5.62-5.75 (m, 1H), 5.54-5.57 (m, 1H), 5.49 (d, 1H
) , 4.36-4.45 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.30-3.39 (m, 4H), 3.12-3.29 (m, 2H), 2.
.00-2.09 (m, 4H), 1.53-1.58 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 391.

20

【 1 4 3 7 】

実施例 2 2 5 : (-) - 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2
- イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 -
ピリジル] ピペラジン - 2 - オン

30

工程 1 : (+ / -) - 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 -
ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製
造

DMSO (1 0 m L) 及び DIEA (1 0 m L) 中の (+) - 5 - メチル - 2 - ピリミ
ジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 .
2 7 g , 1 0 ミリモル) の溶液へ 2 , 4 , 6 - トリフルオロピリジン (1 . 4 6 g , 1 1
ミリモル) を加えた。この反応混合物をマイクロ波リアクターにおいて 1 5 0 °C
まで 1 時
間加熱した。反応が完了した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水 (5 0 m L) へ注
いで、DCM (5 0 m L) で 2 回抽出した。有機層を合わせてから水と塩水で洗浄し、無
水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、
(+ / -) - 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン
- 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 . 2 g) を
黄色の固形物として得た。

40

【 1 4 3 8 】

工程 2 : (-) - 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジ
ル] ピペラジン - 2 - オンの製造

(+ / -) - 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジ

50

ン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 4 0 m g , 1 ミリモル) と炭酸カリウム (2 7 6 m g , 2 ミリモル) の NMP (5 m L) 中の混合物へピペラジン - 2 - オン (1 2 5 m g , 1 . 2 5 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で 1 0 分間攪拌してから、マイクロ波リアクターにおいて、密閉容器中で 1 8 0 まで 2 時間加熱した。生じる反応混合物を水 (5 0 m L) へ注いで、EA (5 0 m L) で 3 回抽出した。有機層を合わせてから水と塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を分取用 HPLC とキラル SFC によって精製して、(-) - 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペラジン - 2 - オン (1 0 0 m g) を黄色の粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d^4) : 9.03 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.75 (q, 1H), 4.47-4.58 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.58-3.65 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 3H), 3.07-3.24 (m, 2H), 1.58 (d, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 421. [a] $D^{25} = - 9 3 . 1 ^\circ (0 . 1 \text{ g} / 1 0 0 \text{ mL} , \text{メタノール})$ 。

10

【 1 4 3 9 】

生物学の実施例

実施例 2 2 6 材料と方法

HBV細胞系

1 0 % 胎仔ウシ血清 (Invitrogen) と 2 0 0 m g / L の最終濃度での G 4 1 8 (Invitrogen) を補充して 5 % CO_2 において 3 7 で維持する、DMEM + Glutamax - I 培地 (Invitrogen , カリフォルニア州カールスバッド、アメリカ) において、恒常的に HBV を発現する細胞系である Hep G 2 . 2 . 1 5 細胞 (Acs et al. Proc Natl Acad Sci USA, 84, (1987), 4641-4) を培養した。

20

【 1 4 4 0 】

HBsAgアッセイ

Hep G 2 . 2 . 1 5 細胞を、白色の 9 6 ウェルプレート中へ $1 . 5 \times 1 0^4$ 個の細胞 / ウェルで、同一 2 検体で播いた。この細胞を DMSO 中の化合物の 3 倍系列希釈液で処理した。すべてのウェルにおいて最終 DMSO 濃度は 1 % であって、薬物無しの対照として DMSO を使用した。

【 1 4 4 1 】

HBsAg 化学発光イムノアッセイ (CLIA) キット (Autobio Diagnostics 社、鄭州、中国、カタログ番号 : CL0310 - 2) を使用して、分泌される HBV 抗原のレベルを半定量的に測定した。検出には、50 μL / ウェルの培養上清を使用して、HBsAg 化学発光免疫アッセイ (CLIA) キット (Autobio Diagnostics 社、鄭州、中国、カタログ番号 : CL0310 - 2) を使用して HBsAg を定量し、その上清の 50 μL を CLIA アッセイプレートへ移して、各ウェルへ 50 μL の酵素コンジュゲート試薬を加えた。このプレートを密封して、室温で 1 時間、穏やかに振り混ぜた。上清 - 酵素混合物を捨てて、ウェルを 3 0 0 μL の PBS で 6 回洗浄した。残余の液体は、吸収性ティッシュペーパーの上で CLIA プレートを裏返すことによって除去した。各ウェルへ 2 5 μL の基質 A と基質 B を加えた。10 分のインキュベーションの後で、ルミノメータ (Mithras LB 940 マルチモード・マイクロプレートリーダー) を使用して輝度を測定した。用量応答曲線を作成して、E-WorkBook Suite (ID Business Solutions 社、ギルドフォード、イギリス) を使用することによって、 IC_{50} 値を外挿した。 IC_{50} は、HBsAg 分泌が「薬物無し」対照と比較して 5 0 % 抑制される場合の化合物濃度 (又は条件付き培地の対数希釈度) と定義した。

