

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6808905号  
(P6808905)

(45) 発行日 令和3年1月6日(2021.1.6)

(24) 登録日 令和2年12月14日(2020.12.14)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 C S P
A61P 43/00 (2006.01)	C07D 471/04 118A
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 43/00 111
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 35/00
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 37/06

請求項の数 20 (全 195 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-565779 (P2017-565779)
(86) (22) 出願日	平成28年6月1日(2016.6.1)
(65) 公表番号	特表2018-522852 (P2018-522852A)
(43) 公表日	平成30年8月16日(2018.8.16)
(86) 國際出願番号	PCT/KR2016/005798
(87) 國際公開番号	W02016/204429
(87) 國際公開日	平成28年12月22日(2016.12.22)
審査請求日	平成31年4月22日(2019.4.22)
(31) 優先権主張番号	10-2015-0086372
(32) 優先日	平成27年6月18日(2015.6.18)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)
(31) 優先権主張番号	10-2016-0067210
(32) 優先日	平成28年5月31日(2016.5.31)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)

(73) 特許権者	510256159 コリア リサーチ インスティテュート オブ ケミカル テクノロジー 大韓民国 34114 デジョン ユーソ シング カジョンーロ 141
(74) 代理人	100107456 弁理士 池田 成人
(74) 代理人	100162352 弁理士 酒巻 順一郎
(74) 代理人	100123995 弁理士 野田 雅一
(72) 発明者	リー, ジ ヒョン 大韓民国, 34140, テジョン, ユソング, エオンロ, 57, 119 -1104

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヘテロアリール誘導体またはその薬学的に許容可能な塩、その製造方法、及びそれを有効成分として含むP13キナーゼ関連疾患の予防または治療用薬学的組成物

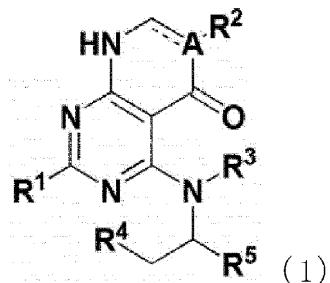
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記化学式(1)で表される化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩

:

## 【化 1】



(前記化学式(1)で、

## 【化 2】

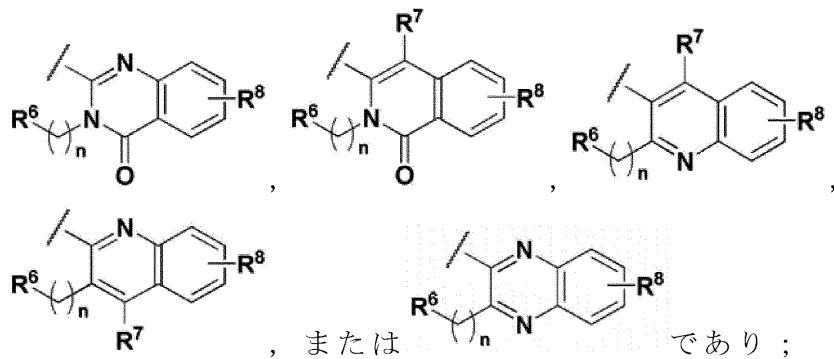
-----

は単一結合または二重結合を意味し；

Aは、炭素(C)または窒素(N)であり；  
R<sup>1</sup>は、水素、-NH<sub>2</sub>またはC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルチオであり；  
R<sup>2</sup>は、存在しない、または、水素、-CN、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、非置換されたC<sub>3-7</sub>のシクロアルキルまたはハロゲンであり；  
R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素またはC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルであり；または  
R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、これらがそれぞれ結合した原子等とともに連結され、Nのヘテロ原子を一つ以上含む5から7原子の非置換されたヘテロシクロアルキルを形成することができ；及び  
R<sup>5</sup>は、

## 【化3】

10



20

ここで、nは0から3の整数であり、

前記R<sup>6</sup>は、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリールまたはN、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリールであり、ここで、前記置換されたアリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立してハロゲン、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル及びC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルスルホニルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく、

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、-CN、-OH、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリール、N、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリール、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルコキシ、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルオキシアルキル、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルスルホニル、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルチオまたは-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>であり、ここで、前記R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、独立して水素、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、ジC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルアミノ、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリール、N、O及びSからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリール、またはN、O及びSからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含む非置換または置換された3から8原子のヘテロシクロアルキルであり、ここで前記置換されたC<sub>6-10</sub>のアリール、置換された5から10原子のヘテロアリール及び置換された3から8原子のヘテロシクロアルキルは、独立してハロゲン及びC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよい。)

30

## 【請求項2】

前記化学式(1)で、

## 【化4】

40

は単一結合または二重結合を意味し；

Aは、炭素(C)または窒素(N)であり；

R<sup>1</sup>は、水素、-NH<sub>2</sub>またはメチルチオであり；

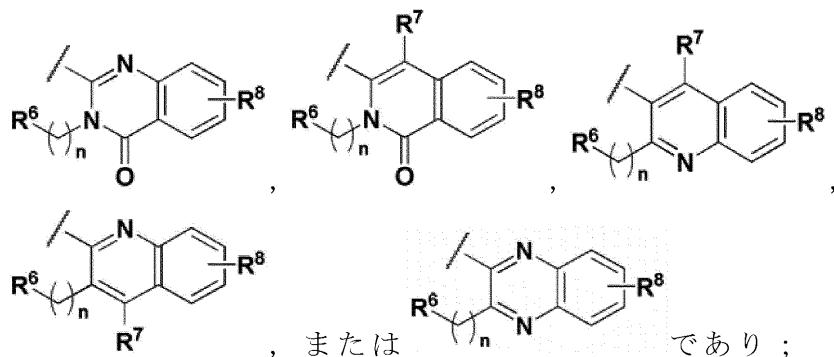
50

$R^2$ は、存在しない、または、水素、-CN、 $C_{1-3}$ の直鎖または分岐アルキル、非置換された $C_{3-5}$ のシクロアルキルまたはハロゲンであり；

$R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して水素または $C_{1-5}$ の直鎖または分岐アルキルであり；または、

$R^3$ 及び $R^4$ は、これらがそれぞれ結合した原子等とともに連結され、Nのヘテロ原子を一つ以上含む5から7原子の非置換されたヘテロシクロアルキルを形成することができ；及び $R^5$ は、

【化5】



ここで、nは0または1であり、

前記 $R^6$ は、非置換または置換された $C_{6-10}$ のアリールまたはN、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリールであり、ここで、前記置換されたアリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立してハロゲン及び $C_{1-5}$ の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく、

$R^7$ は、水素、ハロゲン、非置換または置換された $C_{6-10}$ のアリール、N、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から7原子のヘテロアリールであり、ここで、前記置換されたアリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立してハロゲン及び $C_{1-5}$ の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく、

$R^8$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-3}$ の直鎖または分岐アルキル或いは $C_{1-3}$ の直鎖または分岐アルコキシであることを特徴とする請求項1に記載の化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

前記化学式(1)で、

【化6】

----

は単一結合または二重結合を意味し；

Aは、炭素(C)または窒素(N)であり；

$R^1$ は、水素または-NH<sub>2</sub>であり；

$R^2$ は、存在しない、または、水素、-CN、 $C_{1-3}$ の直鎖または分岐アルキル、 $C_{3-5}$ のシクロアルキルまたはハロゲンであり；

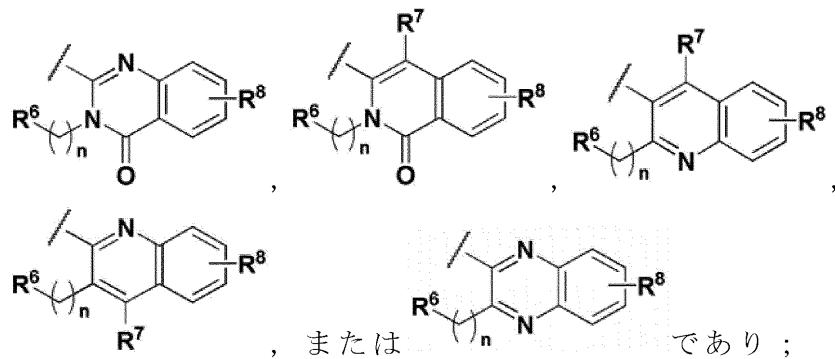
$R^3$ は水素であり；

$R^4$ は、水素或いは $C_{1-3}$ の直鎖または分岐アルキルであり；または、

$R^3$ 及び $R^4$ は、これらがそれぞれ結合した原子等とともに連結され、Nのヘテロ原子を一つ含む5から7原子の非置換されたヘテロシクロアルキルを形成することができ；及び、

$R^5$ は、

## 【化7】



であり；

ここで、nは0または1であり、

前記R<sup>6</sup>は、非置換または置換されたフェニルまたはピリジニルであり、前記置換されたフェニル及びピリジニルは、独立してハロゲン及びC<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく；及び

20

R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、フェニル、Nのヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から7原子のヘテロアリールであり、ここで、前記置換されたヘテロアリールは、それぞれ独立してハロゲン及びC<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく、

R<sup>8</sup>は、水素、ハロゲン或いはC<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルキルであることを特徴とする請求項1に記載の化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項4】

前記化学式(1)で、

## 【化8】

-----

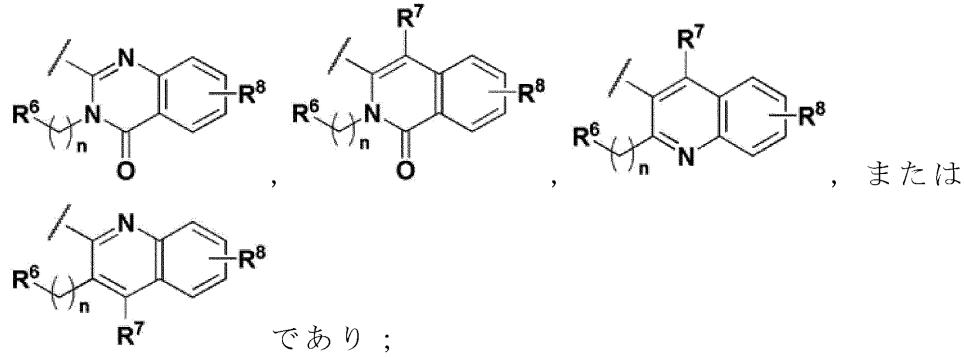
は単一結合または二重結合を意味し；

30

Aは、炭素(C)または窒素(N)であり；

R<sup>1</sup>は、水素または-NH<sub>2</sub>であり；R<sup>2</sup>は、存在しない、または、水素、-F、-Cl、-CN、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、シクロプロピルまたはシクロペンチルであり；R<sup>3</sup>は、水素であり；R<sup>4</sup>は、水素またはメチルであり；または、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、これらがそれぞれ結合した原子等とともに連結されてピロリジンを形成することができ；及び、R<sup>5</sup>は、

## 【化9】



50

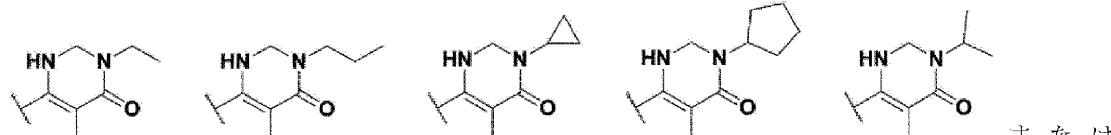
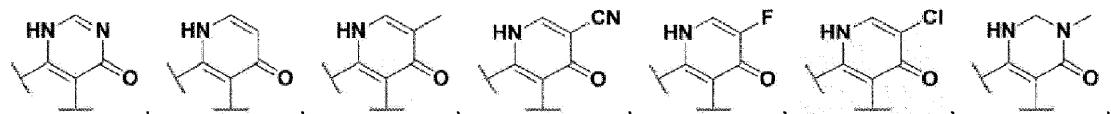
ここで、nは0または1であり、  
 前記R<sup>6</sup>は、非置換または置換されたフェニルまたはピリジニルであり、  
 前記置換されたフェニル及びピリジニルは、独立して-F、-Cl及びメチルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく；  
 R<sup>7</sup>は、水素、-F、-Clまたはピリジニルであり；及び、  
 R<sup>8</sup>は、水素、-Fまたは-Clであることを特徴とする請求項1に記載の化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項5】

前記化学式(1)で、

A及びR<sup>2</sup>を含む環は、

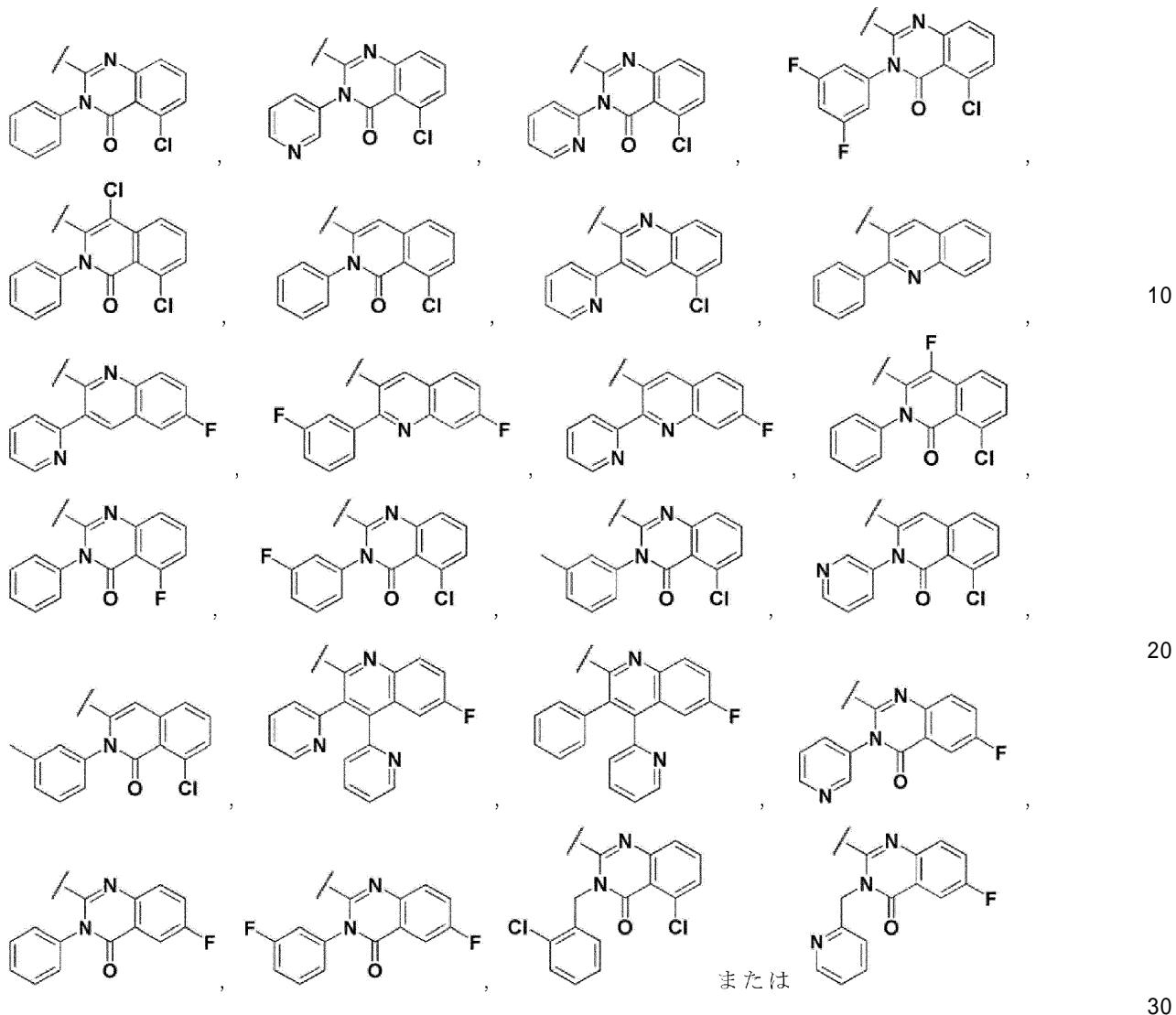
## 【化10】

R<sup>5</sup>は、

10

20

## 【化11】

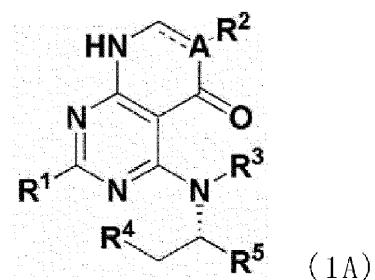


であることを特徴とする請求項1に記載の化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項6】

前記化学式(1)で表される化合物は、下記化学式(1A)で表される化合物であることを特徴とする請求項1に記載の化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩：

## 【化12】



(前記化学式(1A)で、

## 【化13】

、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、請求項1に記載の化学式(1)で定義した通りである)。

## 【請求項7】

前記化学式(1)で表される化合物は、下記化合物の群から選択されるいずれか一つであることを特徴とする請求項1に記載の化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩：

- <1> 4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン； 10
- <2> 4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <3> 4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <4> 4-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <5> 4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <6> 4-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン； 20
- <7> 4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <8> 4-((1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <9> 4-((1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <10> 4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <11> 4-((1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン； 30
- <12> 4-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <13> 4-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <14> 4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <15> 2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <16> 2-アミノ-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン； 40
- <17> 4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <18> 2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <19> 4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル；
- <20> 4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン； 50

- <21> 4- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) -6-フルオロピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン;
- <22> 6-クロロ-4- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン;
- <23> 6-クロロ-4- ( (1- (8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン;
- <24> 6-クロロ-4- ( (1- (4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン;
- <25> 2-アミノ-4- ( (1- (6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン; 10
- <26> 4- ( (1- (6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン;
- <27> 4- ( (1- (6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン;
- <28> 4- ( (1- (6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン; 20
- <29> 4- ( (1- (6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン;
- <30> 4- ( (1- (6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン; 20
- <31> 4- ( (1- (5-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン;
- <32> 4- ( (1- (6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン;
- <33> 4- ( (1- (5-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン;
- <34> 5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;
- <35> 5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン; 30
- <36> 5- ( (1- (5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;
- <37> 5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;
- <38> 5- ( (1- (8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン; 40
- <39> 3-メチル-5- ( (1- (2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ) -2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;
- <40> 5- ( (1- (4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;
- <41> 5- ( (1- (5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;
- <42> 5- (2- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン; 50

- ;
- <43> 5- ( 2- ( 5- クロロ-4-オキソ-3- ( ピリジン-3-イル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <44> 5- ( 2- ( 5- クロロ-3- ( 3-フルオロフェニル ) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <45> 5- ( 2- ( 5- クロロ-4-オキソ-3- ( m- トリル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <46> 5- ( 2- ( 8- クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) ピロリジン-1-イル ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <48> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 5- クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <49> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 5- クロロ-4-オキソ-3- ( ピリジン-3-イル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <50> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 5- クロロ-3- ( 3-フルオロフェニル ) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <51> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 5- クロロ-4-オキソ-3- ( m- トリル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <52> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 8- クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) エチル ) アミノ ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <53> 7-アミノ-3-メチル-5- ( ( 1- ( 2-フェニルキノリン-3-イル ) エチル ) アミノ ) -2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <54> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) プロピル ) アミノ ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <55> 7-アミノ-5- ( 2- ( 5- クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <56> 7-アミノ-5- ( 2- ( 5- クロロ-4-オキソ-3- ( ピリジン-3-イル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <57> 7-アミノ-5- ( 2- ( 5- クロロ-3- ( 3-フルオロフェニル ) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <58> 7-アミノ-5- ( 2- ( 5- クロロ-4-オキソ-3- ( m- トリル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <59> 7-アミノ-5- ( 2- ( 8- クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) ピロリジン-1-イル ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;
- <60> 5- ( 1- ( 8- クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) エチルアミノ ) -3-エチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<61> 5- ( 1- ( 8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) エチルアミノ ) -3-プロピル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<62> 5- ( 1- ( 8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) エチルアミノ ) -3-シクロプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<63> 5- ( 1- ( 8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) エチルアミノ ) -3-シクロペンチル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<64> 5- ( 1- ( 8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) エチルアミノ ) -3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<65> 5- ( 1- ( 5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) プロピルアミノ ) -3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<66> 5- ( ( 1- ( 5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<67> 5- ( ( 1- ( 5-クロロ-4-オキソ-3- ( ピリジン-3-イル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<68> 5- ( ( 1- ( 5-クロロ-3- ( 3-フルオロフェニル ) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<69> 5- ( ( 1- ( 5-クロロ-4-オキソ-3- ( m-トリル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<70> 5- ( ( 1- ( 8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<72> 5- ( ( 1- ( 2-フェニルキノリン-3-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<73> 5- ( ( 1- ( 5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) プロピル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<74> 5- ( 2- ( 5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<75> 5- ( 2- ( 8-クロロ-1-オキソ-2- ( ピリジン-3-イル ) -1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) ピロリジン-1-イル ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<76> 5- ( 2- ( 5-クロロ-4-オキソ-3- ( ピリジン-3-イル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<77> 5- ( 2- ( 5-クロロ-3- ( 3-フルオロフェニル ) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<78> 5- ( 2- ( 5-クロロ-4-オキソ-3- ( m-トリル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) ピロリジン-1-イル ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<81> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<82> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 5-クロロ-4-オキソ-3- ( ピリジン-3-イル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<83> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 5-クロロ-3- ( 3-フルオロフェニル ) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<84> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 5-クロロ-4-オキソ-3- ( m-トリル ) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<85> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル ) エチルアミノ ) ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) -オン ;

<88> 7-アミノ-5- ( ( 1- ( 2-フェニルキノリン-3-イル ) エチル ) アミノ ) ピリミド

10

20

30

40

50

[ 4,5-d ] ピリミジン-4(1H)-オン；  
 <89> 7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4(1H)-オン；  
 <90> 7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4(1H)-オン；  
 <91> 7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4(1H)-オン；  
 <92> 7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4(1H)-オン；  
 <93> 7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4(1H)-オン；  
 <94> 7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4(1H)-オン；  
 <97> 4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(6H)-オン；及び、  
 <98> 4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(6H)-オン。

## 【請求項 8】

前記化学式(1)で表される化合物は、下記化合物の群から選択されるいずれか一つであることを特徴とする請求項1に記載の化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩：

- <1> (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <2> (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <3> (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <4> (S)-4-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <5> (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <6> (S)-4-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <7> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <8> (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <9> (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <10> (S)-4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <11> (S)-4-((1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <12> (S)-4-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <13> (S)-4-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；  
 <14> (S)-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)アミノ)ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5(8H)-オン；

10

20

30

40

50

- <15> (S)-2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <16> (S)-2-アミノ-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <17> (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <18> (S)-2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <19> (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-カルボニトリル；
- <20> (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <21> (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <22> (S)-6-クロロ-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <23> (S)-6-クロロ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <24> (S)-6-クロロ-4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <25> (S)-2-アミノ-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <26> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <27> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <28> (S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <29> (S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <30> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <31> (S)-4-((1-(5-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <32> (S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <33> (S)-4-((1-(5-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン；
- <34> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；
- <35> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；
- <36> (S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；
- <37> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

) -オン；

<38> (S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<39> (S)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<40> (S)-5-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<41> (S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<42> (S)-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<43> (S)-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル))-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<44> (S)-5-((2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<45> (S)-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル))-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<46> (S)-5-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<48> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<49> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル))-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<50> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<51> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル))-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<52> (S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<53> (S)-7-アミノ-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<54> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

<55> (S)-7-アミノ-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；

10

20

30

40

50

<56> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<57> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<58> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<59> (S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 10

<60> (S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-エチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<61> (S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-プロピル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<62> (S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロプロピル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 20

<63> (S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロペンチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<64> (S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<65> (S)-5-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 30

<66> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<67> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<68> (S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<69> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<70> (S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 40

<72> (S)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<73> (S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<74> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<75> (S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-(ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<76> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 50

<77> (S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<78> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<81> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<82> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<83> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 10

<84> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<85> (S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<88> (S)-7-アミノ-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<89> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 20

<90> (S)-7-アミノ-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<91> (S)-7-アミノ-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<92> (S)-7-アミノ-5-((2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<93> (S)-7-アミノ-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 30

<94> (S)-7-アミノ-5-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

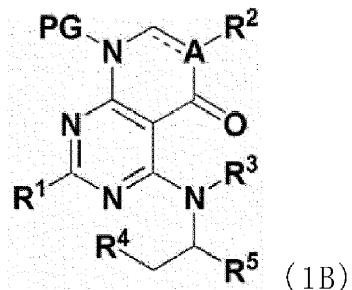
<97> (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン; 及び

<98> (S)-4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン。

#### 【請求項 9】

下記化学式(1B)で表される中間体化合物またはその光学異性体:

#### 【化 14】



(前記化学式(1B)で、

## 【化15】

、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、請求項1に記載の化学式(1)で定義した通りであり；及び、

PGは、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、カルボベンジルオキシ(Cbz)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、アセチル(Ac)、ベンゾイル(Bz)、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、3,4-ジメトキシベンジル(DMPM)、p-メトキシフェニル(PMP)、トリル(Ts)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル(Teoc)及びアリールオキシカルボニル(Alloc)からなる群より選択される1種のアミン保護基である。 10

## 【請求項10】

下記反応式(1)に示したところのように、

化学式(2)で表される化合物と化学式(3)で表される化合物とを反応させて化学式(2A)で表される化合物を製造する段階(段階1)；

前記段階1で製造された化学式(2A)で表される化合物と化学式(4)で表される化合物とを反応させて化学式(5)で表される化合物を製造する段階(段階2)；

前記段階2で製造された化学式(5)で表される化合物と化学式(6)で表される化合物とを反応させて化学式(7)で表される化合物を製造する段階(段階3)； 20

前記段階3で製造された化学式(7)で表される化合物と化学式(2B)で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式(8)で表される化合物を製造する段階(段階4)；

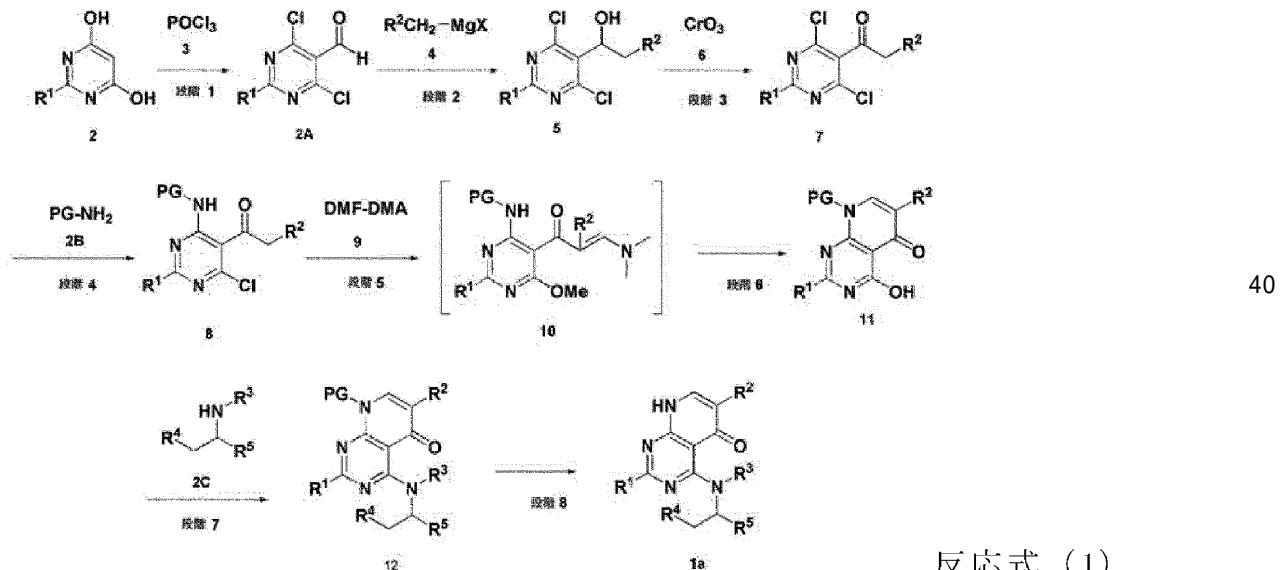
前記段階4で製造された化学式(8)で表される化合物と化学式(9)で表される化合物とを反応させて化学式(10)で表される化合物を製造する段階(段階5)；及び

前記段階5で製造された化学式(10)で表される化合物を酸条件下で反応させて化学式(11)で表される化合物を製造する段階(段階6)；

前記段階6で製造された化学式(11)で表される化合物と化学式(2C)で表される化合物とを反応させて化学式(12)で表される化合物を製造する段階(段階7)；

前記段階7で製造された化学式(12)で表される化合物のアミン保護基を酸条件下で除去して化学式(1a)で表される化合物を製造する段階(段階8)；を含む、請求項1に記載の化学式(1)で表される化合物の製造方法： 30

## 【化16】



(前記反応式(1)で、

PGはアミン保護基（Protecting group）であり；

化学式（1a）で表される化合物は、請求項1に記載の化学式（1）で、

【化17】

が二重結合であり、Aが炭素である化学式（1）の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は請求項1で定義した通りである）。

【請求項11】

下記反応式（2）に示したところのように、

10

化学式（2A）で表される化合物と化学式（14）で表される化合物とを反応させて化学式（15）で表される化合物を製造する段階（段階1）；

前記段階1で製造された化学式（15）で表される化合物と化学式（16）で表される化合物とを反応させて化学式（17）で表される化合物を製造する段階（段階2）；

前記段階2で製造された化学式（17）で表される化合物と化学式（2B）で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式（18）で表される化合物を製造する段階（段階3）；

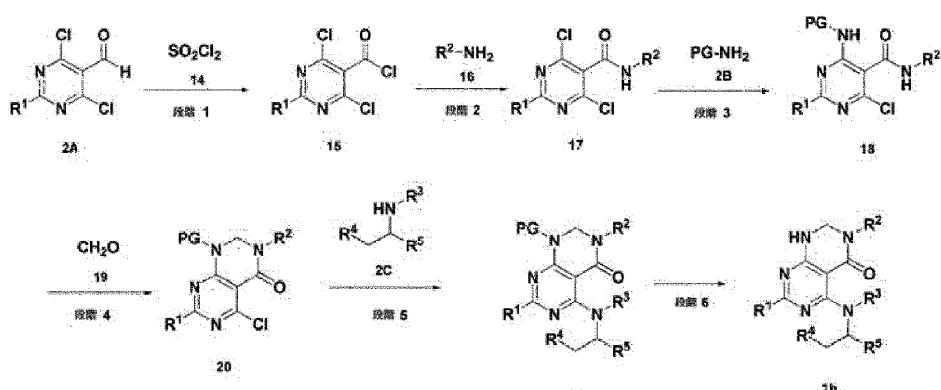
前記段階3で製造された化学式（18）で表される化合物と化学式（19）で表される化合物とを反応させて化学式（20）で表される化合物を製造する段階（段階4）；

20

前記段階4で製造された化学式（20）で表される化合物と化学式（2C）で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式（21）で表される化合物を製造する段階（段階5）；及び

前記段階5で製造された化学式（21）で表される化合物のアミン保護基を酸条件下で除去して化学式（1b）で表される化合物を製造する段階（段階6）；を含む、請求項1に記載の化学式（1）で表される化合物の製造方法：

【化18】



反応式（2）

（前記反応式（2）で、

PGはアミン保護基（Protecting group）であり；

40

化学式（1b）で表される化合物は、請求項1に記載の化学式（1）で、

【化19】

が単一結合であり、Aが窒素である化学式（1）の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は請求項1で定義した通りである）。

【請求項12】

下記反応式（3）に示したところのように、

化学式（2A）で表される化合物と化学式（14）で表される化合物とを反応させて化学式

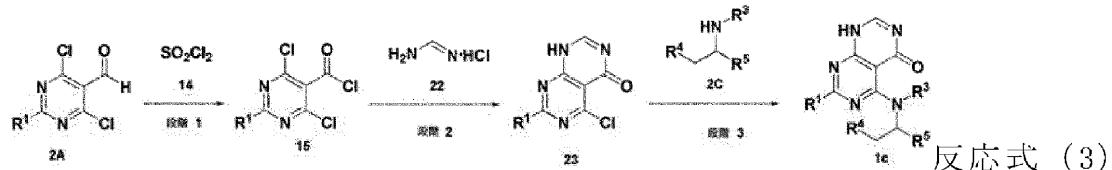
50

(15) で表される化合物を製造する段階(段階1)；

前記段階1で製造された化学式(15)で表される化合物と化学式(22)で表される化合物とを反応させて化学式(23)で表される化合物を製造する段階(段階2)；及び

前記段階2で製造された化学式(23)で表される化合物と化学式(2C)で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式(1c)で表される化合物を製造する段階(段階3)；を含む、請求項1に記載の化学式(1)で表される化合物の製造方法：

**【化20】**



(前記反応式(3)で、

化学式(1c)で表される化合物は、請求項1に記載の化学式(1)で、

**【化21】**

-----

が二重結合であり、Aが窒素である化学式(1)の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は請求項1で定義した通りである)。

**【請求項13】**

請求項1に記載の化学式(1)で表される化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有するPI3キナーゼ関連疾患の予防または治療用薬学的組成物。

**【請求項14】**

前記化学式(1)で表される化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩は、PI3K<sub>α</sub>、PI3K<sub>β</sub>、PI3K<sub>γ</sub>及びPI3K<sub>δ</sub>からなる群より選択されるPI3キナーゼに対して選択的に抑制することを特徴とする請求項13に記載のPI3キナーゼ関連疾患の予防または治療用薬学的組成物。

**【請求項15】**

前記PI3キナーゼ関連疾患は、癌、自己免疫疾患及び呼吸器疾患からなる群より選択されるいづれか一つであることを特徴とする請求項13に記載の予防または治療用薬学的組成物。

**【請求項16】**

前記癌は、血液癌、卵巣癌、子宮頸部癌、乳癌、大腸癌、肝癌、胃癌、脾癌、結腸癌、腹膜転移癌、皮膚癌、膀胱癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、骨肉腫、線維性腫瘍及び脳腫瘍からなる群より選択されるいづれか一つであることを特徴とする請求項15に記載の予防または治療用薬学的組成物。

**【請求項17】**

前記自己免疫疾患は、リューマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、第1型糖尿病、甲状腺機能亢進症、筋無力症、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、自己免疫性悪性貧血及びシェーグレン症候群からなる群より選択されるいづれか一つであることを特徴とする請求項15に記載の予防または治療用薬学的組成物。

**【請求項18】**

前記呼吸器疾患は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、喘息、慢性気管支炎、慢性肺炎性疾患、珪肺症、肺型サルコイドーシス、胸膜炎、肺胞炎、血管炎、気腫、肺炎及び気管支拡張症からなる群より選択されるいづれか一つであることを特徴とする請求項15に記載の予防または治療用薬学的組成物。

**【請求項19】**

10

20

30

40

50

請求項1に記載の化学式(1)で表される化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有するPI3キナーゼ関連疾患の予防または改善用健康機能食品組成物。

【請求項20】

前記PI3キナーゼ関連疾患は、癌、自己免疫疾患及び呼吸器疾患からなる群より選択されるいざれか一つであることを特徴とする請求項19に記載の予防または改善用健康機能食品組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、ヘテロアリール誘導体またはその薬学的に許容可能な塩、その製造方法、及びそれを有効成分として含むPI3キナーゼ関連疾患の予防または治療用薬学的組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

真核細胞の細胞膜は、流動モザイクモデル (fluid mosaic model) で提案されたもののように、均一でなく、浮遊するか (float) 定着して (anchored) 特定の単位 (specialized compartment) を成しており、これを脂質ラフト (lipid raft) と称することもある。この脂質ラフトは、細胞膜でコレステロールが豊かな部分であって、界面活性剤 (detergent) により膜が溶解されることを防止する。あるタンパク質等は、疎水性膜貫通ポリペプチド付着 (hydrophobic transmembrane anchor) よりは膜に脂質付着 (lipid attachment) を行なう。ホスファチジルイノシトール (Phosphatidyl Inositol) は細胞膜の脂質ラフトで発見される細胞内タンパク質であって、脂肪酸またはプレニルリンク (prenyl link) により細胞膜に付着する。脂質ラフトは非常に躍動的なので、タンパク質等を凝集させて強い活性を表すようになる。

20

【0003】

キナーゼによるタンパク質のリン酸化は、細胞が生理活性を調節する重要な手段である。多くの酵素 (enzyme) がキナーゼによるリン酸化によってその活性が調節される。しかし、キナーゼによるリン酸化のまた他の重要な調節は、他のタンパク質等の結合部位を提供するということである。他のタンパク質等の結合部位を提供することは、リン酸化されたタンパク質の内在的特性は変化させることなく、ただ他のタンパク質等を呼び集めてリン酸化された部位に結合するようにしてある。信号伝達に携わる多くのリン酸化酵素は、細胞膜の細胞内表面 (intracellular surface) の脂質ラフト部位に存在する。細胞表面受容体 (cell surface receptor) が活性化されて膜結合タンパク質等 (membrane-associated protein) がリン酸化されると、このリン酸化された部位が孤立して浮遊するターゲットタンパク質等の結合部位になる。ターゲットタンパク質等が細胞質内で結合されていない状態で孤立して存在する時は活性を表さないが、結合部位に集まることになると、濃度が高くなつてリン酸化され活性化される。

30

【0004】

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3 kinase ; PI3K) は、タンパク質に代えて脂質分子をリン酸化する脂質キナーゼ (lipid kinase) であり、細胞生存 (cell survival)、信号伝達 (signal transduction)、細胞膜透過調節 (control of membrane trafficking) などにおいて重要な役割を担う。これらの調節に問題が起こると、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患などが発生する。

40

【0005】

3'-リン酸化ホスホイノシチドを介した細胞の信号伝達は、多様な細胞過程、例えば、悪性細胞転換、成長因子信号伝達、炎症及び免疫性と係わる。これらのリン酸化信号伝達生成物を生成する役割を担う酵素であるPI3キナーゼは本来、イノシトール環の3'-OHでホスファチジルイノシトール (PI) 及びそのリン酸化誘導体をリン酸化させるウイルス性腫瘍タンパク質及び成長因子受容体チロシンキナーゼに係わる活性として確認された。

50

**【 0 0 0 6 】**

PI3キナーゼ活性化の1次生成物であるホスファチジルイノシトール-3,4,5-トリホスフェート(PIP3)の量は、多様な刺激で細胞を処理するとき増加する。これには大部分の成長因子及び多数の炎症性刺激、ホルモン、神経伝達物質及び抗原に対する受容体を介した信号伝達が含まれ、よって、PI3キナーゼの活性化は最も優勢なものではなくとも、哺乳類の細胞表面受容体の活性化に係わる信号伝達のうち一つを表す。したがって、PI3キナーゼ活性化は、細胞成長、移動、分化及び細胞自滅を含めた広範囲な細胞反応に携わる。

**【 0 0 0 7 】**

PI3キナーゼは、ホスファチジルイノシトールのイノシトールリング部分(*inositol ring moiety*)の3位(3-OH)をATP(adenosine triphosphate、アデノシン三リホスフェート)を利用してリン酸化させる酵素である。具体的に、PI3キナーゼはホスファチジルイノシチドのイノシトール環の3'-OHの位置をリン酸化してPIP2をPIP3にリン酸化させ、このPIP3がプレックストリン相同性(*pleckstrin homology*)を含むプロテインキナーゼ(protein kinase)等の結合部位として働く。これらのプロテインキナーゼが順次重要な細胞機能を調節することになる。PIP3結合プロテインキナーゼのうち最も重要なものがセリン/スレオニンキナーゼであるAKTまたはPKB(protein kinase B)であり、これらはダウンストリームのmTOR、GSK3、Foxo 3a、p70S6K及びNF- $\kappa$ Bを介して細胞の成長、生存、分裂等を調節する。

**【 0 0 0 8 】**

PI3キナーゼの初期精製及び分子クローニングを介し、PI3キナーゼがp85及びp110サブユニットからなるヘテロ二量体であることが分かった。配列相同性及び基質特異性を基準にクラスIがあり、クラスIIはクラスIAとクラスIBに分類される。

**【 0 0 0 9 】**

クラスIAにはPI3K $_1$ 、PI3K $_2$ 、PI3K $_3$ があり、クラスIAは受容体チロシンキナーゼ(RTK、receptor tyrosine kinase)のダウンストリームである。クラスIBにはPI3K $_1$ があり、Gプロテイン結合受容体(G protein coupled receptor)のダウンストリームである。それぞれは別個の110 kDa触媒サブユニット及び調節サブユニットからなっている。

**【 0 0 1 0 】**

より具体的に、三つの触媒サブユニット、即ち、p110 $_1$ 、p110 $_2$ 及びp110 $_3$ はATP結合ドメイン(ATP binding domain)を含み、それぞれ同一の調節サブユニットp85と互いに作用し、受容体チロシンキナーゼによって活性化される反面、PI3K $_1$ はp110 $_1$ とは他の調節サブユニットp101と互いに作用し、ヘテロ三量体性G-タンパク質によって活性化される。調節ドメインは、細胞表面受容体に付着(anchor)するようにするドメインを含む。

**【 0 0 1 1 】**

ATP結合が抑制されると、PIP2のリン酸化が抑制され、PIP3は生成されない。そうなると、AKTのような重要な調節タンパク質が細胞膜に付着(anchor)できなくなつて機能ができなくなる。よって、この触媒サブユニット及びそのATP結合部位を抑制するのが薬物開発の主要ターゲット中の一つである。

**【 0 0 1 2 】**

以下に記載するところのように、人間細胞及び組織におけるこれらPI3Kそれぞれの発現パターンも全く相違する。PI3K $_1$ 及びPI3K $_2$ は広範囲な組織分布を有する反面、PI3K $_3$ は主に白血球で発現されるが、筋肉(skeleton muscle)、肝、脾臓(pancreas)及び心臓でも発見される。PI3K $_1$ は、脾臓(spleen)、胸腺(thymus)及び末梢血液白血球(peripheral blood lymphocyte)でばかり発見されている。このような発現パターンからみて、PI3K $_1$ 及びPI3K $_2$ は癌と係わり合いが大きく、PI3K $_1$ とPI3K $_2$ はリューマチ性関節炎(rheumatoid arthritis、RA)、ループス(systemic lupus erythematosus、SLE)及び血液癌(hematological malignancy)のような適応免疫システム(adaptive immune system)と相関性が大きい。

**【 0 0 1 3 】**

10

20

30

40

50

具体的に、p110 の突然変異がいくつかの固体腫瘍で確認された。例えば、アルファの増幅突然変異は卵巣癌、子宮頸部癌、肺癌及び乳癌の50%と係わりがあり、活性化突然変異は、腸癌の50%以上及び乳癌の25%以上で係わりがあった。p110 は血小板の形成に携わり、p110 に係わる化合物は自己免疫性疾患に対する免疫抑制剤として開発されており、前記自己免疫性疾患にはリューマチ性関節炎または全身性紅斑性狼瘡などがある。

#### 【0014】

また、p110 を用いてB及びT細胞の活性化で核心的な役割を担うことができ、さらに、  
がまた好中球の移動及び準備された好中球呼吸の急増にも部分的に携わり、抗原-IgE媒介  
の肥満細胞脱顆粒化の部分的遮断も誘発することを明らかにしたので、p110 は自己免疫性疾患及びアレルギーを含むが、これらに限定されない異常な炎症性疾病に携わること  
でも、既知の多数の核心的な炎症性反応の重要な媒介体として浮び上がっている。このよ  
うな概念を裏付けるものとして、遺伝学的道具及び薬理学的作用剤の両方を用いた研究から  
得たp110 標的評価用データが漸次増加している。また、デルタの抑制は、卵アルブミン誘導性気道炎症を用いたマウス喘息モデルで炎症及び疾患を有意に改善させるものと表  
れた。PI3K の単一クローニング抗体であるリツキシマブ (Rituximab) 及びベリムマブ (Bel  
imumab) がRA及びSLEにそれぞれ効果が大きい。

#### 【0015】

さらに、最近、PI3Kが肺及び耳の感染に携わることが明らかになった。まだ機転がすべて  
明らかになったものではないが、過剰発現のp110 -AKT-mTOR経路が好気性解糖を高進  
させ、リンパ球の機能及び生存を低下させて免疫反応を低下させる。

#### 【0016】

慢性炎症は自己免疫疾患でばかり独特なものではないが、慢性閉塞性肺疾患 (chronic  
obstructive pulmonary disease、COPD) でPI3K 及びリン酸化-AKTの水準が高くなっ  
たことを見つけた。これは、PI3K 及びリン酸化-AKTの高水準発現は、免疫疾患だけでなく  
炎症とも関連性が深いということを意味する。

#### 【0017】

これに伴い、PI3K の抑制は、リューマチ性関節炎 (rheumatoid arthritis、RA) 、ル  
ープス (systemic lupus erythematosus、SLE) のような自己免疫疾患の治療に用いられる  
だけでなく、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease、COPD) の  
ような慢性非自己免疫疾患の治療にも用いられ得るということを意味する。

#### 【0018】

最近、PI3キナーゼに対して選択的に抑制する効果を奏することができる新規の構造の  
化合物を開発する研究の結果が報告されており、具体的に、国際公開特許WO2004/048365  
号には、PI3K酵素抑制活性を保有して癌の治療に有用な化合物を開示しており、ヨーロッ  
パ特許1,277,738号には、4-モルフォリノ-置換された二環式ヘテロアリール化合物にPI3K  
活性抑制の効果があることを記載している。

#### 【0019】

よって、本発明者達は、新規の構造を有するとともに、PI3キナーゼを選択的に抑制す  
ることに優れた効果を奏する化合物を開発するための努力中、特定の構造のヘテロアリール  
誘導体がPI3K 、 、 及び に対して選択的に抑制する効果を見せ、特に、PI3K  
及び に対して抑制する効果に優れることを確認することにより、PI3キナーゼ関連疾患  
の予防及び治療用薬学的組成物として用いられ得るということが分かって本発明を完成し  
た。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0020】

本発明の目的は、ヘテロアリール誘導体、その光学異性体またはその薬学的に許容可能  
な塩を提供することにある。

#### 【0021】

本発明の他の目的は、前記ヘテロアリール誘導体、その光学異性体またはその薬学的に

10

20

30

40

50

許容可能な塩の製造方法を提供することにある。

【0022】

本発明のまた他の目的は、前記ヘテロアリール誘導体、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有するPI3キナーゼ関連疾患の予防または治療用薬学的組成物を提供することにある。

【0023】

本発明の他の目的は、前記ヘテロアリール誘導体、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有するPI3キナーゼ関連疾患の予防または改善用健康機能食品組成物を提供することにある。

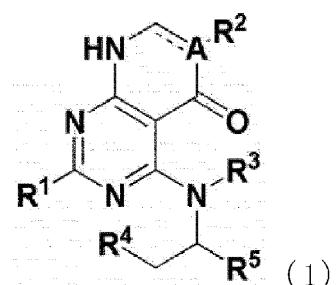
【課題を解決するための手段】

10

【0024】

前記目的を達成するため、本発明は、下記化学式(1)で表される化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【化1】



20

前記化学式(1)で、

【化2】

-----

は単一結合または二重結合を意味し；

Aは、炭素(C)または窒素(N)であり；

30

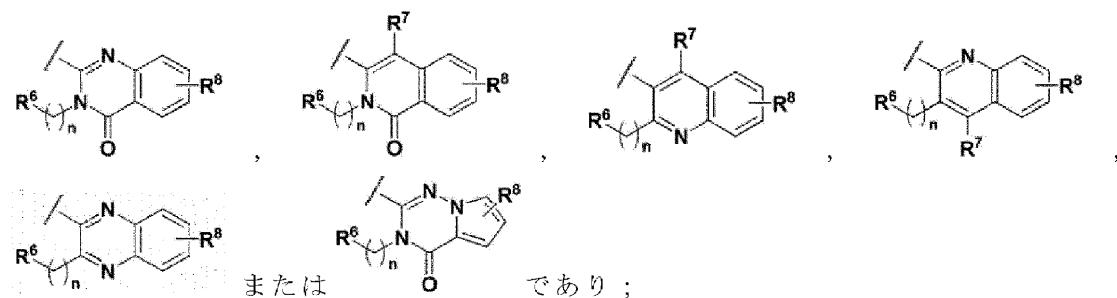
R<sup>1</sup>は、水素、-NH<sub>2</sub>またはC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルチオであり；

R<sup>2</sup>は、水素、-CN、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、非置換されたC<sub>3-7</sub>のシクロアルキルまたはハロゲンであり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素またはC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルであり；または

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、これらがそれぞれ結合した原子等とともに連結され、Nのヘテロ原子を一つ以上含む5から7原子の非置換されたヘテロシクロアルキルを形成することができ；及びR<sup>5</sup>は、

【化3】



40

ここで、nは0から3の整数であり、

前記R<sup>6</sup>は、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリールまたはN、O及びSからなる群より選

50

択されるヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリールであり、ここで、前記置換されたアリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立してハロゲン、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル及びC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルスルホニルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく、

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、-CN、-OH、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリール、N、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリール、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルコキシ、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルオキシアルキル、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルスルホニル、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルチオまたは-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>であり、ここで、前記R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、独立して水素、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、ジC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルアミノ、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリール、N、O及びSからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリール、またはN、O及びSからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含む非置換または置換された3から8原子のヘテロシクロアルキルであり、ここで前記置換されたC<sub>6-10</sub>のアリール、置換された5から10原子のヘテロアリール及び置換された3から8原子のヘテロシクロアルキルは、独立してハロゲン及びC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよい。

### 【0025】

さらに、本発明は、下記反応式(1)に示したところのように、  
化学式(2)で表される化合物と化学式(3)で表される化合物とを反応させて化学式(2A)で表される化合物を製造する段階(段階1)；

前記段階1で製造された化学式(2A)で表される化合物と化学式(4)で表される化合物とを反応させて化学式(5)で表される化合物を製造する段階(段階2)；

前記段階2で製造された化学式(5)で表される化合物と化学式(6)で表される化合物とを反応させて化学式(7)で表される化合物を製造する段階(段階3)；

前記段階3で製造された化学式(7)で表される化合物と化学式(2B)で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式(8)で表される化合物を製造する段階(段階4)；

前記段階4で製造された化学式(8)で表される化合物と化学式(9)で表される化合物とを反応させて化学式(10)で表される化合物を製造する段階(段階5)；及び

前記段階5で製造された化学式(10)で表される化合物を酸条件下で反応させて化学式(11)で表される化合物を製造する段階(段階6)；

前記段階6で製造された化学式(11)で表される化合物と化学式(2C)で表される化合物とを反応させて化学式(12)で表される化合物を製造する段階(段階7)；

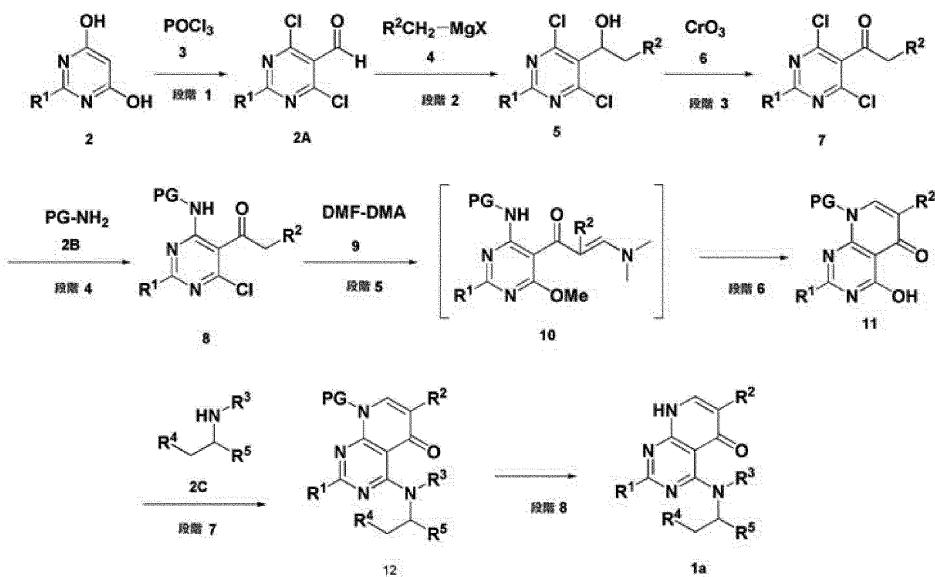
前記段階7で製造された化学式(12)で表される化合物のアミン保護基を酸条件下で除去して化学式(1a)で表される化合物を製造する段階(段階8)；を含む、前記化学式(1)で表される化合物の製造方法を提供する：

10

20

30

## 【化4】



反応式 (1)

前記反応式 (1) で、

PGはアミン保護基 (Protecting group) であり；

化学式 (1a) で表される化合物は、前記化学式 (1) で、

## 【化5】

が二重結合であり、Aが炭素である化学式 (1) の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記化学式 (1) で定義した通りである。

## 【0026】

さらに、本発明は、下記反応式 (2) に示したところのように、

化学式 (2A) で表される化合物と化学式 (14) で表される化合物とを反応させて化学式 (15) で表される化合物を製造する段階 (段階1)；

前記段階1で製造された化学式 (15) で表される化合物と化学式 (16) で表される化合物とを反応させて化学式 (17) で表される化合物を製造する段階 (段階2)；

前記段階2で製造された化学式 (17) で表される化合物と化学式 (2B) で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式 (18) で表される化合物を製造する段階 (段階3)；

前記段階3で製造された化学式 (18) で表される化合物と化学式 (19) で表される化合物とを反応させて化学式 (20) で表される化合物を製造する段階 (段階4)；

前記段階4で製造された化学式 (20) で表される化合物と化学式 (2C) で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式 (21) で表される化合物を製造する段階 (段階5)；及び

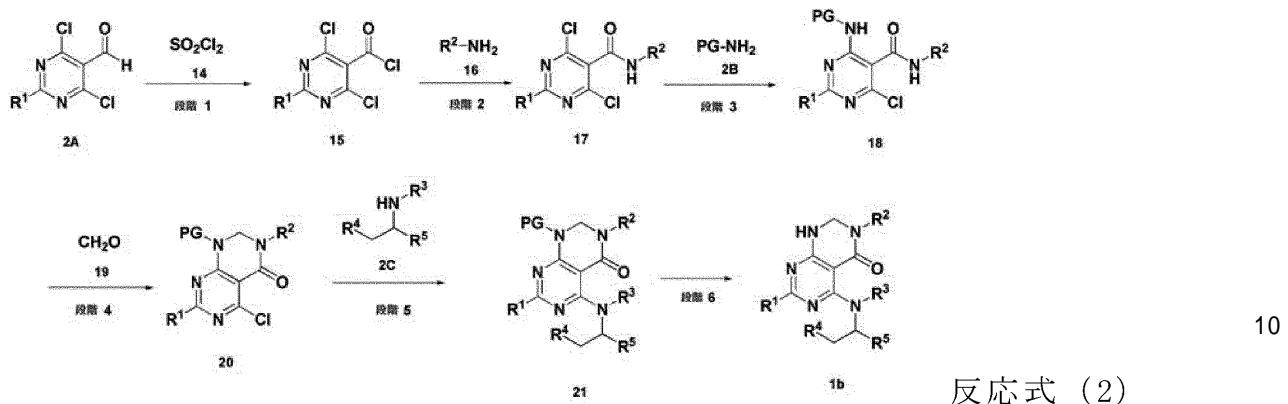
前記段階5で製造された化学式 (21) で表される化合物のアミン保護基を酸条件下で除去して化学式 (1b) で表される化合物を製造する段階 (段階6)；を含む前記化学式 (1) で表される化合物の製造方法を提供する：

20

30

40

## 【化6】



前記反応式(2)で、

PGはアミン保護基(Protecting group)であり；

化学式(1b)で表される化合物は、前記化学式(1)で、

## 【化7】

が単一結合であり、Aが窒素である化学式(1)の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記化学式(1)で定義した通りである。 20

## 【0027】

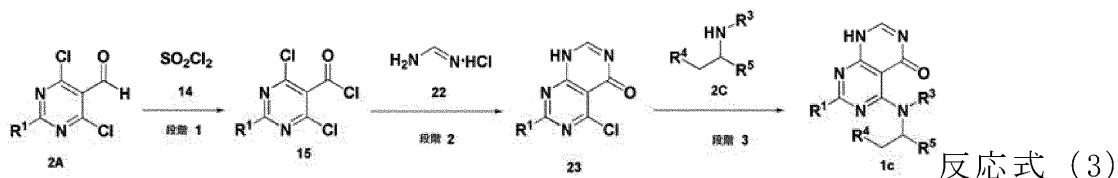
さらに、本発明は、下記反応式(3)に示したところのように、

化学式(2A)で表される化合物と化学式(14)で表される化合物とを反応させて化学式(15)で表される化合物を製造する段階(段階1)；

前記段階1で製造された化学式(15)で表される化合物と化学式(22)で表される化合物とを反応させて化学式(23)で表される化合物を製造する段階(段階2)；及び

前記段階2で製造された化学式(23)で表される化合物と化学式(2C)で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式(1c)で表される化合物を製造する段階(段階3)；を含む、前記化学式(1)で表される化合物の製造方法を提供する： 30

## 【化8】



前記反応式(3)で、

化学式(1c)で表される化合物は、前記化学式(1)で、

## 【化9】

が二重結合であり、Aが窒素である化学式(1)の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記化学式(1)で定義した通りである。 40

## 【0028】

さらに、本発明は、前記ヘテロアリール誘導体、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有するPI3キナーゼ関連疾患の予防または治療用薬学的組成物を提供する。

## 【0029】

さらに、本発明は、前記ヘテロアリール誘導体、その光学異性体またはその薬学的に許 50

容可能な塩を有効成分として含有するPI3キナーゼ関連疾患の予防または改善用健康機能食品組成物を提供する。

【発明の効果】

【0030】

本発明に係るヘテロアリール誘導体は、PI3キナーゼに対して選択的に抑制する効果に優れるので、血液癌、卵巣癌、子宮頸部癌、乳癌、大腸癌、肝癌、胃癌、脾癌、結腸癌、腹膜転移癌、皮膚癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、線維性腫瘍、脳腫瘍などのような癌、リューマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、第1型糖尿病、甲状腺機能亢進症、筋無力症、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、自己免疫性悪性貧血、シェーグレン症候群などのような自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、鼻炎、喘息、慢性気管支炎、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺型サルコイドーシス、胸膜炎、肺胞炎、血管炎、気腫、肺炎、気管支拡張症などのような呼吸器疾患などのPI3キナーゼ関連疾患を予防または治療するのに有用に用いることができる。10

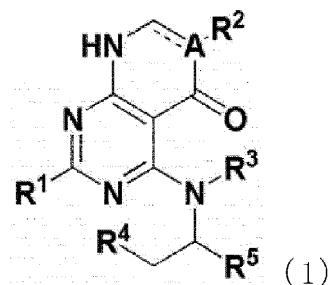
【発明を実施するための形態】

【0031】

以下、本発明を詳しく説明する。

下記化学式（1）で表される化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【化10】



20

前記化学式（1）で、

【化11】

30

-----

は単一結合または二重結合を意味し；

Aは、炭素（C）または窒素（N）であり；

R<sup>1</sup>は、水素、-NH<sub>2</sub>またはC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルチオであり；

R<sup>2</sup>は、水素、-CN、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、非置換されたC<sub>3-7</sub>のシクロアルキルまたはハロゲンであり；

ただし、

【化12】

40

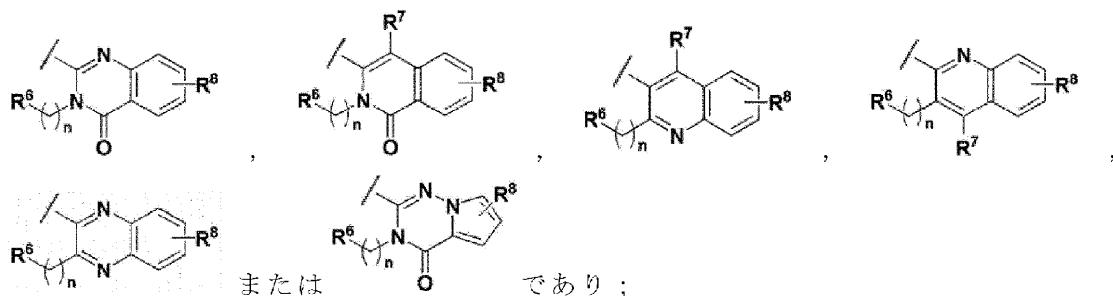
-----

が二重結合でAがNの場合、R<sup>2</sup>は存在せず、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素またはC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルであり；または、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、これらがそれぞれ結合した原子等とともに連結され、Nのヘテロ原子を一つ以上含む5から7原子の非置換されたヘテロシクロアルキルを形成することができ；及びR<sup>5</sup>は、

## 【化13】



10

ここで、nは0から3の整数であり、

前記R<sup>6</sup>は、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリールまたはN、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリールであり、ここで、前記置換されたアリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立してハロゲン、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル及びC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルスルホニルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく、

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、-CN、-OH、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリール、N、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリール、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルコキシ、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルオキシアルキル、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルスルホニル、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルチオまたは-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>であり、ここで、前記R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、独立して水素、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、ジC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルアミノ、C<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキル、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリール、N、O及びSからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリール、またはN、O及びSからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含む非置換または置換された3から8原子のヘテロシクロアルキルであり、ここで前記置換されたC<sub>6-10</sub>のアリール、置換された5から10原子のヘテロアリール及び置換された3から8原子のヘテロシクロアルキルは、独立してハロゲン及びC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよい。

20

## 【0032】

好ましくは、

前記化学式(1)で、

## 【化14】

30

は単一結合または二重結合を意味し；

Aは、炭素(C)または窒素(N)であり；

R<sup>1</sup>は、水素、-NH<sub>2</sub>またはメチルチオであり；

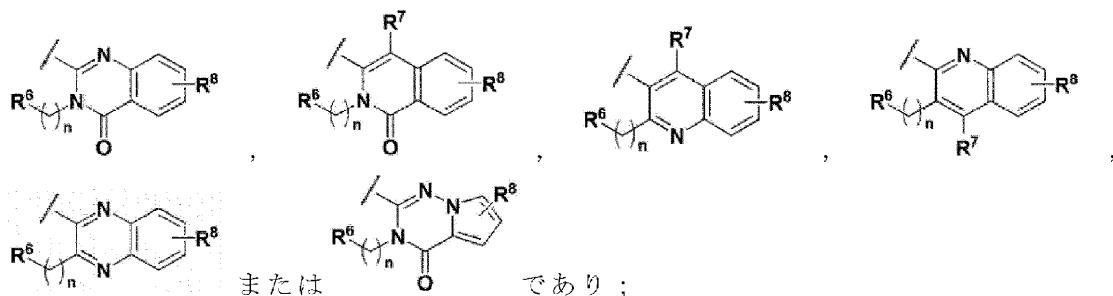
40

R<sup>2</sup>は、水素、-CN、C<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルキル、非置換されたC<sub>3-5</sub>のシクロアルキルまたはハロゲンであり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素またはC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルであり；または、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、これらがそれぞれ結合した原子等とともに連結され、Nのヘテロ原子を一つ以上含む5から7原子の非置換されたヘテロシクロアルキルを形成することができ；及びR<sup>5</sup>は、

## 【化15】



ここで、nは0または1であり、

前記R<sup>6</sup>は、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリールまたはN、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から10原子のヘテロアリールであり、ここで、前記置換されたアリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立してハロゲン及びC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく、

R<sub>7</sub>は、水素、ハロゲン、非置換または置換されたC<sub>6-10</sub>のアリール、N、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から7原子のヘテロアリールであり、ここで、前記置換されたアリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立してハロゲン及びC<sub>1-5</sub>の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく、

R<sup>8</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルキル或いはC<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルコキシである。

## 【0033】

より好ましくは、

前記化学式(1)で、

## 【化16】

-----

30

は単一結合または二重結合を意味し；

Aは、炭素(C)または窒素(N)であり；

R<sup>1</sup>は、水素、-NH<sub>2</sub>またはメチルチオであり；

R<sup>2</sup>は、水素、-CN、C<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルキル、C<sub>3-5</sub>のシクロアルキルまたはハロゲンであり；

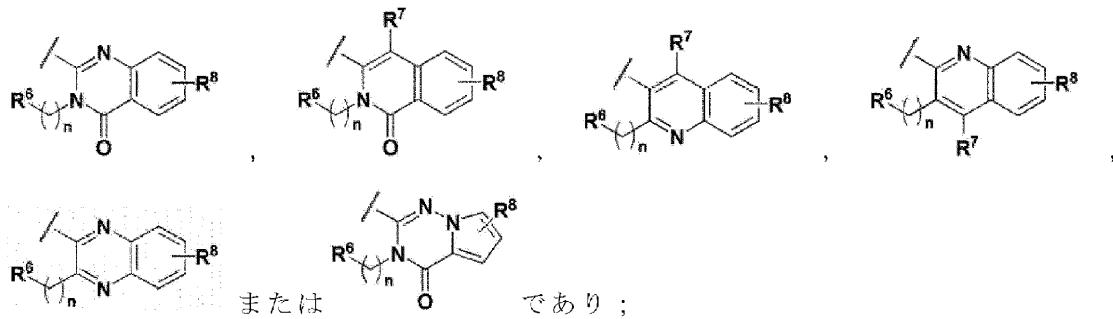
R<sup>3</sup>は水素であり；

R<sup>4</sup>は、水素或いはC<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルキルであり；または、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、これらがそれぞれ結合した原子等とともに連結され、Nのヘテロ原子を一つ含む5から7原子の非置換されたヘテロシクロアルキルを形成することができ；及び、

R<sup>5</sup>は、

## 【化17】



40

50

ここで、nは0または1であり、

前記R<sup>6</sup>は、非置換または置換されたフェニルまたはピリジニルであり、

前記置換されたフェニル及びピリジニルは、独立してハロゲン及びC<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく；及び