30

40

【 1 4 4 2 】

式 I による化合物について、本明細書に記載のように HBsAg を阻害するその能力を検定した。上記アッセイにおいて本実施例を検定して、50 μM 未満の IC_{50} を有することを見出した。式 I の特別な化合物は、0 . 5 0 μM 未満の IC_{50} を有することを見出した。式 I のより特別な化合物は、0 . 1 0 0 μM 未満の IC_{50} を有することを見出

50

した。HBsAgアッセイの結果を表1に示す。

【1443】

表1：HBsAgアッセイにおける活性データ

【1444】

【表 1 - 1】

実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例 番号	IC ₅ (μ M)	実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)
1	0.186	58	0.193	115	0.012	172	0.056
2	2.063	59	0.075	116	0.902	173	0.132
3	0.115	60	0.022	117	0.072	174	0.66
4	1.924	61	3.323	118	0.013	175	1.465
5	0.038	62	0.494	119	0.051	176	27.754
6	8.066	63	0.447	120	0.096	177	0.29
7	0.012	64	0.062	121	0.042	178	0.123
8	19.61	65	16.677	122	0.016	179	0.029
9	0.183	66	0.168	123	1.143	180	0.027
10	21.865	67	32.331	124	1.248	181	0.012
11	0.085	68	0.074	125	1.117	182	2.239
12	7.488	69	0.033	126	0.008	183	0.838
13	14.392	70	0.026	127	0.024	184	0.182
14	2.974	71	0.068	128	0.005	185	0.014
15	0.015	72	0.022	129	0.018	186	0.018
16	1.516	73	0.018	130	0.679	187	0.613
17	0.008	74	2.249	131	0.002	188	0.029
18	0.363	75	0.021	132	0.03	189	0.04
19	0.042	76	0.028	133	1.758	190	0.024
20	5.007	77	0.105	134	0.048	191	0.035
21	0.05	78	0.976	135	0.015	192	0.03
22	0.027	79	0.015	136	0.357	193	0.083
23	1.491	80	0.071	137	0.124	194	0.043
24	0.029	81	0.131	138	0.011	195	0.055
25	0.033	82	0.03	139	1.59	196	0.002
26	0.078	83	0.19	140	0.024	197	0.006
27	3.431	84	0.266	141	0.113	198	0.004
28	3.079	85	0.156	142	0.04	199	0.018

10

20

30

40

【表 1 - 2】

29	0.05	86	0.1	143	0.022	200	0.002
30	0.096	87	0.073	144	0.048	201	0.124
31	0.156	88	0.027	145	0.014	202	0.013
32	0.074	89	0.021	146	0.002	203	0.006
33	0.048	90	0.022	147	0.021	204	0.113
34	1.711	91	0.483	148	0.017	205	0.005
35	0.046	92	0.054	149	0.01	206	0.285
36	39.778	93	0.061	150	0.049	207	0.002
37	4.856	94	0.07	151	0.012	208	0.186
38	3.364	95	0.724	152	0.011	209	0.649
39	1.339	96	0.094	153	0.022	210	0.065
40	4.863	97	0.154	154	0.007	211	0.27
41	0.038	98	0.372	155	0.012	212	0.837
42	3.252	99	1.271	156	0.006	213	0.065
43	0.018	100	0.096	157	0.047	214	0.022
44	0.494	101	0.113	158	0.016	215	0.064
45	0.176	102	0.249	159	0.056	216	0.013
46	8.169	103	2.164	160	0.196	217	0.028
47	0.036	104	19.031	161	0.095	218	0.022
48	0.184	105	0.023	162	1.779	219	0.11
49	0.034	106	0.208	163	0.035	220	0.021
50	1.131	107	0.171	164	0.022	221	0.034
51	2.67	108	0.084	165	0.013	222	0.016
52	0.11	109	0.08	166	0.019	223	0.015
53	0.103	110	0.079	167	0.026	224	0.013
54	0.146	111	0.041	168	0.021	225	0.013
55	0.113	112	0.084	169	0.018		
56	0.055	113	0.094	170	0.016		
57	0.11	114	0.018	171	0.018		

10

20

30

40

【1446】

HBV DNAアッセイ

本アッセイでは、リアルタイムqPCR (TaqMan) を利用して、細胞上清中の細胞外HBV DNAコピー数を直接測定する。完全培地 (DMEM, GlutaMax, 10% FBS, 1% ペニシリン/ストレプトマイシン、250 µg/mL ゲンタマイシン、最終DMSO濃度は、1%である) での処理の前に、96ウェルマイクロタイター

50

プレートにHepG2.2.15細胞を播いた。内側ウェルだけを利用して、細胞培養の間に観測される「エッジ効果」を抑えて、外側ウェルは完全培地で充たして、試料蒸発を最少化するのに役立てた。1時間後、HepG2.2.15細胞を様々な濃度の試験化合物で、同一2検体で処理した（観測したHBsAg IC₅₀に従って、最大濃度を5 μM、2 μM、又は0.5 μMで使用して、それぞれ3倍系列希釈した（全部で10種の希釈液））。試験化合物の初回投与から6日後、細胞培養上清を回収し、自動化システム（Magnapure）によってDNA抽出を実施してからリアルタイムqPCR/TaqManアッセイにおいて使用して、HBV DNAコピー数を定量した。HBV DNAレベルの低下より、抗ウイルス活性（IC₅₀）を計算した。本発明の化合物について、本明細書に記載のようにHBV DNAを阻害するその能力を検定した。上記アッセイにおいて本実施例を検定して、50 μM未満のIC₅₀を有することを見出した。HBV DNAアッセイの結果を表2に示す。