R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、フェニル、Nのヘテロ原子を一つ以上含む非置換または置換された5から7原子のヘテロアリールであり、ここで、前記置換されたアリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立してハロゲン及びC<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルキルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく。 10

R<sup>8</sup>は、水素、ハロゲン或いはC<sub>1-3</sub>の直鎖または分岐アルキルである。

#### 【0034】

さらに好ましくは、

前記化学式(1)で、

#### 【化18】

は単一結合または二重結合を意味し；

Aは、炭素(C)または窒素(N)であり；

R<sup>1</sup>は、水素または-NH<sub>2</sub>であり；

R<sup>2</sup>は、水素、-F、-Cl、-CN、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピルまたはシクロペンチルであり；

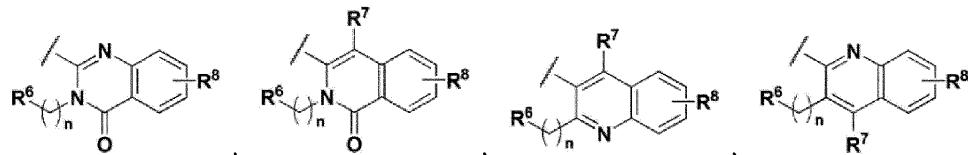
R<sup>3</sup>は、水素であり；

R<sup>4</sup>は、水素またはメチルであり；または、

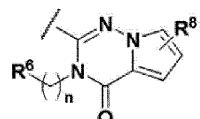
R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、これらがそれぞれ結合した原子等とともに連結されてピロリジンを形成することができ；及び、

R<sup>5</sup>は、

#### 【化19】



または



であり；

ここで、nは0または1であり、

前記R<sup>6</sup>は、非置換または置換されたフェニルまたはピリジニルであり、

前記置換されたフェニル及びピリジニルは、独立して-F、-Cl及びメチルからなる群より選択される1種以上の置換基で一つ以上置換されてよく；

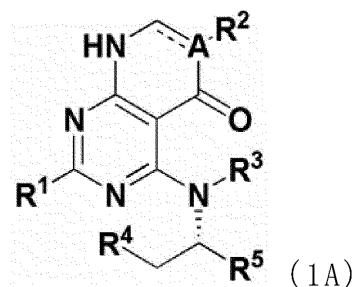
R<sup>7</sup>は、水素、-F、-Clまたはピリジニルであり；及び、

R<sup>8</sup>は、水素、-Fまたは-Clである。 40

#### 【0035】

このとき、前記化学式(1)で表される化合物は、下記化学式(1A)で表される化合物であることを特徴とする化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩であつてよい。

## 【化 2 0】



10

前記化学式(1A)で、

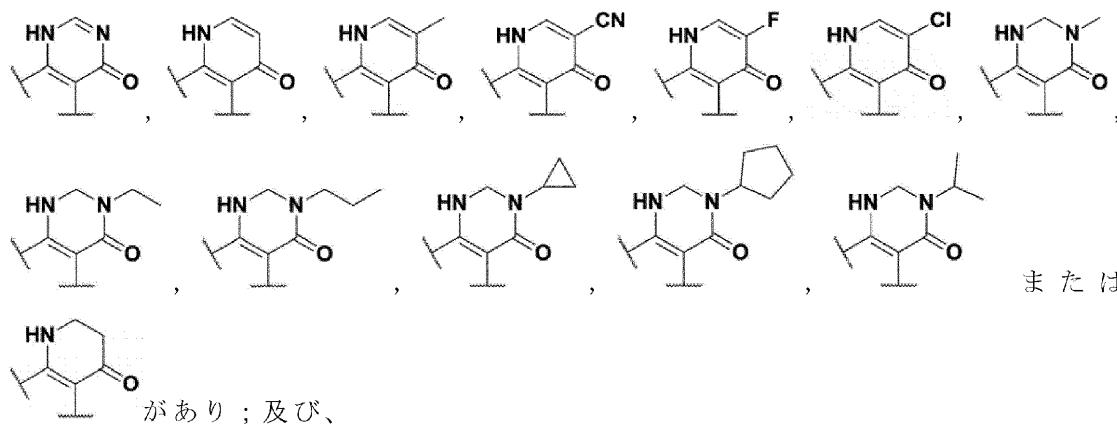
## 【化 2 1】

-----、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、前記化学式(1)で定義した通りである。

## 【0 0 3 6】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物において、  
A及びR<sup>2</sup>を含む環の最も好ましい例には、

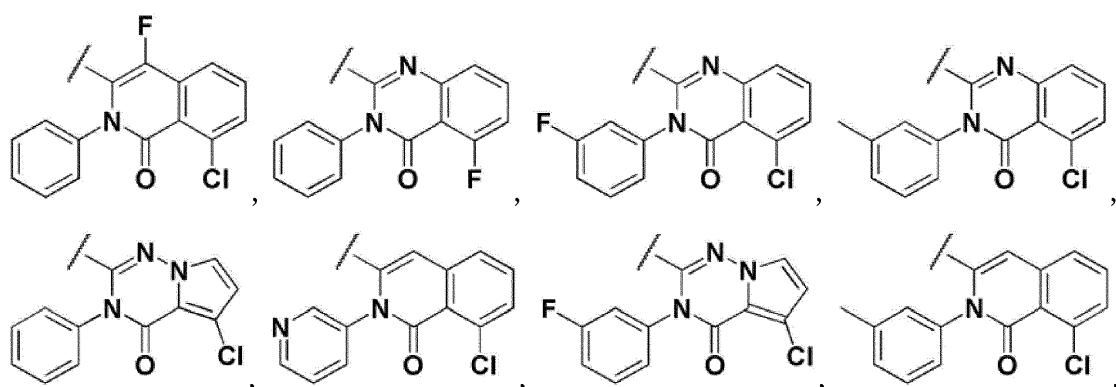
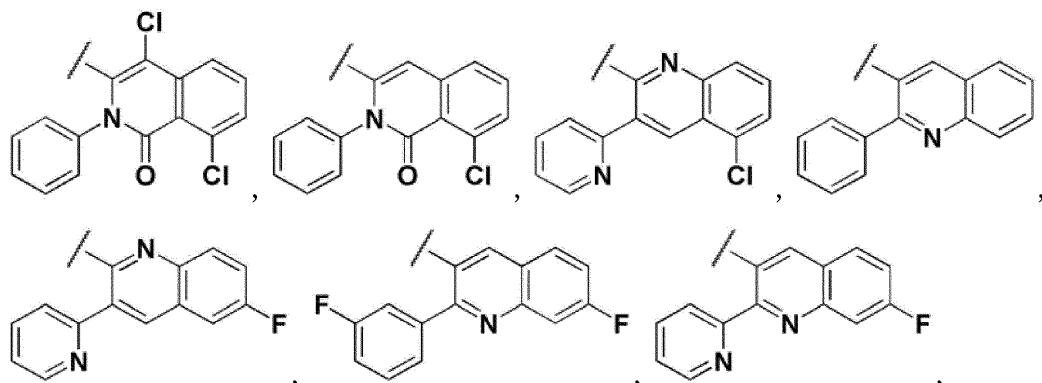
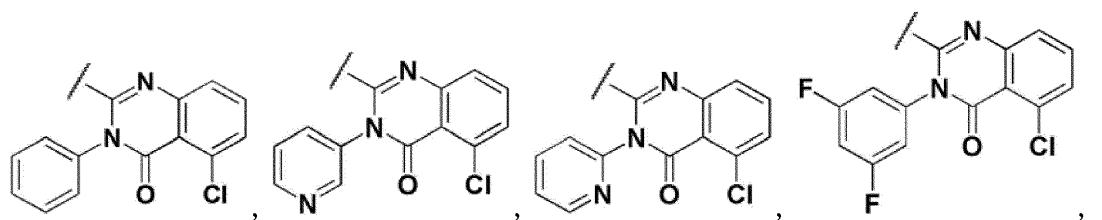
## 【化 2 2】



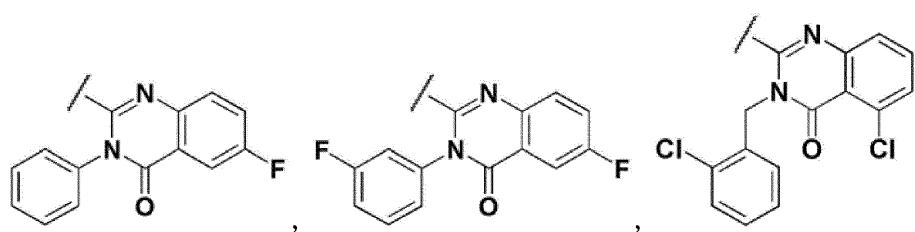
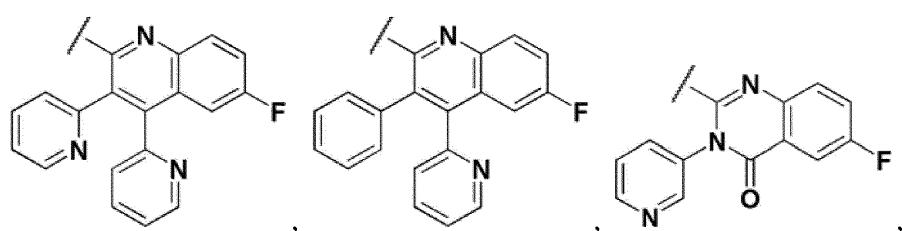
があり；及び、

R<sup>5</sup>の最も好ましい例には、

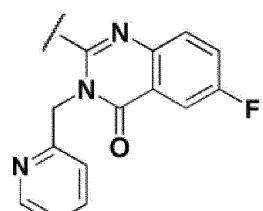
## 【化 2 3】



## 【化 2 4】



または



がある。

## 【0037】

10

20

30

40

50

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の例には、下記の化合物等を挙げることができる。

## 【0038】

- <1> 4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <2> 4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <3> 4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <4> 4-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；10
- <5> 4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <6> 4-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <7> 4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <8> 4-((1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；20
- <9> 4-((1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <10> 4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <11> 4-((1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <12> 4-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <13> 4-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；30
- <14> 4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <15> 2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <16> 2-アミノ-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <17> 4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <18> 2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；40
- <19> 4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル；
- <20> 4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <21> 4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <22> 6-クロロ-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <23> 6-クロロ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；50

- <24> 6-クロロ-4- ( (1- (4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <25> 2-アミノ-4- ( (1- (6-フルオロ-3- (ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <26> 4- ( (1- (6-フルオロ-3- (ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <27> 4- ( (1- (6-フルオロ-3,4-ジ (ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <28> 4- ( (1- (6-フルオロ-3-フェニル-4- (ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <29> 4- ( (1- (6-フルオロ-4-オキソ-3- (ピリジン-3-イル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <30> 4- ( (1- (6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <31> 4- ( (1- (6-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <32> 4- ( (1- (5-クロロ-3- (2-クロロベンジル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <33> 4- ( (1- (6-フルオロ-4-オキソ-3- (ピリジン-2-イルメチル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <34> 4- ( (1- (5-クロロ-3- (ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <35> 5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <36> 5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3- (ピリジン-3-イル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <37> 5- ( (1- (5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <38> 5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3- (m-トリル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <39> 5- ( (1- (8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <40> 3-メチル-5- ( (1- (2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ) -2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <41> 3-メチル-5- ( (1- (2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ) -2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <42> 5- ( (1- (4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <43> 5- ( (1- (5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <44> 5- ( (2- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <45> 5- ( (2- (5-クロロ-4-オキソ-3- (ピリジン-3-イル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-

10

20

30

40

50

2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<46>5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<47>5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<48>5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<49>5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロ口[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<50>7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<51>7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<52>7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<53>7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<54>7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<55>7-アミノ-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<56>7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<57>7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<58>7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<59>7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<60>7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<61>7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<62>5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)

10

20

30

40

50

エチルアミノ) -3-エチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <63> 5- (1- (8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)  
 エチルアミノ) -3-プロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <64> 5- (1- (8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)  
 エチルアミノ) -3-シクロプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-  
 オン;  
 <65> 5- (1- (8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)  
 エチルアミノ) -3-シクロペンチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-  
 オン;  
 <66> 5- (1- (8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル) 10  
 エチルアミノ) -3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-  
 オン;  
 <67> 5- (1- (5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)  
 プロピルアミノ) -3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-  
 オン;  
 <68> 5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)  
 エチル) アミノ) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <69> 5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3- (ピリジン-3-イル) -3,4-ジヒドロキナゾリ  
 ン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <70> 5- ( (1- (5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾ  
 リン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン; 20  
 <71> 5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3- (m-トリル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イ  
 ル) エチル) アミノ) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <72> 5- ( (1- (8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)  
 ) エチル) アミノ) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <73> 5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ [2,1-f] [1,2  
 ,4] トリアジン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン  
 ;  
 <74> 5- ( (1- (2-フェニルキノリン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミド [4,5-d] 30  
 ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <75> 5- ( (1- (5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)  
 プロピル) アミノ) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <76> 5- (2- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピ  
 ロリジン-1-イル) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <77> 5- (2- (8-クロロ-1-オキソ-2- (ピリジン-3-イル) -1,2-ジヒドロイソキノリ  
 ン-3-イル) ピロリジン-1-イル) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <78> 5- (2- (5-クロロ-4-オキソ-3- (ピリジン-3-イル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-  
 2-イル) ピロリジン-1-イル) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <79> 5- (2- (5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリ  
 ン-2-イル) ピロリジン-1-イル) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン; 40  
 <80> 5- (2- (5-クロロ-4-オキソ-3- (m-トリル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)  
 ピロリジン-1-イル) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <81> 5- (2- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ [2,1-f] [1,2,4  
 ] トリアジン-2-イル) ピロリジン-1-イル) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン  
 ;  
 <82> 5- (2- (5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ [  
 2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル) ピロリジン-1-イル) ピリミド [4,5-d] ピリミジ  
 ン-4(1H)-オン;  
 <83> 7-アミノ-5- ( (1- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-  
 2-イル) エチル) アミノ) ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン; 50

<84> 7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<85> 7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
;

<86> 7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<87> 7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<88> 7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
10

<89> 7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<90> 7-アミノ-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<91> 7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<92> 7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
20

<93> 7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<94> 7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
;

<95> 7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<96> 7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
30

<97> 7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<98> 7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;

<99> 4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

<100> 4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン。  
40

### 【0039】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の好ましい例には、下記のような光学異性体化合物等を挙げることができる：

<1> (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;

<2> (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;

<3> (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;

<4> (S)-4-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒド  
50

ロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <5> (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <6> (S)-4-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <7> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <8> (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <9> (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン; 10  
 <10> (S)-4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <11> (S)-4-((1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <12> (S)-4-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <13> (S)-4-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン; 20  
 <14> (S)-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <15> (S)-2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <16> (S)-2-アミノ-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <17> (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン; 30  
 <18> (S)-2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <19> (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル;  
 <20> (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <21> (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <22> (S)-6-クロロ-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン; 40  
 <23> (S)-6-クロロ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <24> (S)-6-クロロ-4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <25> (S)-2-アミノ-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <26> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <27> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン;  
 <28> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン; 50

- <29> (S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <30> (S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <31> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <32> (S)-4-((1-(5-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <33> (S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <34> (S)-4-((1-(5-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン；
- <35> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <36> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <37> (S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <38> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <39> (S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <40> (S)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <41> (S)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <42> (S)-5-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <43> (S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <44> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <45> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <46> (S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <47> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン；
- <48> (S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イ

10

20

30

40

50

ル) ピロリジン-1-イル) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<49> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル) ピロリジン-1-イル) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<50> (S)-7-アミノ-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<51> (S)-7-アミノ-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン; 10

<52> (S)-7-アミノ-5-(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<53> (S)-7-アミノ-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン; 20

<55> (S)-7-アミノ-3-メチル-5-(1-(2-フェニルキノリン-3-イル) エチル) アミノ) -2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<56> (S)-7-アミノ-5-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<57> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル) ピロリジン-1-イル) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<58> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピロリジン-1-イル) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン; 30

<59> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピロリジン-1-イル) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<60> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピロリジン-1-イル) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<61> (S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル) ピロリジン-1-イル) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン; 40

<62> (S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル) エチルアミノ) -3-エチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<63> (S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル) エチルアミノ) -3-プロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<64> (S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル) エチルアミノ) -3-シクロプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン;

<65> (S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イ 50

ル) エチルアミノ) -3-シクロペンチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<66> (S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<67> (S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<68> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

10

<69> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<70> (S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<71> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<72> (S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<73> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

20

<74> (S)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<75> (S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<76> (S)-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<77> (S)-5-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-(ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<78> (S)-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

30

<79> (S)-5-((2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<80> (S)-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<81> (S)-5-((2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<82> (S)-5-((2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

40

<83> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<84> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<85> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン；

<86> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキ

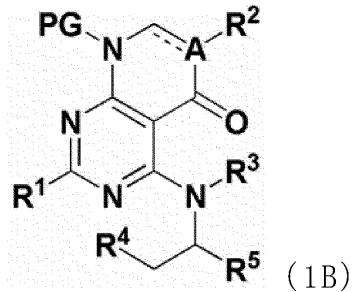
50

ナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <87> (S)-7-アミノ-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <88> (S)-7-アミノ-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロ口[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <89> (S)-7-アミノ-5-(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロ口[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <90> (S)-7-アミノ-5-(1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 10  
 <91> (S)-7-アミノ-5-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <92> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <93> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <94> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 20  
 <95> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <96> (S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <97> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロ口[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン;  
 <98> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロ口[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン; 30  
 <99> (S)-4-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;  
 <100> (S)-4-(1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン。

## 【0040】

さらに、本発明は、下記化学式(1B)で表される、前記化学式(1)で表される化合物の中間体化合物またはその光学異性体を提供する。

## 【化25】



前記化学式(1B)で、

## 【化26】

、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、前記化学式(1)で定義した通りであり；及び、PGは、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、カルボベンジルオキシ(Cbz)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、アセチル(Ac)、ベンゾイル(Bz)、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、3,4-ジメトキシベンジル(DMPM)、p-メトキシフェニル(PMP)、トリル(Ts)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル(Teoc)及びアリールオキシカルボニル(Alloc)からなる群より選択される1種のアミン保護基である。

10

## 【0041】

前記化学式(1B)で表される化合物は、PGのアミン保護基を除去して本発明に係る化学式(1)で表される化合物を製造することができる中間体である。

## 【0042】

本発明の前記化学式(1)で表される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態で用いることができ、塩には、薬学的に許容可能な遊離酸(free acid)によって形成された酸付加塩が有用である。酸付加塩は、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜硝酸、亜リン酸などのような無機酸類、脂肪族モノ及びジカルボキシレート、フェニル-置換されたアルカノエート、ヒドロキシアルカノエート及びアルカンジオエート、芳香族酸類、脂肪族及び芳香族スルホン酸類などのような無毒性有機酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、酒石酸、フマル酸などのような有機酸から得る。このような薬学的に無毒な塩の種類には、スルフェート、ピロスルフェート、バイスルフェート、スルファイト、バイスルファイト、ニトレート、フォスフェート、モノヒドログンフォスフェート、ジヒドログンフォスフェート、メタfosフェート、ピロfosフェートクロリド、プロミド、ヨージド、フルオリド、アセテート、プロピオネート、デカノエート、カブリレート、アクリレート、ホルマート、イソブチレート、カブレート、ヘプタノエート、プロピオレート、オキサレート、マロネート、スクシネート、スペレート、セバケート、フマレート、マレエート、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキサン-1,6-ジオエート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタレート、テレフタレート、ベンゼンスルホネート、トルエンスルホネート、クロロベンゼンスルホネート、キシレンスルホネート、フェニルアセテート、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、シトレート、ラクテート、-ヒドロキシブチレート、グリコレート、マレート、タルトレート、メタンスルホネート、プロパンスルホネート、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、マンデレートなどを含む。

20

## 【0043】

本発明に係る酸付加塩は通常の方法で製造することができ、例えば、化学式(1)の誘導体をメタノール、エタノール、アセトン、メチレンクロリド、アセトニトリルなどのような有機溶媒に溶解し、有機酸または無機酸を加えて生成された沈殿物をろ過、乾燥させて製造するか、溶媒と過量の酸を減圧蒸留したあと、乾燥させて有機溶媒下で結晶化させて製造することができる。

30

## 【0044】

さらに、塩基を用いて薬学的に許容可能な金属塩を製造することができる。アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩は、例えば、化合物を過量のアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物溶液中に溶解し、非溶解化合物塩をろ過し、ろ液を蒸発、乾燥させて得る。このとき、金属塩にはナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩を製造することが薬剤的に適する。また、これに対応する塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩を適した銀塩(例えば、硝酸銀)と反応させて得る。

40

## 【0045】

50

さらに、本発明は、前記化学式(1)で表される化合物及びその薬学的に許容可能な塩だけでなく、これから製造可能な溶媒和物、光学異性体、水和物などを全て含む。

#### 【0046】

さらに、本発明は、下記反応式(1)に示されているところのように、  
化学式(2)で表される化合物と化学式(3)で表される化合物とを反応させて化学式(2A)で表される化合物を製造する段階(段階1)；

前記段階1で製造された化学式(2A)で表される化合物と化学式(4)で表される化合物とを反応させて化学式(5)で表される化合物を製造する段階(段階2)；

前記段階2で製造された化学式(5)で表される化合物と化学式(6)で表される化合物とを反応させて化学式(7)で表される化合物を製造する段階(段階3)；

前記段階3で製造された化学式(7)で表される化合物と化学式(2B)で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式(8)で表される化合物を製造する段階(段階4)；

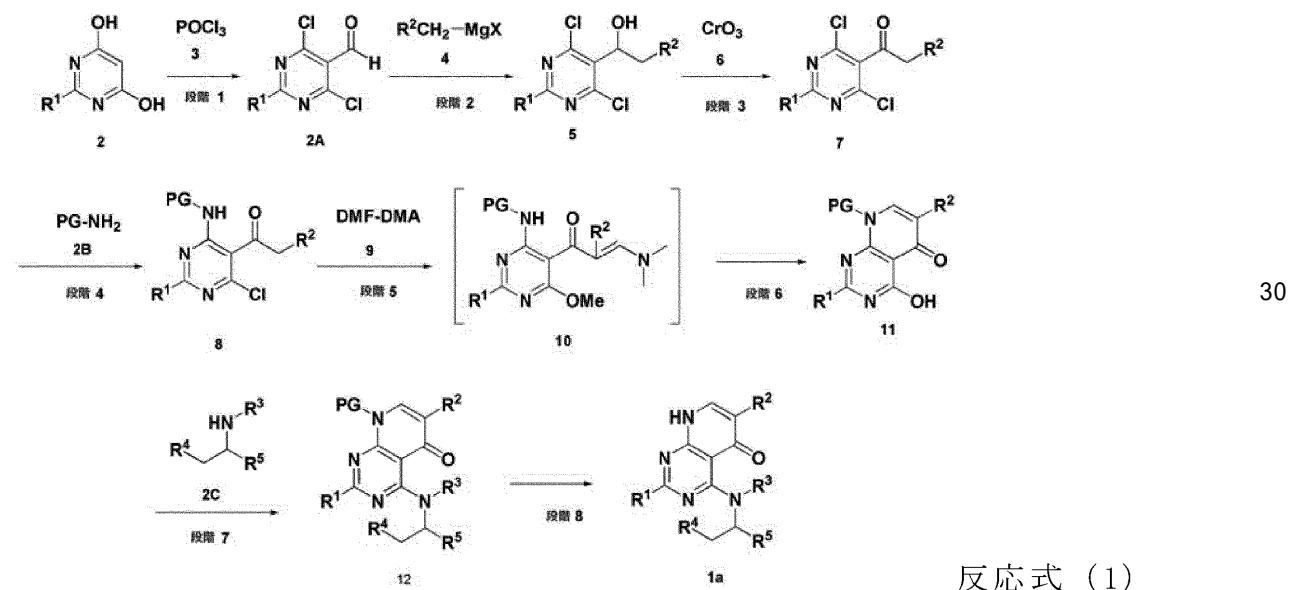
前記段階4で製造された化学式(8)で表される化合物と化学式(9)で表される化合物とを反応させて化学式(10)で表される化合物を製造する段階(段階5)；及び

前記段階5で製造された化学式(10)で表される化合物を酸条件下で反応させて化学式(11)で表される化合物を製造する段階(段階6)；

前記段階6で製造された化学式(11)で表される化合物と化学式(2C)で表される化合物とを反応させて化学式(12)で表される化合物を製造する段階(段階7)；

前記段階7で製造された化学式(12)で表される化合物のアミン保護基を酸条件下で除去して化学式(1a)で表される化合物を製造する段階(段階8)；を含む、前記化学式(1)で表される化合物の製造方法を提供する：

#### 【化27】



前記反応式(1)で、

PGはアミン保護基(Protecting group)であり；

化学式(1a)で表される化合物は、前記化学式(1)で、

#### 【化28】

が二重結合であり、Aが炭素である化学式(1)の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記化学式(1)で定義した通りである。

#### 【0047】

以下、本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の製造方法を詳しく説明する。

#### 【0048】

10

20

30

40

50

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の製造方法において、前記段階1は、化学式(2)で表される化合物と化学式(3)で表される化合物とを反応させて化学式(2A)で表される化合物を製造する段階である。

#### 【0049】

このとき、前記化学式(3)で表される化合物にはZnCl<sub>2</sub>、SnCl<sub>2</sub>、SnCl<sub>4</sub>、FeCl<sub>2</sub>、FeCl<sub>3</sub>、POCl<sub>3</sub>などがあり、これを当量または過量で用いることができ、POCl<sub>3</sub>を用いることが好ましい。

#### 【0050】

さらに、前記段階1は、化学式(2A)で表される化合物のアルデヒドを形成するための炭素を提供することができる化合物を用いる。前記炭素を提供することができる化合物には、特に限定されるものではないが、ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。10

#### 【0051】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の製造方法において、前記段階2は、前記段階1で製造された化学式(2A)で表される化合物と化学式(4)で表される化合物であるグリニヤール(Grignard)試薬とを反応させて化学式(5)で表される化合物を製造する段階である。

#### 【0052】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の製造方法において、前記段階3は、前記段階2で製造された化学式(5)で表される化合物と化学式(6)で表される化合物とを反応させて化学式(7)で表される化合物を製造する段階である。20

#### 【0053】

具体的には、化学式(5)で表されるアルコール化合物と化学式(6)で表される酸化剤とを反応させて化学式(7)で表されるアルデヒド化合物を製造する段階であって、このとき、前記化学式(6)で表される酸化剤にはPCC(ピリジニウムクロロクロマート)、PD C(ピリジニウムジクロマート)、CrO<sub>3</sub>などがあり、これを当量または過量で用いることができ、CrO<sub>3</sub>を用いることが好ましい。

#### 【0054】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の製造方法において、前記段階4は、前記段階3で製造された化学式(7)で表される化合物と化学式(2B)で表される化合物とを反応させて化学式(8)で表される化合物を製造する段階である。30

#### 【0055】

このとき、化学式(2B)で表される化合物で、PGはアミン保護基であり、前記アミン保護基には、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、カルボベンジルオキシ(Cbz)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、アセチル(Ac)、ベンゾイル(Bz)、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、3,4-ジメトキシベンジル(DMPM)、p-メトキシフェニル(PMP)、トリル(Ts)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル(Teoc)またはアリールオキシカルボニル(Alloc)などがあり、p-メトキシベンジル(PMB)が好ましい。

#### 【0056】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の製造方法において、前記段階5は、前記段階4で製造された化学式(8)で表される化合物と化学式(9)で表される化合物であるDMF-DMA(ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタル)とを反応させて化学式(10)で表される化合物を製造する段階である。40

#### 【0057】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の製造方法において、前記段階6は、前記段階5で製造された化学式(10)で表される化合物を酸条件下で反応させて化学式(11)で表される化合物を製造する段階である。

#### 【0058】

このとき、前記酸には塩酸、硫酸、臭素酸、酢酸などがあり、これを当量または過量で用いることができ、酢酸を用いることが好ましい。50

## 【0059】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の製造方法において、前記段階7は、前記段階6で製造された化学式(11)で表される化合物と化学式(2C)で表される化合物とを反応させて化学式(12)で表される化合物を製造する段階である。

## 【0060】

具体的には、化学式(11)で表される化合物、化学式(2C)で表される化合物を、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)及び塩基存在下で脱水縮合反応させて化学式(1)で表される化合物を製造する段階である。

## 【0061】

このとき、前記塩基には、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)などの有機塩基、またはナトリウムヒドロキシド、ナトリウムカーボネート、ポタシウムカーボネート、セシウムカーボネート、ナトリウムヒドリドなどの無機塩基を当量または過量で単独にまたは混合して用いることができ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)を用いることが好ましい。

10

## 【0062】

前記化学式(1)で表される化合物の立体選択性は、本段階7に用いられる化学式(2C)で表される化合物の立体選択性によって決定される。したがって、化学式(2C)で表される化合物の光学異性体を用いることにより、化学式(1)で表される化合物の光学異性体を製造することができる。

20

## 【0063】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の製造方法において、前記段階8は、前記段階7で製造された化学式(12)で表される化合物のアミン保護基を酸条件下で除去して化学式(1a)で表される化合物を製造する段階である。

## 【0064】

このとき、前記酸には塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などがあり、これを当量または過量で用いることができ、トリフルオロ酢酸を用いることが好ましい。

## 【0065】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物の製造方法において、前記反応式(1)の各段階は当分野でよく知られている通常の製造方法を行うことができ、このとき、使用可能な塩基には、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)などの有機塩基；またはナトリウムヒドロキシド、ナトリウムカーボネート、ポタシウムカーボネート、セシウムカーボネート、ナトリウムヒドリドなどの無機塩基があり、これを当量または過量、単独にまたは混合して用いることができ、使用可能な反応溶媒には、テトラヒドロフラン(THF)；ジオキサン；エチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどを含むエーテル溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール及びブタノールを含む低級アルコール；ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジクロロメタン(DCM)、ジクロロエタン、水、アセトナゲンスルホネート、トルエンスルホネート、クロロベンゼンスルホネート、キシレンスルホネート、エチルアセテート、フェニルアセテート、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、シトレイト、ラクテート、ヒドロキシブチレート、グリコレート、マレート、タルトレート、メタンスルホネート、プロパンスルホネート、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、マンデレートなどがあり、これを単独にまたは混合して用いることができる。

30

## 【0066】

前述したところのように、本発明に係る前記反応式(1)で表す製造方法は、本発明の化学式(1)で表される化合物の中間体中の一つである化学式(11)で表される化合物を容易に製造することができる新規の製造方法であるだけでなく、中間体である化学式(11)で表される化合物からその置換基であるヒドロキシル基(-OH)と反応することができ

40

50

る化合物と反応させ、化学式(1)で表される化合物のうちピリド-ピリミジン誘導体を多様に製造することができる製造方法として有用に用いることができる。

### 【0067】

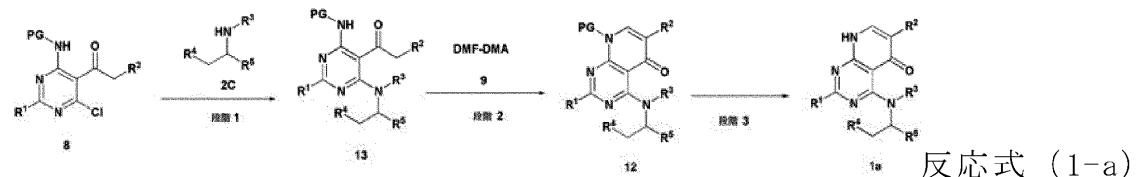
さらに、本発明に係る前記反応式(1)で表す製造方法において、化学式(1a)で表される化合物は、下記反応式(1-a)に示されているところのように、

前記反応式(1)の段階4で製造された化学式(8)で表される化合物を化学式(2C)で表される化合物と反応させて化学式(13)で表される化合物を製造する段階(段階1)；

前記段階1で製造した化学式(13)で表される化合物を化学式(9)で表される化合物と反応させて化学式(12)で表される化合物を製造する段階(段階2)；及び、

前記段階2で製造した化学式(12)で表される化合物のアミン保護基を酸条件下で除去して化学式(1a)で表される化合物を製造する段階(段階3)；を含む、化学式(1a)で表される化合物の製造方法を介して製造することができる：

### 【化29】



前記反応式(1-a)で、

化学式(1a)で表される化合物は、前記化学式(1)で、

### 【化30】

が二重結合であり、Aが炭素である化学式(1)の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記化学式(1)で定義した通りである。

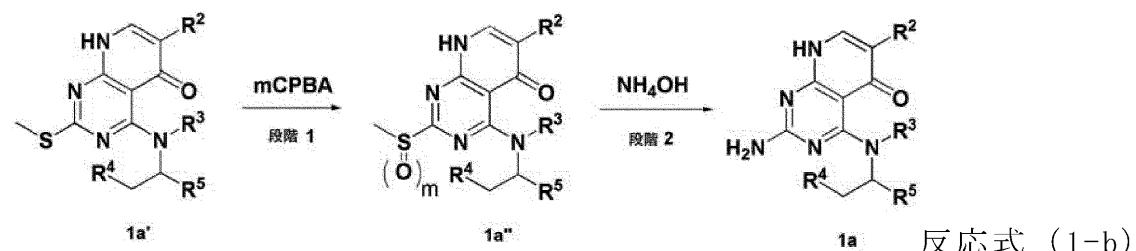
### 【0068】

さらに、本発明に係る前記反応式(1)で表す製造方法において、化学式(1)で表される化合物のうち、R<sup>1</sup>が-SCH<sub>3</sub>である化合物から-NH<sub>2</sub>である化合物に製造する場合、下記反応式(1-b)に示されているところのように、

化学式(1a')で表される化合物とmCPBA(3-クロロ安息香酸)を反応させて化学式(1a'')で表される化合物を製造する段階(段階1)；及び、

前記段階1で製造された化学式(1a'')で表される化合物をNH<sub>4</sub>OHの存在下で反応させ、R<sup>1</sup>が-NH<sub>2</sub>である化学式(1a)で表される化合物を製造する段階(段階2)；を含む製造方法をさらに行うことができる：

### 【化31】



前記反応式(1-b)で、

化学式(1a)で表される化合物は、前記化学式(1)で、

### 【化32】

が二重結合であり、Aが炭素である化学式(1)の誘導体であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記

50

化学式(1)で定義した通りであり、mは1または2である。

**【0069】**

さらに、本発明は、下記反応式(2)に示したところのように、

化学式(2A)で表される化合物と化学式(14)で表される化合物とを反応させて化学式(15)で表される化合物を製造する段階(段階1)；

前記段階1で製造された化学式(15)で表される化合物と化学式(16)で表される化合物とを反応させて化学式(17)で表される化合物を製造する段階(段階2)；

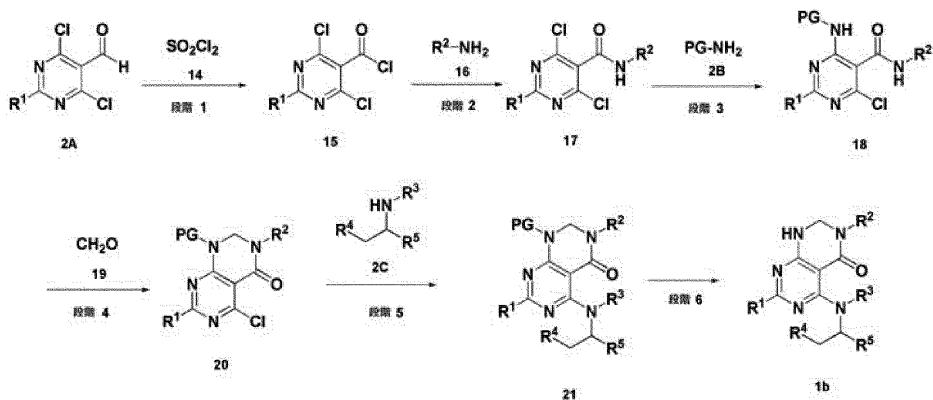
前記段階2で製造された化学式(17)で表される化合物と化学式(2B)で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式(18)で表される化合物を製造する段階(段階3)；

前記段階3で製造された化学式(18)で表される化合物と化学式(19)で表される化合物とを反応させて化学式(20)で表される化合物を製造する段階(段階4)；

前記段階4で製造された化学式(20)で表される化合物と化学式(2C)で表される化合物とを塩基存在下で反応させて化学式(21)で表される化合物を製造する段階(段階5)；及び、

前記段階5で製造された化学式(21)で表される化合物のアミン保護基を酸条件下で除去して化学式(1b)で表される化合物を製造する段階(段階6)；を含む、前記化学式(1)で表される化合物の製造方法を提供する：

**【化33】**



反応式(2)

前記反応式(2)で、

PGはアミン保護基(Protecting group)であり；

化学式(1b)で表される化合物は、前記化学式(1)で、

**【化34】**

が単一結合であり、Aが窒素である化学式(1)の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記化学式(1)で定義した通りである。

**【0070】**

本発明に係る前記反応式(2)で表す製造方法の各段階別には、前述した反応式(1)の製造方法と同一または類似の方法または当分野でよく知られている通常の製造方法を行うことができる。

**【0071】**

したがって、本発明に係る前記反応式(2)で表す製造方法は、本発明の化学式(1)で表される化合物の中間体中の一つである化学式(20)で表される化合物を容易に製造することができる新規の製造方法であるだけでなく、中間体である化学式(20)で表される化合物からその置換基であるクロリド(-Cl)と反応することができる化合物と反応させ、化学式(1)で表される化合物のうちジヒドロピリミド-ピリミジン誘導体を多様に製造することができる製造方法として有用に用いることができる。

10

20

30

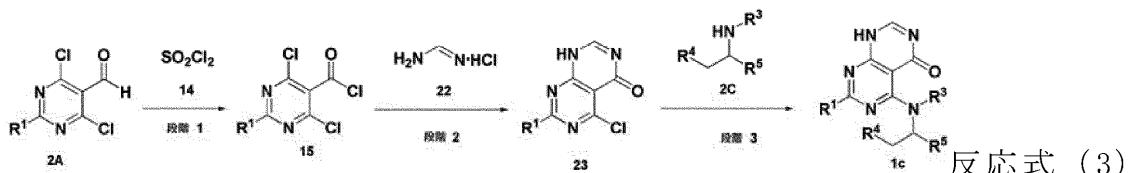
40

50

## 【0072】

さらに、本発明は、下記反応式(3)に示したところのように、  
化学式(2A)で表される化合物と化学式(14)で表される化合物とを反応させて化学式  
(15)で表される化合物を製造する段階(段階1)；  
前記段階1で製造された化学式(15)で表される化合物と化学式(22)で表される化合物  
とを反応させて化学式(23)で表される化合物を製造する段階(段階2)；及び、  
前記段階2で製造された化学式(23)で表される化合物と化学式(2C)で表される化合物  
とを塩基存在下で反応させて化学式(1c)で表される化合物を製造する段階(段階3)  
；を含む、前記化学式(1)で表される化合物の製造方法を提供する：

## 【化35】



10

前記反応式(3)で、

化学式(1c)で表される化合物は、前記化学式(1)で、

## 【化36】

が二重結合であり、Aが窒素である化学式(1)の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記  
化学式(1)で定義した通りである。

## 【0073】

本発明に係る前記反応式(3)で表す製造方法の各段階別には、前述した反応式(1)の  
製造方法と同一または類似の方法または当分野でよく知られている通常の製造方法を行う  
ことができる。

## 【0074】

したがって、本発明に係る前記反応式(3)で表す製造方法は、本発明の化学式(1)で  
表される化合物の中間体中の一つである化学式(23)で表される化合物を容易に製造する  
ことができる新規の製造方法であるだけでなく、中間体である化学式(23)で表される  
化合物からその置換基であるクロリド(-Cl)と反応することができる化合物と反応させ、  
化学式(1)で表される化合物のうちピリミド-ピリミジン誘導体を多様に製造する  
ことができる製造方法として有用に用いることができる。

## 【0075】

さらに、本発明に係る前記反応式(3)で表す製造方法において、化学式(1c)で表さ  
れる化合物は、下記反応式(3-a)に示されているところのように、

前記反応式(3)の段階1で製造された化学式(15)で表される化合物と化学式(24)で  
表される化合物とを反応させて化学式(25)で表される化合物を製造する段階(段階1)

；

前記段階1で製造された化学式(25)で表される化合物と化学式(2B)で表される化合物  
とを反応させて化学式(26)で表される化合物を製造する段階(段階2)；

前記段階2で製造された化学式(26)で表される化合物と化学式(27)で表される化合物  
とを反応させて化学式(29)で表される化合物を製造する段階(段階3)；

前記段階3で製造された化学式(29)で表される化合物と化学式(2C)で表される化合物  
とを反応させて化学式(30)で表される化合物を製造する段階(段階4)；及び、

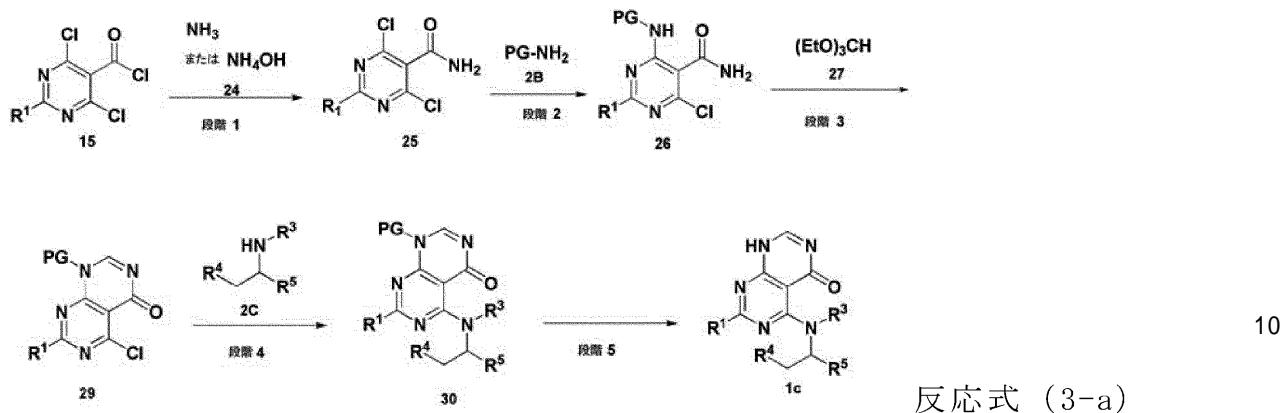
前記段階4で製造された化学式(30)で表される化合物のアミン保護基を酸条件下で除去  
して化学式(1b)で表される化合物を製造する段階(段階5)；を含む、化学式(1c)  
で表される化合物の製造方法を介して製造することができる：

20

30

40

## 【化37】



前記反応式(3-a)で、

PGはアミン保護基(Protecting group)であり；

化学式(1c)で表される化合物は、前記化学式(1)で、

## 【化38】

が二重結合であり、Aが窒素である化学式(1)の誘導体であり、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記化学式(1)で定義した通りである。 20

## 【0076】

さらに、本発明は、前記ヘテロアリール誘導体、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有するPI3キナーゼ関連疾患の予防または治療用薬学的組成物を提供する。

## 【0077】

本発明に係るヘテロアリール誘導体、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩は、PI3K<sub>α</sub>、PI3K<sub>β</sub>、PI3K<sub>γ</sub>及びPI3K<sub>δ</sub>からなる群より選択されるPI3キナーゼに対して選択的に抑制することを特徴とする。 30

## 【0078】

具体的に、前記PI3キナーゼ関連疾患は、癌、自己免疫疾患、呼吸器疾患などを含むことができる。

## 【0079】

ここで、前記癌は、骨髄化生、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性赤白血病、ホジキン及び非ホジキン疾患、B-細胞リンパ腫、急性T-細胞白血病、骨髄異形成症候群、形質細胞障害、有毛状細胞性白血病、カポジ肉腫、リンパ腫などのような血液癌、卵巣癌、子宮頸部癌、乳癌、大腸癌、肝癌、胃癌、肺癌、結腸癌、腹膜転移癌、皮膚癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、線維性腫瘍、脳腫瘍などを含むことができる。

また、前記自己免疫疾患は、リューマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、第1型糖尿病、甲状腺機能亢進症、筋無力症、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、自己免疫性悪性貧血、シェーグレン症候群などを含むことができる。 40

## 【0080】

さらに、前記呼吸器疾患は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、喘息、慢性気管支炎、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺型サルコイドーシス、胸膜炎、肺胞炎、血管炎、気腫、肺炎、気管支拡張症などを含むことができる。

## 【0081】

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物のPI3K<sub>α</sub>、PI3K<sub>β</sub>、PI3K<sub>γ</sub>及びPI3K<sub>δ</sub>に対する抑制活性を検証した結果、本発明の実施例化合物がPI3キナーゼ<sub>α</sub>、PI3キナーゼ<sub>β</sub>、PI3キナーゼ<sub>γ</sub>及びPI3キナーゼ<sub>δ</sub>に対して抑制活性が優秀に表れ、特に、PI3キナーゼ<sub>α</sub>またはPI3キナーゼ<sub>β</sub>に対して非常に低い値で抑制活性を表すことを確認した(実験例1から4参照)。 50

## 【0082】

したがって、本発明に係る化合物は、PI3キナーゼ抑制剤として作用することにより、血液癌、卵巣癌、子宮頸部癌、乳癌、大腸癌、肝癌、胃癌、脾癌、結腸癌、腹膜転移癌、皮膚癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、線維性腫瘍、脳腫瘍などのような癌、リューマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、第1型糖尿病、甲状腺機能亢進症、筋無力症、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、自己免疫性悪性貧血、シェーグレン症候群などのような自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、鼻炎、喘息、慢性気管支炎、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺型サルコイドーシス、胸膜炎、肺胞炎、血管炎、気腫、肺炎、気管支拡張症などのような呼吸器疾患などのPI3キナーゼ関連疾患の予防または治療に有用に用いることができる。

10

## 【0083】

本発明に係る薬学的組成物において、前記化学式（1）で表される化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩は、臨床投与時に経口及び非経口の様々な剤形で投与可能であるところ、製剤化する場合には通常用いる充填剤、增量剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、界面活性剤などの希釈剤または賦形剤を用いて製造されてよい。

## 【0084】

経口投与用の剤形としては、例えば、錠剤、丸薬、硬/軟質カプセル剤、液剤、懸濁液剤、乳化剤、シロップ剤、顆粒剤、エリキシル剤、トローチ剤などがあるが、これら剤形は有効成分以外に希釈剤（例：ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び/またはグリシン）、滑剤（例：シリカ、タルク、ステアリン酸及びそのマグネシウムまたはカルシウム塩及び/またはポリエチレングリコール）を含有している。錠剤は、マグネシウムアルミニウムシリケート、澱粉ペースト、ゼラチン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び/またはポリビニルピロリジンなどのような結合剤を含有することができ、場合により、澱粉、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩などのような崩壊剤または共沸混合物及び/または吸収剤、着色剤、香味剤、及び甘味剤を含有することができる。

20

## 【0085】

本発明に係る前記化学式（1）で表される化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分とする薬学的組成物は非経口投与することができ、非経口投与は皮下注射、静脈注射、筋肉内注射または胸部内注射を注入する方法による。

30

## 【0086】

このとき、非経口投与用剤形に製剤化するため、前記化学式（1）で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を安定剤または緩衝剤とともに水に混合して溶液または懸濁液に製造し、これをアンプルまたはバイアル単位投与型に製造することができる。前記組成物は滅菌され/されたり、防腐剤、安定化剤、水和剤または乳化促進剤、浸透圧調節のための塩及び/または緩衝剤などの補助剤、及びその他治療的に有用な物質を含有することができ、通常の方法である混合、顆粒化またはコーティング方法により製剤化することができる。

## 【0087】

また、本発明の前記化学式（1）で表される化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分とする薬学的組成物の人体に対する投与量は、患者の年齢、体重、性別、投与形態、健康状態及び疾患程度により異なってもよく、体重が70Kgである成人患者を基準とするとき、一般に0.1～1000mg/日であり、好ましくは1～500mg/日であり、また医者または薬剤師の判断により一定時間の間隔で1日1回から数回に分割投与することもできる。

40

## 【0088】

さらに、本発明の前記化学式（1）で表される化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分とする薬学的組成物は、PI3キナーゼ関連疾患の予防または治療のために単独に、または手術、ホルモン治療、化学治療及び生物学的反応調節剤を用いる方法等と併用することができる。

50

**【0089】**

また、本発明は、前記ヘテロアリール誘導体、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有するPI3キナーゼ関連疾患の予防または改善用の健康機能食品の組成物を提供する。

**【0090】**

ここで、前記PI3キナーゼ関連疾患は、血液癌、卵巣癌、子宮頸部癌、乳癌、大腸癌、肝癌、胃癌、脾癌、結腸癌、腹膜転移癌、皮膚癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、線維性腫瘍、脳腫瘍などのような癌、リューマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、第1型糖尿病、甲状腺機能亢進症、筋無力症、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、自己免疫性悪性貧血、シェーグレン症候群などのような自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、喘息、慢性気管支炎、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺型サルコイドーシス、胸膜炎、肺胞炎、血管炎、気腫、肺炎、気管支拡張症などの呼吸器疾患などを含むことができる。10

**【0091】**

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物は、PI3キナーゼに対する抑制剤として作用することにより、前記PI3キナーゼ関連疾患の予防または改善用健康機能食品の組成物として食品、飲料などの健康機能補助食品に添加することができる。

**【0092】**

本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物は、食品にそのまま添加するか、他の食品または食品成分とともに用いられてよく、通常の方法によって適宜用いられてよい。有効成分の混合量は、その使用目的(予防または改善用)に従って適するように決定されてよい。一般に、健康食品中の前記化合物の量は、全体食品重量の0.1から90重量部で加えることができる。しかし、健康及び衛生を目的にしたり、または健康調節を目的とする長期間の摂取の場合は、前記量は前記範囲以下であってよく、安全性の面で何ら問題がないため、有効成分は前記範囲以上の量でも用いられてよい。20

**【0093】**

また、本発明の健康機能性飲料組成物は、指示された比率で必須成分として前記化合物を含有する以外に他の成分には特別な制限がなく、通常の飲料のように様々な香味剤または天然炭水化物などを追加成分として含有することができる。前述した天然炭水化物の例は、モノサッカライド、例えば、ブドウ糖、果糖など；ジサッカライド、例えば、マルトース、スクロースなど；及びポリサッカライド、例えば、デキストリン、シクロデキストリンなどのような通常の糖、及びキシリトール、ソルビトール、エリトリトールなどの糖アルコールである。前述したもの以外の香味剤として、天然香味剤(ソーマチン、ステビア抽出物(例えば、レバウジオシドA、グリチルリチンなど))及び合成香味剤(サッカリン、アスパルテームなど)を有利に用いることができる。前記天然炭水化物の比率は、本発明の組成物100g当たりに一般に約1から20g、好ましくは約5から12gである。30

**【0094】**

さらに、前記以外に本発明に係る化学式(1)で表される化合物は、多様な栄養剤、ビタミン、鉱物(電解質)、合成風味剤及び天然風味剤などの風味剤、着色剤及び增量剤(チーズ、チョコレートなど)、ペクチン酸及びその塩、アルギン酸及びその塩、有機酸、保護性コロイド増粘剤、pH調節剤、安定化剤、防腐剤、グリセリン、アルコール、炭酸飲料に用いられる炭酸化剤などを含有することができる。その他、本発明の化学式(1)で表される化合物は、天然果物ジュース及び果物ジュース飲料及び野菜飲料の製造のための果肉を含有することができる。40

**【実施例】****【0095】**

以下、本発明を実施例及び実験例に対して詳しく説明する。

但し、下記実施例及び実験例は本発明を例示するものであるだけで、本発明の内容が下記実施例及び実験例に限定されるものではない。

**【0096】**

10

20

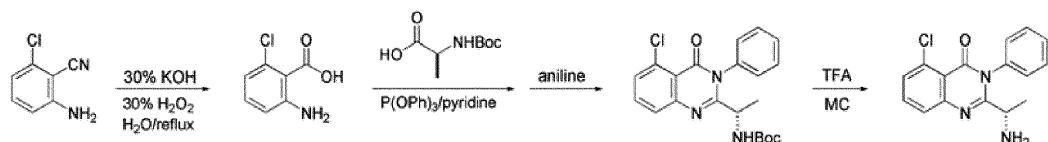
30

40

50

< 製造例1 > (S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化39】



【0097】

段階1：2-アミノ-6-クロロ安息香酸の製造

2-アミノ-6-クロロベンゾニトリル5g (32.77mmol)、30%のポタシウムヒドロキシド(50mL)、30%のヒドロゲンペルオキシド水溶液(3mL)反応混合物を12時間の間加熱還流した後、常温で冷却してジエチルエーテルを加えて抽出した水溶液層を分離してから、12N HClで酸性化(pH=3-4)させてエチルアセテートで抽出し、有機層を分離して飽和塩水で洗浄した後、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮して目的化合物である2-アミノ-6-クロロ安息香酸5.31g (30.95mmol、94%収率)を橙色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.24 (s, 2H)、7.00-7.06 (t, J = 7.5Hz, 1H)、6.64 (d, J = 8.4Hz, 1H)、6.56 (d, J = 7.8Hz, 1H)。

【0098】

段階2：tert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメートの製造

前記段階1で得た2-アミノ-6-クロロ安息香酸1.00g (5.89mmol)、N-Boc-L-アラニン(1当量)、トリフェニルホスファイト(1.2当量)、無水ピリジン(5mL)の反応混合物を55度12時間の間攪拌し、アニリン(1当量)を入れて6時間の間さらに加熱した後、常温で冷却して減圧濃縮し、1N HClを加えて酸性化(pH:5-6)させてエチルアセテートで抽出し、有機層を分離して飽和塩水で洗浄した後、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1->ヘキサン/エチルアセテート、1/1)で分離し、目的化合物であるtert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート1.63g (4.09mmol、69%収率)を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.61-7.63 (m, 2H)、7.46-7.57 (m, 4H)、7.36-7.39 (m, 1H)、7.29 (s, 1H)、5.59 (s, 1H)、4.50 (s, 1H)、1.37-1.46 (m, 9H)、1.25 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

【0099】

段階3：(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オンの製造

前記段階2で製造したtert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート1.634g (4.09mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶解してトリフルオロ酢酸(TFA、5mL)を入れ、40度で3時間の間還流した後に常温で冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を徐々に加えて中和させてエチルアセテートで抽出し、有機層を分離して飽和塩水で洗浄した後、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ジクロロメタン/メタノール、20/1->ジクロロメタン/メタノール、5/1)で分離し、目的化合物である(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン1.046g (3.49mmol、85%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.60-7.64 (m, 2H)、7.51-7.59 (m, 3H)、7.44-7.48 (m, 1H)、7.27-7.29 (m, 2H)、3.63-3.70 (m, 1H)、1.83 (s, 2H)、1.27 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

【0100】

< 製造例2 > (S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

10

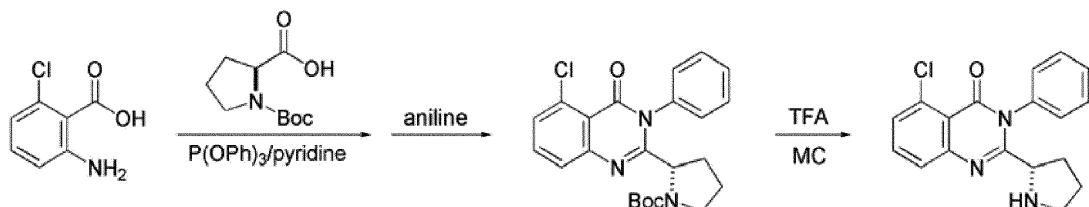
20

30

40

50

## 【化40】



## 【0101】

段階1：tert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造

10

(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン3.76g (17.47mmol)を用いて、製造例1の段階2と同一の製造方法でtert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを5.51g (12.94mmol、74%収率)をベージュ色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.42-7.61 (m、6H)、7.32-7.34 (m、1H)、7.20-7.24 (m、1H)、4.40-4.43 (m、1H)、3.41-3.52 (m、2H)、1.86-2.06 (m、3H)、1.70-1.76 (m、1H)、1.30 (s、9H)。

## 【0102】

段階2：(S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

20

前記段階1で製造したtert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート5.53g (12.99mmol)を用いて、製造例1の段階3と同一の製造方法で(S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン3.3g (10.13mmol、78%収率)をベージュ色の固体で得た。

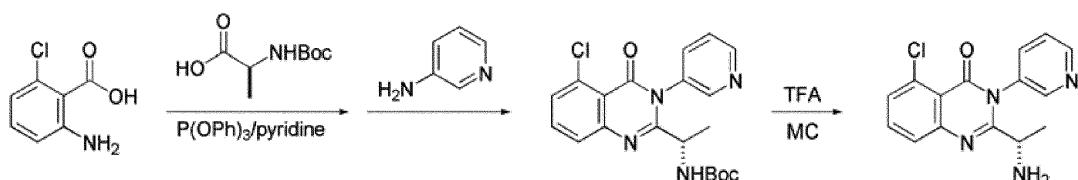
<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.60-7.62 (m、2H)、7.47-7.54 (m、4H)、7.27-7.29 (m、2H)、3.75-3.79 (m、1H)、3.22-3.26 (m、1H)、3.73-3.76 (m、1H)、1.69-1.77 (m、4H)。

## 【0103】

< 製造例3 > (S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

30

## 【化41】



## 【0104】

段階1：tert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメートの製造

40

3-アミノピリジン1.59g (16.90mmol)を用いて、前記製造例1の段階2と同一の製造方法でtert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメートを4.06g (10.14mmol、60%収率)をアイボリー色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.77 (s、1H)、8.57 (s、1H)、7.45-7.82 (m、5H)、5.47 (s、1H)、4.35-4.38 (m、1H)、1.41 (s、9H)、1.26-1.31 (m、3H)。

## 【0105】

段階2：(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

前記段階1で製造したtert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート4.08g (10.18mmol)を用い

50

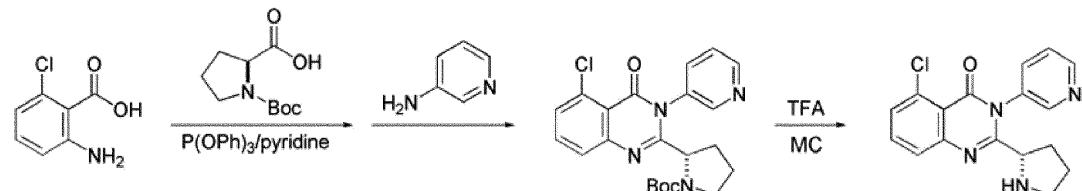
て、製造例1の段階3と同一の製造方法で(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン2.6g(8.65mmol、85%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.78(s、1H)、8.58(s、1H)、7.65-7.71(m、3H)、7.52-7.56(m、2H)、3.57-3.64(m、1H)、1.29(dd、J=22.7、5.9Hz、3H)。

#### 【0106】

< 製造例4 > (S)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

#### 【化42】



10

#### 【0107】

段階1: tert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造

3-アミノピリジン1.65g(17.55mmol)を用いて、前記製造例1の段階2と同一の製造方法でtert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート3.82g(8.95mmol、51%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.74-8.77(m、1H)、8.51(s、1H)、7.45-7.70(m、5H)、4.27-4.41(m、1H)、3.70-3.83(m、1H)、3.45-3.60(m、1H)、1.92-1.99(m、2H)、1.77-1.87(m、2H)、1.31(d、J=11.3Hz、9H)。

#### 【0108】

段階2: (S)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

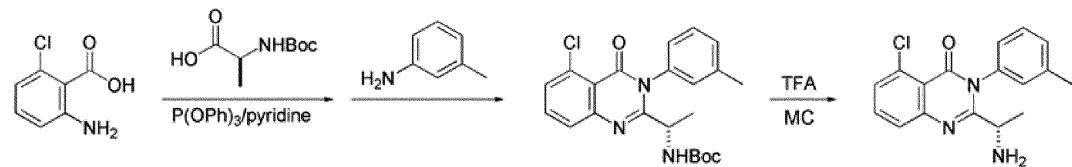
前記段階1で製造したtert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート3.83g(8.97mmol)を用いて、製造例1の段階3と同一の製造方法で(S)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン2.6g(7.80mmol、87%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.75(s、1H)、8.55-8.59(d、J=12.2Hz、1H)、7.63-7.70(m、3H)、7.50-7.52(m、2H)、3.63-3.81(m、1H)、3.20-3.27(m、1H)、2.74-2.79(m、1H)、1.65-1.78(m、4H)。

#### 【0109】

< 製造例5 > (S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(m-トリル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

#### 【化43】



30

#### 【0110】

段階1: tert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメートの製造

m-トルイジン1.88g(17.56mmol)を用いて、製造例1の段階2と同一の製造方法でtert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル

40

50

) エチル)カルバメート 5.1g (12.29mmol、70% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.62 (s, 2H)、7.39-7.47 (m, 2H)、7.31-7.33 (m, 1H)、7.15 (s, 1H)、7.08 (s, 1H)、5.61 (s, 1H)、4.50-4.53 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、1.42 (s, 9H)、1.27 (s, 3H)。

#### 【0111】

段階2: (S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(m-トリル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

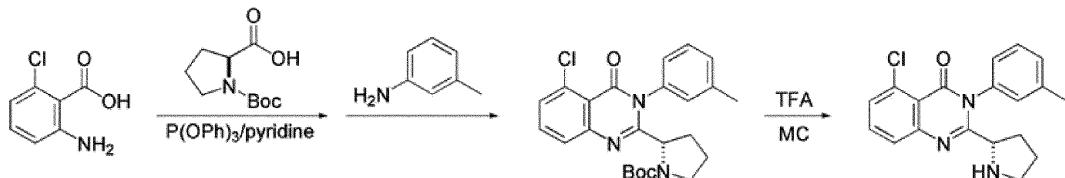
前記段階1で製造したtert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート 5.0g (12.10mmol)を用いて、製造例1の段階3と同一の製造方法で行って(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(m-トリル)キナゾリン-4(3H)-オン 3.0g (9.56mmol、79% 収率) を白色の固体で得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.61-7.63 (m, 2H)、7.41-7.48 (m, 2H)、7.30-7.33 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.05-7.08 (m, 2H)、3.66-3.73 (q, J = 13.0, 6.5Hz, 1H)、2.42 (s, 3H)、1.27-1.29 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

#### 【0112】

< 製造例6 > (S)-5-クロロ-2-(ピロリジン-2-イル)-3-(m-トリル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

#### 【化44】



#### 【0113】

段階1: (S)-tert-ブチル2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造

m-トルイジン 1.87g (17.41mmol)を用いて、製造例1の段階2と同一の製造方法でtert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート 5.67g (12.88mmol、74% 収率) を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.53-7.58 (m, 2H)、7.45-7.51 (m, 2H)、7.30-7.33 (m, 1H)、7.14 (s, 1H)、7.02 (s, 1H)、4.43-4.51 (m, 1H)、3.63-3.74 (m, 1H)、3.42-3.50 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、1.93-2.04 (m, 3H)、1.73-1.79 (m, 1H)、1.23-1.37 (m, 9H)。 30

#### 【0114】

段階2: (S)-5-クロロ-2-(ピロリジン-2-イル)-3-(m-トリル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

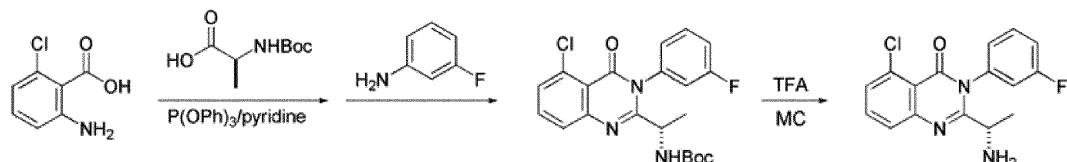
前記段階1で製造したtert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート 5.69g (12.93mmol)を用いて、製造例1の段階3と同一の製造方法で(S)-5-クロロ-2-(ピロリジン-2-イル)-3-(m-トリル)キナゾリン-4(3H)-オン 4g (11.77mmol、91% 収率) を白色の固体で得た。 40

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.42-7.58 (m, 4H)、7.35 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.20-7.24 (m, 1H)、7.05 (s, 1H)、4.44-4.51 (m, 1H)、3.42-3.50 (m, 1H)、3.18-3.24 (m, 1H)、2.44 (d, J = 11.7Hz, 3H)、1.76-1.93 (m, 4H)。

#### 【0115】

< 製造例7 > (S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

## 【化45】



## 【0116】

段階1: *tert*-ブチル(S)-2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメートの製造

3-フルオロアニリン1.94g (17.43mmol) を用いて、前記製造例1の段階2と同一の製造方法で *tert*-ブチル(S)-2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート4.88g (11.68mmol、67% 収率) を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.42-7.63 (m、4H)、7.14-7.23 (m、1H)、7.03-7.17 (m、2H)、5.44-5.55 (m、1H)、4.48-4.52 (m、1H)、1.42 (s、9H)、1.18-1.31 (m、3H)。

## 【0117】

段階2: (S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

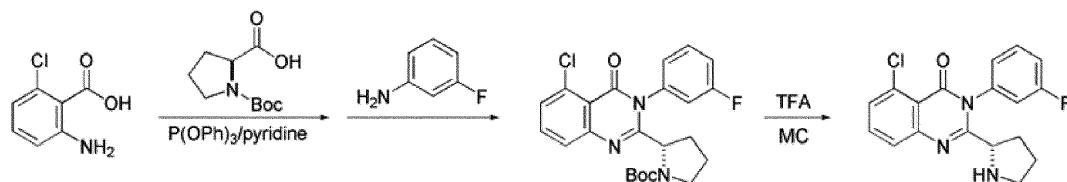
前記段階1で製造した *tert*-ブチル(S)-2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート4.88g (11.80mmol) を用いて、製造例1の段階3と同一の製造方法で行って (S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン2.4g (7.55mmol、64% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.64 (s、1H)、7.63 (d, J = 1.5Hz、1H)、7.46-7.60 (m、2H)、7.22-7.25 (m、1H)、7.04-7.10 (m、2H)、3.65-3.71 (m、1H)、1.31 (dd, J = 6.5、1.3Hz、3H)。

## 【0118】

< 製造例8 > (S)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

## 【化46】



## 【0119】

段階1: *tert*-ブチル(S)-2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造

3-フルオロアニリン1.93g (17.39mmol) を用いて、前記製造例1の段階2と同一の製造方法で *tert*-ブチル(S)-2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート6.33g (14.26mmol、82% 収率) を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.52-7.65 (m、3H)、7.34-7.49 (m、2H)、6.97-7.23 (m、2H)、4.42-4.51 (m、1H)、3.65-3.77 (m、1H)、3.42-3.54 (m、1H)、1.91-2.11 (m、3H)、1.79-1.88 (m、1H)、1.26-1.37 (m、9H)。

## 【0120】

段階2: (S)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

前記段階1で製造した *tert*-ブチル(S)-2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オ

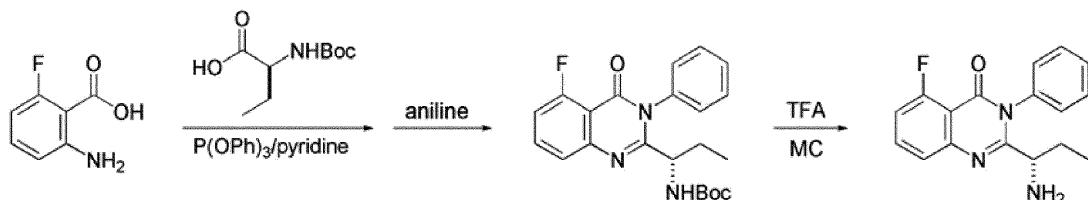
キソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート6.49g (14.62mmol)を用いて、製造例1の段階3と同一の製造方法で(S)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン3.82g (11.11mmol、76%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.62 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.44-7.58 (m, 2H)、7.20-7.25 (m, 1H)、7.02-7.12 (m, 2H)、3.78-3.81 (m, 1H)、3.24-3.28 (m, 1H)、3.00 (s, 1H)、2.77-2.80 (m, 1H)、1.72-1.82 (m, 4H)。

### 【0121】

< 製造例9 > (S)-2-(1-アミノプロピル)-5-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オンの製造

### 【化47】



### 【0122】

段階1: tert-ブチル(S)-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)カルバメートの製造

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)酪酸2.97g (14.61mmol)を用いて、製造例1の段階2と同一の製造方法でtert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート4.42g (11.11mmol、76%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.39-7.43 (m, 1H)、7.07-7.19 (m, 3H)、6.99-7.02 (m, 2H)、6.72-6.88 (m, 2H)、3.51-3.56 (m, 1H)、2.92 (s, 1H)、1.26-1.31 (m, 1H)、1.10-1.17 (m, 1H)、0.92 (s, 9H)、0.21 (t, J = 6.7Hz, 3H)。

### 【0123】

段階2: (S)-2-(1-アミノプロピル)-5-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オンの製造

前記段階1で製造したtert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート4.16g (10.47mmol)を用いて、製造例1の段階3と同一の製造方法で(S)-2-(1-アミノプロピル)-5-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン32.43g (8.17mmol、78%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.66-7.73 (m, 1H)、7.50-7.56 (m, 4H)、7.27-7.28 (m, 3H)、7.11 (t, J = 5.1Hz, 1H)、3.40-3.44 (m, 1H)、1.75-1.84 (m, 1H)、1.46-1.55 (m, 1H)、0.79 (t, J = 7.4Hz, 3H)。

### 【0124】

< 製造例10 > (S)-3-(1-アミノエチル)-4,8-ジクロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンの製造

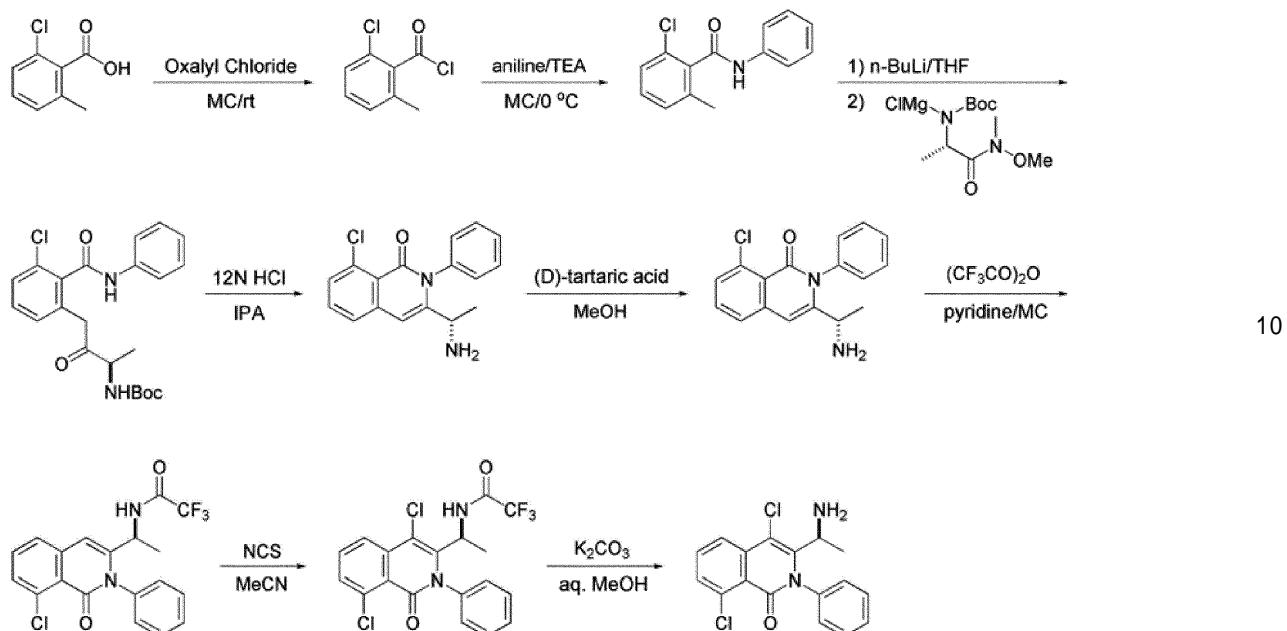
10

20

30

40

## 【化48】



## 【0125】

## 段階1：2-クロロ-6-メチルベンゾイルクロリドの製造

20

2-クロロ-6-メチル安息香酸10.073g (59.04mmol)、無水ジクロロメタン (150mL) 溶液にオキサリルクロリド10.3ml (118.09mmol、2当量)を入れてジメチルホルムアミドを1~2滴滴下させた後、常温で4時間攪拌して減圧濃縮し、化合物2-クロロ-6-メチルベンゾイルクロリド11.479g (59.04mmol、100% 収率)を茶色の液体で得た。

## 【0126】

## 段階2：2-クロロ-6-メチル-N-フェニルベンズアミドの製造

アニリン5.8mL (63.76mmol、1.05当量)、トリエチルアミン14.8mL (106.26mmol、1.75当量)を無水ジクロロメタン (150mL)に溶解し、0°で前記段階1で製造した2-クロロ-6-メチルベンゾイルクロリド11.48g (60.7mmol、1.0当量)を無水ジクロロメタン (20mL)に溶解した溶液を徐々に10分間滴下させて5時間の間攪拌した後、1N HCl、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で順次洗浄し、有機層を分離、乾燥 (硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧蒸留して得た固体をヘキサン/エチルアセテートで再結晶させて化合物2-クロロ-6-メチル-N-フェニルベンズアミド13.0g (52.9mmol、87%)を白色の固体で得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.56 (s、1H)、7.69-7.72 (d, J = 7.7Hz、2H)、7.27-7.37 (m、5H)、7.10 (t, J = 7.3Hz、1H)、2.31 (s、3H)。

## 【0127】

## 段階3：tert-ブチル(S)-(4-(3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)フェニル)-3-オキソブタン-2-イル)カルバメートの製造

前記段階2で製造した2-クロロ-6-メチル-N-フェニルベンズアミド6g (24.42mmol)を無水THF (50mL)に溶解し、-30°でn-BuLi 24.42mL (61.05mmol、2.5当量)を徐々に入れ1時間攪拌した反応混合物に、tert-ブチル(S)-(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート8.5g (36.63mmol、1.5当量)を無水THF (50mL)に溶解して-30°でイソプロピルマグネシウムクロリド56.35mL (73.26mmol、3.0当量)を徐々に入れた後に1時間攪拌した反応混合物を、カニューレを用いて徐々に滴下した後、-15°で2時間の間攪拌した。-15°~-10°を維持しながら、前記反応混合物に水、1NHClを順次加えてpH 5に合わせた後、常温で加熱してエチルアセテートで抽出し、有機層を分離して飽和塩水で洗浄した後、有機層を分離、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、30/1 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、10/1) で分離し、化合物tert-ブチル(S)-(4-(3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)フェニル)-3-オキソブタン-2-イル)カルバメート8.8g (21.11mmol、86% 収率)を白色の固体で得た。

40

50

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90 (s, 1H)、7.59 (d, J = 7.6Hz, 2H)、7.29-7.35 (m, 4H)、7.13-7.18 (m, 2H)、5.01 (s, 1H)、4.33-4.37 (m, 1H)、3.91-4.06 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)、1.24 (d, J = 7.3Hz, 3H)。

#### 【0128】

段階4：(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンの製造

前記段階3で製造したtert-ブチル(S)-(4-(3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)フェニル)-3-オキソブタン-2-イル)カルバメート8.8g (21.11mmol)をIPA/12N HCl (5/3, 160mL)に溶解して65℃で2時間の間攪拌した後に減圧濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10/1 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 5/1)で分離し、化合物(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン4.871g (16.30mmol, 77%収率)を白色の固体で得た。 10

#### 【0129】

段階5：(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンの製造

前記段階4で製造した(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン4.871g (16.30mmol)をメタノール(100mL)に溶解して(D)-酒石酸2.45g (16.30mmol, 1.0当量)を入れ、常温で30分攪拌して90分還流し、反応混合物を常温で12時間の間攪拌した後に生じた白色の固体をろ過して水を加え、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でpH 8に滴定して常温で30分攪拌した後に生じた白色の固体をろ過、乾燥させ、化合物(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン3.74g (12.50mmol, 77%収率)を白色の固体で得た。 20

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.41-7.56 (m, 7H)、7.28 (s, 1H)、6.71 (s, 1H)、3.68-3.74 (q, J = 6.5Hz, 1H)、1.31 (s, 2H)、1.25 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

#### 【0130】

段階6：(S)-N-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの製造

前記段階5で製造した(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン2.99g (10.00mmol)、無水ピリジン(3当量)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL)に入れ、0℃で無水トリフルオロ酢酸[(CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, 1.2当量]を加え、30分後に反応混合物を常温に加熱して2時間の間攪拌した。反応混合物に水とエチルアセテートを加えて抽出し、有機層を分離して飽和塩水で洗浄した後、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液:ヘキサン/エチルアセテート, 10/1 → ヘキサン/エチルアセテート, 2/1)で分離し、化合物(S)-N-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド3.83g (9.70mmol, 97%収率)を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.20-7.60 (m, 8H)、6.52 (s, 1H)、6.38 (br d, 1H)、4.64-4.74 (m, 1H)、1.43 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

#### 【0131】

段階7：(S)-N-(1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの製造

前記段階6で製造した(S)-N-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド3.55g (9.00mmol)、N-クロロスクシンイミド(NCS, 1.2当量)、無水アセトニトリル(25mL)反応混合物を4時間の間還流した後に常温に冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)溶液(2mL)と水を加えてエチルアセテートで抽出し、有機層を分離して飽和塩水で洗浄した後、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液:ヘキサン/エチルアセテート, 10/1 → ヘキサン/エチルアセテート, 3/1)で分離し、化合物(S)-N-(1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド5.00g (12.00mmol, 133%収率)を得た。 40

) エチル) -2,2,2-トリフルオロアセトアミド3.79g (8.82mmol、98% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.98 (m, 1H)、7.51-7.69 (m, 6H)、7.15-7.20 (m, 1H)、7.03 (br s, 1H)、4.85-5.00 (m, 1H)、1.58 (d, J = 7.2Hz, 3H)。

#### 【0132】

段階8：(S)-3-(1-アミノエチル)-4,8-ジクロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンの製造

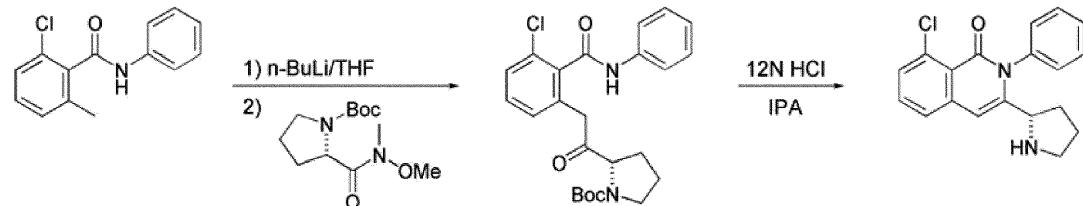
前記段階7で製造した(S)-N-(1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド3.78g (8.8mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5当量)、MeOH/H<sub>2</sub>O (10/1、20mL) 反応混合物を12時間の間還流させた後に常温に冷却して減圧下で溶媒を除去し、水とエチルアセテートを加えて抽出し、有機層を分離して飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、20/1 → ヘキサンCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、10/1) で分離し、化合物(S)-3-(1-アミノエチル)-4,8-ジクロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン2.90g (8.7mmol、99% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.98-8.03 (m, 1H)、7.45-7.65 (m, 5H)、7.17-7.30 (m, 2H)、3.87-4.00 (m, 1H)、1.80 (br s, 2H)、1.46 (d, J = 7.1Hz, 3H)。

#### 【0133】

< 製造例11 > (S)-8-クロロ-2-フェニル-3-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-1(2H)-オンの製造

#### 【化49】



#### 【0134】

段階1：tert-ブチル(S)-2-(2-(3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)フェニル)アセチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造

製造例13の段階2で得た2-クロロ-6-メチル-N-フェニルベンズアミド6g (24.42mmol) を無水THF (50mL) に溶解し、-30℃でn-BuLi 24.42mL (61.05mmol、2.5当量) を徐々に入れて1時間攪拌した反応混合物に、tert-ブチル(S)-2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート9.46g (36.63mmol、1.5当量) を無水THF (50mL) に溶解して滴下した後、製造例10の段階3と同一の製造方法でtert-ブチル(S)-2-(2-(3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)フェニル)アセチル)ピロリジン-1-カルボキシレート5.05g (11.41mmol、88% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.03 (s, 1H)、7.60 (d, J = 6.9Hz, 2H)、7.32-7.38 (m, 3H)、7.16 (d, J = 8.6Hz, 2H)、7.05 (d, J = 4.1Hz, 1H)、4.28-4.39 (m, 1H)、3.98 (s, 1H)、3.41-3.52 (m, 2H)、1.69-1.78 (m, 4H)、1.38 (d, J = 12.1Hz, 9H)。

#### 【0135】

段階2：(S)-8-クロロ-2-フェニル-3-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-1(2H)-オンの製造

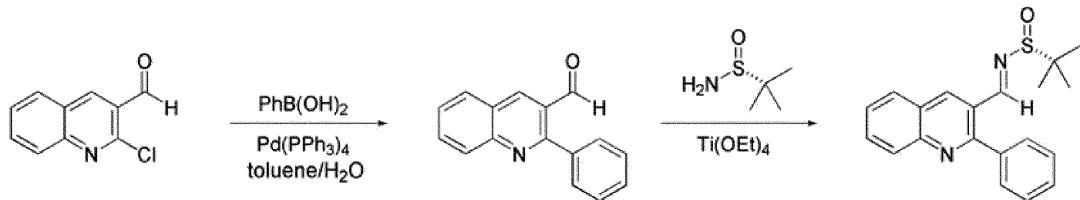
前記段階1で製造したtert-ブチル(S)-2-(2-(3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)フェニル)アセチル)ピロリジン-1-カルボキシレート3.34g (7.53mmol) を用いて、製造例10の段階4と同一の製造方法で(S)-8-クロロ-2-フェニル-3-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-1(2H)-オン2.3g (7.08mmol、94% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.54 (m, 6H)、7.27-7.30 (m, 1H)、7.21-7.23 (m, 1H)、6.87 (s, 1H)、3.78 (t, J = 7.0Hz, 1H)、3.05-3.12 (m, 1H)、2.82-2.90 (m, 1H)。

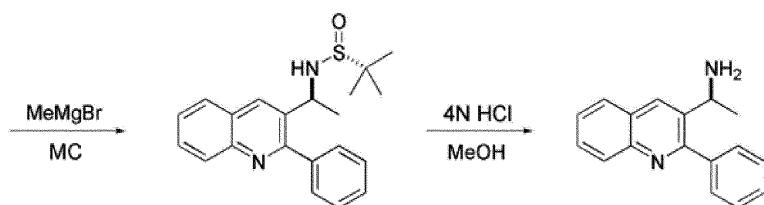
m、1H)、1.75-1.84(m、1H)、1.75(s、1H)、1.54-1.66(m、3H)。

**【0136】**

<製造例12> (S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エタンアミンの製造  
【化50】



10



**【0137】**

段階1：2-フェニルキノリン-3-カルバルデヒドの製造

2-クロロ-3-キノリンカルバルデヒド10g (52.19mmol、1.0当量)をトルエン/水(4/1、150mL)に溶解し、フェニルボロン酸7g (57.41mmol、1.1当量)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 12.17g (114.82mmol、2.2当量)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 1.5g (1.30mmol、2.5mol%)、Aliquat 336 7-8滴(drops)を順次入れた後、アルゴンガス下で12時間の間還流した後に常温に冷却し、水を加えてエチルアセテートで抽出し、有機層を分離、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/ジクロロメタン、10/1->ヘキサン/ジクロロメタン、3/1)で分離し、化合物2-フェニルキノリン-3-カルバルデヒド12.156g (52.11mmol、94%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 10.19(s、1H)、8.86(s、1H)、8.22(d、J = 8.4Hz、1H)、8.03(d、J = 7.9Hz、1H)、7.88(t、J = 7.7Hz、1H)、7.64-7.71(m、3H)、7.55-7.61(m、3H)。

20

**【0138】**

段階2：(S,E)-2-メチル-N-((2-フェニルキノリン-3-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミドの製造

前記段階1で製造した2-フェニルキノリン-3-カルバルデヒド3g (12.89mmol、1.1当量)をTHF (100mL)に溶解し、Ti(OEt)<sub>4</sub> 5ml (23.43mmol、2当量)と(R)-(+) -2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド1.42g (11.72mmol、1.0当量)を入れて12時間の間還流した後に常温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて1時間の間攪拌し、セライトパッドでろ過してエチルアセテートで抽出した後、有機層を飽和塩水で洗浄、分離、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、5/1->ヘキサン/エチルアセテート、1/1)で分離し、化合物(S,E)-2-メチル-N-((2-フェニルキノリン-3-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド3.96g (11.77mmol、91%収率)を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.90(s、1H)、8.80(s、1H)、8.19(d、J = 8.2Hz、1H)、7.97(d、J = 7.8Hz、1H)、7.81(s、1H)、7.50-7.61(m、6H)、1.31(s、9H)。

30

**【0139】**

段階3：(R)-2-メチル-N-((S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドの製造

前記段階2で製造した(S,E)-2-メチル-N-((2-フェニルキノリン-3-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド3.96g (11.76mmol、1.0当量)を無水ジクロロメタン(70mL)に溶解し、-78℃で2M MeMgBr 11.76ml (23.53mmol、3当量)を徐々に滴下して3時間

40

50

搅拌した後、常温で12時間の間搅拌して饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、有機層を分離、乾燥（硫酸ナトリウム）、ろ過、減压濃縮してカラムクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、3/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、1/2）で分離し、化合物（R）-2-メチル-N-((S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)プロパン-2-スルファンアミド2.52g (7.15mmol、61% 収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.32 (s, 1H)、8.16 (d, J = 8.5Hz, 1H)、7.84 (d, J = 8.2Hz, 1H)、7.71 (t, J = 7.6Hz, 1H)、7.41-7.58 (m, 6H)、4.90-4.98 (m, 1H)、3.42 (d, J = 3.1Hz, 1H)、1.47 (d, J = 6.6Hz, 3H)、1.20 (s, 9H)。

#### 【0140】

段階4：(S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エタン-1-アミンの製造

10

前記段階3で製造した(R)-2-メチル-N-((S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)プロパン-2-スルファンアミド2.42g (7.15mmol、1.0当量)をメタノール(50mL)に溶解した後、常温で4M HClジオキサン溶液(15mL)を加えて常温で2時間の間搅拌し、饱和重炭酸ナトリウム水溶液を加えてエチルアセテートで抽出した後、有機層を分離、乾燥（硫酸ナトリウム）、ろ過、減压濃縮してカラムクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>、溶離液：ジクロロメタン/メタノール、20/1 -> ジクロロメタン/メタノール、5/1）で分離し、化合物(S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エタン-1-アミン1.65g (6.64mmol、93% 収率)を淡い黄色の固体で得た。

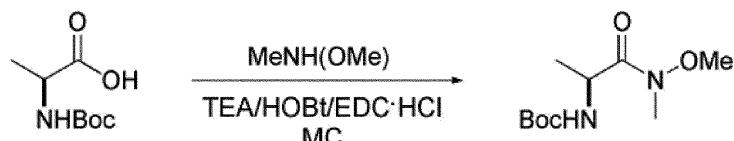
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.43 (s, 1H)、8.13 (d, J = 8.4Hz, 1H)、7.86 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.68 (t, J = 7.6Hz, 1H)、7.44-7.55 (m, 6H)、4.42-4.48 (q, J = 6.5Hz, 1H)、1.58 (s, 2H)、1.34 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

20

#### 【0141】

< 製造例13 > tert-ブチル(S)-(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメートの製造

#### 【化51】



30

#### 【0142】

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸10g (52.85mmol、1.0当量)を無水ジクロロメタン(250mL)に溶解し、0℃でトリエチルアミン29.5mL (211.40mmol、4.0当量)とヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)7.14g (52.85mmol、1.0当量)を入れ、EDCI·HCl 20.3g (105.70mmol、2.0当量)を加えて常温で30分搅拌し、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン5.7g (58.14mmol、1.1当量)を入れて常温で12時間の間搅拌した後、反応混合物に水を加えてエチルアセテートで抽出し、有機層を分離、乾燥（硫酸ナトリウム）、ろ過、減压濃縮して得た固体をヘキサン/エチルアセテートで再結晶させ、化合物tert-ブチル(S)-(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート11.7g (50.37mmol、95% 収率)を白色の固体で得た。

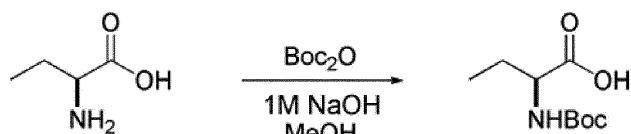
40

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.23 (s, 1H)、4.68-4.70 (m, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.12 (s, 3H)、1.44 (s, 9H)、1.31 (d, J = 3.5Hz, 3H)。

#### 【0143】

< 製造例14 > 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)酪酸の製造

#### 【化52】



#### 【0144】

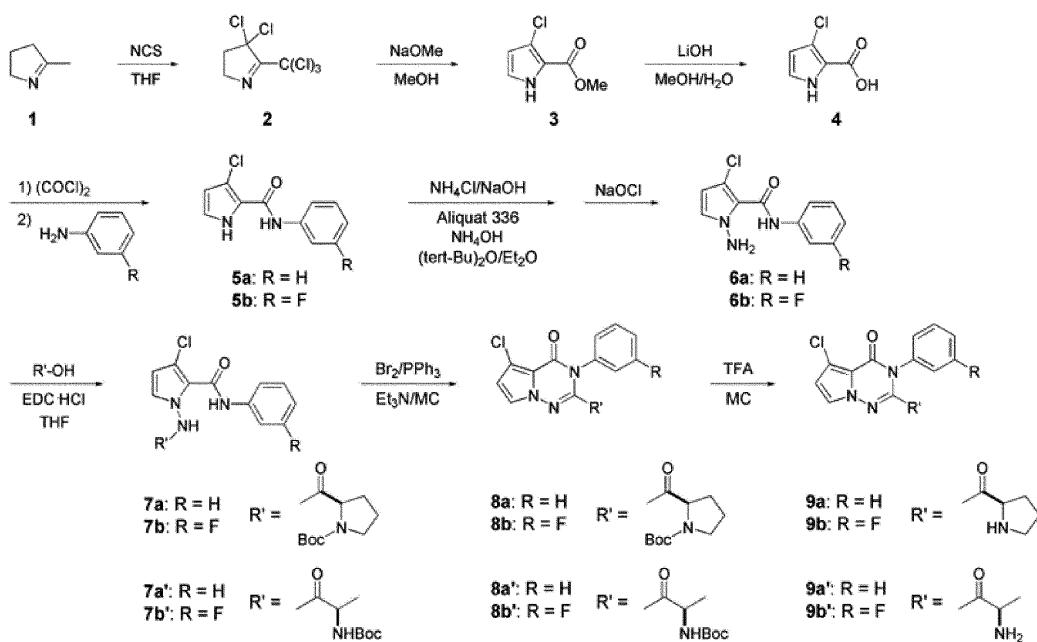
50

2-アミノ酪酸10g (96.97mmol、1.0 eq) をメタノール65mlに溶解した後、0℃で1Mの水酸化ナトリウム(NaOH)97mlとジ-tert-ブチルジカルボネート(Boc<sub>2</sub>O)25.4g (116.37mmol、1.2当量)を入れ、常温で48時間の間攪拌した後、メタノールを減圧濃縮してから1N HClで酸性化させて(pH 2-3)エチルアセテートで抽出した後、有機層を分離、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、3/1)で分離し、化合物2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)酪酸18.5g (91.02mmol、94%収率)を無色オイルで得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.24 (s, 1H)、5.00-5.03 (d, J = 7.6Hz, 1H)、4.27-4.29 (m, 1H)、1.87-1.94 (m, 1H)、1.66-1.78 (m, 1H)、1.45 (s, 9H)、0.96-1.01 (t, J = 7.3Hz, 3H)。 10

#### 【0145】

< 製造例15 > ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン誘導体の製造  
【化53】



#### 【0146】

段階1及び2：メチル3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(3)の製造

5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(1) (4g、0.05mol)をTHF(120ml)に溶解し、N-クロロスルシンイミド(51.4g、0.39mol)を0℃で徐々に加え、15分間攪拌した後に反応混合物を2.5時間の間還流し、THFを減圧で除去してジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩水で洗浄、分離、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、ろ過、減圧濃縮して化合物4,4-ジクロロ-5-(トリクロロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(2)を得た後、精製の過程なしで直ぐ次の反応に用いた。4,4-ジクロロ-5-(トリクロロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(2) (12g、0.05mol)をメタノール(100ml)に溶解し、ナトリウムメトキシド(NaOMe)(28wt%のメタノール溶液)(16g、0.29mol)を0℃で徐々に滴加し、反応混合物を常温で2時間反応させてエチルアセテートで抽出した後、有機層を飽和塩水で洗浄、分離、乾燥(硫酸マグネシウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、5/1)で分離し、茶色の固体化合物であるメチル3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(3)を6.5g (0.04mol、77%収率)得た。 40

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.11 (br s, 1H, NH)、6.87 (t, J = 2.7Hz, 1H)、6.26 (t, J = 2.7Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)。

#### 【0147】

段階3：3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸(4)の製造

メチル3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(3) (5g、0.03mol)をメタノール/ 50

水(2/1)(30ml)に溶解し、LiOH·H<sub>2</sub>O(5.3g、0.13mol)を常温で1.5時間還流し、12N HCl(13ml)を0℃で徐々に滴加する。反応混合物をエチルアセテートで抽出し、飽和塩水で洗浄、分離、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮した後に得た固体化合物をヘキサンで洗浄し、濃い茶色の固体化合物である3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸(4)を定量的に得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.58(br s、1H)、11.92(br s、1H)、6.94(t、J = 2.7Hz、1H)、6.19(t、J = 2.7Hz、1H)。

#### 【0148】

段階4-1: 3-クロロ-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(5a)の製造

3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸(4)(1g、6.87mmol)を無水ジクロロメタン(25ml)に溶解し、オキサリルクロリド(1.3g、10.31mmol)とジメチルホルムアミド(2drop)を常温で徐々に滴下して反応混合物を1時間の間還流した後、減圧濃縮して生成された固体化合物を無水1,4-ジオキサン(8ml)に溶解し、アニリン(0.8g、8.25mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(2.7g、20.61mmol)を0℃で徐々に滴加する。反応混合物を60℃で1時間反応した後、エチルアセテートで抽出して飽和塩水で洗浄、分離、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮した後に得た固体化合物をヘキサンで洗浄し、濃い茶色の固体化合物である3-クロロ-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(5a)を定量的に得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 10.35(br s、1H)、8.60(br s、1H)、7.64(d、J = 7.2Hz、2H)、7.37(t、J = 7.8Hz、2H)、7.15(t、J = 7.2Hz、1H)、6.91(s、1H)、6.27(s、1H)。

#### 【0149】

段階4-2: 3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(5b)の製造

3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸(4)(2g、13.75mmol)と3-フルオロアニリン(1.9g、17.19mmol)を用いて、前記5aの製造と同一の方法で薄い茶色の固体化合物である3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(5b)を2.6g(10.85mmol、67%収率)得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.81(br s、1H)、8.61(br s、1H)、7.61(d、J = 11.1Hz、1H)、7.34-7.21(m、2H)、6.93(t、J = 3.0Hz、1H)、6.81-6.87(m、1H)、6.29(t、J = 3.0Hz、1H)。

#### 【0150】

段階5-1: 1-アミノ-3-クロロ-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(6a)の製造

NH<sub>4</sub>Cl(2.1g、39mmol)とNaOH(28wt%)水溶液(5.2g、130mmol)、NH<sub>4</sub>OH(アンモニウムヒドロキシド)(28wt%)(2.3g、65mmol)、aliquat 336(0.3g、0.65mmol)の混合溶液に、t-ブチルメチルエーテル/ジエチルエーテル(1:1)(80ml)に溶解した3-クロロ-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(5a)(1.4g、6.50mmol)を0℃で徐々に滴加した後、同じ温度でNaOCl(次亜塩素酸ナトリウム)水溶液(10wt%)を徐々に滴下して常温で4時間反応してから、エチルアセテートで抽出した後、有機層を飽和塩水で洗浄、分離、乾燥(硫酸マグネシウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液:ヘキサン/エチルアセテート、5/1)で分離し、白色の固体化合物である1-アミノ-3-クロロ-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(6a)を1.1g(4.56mmol、70%収率)得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.53(br s、1H)、7.59(d、J = 8.4Hz、2H)、7.37(t、J = 7.8Hz、2H)、7.16(t、J = 7.5Hz、1H)、6.91(d、J = 2.7Hz、1H)、6.08(d、J = 3.0Hz、1H)、5.91(s、2H)。

#### 【0151】

段階5-2: 1-アミノ-3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(6b)の製造

3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(5b)(3.9g、0.

50

02mol)を用いて、6aの製造と同一の方法で白色の固体化合物である1-アミノ-3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(6b)を1.7g(6.78mmol、63%収率)得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.03(br s、1H)、7.68(d、J=12Hz、1H)、7.36(s、2H)、6.98(d、J=2.7Hz、1H)、6.90-6.94(m、1H)、6.54(s、2H)、6.12(d、J=3.0Hz、1H)。

#### 【0152】

段階6-1-1: tert-ブチル(S)-2-((3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(7a)の製造

1-アミノ-3-クロロ-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(6a)(150mg、0.64mmol)とN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン(192mg、0.89mmol)、EDC・HCl(171mg、0.89mmol)を無水THF(1ml)に溶解して常温で20時間反応する。反応混合物をエチルアセテートで抽出した後、有機層を飽和塩水で洗浄、分離、乾燥(硫酸マグネシウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、5/1)で分離し、白色の固体化合物であるtert-ブチル(S)-2-((3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(7a)を193mg(0.45mmol、70%収率)得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 10.61(br s、1H)、8.32(br s、1H)、7.57(d、J=7.8Hz、2H)、7.34(t、J=7.8Hz、2H)、7.01-7.15(m、2H)、6.20(s、1H)、4.30-4.56(m、1H)、3.30-3.70(m、2H)、2.14-2.44(m、2H)、1.82-2.08(m、2H)、1.49(s、9H)。

#### 【0153】

段階6-1-2: tert-ブチル(S)-2-((3-クロロ-2-((3-フルオロフェニル)カルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(7b)の製造

1-アミノ-3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(6b)(0.7g、2.76mmol)を用いて、7aの製造と同一の方法でtert-ブチル(S)-2-((3-クロロ-2-((3-フルオロフェニル)カルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(7b)を定量的に得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 10.61(br s、1H)、8.38(br s、1H)、7.64(br s、1H)、7.23-7.31(m、2H)、7.13(br s、1H)、6.99(br s、1H)、6.79-6.85(m、1H)、6.21(s、1H)、4.50(br s、1H)、3.51(br s、1H)、3.42(br s、1H)、1.84-2.39(m、4H)、1.50(s、9H)。

#### 【0154】

段階6-2-1: tert-ブチル(S)-(1-((3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(7a')の製造

1-アミノ-3-クロロ-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(6a)(2.3g、9.76mmol)とN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アニリン(2.6g、13.66mmol)を用いて、7aの製造と同一の方法で白色の固体化合物であるtert-ブチル(S)-(1-((3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(7a')を3.5g(8.56mmol、88%収率)得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 10.25(s、1H)、8.37(s、1H)、7.56(d、J=8.1Hz、2H)、7.34(t、J=7.8Hz、2H)、7.14(t、J=7.5Hz、1H)、7.03(d、J=2.7Hz、1H)、6.21(d、J=2.7Hz、1H)、5.06(d、J=7.2Hz、1H)、4.40(br s、1H)、1.47(s、9H)、1.44(d、J=7.5Hz、3H)。

#### 【0155】

段階6-2-2: tert-ブチル(S)-(1-((3-クロロ-2-((3-フルオロフェニル)カルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(7b')の製造

1-アミノ-3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(6b)

50

(3.1g、12.26mmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン(3.3g、17.16mmol)を用いて、7aの製造と同一の方法で白色の固体化合物であるtert-ブチル(S)-[1-((3-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)カルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(7b')を定量的に得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.16(s, 1H)、8.42(s, 1H)、7.61(d, J = 11.1Hz, 1H)、7.24-7.31(m, 2H)、7.14-7.11(m, 1H)、7.02(d, J = 3.3Hz, 1H)、6.86-6.80(m, 1H)、6.22(d, J = 3.3Hz, 1H)、5.00(d, J = 7.8Hz, 1H) 4.35-4.42(m, 1H)、1.48(s, 9H)、1.44(d, J = 7.2Hz, 3H)。

#### 【0156】

段階7-1-1: tert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(8a)の製造 10

トリフェニルホスフィン(303mg、1.16mmol)をジクロロメタン(1ml)に溶解してBr<sub>2</sub>(184mg、1.16mmol)を0℃で徐々に滴加した後、常温で10分間攪拌する。tert-ブチル(S)-2-((3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(7a)(250mg、0.58mmol)をジクロロメタン(1ml)に溶解して0℃で徐々に滴加した後、トリエチルアミン(146mg、1.44mmol)を同じ温度で滴加する。反応混合物を0℃で10分間攪拌し、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を飽和塩水で洗浄、分離、乾燥(硫酸マグネシウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、5/1)で分離し、白色の固体化合物であるtert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(8a)を82mg(0.20mmol、34%収率)得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29-7.36(m, 2H)、7.05-7.13(m, 3H)、6.36-6.40(m, 1H)、4.46-4.51(m, 0.5H)、4.36-4.40(m, 0.5H)、3.09-3.41(m, 2H)、2.12-2.25(m, 1H)、1.86-2.00(m, 1H)、1.71-1.79(m, 2H)、1.45(s, 5H)、1.35(s, 4H)。

#### 【0157】

段階7-1-2: tert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(8b)の製造 30

tert-ブチル(S)-2-((3-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)カルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(7b)(100mg、0.22mmol)を用いて、前記8aの製造と同一の方法で白色の固体化合物であるtert-ブチル(S)-2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(8b)を45mg(0.10mmol、47%収率)得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.43-7.57(m, 1H)、7.18-7.37(m, 2H)、6.99-7.13(m, 1H)、6.48(dd, 1H, J = 2.7Hz, J = 12.9Hz)、4.46-4.53(m, 0.5H)、4.41(br s, 0.5H)、3.32-3.70(m, 2H)、1.80-2.11(m, 4H)、1.45(s, 4H)、1.38(s, 5H)。

#### 【0158】

段階7-2-1: tert-ブチル(S)-[1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル)エチル]カルバメート(8a')の製造

tert-ブチル(S)-[1-((3-クロロ-2-(フェニルカルバモイル)-1H-ピロール-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート(7a')(500mg、1.23mmol)を用いて、前記8aの製造と同一の方法で白色の固体化合物であるtert-ブチル(S)-[1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル)エチル]カルバメート(8a')を105mg(0.27mmol、22%収率)得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.48-7.60(m, 3H)、7.39-7.41(m, 1H)、7.28(brs, 2H)、6.50(d, J = 2.1Hz, 1H)、5.09(brs, 1H)、4.48(br s, 1H)、1.42(s, 9H)、1.26(d, J = 6.3Hz, 3H)。

10

20

30

40

50

## 【0159】

段階7-2-2 : tert-ブチル (S) - (1- (5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル) エチル) カルバメート (8b') の製造

tert-ブチル (S) - (1- (3-クロロ-2- (3-フルオロフェニル) カルバモイル) -1H-ピロール-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (7b') (500mg、1.18mmol) を用いて、前記8aの製造と同一の方法で白色の固体化合物であるtert-ブチル (S) - (1- (5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル) エチル) カルバメート (8b') を140mg (0.34mmol、29% 収率) 得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.47-7.58 (m、1H)、7.15-7.30 (m、3H)、7.02-7.09 (m、1H)、6.51 (d、J = 2.1Hz、1H)、4.99-5.10 (m、1H)、4.48 (br s、1H)、1.41 (s、9H)、1.24-1.31 (m、3H)。

## 【0160】

段階8-1-1 : (S) -5-クロロ-3-フェニル-2- (ピロリジン-2-イル) ピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4 (3H) -オン (9a) の製造

tert-ブチル (S) -2- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (8a) (130mg、0.31mmol) をトリフルオロ酢酸 (50wt %のジクロロメタン) (2ml) に0 度溶解し、常温で30分間攪拌する。反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>で0 度中和させ、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を飽和塩水で洗浄、分離、乾燥 (硫酸マグネシウム)、ろ過、減圧濃縮して白色の固体化合物である (S) -5-クロロ-3-フェニル-2- (ピロリジン-2-イル) ピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4 (3H) -オン (9a) を96mg (0.30mmol、97% 収率) 得た。 20

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.47-7.55 (m、3H)、7.26-7.30 (m、3H)、6.49 (d、J = 2.7Hz、1H)、3.81 (t、J = 5.7Hz、1H)、3.12-3.19 (m、1H)、2.74-2.81 (m、1H)、2.02 (br s、1H)、1.77-1.82 (m、2H)、1.61-1.73 (m、2H)。

## 【0161】

段階8-1-2 : (S) -5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) -2- (ピロリジン-2-イル) ピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4 (3H) -オンHCl salt (9b) の製造

tert-ブチル (S) -2- (5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (8b) (40 mg、0.09mmol) にconc.HCl (15wt %のメタノール) (10ml) を0 度加え、常温で一時間の間攪拌する。反応混合物を減圧下で溶媒を除去し、白色の固体化合物である (S) -5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) -2- (ピロリジン-2-イル) ピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4 (3H) -オンヒドロクロリド塩 (9b) を定量的に得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.86 (brs、1H)、9.08 (brs、1H)、7.63-7.69 (m、2H)、7.40-7.54 (m、3H)、6.78 (s、1H)、4.23 (br s、1H)、3.17 (br s、1H)、2.09-2.14 (m、1H)、1.90-1.98 (m、1H)、1.69-1.87 (m、2H)。

## 【0162】

段階8-2-1 : (S) -2- (1-アミノエチル) -5-クロロ-3-フェニルピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4 (3H) -オン (9a') の製造 40

tert-ブチル (S) - (1- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-2-イル) エチル) カルバメート (8a') (105mg、0.27mmol) を用いて、9aの製造と同一の方法で白色の固体化合物である (S) -2- (1-アミノエチル) -5-クロロ-3-フェニルピロ口 [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4 (3H) -オン (9a') を69mg (0.24mmol、88% 収率) 得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.48-7.57 (m、3H)、7.26-7.30 (m、3H)、6.50 (d、J = 2.4Hz、1H)、3.66 (q、J = 6.6Hz、J = 13.2Hz、1H)、1.29 (d、J = 6.6Hz、3H)。

## 【0163】

段階8-2-2 : (S) -2- (1-アミノエチル) -5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) ピロ口 50

## [2,1-f] [1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン(9b')の製造

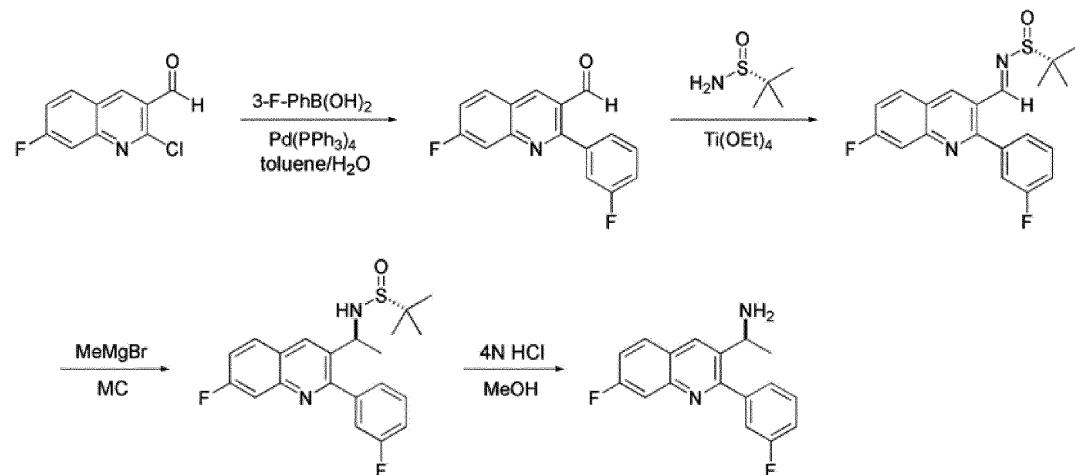
tert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロ口[2,1-f][1,2,4]-トリアジン-2-イル)エチル)カルバメート(8b')(140mg、0.34mmol)を用いて、9aの製造と同一の方法で白色の固体化合物である(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)ピロ口[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン(9b')を103mg(0.33mmol、97%収率)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.48-7.56(m, 1H)、7.22-7.29(m, 2H)、7.02-7.14(m, 2H)、6.50(d, J = 2.7Hz, 1H)、3.76(q, J = 6.3Hz, J = 12.8Hz, 1H)、2.22(br s, 2H)、1.34(d, J = 6.6Hz, 3H)。

## 【0164】

< 製造例16 > (S)-1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エタン-1-アミンの製造

## 【化54】



10

20

## 段階1：7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-カルバルデヒドの製造

2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-カルバルデヒド2.10g(10.0mmol)を用いて、製造例1の段階1と同一の方法で化合物7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-カルバルデヒド2.48g(9.2mmol、92%収率)を淡い黄色の固体で得た。

MS [m/z; (M + 1)<sup>+</sup>] : 270。

## 【0165】

## 段階2：(R,E)-N-((7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造

前記段階1で製造した7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-カルバルデヒド1.0g(3.71mmol、1.0当量)を用いて、製造例12の段階2と同一の方法で化合物(R,E)-N-((7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド1.3g(3.49mmol、94%収率)を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.31(s, 9H)、7.18-7.54(m, 5H)、7.79-7.83(m, 1H)、7.98-8.03(m, 1H)、8.76(s, 1H)、8.91(s, 1H)。

## 【0166】

## 段階3：(R)-N-((S)-1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造

前記段階2で製造した(R,E)-N-((7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド1.3g(3.49mmol)を用いて、製造例12の段階3と同一の方法で(R)-N-((S)-1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド1.30g(3.35mmol、96%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.23(s, 9H)、1.51-1.53(d, J = 10.0, 3H)、3.38-3.

30

40

50

39 (d,  $J = 5.0$ 、1H)、4.92-4.94 (m、1H)、7.17-7.21 (m、1H)、7.29-7.32 (m、1H)、7.38-7.41 (m、2H)、7.49-7.53 (m、1H)、7.78-7.80 (m、1H)、7.85-7.88 (m、1H)、8.35 (s、1H)。

### 【0167】

段階4：(S)-1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エタン-1-アミンの製造

前記段階3で製造した(R)-N-(S)-1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド0.52g (1.34mmol)を用いて、製造例12の段階4と同一の方法で(S)-1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エタン-1-アミン0.37g (1.30mmol、97%収率)を淡い黄色の固体で得た

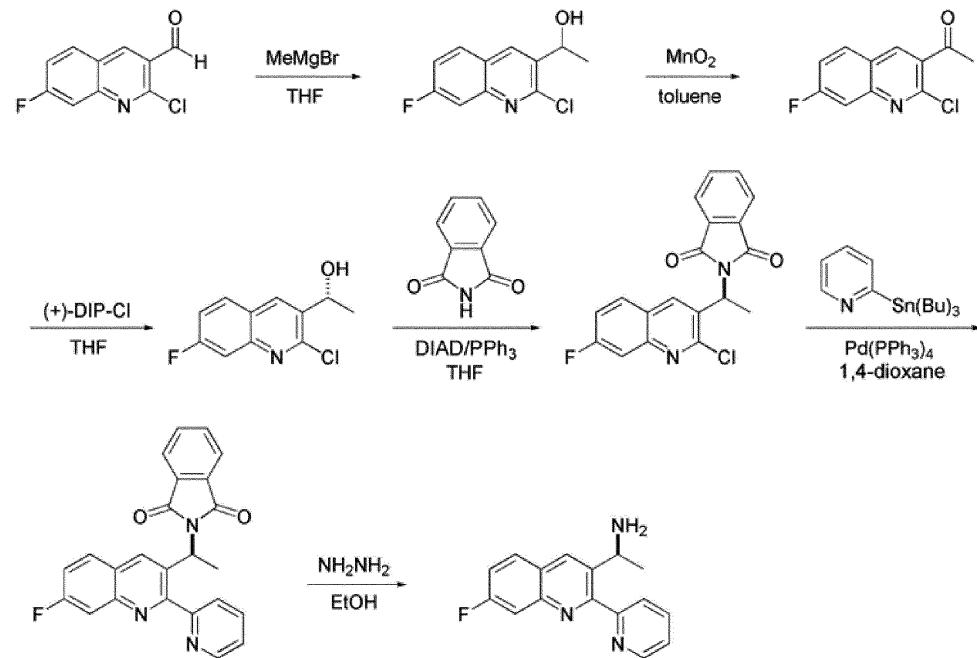
10

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (d,  $J = 9.0$ 、3H)、1.53 (br s, 2H)、4.43 (t,  $J = 6.0$ 、1H)、4.92-4.94 (m、1H)、7.16 (t,  $J = 9.0$ 、1H)、7.309-7.36 (m、3H)、7.42-7.49 (m、1H)、7.73 (d,  $J = 12.0$ 、1H)、7.82-7.87 (m、1H)、8.47 (s、1H)。

### 【0168】

< 製造例17 > (S)-1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エタン-1-アミンの製造

### 【化55】



20

30

### 【0169】

段階1：1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エタン-1-オールの製造

2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-カルバルデヒド2.5g (11.927mmol)を無水THF (30mL)に溶解した後、-78℃で3M MeMgBr (Et<sub>2</sub>O) 溶液4.77mL (14.312mmol)を入れて-78~ -10℃で2時間攪拌した。温度を-20℃に下げてから、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えた後に常温で加熱し、水を加えてエチルアセテートで抽出した後、有機層を分離、乾燥 (硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、3/1) で分離し、化合物1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エタン-1-オール2.4g (10.636mmol、89%収率)を黄色の固体で得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.38 (s、1H)、7.79~7.87 (m、1H)、7.63 (dd,  $J = 9.6$ 、2.2Hz、1H)、7.35 (td,  $J = 8.6$ 、2.4Hz、1H)、5.32~5.41 (m、1H)、2.31 (d,  $J = 2.9$ Hz、1H)、1.61 (d,  $J = 7.1$ Hz、3H)。

### 【0170】

段階2：1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エタン-1-オンの製造

50

前記段階1で製造した1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エタン-1-オール2.4g(10.636mmol)を無水トルエン30mLに溶解し、二酸化マンガン(MnO<sub>2</sub>)9.2g(106.36mmol)を入れて10時間の間還流した後に常温で冷却し、セライトパッドを利用してろ過した後、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、3/1)で分離し、化合物1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エタン-1-オン1.8g(8.049mmol、76%収率)を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.42(s、1H)、7.88~7.95(m、1H)、7.68(dd、J=9.8、2.2Hz、1H)、7.41(td、J=8.4、2.4Hz、1H)、2.79(s、3H)。

#### 【0171】

段階3：(R)-1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エタン-1-オールの製造 10  
B-クロロジイソピノカンフェイルボラン((+)-DIP-Cl)5g(15.588mmol)を無水THF(10mL)に溶解した後に-47℃に冷却し、前記段階2で製造した1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エタン-1-オン1.8g(8.049mmol)を無水THF(20mL)に溶解した溶液を入れて常温で12時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、アセトン1mL、10%のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>1mLを入れて常温で1時間攪拌した。反応混合物にエチルアセテートと水を加えて分離した有機層を、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、4/1)で分離し、化合物(R)-1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エタン-1-オール1.4g(6.204mmol、77%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.39(s、1H)、7.81~7.88(m、1H)、7.65(dd、J=9.9、2.6Hz、1H)、7.36(td、J=8.9、2.8Hz、1H)、5.31~5.41(m、1H)、2.15(d、J=3.8Hz、1H)、1.61(d、J=6.4Hz、3H)。 20

#### 【0172】

段階4：(S)-2-(1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンの製造

前記段階3で製造した(R)-1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エタン-1-オール1.4g(6.204mmol)を無水THF(30mL)に溶解した後、トリフェニルホスフィン(PPh<sub>3</sub>)1.95g(7.445mmol)、フタルイミド(Phthalimide)1.1g(7.445mmol)を入れて0℃に冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)1.47mL(7.445mmol)を入れて常温で15時間攪拌した。反応混合物にエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、4/1)で分離し、化合物(S)-2-(1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン2g(5.637mmol、91%収率)を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.56(s、1H)、7.87~7.94(m、1H)、7.77~7.83(m、2H)、7.68~7.74(m、2H)、7.61(dd、J=9.7、2.2Hz、1H)、7.37(td、J=8.4、2.4Hz、1H)、5.95(q、J=7.1、6.9Hz、1H)、1.97(d、J=7.1Hz、3H)。

#### 【0173】

段階5：(S)-2-(1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンの製造 40

前記段階5で製造した(S)-2-(1-(2-クロロ-7-フルオロキノリン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン1g(2.819mmol)を1,4-ジオキサン(5mL)に溶解した後、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>163mg(0.141mmol)、2-(トリブチルスタンニル)-ピリジン1.25g(3.383mmol)を入れ、アルゴンガス下で100℃で3日間還流した。反応混合物にエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、4/1)で分離し、化合物(S)-2-(1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン500mg(1.258mmol、91%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.69(s、1H)、8.65(d、J=5.0Hz、1H)、7.90~7.97(m、1H)、7.60~7.76(m、7H)、7.28~7.42(m、2H)、6.31(q、J=7.4、7.1Hz、1H) 50

)、1.98 (d, J = 7.5Hz, 3H)。

**【0174】**

段階6：(S)-1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エタン-1-アミンの製造

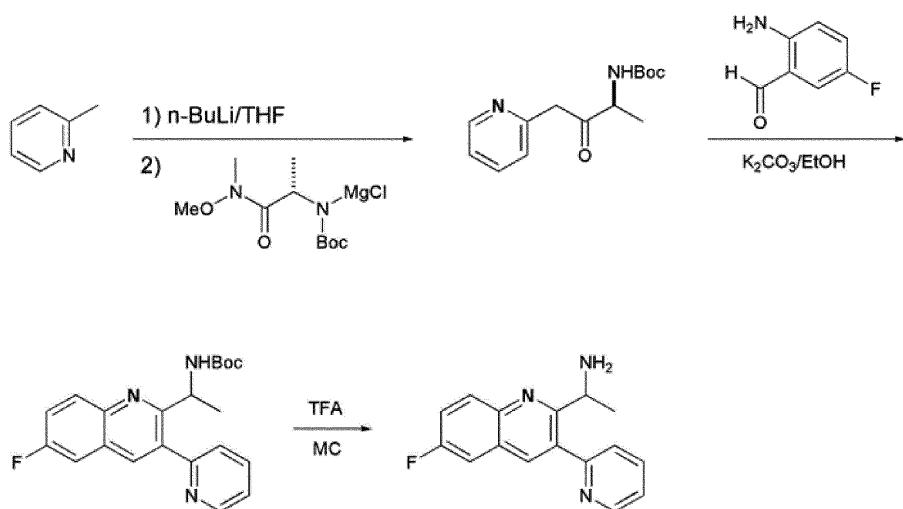
前記段階5で製造した(S)-2-(1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン500mg (1.258mmol)をエタノール(20mL)に溶解し、ヒドラジンヒドレート612μL (12.58mmol)を入れて2時間還流した。反応混合物を常温で冷却した後ろ過し、ろ過液にエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ジクロロメタン/メタノール、20/1 → ジクロロメタン/メタノール、10/1)で分離し、化合物(S)-1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エタン-1-アミン312mg (1.167mmol、93%収率)を黄色の液体で得た。  
10

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.70 (d, J = 4.6Hz, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.82~7.95 (m, 3H)、7.75 (dd, J = 9.7, 2.4Hz, 1H)、7.31~7.41 (m, 2H)、4.63 (q, J = 6.7, 6.7Hz, 1H)、2.01 (br s, 2H)、1.43 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

**【0175】**

< 製造例18 > 1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミンの製造

**【化56】**



**【0176】**

段階1：tert-ブチル(S)-(3-オキソ-4-(ピリジン-2-イル)ブタン-2-イル)カルバメートの製造

tert-ブチル(S)-(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート5g (21.526mmol)を無水THF 40mLに溶解し、-40 でイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム溶液16.6mL (21.526mmol)を入れて-30 で30分間攪拌した後、-40 に冷却した後に2-ピコリン2.6g (27.984mmol)を無水THF (20mL)に溶解し、-40 で2.5M n-BuLi 11mL (27.984mmol)を滴下した後、-20 で1時間攪拌して製造した溶液を滴下し、-20 ~ -10 で3時間攪拌する。反応混合物を-78 に冷却して飽和アンモニウムクロリド水溶液を加え、エチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、4/1)で分離し、化合物tert-ブチル(S)-(3-オキソ-4-(ピリジン-2-イル)ブタン-2-イル)カルバメート5g (18.916mmol、99%収率)を黄色の液体で得た。  
40

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.55 (d, J = 4.0Hz, 1H)、7.66 (td, J = 7.8, 1.8Hz, 1H)、7.16~7.24 (m, 2H)、5.37 (br s, 1H)、4.39~4.49 (m, 1H)、3.95~4.11 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)、1.37 (d, J = 7.2Hz, 3H)。

**【0177】**

10

20

30

40

50

段階2: tert-ブチル(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)カルバメートの製造

前記段階1で製造したtert-ブチル(S)-(3-オキソ-4-(ピリジン-2-イル)ブタン-2-イル)カルバメート254mg(0.916mmol)、2-アミノ-5-フルオロベンズアルデヒド134mg(0.961mmol)、ポタシウムカーボネート( $K_2CO_3$ )398mg(2.883mmol)をエタノール(3mL)に溶解して90℃で2時間攪拌する。反応混合物にエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー( $SiO_2$ 、溶離液:ヘキサン/エチルアセテート、5/1)で分離し、化合物tert-ブチル(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)カルバメート250mg(0.680mmol、71%収率)を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 8.76(d,  $J = 4.5Hz$ , 1H), 8.08~8.15(m, 2H), 7.84(td,  $J = 7.9, 1.9Hz$ , 1H), 7.41~7.60(m, 3H), 7.35(t,  $J = 4.5Hz$ , 1H), 6.34(d,  $J = 7.6Hz$ , 1H), 5.37~5.48(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.33(d,  $J = 6.3Hz$ , 3H)。

### 【0178】

段階3: 1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミンの製造

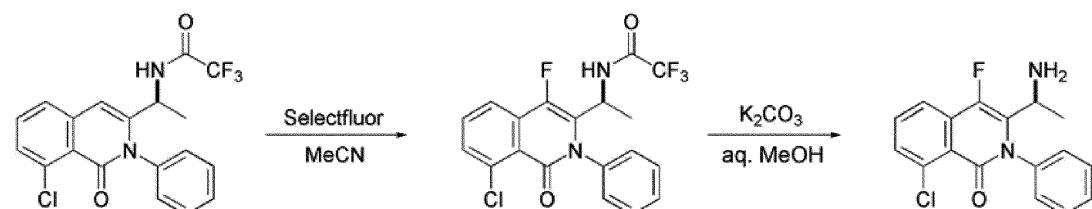
前記段階2で製造したtert-ブチル(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)カルバメート250mg(0.680mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、TFA 1mLを滴下させて常温で3時間攪拌する。反応混合物を減圧ろ過させた後、 $NaHCO_3$ 水溶液を利用して中和させる。ジクロロメタンと水を加えて抽出した有機層を、分離、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー( $SiO_2$ 、溶離液:ジクロロメタン/メタノール、5/1)で分離し、化合物1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミン120mg(0.449mmol、66%収率)を黄色のオイルで得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,  $CDCl_3$ ) 8.75(d,  $J = 4.1Hz$ , 1H), 8.01~8.15(m, 2H), 7.84(td,  $J = 7.8, 1.5Hz$ , 1H), 7.40~7.50(m, 3H), 7.33~7.39(m, 1H), 4.49(br s, 1H), 2.11(br s, 2H), 1.39(d,  $J = 5.6Hz$ , 3H)。

### 【0179】

< 製造例19 > (S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-4-フルオロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンの製造

### 【化57】



### 【0180】

段階1: (S)-N-(1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの製造

製造例10の段階6で得た化合物(S)-N-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド1.97g(5.0mmol、1当量)、Selectfluor(1.5当量)、無水 $CH_3CN$ (30mL)反応混合物を12時間の間還流して常温で冷却した後、水とエチルアセテートを加えて抽出した有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、分離、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー( $SiO_2$ 、溶離液:ヘキサン/エチルアセテート、10/1 → ヘキサン/エチルアセテート、3/1)で分離し、化合物(S)-N-(1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド1.61g(3.9mmol、78%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,  $CDCl_3$ ) 10.99(br d,  $J = 5.4Hz$ , 1H), 7.77~7.85(m, 2H), 7.