10

【1447】

表2：HepG2.2.15細胞における抗HBV DNA産生活性

【1448】

【表2】

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
17	0.002
43	0.008
64	0.004
73	0.005
86	0.001
87	0.01
149	0.001
165	<0.001
200	<0.001
203	0.00016
207	0.00034
214	0.0072
215	0.00081

20

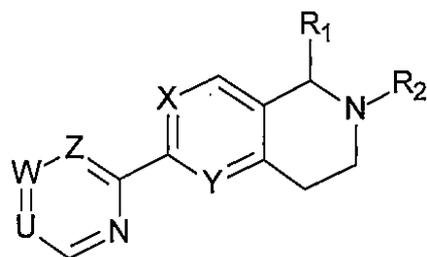
30

40

本明細書は以下の発明の開示を包含する：

[1] 式I：

【化 4 4 2】



(I)

[式中 :

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ニトロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{1-6} アルキル、ジ (C_{1-6} アルコキシカルボニル) メチレン、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルファニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル C_{1-6} アルキル、単環式ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルキル、又はイミダゾリル C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、アリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又はヘテロアリールは、未置換であるか又は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_xH_{2x}-R^3$ 、 $-O-C_yH_{2y}-NHR^6$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-SO_2-NR^{12}R^{13}$ 、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ 、アリール、ヘテロアリール、単環式ヘテロシクロアルキル、及び $-O-$ 単環式ヘテロシクロアルキルより独立して選択される 1、2、3、又は 4 の置換基によって置換され；ここで単環式ヘテロシクロアルキルは、未置換であるか又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換され；

R^3 は、水素； C_{3-7} シクロアルキル；ハロ C_{3-7} シクロアルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルコキシ；単環式ヘテロシクロアルキル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{1-6} アルコキシカルボニルによって置換される単環式ヘテロシクロアルキル； $-C(=O)-R^4$ ； C_{1-6} アルキルスルフィニル； $-SO_2-R^5$ ； $-C(NHR^7)-C(=O)-R^8$ ；カルボキシ C_{1-6} アルコキシ、又はアミノカルボニル C_{1-6} アルコキシであり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、テトラヒドロフランアミノ、ピロリジニル、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり；

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^9 と R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、及び C_{3-7} シクロアルキルスルホニルより独立して選択される；又は

10

20

30

40

50

R⁹とR¹⁰は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロシクロアルキルを形成し；
R¹¹は、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキル、アミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル、ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルフェニルC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルファニルC₁₋₆アルキル、又はC₁₋₆アルキルスルホニルC₁₋₆アルキルであり；

10

R¹²とR¹³は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、及びハロC₃₋₇シクロアルキルより独立して選択される；又は

R¹²とR¹³は、それらへ付く窒素と一緒に単環式ヘテロシクロアルキルを形成し；
xは、1、2、3、4、5、6、7又は8であり；
yは、1、2、3、4、5、6、7又は8であり；
U、W、及びZは、CHとNより独立して選択され；
XとYの一方はNであって、その他方はCH又はNである]の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[2]R¹が、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル、又はカルボキシC₁₋₆アルキルであり；

20

R²は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、-O-C_yH_{2y}-NHR⁶、-SO₂-R¹¹、-SO₂-NR¹²R¹³、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、及び-C(=O)-NR¹²R¹³より独立して選択される1、2、3、又は4の基によって置換されるフェニル；ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及びNR⁹R¹⁰より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニル；又は、C₁₋₆アルキルとジC₁₋₆アルキルアミノによって置換されるピリミジニルであり；ここで

30

R³は、水素、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルC₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、モルホリニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、C₁₋₆アルキルピペラジニル、C₁₋₆アルキルカルボニルピペラジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアゼチジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアゼチジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルアゼチジニル、-C(=O)-R⁴、C₁₋₆アルキルスルフィニル、-SO₂-R⁵、-C(NHR⁷)-C(=O)-R⁸、カルボキシC₁₋₆アルコキシ、又はアミノカルボニルC₁₋₆アルコキシであり；ここで

40

R⁴は、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリジニル、又はモルホリニルであり；

R⁵は、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R⁷は、水素又はC₁₋₆アルコキシカルボニルであり；

R⁸は、ヒドロキシ又はC₁₋₆アルコキシであり；

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキルカルボニル、ハロC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁

50

C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^9 と R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

R^{11} は、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} と R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

x は、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

y は、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

U は、CHであり；

W は、CHであり；

Z は、CH又はNであり；

X は、Nであり；

Y は、Nである、[1] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[3] R^1 が C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、-O