10

20

30

40

50

64-7.71 (m, 1H)、7.50-7.61 (m, 3H)、7.42-7.46 (m, 2H)、4.17-4.24 (m, 1H)、1.47 (d, J = 7.1Hz, 3H)。

### 【0181】

段階2：(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-4-フルオロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンの製造

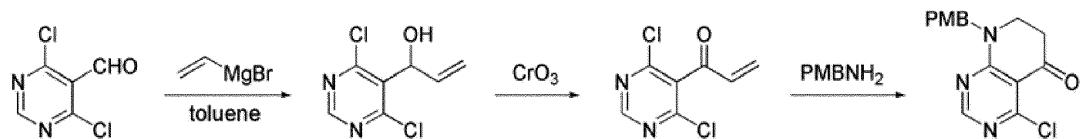
前記段階1で得た化合物(S)-N-(1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド1.65g (4.0mmol)を用いて、製造例10の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-4-フルオロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン1.20g (3.8mmol, 95%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.74 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.64 (t, J = 7.9Hz, 1H)、7.54-7.60 (m, 3H)、7.47-7.53 (m, 1H)、7.32-7.35 (m, 1H)、7.22-7.25 (m, 1H)、3.57-3.64 (m, 1H)、1.85 (br s, 2H)、1.46 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

### 【0182】

< 製造例20 > 4-クロロ-8-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンの製造

### 【化58】



### 【0183】

段階1：1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)プロペン-2-エン-1-オールの製造

4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒド200mg (2.8mmol)、無水トルエン15mLを溶解し、-20℃でビニルマグネシウムクロリド(1.6Mn THF)2.1mL (1.2当量)を徐々に滴下して1時間の間攪拌した後、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)を加えた。エチルアセテートで抽出して有機層を飽和塩水で洗浄し、分離、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1)で分離し、化合物1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)プロパン-2-エン-1-オール475mg (2.3mmol, 82%収率)を黄色のオイルで得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (s, 1H)、6.23-6.12 (m, 1H)、5.90 (s, -OH)、5.43-5.34 (m, 2H)。

### 【0184】

段階2：1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)プロパン-2-エン-1-オールの製造

前記段階1で製造した1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)プロパン-2-エン-1-オール394mg (1.9mmol)を用いて、製造例1の段階3と同一の製造方法で化合物1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)プロパン-2-エン-1-オーン323mg (1.57mmol, 83%)を無色のオイルで得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.87 (s, 1H)、6.69-6.59 (m, 1H)、6.31 (d, J = 10.6Hz, 1H)、6.08 (d, J = 17.9Hz, 1H)。

### 【0185】

段階3：4-クロロ-8-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オーンの製造

前記段階2で製造した1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)プロパン-2-エン-1-オーン300mg (1.48mmol)、DIPEA (1.1当量)、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL)反応混合物に、0℃で4-メトキシベンジルアミン(1.1当量)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL)に溶解した溶液を徐々に加え、常温で加熱して1時間の間攪拌した後、1N HCl (5mL)を加えてエチルアセテートで抽出し、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、分離、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、2/1)で分離し、化合物4-クロロ-8-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジ

10

20

30

40

50

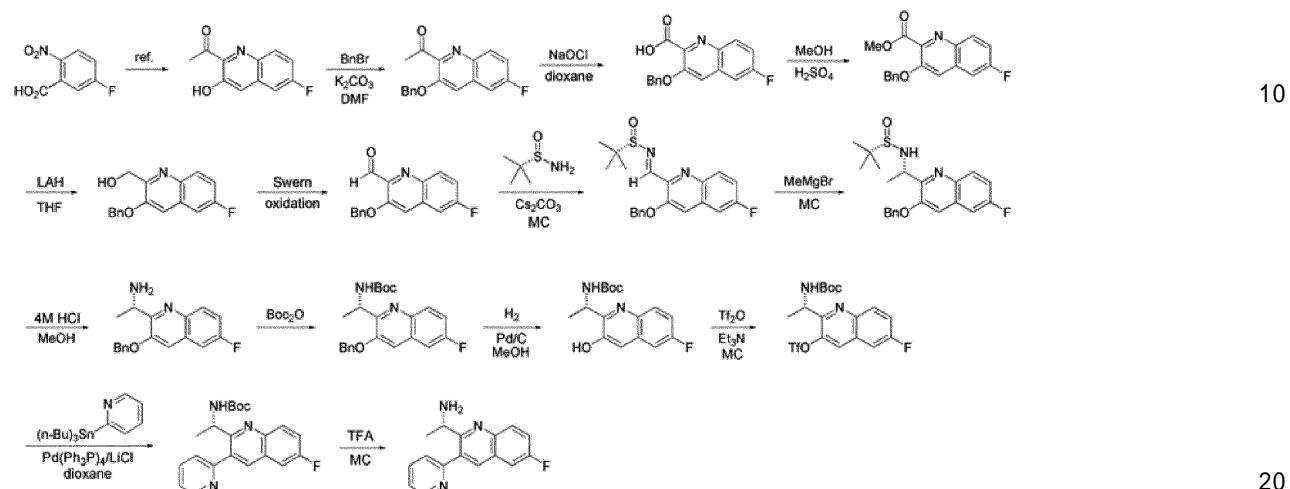
ン-5(6H)-オン413mg(1.36mmol、92%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.40(s、1H)、7.22(d、J=8.5Hz、2H)、6.87(d、J=8.5Hz、2H)、4.92(s、2H)、3.80(s、3H)、3.56(m、2H)、2.96(m、2H)。

### 【0186】

< 製造例21 > (S)-1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミンの製造

### 【化59】



### 【0187】

段階1：1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エタン-1-オンの製造

1-(6-フルオロ-3-ヒドロキシキノリン-2-イル)エタン-1-オン [参考文献：WO 2010-151740] 20.52g(100.0mmol)、BnBr(1.1当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3当量)を無水DMF(150mL)に入れ、常温で6時間攪拌した後に減圧下で反応溶媒を除去し、水を加えてエチルアセテートで抽出した。有機層を分離して飽和塩水で洗浄した後、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1->ヘキサン/エチルアセテート、3/1)で分離し、化合物1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エタン-1-オン29.53g(100.0mmol、100%収率)を薄い茶色のオイルで得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.00-8.10(m、1H)、7.28-7.57(m、8H)、5.26(s、2H)、2.76(s、3H)。

### 【0188】

段階2：3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボン酸の製造

前記段階1で製造した1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エタン-1-オン28.06g(95.0mmol)をジオキサン(dioxane)/H<sub>2</sub>O(4/1、300mL)に溶解した後、NaOCl水溶液(12%、5当量)を常温で30分間徐々に加えて5時間さらに攪拌した後、飽和2N HCl溶液で反応混合物をpH=4程度に滴定してエチルアセテートで抽出した。有機層を分離して飽和塩水で洗浄した後、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、1/1->エチルアセテート)で分離し、化合物3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボン酸27.96g(94.1mmol、99%収率)を淡い黄色のオイルで得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.05-8.12(m、1H)、7.67(s、1H)、7.28-7.60(m、7H)、5.37(s、2H)。

### 【0189】

段階3：メチル3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレートの製造

前記段階2で製造した3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボン酸26.76g(90.0mmol)、無水MeOH(200mL)、CH(OMe)<sub>3</sub>(50mL)、濃い硫酸(2mL)を入れて45度12時間の間加熱した後、常温で冷却して冷たい飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に徐々に加えてエチルアセテートで抽出した。有機層を分離して飽和塩水で洗浄した後、有機層を分離、乾燥(

10

20

30

40

50

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1 → ヘキサン/エチルアセテート、3/1) で分離し、化合物メチル3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート27.46g (88.2mmol、98% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.07-8.14 (m, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.28-7.49 (m, 7H)、5.28 (s, 2H)、4.04 (s, 3H)。

### 【0190】

段階4：(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)メタノールの製造

前記段階3で製造したメチル3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート14.17g (50.0mmol) を無水THF (200mL) に溶解して反応混合物を0 に冷却し、 $\text{LiAlH}_4$  (1当量) を10分間徐々に加えて1時間さらに攪拌した後、反応混合物を常温で加熱して5時間の間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (200mL) を加え、蒸留水 (10mL) を徐々に加えて残っている $\text{LiAlH}_4$ を破壊し、1時間の間攪拌した後に無水 $\text{MgSO}_4$ を加え、乾燥、ろ過、濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1 → ヘキサン/エチルアセテート、1/1) で分離し、化合物(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)メタノール 12.04g (42.5mmol、85% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.97-8.05 (m, 1H)、7.27-7.46 (m, 8H)、5.22 (s, 2H)、4.93 (d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 2H)、4.54 (t,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H, OH)。

### 【0191】

段階5：3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルバルデヒドの製造

前記段階4で製造した(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)メタノール12.00g (42.4mmol) 用いてスワーン (Swern) 酸化反応を行い、化合物3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルバルデヒド11.91g (42.3mmol、100% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.53 (s, 1H)、8.20 (m, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.25-7.58 (m, 7H)、5.32 (s, 2H)。

### 【0192】

段階6：(S)-(E)-((3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造

前記段階5で製造した3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルバルデヒド5.63g (20.00mmol)、(S)-(E)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (1.1当量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.2当量) を無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30mL) に溶解し、常温で12時間の間攪拌した後にろ過、濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、7/1 → ヘキサン/エチルアセテート、3/1) で分離し、化合物(S)-(E)-((3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド7.30g (18.99mmol、95% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.22 (s, 1H)、8.14-8.20 (m, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.28-7.50 (m, 7H)、5.30 (s, 2H)、1.28 (s, 9H)。

### 【0193】

段階7：(S)-N-((S)-1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造

前記段階6で製造した(S)-(E)-((3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド3.85g (10.00mmol) を無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) に溶解して-78 に冷却した後、 $\text{MeMgBr}$  (3Mジエチルエーテル溶液、3当量) を徐々に10分間滴下した。2時間後に反応混合物を徐々に-20 に加熱した後に1時間の間攪拌し、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (50mL) を加えて常温で加熱した。エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、3/1 → ヘキサン/エチルアセテート、1/2) で分離し、化合物(S)-N-((S)-1-(3-(ベ

10

20

30

40

50

ンジルオキシ) -6-フルオロキノリン-2-イル)エチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド3.00g(7.40mmol、74%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.97-8.01(m, 1H)、7.45-7.52(m, 4H)、7.38-7.44(m, 2H)、7.28-7.33(m, 2H)、5.60(d, J = 6.5Hz, 1H)、5.24(s, 2H)、5.08-5.13(m, 1H)、1.53(d, J = 6.7Hz, 3H)、1.32(s, 9H)。

#### 【0194】

段階8：(S)-1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エタン)-1-アミンの製造

前記段階7で製造した(S)-N-(S)-1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド2.81g(7.02mmol)を無水MeOH(10mL)に溶解して4M HCl(ジオキサン溶液)を常温で加え、1時間の間攪拌した後に減圧下で溶媒を除去して得た混合物に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を徐々に加え、エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1/20 -> MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1/10)で分離し、化合物(S)-1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エタン)-1-アミン2.00g(6.75mmol、96%収率)を淡い白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.96-8.02(m, 1H)、7.25-7.50(m, 8H)、5.21(s, 2H)、4.60-4.70(m, 1H)、2.04(br s, 2H)、1.47(d, J = 6.6Hz, 3H)。

#### 【0195】

段階9: tert-ブチル(S)-1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エチル)カルバメートの製造

前記段階8で製造した(S)-1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エタン)-1-アミン1.90g(6.41mmol)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)に溶解して常温でBoc<sub>2</sub>O(1.3当量)を加え、2時間の間攪拌した後に減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液: ヘキサン/エチルアセテート、10/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、3/1)で分離し、化合物tert-ブチル(S)-1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エチル)カルバメート2.52g(6.36mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.00-8.04(m, 1H)、7.30-7.52(m, 8H)、6.44(br d, J = 7.6Hz, 1H)、5.38-5.45(m, 1H)、5.20-5.27(m, 2H)、1.47-1.56(m, 12H)。

#### 【0196】

段階10: tert-ブチル(S)-(1-(6-フルオロ-3-ヒドロキシキノリン-2-イル)エチル)カルバメートの製造

前記段階9で製造したtert-ブチル(S)-1-(3-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-イル)エチル)カルバメート1.98g(4.99mmol)をMeOH(20mL)に溶解し、10%のPd/C 200mgを入れた後に常温で1気圧H<sub>2</sub>で1時間の間水素化反応を行い、セライトイパッドでろ過、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液: ヘキサン/エチルアセテート、3/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、1/1)で分離し、化合物tert-ブチル(S)-(1-(6-フルオロ-3-ヒドロキシキノリン-2-イル)エチル)カルバメート1.53g(4.99mmol、100%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.47(br s, 1H)、7.87-7.90(m, 1H)、7.18-7.23(m, 1H)、7.00-7.04(m, 1H)、6.84-6.89(m, 1H)、5.52(br s, 1H)、5.29-5.36(m, 1H)、1.62(d, J = 6.8Hz, 3H)、1.53(s, 9H)。

#### 【0197】

段階11: (S)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-6-フルオロキノリン-3-イルトリフルオロメタンスルホネートの製造

前記段階10で製造したtert-ブチル(S)-(1-(6-フルオロ-3-ヒドロキシキノリン-2-イル)エチル)カルバメート1.50g(4.90mmol)、無水Et<sub>3</sub>N(3当量)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)に溶解し、0℃でTf<sub>2</sub>O(1.2当量)を徐々に5分間滴下させて2時間の間攪拌した。減圧下で溶媒を除去して水を加えた後、エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水

10

20

30

40

50

で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1 → ヘキサン/エチルアセテート、5/1) で分離し、化合物 (S)-2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-6-フルオロキノリン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート2.15g (4.90mmol、100%収率) を無色のオイルで得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.11-8.17 (m, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.53-7.62 (m, 1H)、7.47-7.52 (m, 1H)、7.98 (br s, 1H)、5.30-5.40 (m, 1H)、1.54 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ 、3H)、1.48 (s, 9H)。

#### 【0198】

段階12 : tert-ブチル (S)-{(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)カルバメート}の製造 10

前記段階11で製造した (S)-2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-6-フルオロキノリン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート438mg (1.00mmol)、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン (2.0当量)、 $\text{LiCl}$  (3当量)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (0.1当量)、無水ジオキサン (13mL) をアルゴンガス下で24時間の間100℃で加熱し、常温で冷却してセライトパッドでろ過し、水を加えた後にエチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1 → ヘキサン/エチルアセテート、3/1) で分離し、化合物 tert-ブチル (S)-{(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)カルバメート}286mg (0.78mmol、78%収率) 20 を淡い黄色の固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.76 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ 、1H)、8.08-8.15 (m, 2H)、7.84 (td,  $J = 7.9, 1.9\text{Hz}$ 、1H)、7.41-7.60 (m, 3H)、7.35 (t,  $J = 4.5\text{Hz}$ 、1H)、6.34 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ 、1H)、5.37-5.48 (m, 1H)、1.45 (s, 9H)、1.33 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ 、3H)。

#### 【0199】

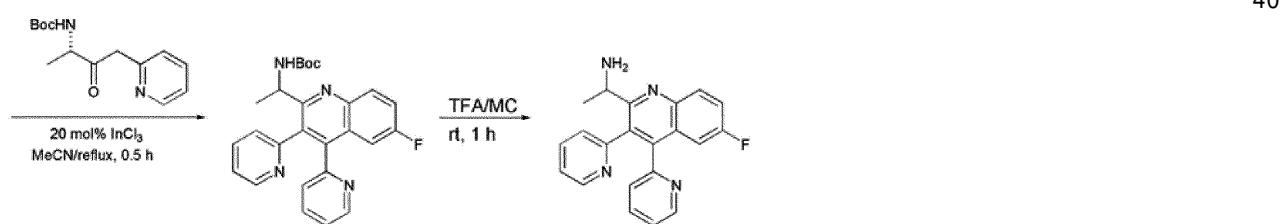
段階13 : (S)-1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミンの製造

前記段階12で製造した tert-ブチル (S)-{(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)カルバメート}を用いて、製造例18の段階3と同一の方法で (S)-1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミンを得た。 30

#### 【0200】

< 製造例22 > 1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミンの製造

#### 【化60】



#### 【0201】

段階1 : (5-フルオロ-2-ニトロフェニル)(ピリジン-2-イル)メタノールの製造

2-ブロモピリジン1.90g (12.0mmol) を無水THF (20mL) に溶解して0℃に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム混合溶液 (isopropylmagnesium chloride li 50

thium chloride complex solution) (1.3M THF溶液、1.2当量) を徐々に5分間滴下して1時間さらに攪拌した後、3-フルオロ-6-ニトロベンズアルデヒド1.69g (10.0mmol) を無水THF (10mL) に溶解し、徐々に10分間滴下させて1時間の間攪拌し、常温で加熱して2時間さらに攪拌した後に飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (20mL) を加えた。エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、5/1) で分離し、化合物 (5-フルオロ-2-ニトロフェニル) (ピリジン-2-イル) メタノール1.61g (6.5mmol、65% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.56-8.60 (m、1H)、8.01-8.06 (m、1H)、7.65-7.72 (m、1H)、7.32-7.41 (m、2H)、7.23-7.30 (m、1H)、7.05-7.13 (m、1H)、6.51 (s、1H)、5.44 (br s、1H)。

#### 【0202】

段階2：(5-フルオロ-2-ニトロフェニル) (ピリジン-2-イル) メタノンの製造

前記段階1で製造した (5-フルオロ-2-ニトロフェニル) (ピリジン-2-イル) メタノール1.50g (6.04mmol) を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30mL) に溶解し、MnO<sub>2</sub> (6当量) を加えて常温で5時間の間攪拌した後、セライト (Celite) パッドでろ過、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、4/1) で分離し、化合物 (5-フルオロ-2-ニトロフェニル) (ピリジン-2-イル) メタノン1.48g (6.01mmol、100% 収率) を薄い茶色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.49-8.52 (m、1H)、8.22-8.29 (m、2H)、7.88-7.96 (m、1H)、7.43-7.48 (m、1H)、7.23-7.36 (m、2H)。

#### 【0203】

段階3：(2-アミノ-5-フルオロフェニル) (ピリジン-2-イル) メタノンの製造

前記段階2で製造した (5-フルオロ-2-ニトロフェニル) (ピリジン-2-イル) メタノン1.40g (5.69mmol) 、Fe (5当量) をEtOH/H<sub>2</sub>O (4/1、30mL) に溶解し、濃いHCl 2~3滴を入れて85℃で30分間加熱した後、常温に冷却してセライトパッドでろ過した。エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、4/1) で分離し、化合物 (2-アミノ-5-フルオロフェニル) (ピリジン-2-イル) メタノン1.23g (5.69mmol、100% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.71 (d, J = 4.7Hz、1H)、7.92-7.80 (m、2H)、7.52-7.43 (m、2H)、7.12-7.05 (m、1H)、6.66-6.72 (m、1H)、6.13 (br s、2H)。

#### 【0204】

段階4：tert-ブチル (1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル) カルバメートの製造

前記段階3で製造した (2-アミノ-5-フルオロフェニル) (ピリジン-2-イル) メタノン1.08g (5.0mmol) 、tert-ブチル (S)-3-オキソ-4-(ピリジン-2-イル) カルバメート (1.0当量) 、LiCl<sub>3</sub> (0.2当量) を無水CH<sub>3</sub>CN (10mL) に入れて80℃で15分間加熱した後、常温に冷却してセライトパッドでろ過した。エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、3/1) で分離し、化合物tert-ブチル (1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル) カルバメート2.22g (4.99mmol、100% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.60-8.67 (m、2H)、8.15-8.21 (m、1H)、7.45-7.55 (m、3H)、7.10-7.21 (m、3H)、7.05 (br t, J = 6.8Hz、2H)、6.35 (br s、1H)、5.03 (br s、1H)、1.44 (s、9H)。

#### 【0205】

10

20

30

40

50

段階5：1- ( 6- フルオロ-3,4-ジ ( ピリジン-2-イル ) キノリン-2-イル ) エタン-1-アミンの製造

前記段階4で製造したtert-ブチル ( 1- ( 6- フルオロ-3,4-ジ ( ピリジン-2-イル ) キノリン-2-イル ) エチル ) カルバメート133mg ( 0.3mmol ) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 10mL ) に溶解してTFA ( 1.0mL )を入れ、常温で1時間の間攪拌した後に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 ( 25mL ) を加え、エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 ( Na<sub>2</sub>S<sub>0</sub><sub>4</sub> ) 、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、溶離液 : MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2、1/20 -> MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/10 ) で分離し、化合物1- ( 6- フルオロ-3,4-ジ ( ピリジン-2-イル ) キノリン-2-イル ) エタン-1-アミン117mg ( 0.3mmol、100% 収率 ) を白色の固体で得た。

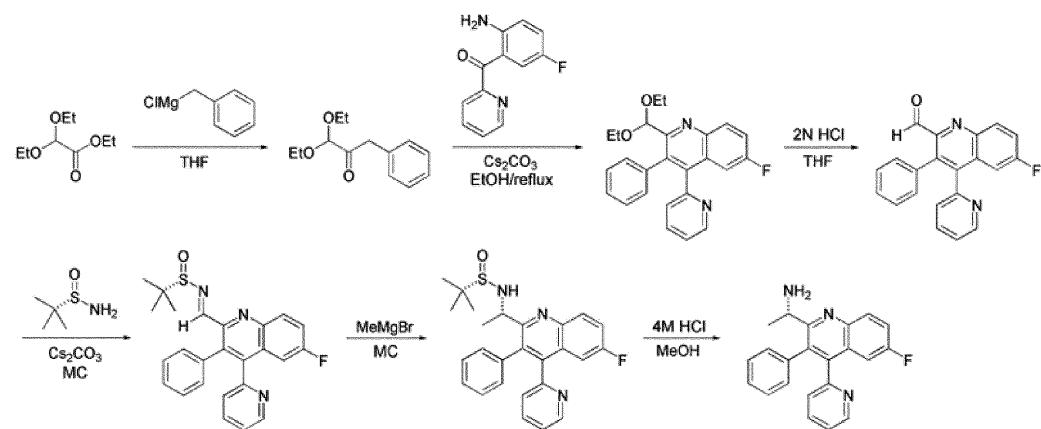
10

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz、 CDCl<sub>3</sub> ) 8.66 ( dd、 J = 12.0、 4.1Hz、 2H ) 、 8.11 ( dd、 J = 9.0、 5.5Hz、 1H ) 、 7.61-7.46 ( m、 3H ) 、 7.24-7.16 ( m、 3H ) 、 7.04-6.95 ( m、 2H ) 、 4.78 ( br s、 1H ) 、 2.54 ( br s、 2H ) 、 1.51 ( d、 J = 6.1Hz、 3H ) 。

### 【 0 2 0 6 】

< 製造例23 > ( S ) -1- ( 6- フルオロ-3-フェニル-4- ( ピリジン-2-イル ) キノリン-2-イル ) エタン-1-アミンの製造

### 【 化 6 1 】



20

### 【 0 2 0 7 】

30

段階1：1,1-ジエトキシ-3-フェニルプロパン-2-オンの製造

エチルジエトキシアセテート5.29g ( 30.0mmol ) を無水THF ( 50mL ) に溶解し、-78℃で冷却した後にPhMgCl ( 2M THF溶液、1.5当量 ) を徐々に5分間滴下させ、2時間後に冷却を止めて12時間の間さらに攪拌した。反応混合物を氷水で冷却しながら飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 ( 50mL ) を徐々に加えた後、エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、溶離液 : ヘキサン/エチルアセテート、20/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、5/1 ) で分離し、化合物1,1-ジエトキシ-3-フェニルプロパン-2-オン6.21g ( 27.9mmol、93% 収率 ) を無色のオイルで得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz、 CDCl<sub>3</sub> ) 7.18-7.35 ( m、 5H ) 、 4.63 ( s、 1H ) 、 3.89 ( s、 2H ) 、 3.63-3.71 ( m、 2H ) 、 3.47-3.61 ( m、 2H ) 、 1.19-1.27 ( m、 6H ) 。

40

### 【 0 2 0 8 】

段階2：2- ( ジエトキシメチル ) -6-フルオロ-3-フェニル-4- ( ピリジン-2-イル ) キノリンの製造

前記段階1で製造した1,1-ジエトキシ-3-フェニルプロパン-2-オン3.33g ( 15.0mmol ) 、( 2-アミノ-5-フルオロフェニル ) ( ピリジン-2-イル ) メタノン1.62g ( 7.49mmol ) 、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 30.0mmol ) にEtOH ( 40mL ) を入れて12時間の間還流し、反応混合物を常温に冷却して水を加えた後、エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、溶離液 : ヘキサン/エチルアセテート、10/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、3/1 ) で分離し、化合物2- ( ジエトキシメチル ) -6-フルオロ-3-フェニル-4- ( ピリジン-2-イル ) キノリン1.62g ( 7.49mmol、93% 収率 ) を白色の固体で得た。

50

)で分離し、化合物2-(ジエトキシメチル)-6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン3.02g(7.50mmol、100%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.64-8.67(m, 1H)、8.32-8.38(m, 1H)、7.44-7.54(m, 2H)、7.14-7.26(m, 6H)、7.03-7.08(m, 1H)、6.93-6.97(m, 1H)、5.37(s, 1H)、3.55-3.80(m, 2H)、3.39-3.46(m, 2H)、1.17(t, J = 7.0Hz, 6H)。

#### 【0209】

段階3: 6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-カルバルデヒドの製造

前記段階2で製造した2-(ジエトキシメチル)-6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン2.01g(4.99mmol)をTHF(20mL)に溶解し、2N HCl水溶液(20mL)を入れて常温で3時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を徐々に加え、エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1 → ヘキサン/エチルアセテート、3/1)で分離し、化合物6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-カルバルデヒド1.64g(4.99mmol、100%収率)を淡い黄色の固体で得た。  
10

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.14(s, 1H)、8.69-8.72(m, 1H)、8.38-8.44(m, 1H)、7.53-7.64(m, 2H)、7.11-7.27(m, 7H)、6.96-7.00(m, 1H)。

#### 【0210】

段階4: (S,E)-N-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造  
20

前記段階3で製造した6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-カルバルデヒド328mg(1.0mmol)を用いて、製造例21の段階6と同一の方法で反応させた後、カラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、4/1 → ヘキサン/エチルアセテート、1/1)で分離し、化合物(S,E)-N-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド418mg(0.97mmol、97%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.70-8.72(m, 2H)、8.38-8.40(m, 1H)、7.56-7.58(m, 2H)、6.95-7.28(m, 8H)、1.18(s, 9H)。

#### 【0211】

段階5: (S)-N-(S)-1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造  
30

前記段階4で製造した(S,E)-N-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド388mg(0.90mmol)を用いて、製造例21の段階7と同一の方法で反応させた後、カラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エチルアセテート、4/1 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エチルアセテート、1/1)で分離し、化合物(S)-N-(S)-1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド306mg(0.68mmol、76%収率)を淡い白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.62-8.67(m, 1H)、8.08-8.15(m, 1H)、7.35-7.56(m, 4H)、7.11-7.25(m, 3H)、7.01-7.07(m, 1H)、6.90-7.00(m, 2H)、5.61-5.92(m, 1H)、4.66-4.80(m, 1H)、1.29(s, 9H)、1.20(d, J = 6.6Hz, 3H)。

#### 【0212】

段階6: (S)-1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミンの製造

前記段階5で製造した(S)-N-(S)-1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド224mg(0.5mmol)を用いて、製造例21の段階8と同一の方法で反応させた後、カラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、1/20 → MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、1/10)で分離し、化合物(S)-1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミン1  
40  
50

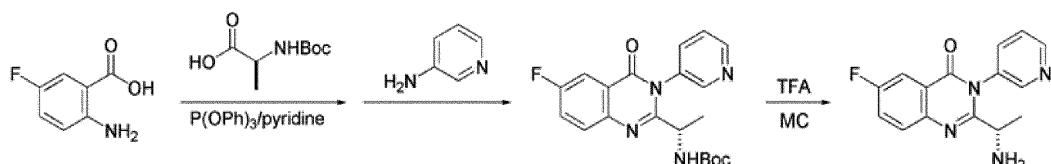
63mg (0.47mmol、95% 収率) を黄色のオイルで得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.62-8.67 (m、1H)、8.10-8.17 (m、1H)、7.41-7.55 (m、2H)、6.91-7.32 (m、8H)、4.40-4.50 (m、1H)、3.50 (br s、2H)、1.23-1.30 (m、3H)。

### 【0213】

< 製造例24 > (S)-2-(1-アミノエチル)-6-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

### 【化62】



10

### 【0214】

段階1: tert-ブチル (S)-[1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル]カルバメートの製造

2-アミノ-5-フルオロ安息香酸と3-アミノピリジンを用いて、製造例1の段階2と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.79 (t、J = 3.2Hz、2H)、7.92-7.72 (m、2H)、7.60-7.48 (m、2H)、5.46 (d、J = 8.3Hz、2H)、4.45-4.37 (m、1H)、1.41 (m、9H)、1.28 (t、J = 6.8Hz、3H)。

20

### 【0215】

段階2: (S)-2-(1-アミノエチル)-6-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

前記段階1で製造した化合物を、製造例1の段階3と同一の反応を介して得た。

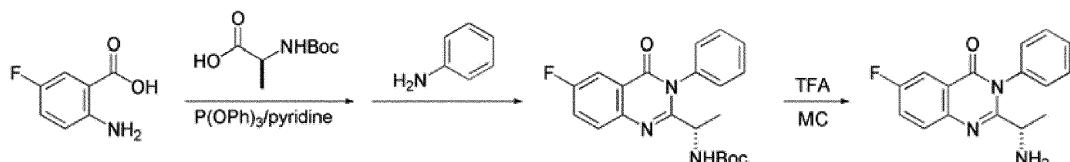
<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.79 (d、J = 4.0Hz、1H)、7.90 (d、J = 8.1Hz、1H)、7.74 (d、J = 6.5Hz、1H)、7.53 (d、J = 7.7Hz、2H)、7.31-7.11 (m、2H)、3.80-3.73 (m、1H)、2.80 (s、2H)、1.32 (dd、J = 21、6.3Hz、3H)。

### 【0216】

< 製造例25 > (S)-2-(1-アミノエチル)-6-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オンの製造

30

### 【化63】



段階1: tert-ブチル (S)-[1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル]カルバメートの製造

40

2-アミノ-5-フルオロ安息香酸とアニリンを用いて、製造例1の段階2と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.88 (d、J = 8.0Hz、1H)、7.70-7.74 (m、1H)、7.60-7.39 (m、3H)、7.28 (d、J = 6.8Hz、1H)、5.66 (d、J = 6.7Hz、1H)、4.54 (t、J = 6.3Hz、1H)、1.41 (s、9H)、1.26 (d、J = 6.3Hz、3H)。

### 【0217】

段階2: (S)-2-(1-アミノエチル)-6-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オンの製造

前記段階1で製造した化合物を、製造例1の段階3と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.87 (d、J = 7.6Hz、1H)、7.66 (dd、J = 8.5、5.0Hz、

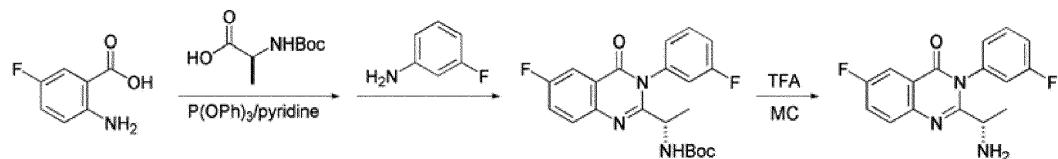
50

1H)、7.57-7.29 (m, 2H)、4.03-4.09 (m, 1H)、1.36 (d, J = 6.4Hz, 3H)。

**【0218】**

< 製造例26 > (S)-2-(1-アミノエチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

**【化64】**



10

**【0219】**

段階1: *tert*-ブチル(S)-(1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメートの製造

2-アミノ-5-フルオロ安息香酸と3-フルオロアニリンを用いて、製造例1の段階2と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.73 (dd, J = 8.4, 4.6Hz, 1H)、7.62-7.47 (m, 2H)、7.28-7.03 (m, 3H)、5.55-5.50 (m, 1H)、4.56-4.49 (m, 1H)、1.41 (s, 9H)、1.30 (t, J = 4.4Hz, 3H)。

**【0220】**

段階2: (S)-2-(1-アミノエチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

20

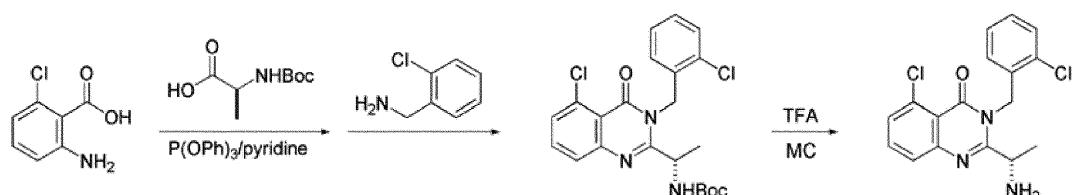
前記段階1で製造した化合物を、製造例1の段階3と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89 (d, J = 8.3Hz, 1H)、7.74 (dd, J = 8.5, 4.4Hz, 1H)、7.59-7.48 (m, 2H)、7.29-7.24 (m, 1H)、7.12-7.03 (m, 2H)、3.75-3.67 (m, 1H)、1.85 (s, 2H)、1.31 (d, J = 6.4Hz, 3H)。

**【0221】**

< 製造例27 > (S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(2-クロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

**【化65】**



30

**【0222】**

段階1: *tert*-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメートの製造

2-アミノ-6-クロロ安息香酸と2-クロロベンジルアミンを用いて、製造例1の段階2と同一の反応を介して得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60-7.67 (m, 2H)、7.48-7.54 (m, 1H)、7.42-7.46 (m, 1H)、7.14-7.27 (m, 2H)、6.82 (d, J = 7.3Hz, 1H)、5.63 (s, 2H)、5.39-5.44 (m, 1H)、4.82-4.85 (m, 1H)、1.49 (s, 9H)、1.37 (d, J = 6.6Hz, 3H)。

**【0223】**

段階2: (S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(2-クロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

前記段階1で製造した化合物を、製造例1の段階3と同一の反応を介して得た。

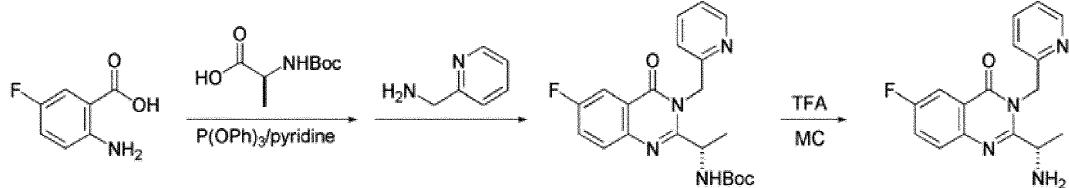
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.57-7.65 (m, 2H)、7.39-7.52 (m, 2H)、7.13-7.26 (m, 2H)、6.75-6.85 (m, 1H)、5.75 (d, J = 17.1Hz, 1H)、5.27 (d, J = 17.1Hz, 1H)、3.83-3.91 (m, 1H)、1.40 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

50

## 【0224】

< 製造例28 > (S)-2-(1-アミノエチル)-6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルメチル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

## 【化66】



10

## 【0225】

段階1: tert-ブチル(S)-(1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメートの製造

2-アミノ-6-フルオロ安息香酸とピリジン-2-イルメタンアミンを用いて、製造例1の段階2と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.48 (d, J = 4.0Hz, 1H)、7.89 (dd, J = 8.5, 3.0Hz, 1H)、7.71-7.62 (m, 2H)、7.46 (td, J = 8.6, 2.9Hz, 1H)、7.19-7.15 (m, 2H)、5.61 (s, 2H)、5.22-5.13 (m, 1H)、1.44 (s, 3H)、1.41 (s, 9H)。

## 【0226】

段階2: (S)-2-(1-アミノエチル)-6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルメチル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

20

前記段階1で製造した化合物を、製造例1の段階3と同一の反応を介して得た。

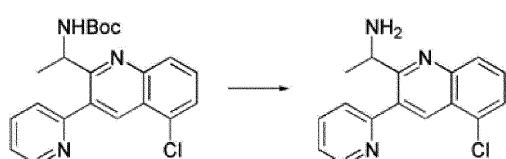
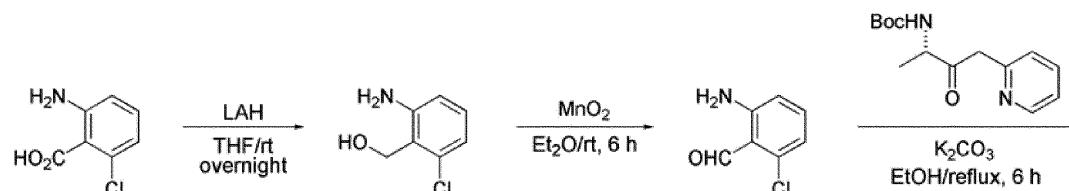
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.48 (d, J = 4.5Hz, 1H)、7.83 (dd, J = 8.4, 2.9Hz, 1H)、7.71-7.63 (m, 2H)、7.42-7.33 (m, 2H)、7.19 (dd, J = 7.1, 5.1Hz, 1H)、8.48 (d, J = 4.5Hz, 1H)、5.73 (d, J = 15.8Hz, 1H)、5.21 (d, J = 15.8Hz, 1H)、4.72 (q, J = 6.5Hz, 1H)、4.45 (s, 2H)、1.53 (d, J = 6.6Hz, 3H)

## 【0227】

< 製造例29 > 1-(5-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミンの製造

## 【化67】

30



40

## 【0228】

段階1: (2-アミノ-6-クロロフェニル)メタノールの製造

2-アミノ-6-クロロ安息香酸3.43g (20.0mmol) を無水THF (30mL) に溶解し、常温でLiAlH<sub>4</sub> (1.5当量) を徐々に10分間加えて12時間の間攪拌した後、ジエチルエーテル (40mL) を入れて水 (5mL) を徐々に加えた。反応混合物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エチルアセテート、5/1 -> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エチルアセテート、2/1) で分離し、化合物(2-アミノ-6-クロロフェニル)メタノール2.36g (15.0mmol、75% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

50

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.01 (t, J = 8.0Hz, 1H)、6.76 (d, J = 7.9Hz, 1H)、6.58 (d, J = 8.0Hz, 1H)、4.89 (s, 2H)、4.30 (br s, 2H)、1.66 (br s, 1H)。

### 【0229】

段階2: 2-アミノ-6-クロロベンズアルデヒドの製造

前記段階1で製造した(2-アミノ-6-クロロフェニル)メタノール2.30g (14.6mmol)、MnO<sub>2</sub> (10当量)、ジエチルエーテル (50mL)混合物を常温で6時間攪拌した後、セライトパッドでろ過、減圧濃縮してからカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、5/1 -> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で分離し、化合物2-アミノ-6-クロロベンズアルデヒド2.27g (14.6mmol、10%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.48 (s, 1H)、7.17 (t, J = 8.2Hz, 1H)、6.67 (d, J = 7.7Hz, 1H)、6.54 (d, J = 8.4Hz, 1H)、6.48 (br s, 2H)。 10

### 【0230】

段階3: tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチルカルバメートの製造

前記段階2で製造した2-アミノ-6-クロロベンズアルデヒド (1.2当量)、tert-ブチル(S)-(3-オキソ-4-(ピリジン-2-イル)ブタン-2-イル)カルバメート793mg (3.0mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3当量)、エタノール (15mL)混合物を6時間の間還流した後、常温に冷却して水を加え、エチルアセテートで抽出して有機層を分離し、飽和塩水で洗浄した後に有機層を分離、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、8/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、3/1)で分離し、化合物tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチルカルバメート1.16g (3.0mmol、100%収率)を白色の固体で得た。 20

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.77 (br d, J = 4.1Hz, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.05 (d, J = 8.6Hz, 1H)、7.83-7.89 (m, 1H)、7.59-7.68 (m, 3H)、7.34-7.39 (m, 1H)、6.33 (br d, J = 6.6Hz, 1H)、5.43-5.52 (m, 1H)、1.45 (s, 9H)、1.34 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

### 【0231】

段階4: 1-(5-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミンの製造

前記段階3で製造したtert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチルカルバメート1.0g (2.60mmol)を用いて、製造例1の段階3と同一の反応を介して1-(5-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミン739mg (2.60mmol、100%収率)を白色の固体で得た。 30

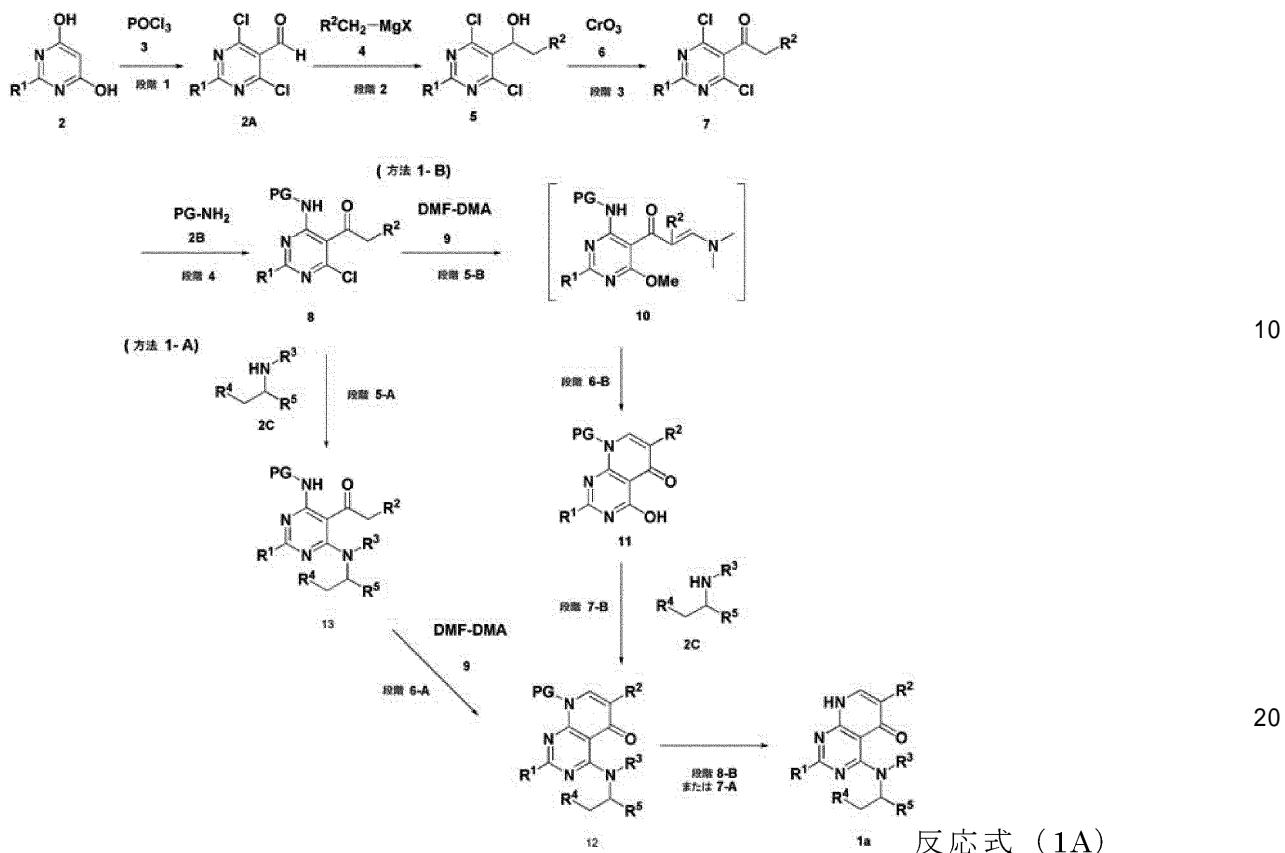
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.64 (d, J = 2.7Hz, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.05-7.99 (m, 1H)、8.05-7.99 (m, 1H)、7.88 (td, J = 7.7, 1.3Hz, 1H)、7.70-7.63 (m, 3H)、7.36-7.32 (m, 1H)、5.18-5.24 (m, 1H)、1.58 (d, J = 6.6Hz, 3H)。

### 【0232】

下記実施例1から33は、下記反応式(1A)に示したところのような製造方法で行うことができる。

### 【0233】

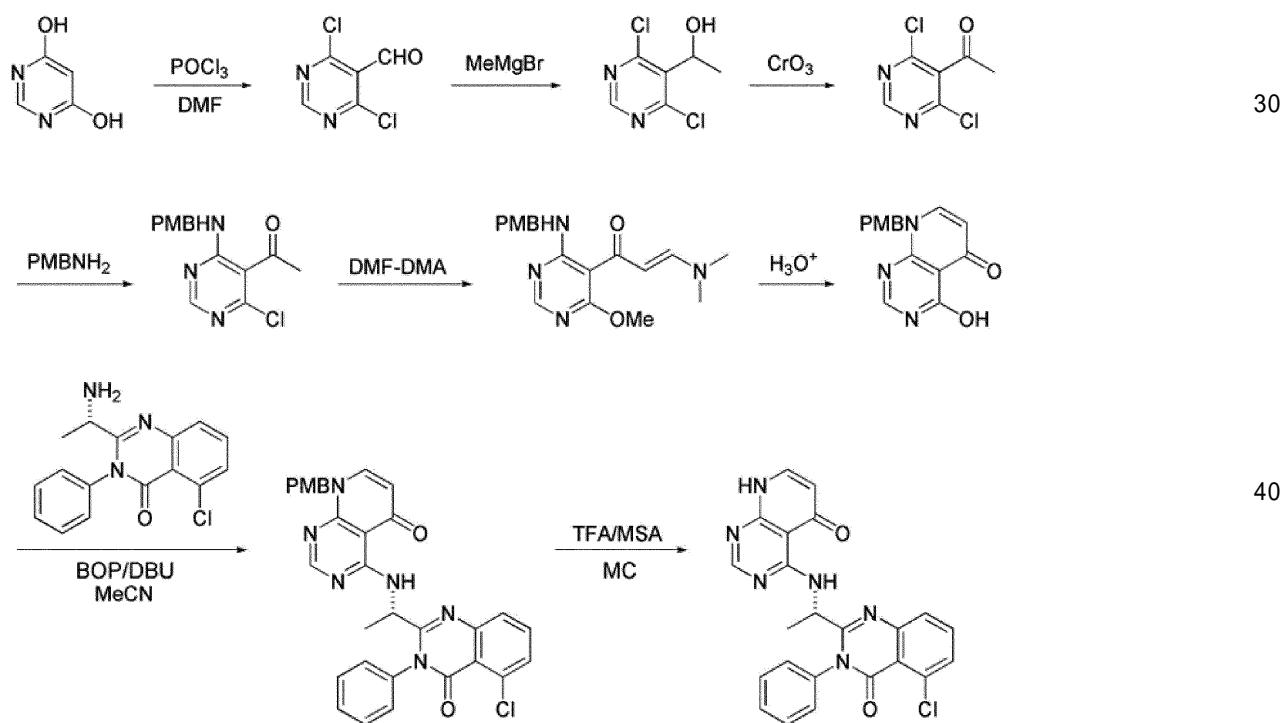
## 【化68】



## 【0234】

<実施例1> (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化69】



## 【0235】

段階1：4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒドの製造

ホスホリルクロリド ( $\text{POCl}_3$ ) 30mLを0℃に冷却して無水ジメチルホルムアミド (DMF) 9.6mLを徐々に加え、1時間後に4,6-ジヒドロキシピリミジン7.85g (70.0mmol) を加えた後

、反応混合物を常温で加熱する。常温で30分さらに攪拌した後、反応混合物を3時間の間還流して常温に冷却し、反応混合物を氷水に少しずつ加えてエチルアセテートで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮して得た固体をヘキサン/ジエチルエーテル(5/1, v/v)で洗浄し、4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒド10.5g(5.95mmol、85%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.47 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)。

### 【0236】

段階2: 1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)エタン-1-オールの製造

前記段階1で製造した4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒド1.2g(6.8mmol)をTHF(25mL)に溶解し、0℃でメチルマグネシウムプロミド(18%のTHF)8.14mL(8.14mmol、1.2当量)を徐々に滴下し、10分間に飽和アンモニウムクロリド水溶液(10mL)を徐々に加えてエチルアセテートで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン/エチルアセテート、4/1)で分離し、化合物1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)エタン-1-オール1.1g(5.7mmol、80%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.69 (s, 1H)、5.57-5.47 (m, 1H)、2.64 (d, J = 9.3Hz, 1H)、1.68 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

### 【0237】

段階3: 1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)エタン-1-オンの製造

前記段階2で製造した1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)エタン-1-オール980mg(5.08mmol)をアセトン30mLに溶解し、常温でクロムトリオキシド1.0g(10.2mmol、2.0 eq)を徐々に加えて2時間の間攪拌した後、イソプロピルアルコール2mLを加えて10分間に攪拌する。飽和重炭酸ナトリウム水溶液20mLを反応混合物に加えてエチルアセテートで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン/エチルアセテート、6/1)で分離し、所望の化合物1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)エタン-1-オン823mg(4.3mmol、85%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.84 (s, 1H)、2.63 (s, 3H)。

### 【0238】

段階4: 1-(4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オンの製造

前記段階3で製造した1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)エタン-1-オン3.82g(20.0mmol)をジクロロメタン30mLに溶解して0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン3.88g(30.0mmol)、p-メトキシベンジルアミン(PMBNH<sub>2</sub>)3.29g(24.0mmol)を順次加えた後、1時間後に反応混合物を常温に加熱する。常温で6時間さらに攪拌した後、反応混合物にエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(硫酸ナトリウム)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン/エチルアセテート、3/1)で分離し、化合物1-(4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン5.54g(19.0mmol、95%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.07 (br s, 1H, NH)、8.38 (s, 1H)、7.25 (d, J = 8.1Hz, 2H)、6.88 (d, J = 8.1Hz, 2H)、4.67 (d, J = 4.8Hz, 2H)、3.81 (s, 3H)、2.74 (s, 3H)。

### 【0239】

段階5及び6: 4-ヒドロキシ-8-((4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階4で製造した1-(4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン5.83g(20.0mmol)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(DMF-DMA)3.57g(30.0mmol)を無水トルエン30mLに溶解し、3時間の間100℃で加熱した後に反応混合物を常温に冷却し、減圧下で溶媒とDMF-DMAを除去して得た中間化合物に酢酸100mLと水20mLを加えて4日間還流した。反応混合物を常温に冷却し、減圧下で溶媒を除去して得た黄色の精製していない生成物を水/イソプロパノール(IPA)(1/1)で洗浄

10

20

30

40

50

し、4-ヒドロキシ-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン4.53g(16.0mmol、80%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d6) 8.78(br s, 1H, NH)、7.76(d, J = 4.7Hz, 1H)、7.28(d, J = 5.2Hz, 2H)、6.93(d, J = 5.2Hz, 2H)、6.47(d, J = 4.7Hz, 1H)、5.48(s, 3H)、3.83(s, 3H)。

#### 【0240】

段階7：(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階5及び6で製造した4-ヒドロキシ-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン50mg(0.176mmol)を無水アセトニトリル2mLに溶解させ、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)101mg(0.229mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)39μL(0.264mmol)を添加して30分間攪拌した後、(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン58mg(0.194mmol)を添加して60℃で12時間攪拌させた。反応混合物を減圧ろ過させた後、エチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、6/1→ヘキサン/エチルアセテート、1/1)で分離し、(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン72mg(0.127mmol、50%収率)を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.02(d, J = 7.7Hz, 1H)、8.28(s, 1H)、7.771(d, J = 8.1Hz, 1H)、7.54-7.62(m, 2H)、7.40-7.53(m, 5H)、7.33(d, J = 7.9Hz, 1H)、7.20(d, J = 8.6Hz, 2H)、6.85(d, J = 8.6Hz, 2H)、6.30(d, J = 7.9Hz, 1H)、5.33(s, 2H)、5.01(q, J = 6.9Hz, 6.9Hz, 1H)、3.78(s, 3H)、1.49(d, J = 6.7Hz, 3H)。

#### 【0241】

段階8：(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

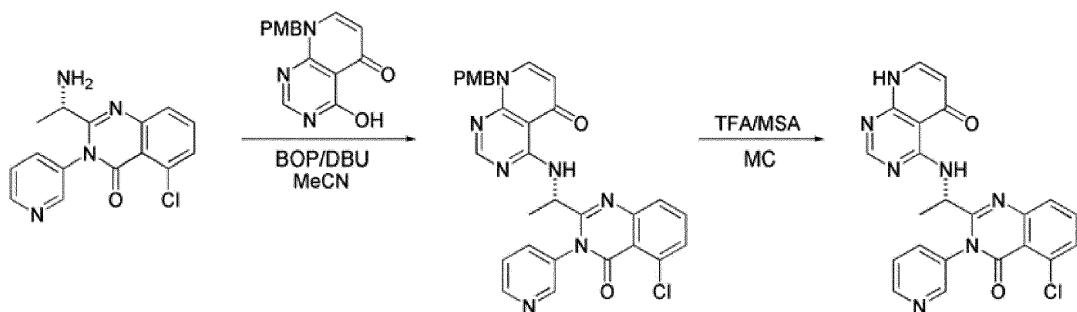
前記段階7で製造した(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン72mg(0.127mmol)をジクロロメタン1mLに溶解させた後、トリフルオロ酢酸(TFA)1mL、メタンスルホニルクロリド0.5mLを添加して70℃下で10時間攪拌させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和(neutralization)させた。ジクロロメタンと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ジクロロメタン/メタノール、30/1)で分離し、化合物(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン51mg(0.115mmol、90%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.06(d, J = 7.0Hz, 1H)、8.24(s, 1H)、7.73(d, J = 8.2Hz, 1H)、7.58-7.64(m, 2H)、7.51-7.57(m, 3H)、7.46-7.51(m, 2H)、7.37(d, J = 7.6Hz, 1H)、6.38(d, J = 7.6Hz, 1H)、5.12(q, J = 6.8Hz, 6.8Hz, 1H)、1.53(d, J = 6.4Hz, 3H)。

#### 【0242】

<実施例2>(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化70】



## 【0243】

段階1：(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン58mg(0.194mmol)を用いて、前記実施例1の段階7と同一の製造方法で(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン30mg(0.053mmol、30%収率)を黄色の固体で得た。

MS [m/z; (M + 1)<sup>+</sup>] : 567.

20

## 【0244】

段階2：(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン30mg(0.053mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン14mg(0.031mmol、59%収率)を淡い黄色の固体で得た。

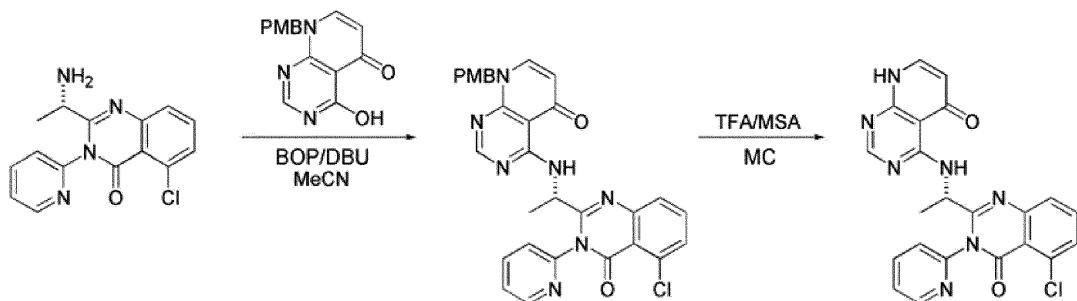
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.78 (t, J = 6.5Hz, 1H)、8.76 (s, 1H)、8.20 (d, J = 4.6Hz, 1H)、7.44-7.77 (m, 6H)、6.33 (d, J = 7.4Hz, 1H)、4.93-4.50 (m, 1H)、1.49-1.60 (m, 3H)。

30

## 【0245】

<実施例3>(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化71】



## 【0246】

段階1：(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オ

50

ン58mg (0.194mmol) を用いて、実施例1の段階7と同一の製造方法で化合物 (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン50mg (0.112mmol、64%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.97 (d, J = 4.6Hz, 1H)、8.68 (d, J = 4.6Hz, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.85 (t, J = 7.9Hz, 1H)、7.72 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.59 (t, J = 7.9Hz, 1H)、7.38-7.53 (m, 4H)、7.19 (d, J = 8.5Hz, 2H)、6.85 (d, J = 8.6Hz, 2H)、6.27 (d, J = 7.9Hz, 1H)、5.32 (s, 2H)、4.20-5.03 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、1.60 (d, J = 6.6Hz, 3H)。

## 【0247】

10

段階2：(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン50mg (0.112mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物 (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン14mg (0.031mmol、28%収率)を淡い黄色の固体で得た。

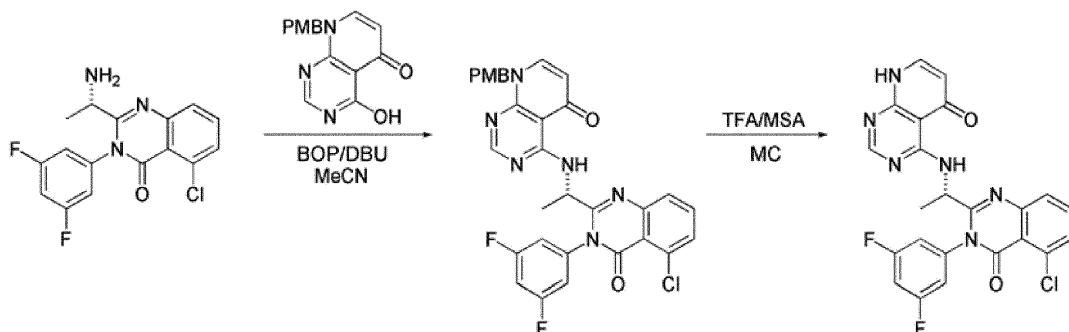
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.20 (brs, 1H)、10.92 (d, J = 6.1Hz, 1H)、8.70 (d, J = 4.7Hz, 1H)、8.16 (s, 1H)、7.90 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.72 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.61 (t, J = 8.3Hz, 1H)、7.41-7.55 (m, 4H)、6.33 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H)、1.60 (d, J = 7.0Hz, 3H)。

## 【0248】

20

<実施例4> (S)-4-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化72】



## 【0249】

30

段階1：(S)-4-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

40

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン65mg (0.194mmol)を用いて、実施例1の段階7と同一の製造方法で化合物 (S)-4-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン50mg (0.083mmol、47%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.94 (d, J = 7.2Hz, 1H)、8.33 (s, 1H)、7.70 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.63 (t, J = 8.1Hz, 1H)、7.51 (t, J = 8.0Hz, 2H)、7.23 (d, J = 8.5Hz, 2H)、7.11 (d, J = 7.1Hz, 1H)、6.02-7.00 (m, 2H)、6.89 (d, J = 8.5Hz, 2H)、6.33 (d, J = 8.0Hz, 1H)、5.37 (d, J = 3.1Hz, 2H)、5.09-5.15 (m, 1H)、3.82 (s, 3H)、1.58 (d, J = 7.2Hz, 3H)。

50

## 【0250】

段階2：(S)-4-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

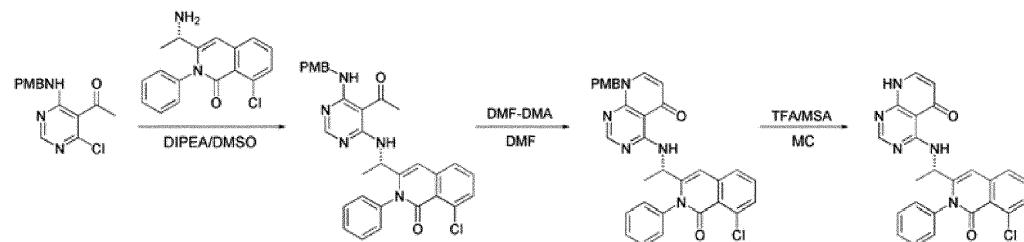
前記段階1で製造した(S)-4-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン50mg(0.083mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン35mg(0.073mmol、87%収率)を淡い黄色の固体で得た。 10

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.84(br s, 1H)、10.81(d, J = 6.3Hz, 1H)、8.24(s, 1H)、7.58-7.71(m, 2H)、7.46-7.56(m, 2H)、7.07-7.13(m, 1H)、6.89-7.03(m, 2H)、6.36(d, J = 8.0Hz, 1H)、5.09(q, J = 5.5Hz, 6.8Hz, 1H)、1.56(t, J = 6.6Hz, 3H)。

## 【0251】

<実施例5>(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化73】



## 【0252】

段階1：(S)-3-((1-(5-アセチル-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンの製造

前記実施例1の段階4で製造した1-(4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン292mg(1.0mmol、1当量)、(S)-3-((1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン(1.1当量)を無水ジメチルスルホキシド(DMSO)10mLに溶解させた後、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(3当量)を添加して80℃で10時間攪拌させた。反応混合物にエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、3/1 → ヘキサン/エチルアセテート、1/1)で分離し、化合物(S)-3-((1-(5-アセチル-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン482mg(0.87mmol、87%収率)を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.56(br d, J = 6.3Hz, 1H)、8.02(s, 1H)、7.20-7.55(m, 10H)、6.87(d, J = 8.7Hz, 2H)、6.48(s, 1H)、6.44(br t, 1H)、4.84-4.95(m, 1H)、4.66(d, J = 4.8Hz, 2H)、3.79(s, 3H)、2.52(s, 3H)、1.38(d, J = 6.6Hz, 3H)。 40

## 【0253】

段階2：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-3-((1-(5-アセチル-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン200mg(0.361mmol)を無水ジメチルホルムアミド(DMF)3mLに溶解させ、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール0.24mL(1.805mmol)を添加した後、130℃で15時間攪拌

10

20

30

40

50

させた。反応混合物にエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ジクロロメタン/エチルアセテート、10/1 -> ジクロロメタン/エチルアセテート、1/1) で分離し、化合物 (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン 90mg (0.160mmol、44% 収率) を白色の固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.71 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H)、8.30 (s, 1H)、7.47-7.57 (m, 3H)、7.29-7.47 (m, 6H)、7.23 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H)、6.87 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H)、6.59 (s, 1H)、6.30 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H)、5.35 (s, 2H)、4.93 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H)、3.78 (s, 3H)、1.45 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H)。

10

## 【0254】

段階3：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階2で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン 90mg (0.160mmol) を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物 (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン 67mg (0.151mmol、95% 収率) を白色の固体で得た。

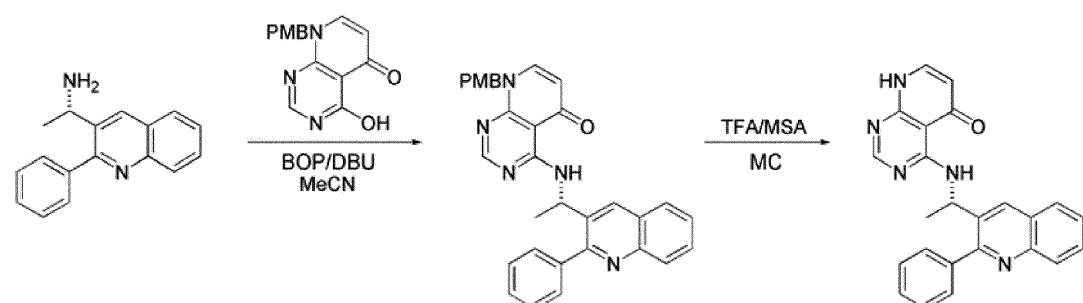
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 12.14 (s, 1H)、10.48 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H)、8.19 (s, 1H)、7.75-7.82 (m, 1H)、7.58-7.69 (m, 2H)、7.46-7.54 (m, 2H)、7.28-7.45 (m, 4H)、6.77 (s, 1H)、6.15 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H)、4.71 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H)、1.40 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 3H)。

20

## 【0255】

<実施例6> (S)-4-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化74】



30

## 【0256】

段階1：(S)-8-(4-メトキシベンジル)-4-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オンの製造

(S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エタン-1-アミン 29mg (0.117mmol) を用いて、実施例1の段階7と同一の製造方法で化合物 (S)-8-(4-メトキシベンジル)-4-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン 30mg (0.058mmol、55% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.94 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H)、8.42-8.56 (m, 1H)、8.28 (d,  $J = 12.7\text{Hz}$ , 2H)、7.38-8.17 (m, 9H)、7.21 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H)、6.85 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H)、6.30 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H)、5.64-5.75 (m, 1H)、5.34 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H)、3.78 (s, 3H)、1.49 (d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H)。

## 【0257】

段階2：(S)-4-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した (S)-8-(4-メトキシベンジル)-4-((1-(2-フェニルキノリン-

50

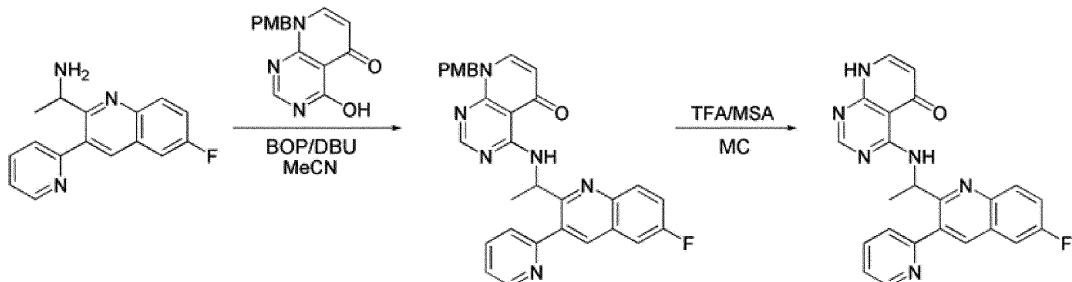
-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン30mg(0.058mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-(1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン20mg(0.051mmol、87%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.78(d, J = 8.0Hz, 1H)、10.55(brs, 1H)、8.24(d, J = 6.7Hz, 2H)、8.14(d, J = 6.7Hz, 1H)、7.64-7.84(m, 4H)、7.41-7.55(m, 5H)、6.34(d, J = 7.4Hz, 1H)、5.71(q, J = 5.3Hz, 6.6Hz, 1H)、1.50(d, J = 7.4Hz, 3H)。

### 【0258】

<実施例7> 4-(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

### 【化75】



10

20

### 【0259】

段階1：4-(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミン52mg(0.194mmol)を用いて、実施例1の段階7と同一の製造方法で化合物4-(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン30mg(0.056mmol、32%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.61(d, J = 6.7Hz, 1H)、8.79(d, J = 3.6Hz, 1H)、8.27-8.36(m, 2H)、8.10(s, 1H)、7.82(t, J = 6.5Hz, 1H)、7.40-7.62(m, 4H)、7.32-7.39(m, 1H)、7.19(d, J = 7.9Hz, 2H)、6.85(d, J = 8.6Hz, 2H)、6.29(d, J = 7.8Hz, 1H)、6.03-6.14(m, 1H)、5.33(s, 2H)、3.78(s, 3H)、1.57(d, J = 6.5Hz, 3H)。

### 【0260】

段階2：4-(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した4-(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン30mg(0.056mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物4-(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン22mg(0.053mmol、95%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.54(d, J = 7.1Hz, 1H)、8.79(d, J = 4.7Hz, 1H)、8.30-8.35(m, 1H)、8.21(s, 1H)、8.12(s, 1H)、7.86(t, J = 8.7Hz, 1H)、7.59(d, J = 8.1Hz, 1H)、7.53(t, J = 8.1Hz, 1H)、7.46(d, J = 7.6Hz, 2H)、7.39(t, J = 6.4Hz, 1H)、6.32(d, J = 7.6Hz, 1H)、6.02-6.08(m, 1H)、1.54(d, J = 6.9Hz, 3H)。

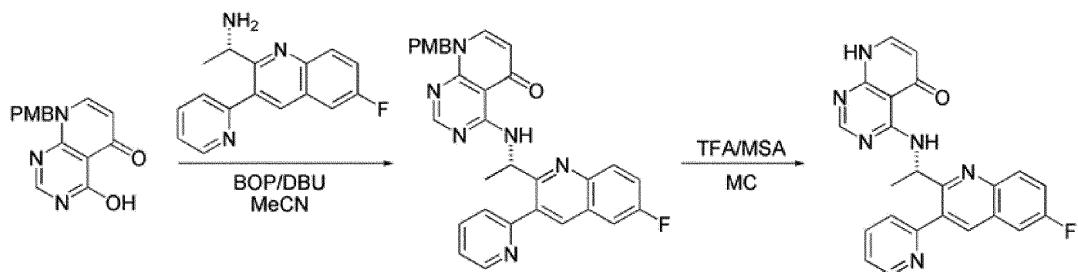
### 【0261】

<実施例7-1> (S)-4-(1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

30

40

## 【化76】



## 【0262】

10

前記製造例21で製造したtert-ブチル(S)-1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミンを用いて、実施例1の段階7、段階8と同一の反応を介して化合物(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンを得た。

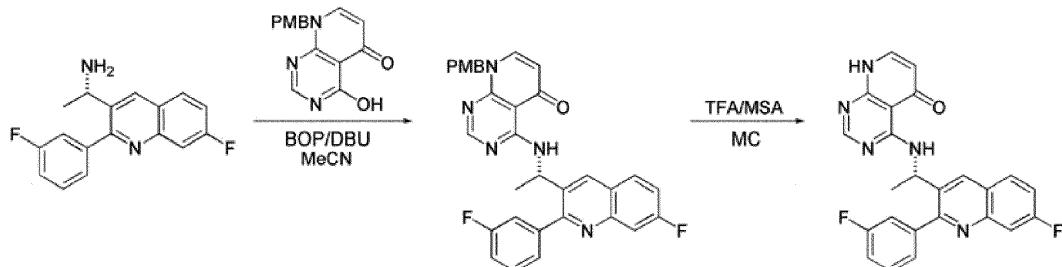
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.54 (d, J = 7.1Hz, 1H)、8.79 (d, J = 4.7Hz, 1H)、8.30-8.35 (m, 1H)、8.21 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.86 (t, J = 8.7Hz, 1H)、7.59 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.53 (t, J = 8.1Hz, 1H)、7.46 (d, J = 7.6Hz, 2H)、7.39 (t, J = 6.4Hz, 1H)、6.32 (d, J = 7.6Hz, 1H)、6.02-6.08 (m, 1H)、1.54 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

## 【0263】

20

<実施例8> (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化77】



30

## 【0264】

段階1：(S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

(S)-1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エタン-1-アミン5mg (0.194mmol) を用いて、実施例1の段階7と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン40mg (0.073mmol, 40%収率) を黄色の固体で得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.94 (d, J = 5.3Hz, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.71-7.84 (m, 2H)、7.40-7.55 (m, 4H)、7.27-7.36 (m, 1H)、7.21 (d, J = 8.7Hz, 2H)、7.08-7.17 (m, 1H)、6.85 (d, J = 8.5Hz, 2H)、6.31 (d, J = 7.5Hz, 1H)、5.61-5.73 (m, 1H)、5.34 (d, J = 6.8Hz, 2H)、3.78 (s, 3H)、1.49 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

## 【0265】

段階2：(S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8

50

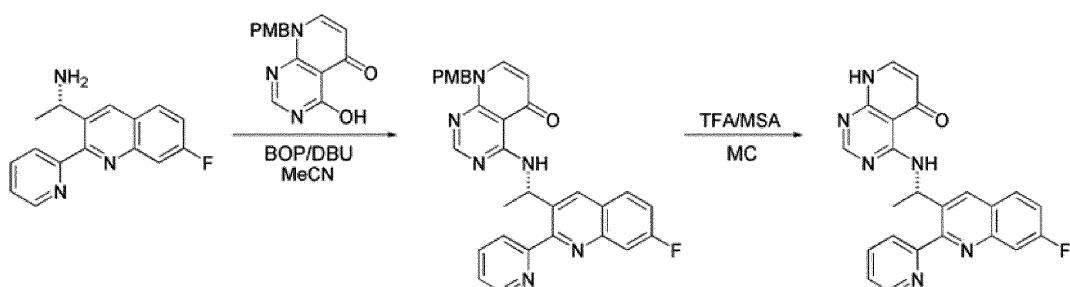
H) - オン 40mg (0.073mmol) を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物 (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン 25mg (0.058mmol、80% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.25 (brs, 1H)、10.84 (d, J = 7.2Hz, 1H)、8.25 (d, J = 3.3Hz, 2H)、7.71-7.84 (m, 2H)、7.42-7.56 (m, 4H)、7.28-7.36 (m, 1H)、7.11-7.19 (m, 1H)、6.35 (d, J = 7.2Hz, 1H)、5.61-5.72 (m, 1H)、1.51 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

#### 【0266】

<実施例9> (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オンの製造 10

#### 【化78】



20

#### 【0267】

段階1: (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オンの製造

(S)-1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エタン-1-アミン 212mg (0.793mmol) を用いて、実施例1の段階7と同一の製造方法で化合物 (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン 245mg (0.460mmol、58% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.99 (d, J = 7.3Hz, 1H)、8.75 (d, J = 4.7Hz, 1H)、8.33 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.99 (d, J = 7.6Hz, 1H)、7.72~7.88 (m, 3H)、7.46 (d, J = 7.6Hz, 1H)、7.27~7.37 (m, 2H)、7.18 (d, J = 8.5Hz, 2H)、6.83 (d, J = 8.8Hz, 2H)、6.27 (d, J = 8.0Hz, 1H)、6.07 (q, J = 7.2Hz, 6.4Hz, 1H)、5.31 (q, J = 14.8Hz, 5.9Hz, 2H)、3.76 (s, 3H)、1.66 (d, J = 6.7Hz, 3H)。 30

#### 【0268】

段階2: (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オンの製造

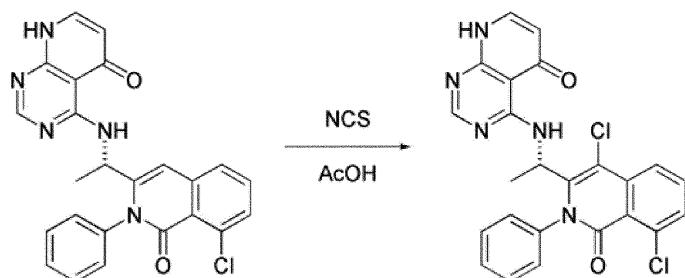
(S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン 245mg (0.460mmol) を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物 (S)-4-((1-(7-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オン 187mg (0.453mmol、99% 収率) を淡い黄色の固体で得た。 40

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.26 (br s, 1H)、10.93 (d, J = 7.0Hz, 1H)、8.82 (d, J = 4.6Hz, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.03 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.86~7.93 (m, 1H)、7.83~7.87 (m, 1H)、7.77~7.81 (m, 1H)、7.44 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.33~7.42 (m, 2H)、6.31 (d, J = 7.0Hz, 1H)、6.12 (q, J = 7.0Hz, 7.0Hz, 1H)、1.68 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

#### 【0269】

<実施例10> (S)-4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化79】



## 【0270】

実施例5で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン50mg(0.113mmol)を酢酸2mLに溶解させた後、N-クロロスルホンイミド(NCS)17mg(0.124mmol)を添加した。50下で15時間攪拌して反応混合物を減圧ろ過させ、重炭酸ナトリウム水溶液を利用して中和(neutralization)させた後、ジクロロメタンと水を加えて抽出した有機層を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ジクロロメタン/メタノール、30/1 → デシクロロメタン/メタノール、10/1)で分離し、化合物(S)-4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン25mg(0.052mmol、46%収率)を淡い黄色の固体で得た。

10

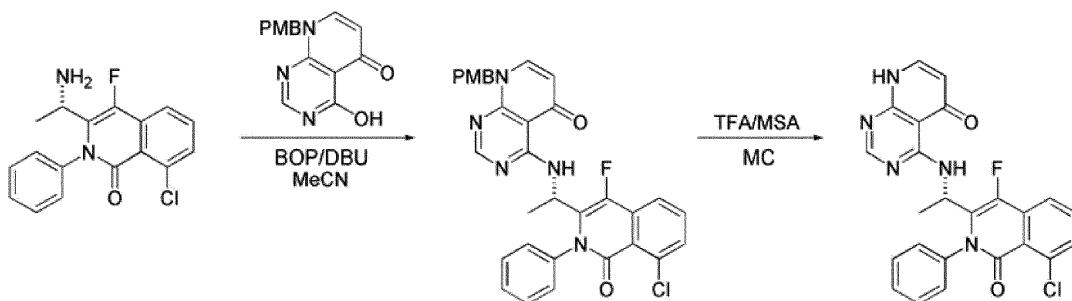
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.99(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H)、8.25(s, 1H)、7.95(dd,  $J = 1.9\text{Hz}$ ,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H)、7.75(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H)、7.46-7.62(m, 6H)、7.20(d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H)、6.3(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H)、5.04(t,  $J = 67.2\text{Hz}$ , 1H)、1.67(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H)。

20

## 【0271】

<実施例11> (S)-4-((1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化80】



## 【0272】

段階1: (S)-4-((1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

30

(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-4-フルオロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン25mg(0.079mmol)を用いて、実施例1の段階7と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン5mg(0.009mmol、11%収率)を白色の固体で得た。

40

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.96(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H)、8.32(s, 1H)、7.768(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H)、7.43-7.62(m, 7H)、7.19(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H)、6.84(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H)、6.27(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H)、5.33(q,  $J = 12.6\text{Hz}$ ,  $J = 9.1\text{Hz}$ , 2H)、4.95(q,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 6.5Hz, 1H)、3.77(s, 3H)、1.60(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 3H)。

50

## 【0273】

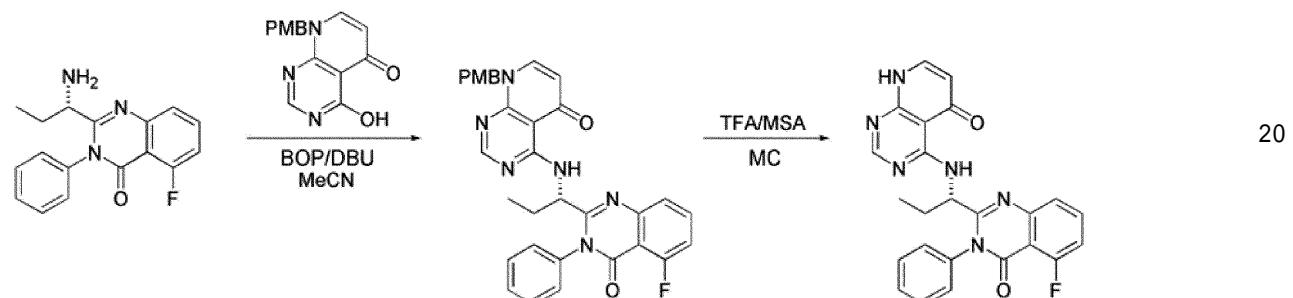
段階2：(S)-4-((1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造  
前記段階1で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン5mg(0.009mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(8-クロロ-4-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン2mg(0.004mmol、50%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.82 (d, J = 6.2Hz, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.71 (d, J = 6.2Hz, 1H)、7.46-7.66 (m, 7H)、7.21-7.24 (m, 1H)、6.31 (d, J = 7.3Hz, 1H)、4.96 (q, J = 4.9Hz, 6.2Hz, 1H)、1.61 (d, J = 7.3Hz, 3H)。 10

## 【0274】

<実施例12> (S)-4-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化81】



## 【0275】

段階1：(S)-4-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノプロピル)-5-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン58mg(0.194mmol)を用いて、実施例1の段階7と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン60mg(0.107mmol、60%収率)を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.96 (d, J = 5.9Hz, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.43-7.73 (m, 8H)、7.32 (d, J = 6.5Hz, 1H)、7.21 (d, J = 8.3Hz, 2H)、7.15 (d, J = 9.7Hz, 1H)、6.85 (d, J = 7.6Hz, 2H)、6.23-6.37 (m, 1H)、5.34 (s, 2H)、4.96-5.07 (m, 1H)、3.77 (s, 3H)、1.75-1.99 (m, 2H)、0.88 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

## 【0276】

段階2：(S)-4-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造 40

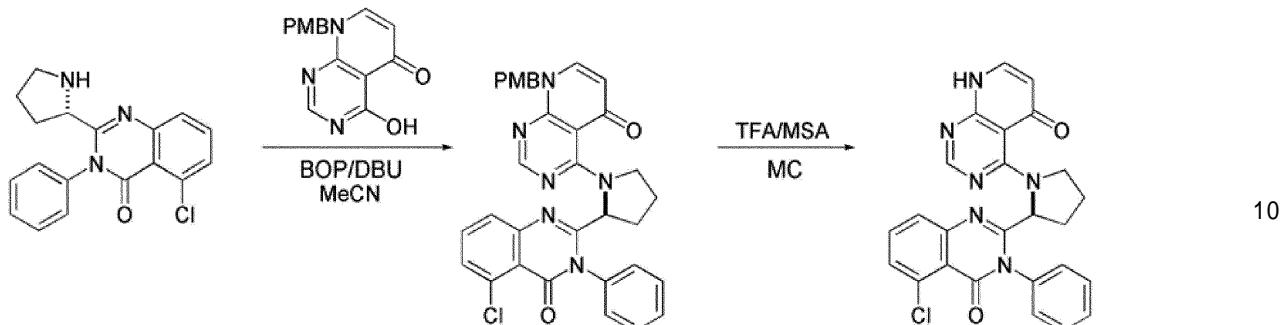
前記段階1で製造した(S)-4-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン60mg(0.107mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン33mg(0.075mmol、88%収率)を薄い茶色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.88 (brs, 1H)、10.90 (d, J = 7.3Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.41-7.70 (m, 7H)、7.33 (d, J = 7.0Hz, 1H)、7.09 (t, J = 8.2Hz, 1H)、6.34 (d, J = 7.6Hz, 1H)、4.99-5.09 (m, 1H)、1.78-2.00 (m, 2H)、0.89 (t, J = 7.6Hz, 3H)。 50

## 【0277】

<実施例13> (S)-4-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化82】



## 【0278】

段階1：(S)-4-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン63mg(0.194mmol)を用いて、実施例1の段階7と同一の製造方法で化合物(S)-4-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン60mg(0.102mmol、58%収率)を淡い黄色の固体を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.21 (s, 1H)、7.71-7.78 (m, 1H)、7.45-7.65 (m, 8H)、7.37-7.44 (m, 3H)、7.19 (d, J = 6.8Hz, 2H)、6.83 (d, J = 8.3Hz, 2H)、6.23 (d, J = 7.5Hz, 1H)、5.39 (d, J = 15.0Hz, 1H)、5.23 (d, J = 14.3Hz, 1H)、4.74-4.83 (m, 1H)、3.82-3.95 (m, 1H)、3.63-3.74 (m, 1H)、2.23-2.36 (m, 1H)、2.06-2.16 (m, 2H)、1.71-1.86 (m, 1H)。

## 【0279】

段階2：(S)-4-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

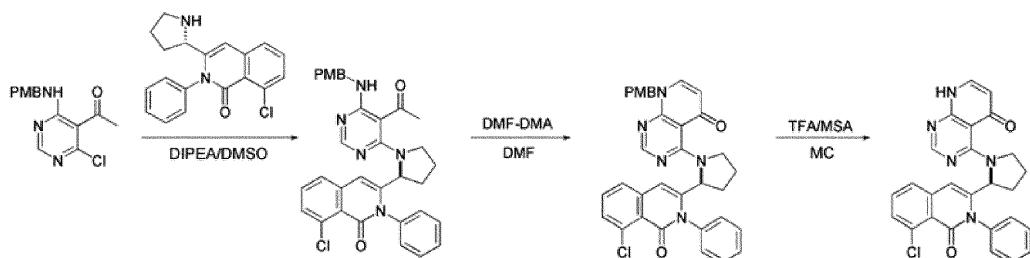
前記段階1で製造した(S)-4-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン60mg(0.102mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン36mg(0.076mmol、75%収率)を淡い黄色の固体を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.28 (br s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.75 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.49-7.65 (m, 5H)、7.41-7.47 (m, 3H)、6.28 (d, J = 7.8Hz, 1H)、4.87 (t, J = 6.5Hz, 1H)、3.90-3.97 (m, 1H)、3.81-3.87 (m, 1H)、2.32-2.41 (m, 1H)、2.09-2.16 (m, 2H)、1.86-1.92 (m, 1H)。

## 【0280】

<実施例14> (S)-4-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化83】



## 【0281】

段階1：(S)-3-((1-(5-アセチル-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-イル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンの製造 10

前記実施例1の段階4で製造した1-((4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン100mg (0.343mmol)、(S)-8-クロロ-2-フェニル-3-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-1(2H)-オン122mg (0.377mmol)を用いて、実施例5の段階1と同一の製造方法で化合物(S)-3-((1-(5-アセチル-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-イル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン180mg (0.310mmol、91%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.61 (t, J = 3.4Hz, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.72 (d, J = 5.2Hz, 1H)、7.38-7.63 (m, 5H)、7.27-7.33 (m, 2H)、7.23 (d, J = 8.3Hz, 2H)、6.84 (d, J = 8.3Hz, 2H)、6.49 (s, 1H)、4.82-4.90 (m, 1H)、4.63-4.72 (m, 1H)、4.46-4.55 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.70-3.76 (m, 1H)、3.25 (t, J = 9.0Hz, 1H)、2.53 (s, 3H)、2.03-2.14 (m, 1H)、1.87-2.01 (m, 1H)、1.75-1.87 (m, 1H)、1.57 (m, 1H)。 20

## 【0282】

段階2：(S)-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-8-((4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-3-((1-(5-アセチル-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-イル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン180mg (0.310mmol)を用いて、実施例5の段階2と同一の製造方法で化合物(S)-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-8-((4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン70mg (0.119mmol、38%収率)を淡い黄色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.36 (s, 1H)、7.71 (t, J = 6.6Hz, 1H)、7.43-7.65 (m, 6H)、7.30-7.42 (m, 4H)、7.23 (d, J = 7.3Hz, 2H)、6.71 (brs, 1H)、6.25 (d, J = 7.3Hz, 1H)、5.26-5.42 (m, 2H)、4.97 (t, J = 7.3Hz, 1H)、4.30-4.43 (m, 1H)、2.94-3.06 (m, 1H)、1.82-2.12 (m, 4H)。

## 【0283】

段階3：(S)-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造 40

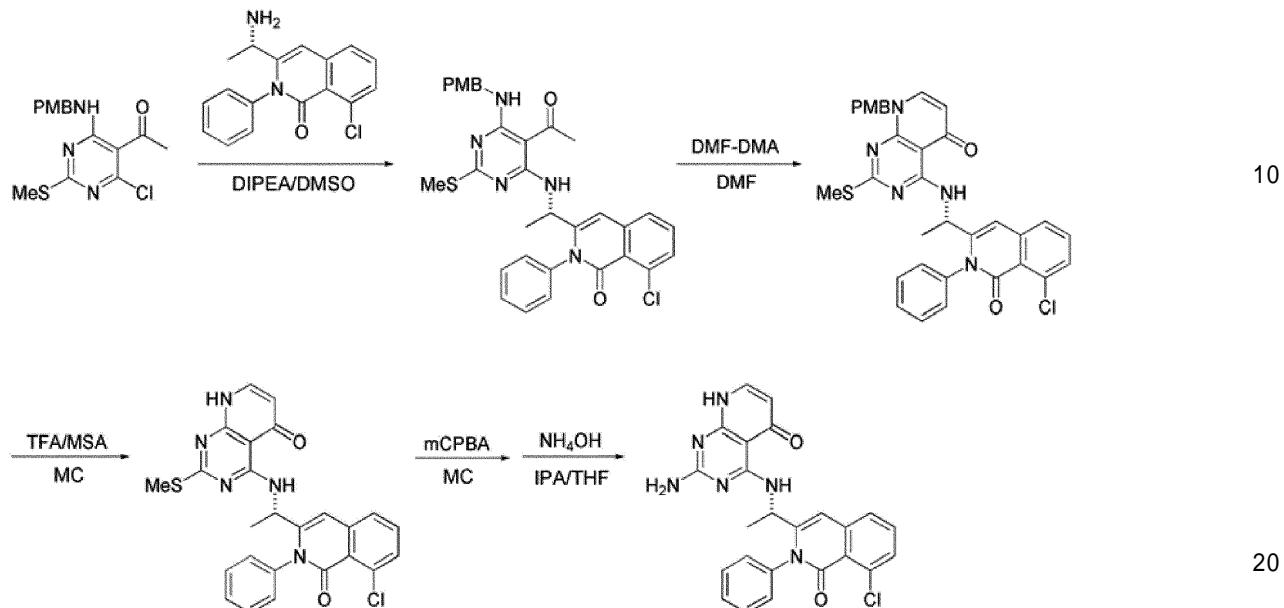
前記段階2で製造した(S)-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-8-((4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン70mg (0.119mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン48mg (0.102mmol、86%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.17 (brs, 1H)、8.29 (s, 1H)、7.43-7.73 (m, 5H)、7.29-7.42 (m, 4H)、6.66 (s, 1H)、6.29 (d, J = 8.6Hz, 1H)、4.98 (t, J = 7.3Hz, 1H)、4.34-4.49 (m, 1H)、3.05-3.18 (m, 1H)、1.82-2.15 (m, 3H)、1.74 (brs, 1H)。 50

## 【0284】

<実施例15> (S)-2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化84】



## 【0285】

段階1：(S)-3-((1-(5-アセチル-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンの製造

1-(4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン920mg (2.723mmol)、(S)-3-((1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン895mg (2.996mmol)を用いて、実施例5の段階1と同一の製造方法で化合物(S)-3-((1-(5-アセチル-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン1.5g (2.199mmol、92%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.71 (d, J = 6.7Hz, 1H)、7.56-7.63 (m, 1H)、7.38-7.55 (m, 6H)、7.27-7.38 (m, 2H)、7.20-7.26 (m, 2H)、6.87 (d, J = 8.9Hz, 2H)、6.53 (brs, 1H)、6.47 (s, 1H)、4.91 (t, J = 7.7Hz, 1H)、4.67 (d, J = 4.5Hz, 2H)、3.80 (s, 3H)、3.51 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、1.35 (d, J = 6.7Hz, 3H)。

## 【0286】

段階2：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-3-((1-(5-アセチル-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン700mg (1.166mmol)を用いて、実施例5の段階2と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン90mg (0.160mmol、44%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.71 (d, J = 6.9Hz, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.47-7.57 (m, 3H)、7.29-7.47 (m, 6H)、7.23 (d, J = 8.3Hz, 2H)、6.87 (d, J = 8.3Hz, 2H)、6.59 (s, 1H)、6.30 (d, J = 8.3Hz, 1H)、5.35 (s, 2H)、4.93 (t, J = 6.9Hz, 1H)、3.78 (s, 3H)、1.45 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

## 【0287】

40

50

段階3：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階2で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン249mg(0.408mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン195mg(0.398mmol、98%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.56(d, J = 6.6Hz, 1H)、7.58-7.72(m, 3H)、7.47-7.57(m, 2H)、7.34-7.46(m, 2H)、7.29(d, J = 3.2Hz, 2H)、6.77(s, 1H)、6.07(d, J = 6.6Hz, 1H)、4.74(t, J = 7.7Hz, 1H)、2.34(s, 3H)、1.39(d, J = 6.6Hz, 3H)。 10

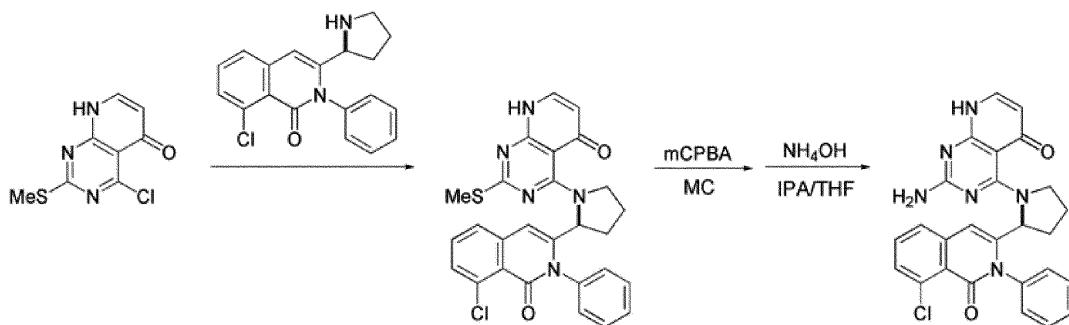
### 【0288】

段階4：(S)-2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造  
前記段階3で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン100mg(0.204mmol)をジクロロメタン：メタノール(2:5)7mLに溶解させ、0で3-クロロ過安息香酸(mCPBA)70mg(0.408mmol)を添加した後、常温で加熱して30分間攪拌させた。反応混合物に水を加えてエチルアセテートで抽出し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した後に有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して得た化合物をテトラヒドロフラン：イソプロパノール(1:1)5mLに溶解し、28%アンモニア水2mLを添加して50で10時間攪拌した。反応混合物を常温に冷却した後、水を加えてエチルアセテートで抽出し、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：2%メタノールのジクロロメタン/メタノール、50/1 → ジクロロメタン/メタノール、20/1)で分離し、化合物(S)-2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン49mg(0.107mmol、52%収率)を白色の固体で得た。 20

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 10.48(d, J = 5.9Hz, 1H)、7.28-7.55(m, 8H)、7.22(d, J = 7.3Hz, 1H)、6.60(s, 1H)、6.07(d, J = 7.3Hz, 1H)、4.99(brs, 2H)、4.83(t, J = 7.3Hz, 1H)、1.40(d, J = 7.3Hz, 3H)。 30

### 【0289】

<実施例16>(S)-2-アミノ-4-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造  
【化85】



### 【0290】

段階1：(S)-4-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン25mg(0.11mmol)

10

20

30

40

50

、1.1当量)、(S)-8-クロロ-2-フェニル-3-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-1(2H)-オン33mg(0.10mmol)を用いて、実施例15の段階1と同一の製造方法で化合物(S)-4-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン42mg(0.081mmol、81%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.55(s, -NH)、8.08(s, 1H)、7.85-7.83(m, 1H)、7.69-7.64(m, 1H)、7.69-7.33(m, 7H)、6.63(s, 1H)、5.02-4.96(m, 1H)、4.40-4.31(m, 1H)、3.18-3.12(m, 1H)、2.57(s, 3H)、2.12-1.98(m, 2H)、1.87-1.81(m, 1H)、1.64-1.55(m, 1H)。

#### 【0291】

10

段階2：(S)-2-アミノ-4-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

(S)-4-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン35mg(0.068mmol)を用いて、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で行って化合物(S)-2-アミノ-4-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン23mg(0.047mmol、70%収率)を白色の固体で得た。

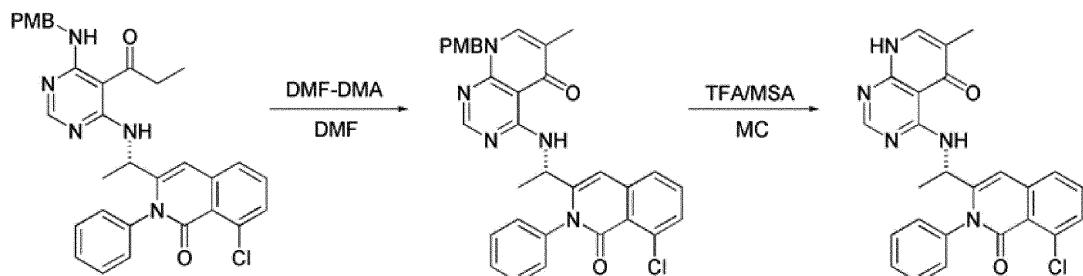
<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.76(br s, 1H)、7.81-7.20(m, 9H)、6.73(s, 1H)、6.19(d, J = 7.5Hz, 1H)、5.02-4.95(m, 1H)、4.75(br s, 2H)、4.44-4.31(m, 1H)、3.20-3.10(m, 1H)、2.57(s, 3H)、2.10-1.40(m, 4H)。

20

#### 【0292】

<実施例17>(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

#### 【化86】



30

#### 【0293】

段階1：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

(S)-8-クロロ-3-((1-((4-メトキシベンジル)アミノ)-5-プロピオニルピリミジン-4-イル)アミノ)エチル-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン300mg(0.528mmol)を用いて、実施例5の段階2と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン168mg(0.291mmol、55%収率)を白色の固体で得た。

40

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.87(d, J = 7.3Hz, 1H)、8.28(s, 1H)、7.29-7.57(m, 9H)、7.22(d, J = 8.3Hz, 2H)、6.86(d, J = 8.3Hz, 2H)、6.60(s, 1H)、5.36(s, 2H)、4.93(t, J = 6.3Hz, 1H)、3.79(s, 3H)、2.06(s, 3H)、1.46(d, J = 7.3Hz, 3H)。

#### 【0294】

段階2：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-

50

-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン168mg(0.291mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン120mg(0.262mmol、90%収率)を白色の固体で得た。

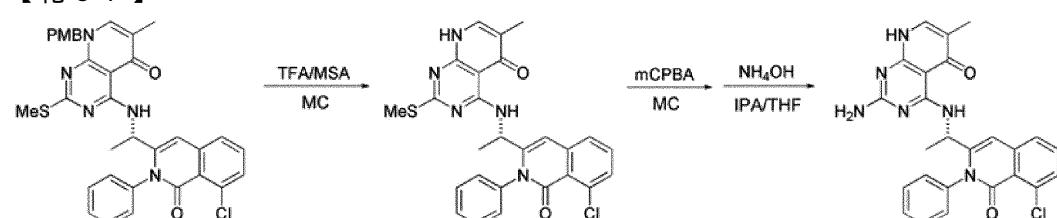
<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.69(d, J = 5.0Hz, 1H)、8.15(s, 1H)、7.77(s, 1H)、7.57-7.69(m, 2H)、7.30-7.56(m, 7H)、6.76(s, 1H)、4.64-4.73(m, 1H)、1.92(s, 3H)、1.40(d, J = 6.0Hz, 3H)。

10

### 【0295】

<実施例18>(S)-2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

### 【化87】



20

### 【0296】

段階1：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン150mg(0.240mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン110mg(0.218mmol、91%収率)を白色の固体で得た。

30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 10.97(brs, 1H)、10.82(d, J = 7.4Hz, 1H)、7.28-7.60(m, 9H)、6.67(s, 1H)、5.11(t, J = 7.4Hz, 1H)、2.38(s, 3H)、2.06(s, 3H)、1.48(d, J = 7.4Hz, 3H)。

### 【0297】

段階2：(S)-2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン110mg(0.218mmol)を用いて、実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-2-アミノ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン84mg(0.178mmol、81%収率)を白色の固体で得た。

40

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 10.67(d, J = 5.9Hz, 1H)、7.29-7.59(m, 8H)、7.20(s, 1H)、6.61(s, 1H)、4.78-4.93(m, 3H)、1.99(s, 3H)、1.41(d, J = 7.3Hz, 3H)。

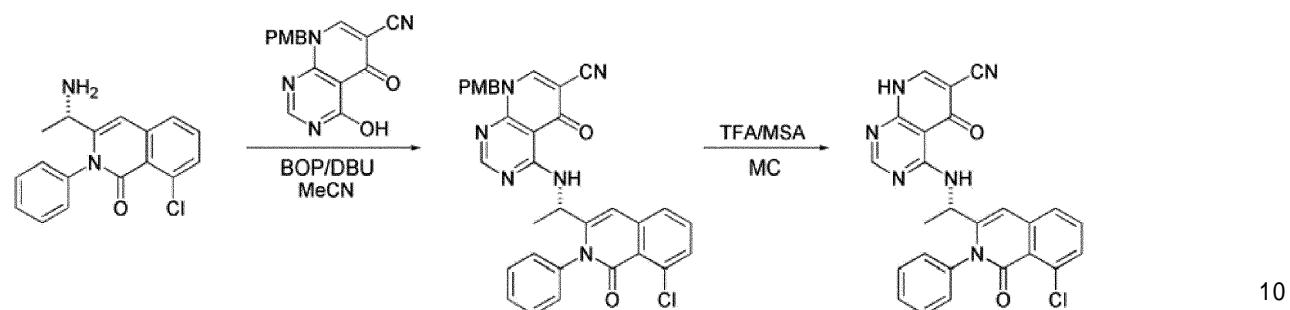
### 【0298】

<実施例19>(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-

50

## カルボニトリルの製造

【化88】



【0299】

段階1：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルの製造

4-ヒドロキシ-8-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルと(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンを用いて、実施例1の段階7と同一の製造方法で行って(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルを得た。

MS [m/z ; (M + 1)+] : 590.

【0300】

段階2：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルの製造

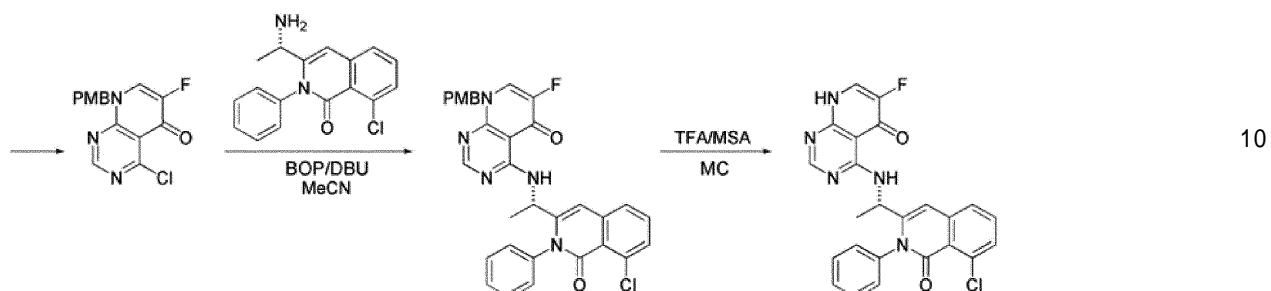
前記段階1で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルを用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で行って(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルを得た。

MS [m/z ; (M + 1)+] : 470.

【0301】

<実施例20>(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化89】



## 【0302】

段階1：5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ビニル)-6-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-4-アミンの製造

前記実施例1の段階4で製造した1-((4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン2.8g (9.598mmol)を無水ジクロロメタン15mLに溶解させ、Et<sub>3</sub>N 2mL (14.397mmol)を添加して常温で30分攪拌した後、TBS-OTf 3.09mL (13.437mmol)を添加して常温で12時間攪拌させた。反応混合物を減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、10/1) で分離し、5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ビニル)-6-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン3.8g (9.360mmol、98%収率) を白色の液体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.34 (s, 1H)、7.35 (d, J = 8.6Hz, 2H)、6.99 (d, J = 8.4Hz, 2H)、5.93 (br s, 1H)、4.97 (d, J = 1.4Hz, 1H)、4.81 (d, J = 1.4Hz, 1H)、4.73 (d, J = 5.4Hz, 2H)、3.83 (s, 3H)、0.91 (s, 9H)、0.12 (m, 6H)。

## 【0303】

段階2：1-((4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-2-フルオロエタン-1-オンの製造

前記段階1で製造した5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ビニル)-6-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン3.8g (9.360mmol)を無水アセトニトリル40mLに溶解させた後、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート)(selectfluor)3.65g (10.300mmol)を添加して常温で15時間攪拌させた。エチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、4/1) で分離し、化合物1-((4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-2-フルオロエタン-1-オン2.5g (8.072mmol、86%収率) を白色の液体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.55 (br s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.28 (d, J = 7.9Hz, 2H)、6.91 (d, J = 8.4Hz, 2H)、5.60 (s, 1H)、5.51 (s, 1H)、4.73 (d, J = 5.0Hz, 2H)、3.83 (s, 3H)。

## 【0304】

段階3：3-ジメチルアミノ)-2-フルオロ-1-((4-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)プロピ-2-エン-1-オンの製造

前記段階2で製造した1-((4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-2-フルオロエタン-1-オン2.5g (8.072mmol)を無水トルエン50mLに溶解させた後、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(DMF-DMA)10.76mL (80.720mmol)を添加して90℃で1時間攪拌し、常温に冷却してエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：

10

20

30

40

50

ヘキサン/エチルアセテート、3/1、-> ヘキサン/エチルアセテート、1/1) で分離し、化合物3- (ジメチルアミノ)-2-フルオロ-1- (4-メトキシ-6- ((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)プロブ-2-エン-1-オン2.1g (5.827mmol、72% 収率) を黄色の液体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.19 (s, 1H)、7.28 (d, J = 8.4Hz, 2H)、6.86 (d, J = 8.4Hz, 2H)、4.64 (d, J = 5.5Hz, 2H)、3.91 (s, 3H)、3.80 (s, 3H)、3.12 (s, 6H)。

### 【0305】

段階4：6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8- (4-メトキシベンジル) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5 (8H) -オンの製造

前記段階3で製造した (Z)-3- (ジメチルアミノ)-2-フルオロ-1- (4-メトキシ-6- ((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)プロブ-2-エン-1-オン2.1g (5.827mmol) を酢酸：水 (5:1) 120mLに溶解させた後、90~150℃で2日間攪拌させ、常温に冷却して反応混合物を減圧ろ過させた後、イソプロパノールとエーテルを入れてろ過し、6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8- (4-メトキシベンジル) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5 (8H) -オン1.5g (4.978mmol、85% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.39 (d, J = 7.7Hz, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.28 (d, J = 8.5Hz, 2H)、6.90 (d, J = 8.8Hz, 2H)、5.34 (s, 2H)、3.73 (s, 3H)。

### 【0306】

段階5：4-クロロ-6-フルオロ-8- (4-メトキシベンジル) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5 (8H) -オンの製造

前記段階4で製造した6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8- (4-メトキシベンジル) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5 (8H) -オン50mg (0.166mmol) を無水トルエン2mLに溶解させた後、トリフェニルホスフィン (PPh<sub>3</sub>) 131mg (0.498mmol)、トリクロロアセトニトリル (CCl<sub>3</sub>CN) 50 μL (0.498mmol) を添加し、120℃下で4時間攪拌させて常温に冷却し、反応混合物にエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、5/1->ヘキサン/エチルアセテート、3/1) で分離し、化合物4-クロロ-6-フルオロ-8- (4-メトキシベンジル) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5 (8H) -オン4mg (0.013mmol、8% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.87 (s, 1H)、7.71 (d, J = 7.1Hz, 1H)、7.24 (d, J = 8.8Hz, 2H)、6.90 (d, J = 8.8Hz, 2H)、5.47 (s, 2H)、3.81 (s, 3H)。

### 【0307】

段階6：(S)-4- ((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロ-8- (4-メトキシベンジル) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5 (8H) -オンの製造

前記段階5で製造した4-クロロ-6-フルオロ-8- (4-メトキシベンジル) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5 (8H) -オン4mg (0.013mmol) と (S)-3- (1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1 (2H) -オン4mg (0.014mmol) を無水ジメチルスルホキシド (DMSO) 1mLに溶解させた後、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) 6.6 μL (0.039mmol) を添加し、70℃で5時間攪拌させて常温に冷却し、反応混合物にエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、4/1->ヘキサン/エチルアセテート、1/1) で分離し、(S)-4- ((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロ-8- (4-メトキシベンジル) ピリド [2,3-d] ピリミジン-5 (8H) -オン6mg (0.010mmol、82% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.53 (d, J = 6.6Hz, 1H)、8.31 (s, 1H)、7.61 (d, J = 6.9Hz, 1H)、7.47-7.57 (m, 2H)、7.30-7.47 (m, 6H)、7.22 (d, J = 8.2Hz, 2H)、7.88 (d, J = 8.2Hz, 2H)、6.58 (s, 1H)、5.38 (s, 2H)、4.95 (q, J = 4.2Hz, 5.2Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)、1.46 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

10

20

30

40

50

## 【0308】

段階7：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

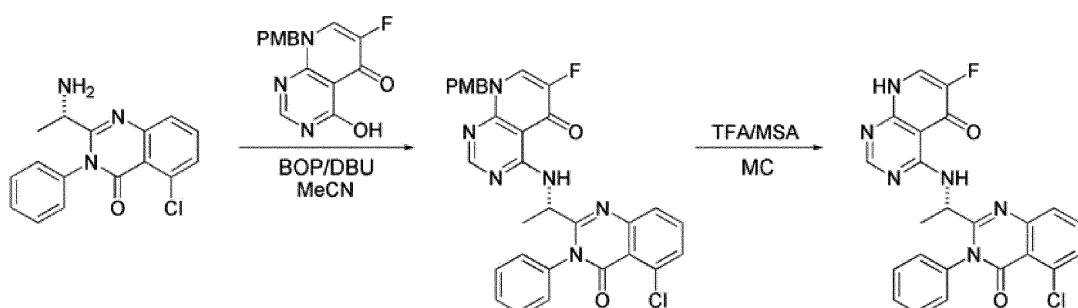
前記段階6で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロ-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン6mg(0.010mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン3mg(0.006mmol、63%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.19(s, 1H)、8.07(d, J = 6.5Hz, 1H)、7.62(t, J = 4.7Hz, 2H)、7.53-7.60(m, 2H)、7.39-7.45(m, 3H)、7.34(t, J = 7.9Hz, 1H)、6.90(s, 1H)、4.99-5.05(m, 1H)、1.56(d, J = 6.6Hz, 3H)。 10

## 【0309】

<実施例21> (S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化90】



## 【0310】

段階1：(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロ-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン50mg(0.166mmol)を無水ジメチルホルムアミド2mLに溶解させ、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)95mg(0.216mmol)、セシウムカーボネート(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)81mg(0.249mmol)を添加して常温で30分間攪拌した後、(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン55mg(0.183mmol)を添加して60~80℃で2日間攪拌させた。反応混合物にエチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、5/1->ヘキサン/エチルアセテート、1/1)で分離し、化合物(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロ-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン10mg(0.017mmol、10%収率)を淡い黄色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.87(d, J = 7.0Hz, 1H)、8.29(s, 1H)、7.72(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.44-7.62(m, 7H)、7.33(d, J = 7.3Hz, 1H)、7.21(d, J = 8.6Hz, 2H)、6.87(d, J = 8.6Hz, 2H)、5.32(s, 2H)、5.11(q, J = 5.4Hz, 6.8Hz, 1H)、3.79(s, 3H)、1.50(d, J = 7.1Hz, 3H)。 40

## 【0311】

段階2：(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキ

20

30

40

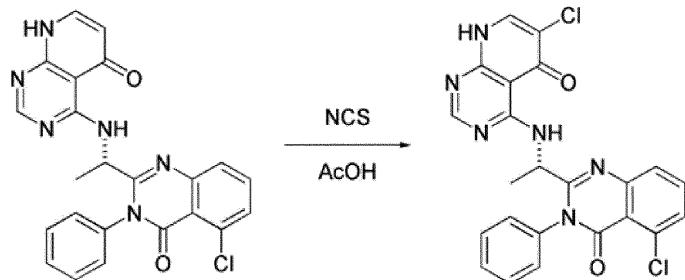
50

ナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロ-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン10mg(0.017mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン6mg(0.013mmol、76%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.84(d, J = 8.1Hz, 1H)、8.22(s, 1H)、7.72(d, J = 7.9Hz, 1H)、7.52-7.64(m, 6H)、7.42-7.49(m, 2H)、7.35(d, J = 7.3Hz, 1H)、5.12(q, J = 5.5Hz, 6.7Hz, 1H)、1.51(d, J = 6.7Hz, 3H)。

### 【0312】

<実施例22> (S)-6-クロロ-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造  
【化91】



10

20

### 【0313】

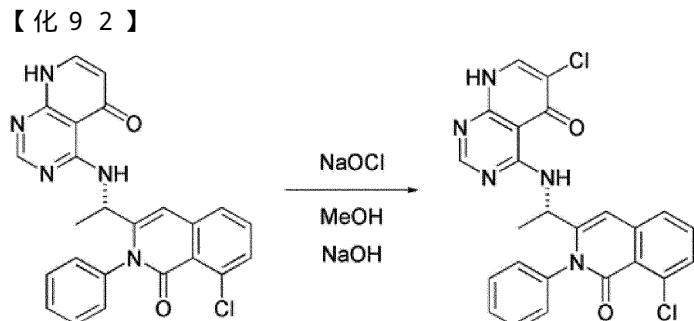
前記実施例1で製造した(S)-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン10mg(0.022mmol)を酢酸1mLに溶解させた後、N-クロロスルシンイミド(NCS)3.3mg(0.025mmol)を添加して50~60℃で12時間攪拌させ、常温に冷却して反応混合物を減圧ろ過させた後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和(neutralization)させた。ジクロロメタンと水を加えて抽出した有機層を、分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ジクロロメタン/メタノール、50/1→ジクロロメタン/メタノール、20/1)で分離し、化合物(S)-6-クロロ-4-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン3mg(0.006mmol、28%収率)を淡い黄色の固体で得た。

30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.62(d, J = 8.1Hz, 1H)、8.07(s, 1H)、7.74(d, J = 7.3Hz, 1H)、7.46-7.67(m, 6H)、7.29-7.40(m, 2H)、5.08-5.18(m, 1H)、1.45(d, J = 5.7Hz, 3H)。

### 【0314】

<実施例23> (S)-6-クロロ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造  
【化92】



40

### 【0315】

実施例5で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン10mg(0.013mmol、76%収率)を淡い黄色の固体で得た。

50

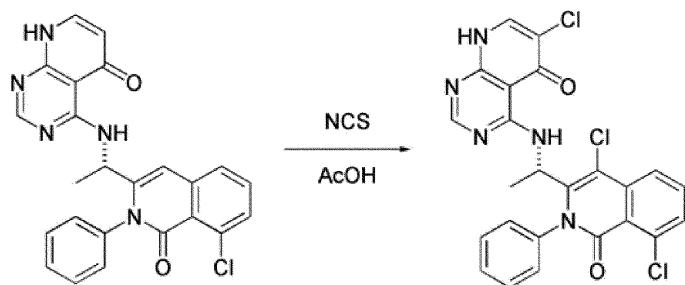
23mmol) をメタノール:水(1:1)2mLに溶解させ、0℃で2Nの水酸化ナトリウム34μL(0.068mmol)、12%の次亜塩素酸ナトリウム34μLを添加した後、常温で加熱して1時間攪拌させ、反応混合物を減圧ろ過させてから1N HClで中和(neutralization)させた後、ジクロロメタンと水を加えて抽出した有機層を、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液:ジクロロメタン/メタノール、50/1→ジクロロメタン/メタノール、20/1)で分離し、化合物(S)-6-クロロ-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン2mg(0.004mmol、19%収率)を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.53(d, J = 5.6Hz, 1H)、8.25(s, 1H)、7.84(s, 1H)、7.49-7.57(m, 2H)、7.40-7.47(m, 4H)、7.30-7.39(m, 2H)、6.58(s, 1H)、4.95(t, J = 6.7Hz, 1H)、1.47(d, J = 6.6Hz, 3H)。

### 【0316】

<実施例24> (S)-6-クロロ-4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

### 【化93】



### 【0317】

実施例5で製造した(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン50mg(0.13mmol)を酢酸2mLに溶解させた後、N-クロロスルfonylimid(NCS)17mg(0.124mmol)を添加し、50℃で15時間攪拌させて反応混合物を減圧ろ過させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和(neutralization)させた後、ジクロロメタンと水を加えて抽出した有機層を、分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液:ジクロロメタン/メタノール、50/1→ジクロロメタン/メタノール、20/1)で分離し、化合物(S)-6-クロロ-4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン17mg(0.036mmol、29%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.92(d, J = 4.4Hz, 1H)、8.28(s, 1H)、7.91-7.98(m, 1H)、7.70-7.79(m, 2H)、7.48-7.64(m, 5H)、7.20(d, J = 6.2Hz, 1H)、5.04(t, J = 7.12Hz, 1H)、1.68(d, J = 7.1Hz, 3H)。

### 【0318】

<実施例25> (S)-2-アミノ-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

10

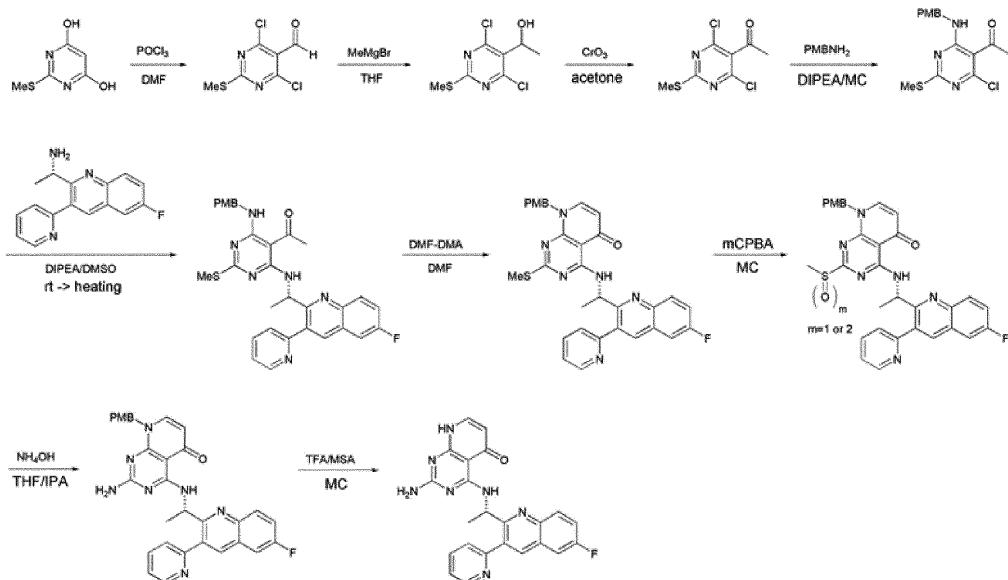
20

30

30

40

## 【化94】



## 【0319】

段階1：4,6-ジクロロ-2-メチルメルカプトピリミジン-5-カルバルデヒドの製造

4,6-ジヒドロキシ-2-メチルメルカプトピリミジン7.91g (50.0mmol) を用いて、実施例1の段階1と同一の方法で化合物4,6-ジクロロ-2-メチルメルカプトピリミジン-5-カルバルデヒド8.36g (37.5mmol、75% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.38 (s, 1H)、2.64 (s, 3H)。

## 【0320】

段階2：1- (4,6-ジクロロ-2-メチルメルカプトピリミジン-5-イル) エタン-1-オールの製造

前記段階1で製造した4,6-ジクロロ-2-メチルメルカプトピリミジン-5-カルバルデヒド2.23g (10.0mmol) を用いて、実施例1の段階2と同一の方法で化合物1- (4,6-ジクロロ-2-メチルメルカプトピリミジン-5-イル) エタン-1-オール2.27g (9.5mmol、95% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.40-5.47 (m, 1H)、2.57 (s, 3H)、2.52 (d, J = 9.2Hz, 1H)、1.64 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

## 【0321】

段階3：1- (4,6-ジクロロ-2-メチルメルカプトピリミジン-5-イル) エタン-1-オンの製造

前記段階2で製造した1- (4,6-ジクロロ-2-メチルメルカプトピリミジン-5-イル) エタン-1-オール1.20g (5.0mmol) を用いて、実施例1の段階3と同一の方法で化合物1- (4,6-ジクロロ-2-メチルメルカプトピリミジン-5-イル) エタン-1-オン1.09g (4.6mmol、92% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.62 (s, 3H)、2.61 (s, 3H)。

## 【0322】

段階4：1- (4-クロロ-2-メチルメルカプト-6- ( (4-メトキシベンジル) アミノ) ピリミジン-5-イル) エタン-1-オンの製造

前記段階3で製造した1- (4,6-ジクロロ-2-メチルメルカプトピリミジン-5-イル) エタン-1-オン712mg (3.0mmol) を用いて、実施例1の段階4と同一の方法で化合物1- (4-クロロ-2-メチルメルカプト-6- ( (4-メトキシベンジル) アミノ) ピリミジン-5-イル) エタン-1-オン1.014g (3.0mmol、100% 収率) を無色のオイルで得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.53 (br s, 1H, NH)、7.25 (d, J = 8.7Hz, 2H)、6.87 (d, J = 8.7Hz, 2H)、4.66 (d, J = 5.6Hz, 2H)、3.80 (s, 3H)、2.71 (s, 3H)、2.50 (s, 3H)。

10

20

30

40

50

## 【0323】

段階5：(S)-1-(4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(メチルメルカプト)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オンの製造

前記段階4で製造した1-(4-クロロ-2-メチルメルカプト-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン338mg(1.0mmol)、(S)-1-(6-フルオロ-3-((ピリジン-2-イル)エタン-1-アミン267mg(1.0mmol)を用いて、実施例5の段階1と同一の方法で化合物(S)-1-(4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(メチルメルカプト)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン376mg(0.66mmol、66%収率)を無色のオイルで得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.71(br t, J = 5.4Hz, 1H, NH)、7.79(d, J = 4.7Hz, 1H)、8.16(s, 1H)、8.04(m, 1H)、7.86-7.93(m, 2H)、7.61-7.64(m, 1H)、7.30-7.60(m, 3H)、7.24(m, 2H)、6.84(m, 2H)、6.28(m, 1H)、4.64(d, J = 5.4Hz, 2H)、3.78(s, 3H)、2.77(s, 3H)、2.37(s, 3H)、1.27(d, J = 7.2Hz, 3H)。

## 【0324】

段階6：(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-((4-メトキシベンジル)-2-(メチルメルカプト)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階5で製造した(S)-1-(4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(メチルメルカプト)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン285mg(0.5mmol)を用いて、実施例5の段階2と同一の方法で化合物(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-((4-メトキシベンジル)-2-(メチルメルカプト)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン168mg(0.29mmol、58%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.42(br d, J = 7.6Hz, 1H, NH)、8.77(br d, J = 4.8Hz, 1H)、8.27(m, 1H)、8.11(s, 1H)、7.82(m, 1H)、7.61(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.20-7.60(m, 4H)、7.18(d, J = 8.6Hz, 2H)、6.84(d, J = 8.6Hz, 2H)、6.21(d, J = 7.9Hz, 1H)、6.14(m, 1H)、5.26(s, 2H)、3.78(s, 3H)、2.36(s, 3H)、1.56(d, J = 6.6Hz, 3H)。

## 【0325】

段階7及び8：(S)-2-アミノ-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-((4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階6で製造した(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-((4-メトキシベンジル)-2-(メチルメルカプト)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン145mg(0.25mmol)をジクロロメタン5mLに溶解させた後、3-クロロ過安息香酸(mCPBA)2当量を加えて常温で30分攪拌した。反応混合物に水を加えてエチルアセテートで抽出し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して得た化合物をテトラヒドロフラン：イソプロパノール(1:1)5mLに溶解し、28%のアンモニア水2mLを添加して50℃で10時間攪拌した。反応混合物を常温に冷却し、水を加えてエチルアセテートで抽出した後、有機層を分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して得た化合物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、2/1 -> エチルアセテート)で分離し、化合物(S)-2-アミノ-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-((4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン78mg(0.14mmol、57%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.20(br d, J = 7.2Hz, 1H, NH)、8.79(m, 1H)、8.25(m, 1H)、8.08(s, 1H)、7.80(m, 1H)、7.30-7.55(m, 4H)、7.10-7.26(m, 3H)、6.83(m, 2H)、6.08(d, J = 7.9Hz, 1H)、5.85(m, 1H)、5.16(s, 2H)、4.84(s,

10

20

30

40

50

、2H)、3.77(s、3H)、1.62(d、J = 6.6Hz、3H)。

**【0326】**

段階9：(S)-2-アミノ-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階8で製造した(S)-2-アミノ-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン70mg(0.128mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の方法で化合物(S)-2-アミノ-4-((1-(6-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン54mg(0.126mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

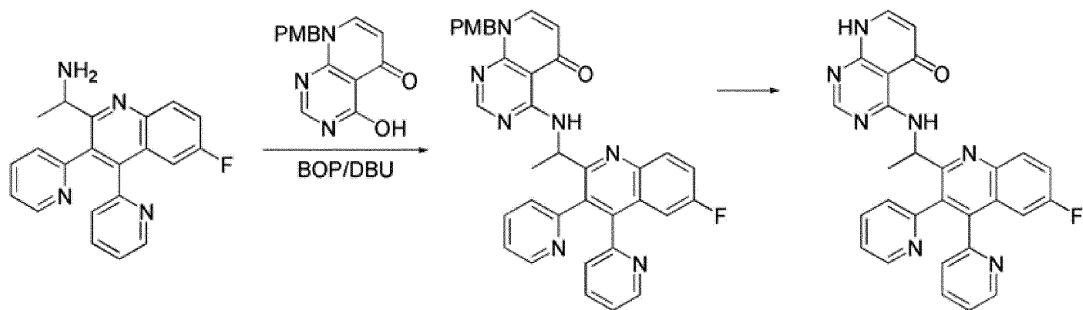
10

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 11.39(s、1H)、8.77(d、J = 4.5Hz、1H)、8.22(dd、J = 9.0、5.5Hz、1H)、8.03(s、1H)、7.86(td、J = 1.5、7.6Hz、1H)、7.54-7.36(m、4H)、7.19(d、J = 7.6Hz、1H)、6.08(d、J = 7.6Hz、1H)、5.93-5.84(m、1H)、5.59(br s、2H)、1.55(d、J = 6.5Hz、3H)。

**【0327】**

<実施例26> 4-((1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

**【化95】**



20

**【0328】**

段階1：4-((1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

30

前記製造例22で製造した1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミン100mg(0.29mmol)を用いて、実施例1の段階7と同一の反応を介して化合物4-((1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン99mg(0.16mmol、56%収率)をベージュ色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.69(s、2H)、8.39-8.34(m、2H)、7.65-7.42(m、4H)、7.24-7.19(m、3H)、7.13-7.05(m、2H)、6.91-6.84(m、2H)、6.32(s、1H)、5.61(s、1H)、5.34(s、2H)、3.77(s、3H)、3.57-3.50(m、1H)、3.46(s、1H)、1.59(d、J = 2.1Hz、3H)。

**【0329】**

40

段階2：4-((1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した4-((1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン90mg(0.15mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の反応を介して化合物4-((1-(6-フルオロ-3,4-ジ(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン54mg(0.11mmol、75%収率)をベージュ色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 11.48(br s、1H)、10.69(s、1H)、8.67(t、J = 5.7Hz、2H)、8.67(t、J = 5.7Hz、2H)、8.37(dd、J = 9.2、5.6Hz、1H)、8.17(s、2H)、7.54-7.44(m、3H)、7.34(d、J = 7.7Hz、1H)、7.21-7.13(m、3H)、7.08-7.02(m

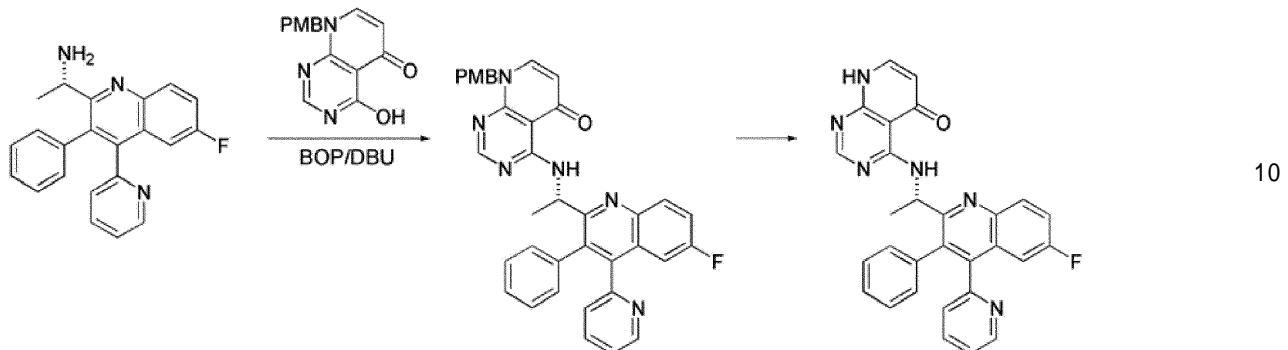
50

、2H)、6.29 (d, J = 7.6Hz, 1H)、5.70 (br s, 1H)、1.54 (d, J = 2.3Hz, 3H)。

【0330】

<実施例27> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

【化96】



【0331】

段階1：(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記製造例23で製造した(S)-1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エタン-1-アミン120mg (0.35mmol)を用いて、実施例1の段階7と同一の反応を介して化合物(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンを淡いベージュ色の固体を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.64 (br d, J = 4.9Hz, 1H)、8.29-8.35 (m, 2H)、7.42-7.55 (m, 3H)、7.13-7.34 (m, 7H)、6.91-7.09 (m, 3H)、6.82-6.89 (m, 2H)、6.30-6.32 (m, 1H)、5.65-5.69 (m, 1H)、5.30 (s, 2H)、3.78 (s, 3H)、1.47 (d, J = 6.3Hz, 3H)。

【0332】

段階2：(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

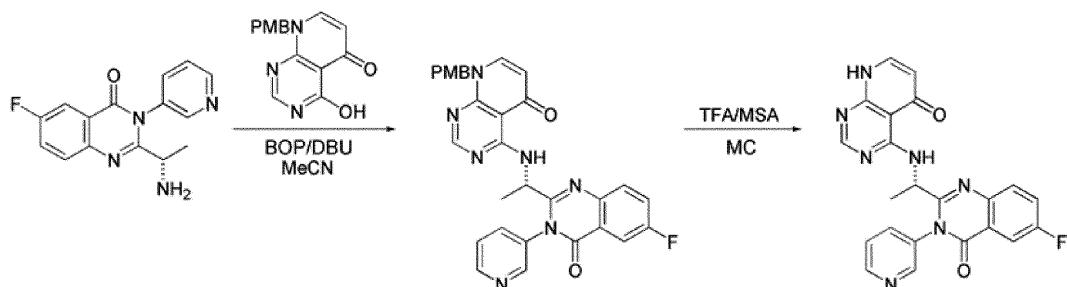
前記段階1で製造した(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン95mg (0.16mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の反応を介して化合物(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)キノリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンを淡いベージュ色の固体を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.58 (br s, 1H)、11.32 (br s, 1H)、8.65 (br d, J = 4.2Hz, 1H)、8.32-8.38 (m, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.43-7.54 (m, 3H)、7.13-7.36 (m, 6H)、6.94-7.10 (m, 3H)、6.36 (d, J = 7.6Hz, 1H)、5.65-6.75 (m, 1H)、1.45 (d, J = 6.3Hz, 3H)。

【0333】

<実施例28> (S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化97】



## 【0334】

10

段階1：(S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記製造例24で製造した化合物を、実施例1の段階7と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.91 (s, 1H)、8.75-8.62 (m, 1H)、8.37-8.26 (m, 1H)、7.89-7.71 (m, 2H)、7.89-7.71 (m, 2H)、7.57-7.40 (m, 3H)、7.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、6.31 (d, J = 7.7Hz, 2H)、5.41-5.26 (m, 2H)、5.13-4.99 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、1.53 (dd, J = 11.3, 6.7Hz, 3H)。

## 【0335】

20

段階2：(S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した化合物を、実施例1の段階8と同一の反応を介して得た。

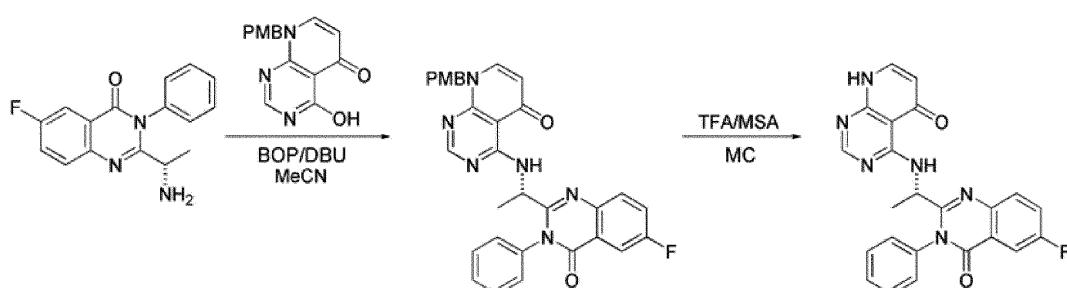
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.89 (d, J = 6.7Hz, 1H)、8.77 (s, 1H)、8.68 (d, J = 7.4Hz, 1H)、8.17 (d, J = 3.2Hz, 1H)、7.90-7.73 (m, 3H)、7.59-7.47 (m, 3H)、6.35 (t, J = 4.9Hz, 2H)、5.13-5.03 (m, 1H)、1.55 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

## 【0336】

<実施例29> (S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

## 【化98】

30



## 【0337】

段階1：(S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

40

前記製造例25で製造した化合物を、実施例1の段階7と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.01 (d, J = 6.8Hz, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.90-7.88 (m, 2H)、7.90-7.88 (m, 2H)、7.58-7.44 (m, 6H)、7.33 (d, J = 6.8Hz, 1H)、7.20 (d, J = 7.8Hz, 1H)、6.85 (d, J = 8.0Hz, 2H)、6.32 (d, J = 7.8Hz, 1H)、5.34 (s, 1H)、5.18-5.09 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、1.50 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

## 【0338】

段階2：(S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した化合物を、実施例1の段階8と同一の反応を介して得た。

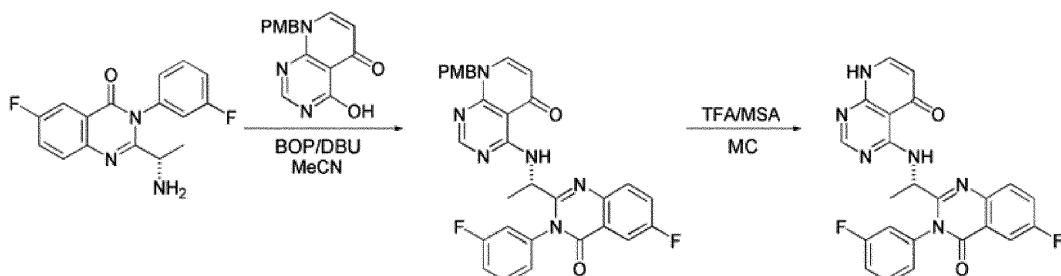
50

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.05 (d, J = 6.9Hz, 1H)、8.17 (s, 1H)、7.90 (d, J = 8.3Hz, 1H)、7.85-7.80 (m, 1H)、7.60-7.41 (m, 6H)、6.36 (d, J = 7.6Hz, 1H)、5.20-5.11 (m, 1H)、1.51 (d, J = 6.4Hz, 3H)。

### 【0339】

<実施例30> (S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

### 【化99】



### 【0340】

段階1：(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記製造例26で製造した化合物を、実施例1の段階7と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.97-10.91 (m, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.90-7.72 (m, 3H)、7.59-7.50 (m, 4H)、7.24-7.20 (m, 3H)、6.86 (d, J = 7.8Hz, 2H)、6.32 (d, J = 7.8Hz, 1H)、5.35 (s, 2H)、5.17-5.10 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、1.53 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

### 【0341】

段階2：(S)-4-((1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

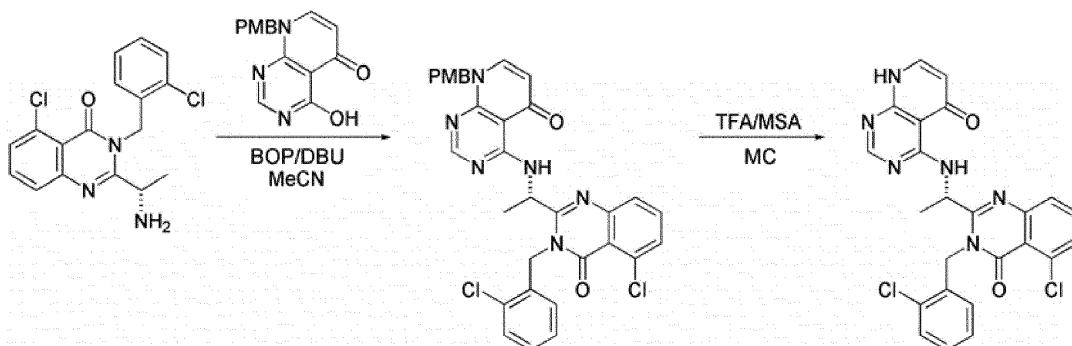
前記段階1で製造した化合物を、実施例1の段階8と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.84-10.78 (m, 1H)、8.20 (d, J = 5.4Hz, 1H)、7.91-7.77 (m, 2H)、7.59-7.46 (m, 3H)、7.22-7.08 (m, 2H)、6.34 (d, J = 7.4Hz, 1H)、5.18-5.09 (m, 1H)、1.53 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

### 【0342】

<実施例31> (S)-4-((1-(5-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

### 【化100】



### 【0343】

段階1：(S)-4-((1-(5-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキ

10

20

30

40

50

ナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記製造例27で製造した化合物を、実施例1の段階7と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.84 (d, J = 7.8Hz, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.71-7.58 (m, 2H)、7.47 (t, J = 8.3Hz, 2H)、7.26-7.18 (m, 3H)、7.01 (s, 2H)、6.87 (d, J = 7.7Hz, 2H)、6.79 (d, J = 5.2Hz, 1H)、6.23 (d, J = 7.8Hz, 1H)、5.79-5.73 (m, 1H)、5.63-5.54 (m, 1H)、5.46-5.36 (m, 3H)、3.80 (s, 3H)、1.56 (d, J = 6.2Hz, 3H)。