- $C_x H_{2x} - R^3$ 、-O- $C_y H_{2y} - NHR^6$ 、-SO₂- R^{11} 、-SO₂-NR¹² R^{13} 、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、及び -C(=O)-NR¹²

R^{13} より独立して選択される1、2、3、又は4の基によって置換されるフェニル；ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、-O- $C_x H_{2x} - R^3$ 、及びNR⁹ R^{10} より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるピリジニル；又は、 C_{1-6} アルキルとジ C_{1-6} アルキルアミノによって置換されるピリミジニルであり；ここで

R^3 は、水素、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{3-7} シクロアルキル、オキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラ

ヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルピペラジニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルピペラジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアゼチジニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアゼチジニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアゼチジニル、-C(=O)- R^4 、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、-SO₂- R^5 、-C(NHR⁷)-C(=O)- R^8 、カルボキシ C_{1-6} アルコキシ、又は

アミノカルボニル C_{1-6} アルコキシであり；ここで

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、テトラ

ヒドロフラニルアミノ、又はモルホリニルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R^7 は、水素又は C_{1-6} アルコキシカルボニルであり；

R^8 は、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R^9 と R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

R^9 と R^{10} は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

10

20

30

40

50

R^{1 1}は、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルであり；
R^{1 2}とR^{1 3}は、水素、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルより独立して選択され；

xは、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

yは、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、[1]又は[2]に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

10

[4] R¹がメチルである、[1]～[3]のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[5] R¹がC₁₋₆アルキルであり；

R²は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、テトラヒドロフランオキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、-O-C_yH_{2y}-NHR⁶、-SO₂-R^{1 1}、-SO₂-NR^{1 2}R^{1 3}、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、及び-C(=O)-NR^{1 2}R^{1 3}より独立して選択される1、2、3、又は4の基によって置換されるフェニルであり；

20

R³は、水素、C₃₋₇シクロアルキル、ハロC₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキルC₃₋₇シクロアルキル、オキサニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、1,1-ジオキソチエタニル、1,1-ジオキソチオラニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキソピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、C₁₋₆アルキルピペラジニル、C₁₋₆アルキルカルボニルピペラジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルピペラジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアゼチジニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアゼチジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルアゼチジニル、-C(=O)-R⁴、C₁₋₆アルキルスルフィニル、-SO₂-R⁵、又は-C(NHR⁷)-C(=O)-R⁸であり；ここで

30

R⁴は、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、テトラヒドロフランアミノ、又はモルホリニルであり；

R⁵は、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R⁷は、水素又はC₁₋₆アルコキシカルボニルであり；

R⁸は、ヒドロキシ又はC₁₋₆アルコキシであり；

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキルカルボニル、ハロC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₃₋₇シクロアルキルスルホニル、又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルスルホニルであり；

R^{1 1}は、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルであり；

R^{1 2}とR^{1 3}は、水素、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルより独立して選択され；

40

xは、1、2、3、4、5、又は6であり；

yは、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

Uは、CHであり；

Wは、CHであり；

Zは、Nであり；

Xは、Nであり；

Yは、Nである、[1]～[3]のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[6] R¹がメチルであり；

50

R² は、メチル、シクロプロピル、フルオロ、クロロ、ヨード、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロシクロプロピルメトキシ、ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ、オキセタニルエトキシ、オキセタニルメトキシ、テトラヒドロフラニルエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、チエタニルメトキシ、(1, 1 - ジオキソチエタニル)メトキシ、(1, 1 - ジオキソチオラニル)メトキシ、オキソピロリジニルプロポキシ、オキソモルホリニルプロポキシ、オキソピペラジニルプロポキシ、(tert - ブトキシカルボニルオキソピペラジニル)プロポキシ、オキソイミダゾリジニルプロポキシ、メチルピペラジニルプロポキシ、アセチルピペラジニルプロポキシ、メチルスルホニルピペラジニルプロポキシ、(tert - ブトキシカルボニルピペラジニル)プロポキシ、アゼチジニルエトキシ、アセチルアゼチジニルエトキシ、メチルスルホニルアゼチジニルエトキシ、(tert - ブトキシカルボニルアゼチジニル)エトキシ、(tert - ブトキシカルボニルアゼチジニル)メトキシ、カルボキシプトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシヘキシルオキシ、カルボキシメトキシ、カルボキシプロポキシ、メトキシカルボニルプトキシ、エトキシカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルプトキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルメトキシ、アミノカルボニルプロポキシ、メチルアミノカルボニルプロポキシ、テトラヒドロフラニルアミノカルボニルメトキシ、モルホリニルカルボニルメトキシ、メチルスルフィニルプロポキシ、メチルスルホニルプロポキシ、スルホプロポキシ、アミノスルホニルプロポキシ、アミノ - カルボキシ - プロポキシ、(tert - ブトキシカルボニルアミノ) - カルボキシ - プロポキシ、(tert - ブトキシカルボニルアミノ) - (メトキシカルボニル) - プロポキシ、アミノプロポキシ、アミノペントキシ、アミノヘキシルオキシ、アミノオクチルオキシ、メチルカルボニルアミノプロポキシ、クロロプロピルカルボニルアミノプロポキシ、(tert - ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルオキシ、(tert - ブトキシカルボニルアミノ)オクチルオキシ、(tert - ブトキシカルボニルアミノ)ペントキシ、(tert - ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ、シクロプロピルスルホニルアミノプロポキシ、メトキシエチルスルホニルアミノプロポキシ、メトキシプロピルスルホニル、メトキシプロピルアミノスルホニル、N - メトキシプロピル - N - メチル - アミノスルホニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシプロピルアミノカルボニル、N - メトキシプロピル - N - メチル - アミノカルボニル、及びテトラヒドロフラニルオキシより独立して選択される1、2、3、又は4の基によって置換されるフェニルであり；

U は、CHであり；

W は、CHであり；

Z は、Nであり；

X は、Nであり；

Y は、Nである、[1] ~ [5]のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[7] R² が、ハロゲン、C₁₋₆ アルコキシ、ハロC₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₇ シクロアルキルC₁₋₆ アルコキシ、及びハロC₃₋₇ シクロアルキルC₁₋₆ アルコキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルである、[1] ~ [5]のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[8] R² が、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、シクロプロピルメトキシ、及びジフルオロシクロプロピルメトキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルである、[1] ~ [7]のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[9] R¹ がC₁₋₆ アルキルであり；

R² は、ハロゲン、シアノ、ハロC₁₋₆ アルコキシ、-O-C_xH_{2x}-R³、及び

10

20

30

40

50

- O - C_y H_{2y} - NHR⁶ より独立して選択される 2 又は 3 の基によって置換されるフェニルであり；

R³ は、水素、C₃₋₇ シクロアルキル、ハロC₃₋₇ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアゼチジニル、アミノカルボニル、又は C₁₋₆ アルキルスルホニルであり；

R⁶ は、水素又は C₁₋₆ アルコキシカルボニルであり；

x は、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

y は、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、[1] ~ [3]、及び [5] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[1 0] R¹ がメチルであり；

R² は、フルオロ、クロロ、シアノ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロシクロプロピルメトキシ、メチルスルホニルプロポキシ、アミノカルボニルメトキシ、オキセタニルメトキシ、オキセタニルエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、メチルスルホニルアゼチジニルエトキシ、アミノヘキシルオキシ、及び (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシより独立して選択される 2 又は 3 の基によって置換されるフェニルであり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、[1] ~ [6]、及び [9] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[1 1] R¹ が C₁₋₆ アルキルであり；

R² は、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、ハロC₁₋₆ アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、- O - C_x H_{2x} - R³、及び NR⁹ R¹⁰ より独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるピリジニルであり；

R³ は、水素、C₃₋₇ シクロアルキル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソモルホリニル、1, 1 - ジオキソ - チエタニル、C₁₋₆ アルキルカルボニルアゼチジニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアゼチジニル、- C (= O) - R⁴、カルボキシC₁₋₆ アルコキシ、又はアミノカルボニルC₁₋₆ アルコキシであり；ここで

R⁴ は、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、又はアミノであり；

R⁹ と R¹⁰ は、水素、C₁₋₆ アルキル、及び C₁₋₆ アルキルスルホニルより独立して選択される；又は

R⁹ と R¹⁰ は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

x は、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、[1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[1 2] R¹ がメチルであり；

10

20

30

40

50

R² は、フルオロ、クロロ、ヨード、メトキシ、メチル、ジフルオロエトキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、シクロプロピルメトキシ、チエタニルメトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、オキソモルホリニルプロボキシ、(1, 1 - ジオキソ - チエタニル)メトキシ、アセチルアゼチジニルメトキシ、メチルスルホニルアゼチジニルメトキシ、カルボキシプトキシ、カルボキシヘブチルオキシ、カルボキシヘキシルオキシ、カルボキシペンチルオキシ、カルボキシプロボキシ、メトキシカルボニルヘブチルオキシ、アミノカルボニルプトキシ、アミノカルボニルヘブチルオキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、アミノカルボニルメトキシ、アミノカルボニルペンチルオキシ、アミノカルボニルプロボキシ、カルボキシメトキシプロボキシ、アミノカルボニルメトキシプロボキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるピリジニルであり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、[1] ~ [4]、及び [1 1] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[1 3] R² が、ハロゲン、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ジ C₁₋₆ アルキルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるピリジニルである、[1] ~ [4]、及び [1 1] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[1 4] R² が、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるピリジニルである、[1] ~ [4]、[1 1]、及び [1 2] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[1 5] R¹ が C₁₋₆ アルキルであり；

R² は、ハロゲン、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、- O - C_x H_{2x} - R³、及び NR⁹ R¹⁰ より独立して選択される 2 又は 3 の基によって置換されるピリジニルであり；

R³ は、水素、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソモルホリニル、又はアミノカルボニルであり；

R⁹ と R¹⁰ は、水素と C₁₋₆ アルキルより独立して選択される；又は

R⁹ と R¹⁰ は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル又はオキソピペラジニルを形成し；

x は、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、[1] ~ [3]、及び [1 1] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[1 6] R¹ がメチルであり；