#### 【0344】

段階2：(S)-4-((1-(5-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造 10

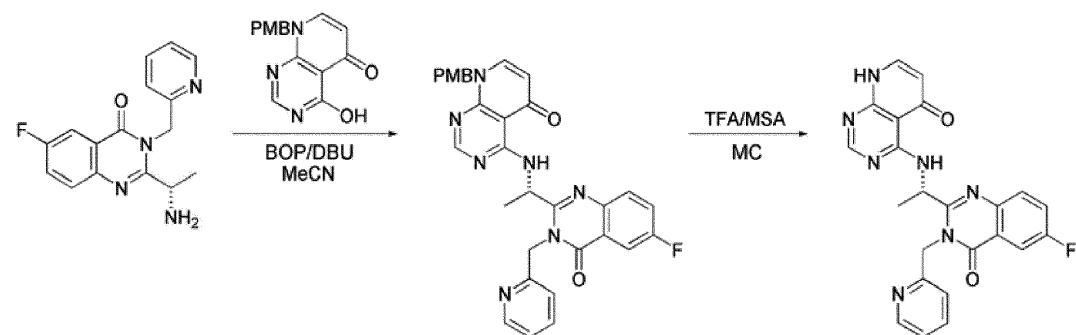
前記段階1で製造した化合物を、実施例1の段階8と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.84 (d, J = 7.9Hz, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.72 (dd, J = 7.9, 0.8Hz, 1H)、7.62 (t, J = 7.8Hz, 2H)、7.51-7.46 (m, 2H)、7.33-7.30 (m, 1H)、7.13-7.04 (m, 2H)、6.83-6.80 (m, 1H)、6.29 (d, J = 7.7Hz, 1H)、5.78 (d, J = 17.1Hz, 1H)、5.61-5.52 (m, 1H)、5.49-5.41 (m, 1H)、1.57 (d, J = 6.6Hz, 1H)、5.46-5.36 (m, 3H)、3.80 (s, 3H)、1.56 (d, J = 6.2Hz, 3H)。

#### 【0345】

<実施例32> (S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造 20

#### 【化101】



30

#### 【0346】

段階1：(S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記製造例28で製造した化合物を、実施例1の段階7と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.02 (d, J = 7.7Hz, 1H)、8.41 (d, J = 4.4Hz, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.89 (dd, J = 8.5, 2.9Hz, 1H)、7.78 (dd, J = 9.0, 4.9Hz, 1H)、7.81-7.39 (m, 2H)、7.21 (d, J = 8.6Hz, 2H)、7.09 (dd, J = 7.0, 5.3Hz, 1H)、6.86 (d, J = 8.6Hz, 2H)、6.29 (d, J = 7.9Hz, 1H)、5.89-5.80 (m, 2H)、5.59 (d, J = 16.2Hz, 1H)、5.33 (dd, J = 14.6, 16.1Hz, 2H)、3.78 (s, 3H)、1.59 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

40

#### 【0347】

段階2：(S)-4-((1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンの製造

前記段階1で製造した化合物を、実施例1の段階8と同一の反応を介して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.19 (d, J = 7.6Hz, 1H)、8.46 (d, J = 4.3Hz, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.90 (dd, J = 8.5, 3.0Hz, 1H)、7.81 (dd, J = 9.0, 4.9Hz, 1H)、7.63 (td, J = 1.7, 7.7Hz, 1H)、7.51-7.43 (m, 2H)、7.31 (d, J = 7.9Hz, 1H)、

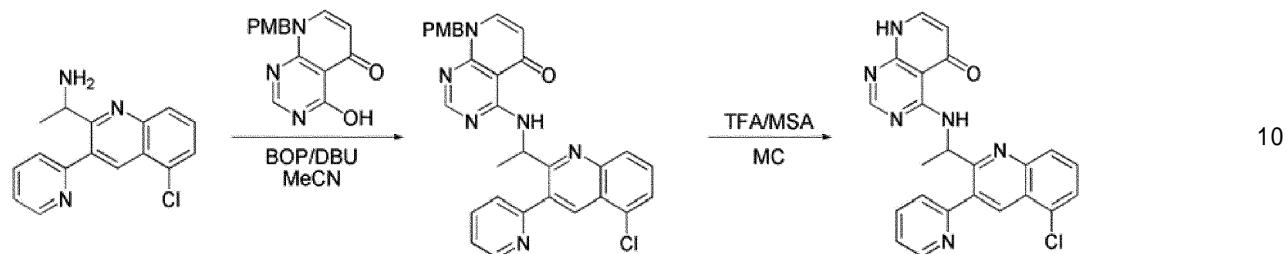
50

7.15 ( dd、J = 7.0、5.0Hz、1H ) 、 6.34 ( d、J = 7.7Hz、1H ) 、 5.95-5.81 ( m 2H ) 、 5.54 ( d、J = 16.1Hz、1H ) 、 1.61 ( d、J = 6.5Hz、3H ) 。

### 【 0 3 4 8 】

< 実施例33 > 4- ( ( 1- ( 5- クロロ-3- ( ピリジン-2- イル ) キノリン-2- イル ) エチル ) アミノ ) ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5 ( 8H ) - オンの製造

### 【 化 1 0 2 】



### 【 0 3 4 9 】

段階1：4- ( ( 1- ( 5- クロロ-3- ( ピリジン-2- イル ) キノリン-2- イル ) エチル ) アミノ ) -8- ( 4- メトキシベンジル ) ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5 ( 8H ) - オンの製造

前記製造例29で製造した1- ( 5- クロロ-3- ( ピリジン-2- イル ) キノリン-2- イル ) エタン-1-アミンを用いて、実施例1の段階7と同一の反応を介して化合物4- ( ( 1- ( 5- クロロ-3- ( ピリジン-2- イル ) キノリン-2- イル ) エチル ) アミノ ) -8- ( 4- メトキシベンジル ) ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5 ( 8H ) - オンを淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 11.6 ( d、J = 7.4Hz、1H ) 、 8.81 ( d、J = 4.8Hz、1H ) 、 8.51 ( s、1H ) 、 8.32 ( s、1H ) 、 8.81 ( d、J = 4.8Hz、1H ) 、 8.23 ( d、J = 8.0Hz、1H ) 、 7.87-7.82 ( m、1H ) 、 7.67-7.60 ( m、3H ) 、 7.44 ( d、J = 7.9Hz、1H ) 、 7.40-7.35 ( m、1H ) 、 7.19 ( d、J = 8.6Hz、2H ) 、 6.85 ( d、J = 8.6Hz、2H ) 、 6.31 ( d、J = 7.9Hz、1H ) 、 6.16-6.07 ( m、1H ) 、 5.33 ( s、2H ) 、 3.78 ( s、3H ) 、 1.56 ( d、J = 6.6Hz、2H ) 。

### 【 0 3 5 0 】

段階2：4- ( ( 1- ( 5- クロロ-3- ( ピリジン-2- イル ) キノリン-2- イル ) エチル ) アミノ ) ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5 ( 8H ) - オンの製造

前記段階1で製造した4- ( ( 1- ( 5- クロロ-3- ( ピリジン-2- イル ) キノリン-2- イル ) エチル ) アミノ ) -8- ( 4- メトキシベンジル ) ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5 ( 8H ) - オンを用いて、実施例1の段階8と同一の反応を介して化合物4- ( ( 1- ( 5- クロロ-3- ( ピリジン-2- イル ) キノリン-2- イル ) エチル ) アミノ ) ピリド [ 2,3-d ] ピリミジン-5 ( 8H ) - オンを白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 11.54 ( d、J = 7.1Hz、1H ) 、 10.86 ( s、1H ) 、 8.83 ( d、J = 4.7Hz、1H ) 、 8.54 ( s、1H ) 、 8.26 ( s、1H ) 、 8.24 ( s、1H ) 、 7.87 ( t、J = 7.7Hz、1H ) 、 7.69-7.61 ( m、3H ) 、 7.44-7.37 ( m、2H ) 、 6.32 ( d、J = 6.8Hz、1H ) 、 6.20-6.12 ( m、1H ) 、 1.57 ( d、J = 6.3Hz、3H ) 。

### 【 0 3 5 1 】

下記実施例34から65は、下記反応式 ( 2 ) に示したところのような製造方法で行うことができる。

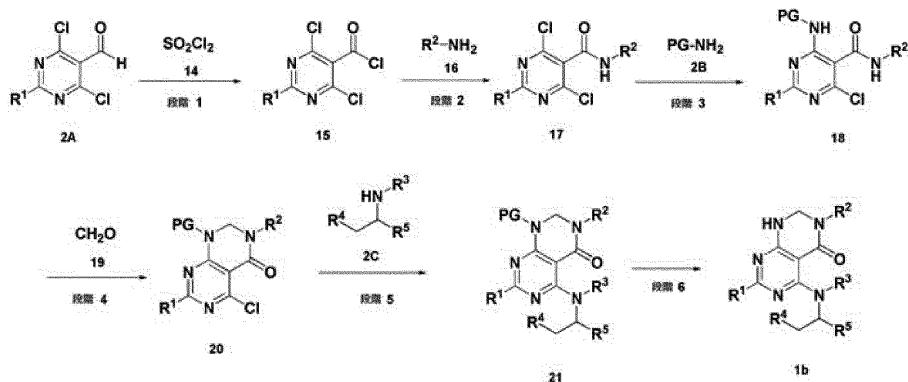
10

20

30

40

## 【化103】



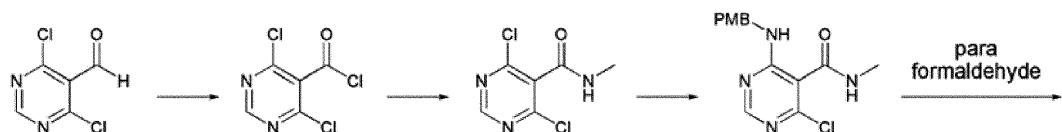
10

反応式 (2)

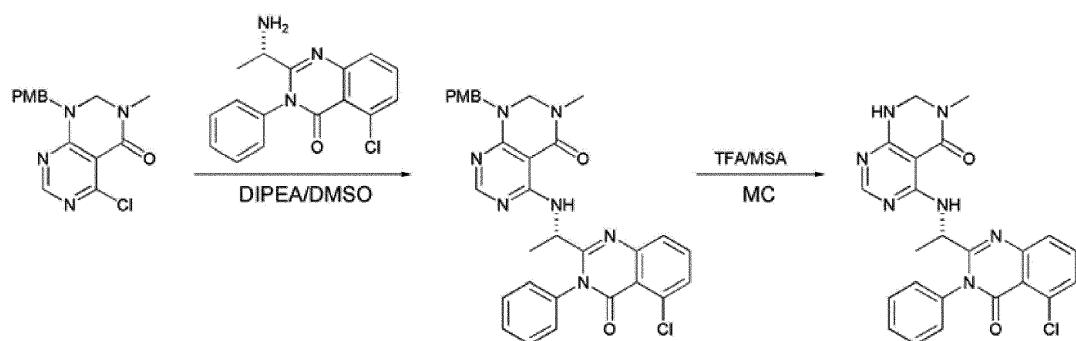
## 【0352】

<実施例34> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化104】



20



30

## 【0353】

段階1及び2：4,6-ジクロロ-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミドの製造

4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシアルデヒド1.00g (5.65mmol)を四塩化炭素(CC<sub>4</sub>)15mLに溶解させた後、スルフリルクロロリド0.78mL (9.61mmol)、2-2-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)46mg (0.28mmol)を添加して80℃で3時間攪拌させ、常温に冷却して反応混合物を減圧ろ過させた後、無水トルエン5mLを入れてから再度減圧ろ過して得た生成物を無水テトラヒドロフラン15mLに溶解させた後、-20℃で2.0Mのメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液4.73mLを添加して-20℃で2時間攪拌させた。1N HClを加えて反応混合物を減圧ろ過させた後、エチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ジクロロメタン/メタノール、20/1)で分離し、4,6-ジクロロ-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド0.8g (3.88mmol、69%収率)を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1H)、5.87 (brs, 1H)、3.08 (d, J = 2.6Hz, 3H)。

## 【0354】

段階3：4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミドの製造

前記段階1及び2で製造した4,6-ジクロロ-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド3.0g (

40

50

14.5mmol) を無水テトラヒドロフラン80mLに溶解し、p-メトキシベンジルアミン1.8mL(15.2mmol、1.05 eq)、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)2.8mL(16.0mmol、1.1 eq)を添加して6時間攪拌させ、減圧蒸留して水を加えてエチルアセテートで抽出し、有機層を分離、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、4/1)で分離し、化合物4-クロロ-6-(4-メトキシベンジル)アミノ)-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド3.73g(12.1mmol、84%収率)を透明なオイルで得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.31(s, 1H)、8.24(s, 1H)、7.25(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H)、6.86(d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H)、6.70(s, 1H)、4.62(d,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H)、3.79(s, 3H)、2.97(d,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 2H)。 10

### 【0355】

段階4：5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階3で製造した4-クロロ-6-(4-メトキシベンジル)アミノ)-N-メチル-ピリミジン-5-カルボキサミド3.7g(12mmol)、パラホルムアルデヒド3.6g(120mmol、>10 eq)、p-トルエンスルホン酸228mg(1.2mmol、0.1 eq)をトルエン100mLに溶解させた後、ディーンスタークトラップ(dean-stark trap)を設けて130 $^\circ\text{C}$ で12時間の間還流させ、常温に冷却して減圧蒸留した後、カラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、3/1)で分離して3.0g(9.4mmol、78%収率)を白色の固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.43(s, 1H)、7.22(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H)、6.88(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H)、4.86(s, 2H)、4.55(s, 2H)、3.81(s, 3H)、2.98(s, 3H)。 20

### 【0356】

段階5：(S)-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階4で製造した5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン50mg(0.16mmol)を無水ジメチルスルホキシド(DMSO)2mLに溶解し、(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン57mg(0.19mmol、1.2当量)、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)0.06mL(0.35mmol、2.2当量)を添加して70 $^\circ\text{C}$ で12時間の間一晩中攪拌させ、常温に冷却して水を加えてエチルアセテートで抽出し、有機層を分離、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、2/1)で分離し、化合物(S)-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン88mg(0.15mmol、94%収率)を白色の固体で得た。 30

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.49(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , -NH)、8.03(s, 1H)、7.70-7.68(m, 1H)、7.61-7.44(m, 7H)、7.31-7.28(m, 1H)、7.21(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H)、6.86(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H)、5.06-5.02(m, 1H)、4.74(s, 2H)、4.45(s, 2H)、3.79(s, 3H)、2.89(s, 3H)、1.44(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H)。

### 【0357】

段階6：(S)-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階5で製造した(S)-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン70mg(0.13mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン57mg(0.12mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.43(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , -1H)、7.88(s, 1H)、7.69-7.67

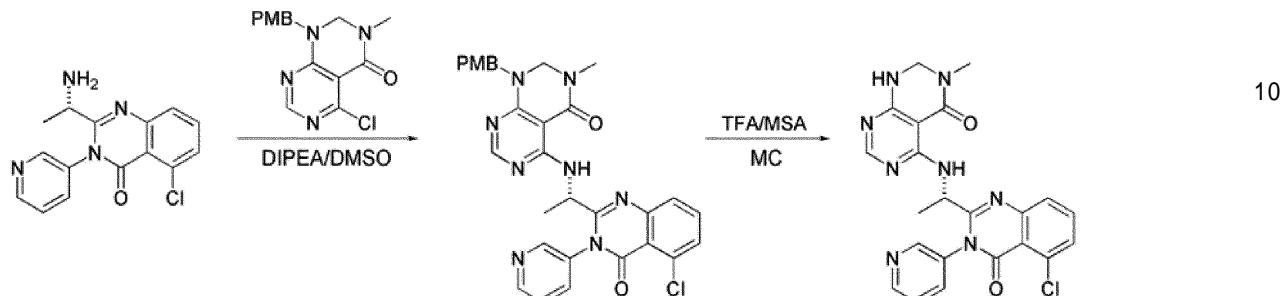
50

(m、1H)、7.61-7.43 (m、6H)、7.32-7.29 (m、1H)、6.97 (s、-NH)、5.02-4.97 (m、1H)、4.69 (s、2H)、2.97 (s、3H)、1.43 (d、J = 5.9Hz、3H)。

### 【0358】

<実施例35> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

### 【化105】



### 【0359】

段階1：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン83mg(0.14mmol、94%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.39-9.35 (m、1H)、8.76-8.71 (m、1H)、8.03 (d、J = 8.1Hz、2H)、7.70-7.46 (m、3H)、7.20 (d、J = 8.6Hz、2H)、6.86 (d、J = 8.6Hz、2H)、5.02-4.89 (m、1H)、4.8-4.65 (m、2H)、4.46 (s、2H)、3.79 (s、3H)、2.90 (s、3H)、1.50-1.44 (m、3H)。

### 【0360】

段階2：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

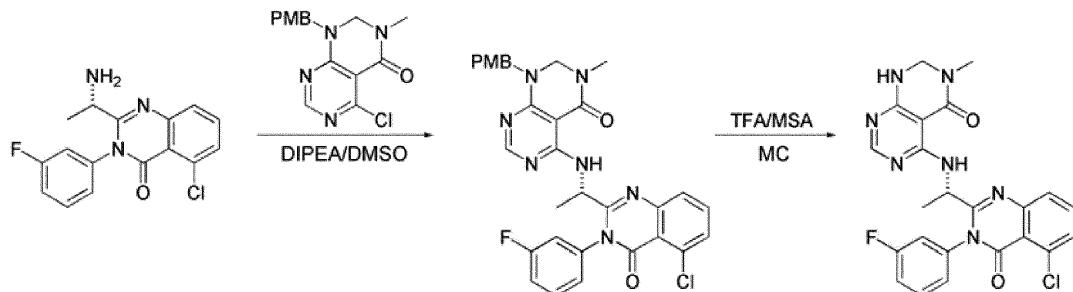
(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン56mg(0.12mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.30-9.25 (m、1H)、8.74-8.71 (m、1H)、8.57 (s、1H)、7.91 (d、J = 8.9Hz、2H)、7.91 (d、J = 7.2Hz、1H)、7.70-7.59 (m、2H)、7.53-7.44 (m、2H)、5.88 (s、1H)、5.73 (s、1H)、5.00-4.86 (m、1H)、4.72 (s、2H)、2.99 (s、3H)、1.50-1.43 (m、3H)。

### 【0361】

<実施例36> (S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化106】



## 【0362】

段階1：(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン87mg(0.14mmol、91%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.45-9.36(m, 1H)、7.62-7.50(m, 4H)、7.42-7.39(m, 1H)、7.27-7.14(m, 4H)、7.07-6.99(m, 1H)、6.84(d, J = 8.0Hz, 2H)、4.84-4.69(m, 3H)、4.73(s, 2H)、3.89-3.80(m, 1H)、3.79(s, 3H)、3.57-3.48(m, 1H)、2.90(s, 3H)、2.33-2.24(m, 1H)、2.13-2.06(m, 2H)、1.50-1.44(m, 3H)。

## 【0363】

段階2：(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

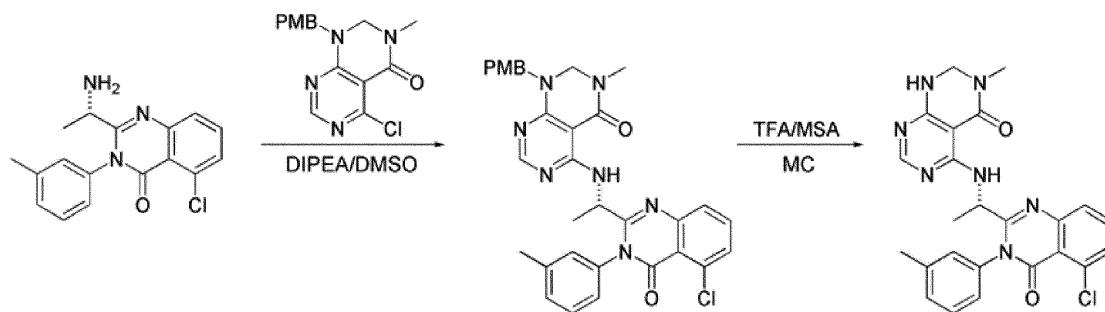
(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン61mg(0.12mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.40-9.31(m, 1H)、7.89(d, J = 4.65Hz, 1H)、7.69-7.44(m, 4H)、7.25-7.04(m, 2H)、6.89-6.80(m, 1H)、5.04-4.95(m, 1H)、4.71(s, 2H)、2.98(m, 2H)、1.46(m, J = 5.98, 3H)。

## 【0364】

<実施例37>(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化107】



10

20

30

40

50

## 【0365】

段階1：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-m-トリルキナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン85mg(0.14mmol、89%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.52-9.43(m, 1H)、8.03(s, 1H)、7.70-7.67(m, 2H)、7.60-54(m, 1H)、7.44-7.40(m, 2H)、7.29-7.18(m, 3H)、7.10(s, 1H)、6.84(d, J = 8.8Hz, 2H)、5.10-04(m, 1H)、4.73(s, 2H)、4.44(s, 2H)、3.78(s, 3H)、2.89(s, 3H)、2.35(s, 3H)、1.47-1.43(m, 3H)。

## 【0366】

段階2：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

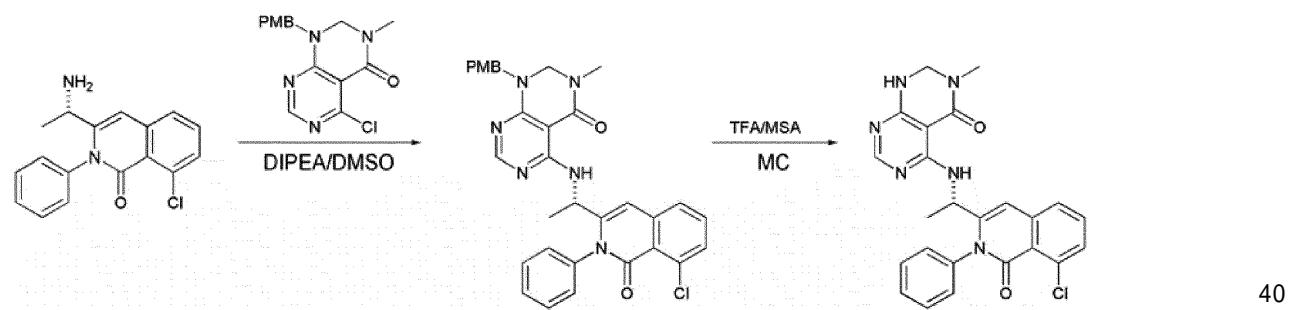
(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン57mg(0.12mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.44-9.36(m, 1H)、7.90(d, J = 4.9Hz, 1H)、7.69(d, J = 6.8Hz, 1H)、7.61-7.56(m, 1H)、7.46-7.37(m, 2H)、7.31-7.28(m, 1H)、7.23(s, 1H)、7.07(s, 1H)、6.11(m, 1H)、5.08-5.02(m, 1H)、4.70(s, 2H)、2.99(s, 3H)、2.35(s, 3H)、1.45-1.43(m, 3H)。

## 【0367】

<実施例38>(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化108】



## 【0368】

段階1：(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記実施例34の段階4で製造した5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン20mg(0.063mmol)、(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン19mg(0.063mmol)を用いて、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン30mg(0.052mmol)を用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン30mg(0.052mmol)を白色の固体で得た。

mol、82% 収率) を淡い黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.16 (d, J = 7.8Hz, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.43-7.54 (m, 8H)、7.32 (d, J = 8.6Hz, 2H)、7.22 (d, J = 8.4Hz, 2H) 6.56 (s, 1H)、4.87 (t, J = 7.1Hz, 1H)、4.75 (s, 2H)、4.47 (s, 2H)、3.80 (s, 3H)、2.91 (s, 3H)、1.38 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

### 【0369】

段階2: (S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

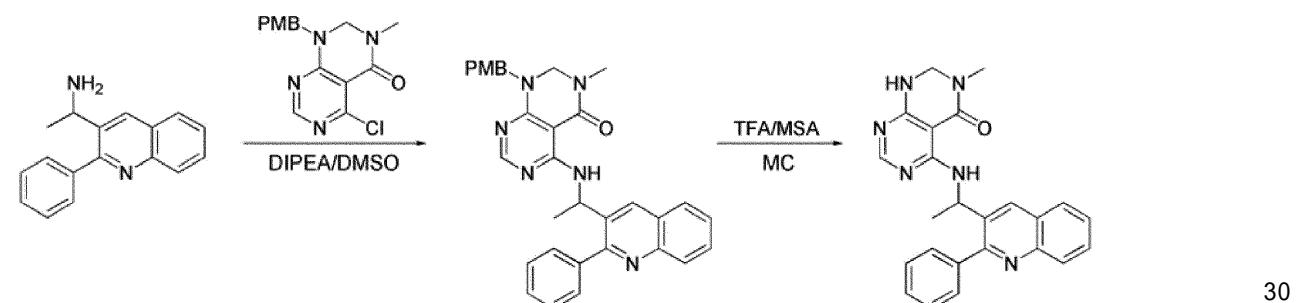
前記段階1で製造した(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン30mg (0.052mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン22mg (0.048mmol、92% 収率)を黄色の固体で得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.07 (d, J = 6.4Hz, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.36-7.51 (m, 7H)、7.29-7.32 (m, 1H)、6.55 (s, 1H)、6.11 (brs, 1H)、4.85 (t, J = 7.9Hz, 1H)、4.73 (s, 2H)、2.99 (s, 3H)、1.38 (d, J = 7.2Hz, 3H)。

### 【0370】

<実施例39>3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造 20

### 【化109】



### 【0371】

段階1: 1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記実施例34の段階4で製造した5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン8mg (0.025mmol)、1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エタン-1-アミン7.5mg (0.030mmol)を用いて、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン10mg (0.019mmol、75% 収率)を黄色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.39 (d, J = 7.2Hz, 1H)、8.25 (s, 1H)、8.15 (d, J = 9.3Hz, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.83 (d, J = 8.6Hz, 1H)、7.76 (d, J = 7.2Hz, 2H)、7.68-7.70 (m, 1H)、7.47-7.54 (m, 5H)、7.22 (d, J = 8.6Hz, 1H)、6.85 (d, J = 8.6Hz, 2H) 6.64 (t, J = 7.2Hz, 1H)、4.75 (d, J = 6.5Hz, 2H)、4.47 (s, 2H)、3.79 (s, 3H)、2.93 (s, 3H)、1.47 (m, 3H)。

### 【0372】

段階2: 3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階1で製造した1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン10mg (0.019mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物3-メチル-5-( 50

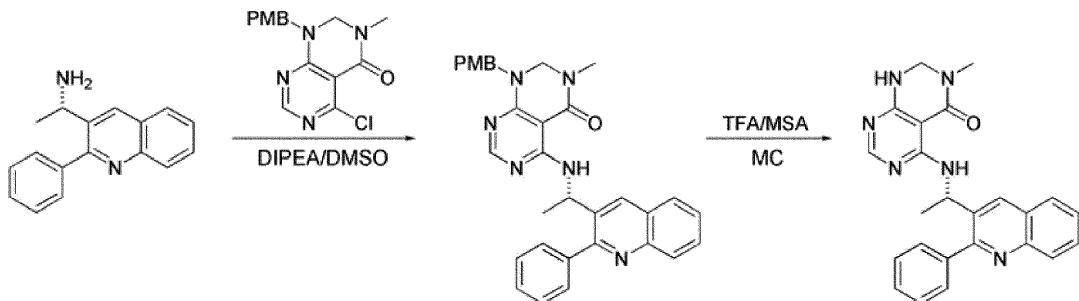
(1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン6mg(0.015mmol、78%収率)を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.52(d, J=6.1Hz, 1H)、8.21(s, 1H)、8.14(d, J=8.8Hz, 1H)、7.92(brs, 1H)、7.83(d, J=7.5Hz, 1H)、7.69(d, J=8.1Hz, 3H)、7.48-7.59(m, 5H)、5.65(t, J=6.8Hz, 1H)、4.78(brs, 2H) 2.99(s, 3H)、1.44(d, J=6.8Hz, 3H)。

### 【0373】

<実施例39-1> (S)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

### 【化110】



### 【0374】

段階1: (S)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エタンアミンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン84mg(0.15mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.39(d, J=7.8Hz, 1H)、8.23(s, 1H)、8.44(d, J=8.1Hz, 1H)、8.08(s, 1H)、7.82(d, J=7.8Hz, 1H)、7.75(d, J=7.8Hz, 2H)、7.69-7.64(m, 1H)、7.53-7.43(m, 4H)、7.21(d, J=8.4Hz, 1H)、6.85(d, J=9.0Hz, 2H)、5.67-5.62(m, 1H)、4.74(d, J=8.4Hz, 2H)、4.47(s, 2H)、3.79(s, 3H)、2.92(s, 3H)、1.40(d, J=6.5Hz, 3H)。

### 【0375】

段階2: (S)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン52mg(0.12mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.31(d, J=6.9Hz, -1H)、8.22(s, 1H)、8.13(d, J=7.7Hz, -1H)、7.93(s, 1H)、7.82(d, J=7.7Hz, -1H)、7.75-7.64(m, 3H)、7.53-7.43(m, 4H)、6.71(s, -NH)、5.66-5.56(m, 1H)、4.69(s, 2H)、2.98(s, 3H)、1.41(d, J=7.4Hz, 3H)。

### 【0376】

<実施例40> (S)-5-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

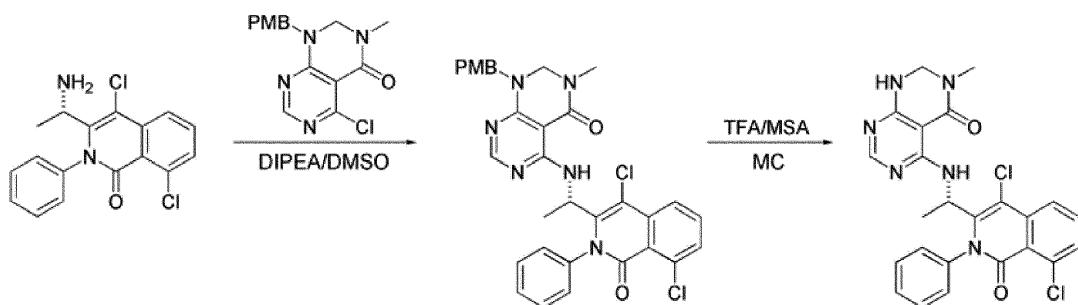
10

20

30

40

## 【化111】



## 【0377】

10

段階1：(S)-5-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-3-(1-アミノエチル)-4,8-ジヒドロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って(S)-5-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.54 (br d, J = 6.6Hz, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.97 (dd, J = 7.7, 1.5Hz, 1H)、7.75 (br d, J = 7.7Hz, 1H)、7.46-7.61 (m, 6H)、7.15-7.21 (m, 3H)、6.80-6.87 (m, 2H)、4.97-5.05 (m, 1H)、4.72 (s, 2H)、4.39-4.47 (m, 2H)、3.78 (s, 3H)、2.88 (s, 3H)、1.60 (d, J = 7.2Hz, 3H)。

## 【0378】

20

段階2：(S)-5-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って(S)-5-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを得た。

30

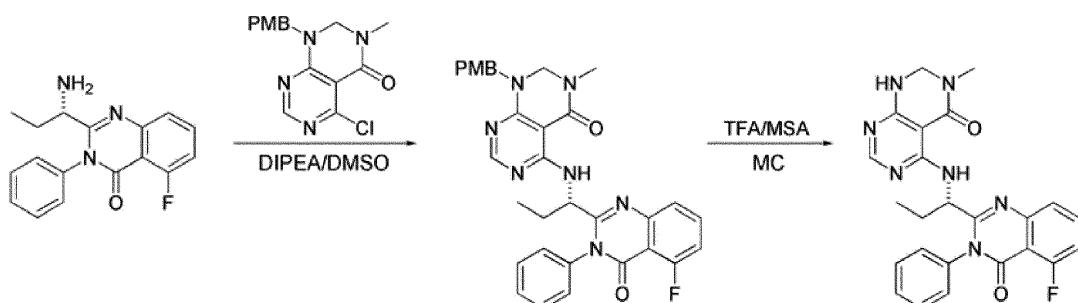
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.48 (br s, 1H)、7.98 (dd, J = 8.1, 0.9Hz, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.74 (d, J = 7.8Hz, 1H)、7.49-7.61 (m, 5H)、7.18-7.21 (m, 1H)、6.70 (br s, 1H)、4.96-4.50 (m, 1H)、4.67-4.72 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、1.62 (d, J = 7.2Hz, 3H)。

## 【0379】

40

<実施例41>(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化112】



## 【0380】

50

段階1：(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノプロピル)-5-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン91mg(0.15mmol、98%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.43(d, J = 9.4Hz, 1H)、8.02(s, 1H)、7.66-7.45(m, 6H)、7.31-7.28(m, 1H)、7.21(d, J = 7.4Hz, 2H)、7.11-7.05(m, 1H)、5.01-4.96(m, 1H)、4.74(s, 2H)、4.45(s, 2H)、3.79(s, 3H)、2.91(s, 3H)、1.93-1.75(m, 2H)、0.86-0.82(m, 3H)。 10

### 【0381】

段階2：(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

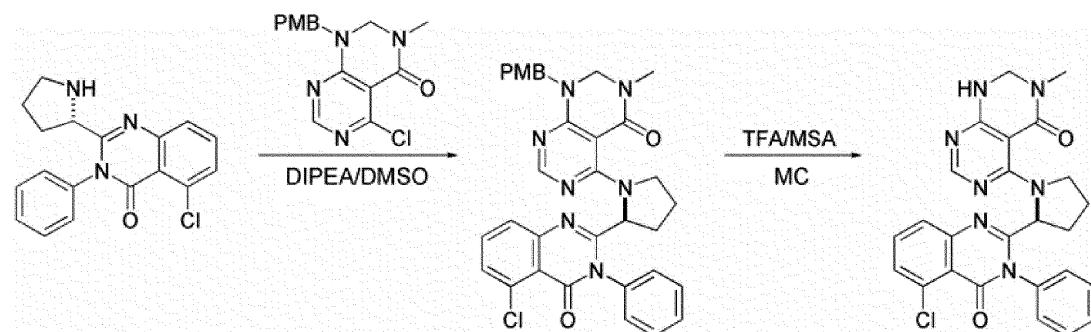
(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン55mg(0.12mmol、99%収率)を白色の固体で得た。 20

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.35(d, J = 8.2Hz, 1H)、7.88(s, 1H)、7.69-7.62(m, 1H)、7.57-7.50(m, 4H)、7.44-7.41(m, 1H)、7.30-7.28(m, 1H)、7.11-7.05(m, 1H)、6.28(s, 1H)、4.83-4.91(m, 1H)、4.70(s, 2H)、2.98(s, 3H)、1.92-1.75(m, 2H)、0.87-0.82(m, 3H)。 30

### 【0382】

<実施例42>(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

### 【化113】



### 【0383】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン102mg(0.16mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.03(s, 1H)、7.75-7.73(m, 1H)、7.60-7.50(m, 5H) 50

)、7.41-7.38 (m、1H)、7.16 (d、J = 7.6Hz、2H)、6.84 (d、J = 8.6Hz、2H)、4.90-4.64 (m、1H)、3.79 (s、3H)、3.72-3.65 (m、1H)、2.89 (s、3H)、2.38-2.28 (m、1H)、1.86-1.76 (m、4H)。

### 【0384】

段階2：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

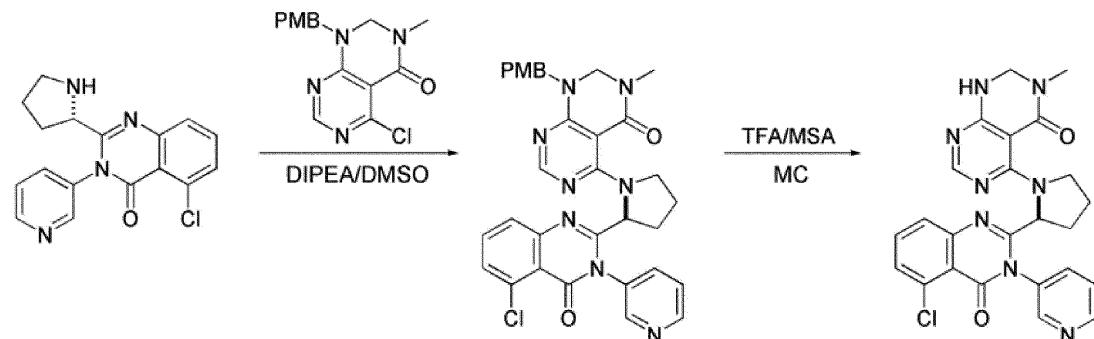
(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン58mg (0.12mmol、99% 収率) を白色の固体で得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.91 (s, 1H)、7.71-7.69 (m, 1H)、7.58-7.48 (m, 5H)、7.40 (d, J = 7.5Hz, 2H)、7.25-7.23 (m, 1H)、4.72-4.68 (m, 1H)、4.56 (s, 2H)、3.90-3.81 (m, 1H)、3.62-3.53 (m, 1H)、3.32-3.25 (m, 2H)、3.05 (s, 3H)、2.31-2.24 (m, 1H)、2.10-2.09 (m, 2H)、1.84-1.75 (m, 1H)。

### 【0385】

<実施例43> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造 20

### 【化114】



### 【0386】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン106mg (0.17mmol、99% 収率) を白色の固体で得た。 40

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.04 (s, 1H)、8.76 (d, J = 3.5Hz, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.12-8.00 (m, 3H)、7.61-7.40 (m, 7H)、7.17-7.14 (m, 2H)、6.84 (d, J = 8.5Hz, 2H)、4.90-4.64 (m, 1H)、3.87-3.83 (m, 1H)、3.78 (s, 5H)、3.60-3.53 (m, 1H)、2.89 (s, 3H)、2.37-2.30 (m, 2H)、1.87-1.79 (m, 2H)。

### 【0387】

段階2：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミ 50

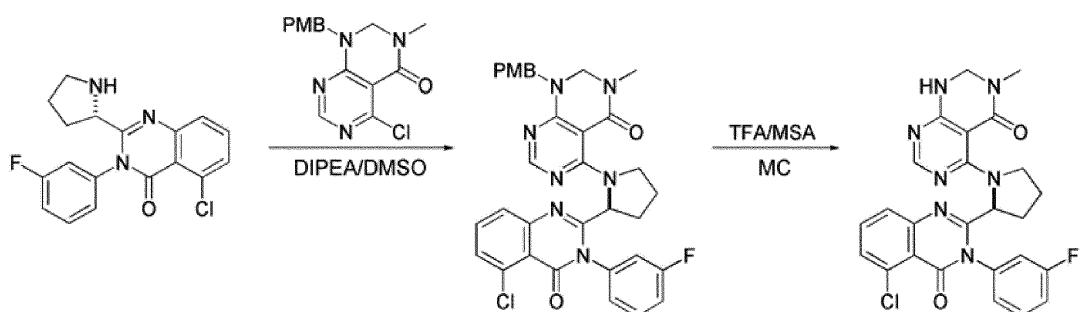
ド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン59mg(0.12mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.04(s、1H)、8.77-8.74(m、2H)、8.53(s、1H)、8.12-8.06(m、2H)、8.00(s、1H)、7.63-7.50(m、7H)、7.46-7.40(m、2H)、7.19-7.12(m、2H)、6.84(d、J=8.5Hz、2H)、4.87-4.67(m、2H)、4.36(s、2H)、3.60-3.53(m、1H)、2.89(s、3H)、2.39-2.27(m、2H)、1.87-1.79(m、2H)。

【0388】

<実施例44> (S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

【化115】



【0389】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン102mg(0.16mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.06-8.03(m、1H)、7.61-7.40(m、4H)、7.42-7.39(m、1H)、7.27-7.14(m、3H)、7.07-6.98(m、1H)、6.84(d、J=8.4Hz、2H)、4.85-4.69(m、2H)、4.37(s、2H)、3.87-3.83(m、1H)、3.78(s、3H)、3.56-3.48(m、1H)、2.90(s、3H)、2.32-2.24(m、1H)、2.12-2.07(m、1H)、1.87-1.76(m、2H)。

【0390】

段階2：(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン60mg(0.12mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.95-7.91(m、1H)、7.57-7.38(m、5H)、7.24-7.19(m、1H)、7.07-6.98(m、1H)、6.13-6.10(m、1H)、6.02-6.00(m、1H)、4.79-4.37(m、1H)、4.66-4.53(m、2H)、3.79-3.70(m、1H)、3.07(s、3H)、2.38-2.32(m、1H)

10

20

30

40

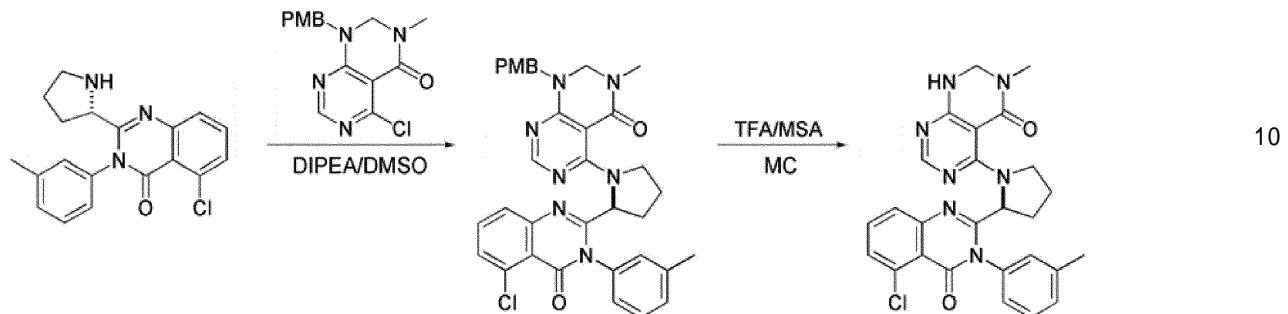
50

)、2.13-2.01 (m, 2H)、1.95-1.82 (m, 2H)。

**【0391】**

<実施例45> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

**【化116】**



**【0392】**

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-2-(ピロリジン-2-イル)-3-m-トリルキナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン95mg(0.15mmol、95%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.04(d, J = 6.3Hz, 1H)、7.56-7.44(m, 4H)、7.41-7.38(m, 2H)、7.30(d, J = 7.6Hz, 1H)、7.16(d, J = 8.5Hz, 2H)、7.04-7.02(m, 1H)、6.84(d, J = 8.5Hz, 2H)、4.81-4.71(m, 3H)、4.37(s, 2H)、3.86-3.81(m, 1H)、3.78(s, 3H)、3.56-3.51(m, 1H)、2.89(s, 3H)、2.76-2.72(m, 1H)、2.42(s, 3H)、2.33-2.26(m, 1H)、2.13-2.07(m, 2H)、1.84-1.76(m, 1H)。

**【0393】**

段階2：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン60mg(0.12mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.88(s, 1H)、7.49-7.44(m, 4H)、7.41-7.37(m, 2H)、7.30-7.27(m, 1H)、7.03-7.01(m, 1H)、4.78-4.75(m, 1H)、4.61-4.53(m, 2H)、3.73(s, 2H)、3.05(s, 3H)、2.41(s, 3H)、2.35-2.31(m, 1H)、1.88-1.81(m, 2H)。

**【0394】**

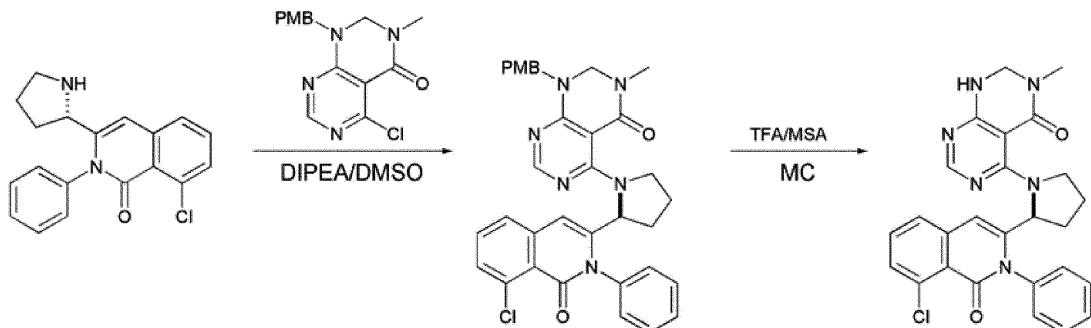
<実施例46> (S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

20

30

40

## 【化117】



## 【0395】

段階1：(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-8-クロロ-2-フェニル-3-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-1(2H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン97mg(0.16mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.16(s, 1H)、7.70-7.47(m, 6H)、7.38(s, 2H)、7.33-7.30(m, 2H)、7.19(d, J = 8.6Hz, 2H)、6.86(d, J = 8.6Hz, 2H)、6.72(s, 2H)、5.03-4.91(m, 2H)、4.72-4.53(m, 2H)、4.25-4.12(m, 2H)、3.79(s, 3H)、3.12-3.04(m, 1H)、2.96(s, 3H)、2.05-1.95(m, 2H)、1.87-1.79(m, 1H)。

## 【0396】

段階2：(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン58mg(0.12mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.05(s, 1H)、7.65-7.46(m, 4H)、7.37-7.29(m, 4H)、6.65(s, 1H)、6.03(s, 1H)、5.01-4.98(m, 1H)、4.77-4.73(m, 1H)、4.48-4.44(m, 1H)、4.20-4.10(m, 1H)、3.10(s, 3H)、2.05-1.96(m, 2H)、83-1.60(m, 2H)。

## 【0397】

<実施例47>(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

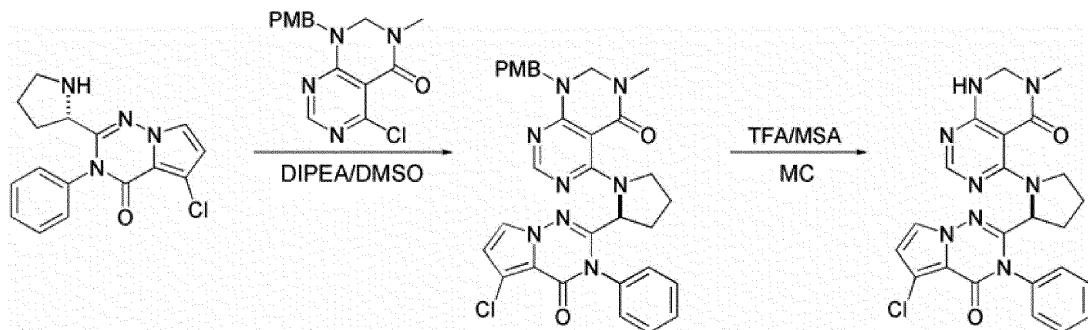
10

20

30

40

## 【化118】



## 【0398】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記実施例34の段階4で製造した5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン20mg(0.064mmol)、(S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン20mg(0.064mmol)を用いて、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン35mg(0.059mmol、93%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.14(s, 1H)、7.74(d, J = 7.7Hz, 1H)、7.49-7.61(m, 3H)、7.17-7.28(m, 4H)、6.87(d, J = 8.5Hz, 2H)、6.44(d, J = 2.8Hz, 1H)、4.73-4.91(m, 3H)、4.35-4.44(m, 2H)、3.82(s, 3H)、3.72(brs, 1H)、3.58(brs, 1H)、2.90(s, 3H)、2.26(brs, 1H)、2.09(s, 1H)、2.02-2.08(m, 1H)、1.79-1.87(m, 1H)。

## 【0399】

段階2：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

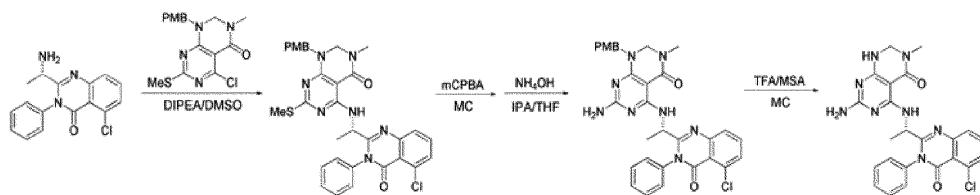
前記段階1で製造した(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン35mg(0.059mmol)を用いて、前記実施例34の段階6と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン11mg(0.023mmol、39%収率)を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.03(s, 1H)、7.70(d, J = 7.2Hz, 1H)、7.48-7.60(m, 3H)、7.25-7.27(m, 1H)、7.20(d, J = 2.6Hz, 1H)、6.43(d, J = 3.0Hz, 1H)、6.16(brs, 1H)、4.76-4.81(m, 1H)、4.58-4.67(m, 2H)、3.64-3.76(m, 2H)、3.09(s, 3H)、2.27(brs, 1H)、2.01-2.11(m, 2H)、1.83-1.90(m, 2H)。

## 【0400】

<実施例48>(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化119】



## 【0401】

段階1：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造 10

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン40mg(0.11mmol、1.0当量)と(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン40mg(0.13mmol、1.2当量)を用いて、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン65mg(0.10mmol、94%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.44-9.47(d, J = 4.5Hz, 1H)、7.69-7.72(d, J = 8.0Hz, 1H)、7.55-7.61(m, 5H)、7.46(s, 1H)、7.27-7.31(m, 1H)、7.19-7.22(d, J = 4.5Hz, 2H)、6.84-6.87(d, J = 8.6Hz, 2H)、5.07-5.12(m, 1H)、4.74(s, 2H)、4.41(s, 2H)、3.79(s, 3H)、2.89(s, 3H)、2.29(s, 3H)、1.39-1.42(d, J = 6.7Hz, 3H)。 20

## 【0402】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン65mg(0.10mmol)を用いて、実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン52mg(0.09mmol、73%収率)を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.46-9.48(d, J = 7.4Hz, 1H)、7.70-7.72(d, J = 8.2Hz, 1H)、7.42-7.61(m, 5H)、7.29-7.31(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.18-7.21(d, J = 8.1Hz, 2H)、6.83-6.86(d, J = 7.8Hz, 2H)、5.05-5.10(m, 1H)、4.66(s, 2H)、4.61(s, 2H)、4.33(s, 3H)、3.79(s, 3H)、2.86(s, 3H)、1.40-1.42(d, J = 6.3Hz, 3H)。 40

## 【0403】

段階3：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

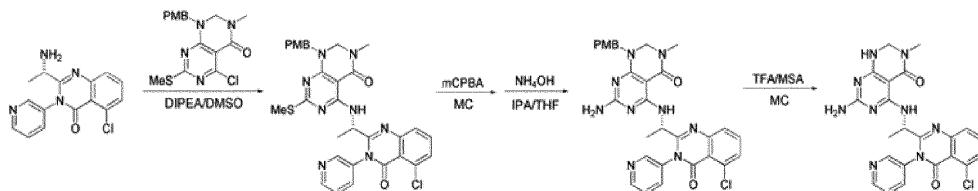
前記段階2で製造した(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン52mg(0.09mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン25mg(0.05mmol、60%収率)を白色の固体で得た。 50

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.41-9.43 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.70-7.73 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.44-7.62 (m, 5H)、7.29-7.36 (m, 2H)、5.01-5.06 (m, 1H)、4.74 (s, 2H)、4.60 (s, 2H)、2.94 (s, 3H)、1.40-1.42 (d, J = 6.6Hz, 3H)。

#### 【0404】

<実施例49> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化120】



10

#### 【0405】

段階1：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン77mg (0.12mmol, 90%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.32-9.34 (m, 1H)、8.72-8.74 (m, 1H)、7.98-8.01 (d, J = 4.5Hz, 1H)、7.59-7.68 (m, 3H)、7.46-7.52 (m, 2H)、7.19-7.22 (d, J = 7.4Hz, 2H)、6.84-6.87 (d, J = 7.9Hz, 2H)、4.92-4.98 (m, 1H)、4.74 (s, 2H)、4.42 (s, 2H)、3.79 (s, 3H)、2.88 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、1.45-1.48 (d, J = 6.4Hz, 3H)。

#### 【0406】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン47mg (0.08mmol, 64%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.40-9.43 (d, J = 8.8Hz, 1H)、8.75-8.77 (m, 1H)、7.58-7.72 (m, 3H)、6.45-7.55 (m, 2H)、7.18-7.21 (d, J = 2.6Hz, 2H)、6.83-6.87 (t, J = 6.8Hz, 3H)、4.93-5.15 (m, 2H)、4.61-4.73 (m, 2H)、4.33 (s, 2H)、3.79 (s, 3H)、2.86 (s, 3H)、1.41-1.49 (dd, J = 17.4, 6.5Hz, 3H)。

#### 【0407】

段階3：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒド

20

30

40

50

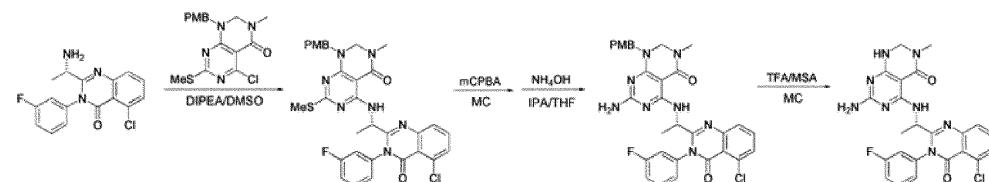
ロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン19mg (0.04mmol、51%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>O) 9.19-9.27 (m、1H)、8.70-8.77 (m、1H)、8.05-8.10 (m、1H)、7.75-7.80 (m、1H)、7.57-7.67 (m、3H)、7.20-7.21 (d, J = 5.0Hz、1H)、6.14 (s、2H)、4.61-4.65 (m、1H)、4.44 (s、2H)、2.78 (s、3H)、1.28-1.31 (d, J = 6.4Hz、3H)。

#### 【0408】

<実施例50> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化121】



#### 【0409】

段階1：(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン75mg (0.12mmol、94%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.43-9.30 (m、1H)、7.68-7.70 (d, J = 7.2Hz、1H)、7.44-7.62 (m、4H)、7.30-7.38 (m、1H)、7.19-7.21 (d, J = 8.0Hz、2H)、7.03-7.10 (m、1H)、6.84-6.87 (d, J = 7.8Hz、2H)、5.06-5.13 (m、1H)、4.74 (s、2H)、4.41 (s、3H)、3.79 (s、3H)、2.88 (s、3H)、2.32 (s、3H)、1.43-1.45 (d, J = 6.1Hz、3H)。

#### 【0410】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン56mg (0.09mmol、78%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.39-9.46 (m、1H)、7.70-7.72 (d, J = 7.3Hz、1H)、7.58-7.62 (m、2H)、7.44-7.47 (m、2H)、7.07-7.21 (m、4H)、6.84-6.86 (d, J = 8.5Hz、2H)、5.07-5.14 (m、1H)、4.63-4.76 (m、4H)、4.34 (s、2H)、3.79 (s、3H)、2.86 (s、3H)、1.42-1.44 (d, J = 3.0Hz、3H)。

#### 【0411】

10

20

30

40

50

段階3：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

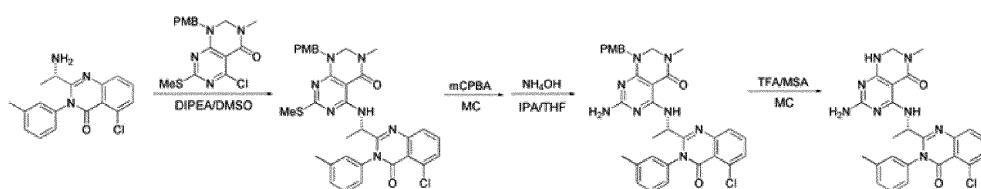
(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン26mg(0.05mmol、58%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.30-9.37(t, J = 9.1Hz, 1H)、7.69-7.72(m, 1H)、7.40-7.62(m, 3H)、7.04-7.23(m, 3H)、5.50(s, 1H)、5.00-5.11(m, 1H)、4.62-4.75(d, J = 22.7Hz, 2H)、4.60(s, 2H)、2.94(s, 3H)、1.40-1.45(t, J = 7.0Hz, 3H)。

#### 【0412】

<実施例51>(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化122】



#### 【0413】

段階1：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-m-トリルキナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン80mg(0.12mmol、88%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.38-9.46(m, 1H)、7.69-7.71(m, 1H)、7.55-7.60(t, J = 7.5Hz, 1H)、7.42-7.46(m, 2H)、7.27-7.31(m, 2H)、7.19-7.22(d, J = 7.9Hz, 2H)、7.06-7.09(m, 1H)、6.84-6.86(d, J = 7.8Hz, 2H)、5.10-5.16(m, 1H)、4.74(s, 2H)、4.40(s, 2H)、3.79(s, 3H)、2.89(s, 3H)、2.39-2.43(d, J = 11.3Hz, 3H)、2.29(s, 3H)、1.65(s, 4H)、1.41-1.44(d, J = 7.9Hz, 3H)。

#### 【0414】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン49mg(0.12mmol、64%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.42-9.48(m, 1H)、7.69-7.72(m, 1H)、7.58-7.60(m,

10

20

30

40

50

、1H)、7.42-7.46(m, 2H)、7.27-7.32(m, 2H)、7.18-7.20(m, 2H)、7.09-7.11(m, 1H)、6.84-6.87(m, 2H)、5.08-5.12(m, 1H)、4.62-4.67(m, 3H)、4.34(s, 3H)、3.79(s, 3H)、2.86(s, 3H)、2.34-2.44(d, J = 30.0Hz, 3H)、1.42-1.44(s, J = 3.0Hz, 3H)。

#### 【0415】

段階3：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

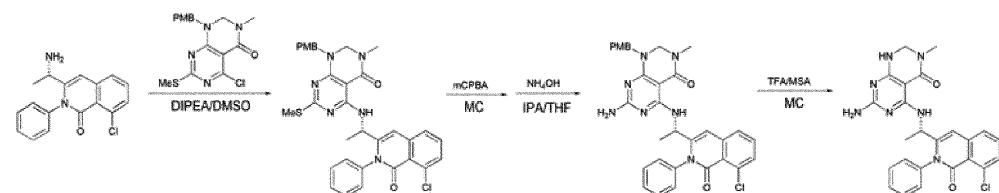
(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン22mg(0.04mmol, 56%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.34-9.44(dd, J = 20.1, 8.4Hz, 1H)、7.70-7.72(d, J = 7.2Hz, 1H)、7.56-7.62(t, J = 7.9Hz, 1H)、7.37-7.43(m, 2H)、7.29-7.31(m, 1H)、7.08-7.16(m, 2H)、5.77(s, 3H)、5.04-5.16(m, 1H)、4.72-4.75(d, J = 10.0Hz, 1H)、4.60(s, 2H)、2.94(s, 3H)、2.35-2.44(d, J = 28.7Hz, 3H)、1.40-1.43(dd, J = 6.3, 3.3Hz, 3H)。

#### 【0416】

<実施例52>(S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化123】



#### 【0417】

段階1：(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン66mg(0.10mmol, 100%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.17-9.19(d, J = 4.6Hz, 1H)、7.59-7.62(m, 1H)、7.40-7.50(m, 6H)、7.30-7.32(m, 1H)、7.21-7.23(d, J = 5.7Hz, 2H)、6.85-6.87(d, J = 5.1Hz, 2H)、6.56(s, 1H)、4.85-4.91(m, 1H)、4.70-4.81(m, 2H)、4.44(s, 2H)、3.80(s, 3H)、2.89(s, 3H)、2.37(s, 3H)、1.35-1.36(d, J = 3.8Hz, 3H)。

#### 【0418】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)

10

20

30

40

50

エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン51mg(0.09mmol、83%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.22-9.24(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.31-7.53(m, 8H)、7.19-7.22(d, J = 7.8Hz, 2H)、6.84-6.87(d, J = 8.3Hz, 2H)、6.58(s, 1H)、4.79-4.83(m, 1H)、4.67(s, 2H)、4.36(s, 2H)、3.79(s, 3H)、2.87(s, 3H)、1.32-1.34(d, J = 6.5Hz, 3H)。

10

## 【0419】

段階3：(S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン26mg(0.05mmol、64%収率)を白色の固体で得た。

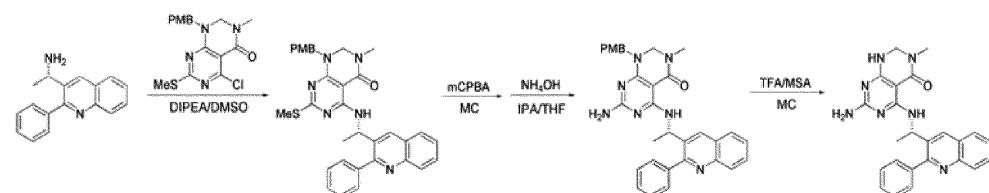
20

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.07-9.10(d, J = 6.7Hz, 1H)、7.39-7.61(m, 8H)、7.22(s, 1H)、6.58(s, 1H)、6.18(s, 2H)、4.47-4.53(m, 3H)、2.80(s, 3H)、1.20-1.22(d, J = 3.0Hz, 3H)。

## 【0420】

<実施例53>(S)-7-アミノ-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化124】



30

## 【0421】

段階1：(S)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エタンアミンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物(S)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン60mg(0.10mmol、100%収率)を白色の固体で得た。

40

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.44-9.46(d, J = 6.7Hz, 1H)、8.24(s, 1H)、8.81-8.84(d, J = 8.1Hz, 1H)、7.75-8.77(d, J = 7.9Hz, 2H)、7.64-8.69(t, J = 6.8Hz, 1H)、7.44-7.53(m, 4H)、7.20-7.22(d, J = 8.0Hz, 2H)、6.83-6.86(d, J = 8.6Hz, 2H)、5.67-5.71(m, 1H)、4.67-4.80(q, J = 15.3, 10.8Hz, 2H)、4.42(s, 2H)、3.79(s, 3H)、2.91(s, 3H)、2.29(s, 3H)、1.38-1.40(d, J = 6.7Hz, 3H)。

## 【0422】

段階2：(S)-7-アミノ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-

50

## オンの製造

(S)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン47mg(0.09mmol、83%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.44-9.46(d, J = 8.4Hz, 1H)、8.27(s, 1H), 8.11-8.14(d, J = 7.9Hz, 1H)、7.82-7.84(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.75-7.78(d, J = 7.2Hz, 2H)、7.63-7.68(t, J = 5.7Hz, 1H)、7.47-7.54(m, 4H)、7.18-7.20(d, J = 7.4Hz, 2H)、6.82-6.85(d, J = 8.1Hz, 2H)、5.56-5.62(m, 1H)、4.57-4.72(m, 4H)、4.34(s, 2H)、3.78(s, 3H)、2.88(s, 3H)、1.42-1.44(d, J = 6.2Hz, 3H)。 10

## 【0423】

段階3：(S)-7-アミノ-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

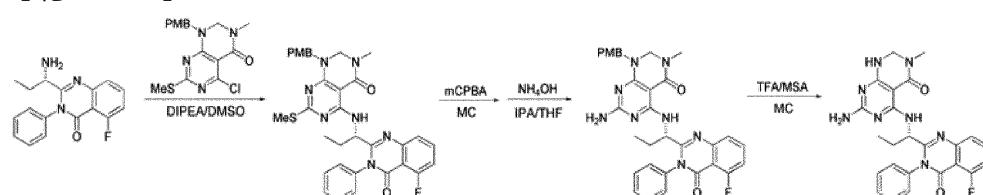
(S)-7-アミノ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-3-メチル-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン18mg(0.04mmol、49%収率)を白色の固体で得た。 20

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.27-9.29(d, J = 6.3Hz, 1H)、8.30(s, 1H)、7.97-7.80(d, J = 7.8Hz, 2H)、7.69-7.75(m, 2H)、7.50-7.60(m, 4H)、7.20(s, 1H)、6.06(s, 2H)、5.40-5.44(m, 1H)、4.47(s, 2H)、2.80(s, 3H)、1.25-1.27(d, J = 6.7Hz, 1H)。

## 【0424】

<実施例54>(S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化125】



## 【0425】

段階1：(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造 40

(S)-2-(1-アミノプロピル)-5-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン64mg(0.10mmol、100%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.43-9.46(d, J = 8.5Hz, 1H)、7.47-7.69(m, 6H)、7.27-7.31(m, 1H)、7.19-7.22(d, J = 8.3Hz, 2H)、7.05-7.11(m, 1H)、6.84-6.87(d, J = 8.2Hz, 2H)、5.01-5.08(m, 1H)、4.73(s, 2H)、4.41(s, 2H)、3.79(s, 3H)、2.89(s, 3H)、2.26(s, 3H)、1.73-1.81(m, 2H)、0.80-0.85(t, J = 7.2Hz, 3H)。 50

## 【0426】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン43mg(0.07mmol、71%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.39-9.41(d, J = 8.5Hz, 1H)、7.52-7.64(m, 5H)、7.37-7.39(m, 1H)、7.28-7.31(m, 1H)、7.19-7.21(d, J = 7.5Hz, 2H)、7.05-7.11(t, J = 8.5Hz, 1H)、6.84-6.86(d, J = 7.0Hz, 2)、4.99-5.01(m, 1H)、4.66(s, 2H)、4.57(s, 2H)、4.33(s, 2H)、3.79(s, 3H)、2.86(s, 3H)、1.77-1.79(m, 2H)、0.82-0.87(t, J = 7.5Hz, 3H)。

## 【0427】

段階3：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

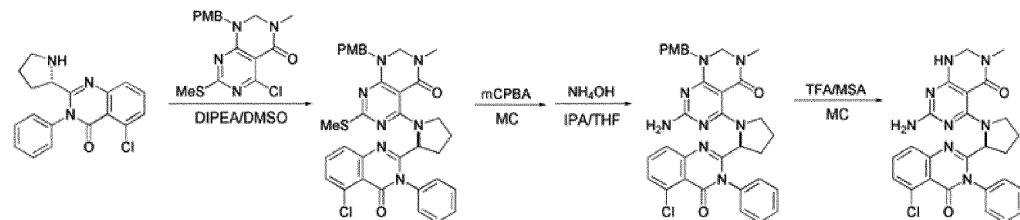
(S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン16mg(0.03mmol、47%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.22-9.25(d, J = 5.4Hz, 1H)、7.79-7.81(m, 1H)、7.45-7.61(m, 5H)、7.24-7.30(t, J = 4.5Hz, 1H)、7.18(s, 1H)、6.06(s, 2H)、4.54-4.61(m, 1H)、4.45(s, 2H)、2.79(s, 3H)、1.49-1.53(m, 2H)、0.65-0.70(t, J = 7.9Hz, 3H)。