R² は、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロエトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、オキソモルホリニルプロボキシ、アミノカルボニルヘキシルオキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される 2 又は 3 の基によって置換されるピリジニルであり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

10

20

30

40

50

Z は、N であり；

X は、N であり；

Y は、N である、[1]、[2]、及び [7] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[17] R¹ が、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、又はカルボキシ C₁₋₆ アルキルであり；

R² は、ハロゲン、ニトロ、C₁₋₆ アルキルスルホニル、- O - C_x H_{2x} - R³、及び - O - C_y H_{2y} - NHR⁶ より独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであるか又は、ハロゲン、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、- O - C_x H_{2x} - R³、及び NR⁹ R¹⁰ より独立して選択される 2 の基によって置換されるピリジニルであり；ここで

R³ は、水素、C₃₋₇ シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、- C(=O) - R⁴、- SO₂ - R⁵、又はアミノカルボニル C₁₋₆ アルコキシであり；ここで

R⁴ は、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、ジ C₁₋₆ アルキルアミノ、又はピロリジニルであり；

R⁵ は、C₁₋₆ アルキルであり；

R⁶ は、水素又は C₁₋₆ アルキルスルホニルであり；

R⁹ と R¹⁰ は、C₁₋₆ アルキルである；又は

R⁹ と R¹⁰ は、それらへ付く窒素と一緒に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、又はオキソピペラジニルを形成し；

x は、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

y は、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

U は、CH であり；

W は、CH であり；

Z は、CH であり；

X は、N であり；

Y は、N である、[1] 又は [2] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[18] R¹ が C₁₋₆ アルキルである、[1]、[2]、及び [17] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[19] R¹ がメチルである、[1]、[2]、[17]、及び [18] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[20] R² が、ハロゲンと C₁₋₆ アルコキシより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであるか又は、ハロゲン、ジ C₁₋₆ アルキルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される 2 の基によって置換されるピリジニルである、[1]、[2]、及び [17] ~ [19] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[21] R² が、フルオロとメトキシより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニルであるか又は、フルオロ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、及びオキソピペラジニルより独立して選択される 2 の基によって置換されるピリジニルである、[1]、[2]、[17] ~ [20] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[22] 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

(+) - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

10

20

30

40

50

(-) - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

5 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - [6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] プロパン二酸ジメチル ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ブタン - 1 - オール ;

5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ペンタン - 1 - オール ;

10

20

30

40

50

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メチルスルホニルエトキシ) フェニル] - 5 -
メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミ
ジン ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒ
ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] 酢酸メチル ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒ
ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] 酢酸 ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒ
ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒ
ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] - N , N - ジメ
チル - アセトアミド ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒ
ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] - 1 - ピロリジ
ン - 1 - イル - エタノン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル
] モルホリン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロボキシ) フェニル] - 5
- メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリ
ミジン ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒ
ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 -
アミン ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロピル
] メタンスルホンアミド ;

2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル)
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸エチル ;

2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル)
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] 酢酸 ;

2 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル)
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エタノール ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - (ニトロメチル) - 2 -
(2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリ
ミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリ
ミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル -
2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン
;

(-) - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル -
2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン
;

2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒド
ロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール ;

(-) - 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール ;

(+) - 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8

10

20

30

40

50

- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノール ;
6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 -
メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン ;
(+) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 -
メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 ,
3 - d] ピリミジン ;
(-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 -
メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 ,
3 - d] ピリミジン ;
4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 ;
3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン酸
;
4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタンアミ
ド ;
4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - N - メチ
ル - ブタンアミド ;
N - [8 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] オク
チル] カルバミン酸 tert - ブチル ;
8 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] オクタン -
1 - アミン ;
N - [5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペン
チル] カルバミン酸 tert - ブチル ;
5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタン -
1 - アミン ;
N - [6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキ
シル] カルバミン酸 tert - ブチル ;
6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘキサン -
1 - アミン ;
(-) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘ
キサン - 1 - アミン ;
(+) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘ
キサン - 1 - アミン ;
5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタン酸
メチル ;
5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタン酸

10

20

30

40

50

;

5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ペンタンアミド ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] 酢酸 ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] アセトアミド ;

(+) - 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;

10

(-) - 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

20

6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

30

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (オキシタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

[1 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] シクロプロピル] メタノール ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - スルホン酸 ;

40

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (オキシタン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン ;

6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

50

6 - [3 - [(2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - N - テトラヒドロフラン - 3 - イル - アセトアミド ;

2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] - 1 - モルホリノ - エタノン ;

7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸エチル ;

7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタン酸 ;

7 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ヘプタンアミド ;

6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] カルバミン酸 tert - ブチル ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - アミン ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] アセトアミド ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] シクロプロパンスルホンアミド ;

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] - 2 - メトキシ - エタンスルホンアミド ;

4 - クロロ - N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ブタンアミド ;

1 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピロリジン - 2 - オン ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロパン - 1 - スルホンアミド ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロ

10

20

30

40

50

ピル] - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

1 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 2 - オン ;

3 - [[3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] チオラン 1 , 1 - ジオキシド ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸メチル ;

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 ;

2 - アミノ - 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] ブタン酸 ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - テトラヒドロフラン - 2 - イルエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルフィニルプロボキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

1 - [4 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] ピペラジン - 1 - イル] エタノン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [3 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - フルオロ - 4 - ヨード - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

1 - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] イミダゾリジン - 2 - オン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - テトラヒドロフラン - 3 - イルエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] エチル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

10

20

30

40

50

6 - [3 - [2 - (アゼチジン - 3 - イル) エトキシ] - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

1 - [3 - [2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] エチル] アゼチジン - 1 - イル] エタノン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (チェタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] チェタン 1 , 1 - ジオキッド ;

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ - フェニル) - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(+) - 6 - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - フルオロ - 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] メチル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イ

10

20

30

40

50

- ル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - 6 - ピリミジン - 2 -
イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 2, 7 - ナフチリジン ;
2 - [3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - ピリジル) フェニル] - 1 - メチル -
6 - ピリミジン - 2 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 2, 7 - ナフチリジン ;
6 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン
- 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
(-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリ
ミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
(+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリ
ミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2
- イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2
- イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン -
2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
6 - [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル
- 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジ
ン ;
6 - [3 - フルオロ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メ
チル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリ
ミジン ;
6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2
- ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
(-) - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチ
ル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミ
ジン ;
(-) - 6 - (3 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチ
ル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミ
ジン ;
6 - [6 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メ
チル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリ
ミジン ;
6 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メ
チル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリ
ミジン ;
6 - [2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 4 - ピリジル] - 5 - メ
チル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリ
ミジン ;
6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル
] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3
- d] ピリミジン ;
6 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル
- 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジ
ン ;
6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジ
ル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル
] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3

- d]ピリミジン ;

(-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸 ;

(-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタンアミド ;

(-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタン酸 ;

(-) - 5 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ペンタンアミド ;

6 - [6 - フルオロ - 4 - [(1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

1 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - イル] エタノン ;

6 - (4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロボキシ] 酢酸 ;

2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] プロボキシ] アセトアミド ;

(-) - 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサ酸 ;

(-) - 6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサアミド ;

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

8 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] オクタン酸メチル ;

8 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] オクタン酸 ;

8 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ] オクタンアミド ;

6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサ酸 ;

6 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘキサ

10

20

30

40

50

ンアミド；

6 - (6 - フルオロ - 4 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン；

6 - (4 - フルオロ - 6 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン；

2 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシ]
アセトアミド；

3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸メチル；

3 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸；

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド；

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド；

7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタン酸；

7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタンアミド；

(-) - 4 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン；

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタン酸；

(-) - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ブタンアミド；

2 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] プロポキシ] アセトアミド；

6 - [3 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシプロピル) スルホニル] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

10

20

30

40

50

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;

6 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;

6 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;

6 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;

6 - [6 - フルオロ - 4 - (チエタン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;

3 - [[2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] オキシメチル] チエタン 1 , 1 - ジオキシド ;

2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 4 - アミン ;

4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;

6 - (4 - フルオロ - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;

(-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;

(+) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン ;

4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] モルホリン ;

(-) - 2 - フルオロ - N - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;

(+) - 4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;

(-) - 4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;

(+) - 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - アミン ;

10

20

30

40

50

(-) - 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] プリジン - 4 - アミン ;

6 - (6 - フルオロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - プリジル) - 5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン ;

6 - (4 - フルオロ - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - プリジル) - 5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン ;

2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル) プリジン - 4 - アミン ;

N - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル) - 4 - プリジル] メタンスルホンアミド ;

N - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル) - 2 - プリジル] メタンスルホンアミド ;

(-) - N , N , 6 - トリメチル - 2 - [5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] プリミジン - 4 - アミン ;

4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル) - 2 - プリジル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル) - 4 - プリジル] ピペラジン - 2 - オン ;

2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - プリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] プリジン - 4 - アミン ;

4 - フルオロ - N , N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - プリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] プリジン - 2 - アミン ;

6 - [6 - フルオロ - 4 - (1 - ピペリジル) - 2 - プリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - プリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン ;

6 - [4 - フルオロ - 6 - (1 - ピペリジル) - 2 - プリジル] - 5 - メチル - 2 - (2 - プリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン ;

4 - [2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - プリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - 4 - プリジル] モルホリン ;

4 - [4 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - プリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - 2 - プリジル] モルホリン ;

4 - [2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - プリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - 4 - プリジル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - [4 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - (2 - プリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - 2 - プリジル] ピペラジン - 2 - オン ;

6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - プリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - プリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン ;

(-) - 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル) - 2 - プリジル] ピペラジン - 2 - オンより選択される、 [1] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

10

20

30

40

50

[2 3] (-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
(-) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
(-) - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
i
(-) - 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
(-) - 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] ヘキサ - 1 - アミン ;
(-) - 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] アセトアミド ;
6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
(-) - 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (オキサタン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (オキサタン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - [3 - [(2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

10

20

30

40

50

N - [3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] プロピル] カルバミン酸 tert - ブチル ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - (5 R / S) - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;

(-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - フェニル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [6 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - ピリジル] - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

(-) - 7 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジル] オキシ] ヘプタンアミド ;

(-) - 4 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル

10

20

30

40

50

- 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 4 - ピリジ
ル] オキシ] プロピル] モルホリン - 3 - オン ;

2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 - ア
ミン ;

(-) - 6 - (6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル) - 5 - メチ
ル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミ
ジン ;

(-) - 2 - フルオロ - N - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン - 4 -
アミン ;

(-) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 -
イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ピリジン
- 4 - アミン ;

4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒド
ロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペラジン -
2 - オン ;

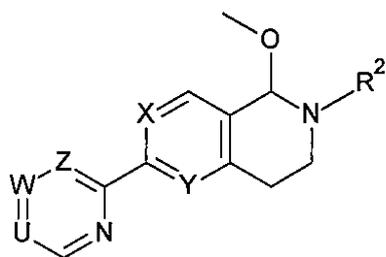
4 - [2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒド
ロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - ピリジル] ピペラジン -
2 - オン ;

(-) - 4 - [4 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ピリジル] ピペ
ラジン - 2 - オンより選択される、[1] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される
塩、又はエナンチオマー、又はジアステレオマー。

[2 4] 以下の工程 (a) ~ 工程 (c) :

(a) 式 (A) :

【化 4 4 3】



(A)

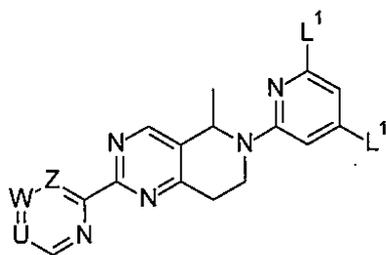
の化合物の、ルイス酸の存在下での式 (B) :



の化合物とのカップリング ;

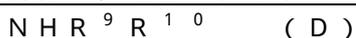
(b) 式 (C) :

【化 4 4 4】



(C)

の化合物の、塩基の存在下での式 (D) :



10

20

30

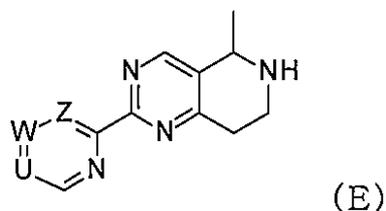
40

50

の化合物とのカップリング；

(c) 式 (E)：

【化 4 4 5】



の化合物の、式 (F)：

$R^2 - L^2$ (F)

の化合物とのカップリング [式中、 R^1 、 R^2 、U、W、X、Y、及び Z は、[1] ~ [2 1] のいずれかに定義される通りであり、M は、H、Mg、Zn、又は Na であり； L^1 は、F、Cl、又は Br であり；そして L^2 は、F、Cl、又は Br である] を含んでなる、[1] ~ [2 3] のいずれかに記載の化合物の製造のための方法。

[2 5] 治療活性物質としての使用のための、[1] ~ [2 3] のいずれかに記載の化合物。

[2 6] [1] ~ [2 3] のいずれかに記載の化合物と治療不活性担体を含んでなる医薬組成物。

[2 7] [1] ~ [2 3] のいずれかに記載の化合物の、HBV 感染の治療又は予防への使用。

[2 8] [1] ~ [2 3] のいずれかに記載の化合物の、HBV 感染の治療又は予防用医薬品の製造への使用。

[2 9] [1] ~ [2 3] のいずれかに記載の化合物の、HBsAg 産生又は分泌の阻害、又は HBV DNA 産生の阻害のための使用。

[3 0] HBV 感染の治療又は予防のための、[1] ~ [2 3] のいずれかに記載の化合物。

[3 1] [2 4] の方法に従って製造される場合の、[1] ~ [2 3] のいずれかに記載の化合物。

[3 2] HBV 感染の治療又は予防のための方法であって、[1] ~ [2 3] のいずれかに定義されるような化合物の治療有効量を投与することを含む、前記方法。

[3 3] 本明細書の上記に記載されるような本発明。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 31/20
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(31)優先権主張番号 PCT/CN2016/078271
 (32)優先日 平成28年4月1日(2016.4.1)
 (33)優先権主張国 中国(CN)

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72)発明者 チュヨン, ジャンリーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
 グ ナンバー 5

(72)発明者 ハン, シーンチュン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
 グ ナンバー 5

(72)発明者 ジアーン, ミン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
 グ ナンバー 5

(72)発明者 ワーン, ジエンホワ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
 グ ナンバー 5

(72)発明者 ワーン, ミン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
 グ ナンバー 5

(72)発明者 ワーン, ヨーングワーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
 グ ナンバー 5

(72)発明者 ヤーン, ソーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
 グ ナンバー 5

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 中国特許出願公開第102516339(CN, A)
 中国特許出願公開第1456556(CN, A)
 国際公開第2014/106019(WO, A1)
 国際公開第2014/089296(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)