## 【0428】

<実施例55>(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化126】



## 【0429】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン82mg(0.13mmol、88%収率)を白色の固体で得た。

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.04-8.07 (d, J = 4.5Hz, 1H)、7.62-7.65 (m, 2H)、7.49-7.54 (m, 3H)、7.39-7.41 (m, 1H)、7.15-7.22 (m, 3H)、6.83-6.86 (d, J = 8.5Hz, 2H)、4.77-4.80 (d, J = 7.7Hz, 2H)、4.66-4.72 (m, 1H)、4.30-4.40 (q, J = 6.0, 9.2Hz, 2H)、3.91-3.97 (m, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.42-3.47 (m, 1H)、2.90 (s, 3H)、2.38 (s, H)、2.15-2.23 (m, 2H)、1.63-1.75 (m, 2H)。

#### 【0430】

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン55mg(0.09mmol, 71%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.48-7.64 (m, 6H)、7.37-7.39 (d, J = 7.6Hz, 1H)、7.20-7.23 (d, J = 6.9Hz, 1H)、7.11-7.14 (d, J = 7.7Hz, 2H)、6.81-6.84 (d, J = 7.9Hz, 2H)、4.66-4.70 (m, 2H)、4.23-4.29 (m, 2H)、3.84-3.90 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.50-3.53 (m, 1H)、2.85 (s, 3H)、2.06-2.13 (m, 1H)、1.98-2.01 (m, 2H)、1.68-1.71 (m, 1H)。

#### 【0431】

段階3：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

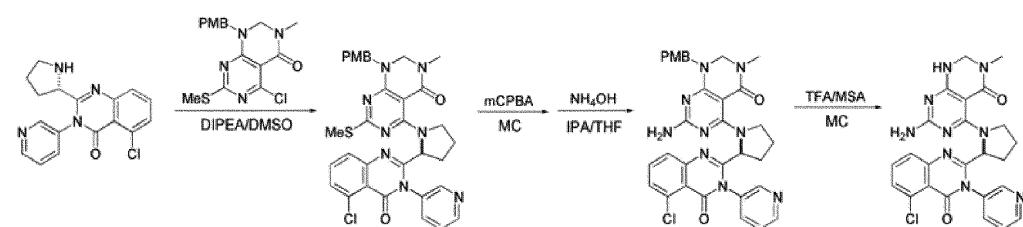
(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン33mg(0.07mmol, 74%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.87 (s, 1H)、7.65-7.70 (m, 1H)、7.40-7.54 (m, 7H)、5.94 (s, 2H)、4.79 (s, 1H)、4.35 (s, 2H)、3.57 (s, 1H)、2.86 (s, 3H)、1.98-2.04 (m, 2H)、1.78-1.83 (m, 1H)、1.63-1.69 (m, 1H)。

#### 【0432】

<実施例56>(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化127】



#### 【0433】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)

-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン79mg(0.12mmol、91%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.74-8.76(d, J = 5.9Hz, 1H)、8.47-8.50(m, 1H)、7.58-7.66(m, 3H)、7.42-7.44(d, J = 7.6Hz, 2H)、7.15-7.18(d, J = 8.4Hz, 2H)、6.83-6.86(d, J = 8.0Hz, 2H)、4.78-4.79(d, J = 4.4Hz, 2H)、4.31-4.37(m, 2H)、3.85-4.04(m, 1H)、3.79(s, 3H)、3.55-3.35(m, 1H)、2.90(s, 3H)、2.39(s, 3H)、2.08-2.13(m, 2H)、1.60-1.83(m, 2H)。 10

#### 【0434】

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン49mg(0.08mmol、65%収率)を白色の固体で得た。 20

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.75(s, 7H)、7.61-7.65(m, 2H)、7.52-7.57(m, 3H)、7.40-7.43(d, J = 6.8Hz, 1H)、7.13-7.17(m, 2H)、6.81-6.84(d, J = 8.4Hz, 2H)、4.81(s, 2H)、4.61-4.76(m, 2H)、4.19-4.33(m, 2H)、3.94-4.05(m, 1H)、3.78(s, 3H)、3.47-3.57(m, 1H)、2.86(s, 3H)、2.15-2.24(m, 1H)、1.96-2.09(m, 2H)、1.72-1.79(m, 1H)。

#### 【0435】

段階3：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造 30

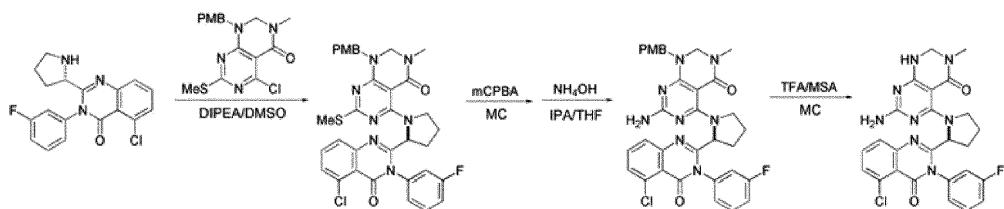
(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン29mg(0.06mmol、73%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>O) 8.72(s, 2H)、8.00-8.03(d, J = 9.0Hz, 1H)、7.61-7.73(m, 2H)、7.43-7.52(m, 2H)、6.04(s, 1H)、5.31-5.43(m, 1H)、4.56-4.65(m, 1H)、4.36(s, 2H)、3.97-4.05(m, 1H)、2.86(s, 3H)、1.95-2.04(m, 2H)、1.63-1.82(m, 2H)。 40

#### 【0436】

<実施例57>(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化128】



## 【0437】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造 10

(S)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン84mg(0.13mmol、88%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89-7.91(d, J = 6.1Hz, 1H)、7.50-7.66(m, J = 38.5、9.8Hz, 3H)、7.40-7.43(m, 1H)、7.11-7.24(m, 3H)、6.91-7.06(m, 1H)、6.83-6.86(d, J = 7.4Hz, 2H)、4.73-4.78(d, J = 4.9Hz, 1H)、4.62-4.72(m, 1H)、4.30-3.41(m, 2H)、3.86-4.03(m, 1H)、3.79(s, 3H)、3.35-3.42(m, 1H)、2.90(s, 3H)、2.38(s, 3H)、2.05-2.22(m, 3H)、1.72-1.82(m, 1H)。 20

## 【0438】

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン54mg(0.08mmol、67%収率)を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.64-7.66(m, 1H)、7.38-7.58(m, 4H)、6.98-7.15(m, 4H)、6.81-6.84(d, J = 8.0Hz, 2H)、4.62-4.74(m, 3H)、4.25-4.30(m, 2H)、3.84-3.96(m, 1H)、3.78(s, 3H)、3.48-3.56(m, 1H)、2.86(s, 3H)、2.14-2.18(m, 1H)、2.02-2.05(m, 2H)、1.72-1.79(m, 1H)。

## 【0439】

段階3：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造 40

(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン30mg(0.06mmol、68%収率)を白色の固体で得た。

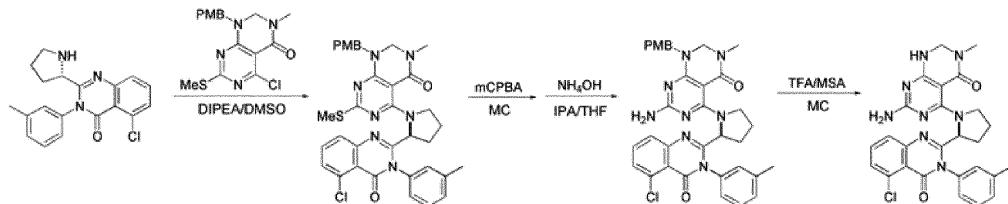
<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.85(s, 1H)、7.63-7.71(m, 2H)、7.36-7.51(m, 5H)、5.97-6.05(ss, 2H)、4.49-4.61(m, 1H)、4.35(s, 2H)、3.52-3.59(m, 1H) 50

、2.86 (s, 3H) 、1.98-2.06 (m, 2H) 、1.81-1.85 (m, 1H) 、1.66-1.70 (m, 1H) 。

【 0 4 4 0 】

<実施例58> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

【化 1 2 9】



10

【 0 4 4 1 】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-2-(ピロリジン-2-イル)-3-m-トリルキナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン76mg(0.11mmol、96%収率)を白色の固体で得た。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.83-7.88 ( m, 1H )、 7.60-7.63 ( m, 1H )、 7.38-7.58 ( m, 3H )、 7.29-7.31 ( m, 1H )、 7.16-7.19 ( d, J = 7.4Hz, 2H )、 6.99-7.02 ( m, 1H )、 6.84-6.86 ( d, J = 5.7Hz, 2H )、 4.73-4.81 ( m, 3H )、 4.35 ( s, 2H ), 3.85-3.98 ( m, 1H )、 3.79 ( s, 3H )、 3.47-3.58 ( m, 1H )、 2.89 ( s, 3H )、 2.41-2.47 ( d, J = 9.0Hz, 3H )、 2.30-2.41 ( m, 3H )、 2.15 ( s, 3H )、 1.70-1.77 ( m, 1H )。

[ 0 4 4 2 ]

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

30

(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン57mg(0.09mmol、79%收率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.62-7.65 ( m, 1H )、7.41-7.55 ( m, 4H )、7.29-7.32 ( m, 1H )、7.13-7.16 ( d, J = 6.0Hz, 2H )、7.03 ( s, 1H )、6.82-6.85 ( d, J = 8.9Hz, 2H )、4.68-4.76 ( m, 3H )、4.59 ( s, 2H )、4.27 ( s, 2H )、3.85-3.91 ( m, 1H )、3.78 ( s, 3H )、3.52-3.59 ( m, 1H )、2.85 ( s, 3H )、2.43 ( s, 3H )、2.14-2.22 ( m, 1H )、2.00-2.04 ( m, 2H )、1.72-1.77 ( m, 1H )。

40

【 0 4 4 3 】

段階3：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリ

50

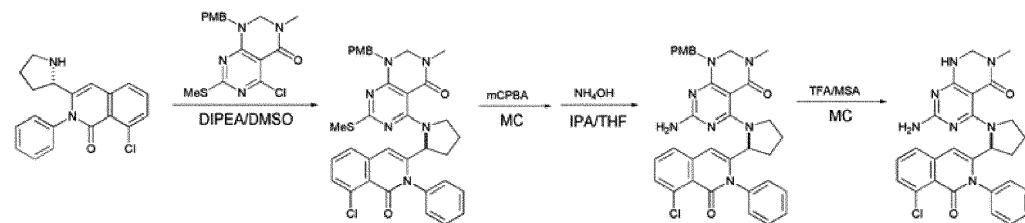
ル) -3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピロリジン-1-イル) -3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン 31mg (0.06mmol、67% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.63-7.65 (m、1H)、7.51-7.56 (t、J = 7.7Hz、1H)、7.39-7.45 (m、3H)、7.30-7.32 (d、J = 7.4Hz、1H)、7.01-7.03 (m、1H)、6.56 (s、9H)、4.71-4.76 (m、2H)、4.42-4.58 (m、1H)、4.94-4.00 (m、1H)、3.79-3.85 (m、2H)、3.52-3.60 (m、1H)、3.02 (s、3H)、2.42 (s、3H)、2.12-2.25 (m、1H)、1.98-2.06 (m、2H)、1.69-1.76 (m、1H)。

#### 【0444】

<実施例59> (S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化130】



#### 【0445】

段階1：(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-8-クロロ-2-フェニル-3-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-1(2H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階1と同一の製造方法で行って化合物 (S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン 81mg (0.12mmol、88% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.76-7.78 (d、J = 5.8Hz、1H)、7.59-7.64 (t、J = 6.4Hz、1H)、7.42-7.52 (m、2H)、7.36-7.41 (m、3H)、7.30-7.32 (d、J = 6.4Hz、1H)、7.18-7.20 (m、1H)、6.84-6.86 (d、J = 8.1Hz、2H)、6.77 (s、1H)、5.05-5.09 (t、J = 6.1Hz、1H)、4.89-4.94 (d、J = 15.3Hz、1H)、4.69-4.74 (d、J = 15.0Hz、1H)、4.52-4.56 (d、J = 10.5Hz、1H)、4.18-4.22 (d、J = 10.9Hz、1H)、4.11-4.16 (m、1H)、3.79 (s、3H)、3.07-3.13 (m、1H)、2.94 (s、3H)、2.44 (s、3H)、1.93-1.99 (m、2H)、1.61-1.81 (m、2H)。

#### 【0446】

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例48の段階2と同一の製造方法で行って化合物 (S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン 38mg (0.06mmol、49% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.48-7.55 (m、4H)、7.31-7.38 (m、4H)、7.16-7.18 (d、J = 7.9Hz、2H)、6.83-6.86 (m、3H)、5.01-5.07 (m、1H)、4.84-4.89 (d、J = 15.4Hz、1H)、4.69 (s、2H)、4.48-4.59 (m、2H)、4.10-4.13 (d、J = 10.3Hz、2H)、3.78 (s、3H)、3.11-3.19 (m、1H)、2.91 (s、3H)、1.89-1.93 (m、2H)、1.73-1.79 (m

10

20

30

40

50

、1H)、1.55-1.62(m, 1H)。

#### 【0447】

段階3：(S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

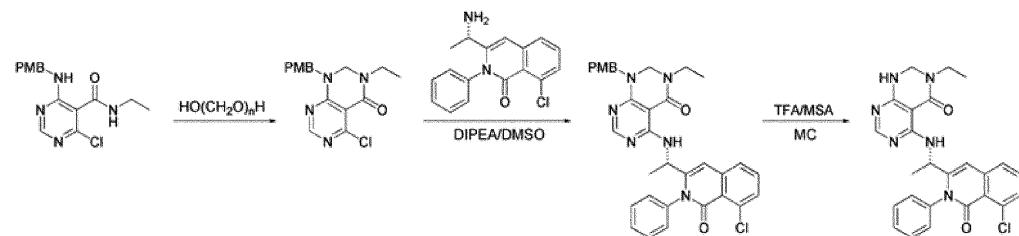
(S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で行って化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン13mg(0.03mmol、42%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.49-7.63(m, 7H)、7.23-7.33(m, 1H)、6.82(s, 1H)、6.19(s, 2H)、6.12(s, 1H)、5.47-5.58(m, 1H)、4.42(s, 2H)、3.98-4.04(m, 1H)、3.06-3.09(m, 1H)、2.76(s, 3H)、1.90-1.98(m, 2H)、1.46-1.57(m, 2H)。

#### 【0448】

<実施例60>(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-エチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化131】



#### 【0449】

段階1：5-クロロ-3-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

4-クロロ-N-エチル-6-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド600mg(1.87mmol)を用いて、実施例34の段階4と同一の製造方法で化合物5-クロロ-3-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン40mg(1.2mmol、64%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.44(s, 1H)、7.22(d, J = 8.4Hz, 2H)、6.89(d, J = 8.6Hz, 2H)、4.85(s, 2H)、4.54(s, 2H)、3.82(s, 3H)、3.46(q, J = 7.2Hz, 2H)、1.08(t, J = 7.2Hz, 3H)。

#### 【0450】

段階2：(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階1で製造した5-クロロ-3-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン40mg(0.12mmol)を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン60mg(0.1mmol、84%収率)を黄色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.15(s, -NH)、7.99(s, 1H)、7.51-7.30(m, 8H)、7.23(d, J = 8.7Hz, 2H)、6.87(d, J = 8.1Hz, 2H)、6.58(s, 1H)、4.86(s, 1H)

10

20

30

40

50

、4.75 ( s, 2H ) 、4.47 ( s, 2H ) 、3.80 ( s, 3H ) 、3.44-3.39 ( m, 2H ) 、1.39 ( d, J = 6.8Hz, 3H ) 、1.11 ( t, J = 7.2Hz, 3H ) 。

#### 【 0 4 5 1 】

段階3：( S ) -5- ( 1- ( 8- クロロ-1- オキソ-2- フエニル-1,2- ジヒドロイソキノリン-3- イル ) エチルアミノ ) -3- エチル-2,3- ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) - オンの製造

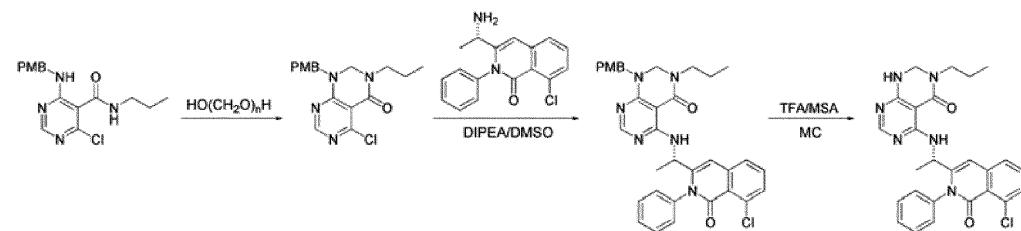
前記段階2で製造した ( S ) -5- ( ( 1- ( 8- クロロ-1- オキソ-2- フエニル-1,2- ジヒドロイソキノリン-3- イル ) エチル ) アミノ ) -3- エチル-1- ( 4- メトキシベンジル ) -2,3- ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) - オン 60mg ( 0.1mmol ) を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物 ( S ) -5- ( 1- ( 8- クロロ-1- オキソ-2- フエニル-1,2- ジヒドロイソキノリン-3- イル ) エチルアミノ ) -3- エチル-2,3- ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) - オン 47mg ( 0.1mmol, 99% 収率 ) を白色の固体で得た。 10

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 9.06 ( d, J = 6.9Hz, -NH ) 、 7.94 ( s, 1H ) 、 7.49-7.39 ( m, 8H ) 、 6.56 ( s, 1H ) 、 5.80 ( s, 1H ) 、 4.87-4.82 ( m, 1H ) 、 4.74 ( s, 2H ) 、 3.52-3.45 ( m, 2H ) 、 1.39 ( d, J = 6.7Hz, 3H ) 、 1.23 ( t, J = 7.2Hz, 3H ) 。

#### 【 0 4 5 2 】

< 実施例61 > ( S ) -5- ( 1- ( 8- クロロ-1- オキソ-2- フエニル-1,2- ジヒドロイソキノリン-3- イル ) エチルアミノ ) -3- プロピル-2,3- ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) - オンの製造

#### 【 化 1 3 2 】



#### 【 0 4 5 3 】

段階1：5- クロロ-1- ( 4- メトキシベンジル ) -3- プロピル-2,3- ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) - オンの製造

4- クロロ-6- ( 4- メトキシベンジルアミノ ) -N- プロピルピリミジン-5- カルボキサミド 653mg ( 1.95mmol ) を用いて、実施例34の段階4と同一の製造方法で化合物5- クロロ-1- ( 4- メトキシベンジル ) -3- プロピル-2,3- ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) - オン 289mg ( 1.12mmol, 57% 収率 ) を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 8.44 ( s, 1H ) 、 7.22 ( d, J = 8.5Hz, 2H ) 、 6.89 ( d, J = 8.5Hz, 2H ) 、 4.85 ( s, 2H ) 、 4.52 ( s, 2H ) 、 3.82 ( s, 3H ) 、 3.37 ( t, J = 7.4Hz, 2H ) 、 1.52-1.45 ( m, 2H ) 、 0.86 ( t, J = 7.4Hz, 3H ) 。

#### 【 0 4 5 4 】

段階2：( S ) -5- ( 1- ( 8- クロロ-1- オキソ-2- フエニル-1,2- ジヒドロイソキノリン-3- イル ) エチルアミノ ) -1- ( 4- メトキシベンジル ) -3- プロピル-2,3- ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) - オンの製造

前記段階1で製造した5- クロロ-1- ( 4- メトキシベンジル ) -3- プロピル-2,3- ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) - オン 41mg ( 0.12mmol ) を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物 ( S ) -5- ( 1- ( 8- クロロ-1- オキソ-2- フエニル-1,2- ジヒドロイソキノリン-3- イル ) エチルアミノ ) -1- ( 4- メトキシベンジル ) -3- プロピル-2,3- ジヒドロピリミド [ 4,5-d ] ピリミジン-4 ( 1H ) - オン 56mg ( 0.09mmol, 77% 収率 ) を黄色の固体で得た。 40

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 9.17-9.15 ( m, -NH ) 、 7.99 ( s, 1H ) 、 7.51-7.29 ( m, 8H ) 、 7.21-7.07 ( m, 1H ) 、 6.87 ( d, J = 8.0Hz, 2H ) 、 6.52 ( s, 1H ) 、 4.96-4.87 ( s, 1H ) 、 4.75 ( s, 2H ) 、 4.47 ( s, 2H ) 、 3.80 ( s, 3H ) 、 3.44-3.39 ( m, 2H ) 、 1.68-1.63 50

(m、2H)、1.39 (d, J = 6.9Hz、3H)、1.01-0.96 (m、3H)。

#### 【0455】

段階3：(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-プロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

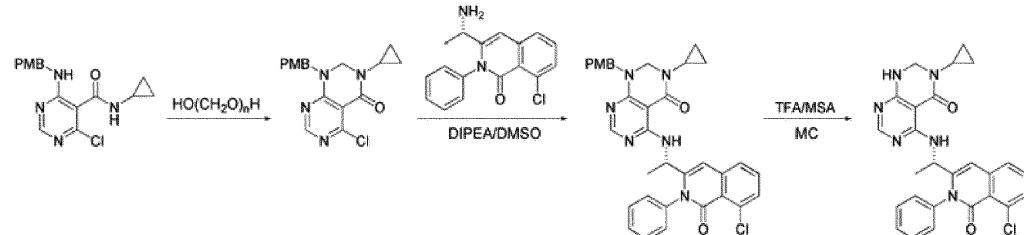
前記段階2で製造した(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-プロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン56mg (0.09mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-プロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン45mg (0.09mmol、99%収率)を白色の固体で得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.04 (s, -NH)、7.95 (s, 1H)、7.50-7.31 (m, 8H)、6.57 (s, 1H)、5.28 (s, 1H)、4.91-4.84 (m, 1H)、4.73 (s, 2H)、3.41-3.36 (m, 2H)、1.68-1.63 (m, 2H)、1.39 (d, J = 6.9Hz、3H)、1.01-0.96 (m, 3H)。

#### 【0456】

<実施例62> (S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化133】



20

#### 【0457】

段階1：5-クロロ-3-シクロプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

4-クロロ-N-シクロプロピル-6-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド360mg (1.08mmol)を用いて、実施例34の段階4と同一の製造方法で化合物5-クロロ-3-シクロプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン224mg (0.65mmol、60%収率)を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.43 (s, 1H)、7.21 (d, J = 7.8Hz、2H)、6.90 (d, J = 8.5Hz、2H)、4.84 (s, 2H)、4.52 (s, 2H)、3.82 (s, 3H)、2.60-2.56 (m, 1H)、0.84-0.82 (m, 2H)、0.52-0.50 (m, 2H)。

#### 【0458】

段階2：(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造 40

前記段階1で製造した5-クロロ-3-シクロプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン40mg (0.12mmol)を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン43mg (0.07mmol、59%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.19-9.15 (m, -NH)、8.05 (s, 1H)、7.53-7.32 (m, 4H)、7.23-7.18 (m, 1H)、6.87 (d, J = 9.4Hz、2H)、6.56 (s, 1H)、4.84 (s, 1H)、4.43 (s, 1H)、3.79 (s, 2H)、2.03 (s, 1H)、1.38 (d, J = 6.2Hz、3H)、0.86-0.80 (m, 2H)、0.56-0.52 (m, 2H)。 50

## 【0459】

段階3：(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロプロピル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

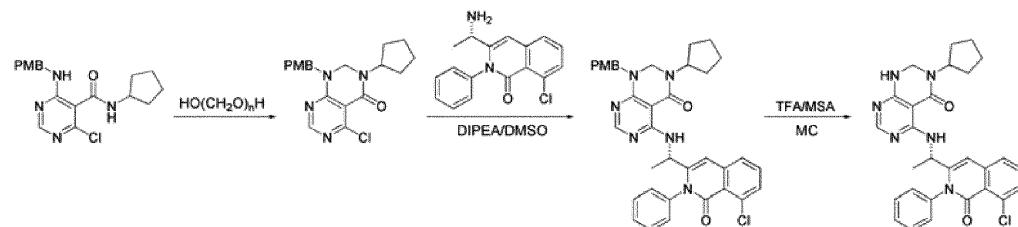
前記段階2で製造した(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン43mg(0.07mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロプロピル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン34mg(0.07mmol、99%収率)を白色の固体で得た。 10

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.09(d, J = 6.8Hz, 1H)、7.94(s, 1H)、7.51-7.32(m, 8H)、6.56(s, 1H)、5.66(s, 1H)、4.88-4.84(m, 1H)、4.71(s, 2H)、2.59-2.53(m, 1H)、1.39(d, J = 6.7Hz, 3H)、0.95-0.92(m, 2H)、0.75-0.73(m, 2H)。

## 【0460】

<実施例63>(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロペンチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化134】



20

## 【0461】

段階1：5-クロロ-3-シクロペンチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

4-クロロ-N-シクロペンチル-6-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド620mg(1.72mmol)を用いて、実施例34の段階4と同一の製造方法で化合物5-クロロ-3-シクロペンチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン405mg(1.08mmol、63%収率)を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.44(s, 1H)、7.22(d, J = 8.6Hz, 2H)、6.90(d, J = 8.7Hz, 2H)、5.31(s, 2H)、4.97-4.88(m, 1H)、4.83(s, 2H)、4.41(s, 2H)、3.82(s, 3H)、1.86-1.77(m, 2H)、1.57-1.53(m, 2H)、1.26-1.16(m, 2H)。

## 【0462】

段階2：(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロペンチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階1で製造した5-クロロ-3-シクロペンチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン40mg(0.1mmol)を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロペンチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン45mg(0.07mmol、70%収率)を黄色の固体で得た。 40

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.20(d, J = 6.8Hz, 1H)、8.06(s, 1H)、7.56-7.30(m, 8H)、7.23(d, J = 8.4Hz, 2H)、6.87(d, J = 8.4Hz, 2H)、6.59(s, 1H)、4.91-4.82(m, 2H)、4.74(s, 2H)、4.36(d, J = 2.3Hz, 1H)、1.86-1.74(m, 2H)、1.38(d, J = 6.8Hz, 3H)。

## 【0463】

40

50

段階3：(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロペンチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

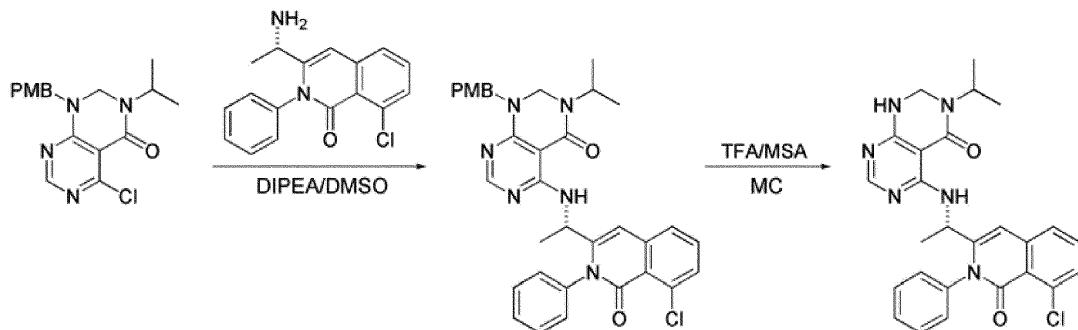
前記段階2で製造した(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロペンチル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン45mg(0.07mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-シクロペンチル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン37mg(0.07mmol、99%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.11(d, J = 6.7Hz, 1H)、7.96(s, 1H)、7.51-7.32(m, 8H)、6.57(s, 1H)、5.56(s, 1H)、4.95-4.65(m, 2H)、4.65(s, 2H)、1.99-1.94(m, 2H)、1.75-1.65(m, 4H)、1.57-1.49(m, 2H)、1.38(d, J = 6.6Hz, 3H)。

#### 【0464】

<実施例64>(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化135】



#### 【0465】

段階1：(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

5-クロロ-3-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン69mg(0.20mmol)を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの定量的収率(quantitative yield)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.02-1.08(m, 6H)、1.37-1.40(d, J = 9.0, 3H)、3.80(s, 3H)、4.32-4.40(m, 2H)、4.76-4.89(m, 4H)、6.59(s, 1H)、6.85-6.88(m, 2H)、7.21-7.53(m, 10H)、8.05(s, 1H)、9.17-9.19(d, J = 6.0, 1H)。

#### 【0466】

段階2：(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン25mg(0.041mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-5-(1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン14mg(70%収率)を白色の固体で得た。

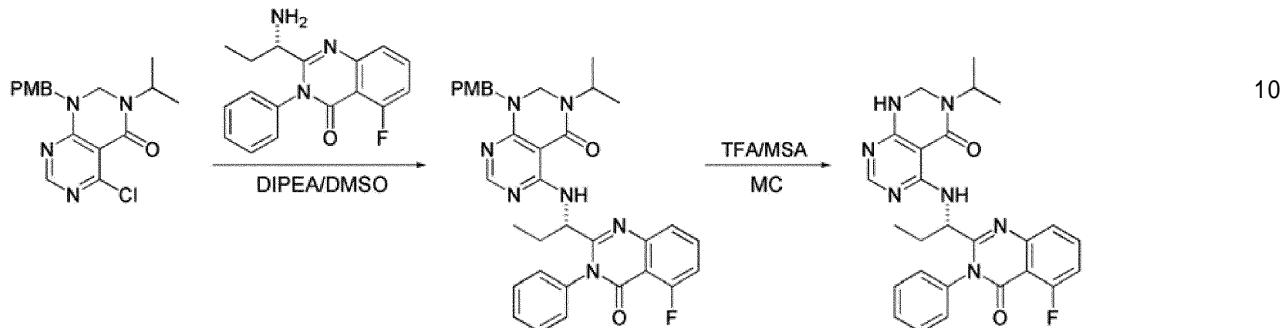
<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.19-1.25(m, 6H)、1.37-1.40(d, J = 9.0, 3H)、4.6

1-4.68 (m, 2H)、4.80-4.87 (m, 2H)、5.73 (br s, 1H)、6.57 (s, 1H)、7.26-7.50 (m, 8H)、7.94 (s, 1H)、9.10-9.13 (d, J = 9.0, 1H)。

#### 【0467】

<実施例65> (S)-5-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化136】



#### 【0468】

段階1: (S)-5-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)-3-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

5-クロロ-3-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン 69mg (0.20mmol) と、(S)-2-(1-アミノプロピル)-5-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン (1.1当量) を用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って (S)-5-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)-3-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン 97mg (0.20mmol, 100% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.84-0.88 (t, J = 6.0, 3H)、1.02-1.04 (d, J = 6.0, 6H)、1.74-1.94 (m, 2H)、3.79 (s, 3H)、4.34 (s, 2H)、4.73 (s, 2H)、4.79-4.86 (m, 1H)、4.96-5.03 (m, 1H)、6.84-6.87 (m, 2H)、7.05-7.30 (m, 4H)、7.45-7.69 (m, 6H)、8.02 (s, 1H)、9.44-9.46 (d, J = 6.0, 1H)。

#### 【0469】

段階2: (S)-5-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

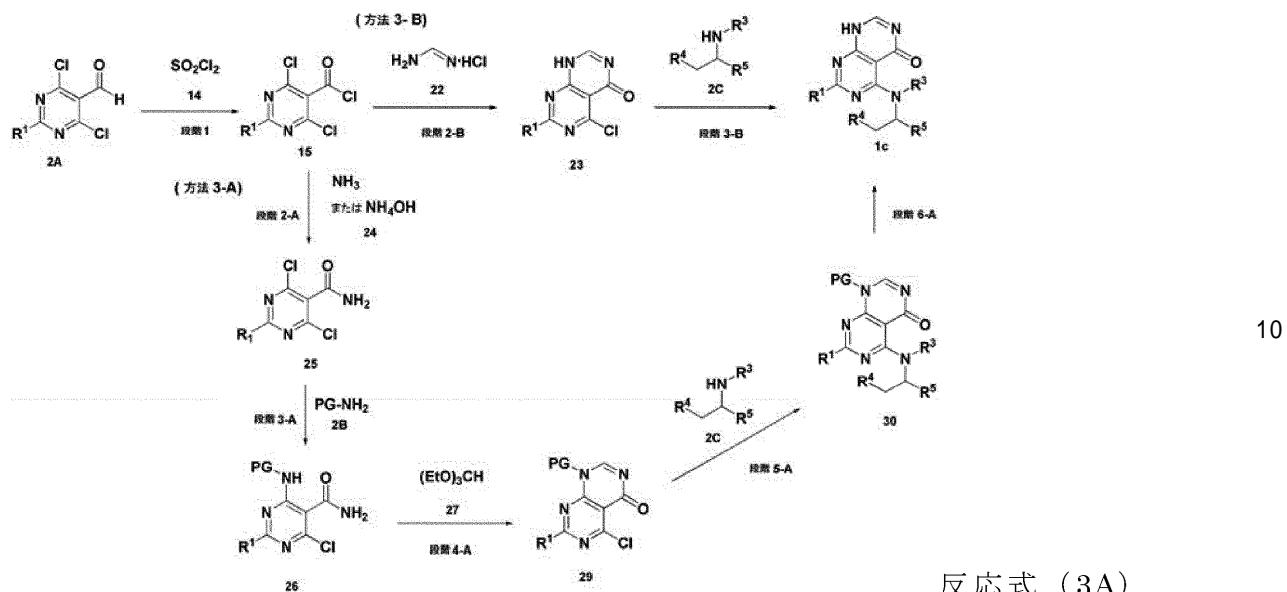
前記段階1で製造した (S)-5-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)-3-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン 30mg (0.049mmol, 1.0 eq) を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物 (S)-5-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン 14mg (75% 収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.83-0.87 (t, J = 6.0, 3H)、1.19-1.21 (d, J = 6.0, 6H)、1.73-1.95 (m, 2H)、4.61 (s, 2H)、4.84-4.99 (m, 2H)、6.33 (br s, 1H)、7.05-7.12 (m, 1H)、7.26-7.30 (m, 1H)、7.44-7.69 (m, 6H)、7.90 (s, 1H)、9.39-9.41 (d, J = 6.0, 1H)。

#### 【0470】

下記実施例66から98は、下記反応式 (3A) に示したところのような製造方法で行うことができる。

## 【化137】

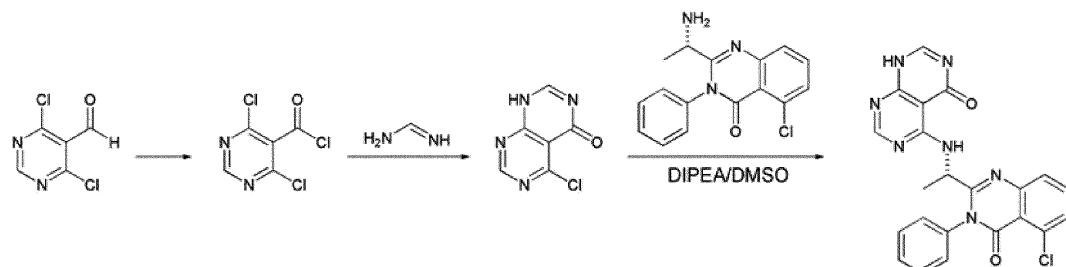


## 【0471】

<実施例66> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリ-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

20

## 【化138】



30

## 【0472】

## 段階1：4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボニルクロリドの製造

4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシアルデヒド1g (5.65mmol)を四塩化炭素( $\text{CCl}_4$ )15mLに溶解させた後、スルフリルクロリド0.78mL (9.61mmol)、2-2-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)46mg (0.28mmol)を添加し、80°で3時間攪拌させて反応混合物を減圧ろ過させた後、無水トルエン5mLを加えて再度減圧ろ過し、4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボニルクロリドを得た。

## 【0473】

## 段階2：5-クロロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階1で製造した4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボニルクロリド(1.0 eq)をトルエンに溶解させた後、過量のチオニルクロリド( $\text{SOCl}_2$ )を添加し、115°で12時間の間攪拌させ、常温に冷却して反応溶媒を減圧濃縮、乾燥させて酸クロリドを製造した。ホルムアミジンヒドロクロリド(1.1当量)を0°で無水テトラヒドロフランに溶解させた後、トリエチルアミン(4.0当量)を加え、前記で製造した酸クロリドを無水テトラヒドロフラン5.0mLに溶解させた溶液を徐々に加え、常温で加熱して4時間攪拌させた。水を加えてジエチルエーテルで抽出し、有機層を捨てて水層をエチルアセテート：テトラヒドロフラン(1:1)混合溶媒で抽出した後、有機層を分離、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、溶離液：ジクロロメタン/メタノール、15/1 -> ジクロロメタン/メタノール、10/1)で分離し、化合物5-クロロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを得た。

40

## 【0474】

50

段階3：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階2で製造した5-クロロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン15mg(0.08mmol、1.0eq)と(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン30mg(0.10mmol、1.2当量)を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン25mg(0.06mmol、68%収率)を白色の固体で得た。

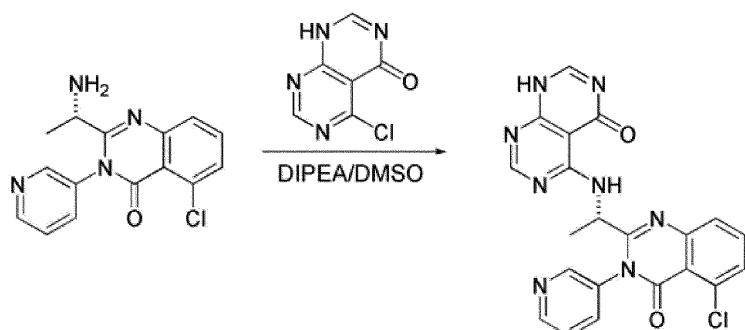
<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.77(s, 1H)、8.82(s, 1H)、8.67(s, 1H)、7.49-7.58(m, 7H)、7.37(s, 1H)、5.11-5.16(m, 1H)、1.51-1.53(d, J = 3.0Hz, 3H)。

10

#### 【0475】

<実施例67>(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化139】



20

#### 【0476】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例66の段階3と同一の製造方法で行って目的化合物である(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン18.8mg(0.04mmol、77%収率)を白色の固体で得た。

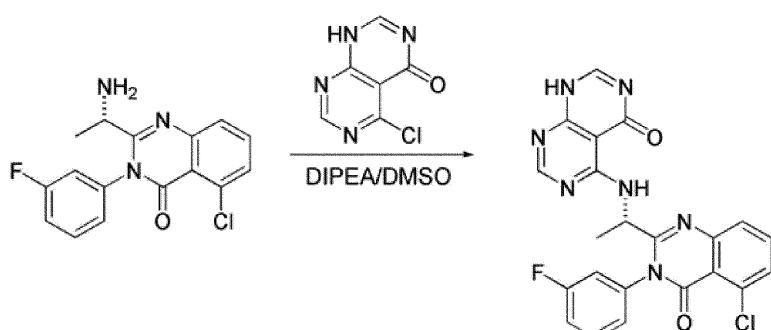
30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.69(s, 1H)、8.66-8.69(m, 2H)、8.40(s, 1H)、8.31(s, 1H)、8.00-8.11(m, 1H)、7.74-7.78(m, 1H)、7.56-7.65(m, 3H)、4.82-4.86(m, 1H)、1.34-1.39(m, 3H)。

#### 【0477】

<実施例68>(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化140】



40

#### 【0478】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例66の段階3と同一の製造方法で行って目的化合

50

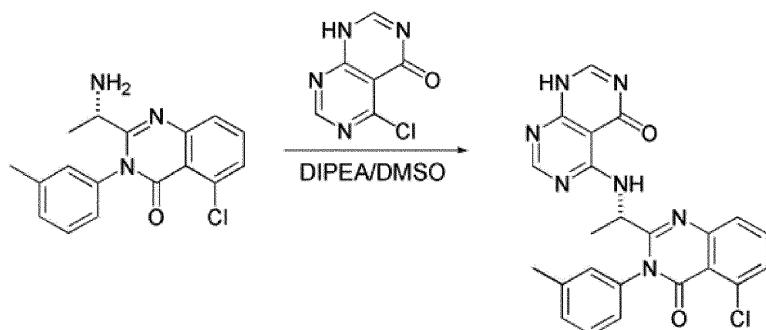
物である(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン13.8mg(0.03mmol、55%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.53-9.62(m, 1H)、8.63-8.65(d, J = 3.0Hz 1H)、8.43-8.44(m, 1H)、7.63-7.69(m, 3H)、7.58-7.62(m, 2H)、7.50-7.55(m, 1H)、7.28-7.29(m, 1H)、7.12-7.19(m, 1H)、5.12-5.18(m, 1H)、1.47-1.56(m, 3H)。

#### 【0479】

<実施例69> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造  
【化141】

10



#### 【0480】

20

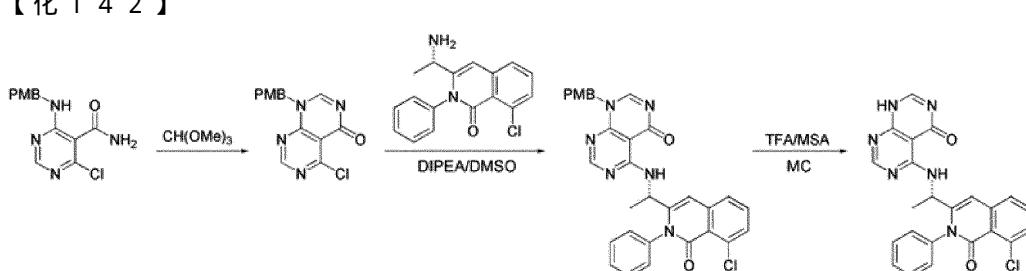
(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(m-トリル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例66の段階3と同一の製造方法で行って目的化合物である(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン10.5mg(0.02mmol、42%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.79-9.81(d, J = 4.5Hz, 1H)、8.77-8.79(d, J = 3.0Hz, 1H)、8.66-8.68(d, J = 3.0Hz, 1H)、7.61-7.68(m, 2H)、7.46-7.51(m, 3H)、7.35-7.38(m, 1H)、7.17-7.18(m, 1H)、5.18-5.22(m, 1H)、2.41-2.49(d, J = 12.0Hz, 3H)、1.53-1.55(m, 3H)。

#### 【0481】

30

<実施例70> (S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造  
【化142】



40

#### 【0482】

段階1：5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

4-クロロ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド50mg(0.171mmol)、オルトギ酸トリエチル1mL、メタンスルホン酸10μLを添加し、50℃で2時間攪拌させて常温に冷却した後、エチルアセテートと水を加えて抽出した有機層を、分離、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、溶離液：ヘキサン/エチルアセテート、4/1 -> ヘキサン/エチルアセテート、1/1)で分離し、化合物5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン10mg(0.033mmol、19%収率)を淡い黄色の固体で得た。

50

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.96 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.29 (d, J = 8.9Hz, 2H)、6.89 (d, J = 8.9Hz, 2H)、5.37 (s, 2H)、3.80 (s, 3H)。

#### 【0483】

段階2：(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階1で製造した5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン10mg (0.033mmol) と(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン9mg (0.036mmol) を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン18mg (0.032mmol、96% 収率) を淡い黄色の固体で得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.89 (d, J = 7.1Hz, 1H)、8.36 (d, J = 9.4Hz, 2H)、7.38-7.54 (m, 5H)、7.29-7.37 (m, 5H)、6.87 (d, J = 8.6Hz, 2H)、6.56 (s, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.95 (t, J = 6.3Hz, 1H)、3.77 (s, 3H)、1.44 (d, J = 6.3Hz, 3H)。

#### 【0484】

段階3：(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

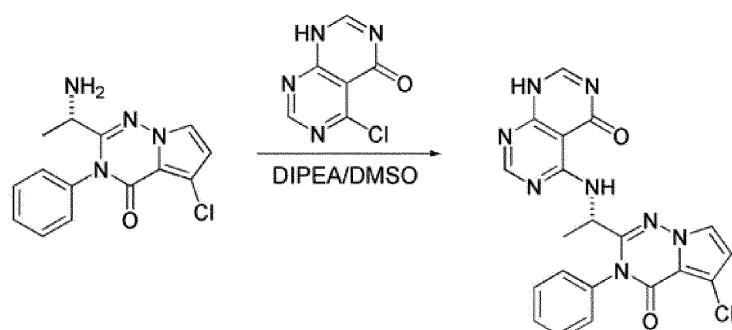
25mLの丸底フラスコで、前記段階2で製造した(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン18mg (0.032mmol) を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン13mg (0.029mmol、92% 収率) を淡い黄色の固体で得た。 20

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.24 (d, J = 5.5Hz, 1H)、8.57 (s, 1H)、7.47-7.52 (m, 5H)、7.32-7.38 (m, 4H)、6.60 (s, 1H)、5.03 (t, J = 7.0Hz, 1H)、1.50 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

#### 【0485】

<実施例71> (S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化143】



#### 【0486】

5-クロロピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン15mg (0.08mmol、1.0当量) と(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン28mg (0.10mmol、1.2当量) を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d] ピリミジン-4(1H)-オン20mg (0.05mmol、58% 収率) を白色の固体で得た。 40

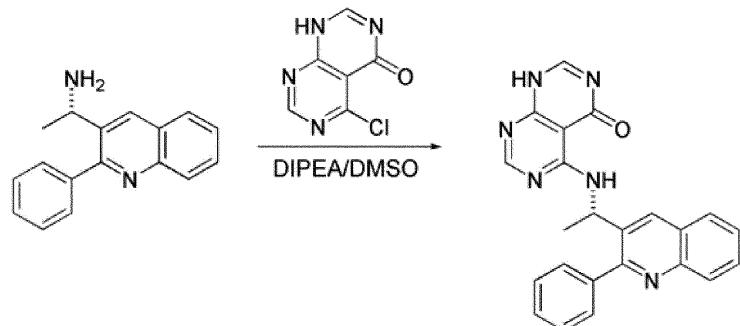
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.44 (s, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、7.49-7. 50

56 (m, 5H)、7.27-7.36 (m, 2H)、7.50 (s, 1H)、5.10-5.14 (m, 1H)、1.51-1.53 (d, J = 3.2Hz, 3H)。

**【0487】**

<実施例72> (S)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

**【化144】**



10

**【0488】**

(S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エタンアミンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン6mg (0.015mmol、28%収率)を白色の固体で得た。

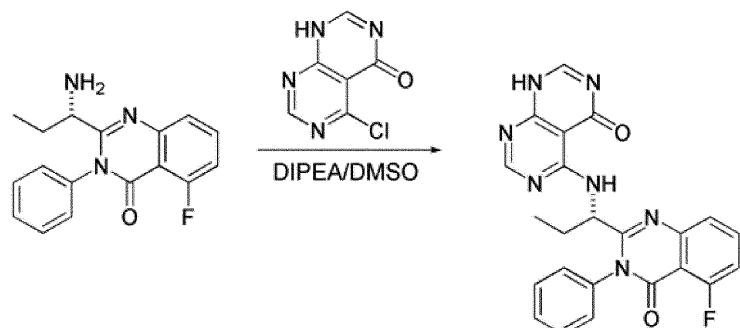
20

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.86 (s, 1H)、9.42-9.44 (m, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、9.58-7.74 (m, 5H)、7.42-7.45 (m, 3H)、5.48-5.52 (m, 1H)、1.46-1.48 (d, J = 3.0Hz, 3H)。

**【0489】**

<実施例73> (S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

**【化145】**



30

**【0490】**

(S)-2-(1-アミノプロピル)-5-フルオロ-3-(フェニルキナゾリン-4(3H)-オン)を用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って目的化合物である(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン10.7mg (0.02mmol、44%収率)を白色の固体で得た。

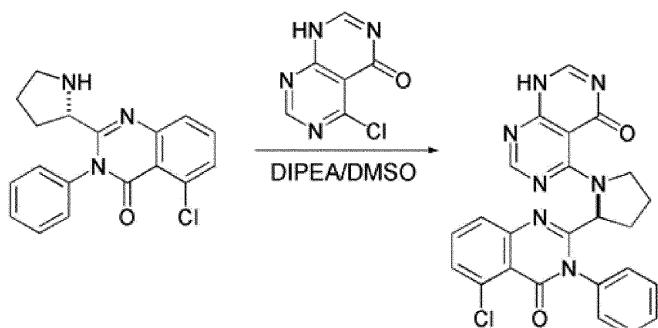
40

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.69-9.72 (d, J = 4.5Hz, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、7.51-7.69 (m, 7H)、7.34-7.36 (m, 1H)、7.09-7.15 (t, J = 9.1Hz, 1H)、5.07-5.11 (m, 1H)、1.86-1.96 (m, 2H)、0.87-0.92 (t, J = 7.1Hz, 6H)。

**【0491】**

<実施例74> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化146】



## 【0492】

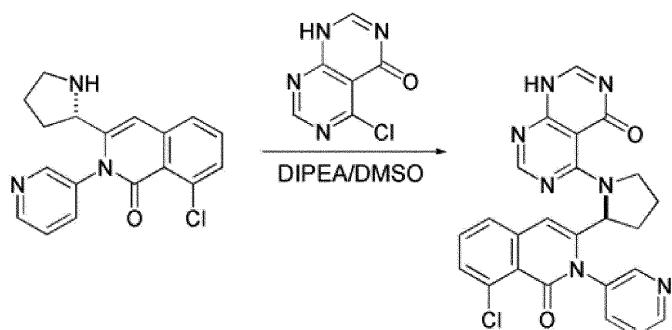
(S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン24.7mg(0.05mmol、95%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.56(s, 1H)、8.53(s, 1H)、7.74-7.61(m, 1H)、7.42-7.63(m, 6H)、7.29(s, 1H)、4.84-4.88(m, 1H)、4.00-4.02(m, 1H)、3.70-3.74(m, 1H)、2.04-2.29(m, 2H)、1.83-1.87(m, 2H)。

## 【0493】

<実施例75> (S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-(ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化147】



## 【0494】

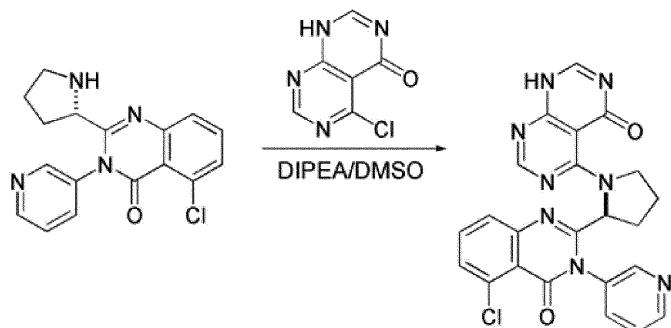
(S)-8-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)-3-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-1(2H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-(ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン10.6mg(0.02mmol、41%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.49(s, 1H)、8.25(s, 1H)、7.48-7.61(m, 6H)、7.35-7.41(m, 3H)、6.46(s, 1H)、4.67-4.71(m, 1H)、4.09-4.15(m, 1H)、3.09-3.16(m, 1H)、1.88-1.97(m, 3H)、1.49-1.53(m, 1H)。

## 【0495】

<実施例76> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化148】



10

## 【0496】

(S)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン15.8mg(0.03mmol、61%収率)を白色の固体で得た。

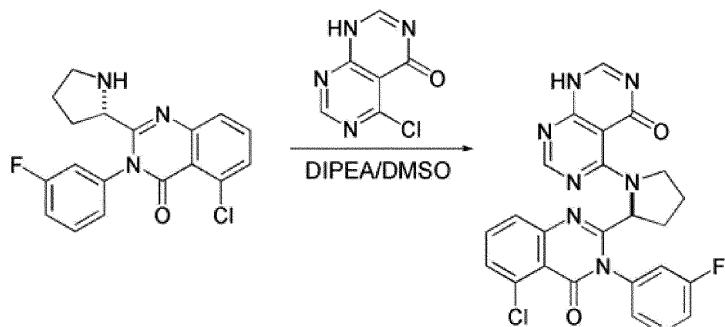
<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.41(s、1H)、8.44(s、1H)、8.01-8.22(m、3H)、7.39-7.63(m、4H)、4.41-4.47(m、1H)、3.77-3.83(m、1H)、3.45-3.52(m、1H)、1.99-2.15(m、3H)、1.69-1.75(m、1H)。

## 【0497】

20

<実施例77> (S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化149】



30

## 【0498】

(S)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン4.1mg(0.01mmol、15%収率)を白色の固体で得た。

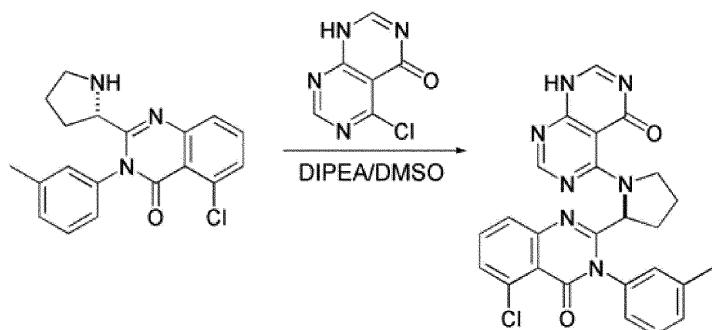
<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.56(s、1H)、8.54(s、1H)、7.52-7.64(m、4H)、7.44-7.47(m、2H)、7.07-7.14(m、1H)、4.86-4.90(q、J=3.0、1.5Hz、1H)、4.03-4.08(m、1H)、3.74-3.76(m、1H)、2.32-2.37(m、1H)、2.11-2.23(m、2H)、1.87-1.91(m、1H)。

40

## 【0499】

<実施例78> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化150】



10

## 【0500】

(S)-5-クロロ-2-(ピロリジン-2-イル)-3-m-トリルキナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン10.7mg(0.02mmol、40%収率)を白色の固体で得た。

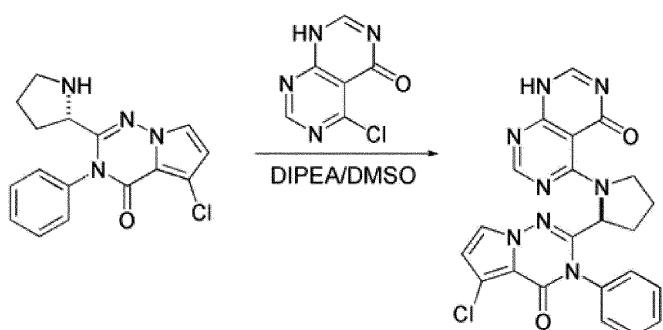
<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.53(s、1H)、8.47-8.48(d、J=1.5Hz、1H)、7.42-7.57(m、6H)、7.35-7.36(m、1H)、7.09-7.11(m、1H)、4.86-4.92(m、1H)、4.04-4.07(m、1H)、3.68-3.72(m、1H)、2.46-2.49(d、J=4.5Hz、3H)、2.31-2.34(m、1H)、2.15-2.19(m、3H)。

20

## 【0501】

<実施例79> (S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化151】



30

## 【0502】

5-クロロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン13mg(0.07mmol、1.0当量)と(S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン30mg(0.09mmol、1.3eq)を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン10mg(0.02mmol、31%収率)を白色の固体で得た。

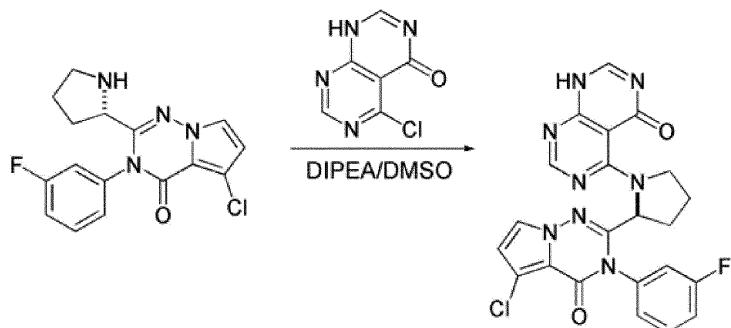
40

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.55(s、1H)、8.27(s、1H)、7.72-7.77(m、1H)、7.50-7.62(m、5H)、6.61(s、1H)、4.52(s、1H)、3.78-3.83(m、1H)、3.40-3.46(m、1H)、1.96-2.15(m、3H)、1.70-1.76(m、1H)。

## 【0503】

<実施例80> (S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化152】



10

## 【0504】

5-クロロピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン 16mg (0.09mmol、1.0当量) と (S)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン 30mg (0.09mmol、1.2当量) を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物 (S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン 20mg (0.04mmol、47% 収率) を白色の固体で得た。

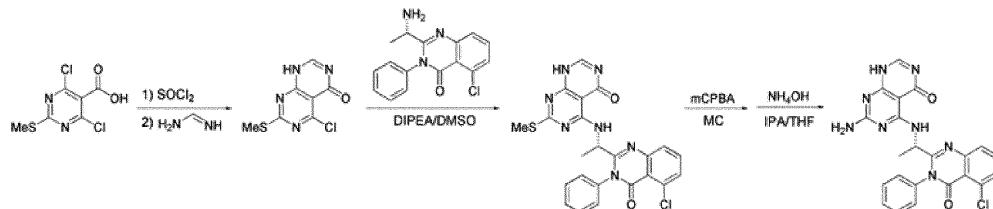
<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.56-8.63 (m、2H)、7.51-7.60 (m、2H)、7.28-7.31 (m、1H)、7.03-7.14 (m、2H)、6.42 (s、1H)、4.87 (s、1H)、3.94-4.02 (m、1H)、3.65-3.75 (m、1H)、3.26-3.33 (m、1H)、1.86-2.28 (m、4H)。

20

## 【0505】

<実施例81> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化153】



30

## 【0506】

段階1：5-クロロ-7-(メチルチオ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造  
4,6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸 3.0g (12.55mmol、1.0 eq) を無水トルエン40mLに溶解させた後、チオニルクロリド (SOCl<sub>2</sub>) 15mLを添加して115℃で12時間の間攪拌させ、反応溶媒を減圧濃縮、乾燥して酸クロリドを合成した後、実施例66の段階2と同一の製造方法で化合物5-クロロ-7-(メチルチオ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン 1.6g (56%二段階収率) を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 2.56-2.58 (d, J = 6.0、3H)、8.42-8.44 (d, J = 6.0、1H)、12.88 (br s, 1H)。

40

## 【0507】

段階2：(S)-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記段階1で製造した5-クロロ-7-(メチルチオ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン 10mg (0.055mmol)、(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-2-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン 20mg (0.066mmol、1.2当量) を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物 (S)-5-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン 22mg (0.044mmol、80% 収率) を白色の固体で得た。

50

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.42 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.64-7.33 (m, 7H)、7.36-7.33 (m, 1H)、5.19-5.13 (m, 1H)、2.43 (s, 3H)、1.47 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

### 【0508】

段階3：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

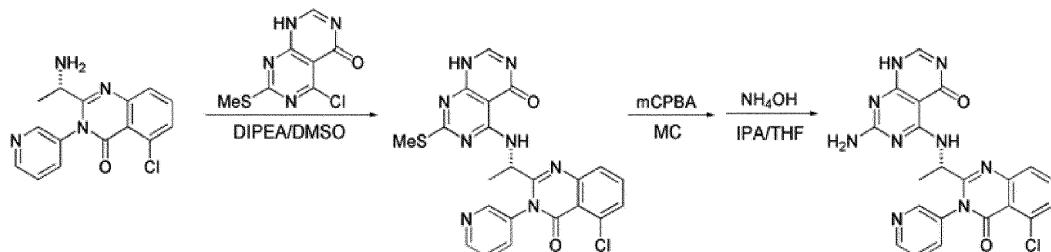
前記段階2で製造した(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン19.6mg(0.04mmol)を用いて、実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン16mg(0.034mmol、85%収率)を白色の固体で得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.61-9.58 (m, -NH)、8.06 (s, 1H)、7.77-7.72 (m, 1H)、7.61-7.54 (m, 6H)、4.77-4.72 (m, 1H)、1.31 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

### 【0509】

<実施例82>(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

### 【化154】



### 【0510】

段階1：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で行って(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン30mg(0.06mmol、60%収率)を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.77 (s, 1H)、11.32 (s, 1H)、9.28-9.20 (m, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.81-8.79 (m, 1H)、8.72-8.70 (m, 1H)、8.63-8.62 (m, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.10-8.05 (m, 1H)、7.77-7.75 (m, 1H)、7.66-7.48 (m, 5H)、5.18-5.13 (m, 1H)、4.95-4.90 (m, 1H)、2.49 (d, J = 11.7Hz, 3H)、1.56-1.52 (m, 3H)。

### 【0511】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造 40

前記段階1で製造した(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン24mg(0.049mmol)を用いて、実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン11mg(0.024mmol、49%収率)を淡い黄色の固体で得た。

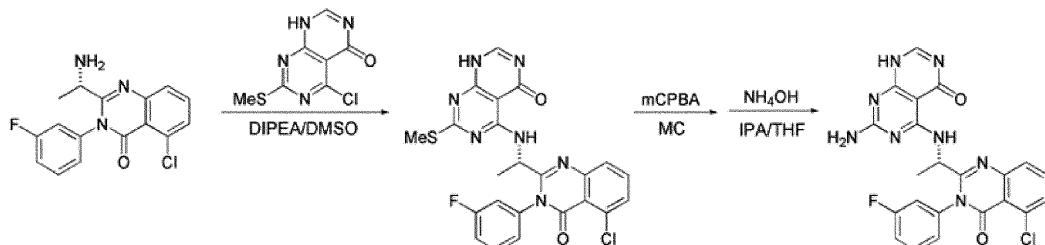
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.14 (brs, 1H)、9.40 (brs, 1H)、8.74-8.81 (m, 1H)、8.64-8.73 (m, 1H)、8.03-8.14 (m, 2H)、7.72-7.84 (m, 1H)、7.52-7.67 (m, 3H) 50

H)、6.80 (brs, 2H)、4.62-4.75 (m, 1H)、1.33 (d, J = 6.6Hz, 3H)。

【0512】

<実施例83> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

【化155】



10

【0513】

段階1: (S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン38mg(0.075mmol、75%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.40 (s, -NH)、8.26 (s, 1H)、7.65-7.47 (m, 5H)、7.37-7.29 (m, 1H)、7.16-7.09 (m, 1H)、5.19-5.12 (m, 1H)、4.09-4.02 (m, 1H)、2.46 (s, 3H)、1.50 (d, J = 6.5Hz, 1H)。

【0514】

段階2: (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

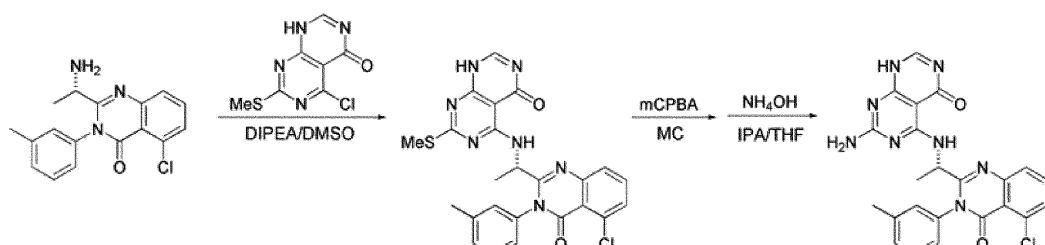
(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン27mg(0.056mmol、81%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.13 (s, -NH)、9.46 (s, -NH)、8.06 (s, 1H)、7.78-7.73 (m, 1H)、7.62-7.31 (m, 6H)、6.87 (s, -NH)、6.64 (s, -NH)、4.80-4.72 (m, 1H)、1.35-1.33 (m, 3H)。

【0515】

<実施例84> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド [4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

【化156】



50

## 【0516】

段階1：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-m-トリルキナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン45mg(0.089mmol、89%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.46(s、1H)、8.23(s、1H)、7.65-7.56(m、2H)、7.47-7.41(m、2H)、7.30-7.27(m、1H)、7.14(s、1H)、5.22-5.15(m、1H)、2.46-2.39(m、6H)、2.48-2.47(m、3H)。 10

## 【0517】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

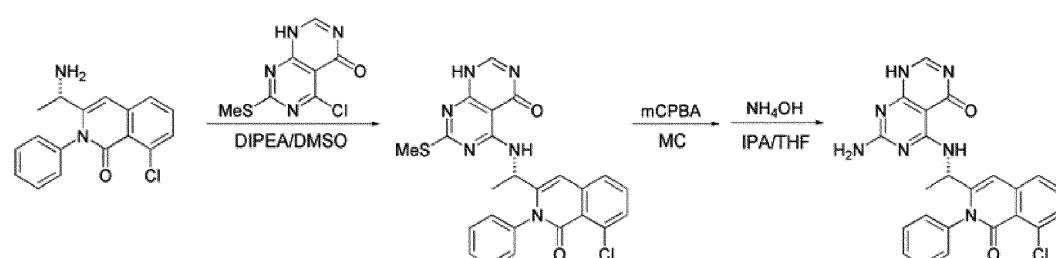
(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン35mg(0.073mmol、82%収率)を白色の固体で得た。 20

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.13(s、-NH)、9.60-9.48(s、-NH)、8.06(s、1H)、7.78-7.72(m、1H)、7.63-7.53(m、2H)、7.45-7.27(m、4H)、6.80-6.71(m、-NH<sub>2</sub>)、4.84-4.77(m、1H)、2.47(s、3H)、1.35-1.30(m、3H)。

## 【0518】

<実施例85>(S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化157】



## 【0519】

段階1：(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

前記実施例81の段階1で製造した5-クロロ-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン17mg(0.0743mmol、1.0当量)と、(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン27mg(0.0892mmol、1.2当量)を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン35mg(96%収率)を白色の固体で得た。 40

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.40-1.42(d、J = 6.0、3H)、2.34(s、3H)、4.75-4.80(m、1H)、6.82(s、1H)、7.27-7.36(m、3H)、7.42-7.44(m、1H)、7.49-7.54(m、2H)、7.60-7.67(m、2H)、8.28(s、1H)、9.13-9.15(d、J = 6.0、1H)、12.78(br s、1H)。 50

## 【0520】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

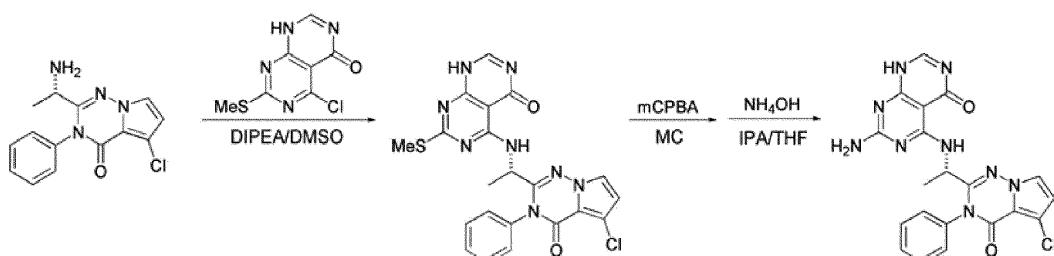
前記段階2で製造した(S)-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン170mg(0.346mmol)を用いて、実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチルアミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン60mg(38%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.29-1.31(d、J=6.0、3H)、4.58-4.62(m、1H)、6.57-6.94(m、3H)、7.42-7.64(m、8H)、8.08(s、1H)、9.05-9.06(d、J=3.0、1H)、12.24(s、1H)。 10

## 【0521】

<実施例86>(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化158】



20

## 【0522】

段階1：(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン58mg(0.20mmol)を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン102mg(94%収率)を白色の固体で得た。 30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.15(br s、1H)、8.32(s、1H)、7.30-7.65(m、7H)、6.52(s、1H)、5.10-5.25(m、1H)、2.47(s、3H)、1.50(d、J=6.4Hz、3H)。

## 【0523】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造 40

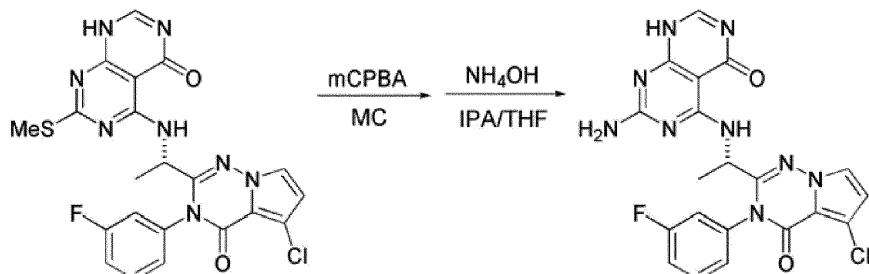
(S)-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン43mg(0.089mmol)を用いて、実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン14mg(0.031mmol、35%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.18(brs、1H)、9.11(brs、1H)、8.10(s、1H)、7.70-7.73(m、1H)、7.54-7.62(m、1H)、7.42-7.52(m、2H)、7.24-7.35(m、1H)、6.93(brs、1H)、6.70(dd、J=1.0Hz、J=3.1Hz、1H)、6.62(brs、1H)、4.75-4.83(m、1H)、1.35-1.41(m、3H)。 50

## 【0524】

<実施例87> (S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化159】



10

## 【0525】

(S)-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン86mg(0.172mmol)を用いて、実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン20mg(0.043mmol、25%収率)を白色の固体で得た。

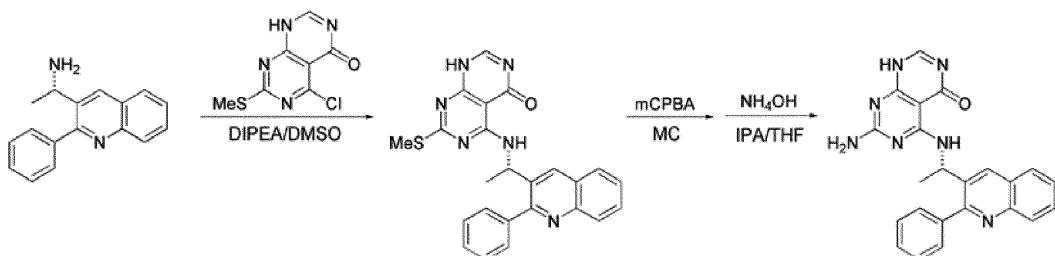
20

<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.19(brs、1H)、8.09(s、1H)、7.68(s、1H)、7.53-7.63(m、3H)、7.48(s、2H)、6.95(brs、1H)、6.68(s、1H)、6.60(brs、1H)、7.71-7.78(m、1H)、1.32-1.38(m、3H)。

## 【0526】

<実施例88> (S)-7-アミノ-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化160】



30

## 【0527】

段階1: (S)-7-(メチルチオ)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エタンアミンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-7-(メチルチオ)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン23mg(0.052mmol、52%収率)を白色の固体で得た。

40

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 12.32(s、-NH)、9.31-9.29(m、1H)、8.26(s、1H)、8.20(d、J=8.5Hz、1H)、8.04(s、1H)、7.83(d、J=8.2Hz、1H)、7.74-7.68(m、3H)、7.57-7.43(m、4H)、5.78-5.68(m、1H)、1.51(d、J=6.6Hz、3H)。

## 【0528】

段階2: (S)-7-アミノ-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-7-(メチルチオ)-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階

50

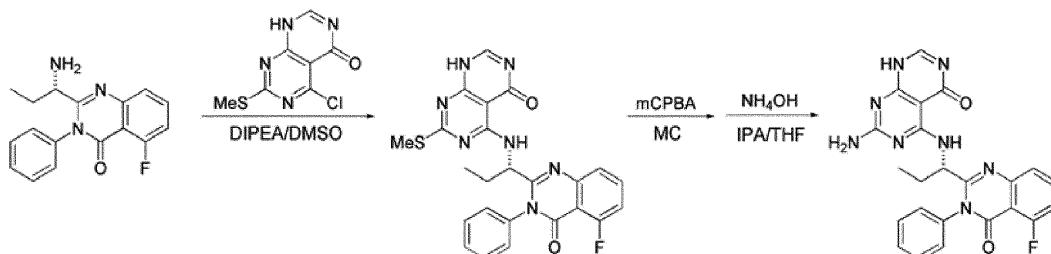
4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(2-フェニルキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン16mg(0.039mmol、81%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.16(s、-NH)、9.36(s、-NH)、8.36(s、1H)、8.07(s、1H)、8.01-7.96(m、2H)、7.75-7.44(m、7H)、7.63-7.53(m、2H)、7.45-7.27(m、4H)、6.86(m、-NH)、6.75(m、-NH)、5.48-5.44(m、1H)、1.33(d、J=6.1Hz、3H)。

### 【0529】

<実施例89>(S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

### 【化161】



### 【0530】

段階1：(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-2-(1-アミノプロピル)-5-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン45mg(0.089mmol、89%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.49-9.45(m、1H)、8.21(s、1H)、7.72-7.47(m、5H)、7.35-7.31(m、1H)、7.15-7.08(m、1H)、5.13-5.06(m、1H)、2.38(s、3H)、1.98-1.76(m、2H)、0.87-0.78(m、3H)。

### 【0531】

段階2：(S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

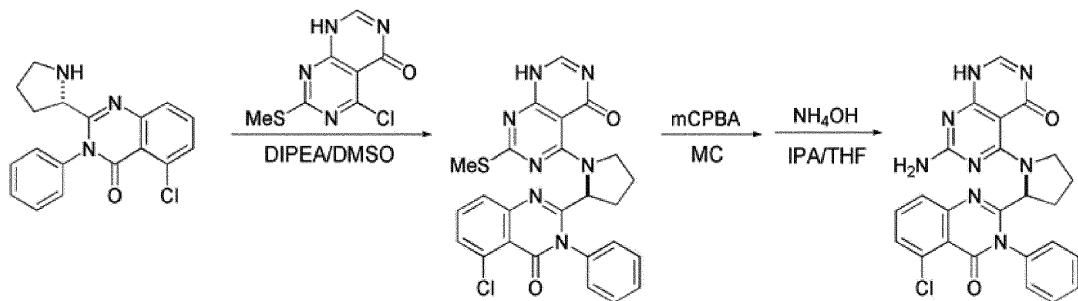
(S)-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン34mg(0.075mmol、88%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.14(s、-NH)、9.45(s、-NH)、8.06(s、1H)、7.82-7.74(m、1H)、7.61-7.51(m、5H)、7.46-7.43(m、1H)、7.30-7.23(m、1H)、6.85(s、-NH)、6.50(s、-NH)、4.67(s、1H)、1.90-1.82(m、1H)、1.60-1.50(m、1H)、0.71-0.66(m、3H)。

### 【0532】

<実施例90>(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化162】



## 【0533】

10

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン23mg(0.044mmol、80%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.17(s, 1H)、8.03-8.00(m, 1H)、7.69-7.40(m, 8H)、4.85-4.80(m, 1H)、4.06-4.00(m, 1H)、3.68-3.60(m, 1H)、2.53(s, 3H)、2.29-2.10(2H)、1.83-1.76(m, 2H)。

## 【0534】

20

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン20mg(0.043mmol、86%収率)を白色の固体で得た。

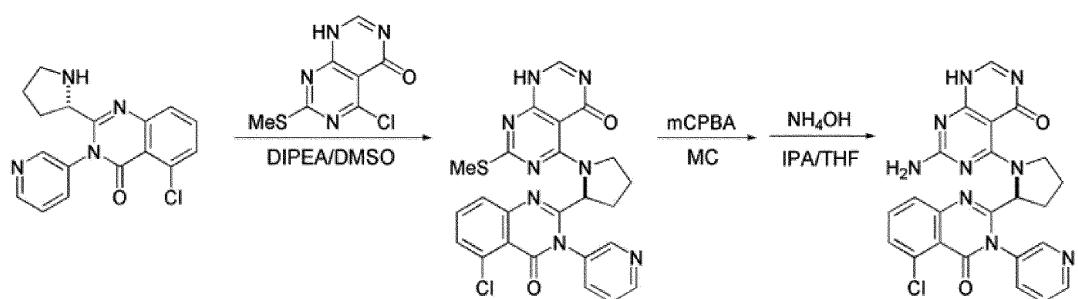
30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.77(s, 1H)、9.10(s, 1H)、8.72-8.70(m, 2H)、8.37(s, 1H)、8.00(s, 1H)、7.69-7.47(m, 4H)、4.83-4.80(m, 1H)、4.49-4.41(m, 1H)、3.87-3.73(m, 2H)、1.28-1.24(m, 4H)。

## 【0535】

<実施例91>(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化163】



## 【0536】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

50

(S)-5-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン30mg(0.057mmol、57%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.96 (s, 1H)、9.31 (s, 1H)、8.82-8.78 (m, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.45-8.42 (m, 1H)、8.24 (s, 1H)、7.56-7.43 (m, 4H)、4.83-4.80 (m, 1H)、4.69-4.64 (m, 1H)、3.71-3.60 (m, 1H)、2.53 (s, 3H)、1.28-1.24 (m, 1H)。

#### 【0537】

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

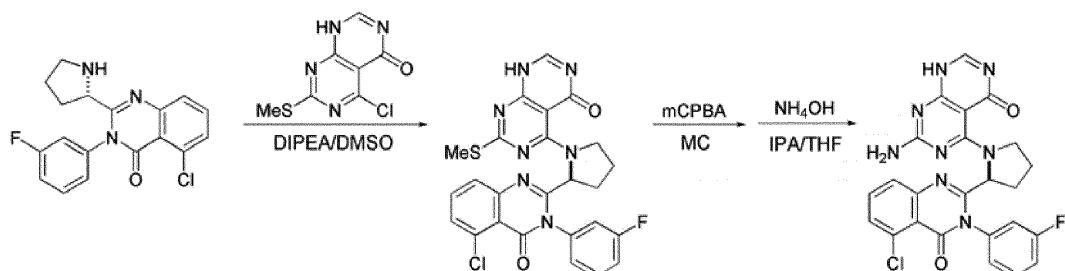
(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン20mg(0.043mmol、86%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.77 (s, 1H)、9.10 (s, 1H)、8.72-8.70 (m, 2H)、8.37 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.69-7.47 (m, 4H)、4.83-4.80 (m, 1H)、4.49-4.41 (m, 1H)、3.87-3.73 (m, 2H)、1.28-1.24 (m, 4H)。

#### 【0538】

<実施例92>(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化164】



#### 【0539】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン38mg(0.071mmol、71%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.62 (s, -NH)、8.29 (s, 1H)、7.86-8.72 (m, 1H)、7.68-7.41 (m, 5H)、7.29-7.24 (m, 1H)、7.09-7.02 (m, 1H)、4.84-4.78 (m, 1H)、4.09-4.02 (m, 1H)、3.65-3.60 (m, 1H)、2.52 (s, 3H)、2.25-2.08 (m, 4H)、1.84-1.77 (m, 1H)。

#### 【0540】

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-

10

20

30

40

50

ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを得た。

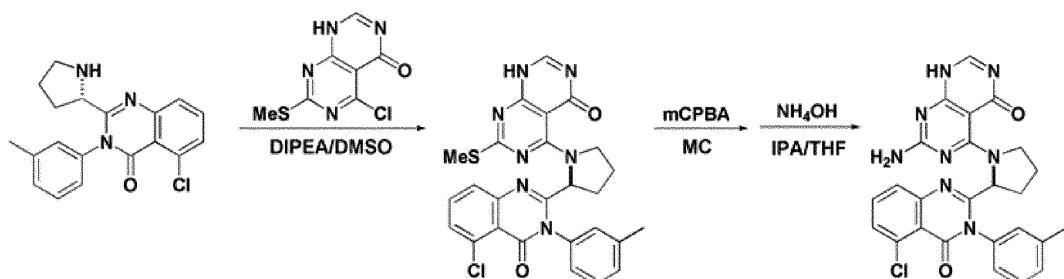
<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.76(br s, 1H)、8.00(s, 1H)、7.95-7.30(m, 8H)、6.62(br s, 2H)、4.60-4.40(m, 1H)、3.90-3.70(m, 1H)、3.65-1.77(m, 6H)。

10

#### 【0541】

<実施例93> (S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化165】



20

#### 【0542】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-2-(ピロリジン-2-イル)-3-m-トリルキナゾリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン45mg(0.085mmol, 85%収率)を白色の固体で得た。

30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.72(s, -NH)、8.26(s, 1H)、7.84(s, 1H)、7.55-7.41(m, 5H)、7.07(s, 1H)、4.87-4.81(m, 1H)、4.13-4.07(m, 1H)、3.58-3.51(m, 1H)、2.50(s, 3H)、2.20-2.04(m, 4H)、1.79-1.73(m, 2H)。

#### 【0543】

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-(m-トリル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン31mg(0.061mmol, 77%収率)を白色の固体で得た。

40

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.75(br s, 1H)、8.00(s, 1H)、7.80-7.20(m, 7H)、6.53(br s, 2H)、4.63-4.53(m, 1H)、3.84-3.74(m, 1H)、3.60-3.40(m, 1H)、2.37(s, 3H)、2.10-1.27(m, 4H)。

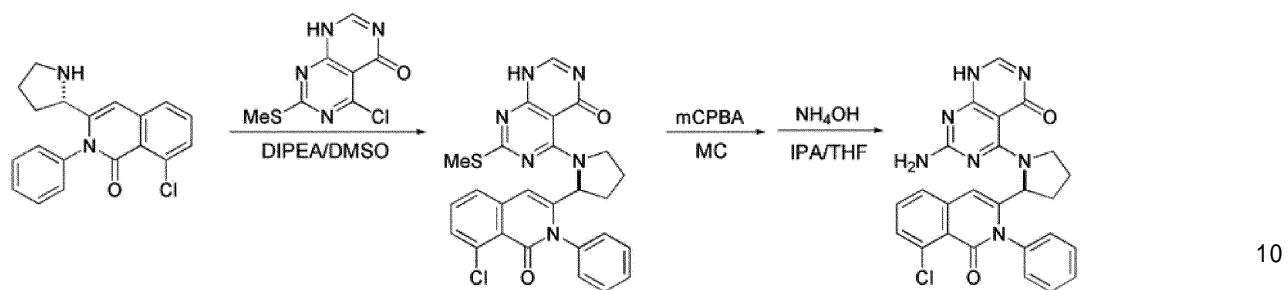
#### 【0544】

<実施例94> (S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイ

50

ソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの  
製造

## 【化166】



## 【0545】

段階1：(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-8-クロロ-2-フェニル-3-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-4(3H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン42mg(0.081mmol、81%収率)を白色の固体を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.55 (s, -NH)、8.08 (s, 1H)、7.85-7.83 (m, 1H)、7.69-7.64 (m, 1H)、7.69-7.33 (m, 7H)、6.63 (s, 1H)、5.02-4.96 (m, 1H)、4.40-4.31 (m, 1H)、3.18-3.12 (m, 1H)、2.57 (s, 3H)、2.12-1.98 (m, 2H)、1.87-1.81 (m, 1H)、1.64-1.55 (m, 1H)。

## 【0546】

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

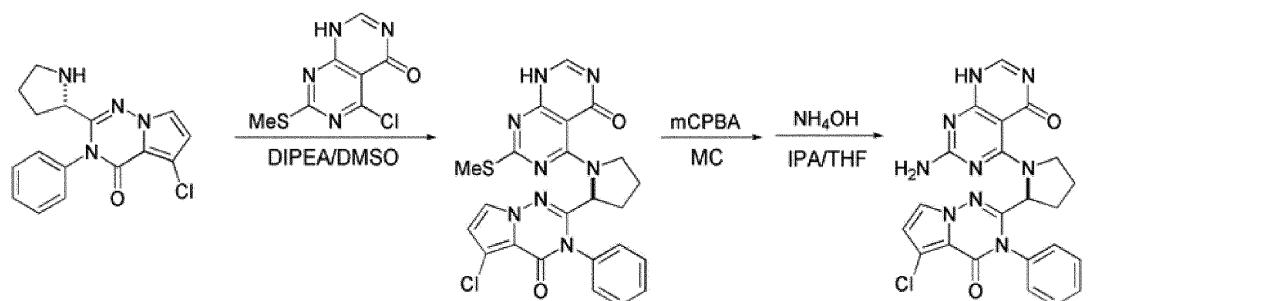
(S)-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.86 (br s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.85-7.83 (m, 1H)、7.69-7.33 (m, 8H)、6.65 (br s, 2H)、6.48 (s, 1H)、4.96-4.80 (m, 1H)、4.20-4.00 (m, 1H)、3.18-3.00 (m, 1H)、1.90-1.30 (m, 4H)。

## 【0547】

<実施例95>(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

## 【化167】



## 【0548】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロリジン-2-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

50

[1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-3-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オンヒドロクロリドを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン30mg(0.06mmol、66%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.10(s, 1H)、7.96-7.93(m, 1H)、7.65-7.61(m, 1H)、7.55-7.53(m, 2H)、7.35(s, 1H)、7.35-7.34(m, 1H)、7.28-7.26(m, 1H)、6.45-6.44(m, 1H)、4.85-4.81(m, 1H)、4.16-4.09(m, 1H)、4.03-3.93(m, 1H)、2.56(s, 3H)、2.21-2.12(m, 1H)、2.08-2.05(m, 2H)、1.82-1.72(s, 1H)。

#### 【0549】

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

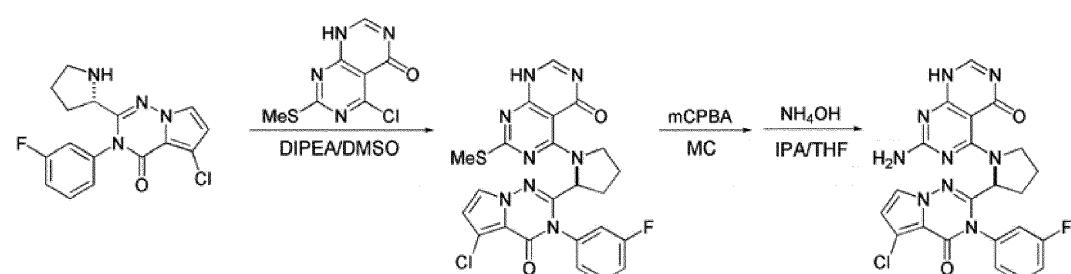
(S)-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.45(s, 1H)、7.60-7.05(m, 7H)、6.43(s, 1H)、4.85-4.81(m, 1H)、4.16-4.09(m, 1H)、3.80-3.60(m, 1H)、2.45-1.65(m, 4H)。

#### 【0550】

<実施例96>(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

#### 【化168】



#### 【0551】

段階1：(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

(S)-5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オンヒドロクロリドを用いたことを除いては、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン60mg(0.011mmol、79%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.94(s, -NH)、8.16(s, 1H)、7.81-7.74(m, 1H)、7.62-7.48(m, 2H)、7.14(s, 1H)、7.09-7.01(m, 1H)、6.43(s, 1H)、4.84(s, 1H)、4.02-3.96(m, 1H)、3.69-3.58(m, 1H)、2.58(s, 3H)、2.21-2.04(m, 2H)、1

10

20

30

40

50

.85-1.77 (m, 2H)。

**【0552】**

段階2：(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンの製造

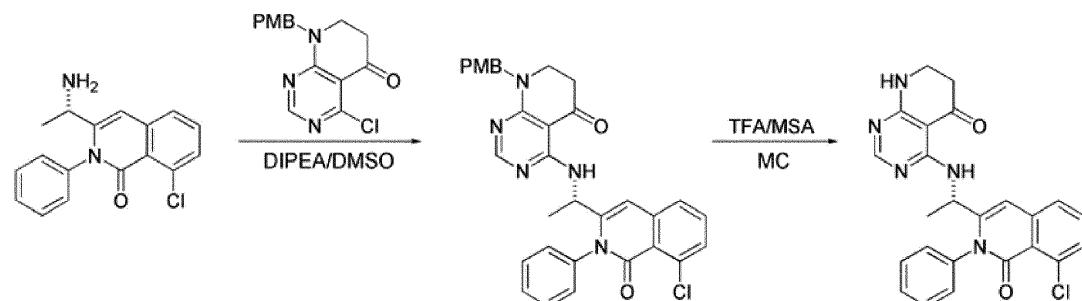
(S)-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7-(メチルチオ)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを用いたことを除いては、前記実施例15の段階4と同一の製造方法で化合物(S)-7-アミノ-5-(2-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オンを得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58 (br s, 1H)、7.65-6.80 (m, 6H)、6.44 (s, 1H)、6.10 (s, 1H)、4.90 (s, 1H)、4.25-4.10 (m, 1H)、3.75-3.50 (m, 1H)、2.25-1.10 (m, 4H)。

**【0553】**

<実施例97> (S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンの製造

**【化169】**



**【0554】**

段階1：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンの製造 30

4-クロロ-8-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン200mg (0.658mmol)、(S)-3-(1-アミノエチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン136mg (0.790mmol)を用いて、実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン326mg (0.576mmol、87%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.52 (d, J = 6.4Hz, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.35-7.56 (m, 7H)、7.31 (d, J = 6.4Hz, 1H)、7.21 (d, J = 8.3Hz, 2H)、6.86 (d, J = 8.3Hz, 2H)、6.52 (s, 1H)、4.93 (t, J = 7.4Hz, 1H)、4.83 (s, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.45 (t, J = 6.4Hz, 2H)、2.58-2.67 (m, 2H)、1.40 (d, J = 6.4Hz, 3H)。 40

**【0555】**

段階2：(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンの製造

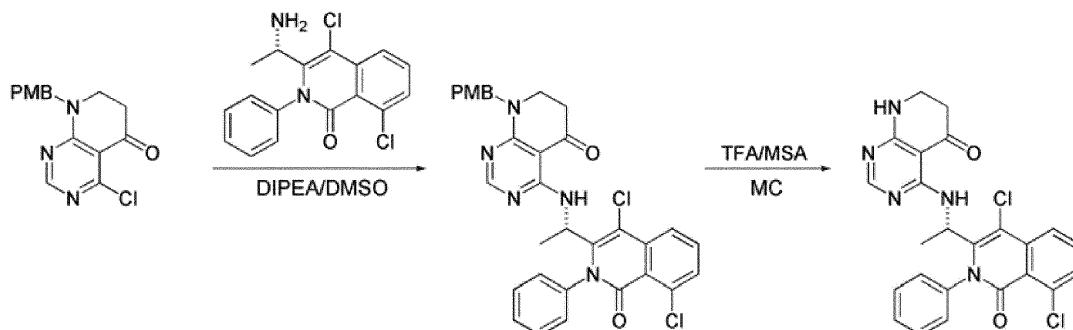
(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン50mg (0.088mmol)を用いて、実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン36mg (0.081mmol、91%収率)を白色の固体で得た。 50

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.35 (d, J = 7.2Hz, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.34-7.55 (m, 7H)、7.30 (d, J = 8.4Hz, 1H)、6.51 (s, 1H)、6.11 (brs, 1H)、4.91 (t, J = 6.1Hz, 1H)、3.58-3.67 (m, 2H)、2.67-2.75 (m, 2H)、1.40 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

### 【0556】

<実施例98> (S)-4-((1-(4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンの製造

### 【化170】



10

### 【0557】

段階1：(S)-4-((4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンの製造

前記製造例10の段階8で製造した(S)-3-(1-アミノエチル)-4,8-ジクロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン100mg(0.30mmol)を用いて、前記実施例34の段階5と同一の製造方法で化合物(S)-4-((4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン150mg(0.25mmol、83%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.97 (br s, 1H)、8.11 (s, 1H)、8.00 (d, J = 8.2Hz, 1H)、7.76 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.51-7.64 (m, 5H)、7.19-7.24 (m, 3H)、6.86 (d, J = 8.6Hz, 2H)、5.07-5.11 (m, 1H)、4.80-4.87 (m, 2H)、3.81 (s, 3H)、3.42-3.46 (m, 2H)、2.59-2.63 (m, 2H)、1.64 (d, J = 7.2Hz, 3H)。

20

### 【0558】

段階2：(S)-4-((4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンの製造

前記段階1で製造した(S)-4-((4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-8-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン100mg(0.17mmol)を用いて、前記実施例1の段階8と同一の製造方法で化合物(S)-4-((4,8-ジクロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン78mg(0.16mmol、98%収率)を白色の固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.82 (br s, 1H)、7.99 (d, J = 6.7Hz, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.68-7.73 (m, 1H)、9.48-7.63 (m, 5H)、7.19-7.21 (m, 1H)、5.80 (s, 1H)、5.03-5.11 (m, 2H)、3.58-3.65 (m, 2H)、2.65-2.72 (m, 2H)、1.64 (d, J = 7.2Hz, 3H)。

30

### 【0559】

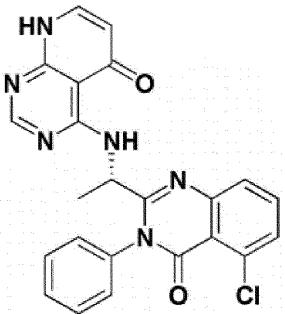
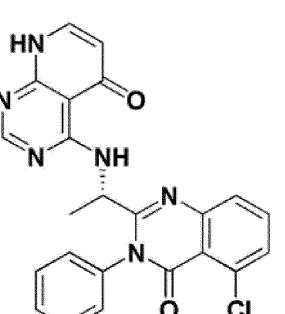
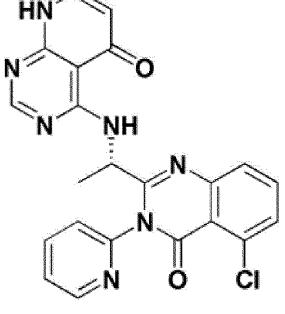
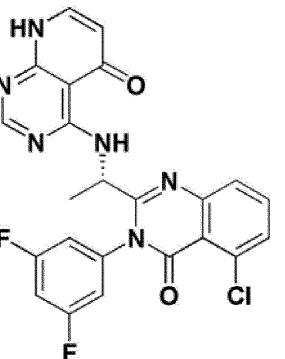
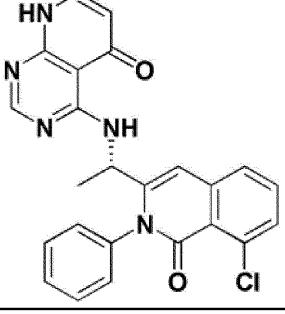
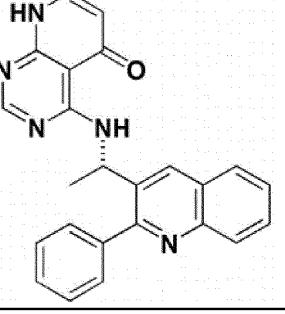
下記表1及び表2に、前記実施例1から98で製造した化合物の化学構造式を纏めて示した。

### 【0560】

40

【表1】

[表1]

実施例	構造式	実施例	構造式
1		2	
3		4	
5		6	

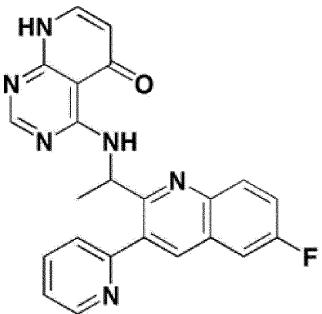
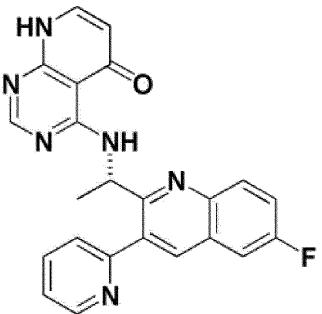
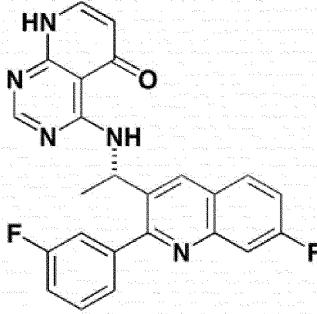
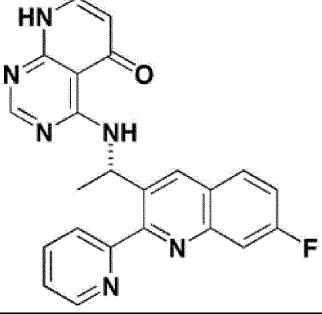
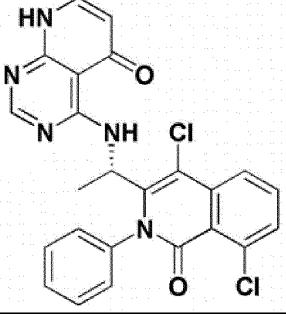
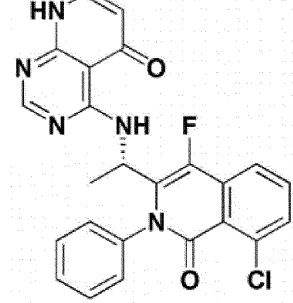
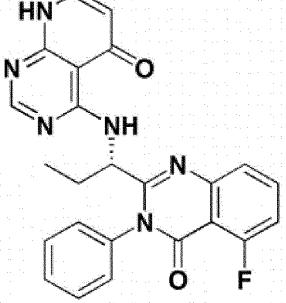
10

20

30

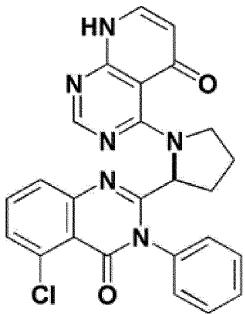
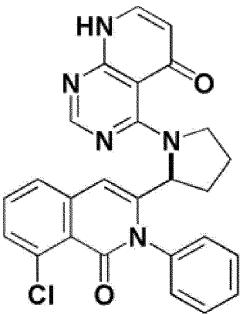
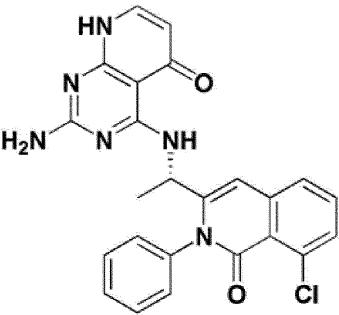
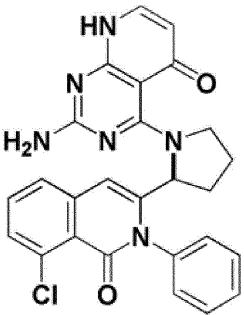
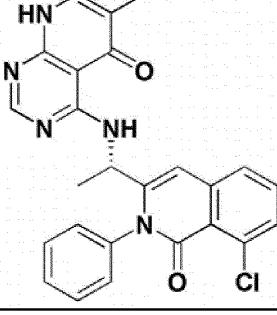
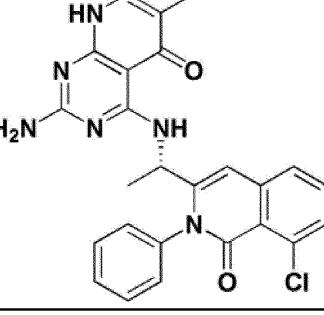
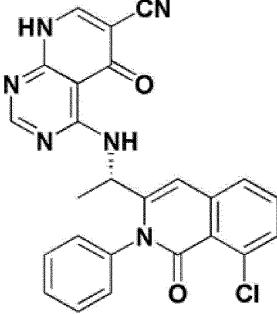
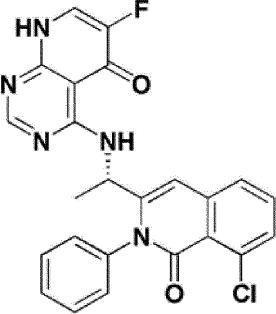
【表2】

[表1の続き]

7		7-1		10
8				
9		10		20
11		12		30

【表3】

[表1の続き]

13		14		10
15		16		
17		18		20
19		20		30

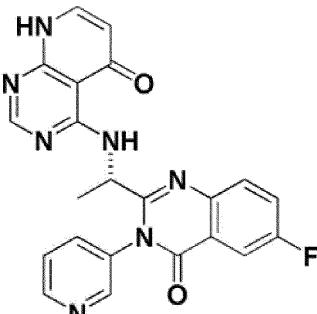
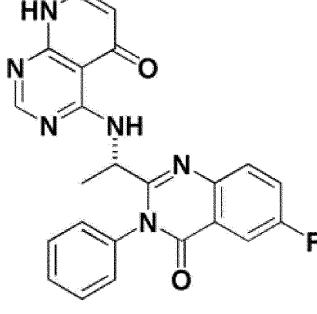
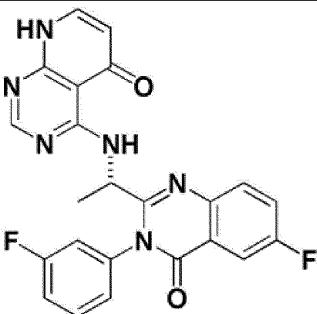
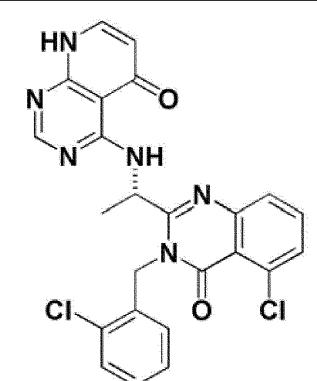
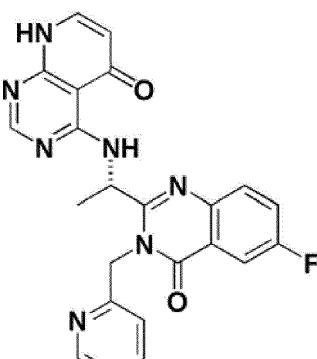
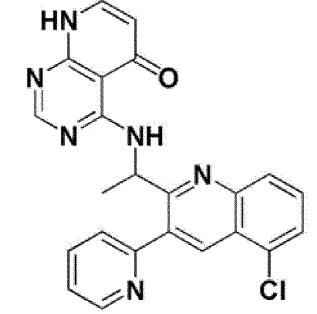
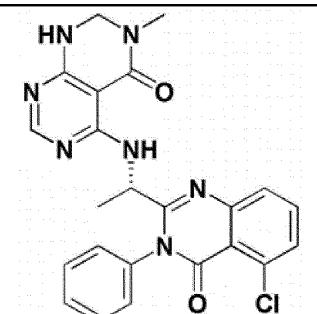
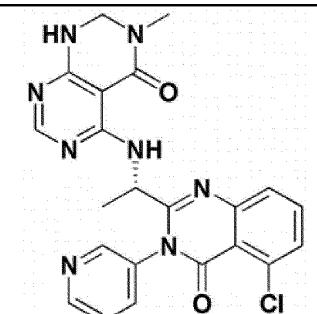
【表4】

[表1の続き]

21		22		10
23		24		20
25				30
26		27		40

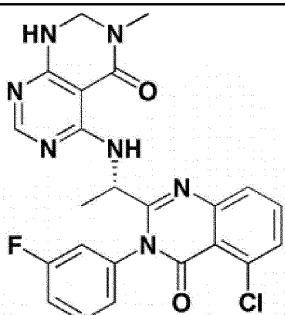
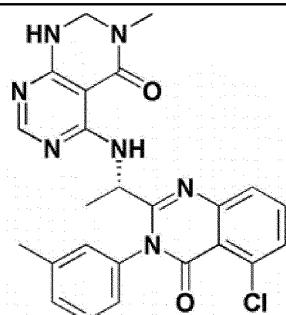
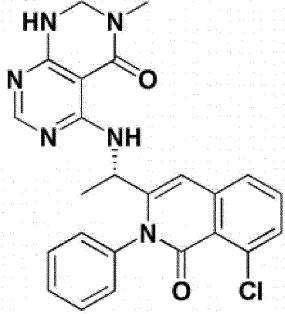
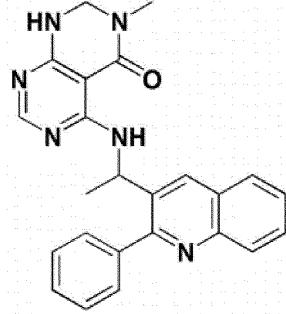
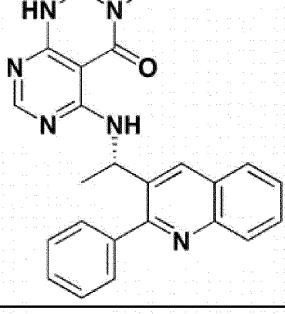
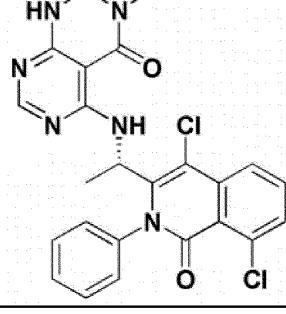
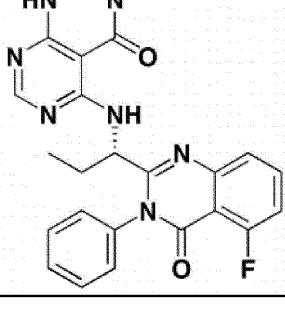
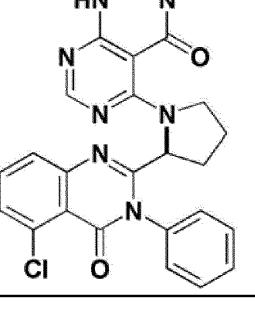
【表5】

[表1の続き]

28		29		10
30		31		20
32		33		30
34		35		40

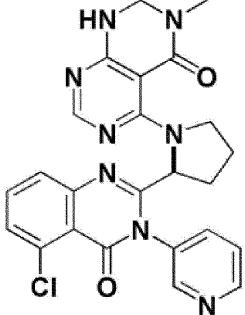
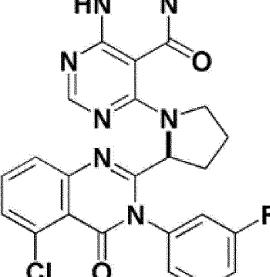
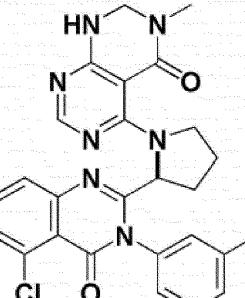
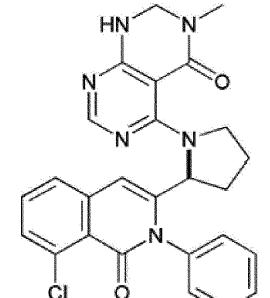
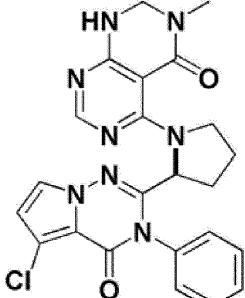
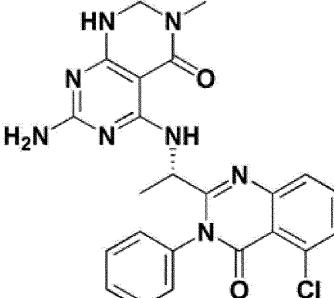
【表6】

[表1の続き]

36		37		10
38		39		
39-1		40		20
41		42		30

【表7】

[表1の続き]

43		44	
45		46	
47		48	

【0561】

10

20

30

【表 8】

[表 2]

実施例	構造式	実施例	構造式
49		50	
51		52	
53		54	

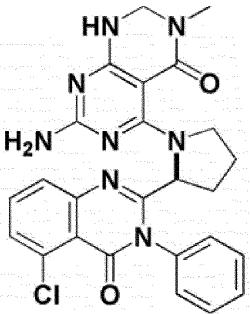
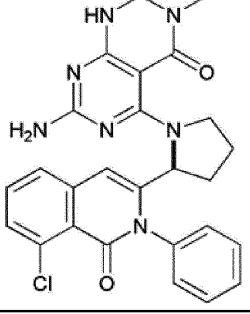
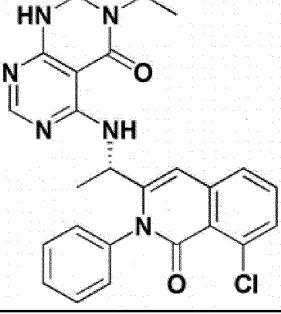
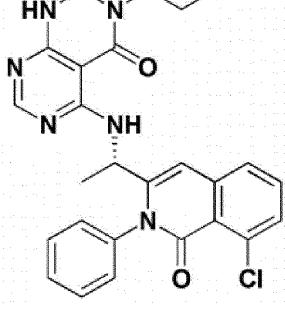
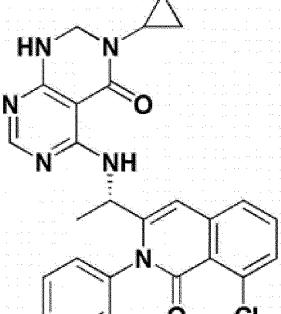
10

20

30

【表9】

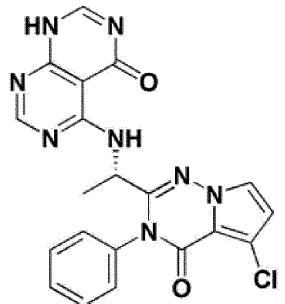
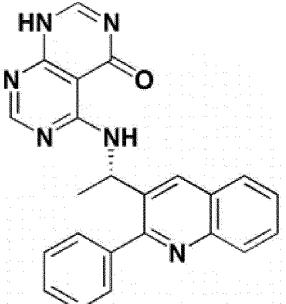
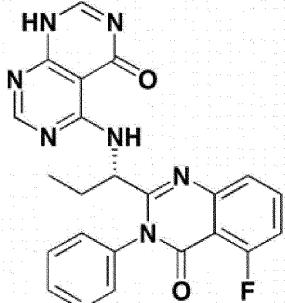
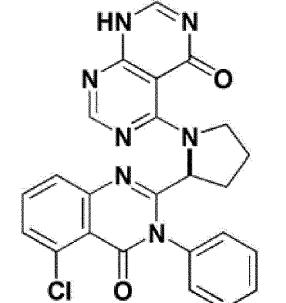
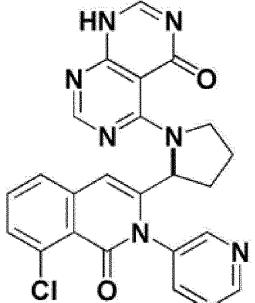
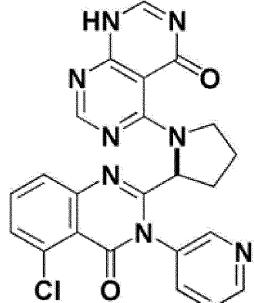
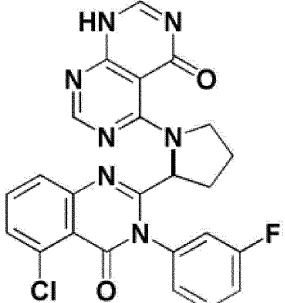
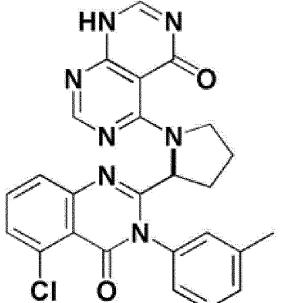
[表2の続き]

55		56		10
57		58		
59		60		20
61		62		30

【表10】  
[表2の続き]

63		64		10
65		66		20
67		68		30
69		70		40

【表 1 1】  
[表 2 の続き]

71		72		10
73		74		
75		76		20
77		78		30

【表 1 2】  
[表 2 の続き]

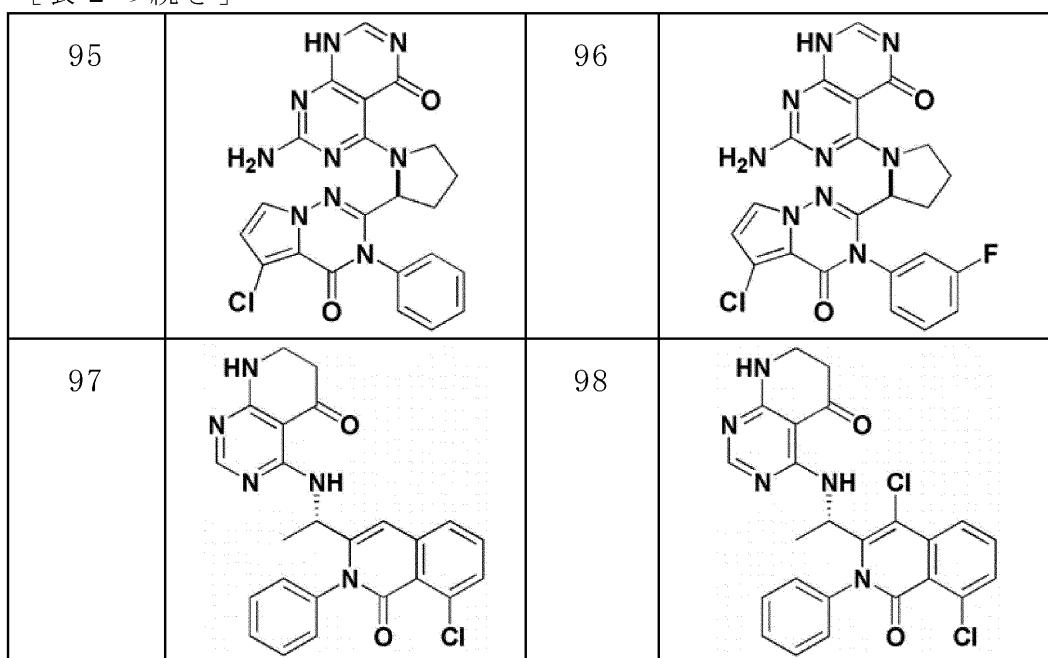
79		80		10
81		82		
83		84		20
85		86		30

【表 1 3】  
[表 2 の続き]

87		88		10
89		90		
91		92		20
93		94		30

【表14】

[表2の続き]



【0562】

10

<実験例1> ホスファチジルイノシトール3-キナーゼアルファ (Phosphatidylinositol 3 kinase alpha、PI3K $\alpha$ )に対する抑制活性の検証

20

本発明に係る実施例1から98のホスファチジルイノシトール3-キナーゼアルファ (Phosphatidylinositol 3 kinase alpha、PI3K $\alpha$ )に対する抑制活性検証実験のために下記のような実験を行った。全ての化合物は、ATP = 10uM、サンプル濃度 = 100nMで酵素 (enzyme、PI3K $\alpha$ ) の阻害を測定した。

【0563】

30

段階1：ヒト乳癌細胞 (MDA-MB-453 cell) を、10% のウシ胎児血清 (fetal bovine serum ; Hyclone、米国) が含まれたDMEM培地 (Dulbecco's Modified Eagle Medium、Hyclone、SH30243.01) を用いて、12ウェルプレートにウェル当たり1,000,000個の細胞が入るように分株する。24時間の間 $37^{\circ}\text{C}$ CO<sub>2</sub>インキュベーターで安定化を与えた後、化合物を1時間30分処理する。それ以後、PI3Kアルファの細胞内活性を増加させることができるEGF (Epidermal Growth Factor) (10 μg/mL ; R&D、2150-C5) が10ng/mLとなるように処理する。5分培養し、培地を全て捨てて冷たいPBS (リン酸緩衝溶液、gibco、14190-250) で細胞を洗浄した後、ピペットを用いてPBSを完全に除去する。それ以後、下記段階2で表されるウェスタンプロット分析を介して、細胞内のPI3Kアルファの活性程度を評価する。

【0564】

30

段階2：ウェスタンプロット分析

刺激が与えられた細胞を1.5mLのチューブに移し、3000rpmで1分間遠心分離し、RIPAバッファー (Radioimmunoprecipitation assay buffer) (50mM Tris-HCl、5mM EDTA、150mM NaCl、1%NP-40、1mM PMSF、pH 8.0 ; ELPIS、韓国) を100 μL入れて、4℃の冷蔵庫に12時間の間保管する。それ以後、4℃で14000rpm、20分間遠心分離し、上澄液は新たな1.5mLのチューブに移す。BCA (Bicinchoninic acid) 法でタンパク質を定量し計算してサンプルを準備する。サンプルバッファー (ELPIS、EBA-1052) は5Xを使用、タンパク質は10 μgを使用、残りは1Xのサンプルバッファーを用いて、総量は20 μLとなるようにする。5分間100℃で沸かし、気化された水蒸気は冷蔵庫で凝結させた。器壁に付いた液体は、数秒間遠心分離して落とした。それ以後、試料は10%のSDS (Sodium Dodecyl Sulfate) アクリルアミドゲルで分離されるようにした後、分離されたタンパク質はPVDF (poly-vinyl difluoride) メンブレン (Millipore、ipvh00010) に移されるようにし、それ以後、pAkt (phospho protein kinase B) 抗体 (Ser473またはThr308 ; Cell signaling、9271sまたは13

40

50

038s) で12時間の間4 で反応させる。TBST (Tris-BufferedSaline with Tween 20) (10 mM Tris-HCl、pH 7.5、150mM NaCl、0.1% Tween-20) で5分ずつ3回洗浄し、2次抗体としてウサギ抗体 (santacruz、sc-2004) を分株して2時間の間室温で反応する。TBSTで10分ずつ3回洗浄してECL (enhanced chemiluminescence) (thermo、NCI34095KR) を噴射し、LAS-3000を用いてバンドを確認する。

#### 【 0 5 6 5 】

<実験例2> ホスファチジルイノシトール3-キナーゼベータ (Phosphatidylinositol 3 kinase beta、PI3K ) に対する抑制活性の検証

本発明に係る実施例1から98のホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (Phosphatidylinositol 3 kinase beta、PI3K ) に対する抑制活性検証実験のために下記のような実験を行った。全ての化合物は、ATP= 10uM、サンプル濃度 = 100nMで酵素 (enzyme、PI3K ) の阻害を測定した。

10

#### 【 0 5 6 6 】

ヒト前立腺癌細胞 (PC3 cell) を、10%のウシ胎児血清 (fetal bovine serum ; Hyclone、米国) が含まれたDMEM培地 (Dulbecco's Modified Eagle Medium、Hyclone、SH30243.01) を用いて、12ウェルプレートにウェル当たり1,000,000個の細胞が入るように分株する。24時間の間37 のCO<sub>2</sub>インキュベーターで安定化を与えた後、化合物を1時間30分処理する。それ以後、PI3Kベータの細胞内活性を増加させることができるLPA (lysophosphatidic acid) (10 μg/mL ; R&D、2150-C5) が10ng/mLとなるように処理する。5分培養し、培地を全て捨てて冷たいPBS (リン酸緩衝溶液、gibco、14190-250) で細胞を洗浄した後、ピペットを用いてPBSを完全に除去する。それ以後、前記実験例1の段階2 (ウェスタンプロット分析) を介して、細胞内のPI3Kベータの活性程度を評価する。

20

#### 【 0 5 6 7 】

<実験例3> ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (Phosphatidylinositol 3 kinase gamma、PI3K ) に対する抑制活性の検証

本発明に係る実施例1から98のホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (Phosphatidylinositol 3 kinase gamma、PI3K ) に対する抑制活性検証実験のために下記のような実験を行った。全ての化合物は、ATP = 10uM、サンプル濃度 = 100nMで酵素 (enzyme、PI3K ) の阻害を測定した。

#### 【 0 5 6 8 】

30

大食細胞 (RAW264.7 cell) を、10%のウシ胎児血清 (fetal bovine serum ; Hyclone、米国) が含まれたDMEM培地 (Dulbecco's Modified Eagle Medium、Hyclone、SH30243.01) を用いて、12ウェルプレートにウェル当たり1,000,000個の細胞が入るように分株する。24時間の間37 のCO<sub>2</sub>インキュベーターで安定化を与えた後、化合物を1時間30分処理する。それ以後、PI3K の細胞内活性を増加させることができるC5a (Complement component 5a) (10 μg/mL ; R&D、2150-C5) が10ng/mLとなるように処理する。5分培養し、培地を全て捨てて冷たいPBS (リン酸緩衝溶液、gibco、14190-250) で細胞を洗浄した後、ピペットを用いてPBSを完全に除去する。それ以後、前記実験例1の段階2 (ウェスタンプロット分析) を介して、細胞内のPI3K の活性程度を評価する。

#### 【 0 5 6 9 】

40

<実験例4> ホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ (Phosphatidylinositol 3 kinase delta、PI3K ) に対する抑制活性の検証

本発明に係る実施例1から98のホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ (Phosphatidylinositol 3 kinase delta、PI3K ) に対する抑制活性検証実験のために下記のような実験を行った。全ての化合物は、ATP = 10uM、サンプル濃度 = 100nMで酵素 (enzyme、PI3K ) の阻害を測定した。

#### 【 0 5 7 0 】

ラージ細胞 (Raji cell) を、10%のウシ胎児血清 (fetal bovine serum ; Hyclone、米国) が含まれたRPMI1640培地 (Hyclone、SH30027.02) を用いて、12ウェルプレートにウェル当たり1,000,000個の細胞が入るように分株する。24時間の間37 のCO<sub>2</sub>インキュベー

50

ターで安定化を与えた後、化合物を1時間30分処理する。それ以後、PI3Kデルタの細胞内活性を増加させることができるIgM(免疫グロブリンM、immunoglobulin M、Southern Biotech、米国)を0.25 μg/mLとなるように処理する。30分培養し、培地を全て捨てて冷たいPBS(リン酸緩衝溶液、gibco、14190-250)で細胞を洗浄した後、ピペットを用いてPBSを完全に除去する。それ以後、前記実験例1の段階2(ウェスタンプロット分析)を介して、細胞内のPI3Kデルタの活性程度を評価する。

#### 【0571】

実施例1から98の前記実験例1から4で得たホスファチジルイノシトール3-キナーゼアルファ、ベータ、及びデルタ(PI3K $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 及び $\delta$ )に対する抑制活性検証の結果を下記表3に示した。

10

#### 【0572】

#### 【表15】

[表3]

実施例	PI3 Kinase (p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ ) (h)	PI3 Kinase (p110 $\beta$ /p86 $\alpha$ ) (h)	PI3 Kinase (p120 $\gamma$ ) (h)	PI3 Kinase (p110 $\delta$ /p85 $\alpha$ ) (h)
1	+	++	++	+++
2	+	+	++	+++
3	+	+	++	+++
4	+	+	++	+++
5	+	++	++	+++
6	+	+	++	+++
7	+	+	+	+++
7-1	+	+	+	++
8	+	+	++	+++
9	+	+	++	+++
10	+	+	++	+++
11	+	+	++	+++
12	+	+	++	+++
13	+	+	++	+++
14	+	+	++	++
15	++	++	++	+++

20

30

40

【表 1 6】

[表 3 の続き]

16	+	+	++	++
17	+	+	++	++
18	++	++	++	+++
19	+	+	+	+
20	+	+	++	+++
21	++	++	++	+++
22	+	+	++	+++
23	+	+	++	+++
24	+	+	++	++
25	+	+	+++	+++
26	+	+	+	++
27	+	+	++	++
28	+	+	+	++
29	+	+	++	+++
30	+	+	++	+++
31	+	+	+	++
32				+
33	+	+	++	+++
34			++	+++
35			++	++

10

20

30

【表 1 7】

[表 3 の続き]

36			++	+++
37			++	+++
38	++	+	+++	+++
39			++	++
39-1			+++	++
40	+	+	++	+++
41			++	++
42			++	++
43			+	+
44			++	+++
45			++	++
46			++	+++
47			++	++
48			+++	+++
49			++	+++
50			++	+++
51			++	+++
52			+++	+++
53			++	++
54			++	++
55			++	++

10

20

30

40

【表 1 8】

[表 3 の続き]

56			+	+
57			++	+
58			+	+
59			+	+
60	+	+	++	++
61	+	+	+	+
62	+	+	+	+
63	+	+	+	+
64			+	+
65			+	+
66			+	++
67			+	+
68			+	+
69			+	++
70			++	++
71			+	++
72			+	+
73			+	+
74			+	+
75			+	++

10

20

30

【表 19】

[表 3 の続き]

76			+	+
77			+	+
78			+	+
79	+	+	+	+
80			+	+
81			++	++
82			++	++
83			+	+
84			++	++
85	+	+	++	++
86			++	++
87			++	+++
88	++	++	++	++
89			++	++
90			+	+
91			+	+
92			+	+
93			+	+
94			++	++
95	+	+	++	++

【表 20】

[表 3 の続き]

96			+	+
97			++	+++
98	+	++	++	+++

(前記表 3において、  
+は、500nM 超過であり；  
++は、10nM 超過 500nM 以下であり；  
+++は、10nM 以下であることを表す)。

前記表3に示すように、本発明に係る前記化学式(1)で表される化合物のPI3K<sup>1</sup>、<sup>2</sup>及び<sup>3</sup>に対する抑制活性を検証した結果、本発明の実施例化合物がPI3キナーゼ<sup>1</sup>、<sup>2</sup>または<sup>3</sup>に対して優れた抑制活性を表し、特に、PI3キナーゼ<sup>1</sup>または<sup>2</sup>に対して非常に低い値で抑制活性を表すことを確認した。

#### 【0574】

したがって、本発明に係る化合物は、PI3キナーゼ抑制剤として作用することにより、血液癌、卵巣癌、子宮頸部癌、乳癌、大腸癌、肝癌、胃癌、脾癌、結腸癌、腹膜転移癌、皮膚癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、線維性腫瘍、脳腫瘍などのような癌、リューマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、第1型糖尿病、甲状腺機能亢進症、筋無力症、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、自己免疫性悪性貧血、シェーグレン症候群などのような自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、喘息、慢性気管支炎、慢性肺炎性疾患、珪肺症、肺型サルコイドーシス、胸膜炎、肺胞炎、血管炎、気腫、肺炎、気管支拡張症などのような呼吸器疾患などのPI3キナーゼ関連疾患を予防または治療するのに有用に用いることができる。10

#### 【0575】

また、本発明に係る前記反応式(1)から(3)で表す製造方法は、本発明の化学式(1)で表される化合物の中間体中の一つである化学式(11)、(20)及び(23)で表される化合物を容易に製造することができる新規の製造方法であるだけでなく、中間体である化学式(11)、(20)及び(23)で表される化合物から、その置換基と反応することができる化合物と反応させて、化学式(1)で表される化合物を多様に製造することができる製造方法として有用に用いることができる。20

#### 【0576】

<製剤例1> 散剤の製造

化学式(1)で表される化合物	2g
乳糖	1g

前記成分を混合して気密パックに充填して散剤を製造した。

#### 【0577】

<製剤例2> 錠剤の製造

化学式(1)で表される化合物	100mg
コーンスター <sup>チ</sup>	100mg
乳糖	100mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

前記成分を混合した後、通常の錠剤の製造方法によって打錠して錠剤を製造した。

#### 【0578】

<製剤例3> カプセル剤の製造

化学式(1)で表される化合物	100mg
コーンスター <sup>チ</sup>	100mg
乳糖	100mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

前記成分を混合した後、通常のカプセル剤の製造方法によってゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を製造した。40

#### 【0579】

<製剤例4> 注射剤の製造

化学式(1)で表される化合物	100mg
マンニトール	180mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	26mg
蒸留水	2974mg

通常の注射剤の製造方法によって、前記成分等を提示された含量で含有させて注射剤を製造した。

#### 【0580】

10

20

30

40

50

## &lt; 製剤例5 &gt; 健康食品の製造

化学式(1)で表される化合物	500ng	
ビタミン混合物	適量	
ビタミンAアセテート	70mg	
ビタミンE	1.0mg	
ビタミン	0.13mg	
ビタミンB2	0.15mg	
ビタミンB6	0.5mg	
ビタミンB12	0.2mg	
ビタミンC	10mg	10
ビオチン	10mg	
ニコチニ酸アミド	1.7mg	
葉酸	50mg	
パントテン酸カルシウム	0.5mg	
無機質混合物	適量	
硫酸第一鉄	1.75mg	
酸化亜鉛	0.82mg	
炭酸マグネシウム	25.3mg	
第一リン酸カリウム	15mg	
第二リン酸カルシウム	55mg	20
クエン酸カリウム	90mg	
炭酸カルシウム	100mg	
塩化マグネシウム	24.8mg	

## 【0581】

前記ビタミン及びミネラル混合物の組成比は、比較的に健康食品に好適な成分を好ましい実施例で混合組成したが、その配合比を任意に変形実施しても構わず、通常の健康食品の製造方法によって前記成分を混合した後、顆粒を製造し、通常の方法によって健康食品組成物の製造に用いることができる。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0582】

30

本発明に係るヘテロアリール誘導体は、PI3キナーゼに対して選択的に抑制するので、血液癌、卵巣癌、子宮頸部癌、乳癌、大腸癌、肝癌、胃癌、膵癌、結腸癌、腹膜転移癌、皮膚癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、線維性腫瘍、脳腫瘍などのような癌、リューマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、第1型糖尿病、甲状腺機能亢進症、筋無力症、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、自己免疫性悪性貧血、シェーグレン症候群などのような自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、喘息、慢性気管支炎、慢性肺炎性疾患、珪肺症、肺型サルコイドーシス、胸膜炎、肺胞炎、血管炎、気腫、肺炎、気管支拡張症などのような呼吸器疾患などのPI3キナーゼ関連疾患を予防または治療するのに有用に用いることができる。

## フロントページの続き

		F I
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01) A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/02	(2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	3/10	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	5/16	(2006.01) A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	21/04	(2006.01) A 6 1 P 5/16
A 6 1 P	1/04	(2006.01) A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	17/06	(2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	7/06	(2006.01) A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	11/02	(2006.01) A 6 1 P 7/06
A 6 1 P	11/06	(2006.01) A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	11/08	(2006.01) A 6 1 P 11/06
A 6 1 K	31/519	(2006.01) A 6 1 P 11/08
C 0 7 D	487/04	(2006.01) C 0 7 D 471/04 1 1 8 N
C 0 7 D	519/00	(2006.01) A 6 1 K 31/519
A 6 1 K	31/53	(2006.01) C 0 7 D 487/04 1 4 8
A 2 3 L	33/00	(2016.01) C 0 7 D 519/00 3 1 1
C 0 7 B	53/00	(2006.01) A 6 1 K 31/53 A 2 3 L 33/00 C 0 7 B 53/00 C

(72)発明者 リム， ヒ-ジョン

大韓民国， 34120， テジョン， ユソング， カジョンロ， 65， 106-307

(72)発明者 チョー， ヒヨン

大韓民国， 34049， テジョン， ユソング， エキスポート， 448， 208-110

3

(72)発明者 パク， ウー キュ

大韓民国， 28796， チュンチョンブクド， チョンジュシ， フンドクグ， ウォルピヨンロ， 24， 803-803

(72)発明者 キム， ソン ファン

大韓民国， 34120， テジョン， ユソンク， カジョンロ， 65， 101-801

(72)発明者 チョイ， ジュン ファン

大韓民国， 53059， キョンサンナムド， トンヨンシ， 1-ギル， トソンゴゲ， 4

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献 国際公開第2014/015675(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 471/04  
 A 2 3 L 33/00  
 A 6 1 K 31/519  
 A 6 1 K 31/53  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 5/16

A 6 1 P      7 / 0 6  
A 6 1 P      1 1 / 0 0  
A 6 1 P      1 1 / 0 2  
A 6 1 P      1 1 / 0 6  
A 6 1 P      1 1 / 0 8  
A 6 1 P      1 7 / 0 2  
A 6 1 P      1 7 / 0 6  
A 6 1 P      1 9 / 0 2  
A 6 1 P      2 1 / 0 4  
A 6 1 P      2 5 / 0 0  
A 6 1 P      2 9 / 0 0  
A 6 1 P      3 5 / 0 0  
A 6 1 P      3 7 / 0 6  
A 6 1 P      4 3 / 0 0  
C 0 7 B      5 3 / 0 0  
C 0 7 D      4 8 7 / 0 4  
C 0 7 D      5 1 9 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )