

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7547387号

(P7547387)

(45)発行日 令和6年9月9日(2024.9.9)

(24)登録日 令和6年8月30日(2024.8.30)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 15 (全584頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-570919(P2021-570919)

(86)(22)出願日 令和2年5月29日(2020.5.29)

(65)公表番号 特表2022-534302(P2022-534302
A)

(43)公表日 令和4年7月28日(2022.7.28)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/065024

(87)国際公開番号 WO2020/239999

(87)国際公開日 令和2年12月3日(2020.12.3)

審査請求日 令和5年5月26日(2023.5.26)

(31)優先権主張番号 62/855,144

(32)優先日 令和1年5月31日(2019.5.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/907,833

(32)優先日 令和1年9月30日(2019.9.30)

最終頁に続く

(73)特許権者 397060175

ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
ベー.ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ
トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100093676

弁理士 小林 純子

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100194423

弁理士 植竹 友紀子

最終頁に続く

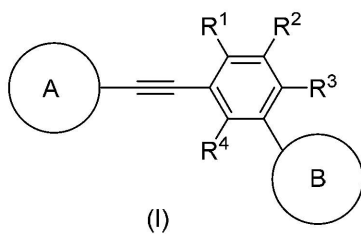
(54)【発明の名称】 N F - κ B 誘導キナーゼの低分子阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

【化1】



式中、

R¹は、H又は-CH₃であり、R²は、H又は-CH₃であり、R³は、H、-C₁-C₅アルキル、-OCH₃、又は-O-C₁-C₃ハロアルキルで
あり、R⁴は、H、又は-CH₃であり、

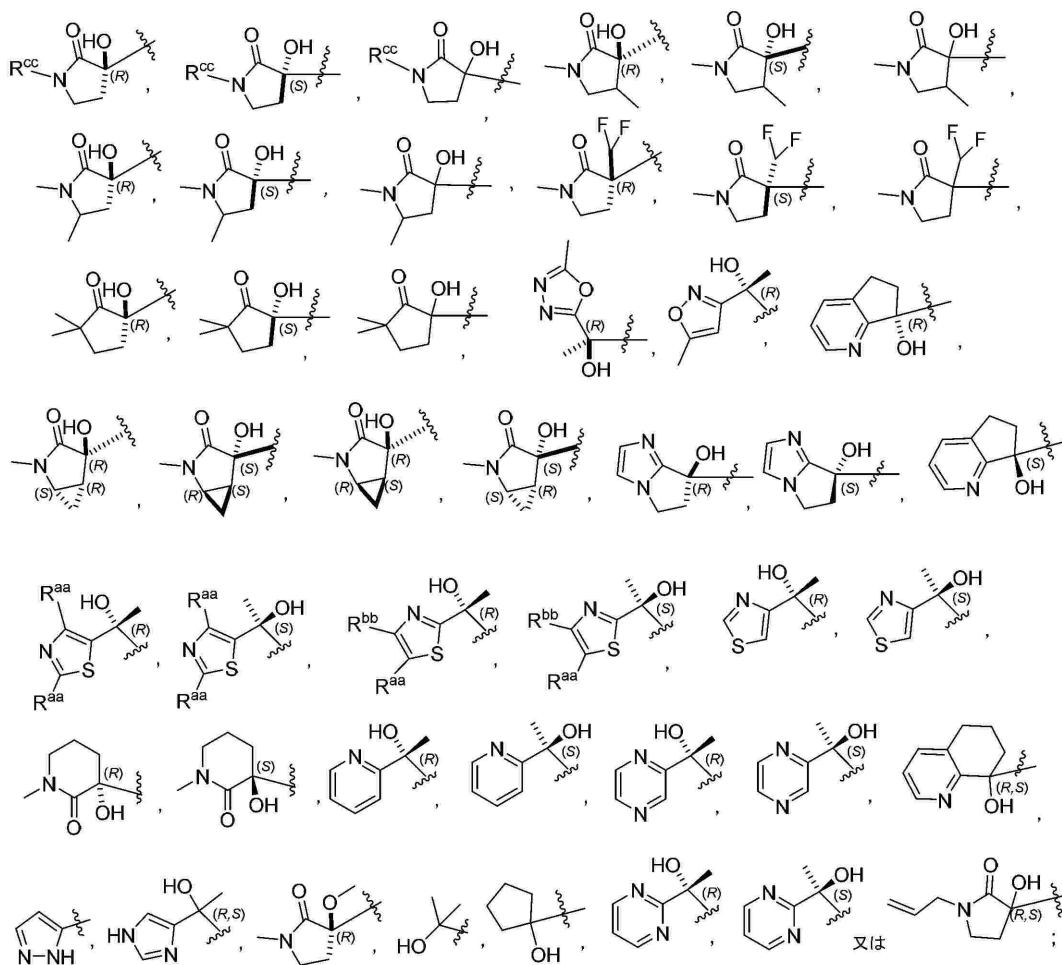
部分

【化 2】

A

は、

【化 3】



であり、

 R^{aa} は、H 又は $-CH_3$ であり、 R^{bb} は、H、 $-CH_3$ 、又は $-CF_3$ であり、 R^{cc} は、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、又は $-CH_2CF_3$ であり、

部分

【化 4】

B

は、

10

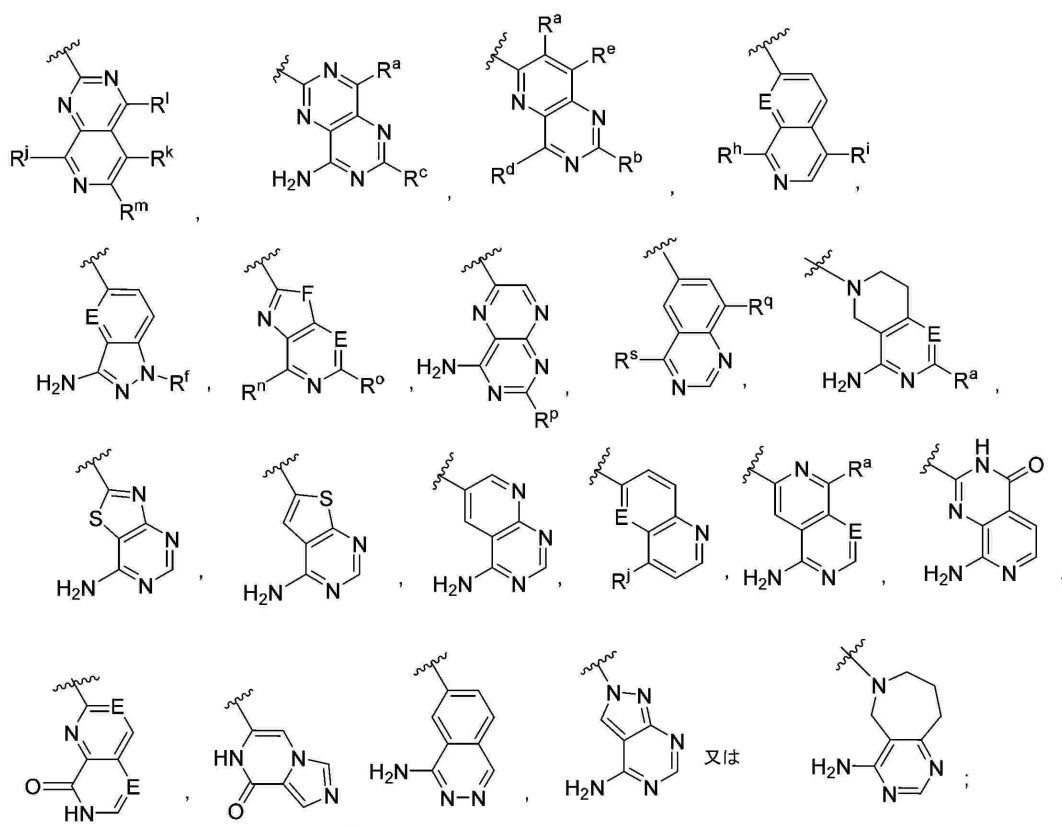
20

30

40

50

【化5】



10

20

であり、

 E は、 N 又は CH であり、 F は、 O 、 S 、 NH 、又は NCH_3 であり、 R^a は、 H 又は $-CH_3$ であり、

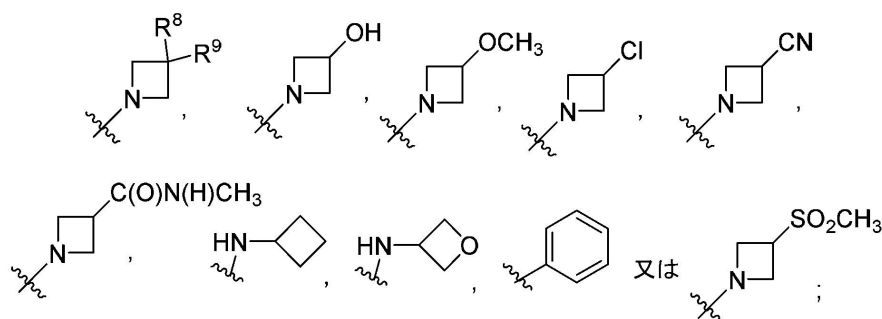
R^b は、 H 、 D 、 $-OH$ 、 F 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C_1-C_5$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、シクロプロピル、又は $-CH_2OH$ であり、

30

 R^c は、 H 、 D 、又は CH_3 であり、

R^d は、 H 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-O-C_1-C_3$ アルキル、 $-N(R^6)R^7$ 、

【化6】



40

であり、

式中、

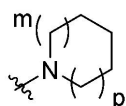
 R^6 は、 H 又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^7 は、 H 、 $-C_1-C_3$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-C_1-C_4$ ハロアルキル、若しくは $-CH_2CN$ であるか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、

50

部分

【化 7】



を形成し、式中、 m は、0又は1であり、 p は、0又は1であり、

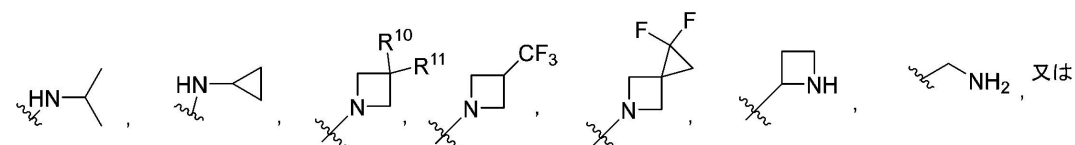
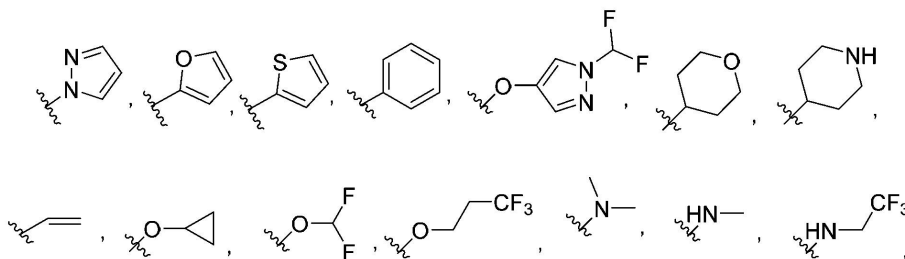
R^8 は、H、F、又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^9 は、H、F、又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^e は、H、 $-CD_3$ 、Br、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、

10

【化 8】



20

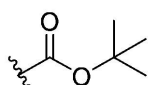
1～3つの R^g 基で置換された $-C_1-C_5$ アルキルであり、式中、 R^g は $-NH_2$ 、又はFであり、

R^{10} は、H又はFであり、

R^{11} は、H又はFであり、

R^f は、H、 $-CH_3$ 、又は

【化 9】



であり、

R^h は、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、又は

【化 10】

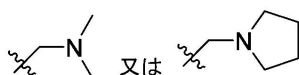


40

であり、

R^i は、H、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、Br、

【化 11】



であり、

R^j は、 $-NH_2$ 又は

50

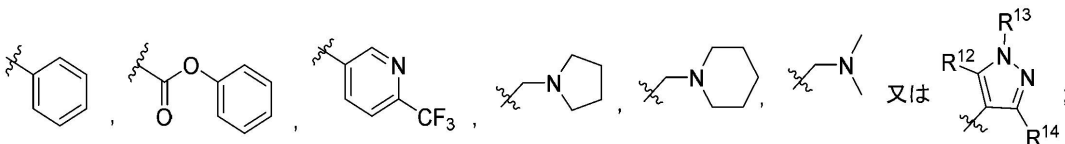
【化 1 2】



であり、

R^k は、 H 、 $-CF_3$ 、 I 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、

【化 1 3】



10

であり、

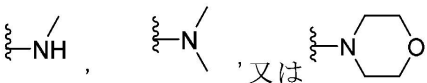
R^{12} は、 H 又は $-CH_3$ であり、

R^{13} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3CN$ 、又は $-(CH_2)_2NH_2$ であり、

R^{14} は、 H 又は $-CH_3$ であり、

R^l は、 H 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、

【化 1 4】



20

であり、

R^m は、 H 又は $-CH_3$ であり、

R^n は、 $-NH_2$ であり、

R^o は、 H 又は $-CH_3$ であり、

R^p は、 H 又は $-CH_3$ であり、

R^q は、 H 、 $-CN$ 、 F 、 Cl 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、

R^s は、 $-NH_2$ 又は

30

【化 1 5】



であり、

但し、部分

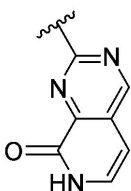
【化 1 6】



40

が

【化 1 7】

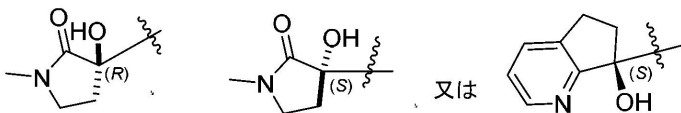


50

であり、各 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が H である場合、部分
【化 18】



は
【化 19】



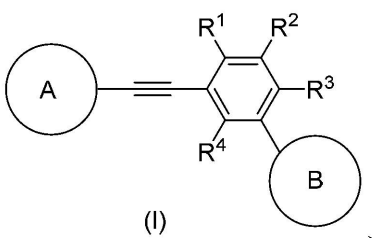
10

であることを条件とする、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

【化 20】



20

(i) 式中、

R^1 は、H 又は $-CH_3$ であり、

R^2 は、H 又は $-CH_3$ であり、

R^3 は、H、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-OCH_3$ 、又は $-O-C_1-C_3$ ハロアルキルで
あり、

R^4 は、H、又は $-CH_3$ であり、

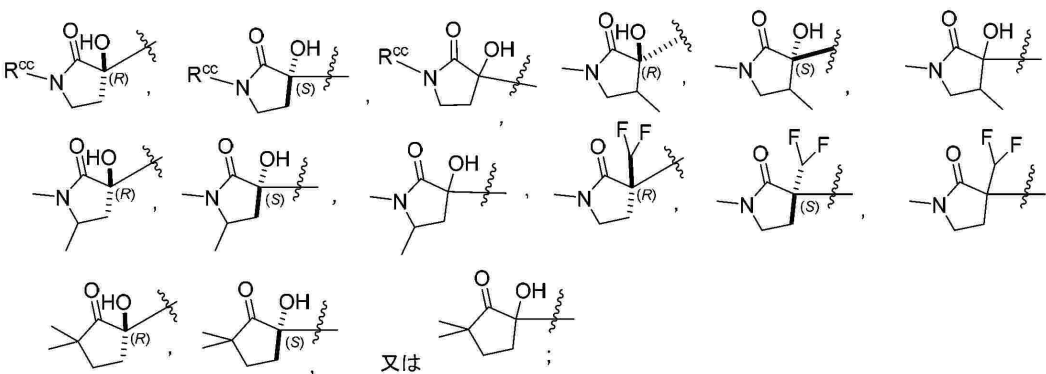
部分

【化 21】



は、

【化 22】



40

であり、

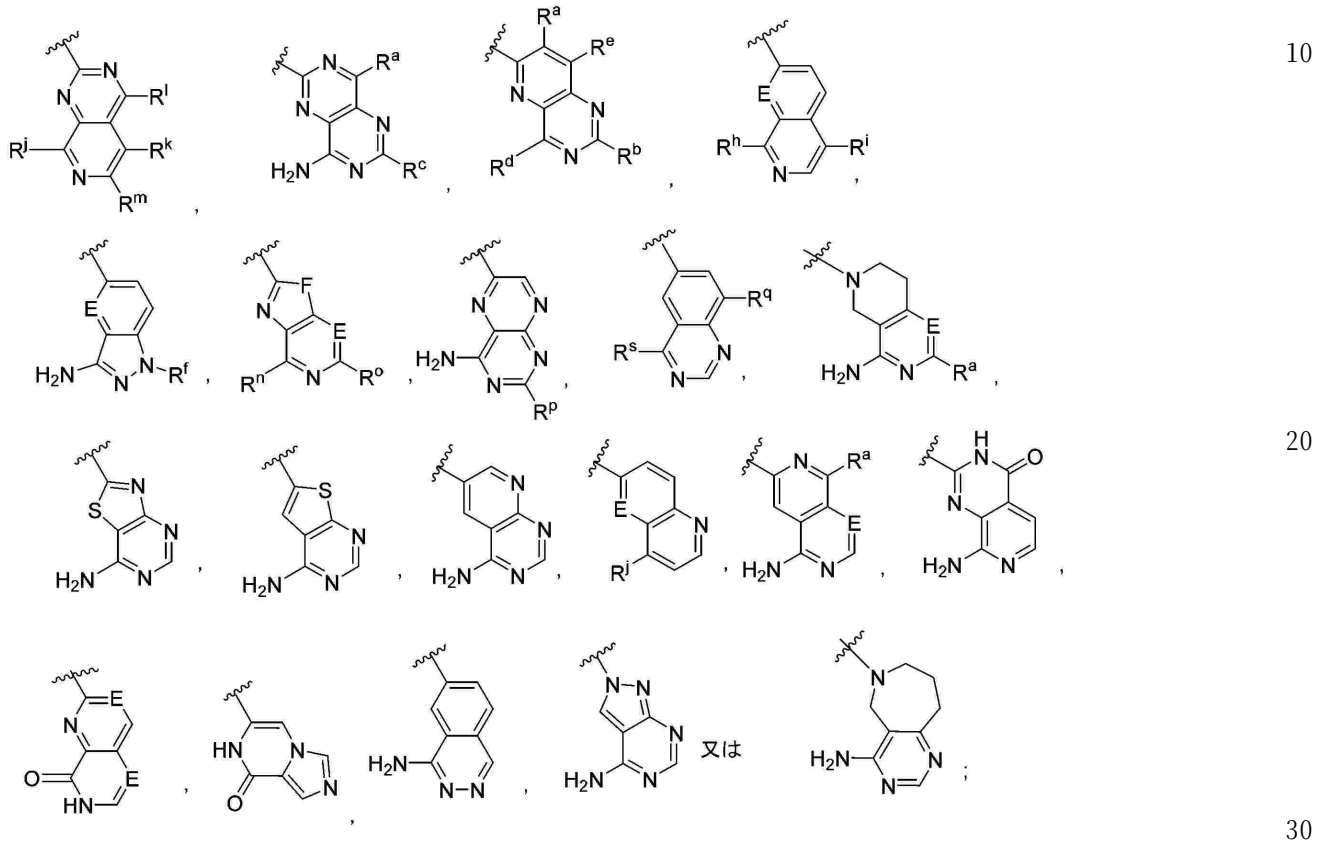
R^{CC} は、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、又は $-CH_2CF_3$ であり、

50

部分
【化 2 3】



は、
【化 2 4】



であり、

E は、N 又は CH であり、

F は、O、S、NH、又は NCH₃ であり、

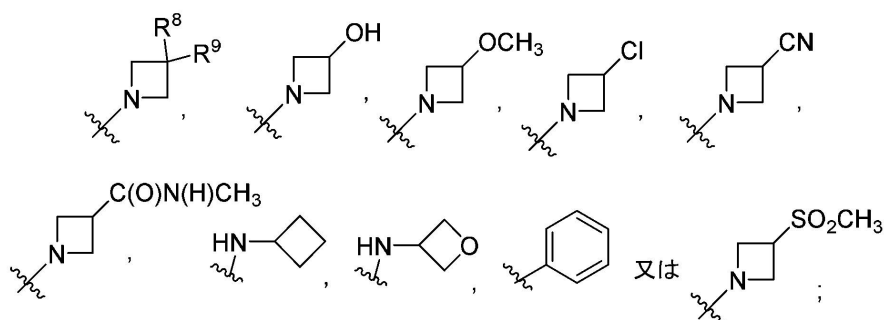
R^a は、H 又は -CH₃ であり、

R^b は、H、D、-OH、F、-C₁-C₅ アルキル、-CH₂OCH₃、-C₁-C₅ ハロアルキル、-NH₂、シクロプロピル、又は -CH₂OH であり、

R^c は、H、D、又は CH₃ であり、

R^d は、H、-CN、-CF₃、-C₁-C₅ アルキル、-C₃-C₆ シクロアルキル、-O-C₁-C₃ アルキル、-N(R⁶)R⁷、

【化 2 5】



であり、

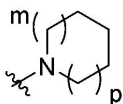
式中、

R^6 は、H 又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^7 は、H、 $-C_1-C_3$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-C_1-C_4$ ハロアルキル、若しくは $-CH_2CN$ であるか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、

部分

【化 2 6】



10

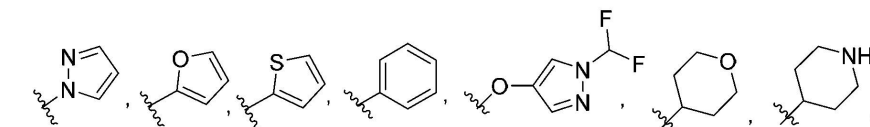
を形成し、式中、 m は、0 又は 1 であり、 p は、0 又は 1 であり、

R^8 は、H、F、又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

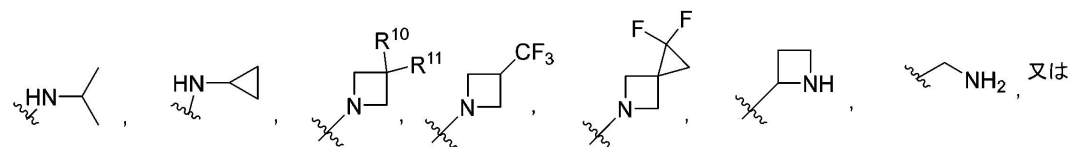
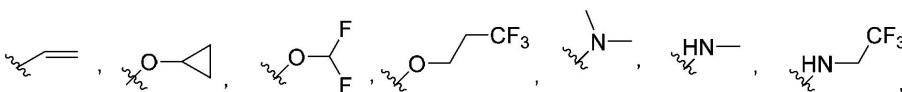
R^9 は、H、F、又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^e は、H、 $-CD_3$ 、Br、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、

【化 2 7】



20



30

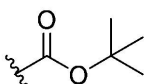
1 ~ 3 つの R^8 基で置換された $-C_1-C_5$ アルキルであり、式中、 R^8 は $-NH_2$ 、又は F であり、

R^{10} は、H 又は F であり、

R^{11} は、H 又は F であり、

R^f は、H、 $-CH_3$ 、又は

【化 2 8】



であり、

R^h は、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、又は

【化 2 9】



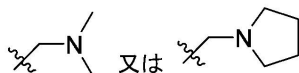
40

であり、

R^i は、H、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、Br、

50

【化 3 0】



であり、

R^j は、 $-NH_2$ 又は

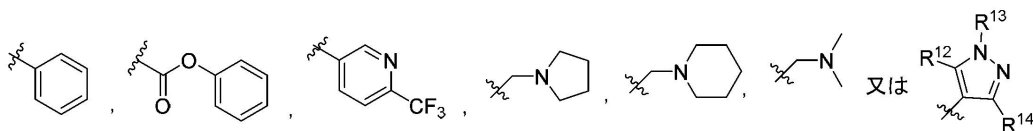
【化 3 1】



であり、

R^k は、 H 、 $-CF_3$ 、 I 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、

【化 3 2】



であり、

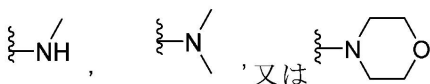
R^{12} は、 H 又は $-CH_3$ であり、

R^{13} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3CN$ 、又は $-(CH_2)_2NH_2$ であり、

R^{14} は、 H 又は $-CH_3$ であり、

R^l は、 H 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、

【化 3 3】



であり、

R^m は、 H 又は $-CH_3$ であり、

R^n は、 $-NH_2$ であり、

R^o は、 H 又は $-CH_3$ であり、

R^p は、 H 又は $-CH_3$ であり、

R^q は、 H 、 $-CN$ 、 F 、 Cl 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、

R^s は、 $-NH_2$ 又は

【化 3 4】



であり、

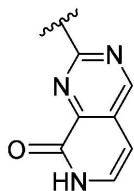
但し、部分

【化 3 5】



が

【化 3 6】

であり、各 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が H である場合、部分

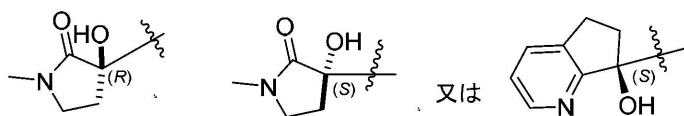
【化 3 7】



10

は

【化 3 8】



又は

であることを条件とする、

20

または

(i i) 式中、

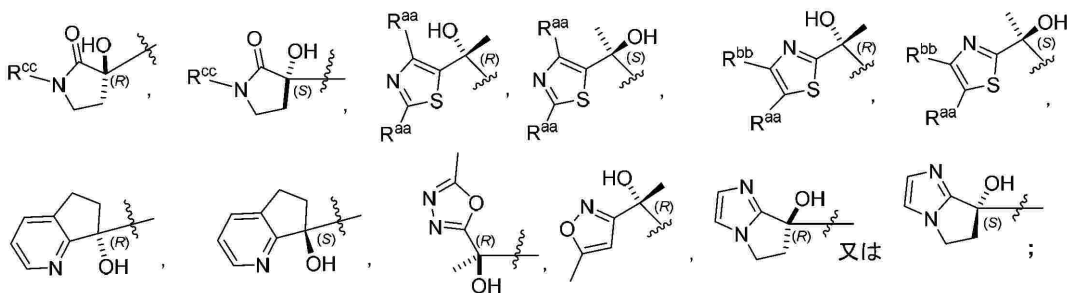
部分

【化 4 0】



は、

【化 4 1】



30

であり、

部分

【化 4 2】

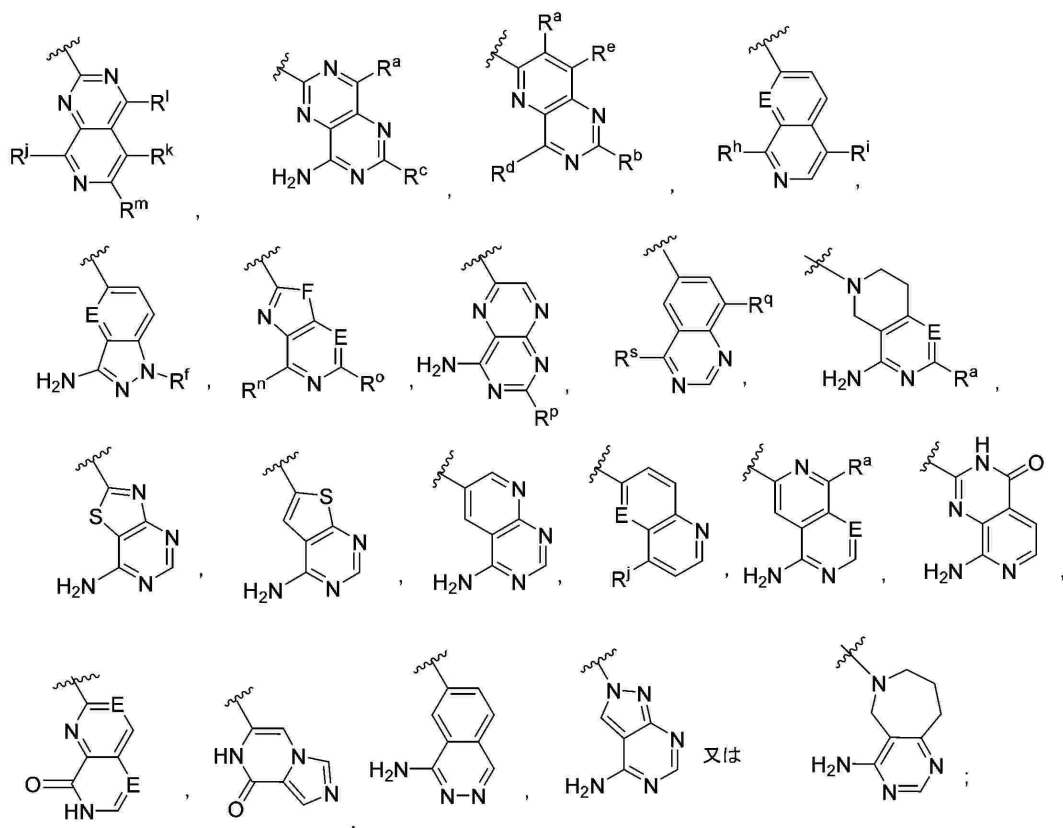


は、

40

50

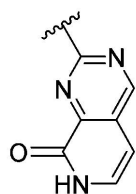
【化 4 3】



であり、
但し、前記部分
【化 4 4】



が
【化 4 5】



であり、各 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が H である場合、部分
【化 4 6】



は、

10

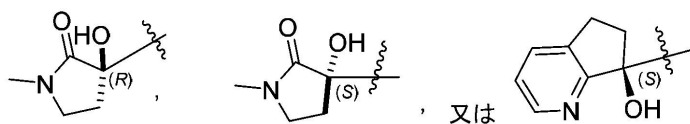
20

30

40

50

【化 4 7】



であることを条件とする、

または

(i i i) 式中、

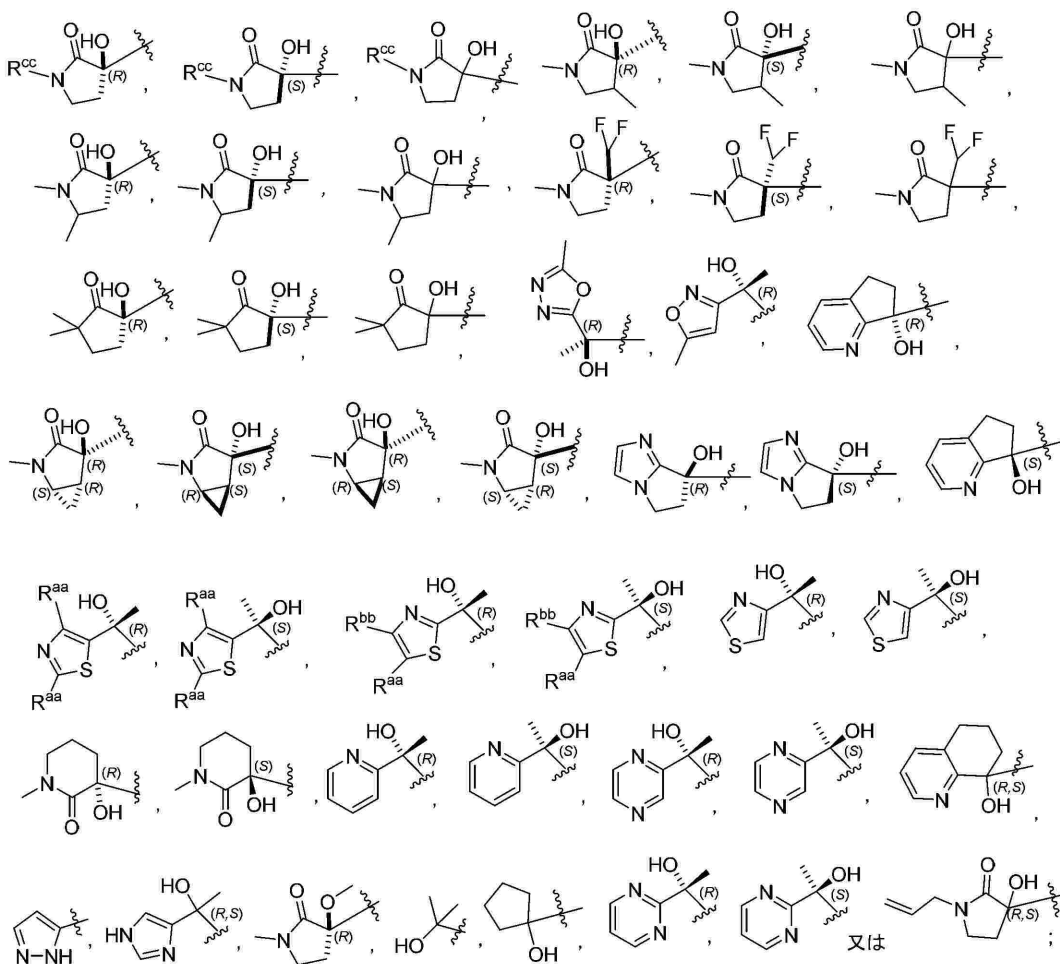
部分

【化 4 9】



は、

【化 5 0】



であり、

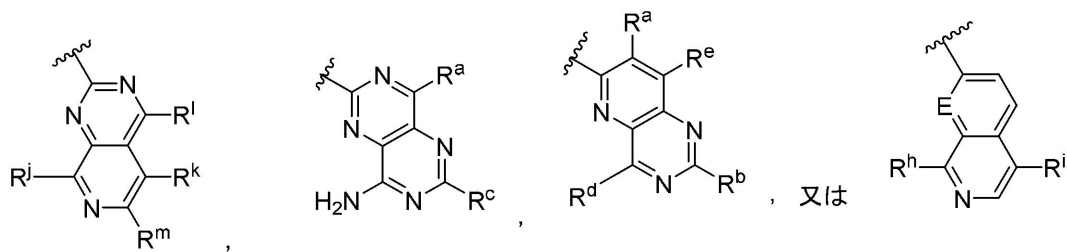
部分

【化 5 1】



は、

【化 5 2】



である、
または
(i v) 式中、

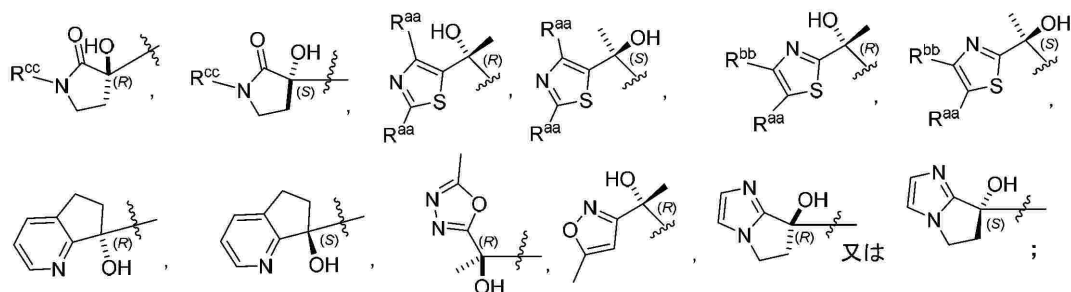
部分

【化 5 4】



は、

【化 5 5】



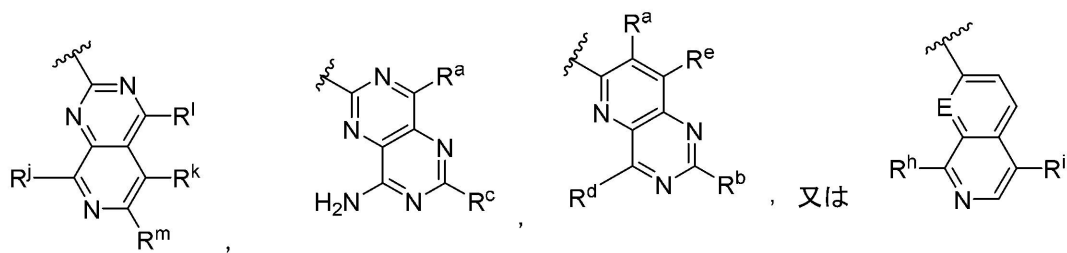
であり、
部分

【化 5 6】



は、

【化 5 7】



である、
または
(v) 式中、

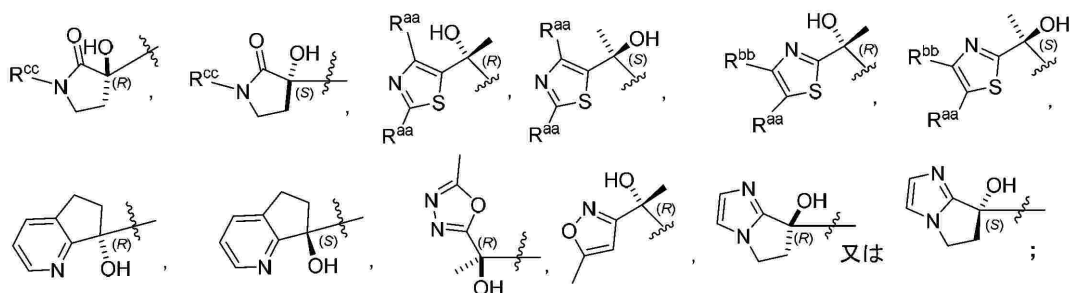
部分

【化 5 9】

A

は、

【化 6 0】



10

であり、

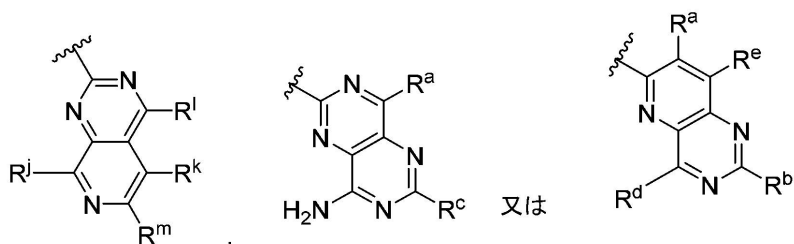
部分

【化 6 1】

B

は、

【化 6 2】



30

である、

または

(v i) 式中、

R¹ は H であり、R² は H であり、R³ は H であり、R⁴ は H であり、

部分

【化 6 4】

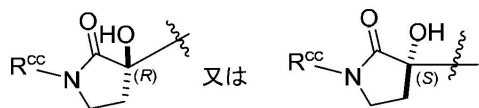
A

は、

40

50

【化 6 5】



であり、
部分

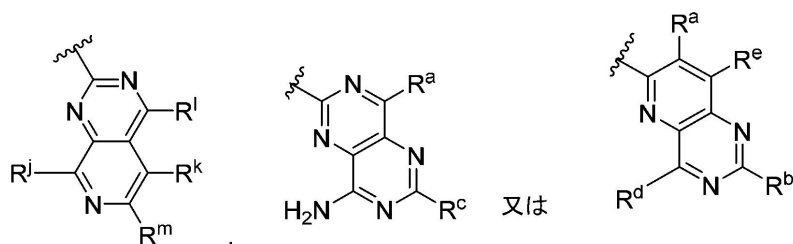
【化 6 6】



10

は、

【化 6 7】



20

である、

または

(v i i) 式中、

R¹ は H であり、R² は H であり、R³ は、H 又は C₁ - C₅ アルキルであり、R⁴ は H であり、

部分

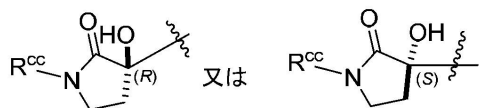
30

【化 6 9】



は、

【化 7 0】



40

であり、
部分

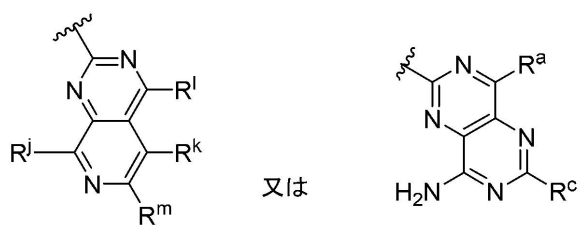
【化 7 1】



は、

50

【化 7 2】



である、

または

(v i i i) 式中、

 R^1 は H であり、 R^2 は H であり、 R^3 は、H 又は $C_1 - C_5$ アルキルであり、 R^4 は H であり、

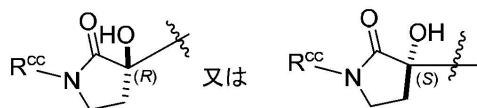
部分

【化 7 4】



は、

【化 7 5】



であり、

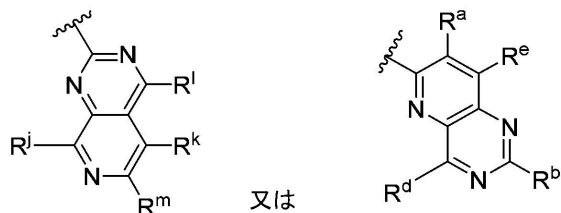
部分

【化 7 6】



は、

【化 7 7】



である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、部分

【化 7 8】



10

20

30

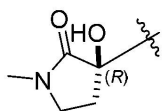
40

50

は

a)

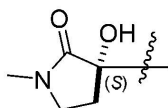
【化 7 9】



である、または

b)

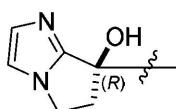
【化 8 1】



である、または

c)

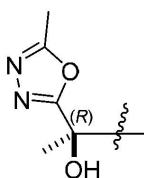
【化 8 3】



である、または

d)

【化 8 5】

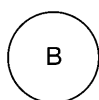


である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、部分

【化 8 6】



は

a)

【化 8 7】



である、または

b)

10

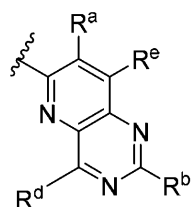
20

30

40

50

【化 8 9】



である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

10

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

a) 部分

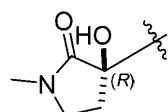
【化 9 0】



は

【化 9 1】

20



であり、部分

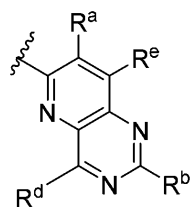
【化 9 2】



は

【化 9 3】

30



である、または

b) 部分

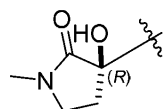
40

【化 9 4】



は

【化 9 5】

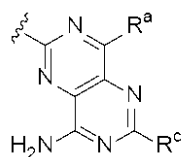


50

であり、部分
【化 9 6】



は
【化 9 7】



10

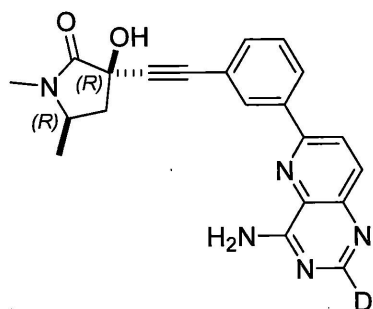
である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記化合物が、

式：

【化 2 0 1】



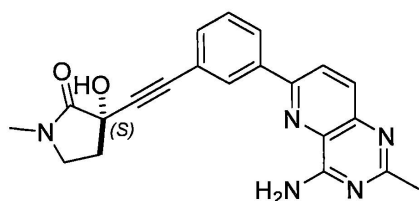
20

で表される、(3R, 5R)-3-((3-(4-アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

30

式：

【化 2 0 2】



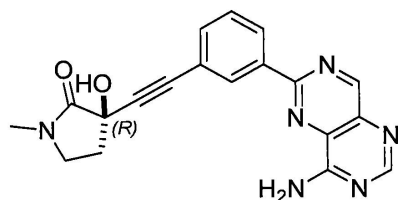
40

で表される、(S)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

式：

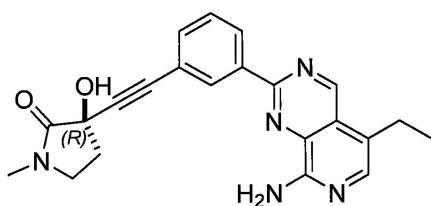
50

【化 2 0 3】



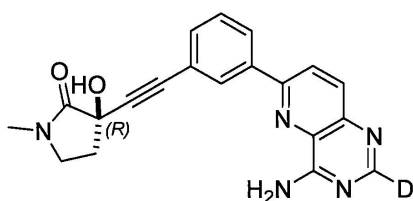
で表される、(R)-3-[2-[3-(4-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
式：

【化 2 0 4】



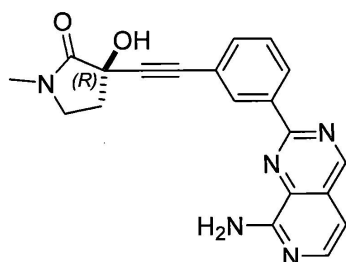
で表される、(R)-3-((3-(8-アミノ-5-エチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
式：

【化 2 0 5】



で表される、(R)-3-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
式：

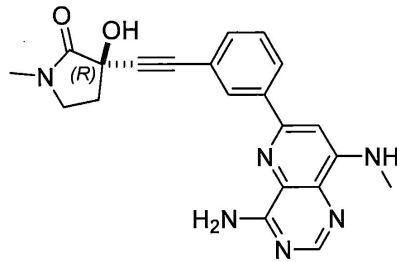
【化 2 0 6】



(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フ

エニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
式：

【化 2 0 7】

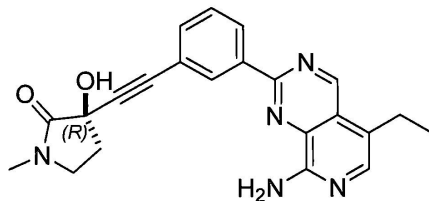


10

で表される、(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (メチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

式：

【化 2 0 8】

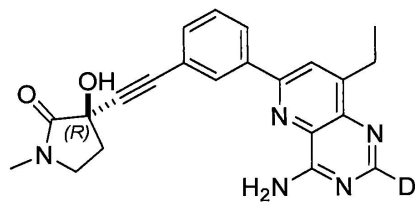


20

で表される、(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - エチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

式：

【化 2 0 9】



30

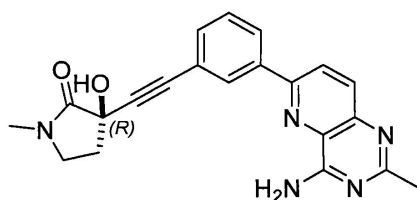
で表される、(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - エチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

式：

40

50

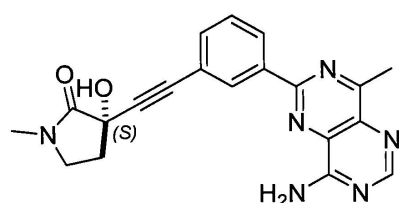
【化 2 1 0】



で表される、(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

式：

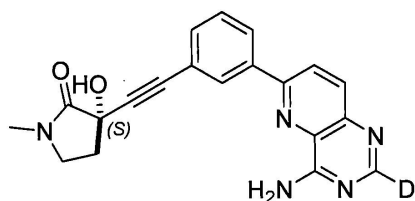
【化 2 1 1】



で表される、(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

式：

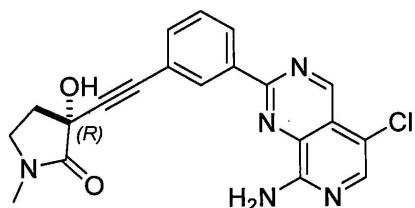
【化 2 1 2】



で表される、(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

式：

【化 2 1 3】



で表される、(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - クロロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 -

10

20

30

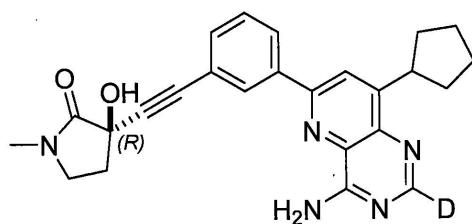
40

50

ーオン、

式：

【化 2 2 6】

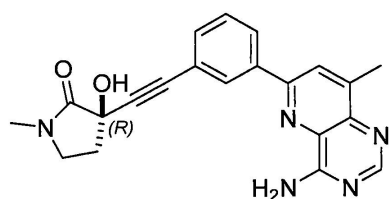


10

で表される、(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロペンチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

式：

【化 2 1 4】

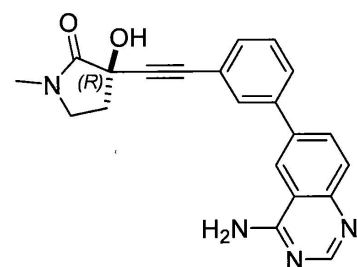


20

で表される、(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

式：

【化 2 1 5】

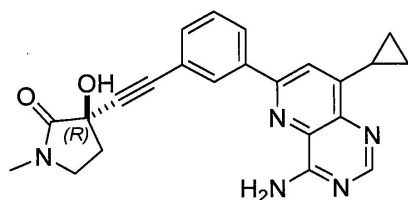


30

で表される、(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

式：

【化 2 1 6】

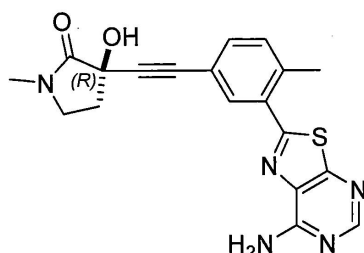


50

で表される、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-シクロプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

式：

【化217】

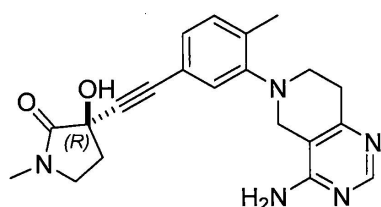


10

で表される、(R)-3-((3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

式：

【化218】

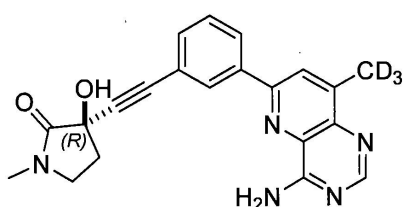


20

で表される、(R)-3-((3-(4-アミノ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

式：

【化219】



30

40

で表される、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-(メチル-d₃)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び

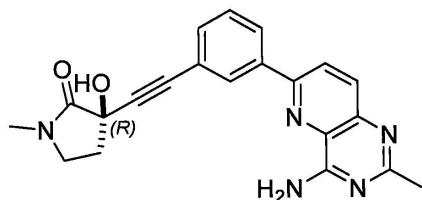
それらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

前記化合物が、式：

50

【化 2 2 0】



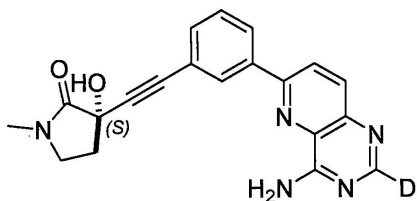
で表される、(R)-3-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び

その薬学的に許容される塩から選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

前記化合物が、式：

【化 2 2 1】



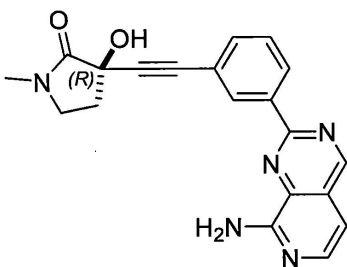
で表される、(S)-3-((3-((4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び

その薬学的に許容される塩から選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

前記化合物が、式：

【化 2 2 2】



で表される、(R)-3-[[2-[[3-((8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び

その薬学的に許容される塩から選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項10】

前記化合物が、式：

10

20

30

40

50

はそれと診断された対象を治療する方法に用いられる医薬組成物であって、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含み、
前記疾患、障害、又は医学的状态が、癌、炎症性障害、自己免疫障害、免疫皮膚障害、及び代謝障害から選択される、医薬組成物。

【請求項 15】

前記疾患、障害、又は医学的状态が、SLE、RA、GVHD、移植片拒絶、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、掌蹠膿疱症、化膿性汗腺炎、肥満及び糖尿病から選択される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

NF-κB 誘導キナーゼ（NIK と称され、MAP3K14 としても知られる）は、非正規 NIK カスケードの制御因子及びドライバであり、したがって治療的介入の魅力的な標的を表す。本発明は、NIK を阻害する化合物及びそのような化合物を含む医薬組成物に関する。これらの化合物及び医薬組成物は、がん（白血病、リンパ腫、及び骨髄腫を含む B 細胞性悪性腫瘍）、炎症性障害、自己免疫障害、掌蹠膿疱症及び化膿性汗腺炎などの免疫皮膚障害、並びに肥満及び糖尿病などの代謝障害などの疾患の予防又は治療に有用であることが想定されている。本発明は、そのような疾患を予防又は治療する方法にも関する。

【背景技術】

20

【0002】

NIK は、免疫応答障害、細胞増殖障害、接着、アポトーシス、発がんなどに関わる様々な遺伝子の発現を促進するセリン／スレオニンキナーゼ転写因子である。このように免疫系を制御する役割を担っているため、NIK を阻害することで、炎症分子を生成するいくつかの下流経路を遮断することができる。生物学的製剤を用いた臨床検証により、自己免疫疾患においていくつかの NIK 依存性経路が重要な役割を果たしていることが確認されている。例えば、S. V. Navarra, et al., The Lancet, 2011; 377 (9767): 721-31 参照。NIK 依存性の転写活性化は、リン酸化及びタンパク質分解を含む一連のイベントを経て、厳密に制御されたシグナル伝達経路である。非正規経路として知られる NIK 活性化経路では、触媒複合体サブユニット IKKα がリン酸化され、遺伝子産物である p100 が部分的にタンパク質分解され、DNA 結合タンパク質 p52 が遊離し、この p52 が別の DNA 結合タンパク質 RelB とヘテロ二量体化して核に移動し、遺伝子発現を媒介することで活性化が達成される。非正規経路は、CD40 リガンド、B 細胞活性化因子 (B-cell activating factor、BAFF)、リンパトキシンβ 受容体リガンド、TNF 関連弱アポトーシス誘導因子 (TWEAK) サイトカイン、腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー 11 (TNFSF11) として知られる核内因子カッパーβ リガンドの受容体活性化因子 (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand、RANKL) などのリガンドによって活性化される。NIK はこれらのリガンドによる経路の活性化に必要であることが示されている (S.-C. Sun, Nat Rev Immunol. 2017, 17 (9), 545-558)。

その役割のために、NIK の発現は厳密に制御されている。刺激を受けていない通常の状態では、NIK のタンパク質レベルは非常に低い。これは、バキュロウイルス-IAPI リピート含有-3 (BIRC3、CIAP2 としても知られる) 及びユビキチンリガーゼであり NIK の分解をもたらす一連の TNF 受容体関連因子 (TRAF2 及び TRAF3) との相互作用によるものである。病的／異常な状態で非正規の経路がリガンドによって刺激されると、今度は活性化された受容体が TRAF を奪い合い、TRAF-BIRC3-NIK 複合体を解離させ、それによって NIK のレベルを増加させると考えられている（この背景のより詳細な分析については、例えば、S.-C. Sun (上記引用) 及び Thumann and Richmond, Cytokine Growth F. R. 2010, 21, 213-226 参照）。上述のように、NIK は、免疫応答障害、細胞増殖障害、接

30

40

50

着、アポトーシス、発がんを促進する役割を担っているため、N I Kレベル増加は望ましくなく、そのような増加に伴う悪影響を軽減又は排除する方法の1つがN I K阻害である。

【0003】

B A F F / B A F F - R は、その阻害が全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus、S L E) の治療に有益であると考えられている、臨床的に検証された治療標的である。ベリムマブ (抗 B A F F 抗体) は、血清陽性の S L E 患者を治療するために承認されている (S. V. Navarra, et al., The Lancet, 2011; 377 (9767): 721-31)。C D 4 0 L / C D 4 0 経路は、T 依存性の B 細胞の活性化、樹状細胞の成熟、及び組織の炎症、免疫に重要な役割を果たしている (R. Elgueta, et al., Immunol. Rev. 2009; 229 (1): 152-72)。抗 C D 4 0 L 抗体は、S L E 患者を対象とした第2相臨床試験において有望な効果を示している (P. I. Sidiropoulos and D. T. Boumpas, Lupus 2004 May; 13 (5): 391-7)。N I K を欠損したマウス (R. Shinkura, et al., Nature Genetics 1999; 22 (1): 74-7; H. D. Brightbill, et al., J Immunol. 2015; 195 (3): 953-64)、又は N I K の条件付きノックアウト (H. D. Brightbill, et al., J Immunol. 2015; 195 (3): 953-64 又は N I K 遺伝子変異を有するヒト患者 (K. L. Willmann, et al., Nature Comm. 2014; 5: 5360) は、B A F F 及び C D 4 0 L 経路などの N I K 非正規活性化経路の欠損、末梢血及びリンパ系臓器における B リンパ球の減少、T 細胞依存性抗体反応の低下を示し、N I K が S L E の治療標的であることを支持した。

【0004】

N I K は、「炎症性関節炎の免疫及び骨破壊の構成要素に重要であり、これらの疾患の治療標的となる可能性がある」と特徴づけられている。K. Aya, et al. (J. Clin. Invest. 2005, 115, 1848-1854)。N I K の機能を有しないマウスは、末梢リンパ節がなく、B 細胞及び T 細胞にも障害があり、受容体活性化因子 N I K リガンドによる破骨細胞形成にも障害があることがわかった。K. Aya, et al. (J. Clin. Invest. 2005, 115, 1848-1854) は、N I K - / - マウスを用いて、炎症性関節炎のマウスモデルにおける N I K の役割を調べた。報告によると、血清移入関節炎モデルは、あらかじめ形成された抗体によって開始され、レシピエントには無傷の好中球と補体系のみが必要であった。N I K - / - マウスは、N I K + / + 対照と同等の炎症を起こしていたが、A d a ら (前出) は、著しくより少ない関節周囲の破骨細胞形成及びより少ない骨浸食を示した。一方、N I K - / - マウスは、抗原提示とリンパ球の機能が損なわれていないことを必要とする抗原誘発関節炎 (antigen-induced arthritis、A I A) に対して完全な抵抗性を示したが、リンパ節は含まれていなかった。更に、N I K + / + の脾臓細胞又は T 細胞を R a g 2 - / - マウスに移植すると A I A にかかりやすくなるが、N I K - / - の細胞を移植してもかからなかった。N I K - / - マウスは、K R N T 細胞受容体及び H - 2 g 7 の両方を発現させたマウスで生成された遺伝的な自然発症型関節炎に対しても抵抗性を示した。T R A F 3 結合ドメイン (N T 3) を欠いた N I K を O C 系で発現させたトランスジェニックマウスを用いて、N I K の構成的な活性化が、基礎的な条件でも炎症刺激に反応しても破骨細胞形成及び骨吸収の促進を促すことを実証した。前出の A y a ら参照。更に、「N I K の恒常的な活性化は、基底状態でも炎症刺激に反応しても、破骨細胞形成及び骨吸収を促進する」と結論づけられている。(C. Yang, et al., PLoS ONE 2010, 5 (11): e15383, doi: 10.1371/journal.pone.0015383)。

【0005】

T 細胞における N I K のレベルを操作することで、治療効果が得られるのではないかと考えられている。T 細胞の N I K 活性を低下させると、正規の経路と呼ばれる別の N I

K活性化経路の阻害剤のように免疫系を深刻に破壊することなく、GvHD（移植片対宿主病（Graft-Versus-Host Disease））や移植拒絶反応のような自己免疫応答及びアロ応答（alloresponse）を著しく改善する可能性がある（S. E. Murray, et al, 「NF- κ B-inducing kinase plays an essential T cell-intrinsic role in graft-versus-host disease and lethal autoimmunity in mice」 J. Clin. Invest. 2011; 121 (12): 4775-86）（「自己免疫を回避するためには、[NIKの] 厳密な制御が重要であることを示唆している」と特徴づけられるデータを提供している）。（正規のNIK活性化経路は、IKBキナーゼ、特にIKB α の誘導的な分解に依存し、様々なNF- κ B複合体、主にp50/RelA二量体の核内移行をもたらす。IKB α の分解は、2つの触媒サブユニットであるIKK α 及びIKK β 、制御サブユニットであるIKK γ （NF- κ Bエッセンシャルモジュレーター又はNEMOとも呼ばれる）からなる三量体であるIKBキナーゼ（IKK）によるリン酸化を通して媒介される。非正規のNIK活性化経路では、IKB α の分解の代わりにp100の誘導可能な処理に依存するメカニズムを使用して、RelB/p52 NF- κ B複合体が活性化される。例えば、S.-C. Sun, Cell Res. 2011 Jan; 21 (1): 71-85参照）。

【0006】

NIKは、シェーグレン症候群（J. Groom, et al, J. Clin. Invest. 2002; 109 (1): 59-68）、増殖性狼瘡系球体腎炎（D. T. Bompas, et al., Arthritis & Rheumatism 2003; 48 (3): 719-27）、多発性硬化症（J. Tan, et al., J. Neuroimmunol, 1999; 97 (1-2): 77-85）、J. Krumbholz, et al., J. Exp. Med. 2005; 201 (2): 195-200）、及び尋常性天疱瘡（Z. Liu, et al, J. Invest. Dermatol. 2006; 126 (1): 11-3）などの他のBAFF、CD40L又はリンパトキシン β 受容体リガンド駆動自己免疫障害の有望な治療標的でもある。

【発明の概要】

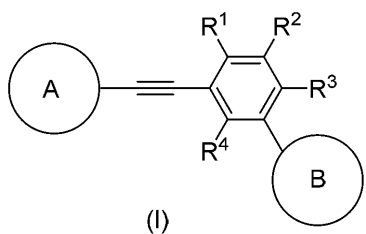
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩を含み

【0008】

【化1】



式中、

R¹は、H又は-CH₃であり、

R²は、H又は-CH₃であり、

R³は、H、-C₁-C₅アルキル、-OCH₃、又は-O-C₁-C₃ハロアルキルであり、

R⁴は、H、又は-CH₃であり、

部分

【0009】

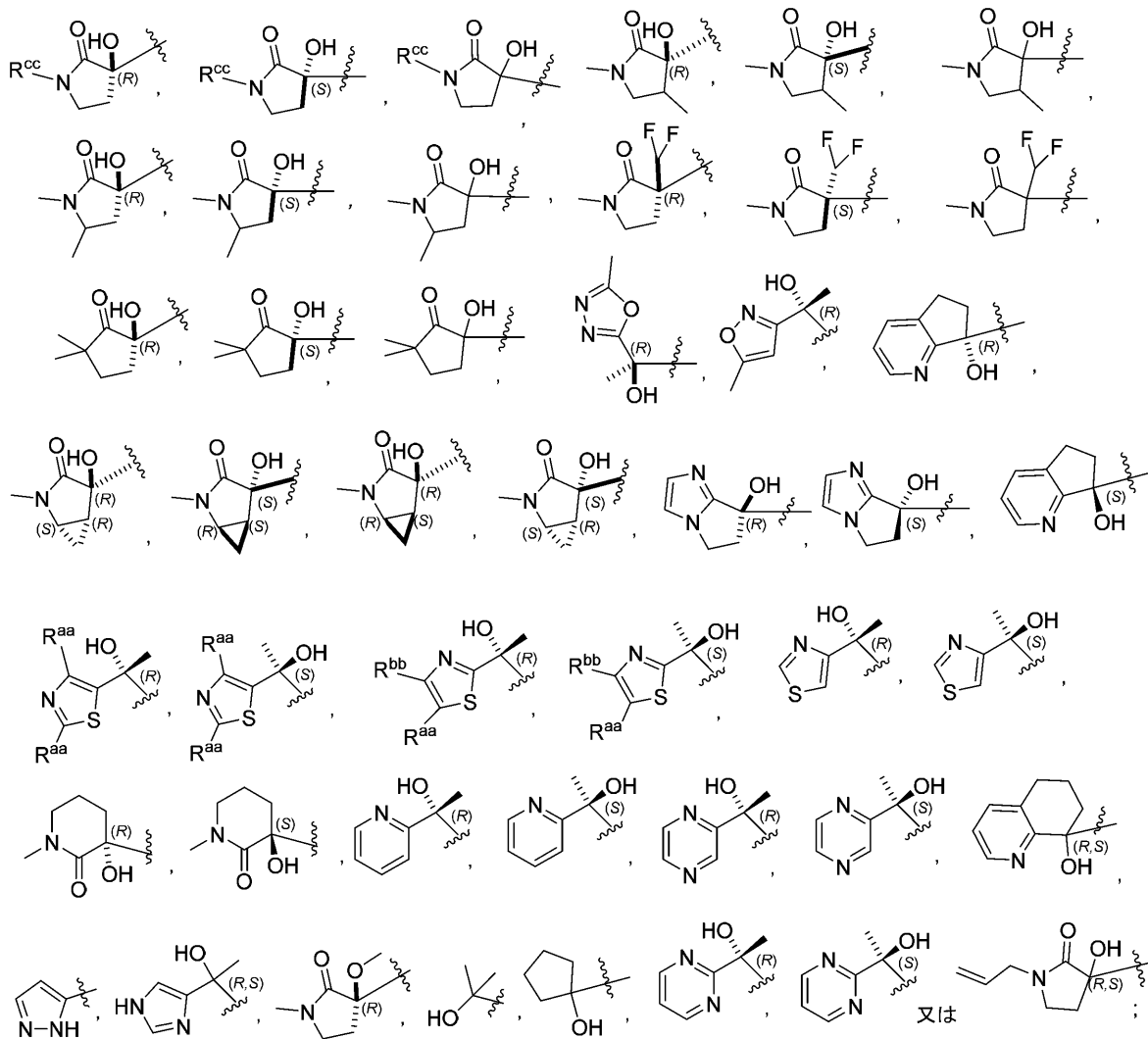
【化2】

A

は、

【0010】

【化3】



10

20

30

であり、

 R^{aa} は、H又は $-CH_3$ であり、 R^{bb} は、H、 $-CH_3$ 、又は $-CF_3$ であり、 R^{cc} は、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 又は $-CH_2CF_3$ であり、

部分

【0011】

【化4】

B

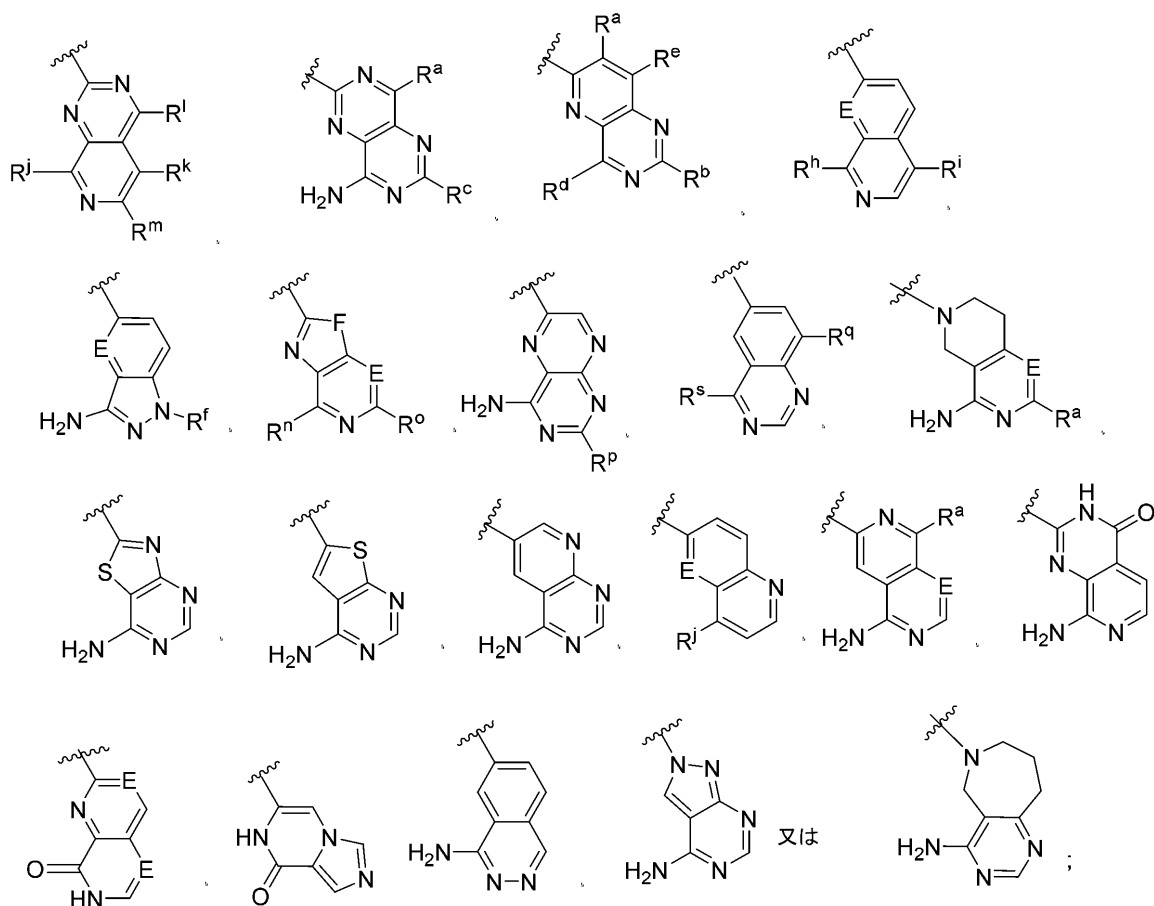
は、

【0012】

40

50

【化5】



10

20

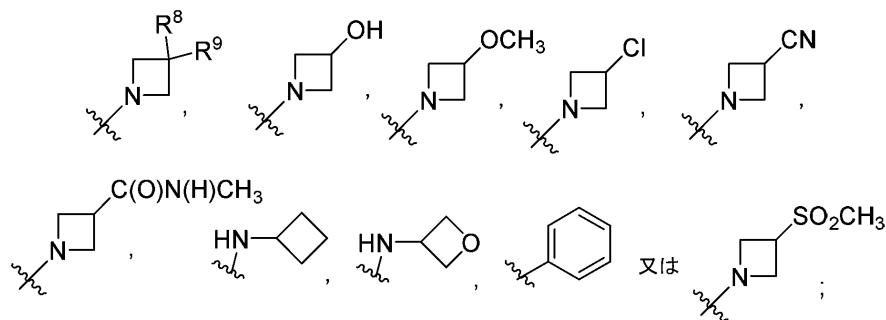
であり、

Eは、N又はCHであり、

Fは、O、S、NH、又はNCH₃であり、R^aは、H又は-CH₃であり、R^bは、H、D、-OH、F、-C₁-C₅アルキル、-CH₂OCH₃、-C₁-C₅ハロアルキル、-NH₂、シクロプロピル、又は-CH₂OHであり、R^cは、H、D、又はCH₃であり、R^dは、H、-CN、-CF₃、-C₁-C₅アルキル、-C₃-C₆シクロアルキル、-O-C₁-C₃アルキル、-N(R⁶)R⁷、

【0013】

【化6】



40

であり、

式中、

R⁶は、H又は-C₁-C₃アルキルであり、

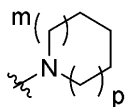
50

R^7 は、 H 、 $-C_1-C_3$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-C_1-C_4$ ハロアルキル又は $-CH_2CN$ であり、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、

部分

【0014】

【化7】



を形成し、式中、 m は、0又は1であり、 p は、0又は1であり、

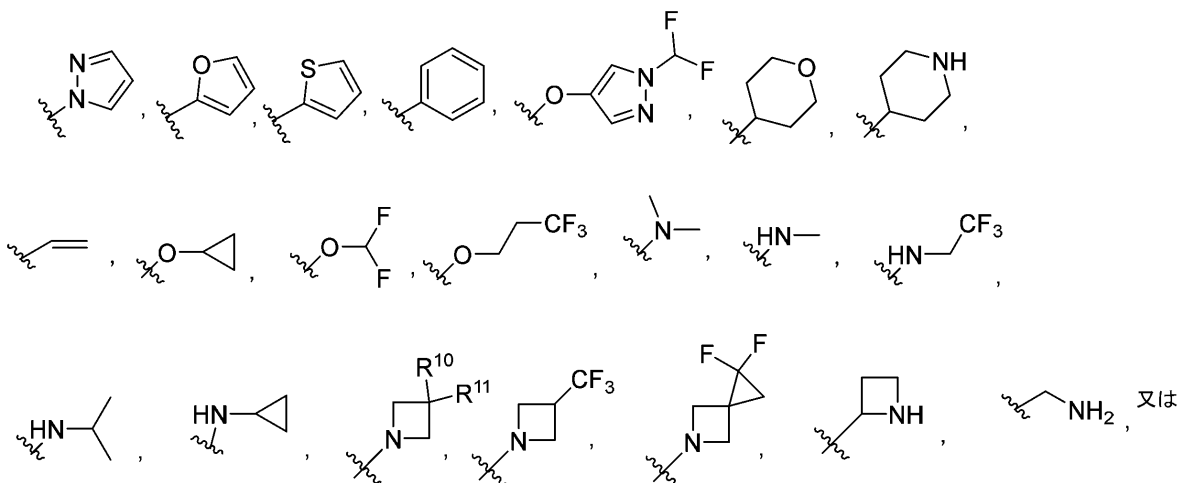
R^8 は、 H 、 F 又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^9 は、 H 、 F 又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^e は、 H 、 $-CD_3$ 、 Br 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、

【0015】

【化8】



1～3つの R^g 基で置換された $-C_1-C_5$ アルキルであり、式中、 R^g は $-NH_2$ 、又は F であり、

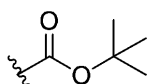
R^{10} は、 H 又は F であり、

R^{11} は、 H 又は F であり、

R^f は、 H 、 $-CH_3$ 、又は

【0016】

【化9】



であり、

R^h は、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 又は

【0017】

【化10】

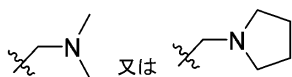


であり、

R^i は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 Br 、

【0018】

【化11】



であり、

 R^j は、 $-NH_2$ 又は

【0019】

【化12】



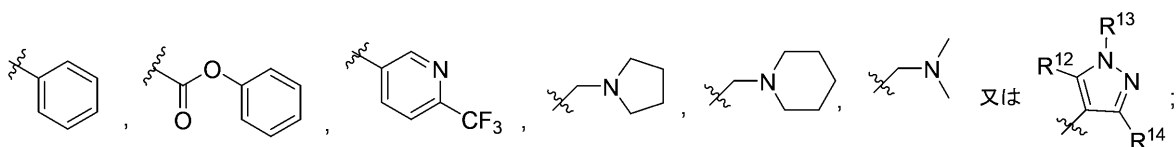
10

であり、

 R^k は、 H 、 $-CF_3$ 、 I 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、

【0020】

【化13】



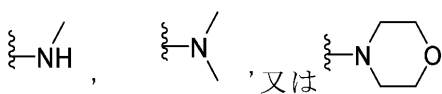
20

であり、

 R^{12} は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3CN$ 、又は
 $-(CH_2)_2NH_2$ であり、 R^{14} は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^l は、 H 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、

【0021】

【化14】



30

であり、

 R^m は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^n は、 $-NH_2$ であり、 R^o は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^p は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^q は、 H 、 $-CN$ 、 F 、 Cl 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、 R^s は、 $-NH_2$ 又は

【0022】

【化15】



であり、

但し、部分

【0023】

50

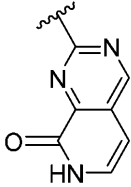
【化 16】



が

【0024】

【化 17】



10

であり、各 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が H である場合、部分

【0025】

【化 18】

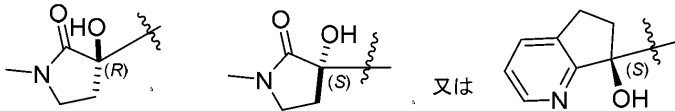


20

は

【0026】

【化 19】



又は

であることを条件とする。

【0027】

30

式 (I) の化合物の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

40

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

50

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノプテリジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((8 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 , 7 - ナフチリジン - 2 (1 H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 - メチル - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - メチルピリド [3 , 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - エトキシピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (メチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、

(S) - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

10

20

30

40

50

ル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

1 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] シクロペンタノール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

4 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - メチル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 - d]) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((5 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(S) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 2 - [3 - [2 - (7 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [[b]] ピリジン - 7 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチル - フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - イソブチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 8 - アミノ - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4 (3H) -オン、

(R) -3- ((3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (8-アミノ-4-モルホリノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (8-アミノ-4- (ジメチルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- (4-アミノ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -7- ((3- (8-アミノ-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) -7- ((3- (8-アミノ-4- (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4-d]) ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) -7- ((3- (8-アミノ-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) -7- ((3- (8-アミノ-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(S) -7- [2- [3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R) -3- [2- [3- (8-アミノ-5-メチル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

(S) -3- [2- [3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

(R) -4- [3- (1-アミノ-7-イソキノリル) -4-メチル-フェニル] -2-チアゾール-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール、

(R) -4- (3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチルフェニル) -2- (チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) -3- [2- [3- (1-アミノ-7-イソキノリル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

(S) -3- [2- [3- (1-アミノ-7-イソキノリル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-2-オン、

(S) -3- [2- [3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d₃) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (メチルアミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 4 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオ

10

20

30

40

50

ロエチル) ピロリジン-2-オン、

(R)-4-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-(3-(8-アミノ-5-プロモピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-4-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノフタラジン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-4-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-(3-(8-アミノ-4-イソプロピルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(トリフルオロメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-8-アミノ-2-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-5-カルボニトリル、

(R)-3-(3-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-5-ヨードピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-5-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-4-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル) フェニル]-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル) フェニル]-2-チアゾール-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル) フェニル]-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

2-(3-(1H-ピラゾール-5-イル) エチニル) フェニル)-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン、

(R)-4-(3-(4-アミノピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-(3-(4-アミノピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-8-メチルキナゾリン-6-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-プロモ-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-フルオロキナゾリン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-8-メトキシキナゾリン-6-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-8-(トリフルオロメチル) キナゾリン-6-イ

10

20

30

40

50

ル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノチアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - クロロキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - カルボニトリル、

(R) - 3 - [2 - [3 - (5 - アミノ - 2, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - フェニルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - アミノ - 6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) キナゾリン - 8 - カルボニトリル、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - フェニル 8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - カルボキシレート、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - エチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - イソブチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 2 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 2 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチル - シクロペンタノン、

40

(S) - 2 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 2 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチル - シクロペンタノン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [1 - (2 - アミノエチル) ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ジメチルアミノメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル -

50

ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-メチル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-4-(3-(8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル)-2-(チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-(3-(8-アミノ-4, 5-ジメチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-メトキシフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

10

(R)-4-[4-[8-アミノ-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] ピリド [3, 4-d] ピリミジン-5-イル] ピラゾール-1-イル] ブタンニトリル、

(R)-3-(3-(4-アミノチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(7-アミノオキサゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-8-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

20

(R)-7-(3-(8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(1-ピペリジルメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-7-[2-[3-(4-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル]-5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

30

(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-2-メチル-プテリジン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d)-4-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

40

(R)-3-(3-(8-アミノ-5-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(5-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-5-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-7-(3-(8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フ

50

エニル) エチニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4, 6 - ジメチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) - 2 - (2 - メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) - 2 - (2 - メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

10

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H) - イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) - 4-メトキシフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 4-メトキシフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

20

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) - 2 - (チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

ラセミ-8 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール、

30

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルチアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルチアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル-6-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - tert-ブチル 3-アミノ-5- [3 - [2 - (3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] インダゾール-1-カルボキシレート、

40

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (フルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ピロリジン-1-イルメチル) - 1, 7-ナフチリジン-2-イル] フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ジメチルアミノメチル) - 1, 7-ナフチリジン-2-イル] フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジ

50

ン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2-シクロプロピルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

10

(R)-3-(3-(8-アミノピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2, 7-ジメチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、

20

(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-[2-[3-(7-アミノ-5-メチルチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-7-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-5, 6-ジヒドロピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-オール、

30

(R)-7-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-5, 6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オール、

1-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]シクロペンタノール、

(S)-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン、

40

(R)-3-(3-(8-アミノピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-7-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-4-[3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-2-(2-ピリジル)ブタ-3-イン-2-オール、

(S)-4-[3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-2-(2-ピリジル)ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブタ-3

50

－イン－２－オール、

(S)－４－(３－(４－アミノ－２－メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル)－２－(４－(トリフルオロメチル) チアゾール－２－イル) ブタ－３－イン－２－オール、

(R)－３－((３－(７－アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン－２－イル)－４－メトキシフェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、
１－アリル－３－((３－(４－アミノ－２－メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシピロリジン－２－オン、

ラセミ－１－アリル－３－((３－(４－アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル－２－d) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシピロリジン－２－オン、

(R)－４－[３－(４－アミノ－２－メチル－ピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル]－２－ピリミジン－２－イル－ブタ－３－イン－２－オール、

(S)－４－[３－(４－アミノ－２－メチル－ピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル]－２－ピリミジン－２－イル－ブタ－３－イン－２－オール、

(S)－３－((３－(４－アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル－２－d) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－２－オン、

(R)－４－[３－(４－アミノ－２－メチル－ピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル]－２－ピラジン－２－イル－ブタ－３－イン－２－オール、

(S)－４－[３－(４－アミノ－２－メチル－ピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル]－２－ピラジン－２－イル－ブタ－３－イン－２－オール、

ラセミ－４－(３－(４－アミノ－２－メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル)－２－(１H－イミダゾール－４－イル) ブタ－３－イン－２－オール、

(R)－３－((３－(２，４－ジアミノピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－((３－(４－アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－(ジフルオロメチル)－１－メチルピロリジン－２－オン、

(S)－３－((３－(４－アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－(ジフルオロメチル)－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－((３－(４－アミノ－２－(メトキシメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－((３－(４－アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－メトキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－((３－(４－アミノ－２－(フルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－(メチル－d₃) ピロリジン－２－オン、

(S)－４－[３－(４－アミノ－２－メチル－ピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル]－２－チアゾール－４－イル－ブタ－３－イン－２－オール、

(R)－３－((３－(４－アミノ－２－エチルピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－((３－(４－アミノ－２－ヒドロキシピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－４－[３－(４－アミノ－２－メチル－ピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル]－２－チアゾール－４－イル－ブタ－３－イン－２－オール、

(R)－４－(３－(４－アミノ－２－メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン－６－イル) フェニル)－２－(５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル) ブタ－３－イン－２－オール、

(R)－３－((３－(７－アミノチアゾロ [4, 5-d] ピリミジン－２－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－((３－(４－アミノ－２－メチル－７，８－ジヒドロピリド [4, 3－

10

20

30

40

50

d] ピリミジン-6 (5H) -イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- (7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

(R) -4- [3- (7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチル-フェニル] -2- (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) -6- [3- [2- (3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] -7H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-オン、

(R) -3- ((3- (8-アミノ-1, 5-ナフチリジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H) -イル) -4-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -6- (3- ((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン、

(R) -3-ヒドロキシ-1-メチル-3- ((3- (4- (ピロリジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

((R) -3-ヒドロキシ-1-メチル-3- ((3- (ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-5, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-c] アゼピン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-ヒドロキシ-1-メチル-3- ((3- (4- (ピペリジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4- (3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4- (エチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-ヒドロキシ-3- ((3- (4- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-ヒドロキシ-1-メチル-3- ((3- (4- (オキセタン-3-イルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(R) -3-ヒドロキシ-3- ((3- (4- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) -3- ((3- (4- (アゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (8- (アゼチジン-1-イル) -1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (1 - (アゼチジン-1-イル) イソキノリン-7-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン-1-イル) キノリン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (シクロブチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アセトアミド、

10

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3-フルオロアゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 2 - ((6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) アセトニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

20

(R) - 1 - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-カルボニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3-クロロアゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ-1-メチル-3 - ((3 - (4 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

30

(R) - 1 - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) - N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

(R) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン-1-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン-1-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

40

(R) - 3 - ((3 - (5-ブromo-8-メチル-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4, 8-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) - 8-メチル-1, 7-ナフチリジン-5-カルボニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (5, 8-ジメチル-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-8-ブromoピリド [3, 2-d] ピリミジン-6

50

-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (S) -3-((3-(4-アミノ-8-プロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6
 -イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) -3-((3-(4-アミノ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
 ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-
 1-メチルピロリジン-2-オン、
 (S) -3-((3-(4-アミノ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
 ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-
 1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) -3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-フェニルピリド [3, 2-
 d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、
 (R) -N-(6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-
 3-イル) エチニル) フェニル) -2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)
 アセトアミド、
 (R) -N-(6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-
 3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-2-d)
 アセトアミド、
 (S) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -4
 -メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (3R, 5R) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-
 2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2
 -オン、
 (3R, 5S) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-
 2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2
 -オン、
 (3S, 5S) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-
 2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2
 -オン、
 (3R, 5R) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-
 2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2
 -オン、
 (3R, 5R) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミ
 ジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン
 -2-オン、
 (3S, 5S) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミ
 ジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン
 -2-オン、
 (3S, 5R) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミ
 ジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン
 -2-オン、
 (3R, 5S) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミ
 ジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン
 -2-オン、
 (R) -N-(6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-
 3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-2-d)
 メタンスルホンアミド、
 (R) -3-((3-(4-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)
 フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -4
 -(トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリ

10

20

30

40

50

ジン-2-オン、

(R)-3-ヒドロキシ-3-((3-(4-イソプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-1-メチルピロリジン-2-オン、

(1R,4R,5S)-4-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン、

(1S,4S,5R)-4-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン、

(1S,4S,5R)-4-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン、

(1R,4R,5S)-4-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-シクロペンチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン、

(R)-6-((3-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(8-メチル-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン、

(1R,4R,5S)-4-((3-(4-アミノ-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-(アミノメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-イソプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-2,8-ジメチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-(メチル-d₃)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-(ピペリジン-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-(ジフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (ジフルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(3R, 4S*) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(3R, 4R*) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(3S, 4S*) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

10

(3S, 4R*) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2 - d]] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2 - d]] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (イソプロピルアミノ) ピリド [3, 2 - d]] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (シクロプロピルアミノ) ピリド [3, 2 - d]] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (ジフルオロメトキシ) ピリド [3, 2 - d]] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d]] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 4 - メチル - ピリミド [5, 4 - d]) ピリミジン - 2 - イル] - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロプロピルピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - ピラゾール - 1 - イル - ピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (シクロプロボキシ) ピリド [3, 2 - d]] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - [1 - (ジフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] オキシ - ピリド [3, 2 - d]] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロボキシ) ピリド [3, 2 - d]] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ

50

－１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(R)－３－〔２－〔３－〔４－アミノ－８－（２，２－ジフルオロ－５－アザスピロ〔２．３〕ヘキサン－５－イル）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル〕フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（４－アミノ－８－エチルピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル－２－d）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（４－アミノ－８－シクロブチルピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（４－アミノ－８－フェニルピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（４－アミノ－８－（チオフェン－２－イル）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（４－アミノ－８－（フラン－２－イル）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(3R)－３－（（３－（４－アミノ－８－（アゼチジン－２－イル）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル－２－d）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（４－アミノ－８－ビニルピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－〔２－〔３－〔４－アミノ－８－〔３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル〕ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル〕フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(R)－３－〔２－〔３－〔４－アミノ－８－（アゼチジン－１－イル）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル〕フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（４－アミノ－８－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）ピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(1R, 4R, 5S)－４－（（３－（７－アミノチアゾロ〔５，４－d〕ピリミジン－２－イル）－４－メチルフェニル）エチニル）－４－ヒドロキシ－２－メチル－２－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－３－オン、

(3R, 5R)－３－（（３－（７－アミノチアゾロ〔５，４－d〕ピリミジン－２－イル）－４－メチルフェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１，５－ジメチルピロリジン－２－オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【００２８】

本発明の実施形態は、化合物、これらを含む医薬組成物、これらの作製及び精製方法、N I K阻害物質としてのこれらの使用方法、並びに、N I Kにより媒介される病状、傷害、及び状態の治療における、これらの使用方法に関する。

【００２９】

本発明の更なる実施形態は、本発明の化合物又は本発明の活性薬剤を用いる、N I Kによって媒介される疾患、障害、若しくは医学的状态に罹患しているか、又はそれと診断された対象を治療する方法である。

【００３０】

以下の「発明を実施するための形態」から及び本発明の実践によって、本発明の更なる実施形態、特徴、及び利点が明らかになるであろう。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0031】

本明細書で使用する、「包含する」、「含有する」、及び「含む」という用語は、幅広い非限定的意味で用いられる。

【0032】

より正確な説明を提供するために、本明細書に示される量的表現の一部は、「約」という用語で修飾されていない。「約」という用語が明示的に使用されているか否かによらず、本明細書に示される全ての量は、実際の所与の値を指すことを意味し、また、かかる所与の値に対する実験条件及び／又は測定条件による等価値及び近似値を含む、当該技術分野における通常の技能に基づいて合理的に推論されるかかる所与の値の近似値を指すことも意味すると理解される。

10

【0033】

特定の使用例において具体的に限定しない限り、「アルキル」という用語は、鎖内に1～8個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。アルキル基の例としては、メチル (Me)、エチル (Et)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル (tBu)、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、及び当該技術分野の通常の技術及び本明細書に示す教示に照らして上記の例のうちのいずれか1つに相当するとみなされる基が挙げられる。「C₁-C₄アルキル」は、鎖内に1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。

20

【0034】

「ハロ」という用語は、クロロ、フルオロ、ブロモ又はヨードを表す。

【0035】

「ハロアルキル」という用語は、任意選択で1つ又は2つ以上の水素がハロゲンで置換されている、鎖内に1～6個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。本明細書で使用される場合、「C₁-C₄ハロアルキル」という用語は、任意選択で1つ又は2つ以上の水素がハロゲンと置換された、鎖内に1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。「ハロアルキル」基の例としては、トリフルオロメチル (CF₃)、ジフルオロメチル (CF₂H)、モノフルオロメチル (CH₂F)、ペンタフルオロエチル (CF₂CF₃)、テトラフルオロエチル (CHF₂CF₃)、モノフルオロエチル (CH₂CH₂F)、トリフルオロエチル (CH₂CF₃)、テトラフルオロトリフルオロメチルエチル (CF(CF₃)₂)、並びに当該技術分野の通常の技術及び本明細書に提供される教示に照らして上記の例のうちのいずれか1つと同等であるとみなされる基が挙げられる。

30

【0036】

「シクロアルキル」という用語は、炭素環当たり3～10個の環原子を有する飽和若しくは部分飽和の単環式、縮合多環式、又はスピロ多環式炭素環を指す。シクロアルキル基の例示的な例としては、適切に結合した部分、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルの形態の、以下の実体が挙げられる。

40

【0037】

「置換されている」という用語は、指定された基又は部分が、1つ又は2つ以上の置換基を持つことを意味する。「非置換」という用語は、指定された基が置換基を持たないことを意味する。「任意選択的に置換されている」という用語は、指定された基が非置換であるか、又は1つ若しくは2つ以上の置換基で置換されていることを意味する。「置換されている」という用語が、構造系を説明するために用いられる場合、その置換は、その系において結合価が許容されるどの位置でも生じることを意味する。

【0038】

本明細書で与えられる式はいずれも、その構造式によって描写される構造を有する化合物に加えて、特定の变形又は形態も表すことを意図する。具体的には、本明細書で与えら

50

れる任意の式の化合物は、不斉中心を有していてもよく、したがって、異なる鏡像異性体で存在してもよい。一般式の化合物の光学異性体及び立体異性体並びにこれらの混合物は全て、このような式の範囲内であるとみなされる。本発明の化合物は、1つ又は2つ以上の不斉中心を有する場合があるので、かかる化合物が、個々の(R)－若しくは(S)－立体異性体として、又はこれらの混合物として生成する可能性がある。したがって、本明細書で与えられるいかなる式も、別途明示的に示されない限り、ラセミ、その鏡像異性体型のうちの1つ又は2つ以上、そのジアステレオマー型のうちの1つ又は2つ以上、及びこれらの混合物を表すことを意図する。

【0039】

特定の実施例では、(R*)又は(S*)の用語からなる化学構造が含まれる。(R*)又は(S*)が化合物の名称又は化学的表現に使用されている場合、その化合物がその立体中心で単一の異性体であることを意味するよう意図されているが、その立体中心の絶対的な配置は確立されていない。したがって、(R*)と表記されている化合物は、(R)又は(S)のいずれかの絶対配置を有する、その立体中心で単一の異性体である化合物を意味する。(S*)と表記されている化合物は、その立体中心において、(R)又は(S)のいずれかの絶対配置を持つ単一の異性体である化合物を指す。絶対的な立体化学が確立されている場合には、(R)又は(S)を用いて構造を命名する。化合物の名称に(R, S)又は「ラセミ」という用語を使用することは、その化合物がラセミであることを示す。

【0040】

本明細書に記載の化合物に対する言及は、(a)かかる化合物の実際に述べられた形態、及び(b)命名時にかかる化合物が存在すると考えられる媒質中のかかる化合物の形態のうちのいずれか、のうちのいずれか1つに対する言及を表す。例えば、本明細書におけるR-COOHなどの化合物に対する言及は、例えばR-COOH(s)、R-COOH(sol)及びR-COO⁻(sol)のいずれか1つに対する言及を包含する。この例では、R-COOH(s)は、例えば、錠剤又はいくつかの他の固体の医薬組成物若しくは調製物中にある可能性がある固体化合物を指し、R-COOH(sol)は、溶媒中における化合物の非解離形態を指し、R-COO⁻(sol)は、溶媒中における化合物の解離形態、例えばかかる解離形態がR-COOHに由来するか、その塩に由来するか、又は媒質中で解離を起こしたと考えられるときにR-COO⁻を生じる他の任意の実体に由来するかにかかわらず、水性環境中における化合物の解離形態などの、解離形態を指す。別の例では、「実体を式R-COOHの化合物に曝露する」などの表現は、かかる曝露が生じる媒質中に存在する化合物R-COOHの形態(複数可)に、かかる実体を曝露することを指す。更に別の例では、「実体を式R-COOHの化合物と反応させる」などの表現は、(a)かかる反応が生じる媒質中に存在する、かかる実体の化学的に関連する形態(複数可)の実体、が、(b)かかる反応が生じる媒質中に存在する化合物R-COOHの化学的に関連する形態(複数可)、と反応することを指す。これに関連して、かかる実体が、例えば、水性環境中に存在する場合、化合物R-COOHもかかる同じ媒質中に存在するので、実体がR-COOH(aq)及び/又はR-COO⁻(aq)(下付き文字「(aq)」は、化学及び生化学における慣習的な意味に従って「水性」を意味する)などの種に曝露されると理解される。これらの命名法の例において、カルボン酸官能基を選択したが、この選択は限定を意図するものではなく、単なる例示である。同様の例は、ヒドロキシル、塩基性窒素メンバー、例えばアミン中の窒素メンバー、及び化合物を含有する媒質中で既知の様式に従って相互作用又は変換する他の任意の基が挙げられるが、これらに限定されない、他の官能基に関しても提供できることが理解される。かかる相互作用及び変換としては、解離、会合、互変異性、加溶媒分解(加水分解を含む)、溶媒和(水和を含む)、プロトン化、及び脱プロトン化が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書ではこれに関連して更なる例を提供しないが、その理由は、所与の媒質中で生じるこれらの相互作用及び変換は、当業者に既知であるためである。

【0041】

また、本明細書で与えられるいかなる式も、化合物の非標識形態に加えて同位体標識形態も表すことを意図する。同位体標識化合物は、1つ又は2つ以上の原子が、濃縮形態で、選択された原子質量又は質量数を有する原子に置換されていることを除いて、本明細書で与えられる式で描写される構造を有する。自然存在比を超える形態の、本発明の化合物に組み込み可能な同位体の例としては、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、及び ^{17}O などの、水素、炭素、窒素、及び酸素の同位体が挙げられる。かかる同位体標識化合物は、代謝試験（好ましくは ^{14}C を用いる）、反応速度試験（例えば、重水素（すなわち、D若しくは ^2H ）；若しくはトリチウム（すなわち、T若しくは ^3H ）を用いる）、検出若しくは撮像技術〔陽電子放出断層撮影（PET）若しくは単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）など〕（薬物若しくは基質組織分布アッセイを含む）、又は患者の放射線治療において有用である。具体的には、 ^{18}F 又は ^{11}C 標識化合物は、PET又はSPECT検査に特に好適である場合がある。更に、より重い同位体、例えば重水素などによる置換を行うと代謝安定性がより高くなり、例えば局所インビボ半減期が長くなるか又は必要な投薬量が少なくなるなど、結果として特定の治療的利点を得られ得る。本発明の同位体標識化合物は、概して、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることによって、以下に説明するスキーム、又は実施例及び調製に開示する手順を実施することにより調製することができる。

【0042】

複数の同じ置換基が様々な基に割り当てられるとき、かかるそれぞれの基に対する具体的な個々の置換基の割り当ては、残りの基に対する具体的な個々の置換基の割り当てとは独立してなされることを意味する。限定としてではなく例示として、Q基及びR基のそれぞれがH又はFであり得る場合、Qに対するH又はFの選択は、Rに対するH又はFの選択とは独立して行われるため、Qに対する割り当ての選択は、別途明示的に示されない限り、Rに対する割り当ての選択を決定又は条件づけせず、その逆もまた同様である。この点に関し、例示的な請求項の記載は、「Q及びRのそれぞれが独立してH若しくはFである」、又は「Q及びRのそれぞれはH及びFからなる群から独立して選択される」として解釈されることになる。

【0043】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換可能な形態であり、水素及び電子の置換が異なる化合物を指す。したがって、異なる位置にH要素を有する2つの構造は、価数の法則を満たしながら、平衡であり得る。例えば、エノール及びケトン、酸又は塩基のいずれかで処理することによって迅速に相互変換されるので、互変異性体である。少なくとも1つの互変異性体を含む本明細書で提供される任意の式を指す場合、そのような所与の式は、別途明示的に示されない限り、全ての関連する互変異性体を包含することを意味する。

【0044】

本明細書で与えられるいずれかの式に言及する場合、指定された変数に関する可能な種のリストからの特定の部分の選択は、他の箇所に現れる変数に関してその種の同じ選択を定義することを意図するものではない。言い換えれば、変数が2回以上現れる場合、指定されたリストからの種の選択は、別途明記されない限り、式中の他の箇所における同じ変数に関する種の選択とは無関係である。

【0045】

置換基の用語についての第1の例として、置換基 S^1_{example} が、 S_1 及び S_2 のうちの1つであり、置換基 S^2_{example} が、 S_3 及び S_4 のうちの1つである場合、これらの割り当ては、 S^1_{example} が S_1 であり、かつ S^2_{example} が S_3 である、 S^1_{example} が S_1 であり、かつ S^2_{example} が S_4 である、 S^1_{example} が S_2 であり、かつ S^2_{example} が S_3 である、 S^1_{example} が S_2 であり、かつ S^2_{example} が S_4 であるという選択肢、及びこのような選択肢のそれぞれの等価物によって与えられる本発明の実施形態を指す。したがって、より短い「 S^1_{example} が S_1 及び S_2 のうちの1つであり、 S^2_{example} が S_3 及び S_4 のうちの1つである」又は「 S^1_{example} が S_1 又は S_2 であり、 S^2_{example} が S_3 又は S_4 である」

」という用語は、限定としてではなく簡潔にするために本明細書で使用される。一般的表現で記述された置換基の用語についての上記の第1の例は、本明細書に記載する様々な置換基の割り当てを例示することを意味する。

【0046】

更に、任意のメンバー又は置換基に関して2つ以上の割り当てが与えられる場合、本発明の実施形態は、独立して解釈することによりリストに挙げられている割り当て及びその相当物から作ることができる様々な組分けを含む。置換基の用語の第2の例として、置換基 *Sexample* が、*S*₁、*S*₂、及び *S*₃ のうちの1つであると本明細書に記載されている場合、この列挙は、*Sexample* が *S*₁ である；*Sexample* が *S*₂ である；*Sexample* が *S*₃ である；*Sexample* が *S*₁ 及び *S*₂ のうちの1つである；*Sexample* が *S*₁ 及び *S*₃ のうちの1つである；*Sexample* が *S*₂ 及び *S*₃ のうちの1つである；*Sexample* が *S*₁、*S*₂ 及び *S*₃ のうちの1つである；並びに *Sexample* がこれらの選択肢のそれぞれのものの任意の等価物である、本発明の実施形態を指す。したがって、より短い「*Sexample* が *S*₁、*S*₂、又は *S*₃ のうちの1つである」又は「*Sexample* が *S*₁、*S*₂、又は *S*₃ である」という用語は、限定としてではなく簡潔にするために本明細書に使用される。一般的表現で述べた置換基の用語に関する上記の第2の例は、本明細書に記載される様々な置換基の割り当てを例示するためのものである。

【0047】

命名法「*C*_{*i*}–*C*_{*j*}」（*j* > *i*）は、本明細書において、ある置換基のクラスに適用する場合、*i* 及び *j* を含む *i* 個～*j* 個の炭素メンバーの数の各々及び全てが独立して実現される本発明の実施形態を指すことを意味する。例として、*C*₁～*C*₃ という用語は、独立して、1個の炭素メンバー（*C*₁）を有する実施形態、2個の炭素メンバー（*C*₂）を有する実施形態、及び3個の炭素メンバー（*C*₃）を有する実施形態を指す。例えば、*C*_{*i*}～*C*_{*j*} アルキルという用語は、直鎖であるか、又は分岐しているかにかかわらず、鎖中の炭素メンバーの総数 *N* が *i* ≤ *N* ≤ *j*（ここで、*i* > *j*）を満たす脂肪鎖を指す。

【0048】

「薬学的に許容される塩」とは、無毒性であり、生物学的に許容され、又は他の方法で対象への投与に生物学的に適している、化合物の塩である。全般的には、*S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1–19 (1977)*、*Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002*、及び *G. S. Paulekuhn, et al., "Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on analysis of the Orange Book database", J. Med. Chem. 50, 6665–72 (2007)* を参照されたい。本発明の化合物は、十分に酸性の基、十分に塩基性の基、又は両方の種類の官能基を有し得ることから、多数の無機又は有機塩基、並びに無機及び有機酸と反応して、薬学的に許容される塩を生成し得る。薬学的に許容される塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン–1, 4–二酸塩、ヘキシン–1, 6–二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、γ–ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタン–スルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン–1–スルホン酸塩、ナフタレン–2–スルホン酸塩、及びマンデル酸塩が挙げられる。

【0049】

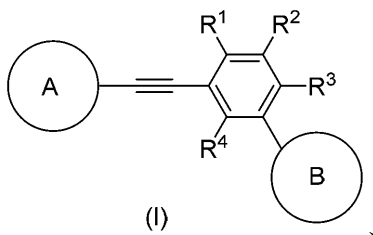
本発明の化合物が少なくとも１種の塩基性窒素を含有する場合、所望の薬学的に許容される塩を当該技術分野において入手可能な任意の好適な方法により調製することができる（例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、及びリン酸）、又は有機酸（例えば、酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸塩、コハク酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ピラノシジル酸（例えばグルクロン酸若しくはガラクトツロン酸）、アルファーヒドロキシ酸（例えばマンデル酸、クエン酸、若しくは酒石酸）、アミノ酸（例えばアスパラギン酸若しくはグルタミン酸）、芳香族酸（例えば安息香酸、２-アセトキシ安息香酸、ナフトエ酸、若しくはケイ皮酸）、スルホン酸（例えばラウリルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸）、本明細書の例として与えられるものなどの酸の任意の適合性混合物、並びに、当該技術分野における通常の知識に照らして均等物又は許容される代替物としてみなされる他の任意の酸及びその混合物で遊離塩基を処理することによる）。

【００５０】

本発明の実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩を含み

【００５１】

【化２０】



式中、

R^1 は、H又は $-CH_3$ であり、

R^2 は、H又は $-CH_3$ であり、

R^3 は、H、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-OCH_3$ 、又は $-O-C_1-C_3$ ハロアルキルであり、

R^4 は、H、又は $-CH_3$ であり、

部分

【００５２】

【化２１】



は、

【００５３】

10

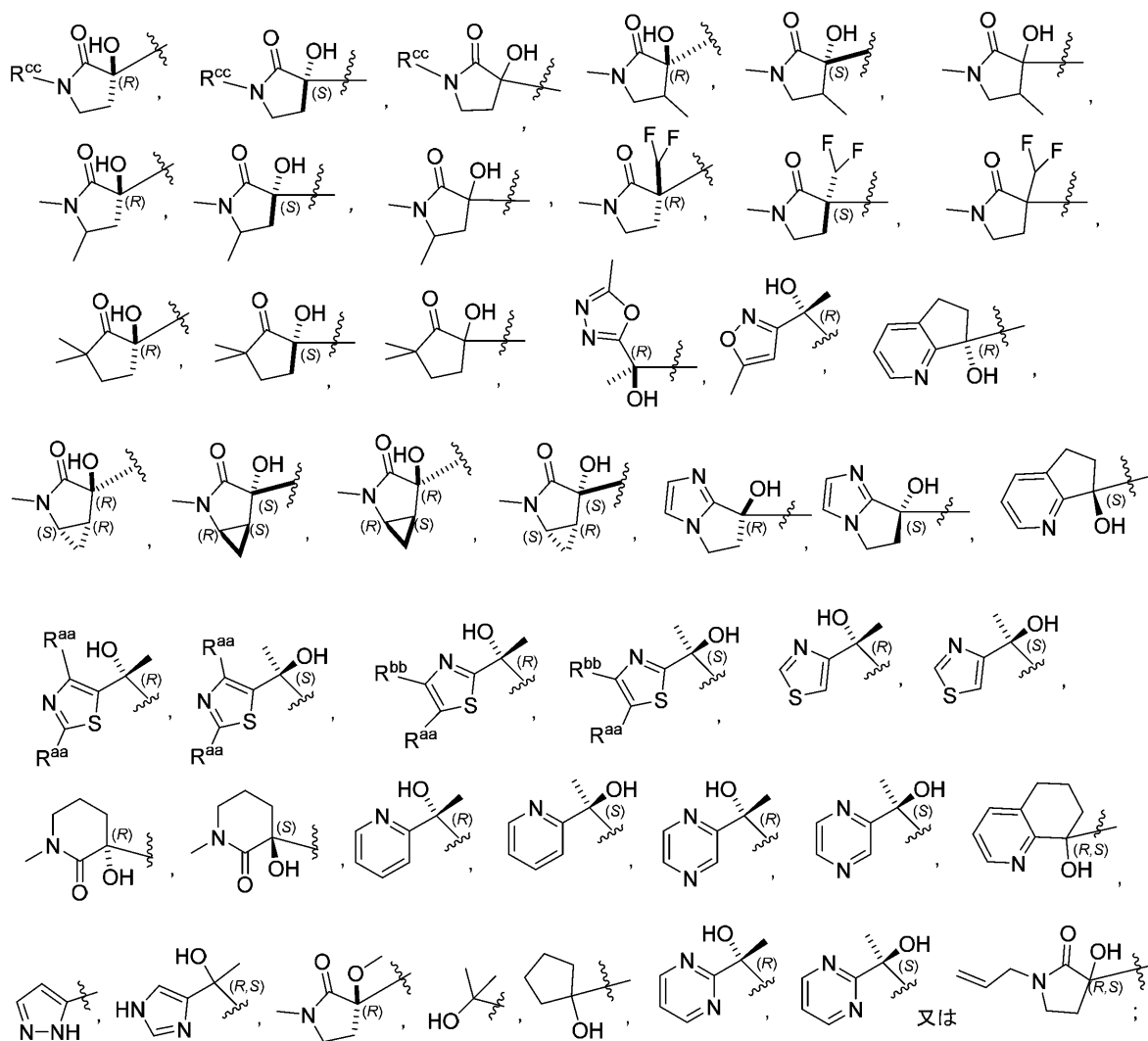
20

30

40

50

【化 2 2】



10

20

30

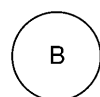
であり、

R^{aa}は、H又は-CH₃であり、R^{bb}は、H、-CH₃、又は-CF₃であり、R⁵は、-CH₃、-CD₃又は-CH₂CF₃であり、

部分

【0054】

【化 2 3】



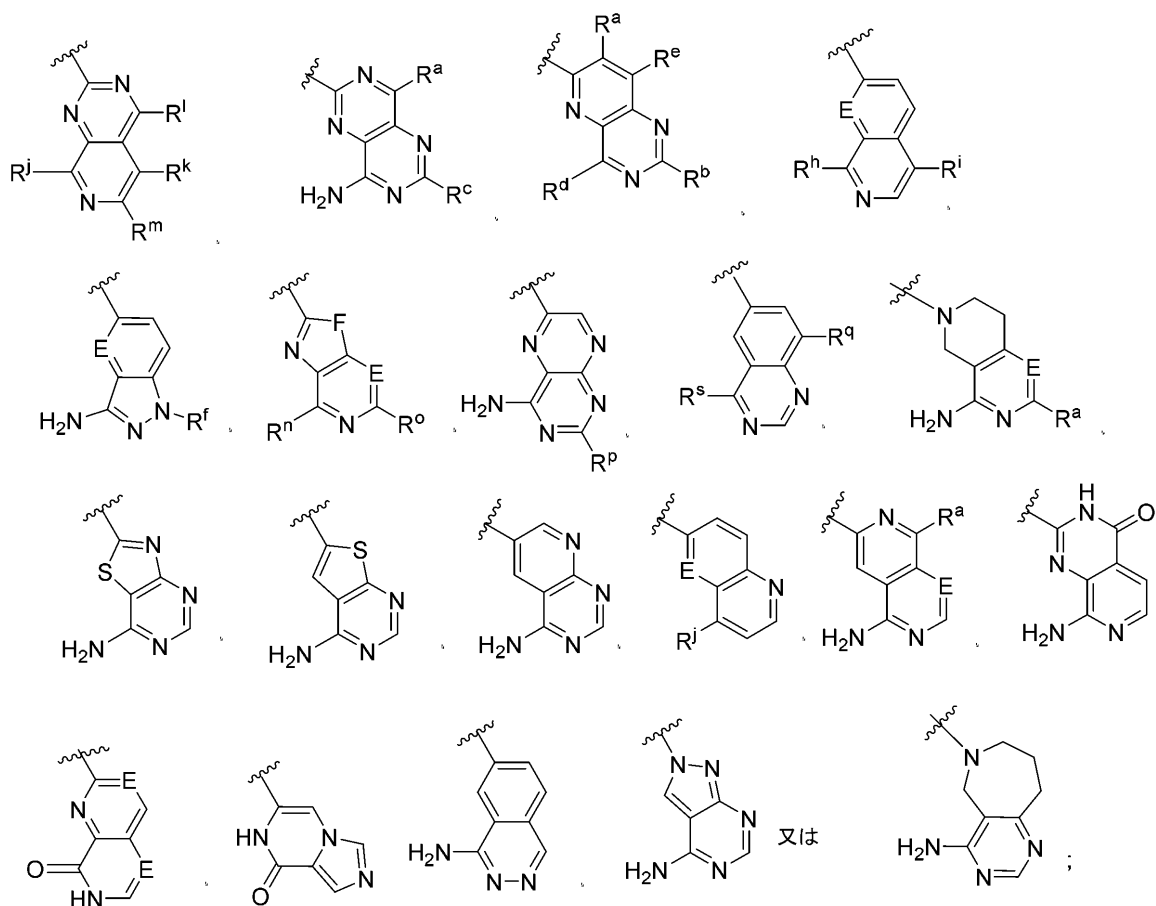
40

は、

【0055】

50

【化 2 4】



であり、

E は、 N 又は CH であり、

F は、 O 、 S 、 NH 、又は NCH_3 であり、

R^a は、 H 又は $-CH_3$ であり、

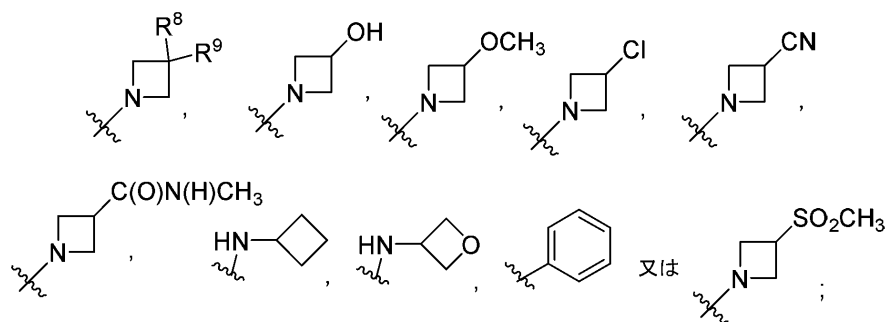
R^b は、 D 、 $-OH$ 、 F 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C_1-C_5$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、シクロプロピル、又は $-CH_2OH$ であり、

R^c は、 H 、 D 、又は CH_3 であり、

R^d は、 H 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-O-C_1-C_3$ アルキル、 $-N(R^6)R^7$ 、

【0056】

【化 2 5】



であり、

式中、

R^6 は、 H 又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

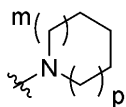
R^7 は、 H 、 $-C_1-C_3$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-C_1-C_4$ ハロアルキル又は CH_2CN であり、

R^6 及び R^7 は、それらが結合している炭素と一緒に、

部分

【0057】

【化26】



を形成し、式中、 m は、0 又は 1 であり、 p は、0 又は 1 であり、

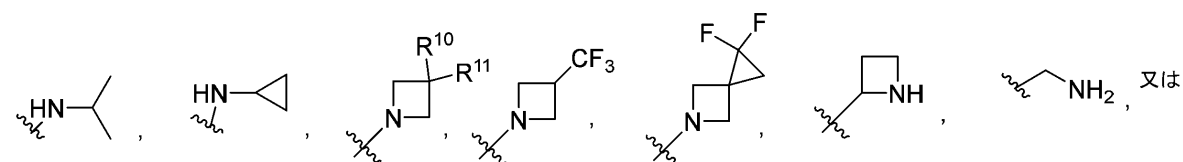
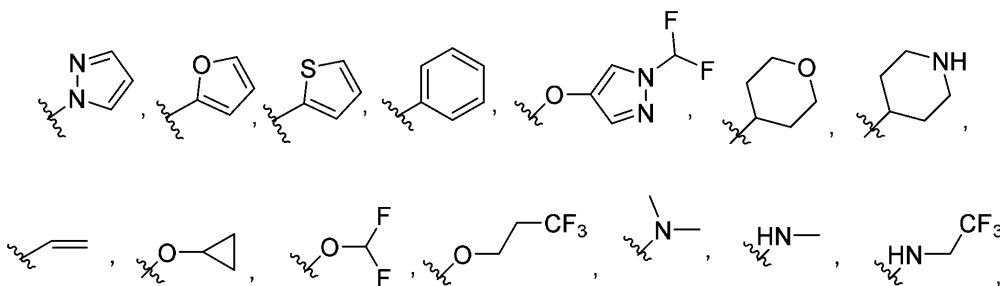
R^8 は、 H 、 F 又は C_1-C_3 アルキルであり、

R^9 は、 H 、 F 又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^e は、 H 、 $-CD_3$ 、 Br 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、

【0058】

【化27】



1 ~ 3 つの R^g 基で置換された $-C_1-C_5$ アルキルであり、式中、 R^g は、 $-NH_2$ 、又は F であり、

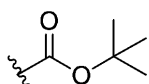
R^{10} は、 H 又は F であり、

R^{11} は、 H 又は F であり、

R^f は、 H 、 $-CH_3$ 、又は

【0059】

【化28】



であり、

R^h は $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 又は

【0060】

【化29】

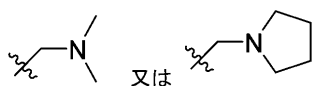


であり、

R^i は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 Br 、

【0061】

【化30】



であり、

 R^j は、 $-NH_2$ 又は

【0062】

【化31】



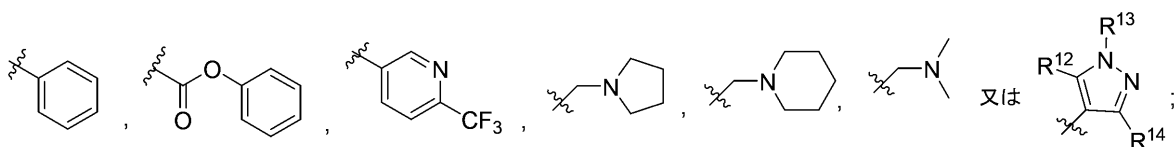
10

であり、

 R^k は、 H 、 $-CF_3$ 、 I 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、

【0063】

【化32】



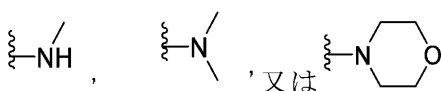
20

であり、

 R^{12} は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3CN$ 、又は
 $-(CH_2)_2NH_2$ であり、 R^{14} は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^l は、 H 、 C_1-C_4 アルキル、 $-CF_3$ 、

【0064】

【化33】



30

であり、

 R^m は、 H 又は CH_3 であり、 R^n は、 $-NH_2$ であり、 R^o は、 H 又は CH_3 であり、 R^p が、 H 若しくは CH_3 であるか、 R^q は、 H 、 $-CN$ 、 F 、 Cl 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、 R^s は、 $-NH_2$ 又は

40

【0065】

【化34】



であり、

但し、部分

【0066】

50

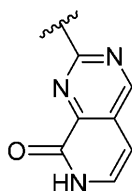
【化 3 5】



が

【0 0 6 7】

【化 3 6】



10

であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が H である場合、部分

【0 0 6 8】

【化 3 7】

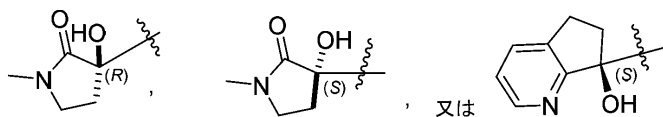


20

は

【0 0 6 9】

【化 3 8】



であることを条件とする。

【0 0 7 0】

30

本発明の追加の例示的な実施形態は、式 (I) の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

部分

【0 0 7 1】

【化 3 9】



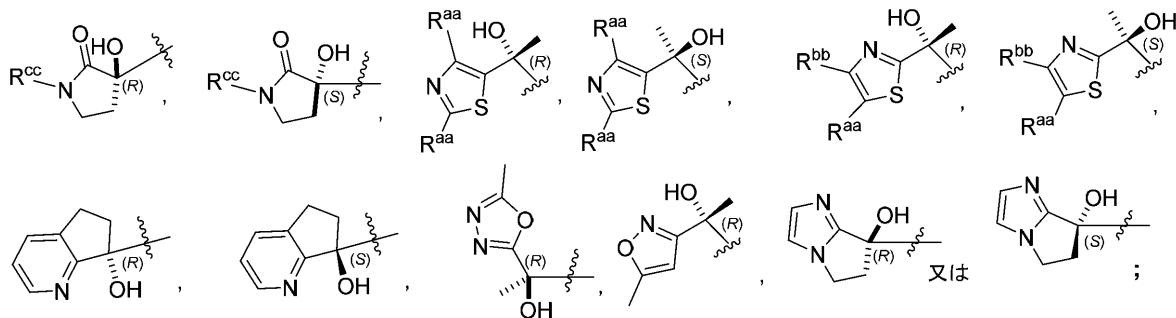
は

【0 0 7 2】

40

50

【化 4 0】



10

であり、
部分

【0073】

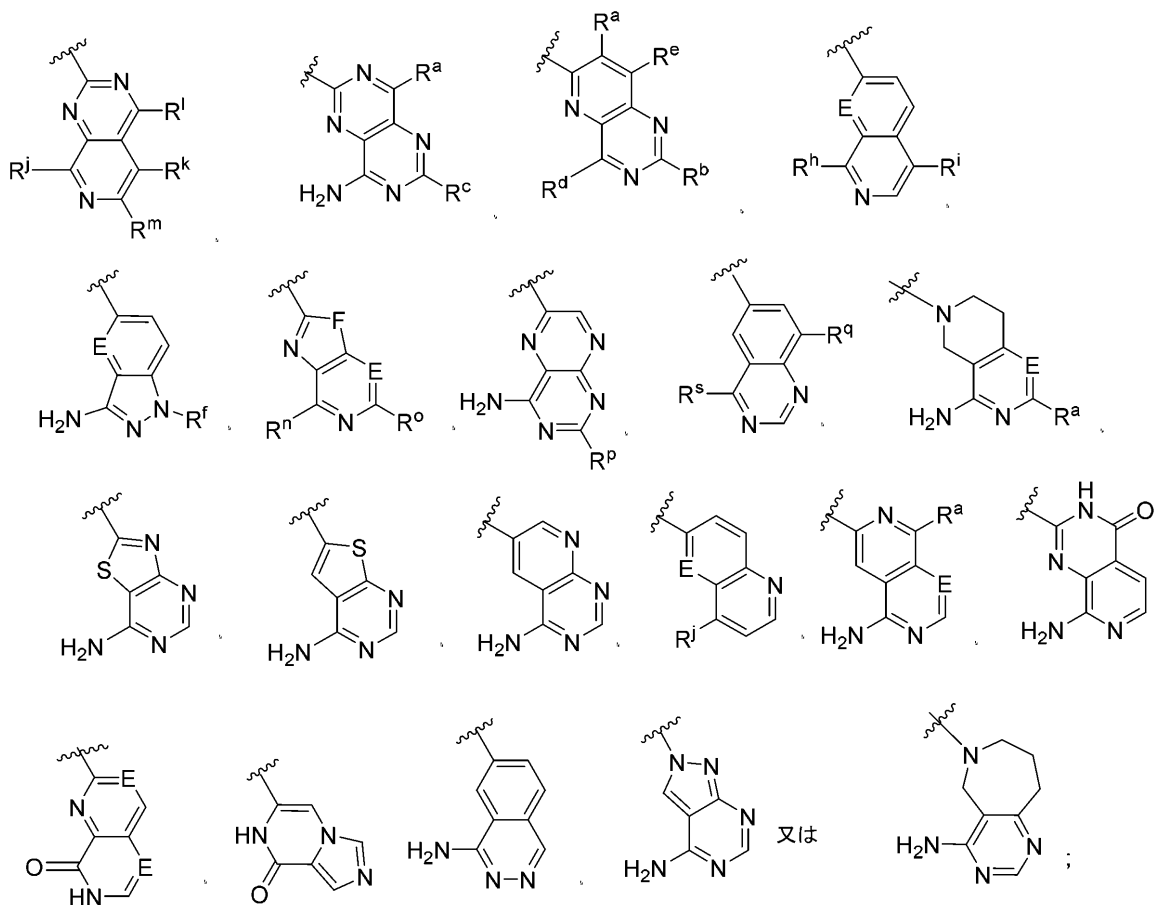
【化 4 1】



は、

【0074】

【化 4 2】



30

40

であり、但し、部分

【0075】

50

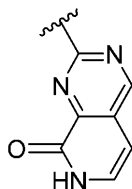
【化 4 3】



が

【0 0 7 6】

【化 4 4】



10

であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が H である場合、部分

【0 0 7 7】

【化 4 5】

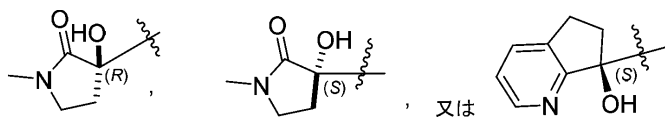


20

は

【0 0 7 8】

【化 4 6】



又は

であることを条件とする。

【0 0 7 9】

30

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

部分

【0 0 8 0】

【化 4 7】



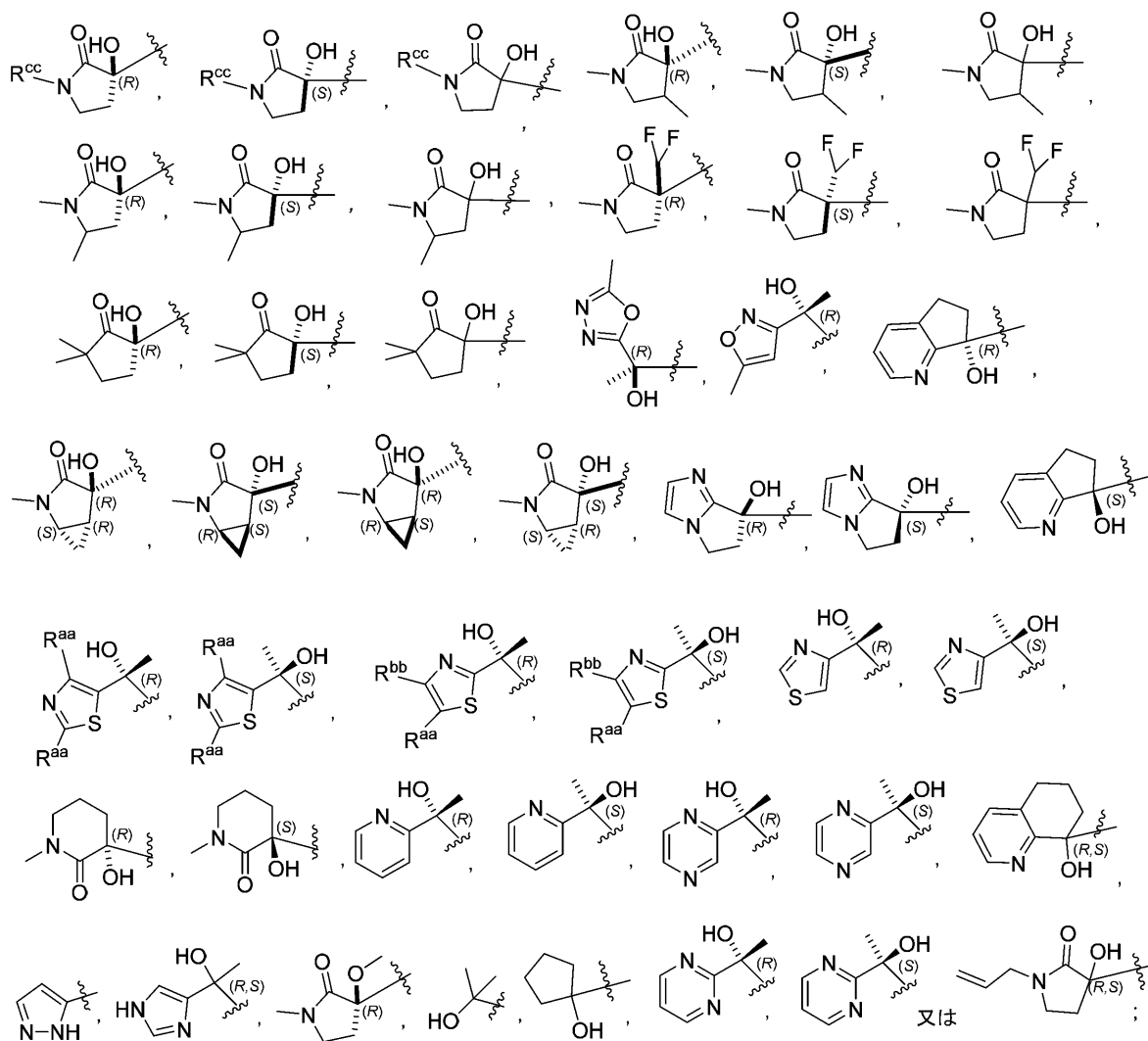
は

【0 0 8 1】

40

50

【化 4 8】



10

20

30

であり、
部分

【 0 0 8 2】

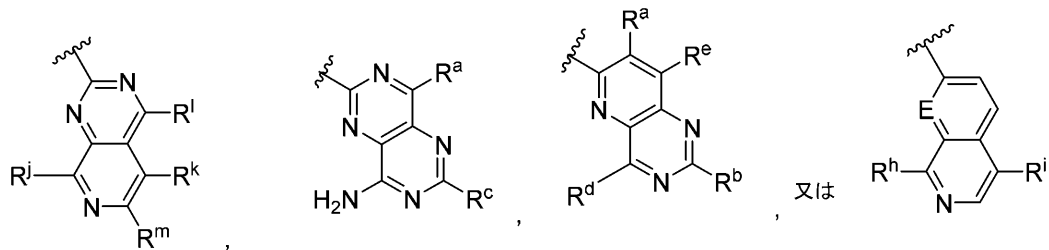
【化 4 9】



は

【 0 0 8 3】

【化 5 0】



40

である。

50

【0084】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0085】

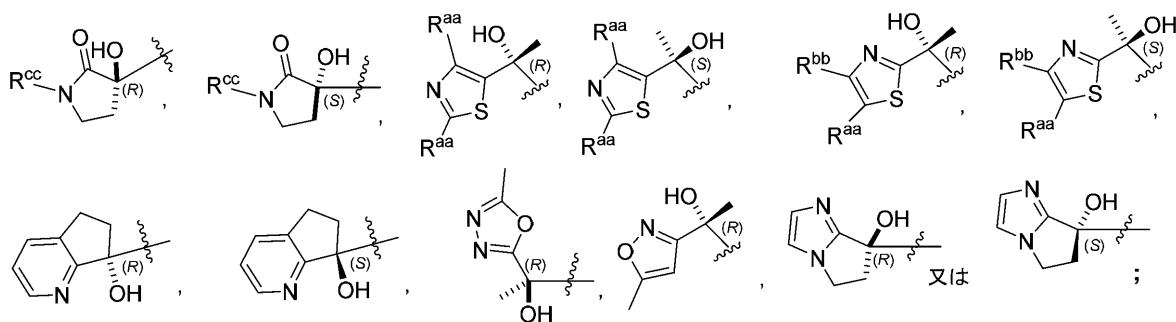
【化51】



は

【0086】

【化52】



であり、

部分

【0087】

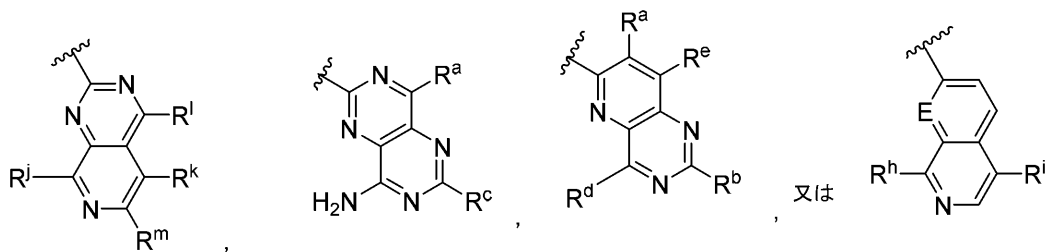
【化53】



は

【0088】

【化54】



である。

【0089】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

部分

【0090】

10

20

30

40

50

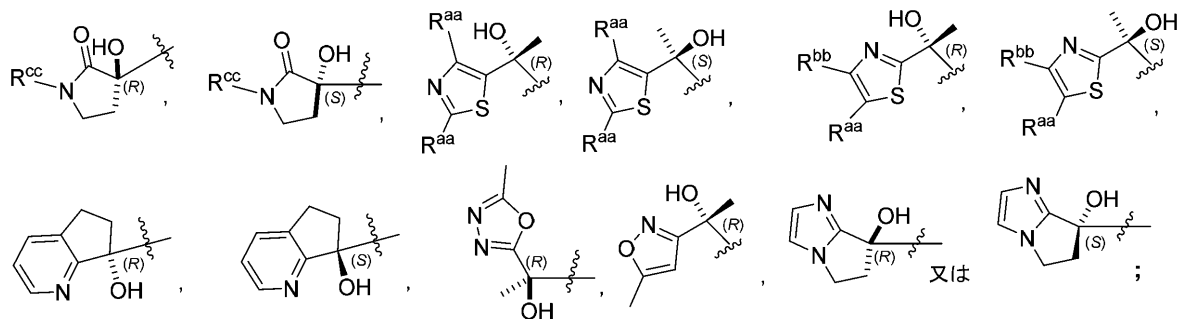
【化 5 5】



は

【 0 0 9 1】

【化 5 6】



10

であり、

部分

【 0 0 9 2】

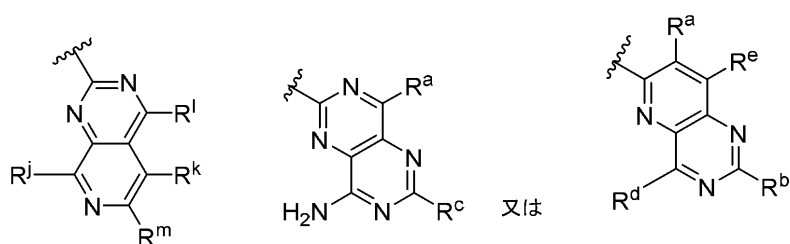
【化 5 7】



は

【 0 0 9 3】

【化 5 8】



30

である。

【 0 0 9 4】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 はHであり、 R^2 は、Hであり、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、Hであり、

40

部分

【 0 0 9 5】

【化 5 9】

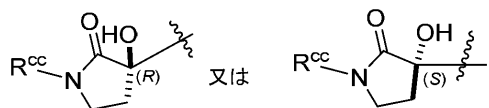


は

50

【 0 0 9 6 】

【 化 6 0 】



であり、

部分

【 0 0 9 7 】

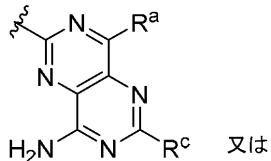
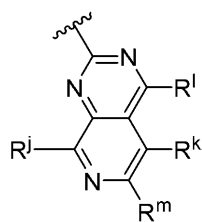
【 化 6 1 】



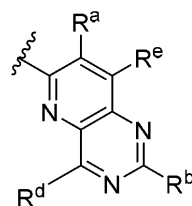
は

【 0 0 9 8 】

【 化 6 2 】



又は



である。

【 0 0 9 9 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式 (I) の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、Hであり、 R^2 は、Hであり、 R^3 は、H又は $C_1 - C_5$ アルキルであり、 R^4 は、Hであり、

部分

【 0 1 0 0 】

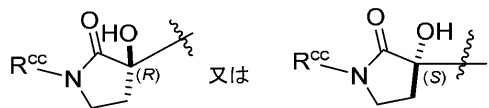
【 化 6 3 】



は

【 0 1 0 1 】

【 化 6 4 】



であり、

部分

【 0 1 0 2 】

10

20

30

40

50

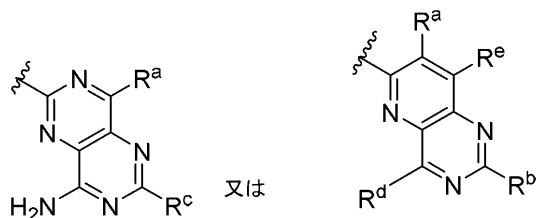
【化 6 5】

B

は

【 0 1 0 3】

【化 6 6】



10

である。

【 0 1 0 4】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

R^1 は、Hであり、 R^2 は、Hであり、 R^3 は、H又は $C_1 - C_5$ アルキルであり、 R^4 は、Hであり、

20

部分

【 0 1 0 5】

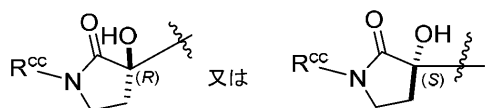
【化 6 7】

A

は

【 0 1 0 6】

【化 6 8】



30

であり、

部分

【 0 1 0 7】

【化 6 9】

B

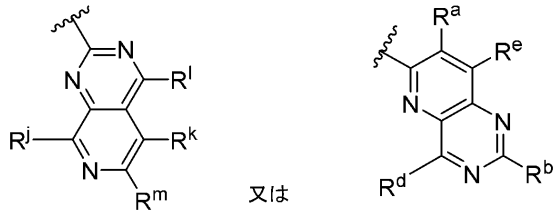
40

は

【 0 1 0 8】

50

【化 7 0】



である。

【 0 1 0 9】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

R^1 は、Hであり、 R^2 は、Hであり、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、Hであり、
部分

【 0 1 1 0】

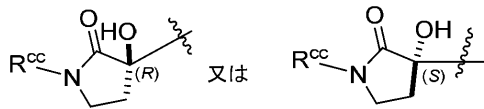
【化 7 1】



は

【 0 1 1 1】

【化 7 2】



であり、

部分

【 0 1 1 2】

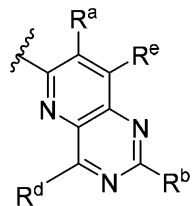
【化 7 3】



は

【 0 1 1 3】

【化 7 4】



である。

【 0 1 1 4】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

R^1 は、Hであり、 R^2 は、Hであり、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、Hであり、

部分

【 0 1 1 5 】

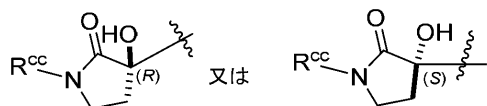
【 化 7 5 】

A

は

【 0 1 1 6 】

【 化 7 6 】



10

であり、 R^{cc} は $-CH_3$ であり、

部分

【 0 1 1 7 】

【 化 7 7 】

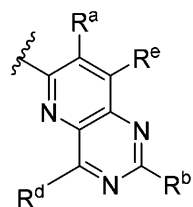
B

20

は

【 0 1 1 8 】

【 化 7 8 】



30

であり、 R^b は $-CH_3$ である。

【 0 1 1 9 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式 (I) の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

R^1 は、Hであり、 R^2 は、Hであり、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、Hであり、

部分

【 0 1 2 0 】

【 化 7 9 】

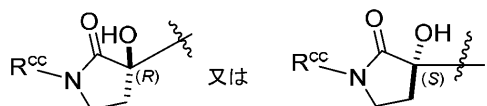
A

40

は

【 0 1 2 1 】

【 化 8 0 】



50

であり、 R^{cc} は $-CD_3$ であり、
部分

【0122】

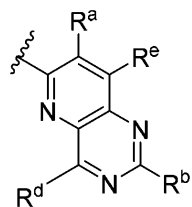
【化81】



は

【0123】

【化82】



であり、 R^b は $-CH_3$ である。

【0124】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩
であり、式中、部分

【0125】

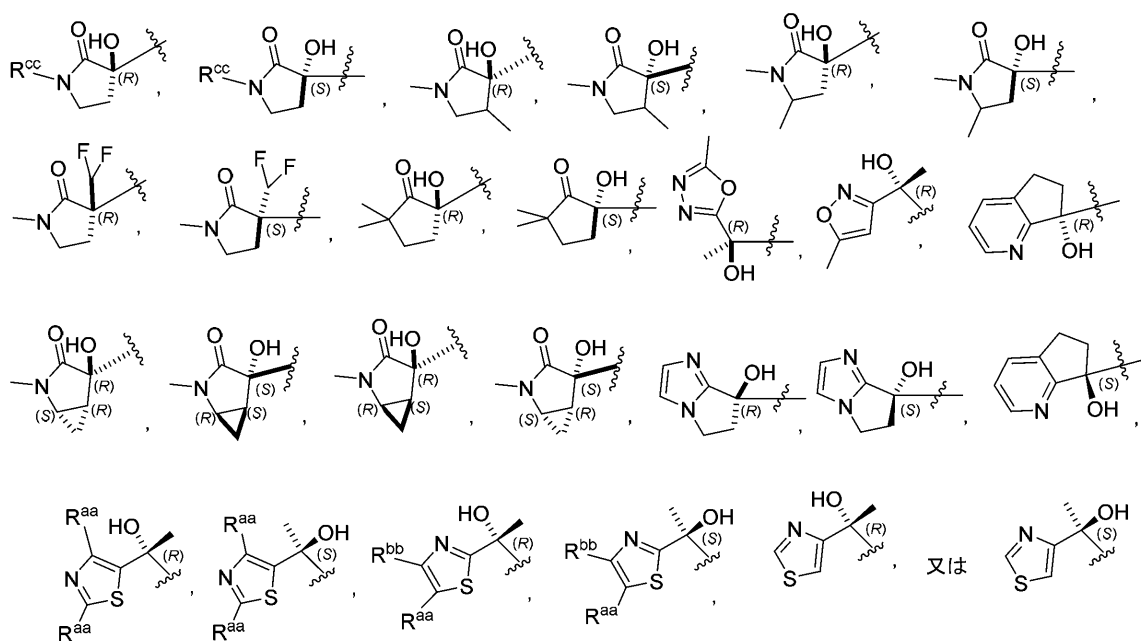
【化83】



は

【0126】

【化84】



である。

10

20

30

40

50

【0127】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0128】

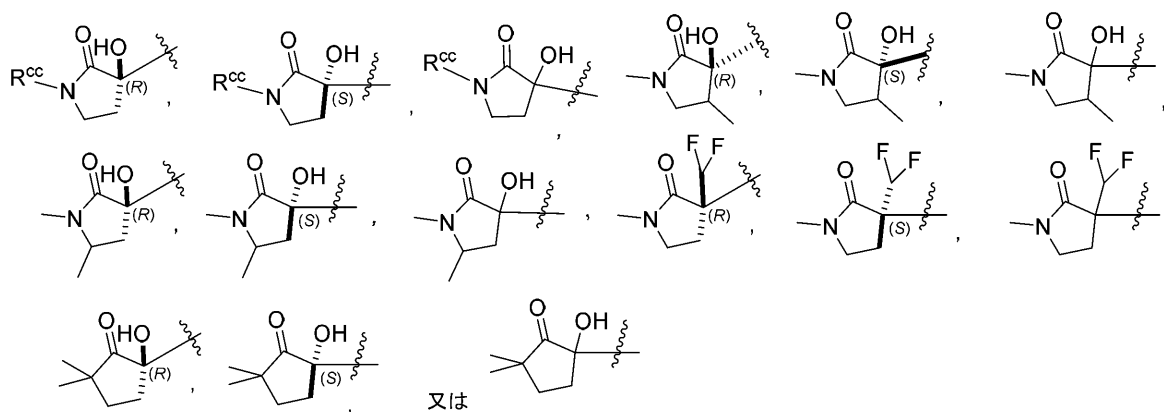
【化85】



は、

【0129】

【化86】



である。

【0130】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0131】

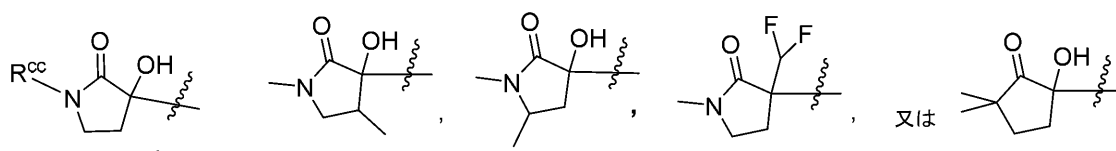
【化87】



は、

【0132】

【化88】



である。

【0133】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0134】

10

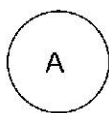
20

30

40

50

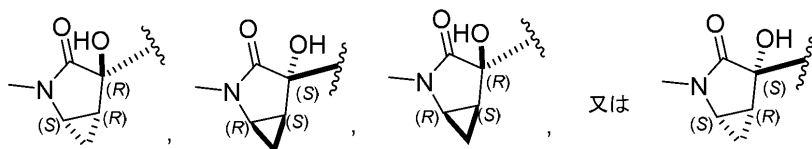
【化 8 9】



は

【 0 1 3 5】

【化 9 0】



10

である。

【 0 1 3 6】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 1 3 7】

【化 9 1】

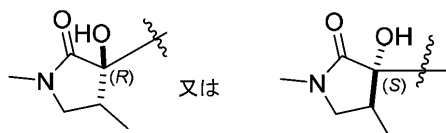


20

は

【 0 1 3 8】

【化 9 2】



30

である。

【 0 1 3 9】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 1 4 0】

【化 9 3】

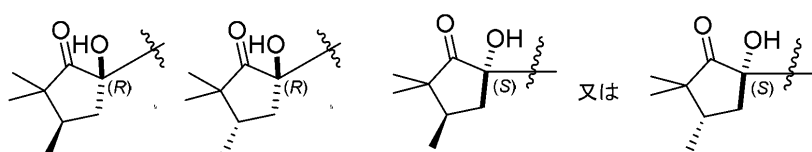


40

は

【 0 1 4 1】

【化 9 4】



である。

50

【 0 1 4 2 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 1 4 3 】

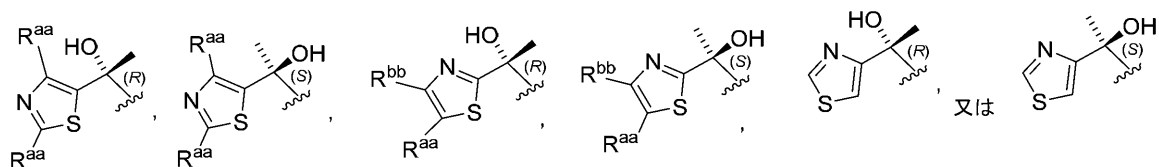
【化 9 5】



は

【 0 1 4 4 】

【化 9 6】



である。

【 0 1 4 5 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 1 4 6 】

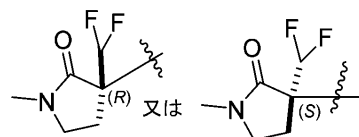
【化 9 7】



は

【 0 1 4 7 】

【化 9 8】



である。

【 0 1 4 8 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 1 4 9 】

【化 9 9】



は

【 0 1 5 0 】

10

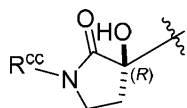
20

30

40

50

【化 1 0 0】



である。

【0 1 5 1】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0 1 5 2】

10

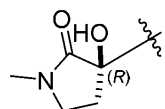
【化 1 0 1】



は

【0 1 5 3】

【化 1 0 2】



20

である。

【0 1 5 4】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0 1 5 5】

【化 1 0 3】

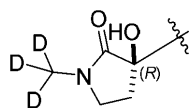


30

は

【0 1 5 6】

【化 1 0 4】



である。

40

【0 1 5 7】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0 1 5 8】

【化 1 0 5】

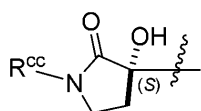


は

50

【 0 1 5 9 】

【 化 1 0 6 】



である。

【 0 1 6 0 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 1 6 1 】

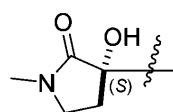
【 化 1 0 7 】



は

【 0 1 6 2 】

【 化 1 0 8 】



である。

【 0 1 6 3 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 1 6 4 】

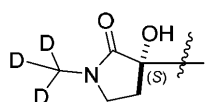
【 化 1 0 9 】



は

【 0 1 6 5 】

【 化 1 1 0 】



である。

【 0 1 6 6 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 1 6 7 】

【 化 1 1 1 】



10

20

30

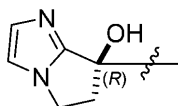
40

50

は

【 0 1 6 8 】

【 化 1 1 2 】



である。

【 0 1 6 9 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

10

【 0 1 7 0 】

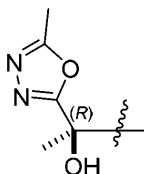
【 化 1 1 3 】



は

【 0 1 7 1 】

【 化 1 1 4 】



20

である。

【 0 1 7 2 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

30

部分

【 0 1 7 3 】

【 化 1 1 5 】

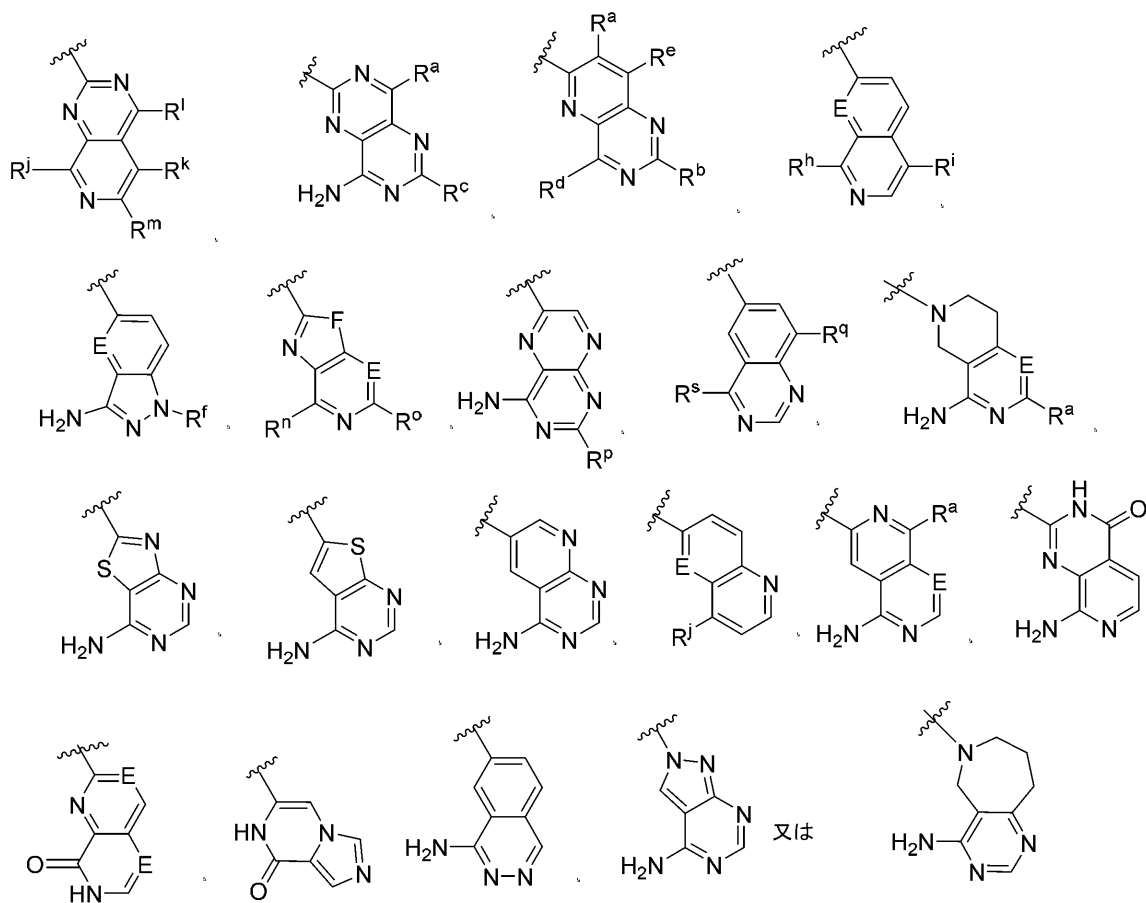


は

【 0 1 7 4 】

40

【化 1 1 6】



10

20

である。

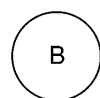
【0 1 7 5】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

30

【0 1 7 6】

【化 1 1 7】



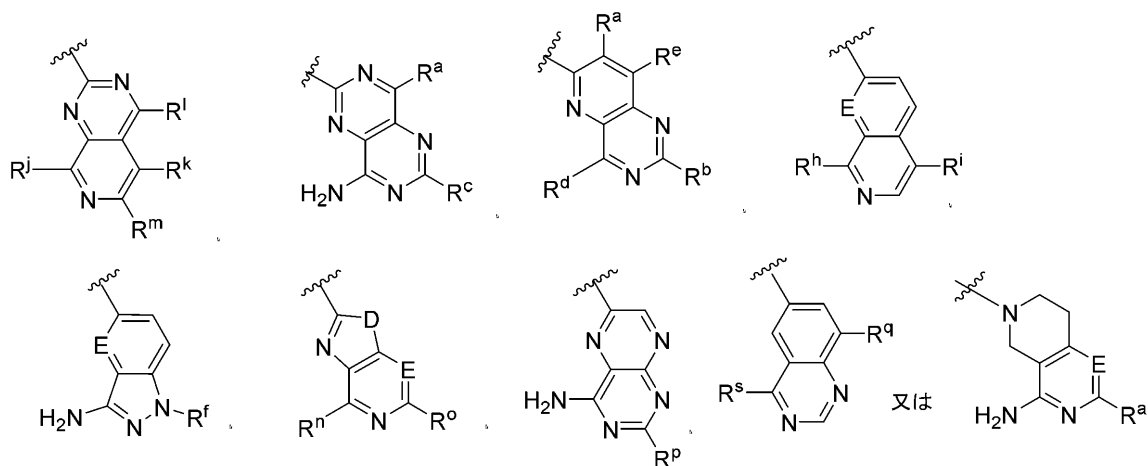
は

【0 1 7 7】

40

50

【化 1 1 8】



10

である。本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0 1 7 8】

【化 1 1 9】

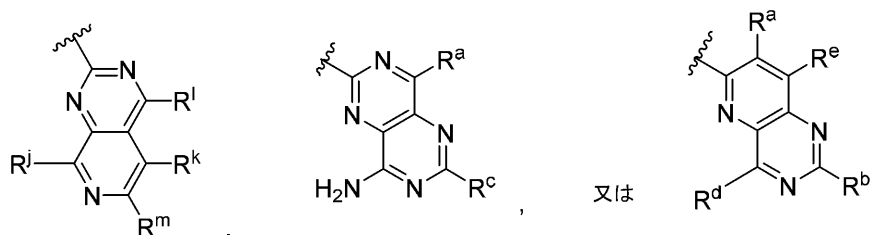


20

は

【0 1 7 9】

【化 1 2 0】



30

である。

【0 1 8 0】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

部分

【0 1 8 1】

【化 1 2 1】



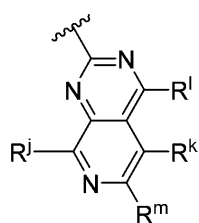
40

は

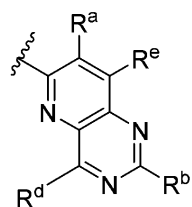
【0 1 8 2】

50

【化 1 2 2】



又は



である。

【 0 1 8 3】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

部分

【 0 1 8 4】

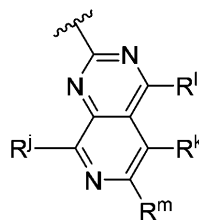
【化 1 2 3】



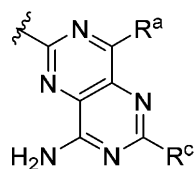
は

【 0 1 8 5】

【化 1 2 4】



又は



である。

【 0 1 8 6】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

部分

【 0 1 8 7】

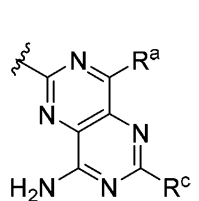
【化 1 2 5】



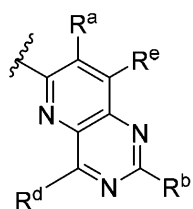
は

【 0 1 8 8】

【化 1 2 6】



又は



10

20

30

40

50

である。

【0189】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中

部分

【0190】

【化127】

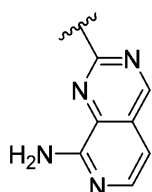


10

は

【0191】

【化128】



20

である。

【0192】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0193】

【化129】

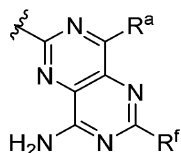


30

は

【0194】

【化130】



である。

【0195】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0196】

【化131】



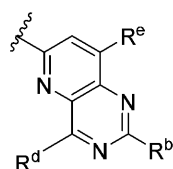
40

は

【0197】

50

【化 1 3 2】



である。

【0 1 9 8】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

10

【0 1 9 9】

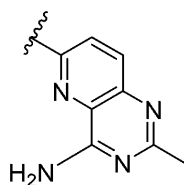
【化 1 3 3】



は

【0 2 0 0】

【化 1 3 4】



20

である。

【0 2 0 1】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

30

【0 2 0 2】

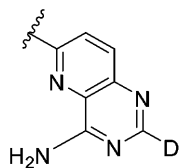
【化 1 3 5】



は

【0 2 0 3】

【化 1 3 6】



40

である。

【0 2 0 4】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0 2 0 5】

50

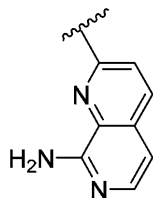
【化 1 3 7】



は

【 0 2 0 6】

【化 1 3 8】



10

である。

【 0 2 0 7】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 0 8】

【化 1 3 9】

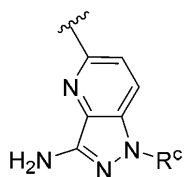
20



は

【 0 2 0 9】

【化 1 4 0】



30

である。

【 0 2 1 0】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 1 1】

【化 1 4 1】

40

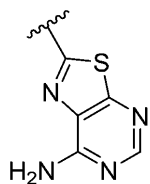


は

【 0 2 1 2】

50

【化 1 4 2】



である。

【0 2 1 3】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩
であり、式中、部分

10

【0 2 1 4】

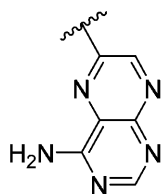
【化 1 4 3】



は

【0 2 1 5】

【化 1 4 4】



20

である。

【0 2 1 6】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩
であり、式中、部分

30

【0 2 1 7】

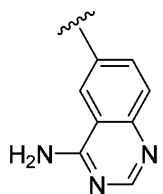
【化 1 4 5】



は

【0 2 1 8】

【化 1 4 6】



40

である。

【0 2 1 9】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩
であり、式中、部分

【0 2 2 0】

50

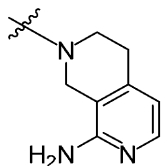
【化 1 4 7】



は

【 0 2 2 1】

【化 1 4 8】



10

である。

【 0 2 2 2】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 2 3】

【化 1 4 9】

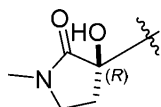
20



は

【 0 2 2 4】

【化 1 5 0】



30

であり、部分

【 0 2 2 5】

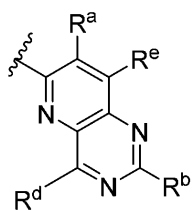
【化 1 5 1】



は

【 0 2 2 6】

【化 1 5 2】



40

である。

【 0 2 2 7】

50

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 2 8 】

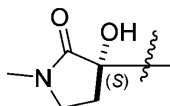
【 化 1 5 3 】



は

【 0 2 2 9 】

【 化 1 5 4 】



10

であり、部分

【 0 2 3 0 】

【 化 1 5 5 】

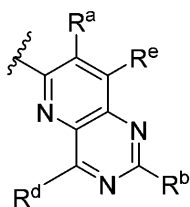


20

は

【 0 2 3 1 】

【 化 1 5 6 】



30

である。

【 0 2 3 2 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 3 3 】

【 化 1 5 7 】

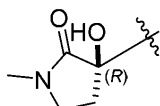


40

は

【 0 2 3 4 】

【 化 1 5 8 】



であり、部分

50

【 0 2 3 5 】

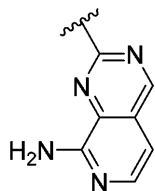
【 化 1 5 9 】

B

は

【 0 2 3 6 】

【 化 1 6 0 】



10

である。

【 0 2 3 7 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 3 8 】

【 化 1 6 1 】

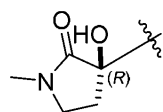
20

A

は

【 0 2 3 9 】

【 化 1 6 2 】



30

であり、部分

【 0 2 4 0 】

【 化 1 6 3 】

B

は

【 0 2 4 1 】

【 化 1 6 4 】



40

である。

【 0 2 4 2 】

50

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 4 3 】

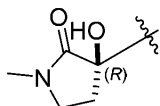
【 化 1 6 5 】



は

【 0 2 4 4 】

【 化 1 6 6 】



10

であり、部分

【 0 2 4 5 】

【 化 1 6 7 】

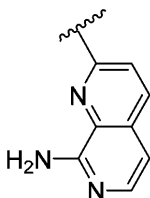


20

は

【 0 2 4 6 】

【 化 1 6 8 】



30

である。

【 0 2 4 7 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 4 8 】

【 化 1 6 9 】

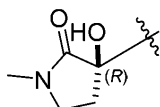


40

は

【 0 2 4 9 】

【 化 1 7 0 】



であり、部分

【 0 2 5 0 】

50

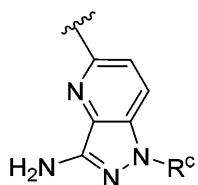
【化 1 7 1】



は

【 0 2 5 1】

【化 1 7 2】



10

である。

【 0 2 5 2】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 5 3】

【化 1 7 3】

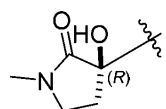
20



は

【 0 2 5 4】

【化 1 7 4】



30

であり、部分

【 0 2 5 5】

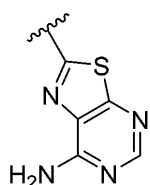
【化 1 7 5】



は

【 0 2 5 6】

【化 1 7 6】



40

である。

【 0 2 5 7】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩

50

であり、式中、部分

【 0 2 5 8 】

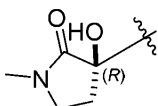
【 化 1 7 7 】



は

【 0 2 5 9 】

【 化 1 7 8 】



10

であり、部分

【 0 2 6 0 】

【 化 1 7 9 】

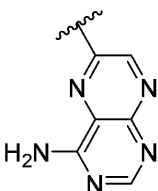


20

は

【 0 2 6 1 】

【 化 1 8 0 】



30

である。

【 0 2 6 2 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 6 3 】

【 化 1 8 1 】

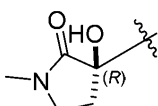


40

は

【 0 2 6 4 】

【 化 1 8 2 】



であり、部分

【 0 2 6 5 】

50

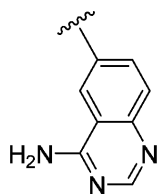
【化 1 8 3】



は

【 0 2 6 6】

【化 1 8 4】



10

である。

【 0 2 6 7】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 6 8】

【化 1 8 5】

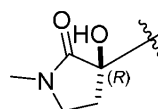
20



は

【 0 2 6 9】

【化 1 8 6】



30

であり、部分

【 0 2 7 0】

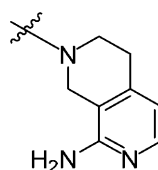
【化 1 8 7】



は

【 0 2 7 1】

【化 1 8 8】



40

である。

【 0 2 7 2】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（Ⅰ）の化合物及びその薬学的に許容される塩

50

であり、式中、部分

【0273】

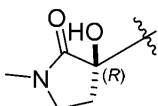
【化189】



は

【0274】

【化190】



10

であり、部分

【0275】

【化191】

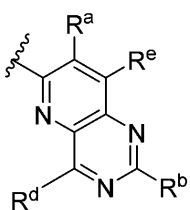


20

は

【0276】

【化192】



30

であり、 R^3 はHである。

【0277】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0278】

【化193】

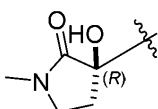


40

は

【0279】

【化194】



であり、部分

【0280】

50

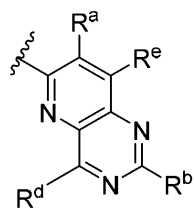
【化 1 9 5】



は

【 0 2 8 1】

【化 1 9 6】



10

であり、 R^3 はHであり、 R^e はHである。

【 0 2 8 2】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 8 3】

【化 1 9 7】

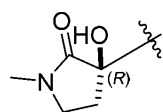
20



は

【 0 2 8 4】

【化 1 9 8】



30

であり、部分

【 0 2 8 5】

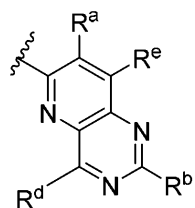
【化 1 9 9】



は

【 0 2 8 6】

【化 2 0 0】



40

であり、 R^3 はHであり、 R^e はHであり、 R^d はN (R^6) R^7 である。

50

【 0 2 8 7 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 8 8 】

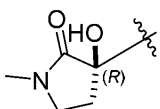
【 化 2 0 1 】



は

【 0 2 8 9 】

【 化 2 0 2 】



であり、部分

【 0 2 9 0 】

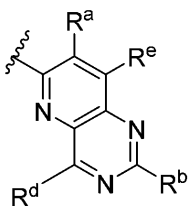
【 化 2 0 3 】



は

【 0 2 9 1 】

【 化 2 0 4 】



であり、 R^3 はHであり、 R^e はHであり、 R^d は $N(R^6)R^7$ であり、 R^b は CH_3 である。

【 0 2 9 2 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 9 3 】

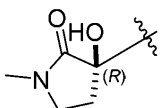
【 化 2 0 5 】



は

【 0 2 9 4 】

【 化 2 0 6 】



10

20

30

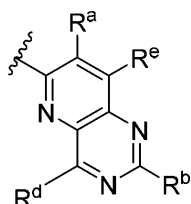
40

50

であり、部分
【 0 2 9 5 】
【 化 2 0 7 】



は
【 0 2 9 6 】
【 化 2 0 8 】



であり、 R^3 はHであり、 R^a はHであり、 R^e はHであり、 R^d はN(R^6) R^7 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^6 はH又は C_1-C_3 アルキルであり、 R^7 はH又は C_1-C_3 アルキルである。

【 0 2 9 7 】

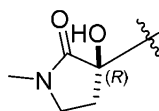
本発明の追加の例示的な実施形態は、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【 0 2 9 8 】

【 化 2 0 9 】



は
【 0 2 9 9 】
【 化 2 1 0 】



であり、部分
【 0 3 0 0 】
【 化 2 1 1 】



は
【 0 3 0 1 】

10

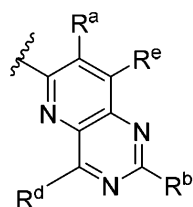
20

30

40

50

【化 2 1 2】



であり、 R^3 はHであり、 R^a はHであり、 R^e はHであり、 R^d はN(R^6) R^7 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^6 は C_1-C_3 アルキルであり、 R^7 は C_1-C_3 アルキルである。

10

【0 3 0 2】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0 3 0 3】

【化 2 1 3】

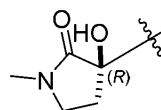


20

は

【0 3 0 4】

【化 2 1 4】



であり、部分

【0 3 0 5】

【化 2 1 5】

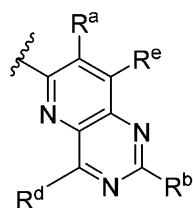
30



は

【0 3 0 6】

【化 2 1 6】



40

であり、 R^3 はHであり、 R^a はHであり、 R^e はHであり、 R^d はN(R^6) R^7 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^6 はHであり、 R^7 はHである。

【0 3 0 7】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0 3 0 8】

50

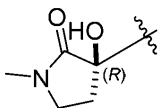
【化 2 1 7】



は

【 0 3 0 9】

【化 2 1 8】



10

であり、部分

【 0 3 1 0】

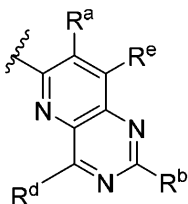
【化 2 1 9】



は

【 0 3 1 1】

【化 2 2 0】



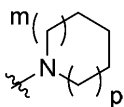
20

であり、 R^3 はHであり、 R^a はHであり、 R^e はHであり、 R^d はN(R^6) R^7 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^6 及び R^7 は、それらが結合している窒素と一緒になって部分

30

【 0 3 1 2】

【化 2 2 1】



を形成し、式中、mは0又は1であり、pは0又は1である。

【 0 3 1 3】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

40

【 0 3 1 4】

【化 2 2 2】

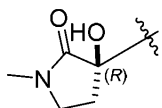


は

【 0 3 1 5】

50

【化 2 2 3】



であり、部分

【0 3 1 6】

【化 2 2 4】

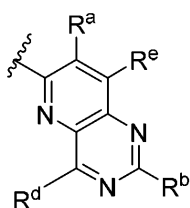


10

は

【0 3 1 7】

【化 2 2 5】

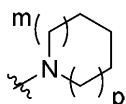


20

であり、 R^3 はHであり、 R^a はHであり、 R^e はHであり、 R^d はN(R^6) R^7 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^6 及び R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に部分

【0 3 1 8】

【化 2 2 6】



30

を形成し、式中、mは0であり、pは0である。

【0 3 1 9】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0 3 2 0】

【化 2 2 7】

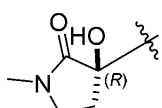


40

は

【0 3 2 1】

【化 2 2 8】



であり、部分

【0 3 2 2】

50

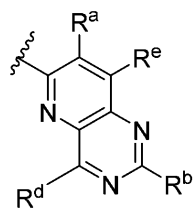
【化 2 2 9】



は

【0 3 2 3】

【化 2 3 0】

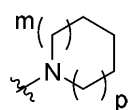


10

であり、 R^3 はHであり、 R^a はHであり、 R^e はHであり、 R^d はN(R^6) R^7 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^6 及び R^7 は、それらが結合している窒素と一緒になって部分

【0 3 2 4】

【化 2 3 1】



20

を形成し、式中、mは1であり、pは0である。

【0 3 2 5】

本発明の追加の例示的な実施形態は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩であり、式中、部分

【0 3 2 6】

【化 2 3 2】

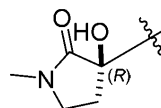


30

は

【0 3 2 7】

【化 2 3 3】



40

であり、部分

【0 3 2 8】

【化 2 3 4】

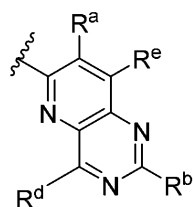


は

【0 3 2 9】

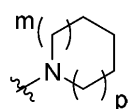
50

【化 2 3 5】



であり、 R^3 はHであり、 R^a はHであり、 R^e はHであり、 R^d はN(R^6) R^7 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^6 及び R^7 は、それらが結合している窒素と一緒になって部分

【化 2 3 6】



を形成し、式中、 m は1であり、 p は1である。

【0 3 3 1】

式(I)の化合物の例示的な実施形態は、化合物

(R)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-3-((3-(4-アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(7-アミノチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-3-((3-(7-アミノチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノピリミド[5, 4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(8-アミノ-6-メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノプテリジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - ((8 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 2 (1 H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - エトキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - ((3 - (4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、

(S) - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

1 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] シクロペンタノール、

40

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - メチル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d

50

] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(5-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -2-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -2-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -5-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-7-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -5, 6-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(S)-7-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -5, 6-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R)-2-[3-[2-(7-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロシクロペンタ [[b] ピリジン-7-イル) エチニル] フェニル] -7H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-オン、

(R)-4-(3-(8-アミノ-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -2-(チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-(3-(8-アミノ-4-(トリフルオロメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -2-(チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-(3-(8-アミノ-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -2-(チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-(3-(8-アミノ-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -2-(チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-7-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -5-メチル-フェニル] エチニル] -5, 6-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R)-3-(3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メトキシフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-イソブチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-8-アミノ-2-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-(トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-4-モルホリノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-4-(ジメチルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d]) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

10

(S) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

20

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

30

(S) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

40

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン、

50

(R) - 4 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d₃) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (メチルアミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 4 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - プロモピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノフタラジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - イソプロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 8 - アミノ - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - ヨードピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - クロロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

20

2 - (3 - ((1H - ピラゾール - 5 - イル) エチニル) フェニル) - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - ブロモ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - フルオロ - キナゾリン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノチアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - クロロキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - カルボニトリル、

(R) - 3 - [2 - [3 - (5 - アミノ - 2, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

50

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - フェニルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - アミノ - 6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) キナゾリン - 8 - カルボニトリル、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - フェニル 8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - カルボキシレート、

20

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - エチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - イソブチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 2 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 2 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチル - シクロペンタノン、

(S) - 2 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 2 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチル - シクロペンタノン、

30

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [1 - (2 - アミノエチル) ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ジメチルアミノメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4, 5 - ジメチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [4 - [8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル -

50

2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] ピリド [3, 4-d] ピリミジン-5-イル] ピラゾール-1-イル] ブタンニトリル、

(R)-3-(3-(4-アミノチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(7-アミノオキサゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-8-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-7-(3-(8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

10

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(1-ピペリジルメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-7-[2-[3-(4-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル]-5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

20

(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-2-メチル-プテリジン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d)-4-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-5-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

30

(R)-3-(5-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-5-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-7-(3-(8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

40

(R)-3-(3-(8-アミノ-4, 6-ジメチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-(3-(4-アミノ-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジ

50

ン-6 (5H)-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d)-4-メトキシフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -4-メトキシフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2-(4-メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

10

(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2-(4-メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2-(チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

ラセミ-8-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール、

(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2-(5-メチルチアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

20

(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2-(5-メチルチアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル-6-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-tert-ブチル 3-アミノ-5-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] インダゾール-1-カルボキシレート、

30

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-(フルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1, 7-ナフチリジン-2-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(ジメチルアミノメチル)-1, 7-ナフチリジン-2-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

40

(R)-3-[2-[3-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

50

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2, 7 - ジメチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (7 - アミノ - 5 - メチル - チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

1 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] シクロペンタノール、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

1 - アリル - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、

ラセミ - 1 - アリル - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

10

20

30

40

50

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

ラセミ - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (2, 4 - ジアミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (メトキシメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (フルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d₃) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 4 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - エチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - ヒドロキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 4 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 6 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7H - イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

((R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 6H - プリミド [5, 4 - c] アゼピン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (エチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ((3 - (4 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ((3 - (4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

30

(S) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) イソキノリン - 7 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (シクロブチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アセトアミド、

50

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 2 - ((6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) アセトニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 1 - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

10

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3 - クロロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 1 - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N - メチルアゼチジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (5 - ブロモ - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - ((3 - (4, 8 - ジメチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - カルボニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (5, 8 - ジメチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ブロモピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ブロモピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - フェニルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン -

50

3-イル) エチニル) フェニル) - 2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アセトアミド、

(R) - N - (6 - (3 - ((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-2-d) アセトアミド、

(S) - 3 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 4-メチルフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(3R, 5R) - 3 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3R, 5S) - 3 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3S, S) - 3 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3S, 5R) - 3 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3R, 5R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3S, 5S) - 3 - ((3 - (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3S, 5R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3R, 5S) - 3 - ((3 - (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(R) - N - (6 - (3 - ((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-2-d) メタンシルホンアミド、

(R) - 3 - ((3 - (4-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 4-(トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3-ヒドロキシ-3 - ((3 - (4-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 1-メチルピロリジン-2-オン、

(1R, 4R, 5S) - 4 - ((3 - (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(1S, 4S, 5R) - 4 - ((3 - (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(1S, 4S, 5R) - 4 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

10

20

30

40

50

(1 R, 4 R, 5 S) - 4 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロペンチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(1 R, 4 R, 5 S) - 4 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (アミノメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - イソプロピルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2, 8 - ジメチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (メチル - d₃) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - フルオロピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (ジフルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (ジフルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(3 R, 4 S*) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(3 R, 4 R*) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(3 S, 4 S*) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

10

20

30

40

50

(3S, 4R*) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (イソプロピルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (シクロプロピルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (ジフルオロメトキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 4 - メチル - ピリミド [5, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - ピラゾール - 1 - イル - ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (シクロプロポキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - [1 - (ジフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] オキシ - ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (2, 2 - ジフルオロ - 5 - アザスピロ [2.3] ヘキサン - 5 - イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - エチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロブチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - フェニルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (チオフェン - 2 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (フラン - 2 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(3 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (アゼチジン - 2 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ビニルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - [3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

20

(1 R, 4 R, 5 S) - 4 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - オン、

(3 R, 5 R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0332】

式 (I) の化合物の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

30

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

50

- (S) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノプテリジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、
- (R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
- (R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - (((8 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 2 (1 H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - ((3 - (4 - エトキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - ((3 - (4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
- (R) - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、
- (S) - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、
- (R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
- 1 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル

10

20

30

40

50

〕エチニル〕シクロペンタノール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

4 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - メチル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((5 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(S) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 2 - [3 - [2 - (7 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [[b] ピリジン - 7 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチル - フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - イソブチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 8 - アミノ - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - モルホリノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

20

(S) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

30

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

40

(S) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ

50

－ 3－イン－ 2－オール、

(R)－ 7－ ((3－ (8－アミノピリド [3 , 4－ d] ピリミジン－ 2－イル) － 4－メチルフェニル) エチニル) － 6 , 7－ジヒドロ－ 5 H－シクロペンタ [b] ピリジン－ 7－オール、

(R)－ 3－ [2－ [3－ (8－アミノ－ 5－メチル－ピリド [3 , 4－ d] ピリミジン－ 2－イル) － 5－メチル－フェニル] エチニル] － 3－ヒドロキシ－ 1－メチル－ピロリジン－ 2－オン、

(R)－ 3－ [2－ [3－ (1－アミノ－ 7－イソキノリル) － 4－メチル－フェニル] エチニル] － 3－ヒドロキシ－ 1－ (2 , 2 , 2－トリフルオロエチル) ピロリジン－ 2－オン、

(R)－ 4－ [3－ (1－アミノ－ 7－イソキノリル) － 4－メチル－フェニル] － 2－ (5－メチル－ 1 , 3 , 4－オキサジアゾール－ 2－イル) ブタ－ 3－イン－ 2－オール、

(R)－ 4－ [3－ (1－アミノ－ 7－イソキノリル) － 4－メチル－フェニル] － 2－ (5－メチルイソオキサゾール－ 3－イル) ブタ－ 3－イン－ 2－オール、

(R)－ 7－ [2－ [3－ (1－アミノ－ 7－イソキノリル) － 4－メチル－フェニル] エチニル] － 5 , 6－ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン－ 7－オール、

(R)－ 7－ [2－ [3－ (1－アミノ－ 7－イソキノリル) － 4－メチル－フェニル] エチニル] － 5 , 6－ジヒドロピロロ [1 , 2－ a] イミダゾール－ 7－オール、

(R)－ 4－ (3－ (8－アミノピリド [3 , 4－ d] ピリミジン－ 2－イル) － 4－メチルフェニル) － 2－ (5－メチルイソオキサゾール－ 3－イル) ブタ－ 3－イン－ 2－オール、

(R)－ 3－ ((3－ (8－アミノ－ 4－メチルピリド [3 , 4－ d] ピリミジン－ 2－イル) フェニル) エチニル) － 3－ヒドロキシ－ 1－ (メチル－ d₃) ピロリジン－ 2－オン、

(R)－ 7－ ((3－ (8－アミノ－ 4－メチルピリド [3 , 4－ d] ピリミジン－ 2－イル) フェニル) エチニル) － 6 , 7－ジヒドロ－ 5 H－ピロロ [1 , 2－ a] イミダゾール－ 7－オール、

(R)－ 3－ ((3－ (8－アミノ－ 4－ (メチルアミノ) ピリド [3 , 4－ d] ピリミジン－ 2－イル) フェニル) エチニル) － 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

(R)－ 7－ [2－ [3－ (8－アミノ－ 5－メチル－ピリド [3 , 4－ d] ピリミジン－ 2－イル) フェニル] エチニル] － 5 , 6－ジヒドロピロロ [1 , 2－ a] イミダゾール－ 7－オール、

(R)－ 3－ [2－ [3－ (8－アミノ－ 5－メチル－ピリド [3 , 4－ d] ピリミジン－ 2－イル) フェニル] エチニル] － 3－ヒドロキシ－ 1－ (トリジュウテリオメチル) ピロリジン－ 2－オン、

(R)－ 4－ [3－ (8－アミノ－ 1 , 7－ナフチリジン－ 2－イル) フェニル] － 2－ (5－メチル－ 1 , 3 , 4－オキサジアゾール－ 2－イル) ブタ－ 3－イン－ 2－オール、

(R)－ 4－ [3－ (8－アミノ－ 1 , 7－ナフチリジン－ 2－イル) フェニル] － 2－ (5－メチルイソオキサゾール－ 3－イル) ブタ－ 3－イン－ 2－オール、

(R)－ 4－ [3－ (8－アミノ－ 1 , 7－ナフチリジン－ 2－イル) フェニル] － 2－チアゾール－ 2－イル－ブタ－ 3－イン－ 2－オール、

(R)－ 7－ [2－ [3－ (8－アミノ－ 1 , 7－ナフチリジン－ 2－イル) フェニル] エチニル] － 5 , 6－ジヒドロピロロ [1 , 2－ a] イミダゾール－ 7－オール、

(R)－ 3－ [2－ [3－ (8－アミノ－ 4－メチル－ピリド [3 , 4－ d] ピリミジン－ 2－イル) フェニル] エチニル] － 3－ヒドロキシ－ 1－ (2 , 2 , 2－トリフルオロエチル) ピロリジン－ 2－オン、

(R)－ 4－ (3－ (4－アミノピリド [3 , 2－ d] ピリミジン－ 6－イル) フェニル)

10

20

30

40

50

- ル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - プロモピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノフタラジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - イソプロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 8 - アミノ - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - ヨードピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - クロロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 2 - (3 - ((1H - ピラゾール - 5 - イル) エチニル) フェニル) - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン、
 (R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - プロモ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - フルオロ - キナゾリン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノチアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) フェ

10

20

30

40

50

ニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - クロロキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - カルボニトリル、

(R) - 3 - [2 - [3 - (5 - アミノ - 2, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - フェニルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - アミノ - 6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) キナゾリン - 8 - カルボニトリル、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - フェニル 8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - カルボキシレート、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - エチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - イソブチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 2 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 2 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチル - シクロペンタノン、

(S) - 2 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 2 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチル - シクロペンタノン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [1 - (2 - アミノエチル) ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ジメチルアミノメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジ

10

20

30

40

50

ン-6-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-4-(3-(8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル)-2-(チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-(3-(8-アミノ-4, 5-ジメチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-メトキシフェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-4-[4-[8-アミノ-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] ピリド [3, 4-d] ピリミジン-5-イル] ピラゾール-1-イル] ブタンニトリル、

(R)-3-(3-(4-アミノチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(7-アミノオキサゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-8-イル) フェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-7-(3-(8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(1-ペリジルメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-7-[2-[3-(4-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル]-5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-2-メチル-プテリジン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d)-4-メチルフェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-5-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(5-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-5-メチルフェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル) エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-7-(3-(8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 , 6 - ジメチルピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

20

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

ラセミ - 8 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

30

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル - 6 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] インダゾール - 1 - カルボキシレート、

40

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (フルオロメチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ジメチルアミノメチル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピリド [3 , 2 - d]

50

ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- (3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-2-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-2- (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d]] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

10

(R) -3- ((3- (8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メトキシフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-2, 7-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-2H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -4- (3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2- (4-メチルチアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

20

(S) -4- (3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2- (4-メチルチアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) -3- [2- [3- (7-アミノ-5-メチル-チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -7- [2- [3- (7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R) -7- [2- [3- (7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -5, 6-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

30

1- [2- [3- (7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチル-フェニル] エチニル] シクロペンタノール、

(S) -3- ((3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

40

(R) -3- ((3- (4-アミノ-7-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -4- [3- (4-アミノ-2-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] -2- (2-ピリジル) ブタ-3-イン-2-オール、

(S) -4- [3- (4-アミノ-2-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] -2- (2-ピリジル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) -4- (3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2- (4- (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(S) -4- (3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-

50

イル) フェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
1 - アリル - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、

ラセミ - 1 - アリル - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

ラセミ - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (2, 4 - ジアミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (メトキシメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (フルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d₃) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 4 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - エチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - ヒドロキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 4 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 6 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

((R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - c] アゼピン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (エチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ((3 - (4 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ((3 - (4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) イソキノリン - 7 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン-1-イル) キノリン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (シクロブチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アセトアミド、

10

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3-フルオロアゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 2 - ((6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) アセトニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 1 - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-カルボニトリル、

20

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3-クロロアゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ-1-メチル-3 - ((3 - (4 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

30

(R) - 1 - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) - N - メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

(R) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン-1-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン-1-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (5 - ブロモ-8-メチル-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

40

(R) - 3 - ((3 - (4, 8-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) - 8-メチル-1, 7-ナフチリジン-5-カルボニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (5, 8-ジメチル-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6

50

－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R) －3－((3－(4－アミノ－8－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(S) －3－((3－(4－アミノ－8－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R) －3－ヒドロキシ－1－メチル－3－((3－(4－フェニルピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) エチニル) ピロリジン－2－オン、

(R) －N－(6－(3－((3－ヒドロキシ－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル) エチニル) フェニル) －2－メチルピリド [3, 2－d] ピリミジン－4－イル) アセトアミド、

(R) －N－(6－(3－((3－ヒドロキシ－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－4－イル－2－d) アセトアミド、

(S) －3－((3－(4－アミノピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) －4－メチルフェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(3R, 5R) －3－((3－(4－アミノピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル－2－d) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1, 5－ジメチルピロリジン－2－オン、

(3R, 5S) －3－((3－(4－アミノピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル－2－d) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1, 5－ジメチルピロリジン－2－オン、

(3S, 5S) －3－((3－(4－アミノピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル－2－d) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1, 5－ジメチルピロリジン－2－オン、

(3S, 5R) －3－((3－(4－アミノピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル－2－d) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1, 5－ジメチルピロリジン－2－オン、

(3R, 5R) －3－((3－(4－アミノ－2－メチルピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1, 5－ジメチルピロリジン－2－オン、

(3S, 5S) －3－((3－(4－アミノ－2－メチルピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1, 5－ジメチルピロリジン－2－オン、

(3S, 5R) －3－((3－(4－アミノ－2－メチルピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1, 5－ジメチルピロリジン－2－オン、

(3R, 5S) －3－((3－(4－アミノ－2－メチルピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1, 5－ジメチルピロリジン－2－オン、

(R) －N－(6－(3－((3－ヒドロキシ－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－4－イル－2－d) メタンスルホンアミド、

(R) －3－((3－(4－シクロプロピルピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R) －3－((3－(4－アミノピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) －4－(トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R) －3－ヒドロキシ－3－((3－(4－イソプロピルピリド [[3, 2－d] ピ

10

20

30

40

50

リミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -1-メチルピロリジン-2-オン、

(1R, 4R, 5S) -4-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(1S, 4S, 5R) -4-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(1S, 4S, 5R) -4-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(1R, 4R, 5S) -4-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-シクロペンチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(R) -6-((3-(4-アミノ-8-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-カルボニトリル、

(R) -3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(8-メチル-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(1R, 4R, 5S) -4-((3-(4-アミノ-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-(アミノメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-(トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d]) ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-2, 8-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-(メチル-d₃) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-(ピペリジン-4-イル) ピリド [3, 2-d]) ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-2-フルオロピリド [3, 2-d]) ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-(ジフルオロメチル) ピリド [3, 2-d]) ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) -3-((3-(4-アミノ-8-(ジフルオロメチル) ピリド [3, 2-d]) ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン

10

20

30

40

50

－２－オン、

(３Ｒ，４Ｓ＊)－３－((３－(４－アミノ－２－メチルピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル)フェニル)エチニル)－３－ヒドロキシ－１，４－ジメチルピロリジン－２－オン、

(３Ｒ，４Ｒ＊)－３－((３－(４－アミノ－２－メチルピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル)フェニル)エチニル)－３－ヒドロキシ－１，４－ジメチルピロリジン－２－オン、

(３Ｓ，４Ｓ＊)－３－((３－(４－アミノ－２－メチルピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル)フェニル)エチニル)－３－ヒドロキシ－１，４－ジメチルピロリジン－２－オン、

(３Ｓ，４Ｒ＊)－３－((３－(４－アミノ－２－メチルピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル)フェニル)エチニル)－３－ヒドロキシ－１，４－ジメチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－[４－アミノ－８－(ジメチルアミノ)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－[４－アミノ－８－(メチルアミノ)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－[４－アミノ－８－(イソプロピルアミノ)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－[４－アミノ－８－(シクロプロピルアミノ)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－[４－アミノ－８－(ジフルオロメトキシ)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－[４－アミノ－８－(３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－(８－アミノ－４－メチルピリミド[５，４－ｄ]ピリミジン－２－イル)－４－メチルフェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－((３－(４－アミノ－８－シクロプロピルピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル)フェニル)エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－(４－アミノ－８－ピラゾール－１－イル)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－[４－アミノ－８－(シクロプロポキシ)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－[４－アミノ－８－[１－(ジフルオロメチル)ピラゾール－４－イル]オキシピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－[４－アミノ－８－(３，３，３－トリフルオロプロポキシ)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]エチニル]－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(Ｒ)－３－[２－[３－[４－アミノ－８－(２，２－ジフルオロ－５－アザスピロ

10

20

30

40

50

[2, 3] ヘキサン-5-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-エチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-シクロブチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-フェニルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

10

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-(チオフェン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-(フラン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(3R) -3-((3-(4-アミノ-8-(アゼチジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-ビニルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

20

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-[3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(アゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0333】

式(I)の化合物の例示的な実施形態は、化合物

30

(R) -3-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(S) -3-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) -3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

40

(R) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -

50

4-メチルフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (S) - 3 - ((3 - (7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -
 4-メチルフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェ
 ニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (4-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-6-イル
) フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (8-アミノ-6-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-
 2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (4-アミノプテリジン-6-イル) フェニル] エチニル] 10
 - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (4-アミノキナゾリン-6-イル) フェニル] エチニル]
 - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 7 - [2 - [3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)
 フェニル] エチニル] - 5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オー
 ル、
 (R) - 4 - [3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニ
 ル] - 2 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-
 2-オール、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (8-アミノ-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル
] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、 20
 (R) - 3 - (((8-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2 (1H)
) -イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (3-アミノ-1-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジ
 ン-5-イル) フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-
 オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (3-アミノ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5
 -イル) フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3-ヒドロキシ-1-メチル-3 - ((3 - (4-メチルピリド [3, 2-d
] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、 30
 (R) - 3 - ((3 - (4-エトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フ
 ェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4- (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6
 -イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4- (アゼチジン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジ
 ン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オ
 ン、
 (R) - 3-ヒドロキシ-1-メチル-3 - ((3 - (4- (メチルアミノ) ピリド [3,
 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6
 -イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、 40
 (R) - 3 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-
 d) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチ
 ルピロリジン-2-オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0334】

式(I)の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - [2 - [3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)
 フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) 50

フェニル] エチニル] - 5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - (((8 - アミノ - 3, 4-ジヒドロ - 2, 7-ナフチリジン - 2 (1H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - メチルピリド [3, 2-d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0335】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - メチルピリド [3, 2-d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0336】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) -

4-メチルフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0337】

式(I)の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール、

10

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0338】

式(I)の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び

20

これらの薬学的に許容される塩である。

【0339】

式(I)の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0340】

式(I)の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び
これらの薬学的に許容される塩である。

30

【0341】

式(I)の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(S)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0342】

式(I)の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R)-3-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び
これらの薬学的に許容される塩である。

40

【0343】

式(I)の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R)-3-((3-(4-(ジメチルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び
これらの薬学的に許容される塩である。

【0344】

50

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0345】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び
これらの薬学的に許容される塩である。

10

【0346】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 2 (1H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0347】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - メチルピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、及び

20

これらの薬学的に許容される塩である。

【0348】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0349】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(3R, 5R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

30

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - エチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - エチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - エチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

50

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - クロロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロペンチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロプロピルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (メチル - d₃) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0350】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - クロロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (メチル - d₃) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【0351】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

50

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (メチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d]
ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジ
ン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
- イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン -
2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 -
d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - クロロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2
- イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

及びその薬学的に許容される塩である。

【 0 3 5 2 】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (メチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d]
ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジ
ン - 2 - オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【 0 3 5 3 】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
- イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び
それらの薬学的に許容される塩である。

【 0 3 5 4 】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 -
d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び

それらの薬学的に許容される塩である

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - クロロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2
- イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び
それらの薬学的に許容される塩である。

【 0 3 5 5 】

式 (I) の化合物の追加の例示的な実施形態は、化合物

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (メチル - d₃) ピリド [3 , 2 - d] ピリ
ミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2
- オン、及び

これらの薬学的に許容される塩である。

【 0 3 5 6 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、N I K 活性によって媒介される疾患、障害、若し
くは医学的状态に罹患しているか、又はそれと診断された対象を治療する方法であり、そ
のような治療を必要とする対象に、上記の化合物の少なくとも1つの有効量を投与するこ
とを含む。

【 0 3 5 7 】

本発明の追加の例示的な実施形態は、N I K 活性によって媒介される疾患、障害、若し
くは医学的状态に罹患しているか、又はそれと診断された対象を治療する方法であって、
そのような治療を必要とする対象に、上記での化合物の少なくとも1つの有効量を投与す
ることを含み、ここで、疾患、障害、又は病状は、がん、炎症性障害、自己免疫障害、免
疫皮膚障害、及び代謝障害のうちの少なくとも1つである。

【 0 3 5 8 】

10

20

30

40

50

本発明の追加の例示的な実施形態は、N I K 活性によって媒介される疾患、障害、若しくは医学的状态に罹患しているか、又はそれと診断された対象を治療する方法であり、そのような治療を必要とする対象に、上記の化合物の少なくとも1つの有効量を投与することを含み、ここで、疾患、障害又は医学的状态が、S L E、R A、G v H D、移植拒絶、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、掌蹠膿疱症、化膿性汗腺炎、肥満及び糖尿病のうちの少なくとも1つである。

【0359】

本発明の更なる実施形態は、有効量の、上記化合物又はこれらの薬学的に許容される塩のうちの少なくとも1つをそれぞれ含む医薬組成物である。

【0360】

本発明の化合物は、その薬学的に許容される塩を含めて、単独でも組み合わせても、本発明の方法におけるN I K 阻害剤として有用である（総称して「活性薬剤」（複数可））。N I K 活性を調節するそのような方法は、N I K を有効量の本発明の少なくとも1つの活性剤に曝すことを含む。

【0361】

いくつかの実施形態では、N I K 阻害剤は、本明細書に記載されているような、N I K 活性を通して媒介される疾患、障害、若しくは医学的状态と診断されたか、又はそれに罹患している対象に使用される。症状又は病状は、「疾患、障害、又は医学的状态」の範囲内に包含されることを意図する。

【0362】

したがって、本発明は、N I K を通して媒介される疾患、障害、若しくは医学的状态と診断されたか、又はそれに罹患している患者を治療するために、本明細書において記載された活性薬剤を用いる方法に関する。本明細書で用いられる「治療する」又は「治療」という用語は、N I K の調節を通じて治療的又は予防的利益に影響を及ぼす目的で、本発明の活性薬剤又は組成物を患者に投与することを意味することを意図している。治療は、N I K 活性の調節を通して媒介される疾患、障害、若しくは状態、又はそのような疾患、障害、又は状態の1つ若しくは2つ以上の症状を逆転すること、改善すること、緩和すること、進行を阻止すること、重症度を軽減すること、又は予防することを含む。「対象」という用語は、かかる治療を必要としている哺乳動物患者、例えばヒトを指す。「阻害剤」（複数可）という用語とは、N I K 発現又は活性を低下させる、予防する、不活性化する、鈍化させる、又は下方制御する化合物を意味する。

【0363】

標的の阻害に言及する場合、「有効量」とは、N I K の活性を阻害的に影響するのに十分な量を意味する。

【0364】

本発明に従った治療方法において、そのような疾患、障害、又は医学的状态を罹患している、又はそれを有すると診断された対象に、本発明に従った有効量の少なくとも1種の活性薬剤を投与する。「有効量」とは、指定された疾患、障害、又は医学的状态に対するそのような治療を必要とする患者において、所望の治療的又は予防的効果を概ねもたらすのに十分な量又は十分な用量を意味する。70kgのヒトでは、好適な用量の例示的範囲は、単回用量単位又は複数用量単位で、約1～1000mg／日である。

【0365】

患者の疾患、障害、又は状態の改善が生じたら、予防的治療又は維持的治療のために、用量を調節してよい。例えば、投薬量若しくは投与頻度、又はこれらの両方を、症状の関数として、所望される治療又は予防効果が維持されるレベルまで低減してもよい。当然のことながら、症状が適切なレベルまで緩和された場合は、治療を停止してもよい。しかしながら、症状が再発した場合、患者は、長期的な断続的治療を必要とすることがある。

【0366】

本発明の医薬組成物は本発明による少なくとも1種の活性薬剤を有効量で含む。

【0367】

10

20

30

40

50

医薬組成物で一般に使用される薬学的に許容される賦形剤は、薬理的組成物に添加される、又は別の場合においてビヒクル、担体、又は希釈剤として使用され、薬剤の投与を容易にし、薬剤と適合性のある、無毒性で生物学的に許容される、及び別の場合において、対象の投与に生物学的に好適な物質、例えば、不活性物質である。そのような賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖類及び様々な種類のデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0368】

1つ又は2つ以上の用量単位の活性薬剤を含有する医薬組成物の送達形態は、薬学的に許容される賦形剤及び当業者に既知であるか又は利用可能になっている調合技法を使用し、調製することができる。本組成物は、本発明の方法において、好適な送達経路、例えば、経口、非経口、直腸内、局所、若しくは眼経路によって、又は吸入によって投与されてもよい。

10

【0369】

調製物は、錠剤、カプセル剤、サッシュ剤、糖衣錠、粉剤、顆粒剤、トローチ剤、再構成用粉剤、液体調製物、又は座薬の形態であってもよい。組成物は、複数の投与経路のうちのいずれか1つ、例えば静脈内注射、皮下注射、局所投与、又は経口投与のために調合することができる。

【0370】

経口投与の場合、本発明の活性薬剤を錠剤、カプセル、若しくはビーズの形態で、又は溶液、エマルジョン、若しくは懸濁液として、提供することができる。本発明の経口組成物を調製するために、活性薬剤は、例えば、70kgのヒトの場合、例示的な範囲として、単回又は複数回の投与単位で、約1~1000mg/日の投与量になるように配合することができる。

20

【0371】

経口錠剤に本有効成分（複数可）を含有させてもよく、それらを適合し得る薬学的に許容される賦形剤、例えば希釈剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、甘味剤、香味剤、着色剤及び防腐剤などと混合してもよい。好適な不活性充填剤としては、炭酸ナトリウム及び炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム及びリン酸カルシウム、ラクトース、デンプン、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。口腔用液体賦形剤の例示的实施例としては、エタノール、グリセロール、水などが挙げられる。デンプン、ポリビニルピロリドン（PVP）、グリコール酸ナトリウムデンプン、微結晶性セルロース、及びアルギン酸は、崩壊剤の例である。結合剤としては、デンプン及びゼラチンを挙げるができる。潤滑剤は、存在する場合、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってもよい。必要に応じて、錠剤をモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの物質でコーティングして、消化管内での吸収を遅延させてもよく、又は腸溶コーティングでコーティングしてもよい。使用可能な追加のコーティングとしては、時間、pH、又は細菌含量の関数として、化合物又は活性薬剤を放出するように設計されたコーティングを挙げてよい。

30

【0372】

経口投与用カプセルとしては、ハード及びソフトゼラチン、又は（ヒドロキシプロピル）メチルセルロースカプセルが挙げられる。ハードゼラチン製カプセルの調製では、有効成分（複数可）を固体状、半固体状又は液状の希釈剤と混合してもよい。ソフトゼラチンカプセルは、活性成分を、落花生油又はオリーブ油などの油、液状パラフィン、短鎖脂肪酸のモノ及びジグリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400、又はプロピレングリコールと混合することで調製することができる。経口投与用の液体は、懸濁液、溶液、乳剤、又はシロップ剤の形態であってもよく、あるいは使用前に水若しくは他の好適なビヒクルで再構成するために、凍結乾燥させてもよく、又は乾燥製品として提示してもよい。かかる液体組成物は、任意に、医薬的に許容される賦形剤、例えば、懸濁化剤（例えば、ソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど）；

40

50

非水性ビヒクル、例えば、油（例えば、アーモンド油又は分留ヤシ油）、プロピレングリコール、エチルアルコール又は水；保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはp-ヒドロキシ安息香酸プロピル、又はソルビン酸）；レシチンなどの湿潤剤；及び必要に応じて着香剤又は着色剤を含有していてもよい。

【0373】

また、本発明の活性薬剤は、非経口経路によって投与されてもよい。例えば、組成物を直腸投与の目的で座薬、浣腸、又は泡として処方してもよい。静脈内、筋肉内、腹腔内又は皮下経路を包含する非経口用途の場合、本発明の薬剤を、適切なpH及び等張性になるように緩衝剤を入れておいた無菌の水溶液若しくは懸濁液として、又は非経口的に許容される油として提供してもよい。好適な水性ビヒクルとしては、リンガー液及び等張性塩化ナトリウムが挙げられる。かかる形態は、アンプル又は使い捨て注射デバイスのような単位投与量形態、適切な投与量を取り出すことが可能なバイアル瓶などの複数投与量形態、又は注射可能製剤を調製するために使用可能な固形形態若しくは予濃縮形態で提示されてもよい。具体的な輸液投薬量は、医薬担体と混ざり合っている薬剤が数分から数日の範囲の期間にわたって約1～1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲で輸液される量である。

【0374】

局所投与の場合、薬剤は、医薬担体と混合してもよい。本発明の薬剤を投与する別の様式では、経皮送達を行う目的でパッチ製剤を利用してもよい。

【0375】

本発明の方法では別法として、鼻又は口経路を介し、例えばスプレー製剤（適切な担体も含有させておいたもの）などとして、活性薬剤を吸入により投与してもよい。

【0376】

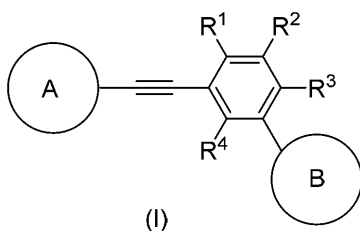
本発明の実施形態は、過剰な炎症反応を予防及び／又は制御することを想定したNIK阻害物質を提供する。

【0377】

本発明の方法において有用な例示的な化合物は、当該化合物を調製するための例示的な合成スキーム（「スキーム」）及び特定の実施例を参照することによって以下に記載される。

【0378】

【化237】



【0379】

限定としてではないが、例示として、式（I）の化合物は、スキーム1～2によって与えられる以下の一般的な調製手順に従って調製される。本明細書における様々な化合物を得るために、最終的に所望される置換基を、適宜保護して又は保護せずに反応スキームを通して保持させて所望の生成物が得られるように、出発物質を好適に選択できることを当業者は理解するであろう。代替的には、最終的に所望の置換基の代わりに、反応スキームを経て、必要に応じて目的の置換基で置換された適切な基を使用することもできる。別途記載のない限り、変数は式（I）を参照してスキーム1～2で定義したとおりである。

【0380】

10

20

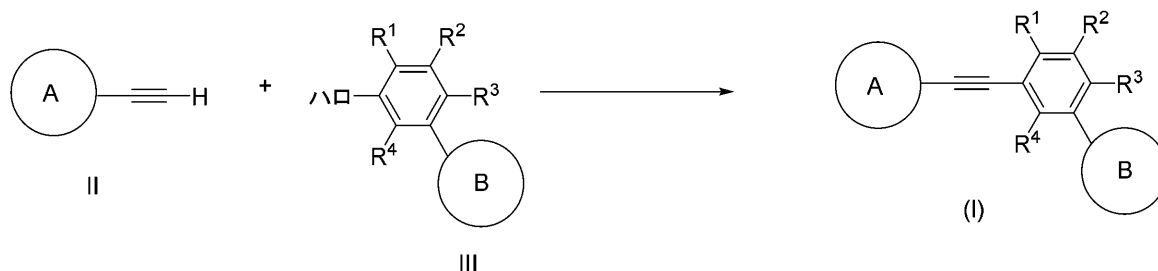
30

40

50

【化 2 3 8】

スキーム 1



10

【0 3 8 1】

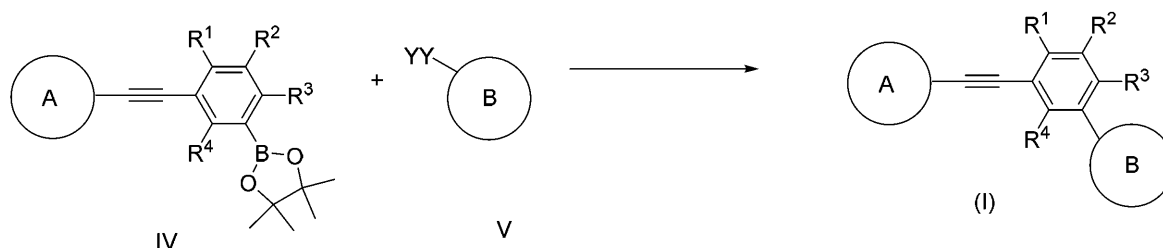
スキーム 1 に示されるように、化合物 I I と化合物 I I I とのクロスカップリング反応は、式 (I) の化合物を提供する。Pd (PPh₃)₂Cl₂ 又は (PdCl₂ [P(cy)₃]₂) などの好適なパラジウム触媒を用いた化合物 I I I への化合物 I I の添加、ジイソプロピルエチルアミン、TEA、又はそれらの混合物などの塩基、THF、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、DMF 又はそれらの混合物などの溶媒中の Cu I などの銅触媒。マイクロ波又は従来の加熱を用いて、約 40 °C ~ 100 °C の温度で、約 2 ~ 4 時間の期間、式 (I) の化合物を提供する。

【0 3 8 2】

20

【化 2 3 9】

スキーム 2



30

【0 3 8 3】

式 (I) の化合物もまた、化合物 I V 及び V を使用して代替的なクロスカップリング反応によって調製される。化合物 V 中の置換基 Y Y は、クロロ、ブロモ、ヨード、又は -SCH₃ である。これらの反応において、化合物 I V 及び V は、パラジウム (I I) ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロリド (Pd (PPh₃)₂Cl₂)、XPhos-Pd-G 2 プレ触媒 (クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I))、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (PdCl₂ (dppf))、PdP (Ph₃)₄、PdCl₂ (dtbpf)₂ 又はメシレート [(ジ (1-アダマンチル) -n-ブチルホスフィン) -2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I)、[(ジ (1-アダマンチル) -ブチルホスフィン) -2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I) メタン

スルホネートなどの好適なパラジウム触媒、Cs₂CO₃、K₃PO₄、NaHCO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃ 又はそれらの混合物などの塩基と、H₂O、1, 4-ジオキサン、エタノール、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン又はそれらの混合物などの溶媒中、約 40 °C ~ 100 °C の範囲の温度で約 2 ~ 16 時間の期間、マイクロ波又は従来の加熱を用いて組み合わされる。

40

【0 3 8 4】

式 (I V) 又は式 (V) の化合物に保護基が存在する場合、当業者に既知の条件を用いて最終の脱保護のステップを追加して、式 (I) の化合物を得る。例えば、ジメトキシベ

50

ンジル基がアニリノ基を保護するために使用される場合、DDQ又は硝酸アンモニウムなどの試薬を使用して、DCM、水、又はそれらの混合物などの溶媒中で除去することができる。保護基がフェニルスルホンアミドである場合、LiOH、NaOH、KOHなどの塩基を、水及び／又はMeOHと組み合わせて、THF、1,4-ジオキサンなどの好適な溶媒中で使用することができる。

【0385】

以下の特定の実施例は、本発明の範囲内の実施形態を更に説明するために提供される。

【0386】

以下の実施例に記述する化合物及び対応する分析データを得る際、別途示されない限り、以下の実験及び分析プロトコルに従った。

【0387】

本明細書において別途記載のない限り、反応溶液はN₂(g)又はAr(g)雰囲気下において、室温で撹拌された。溶液を「濃縮乾固」した場合は、減圧下でロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、溶液を乾燥させた場合は、通常MgSO₄又はNa₂SO₄などの乾燥剤上で乾燥させた。順相フラッシュカラムクロマトグラフィ(FFC)は、別途示されない限り、溶離液として酢酸エチル(EtOAc)／ヘキサン、CH₂Cl₂／MeOH又はCH₂Cl₂／MeOH中10%2N NH₃を用いてRediSep(登録商標)などのプレパッケージのシリカゲル上で実施された。

【0388】

薄層クロマトグラフィは、Merckシリカゲル60 F₂₅₄の、2.5cm×7.5cmの250µmコーティング済み又は5.0cm×10.0cmの250µmコーティング済みシリカゲルプレートを使用して実施された。分取薄層クロマトグラフィは、EM Scienceシリカゲル60 F₂₅₄の、20cm×20cmの0.5mmコーティング済みプレートで、濃縮ゾーンが20cm×4cmのものを使用して実施された。マイクロ波反応は、特定の温度で、CEM Discover(登録商標)、a Biotage Initiator(商標)又はOptimizer(商標)マイクロ波などの、マイクロ波反応器内で行った。質量分析は、別途示されない限り、Agilentシリーズ1100MSDでエレクトロスプレーイオン化(ESI)を用い、ポジティブモードで得た。計算された質量は、正確な質量に対応する。NMRスペクトルは、BrukerモデルDPX400(400MHz)、DPX500(500MHz)、DRX600(600MHz)スペクトロメーターのいずれかで取得された。以下に示す¹H NMRデータのフォーマットは、テトラメチルシランを基準物質とした低磁場のケミカルシフト(ppm)(多重度、結合定数J(Hz)、積分値)である。

【0389】

トリフルオロ酢酸塩は、分取逆相HPLCにより、反応粗生成物の精製によって得られ、これによる最終生成物は、モノ、ジ、又はトリフルオロ酢酸塩のいずれかとして分離された。

【0390】

式(I)の化合物のトリフルオロ酢酸塩又は塩酸塩は、そのような塩のいずれかを飽和重炭酸ナトリウム相と酢酸エチル又はジクロロメタンなどの好適な有機溶媒との間に分配することによってそれぞれの遊離塩基に変換される。分配後、有機層を分離し、水層を好適な有機溶媒で2回抽出する。最終的に遊離塩基を得るために、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、濃縮乾固させて、以下に提供される実施例のいくつかを、トリフルオロ酢酸塩又は塩酸塩などの対応する塩の調製で対応する説明を終了させながら、遊離塩基を指す。このような実施例の遊離塩基は、上記の分配及び乾燥プロセスに従って、当業者に知られている方法で得られることが理解される。

【0391】

収率を百分率として与える場合にはいつでも、かかる収率は、特定の化学量論的条件下で得ることが可能な同一の実体の最大量に対する、収率が与えられる当該実体の質量を指す。パーセントとして示す試薬濃度は、別途指定のない限り、質量比を指す。明示的に示

10

20

30

40

50

されているか否かにかかわらず、以下の実施例で与えられる収率は、そのような収率が与えられる化合物の乾燥形態に関して計算される。

【0392】

化合物名は、ChemDraw Ultra 17.1 (CambridgeSoft Corp.、Cambridge、MA) 又はOEMetaChem V1.4.0.4 (Open Eye) を用いて生成した。

【0393】

本明細書で使用される略語及び頭字語は以下のとおりである。

【0394】

【表1-1】

表1. 定義される略称及び頭字語

Ac	アシル又はアセチル
ACN又はMeCN	アセトニトリル
AcOH又はHOAc	酢酸
i-BCF	イソブチルクロロホルメート
BINAP	2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル
br	幅広線
Bu	ブチル
(Boc) ₂ O	ジ-tert-ブチルジカーボネート
n-BuOH	n-ブタノール
t-BuOK	カリウムtert-ブトキシド
t-BuONO	tert-ブチルヒドロペルオキシド
CD ₃ MgI	メチル-d ₃ -ヨウ化マグネシウム
CH(OEt) ₃	オルトギ酸トリエチル
(CF ₃ COO) ₂ IPh	[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン
Cu(OAc) ₂	酢酸銅(II)
d	二重線
DABCO	1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DDQ	2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン
DEA	ジエチルアミン
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム
DIEA又はDIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	ジメトキシエタン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMF-DMA	N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール
DMSO	ジメチルスルホキシド
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
Et ₂ NH	ジエチルアミン
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
EtONa	ナトリウムエトキシド
FCC	フラッシュカラムクロマトグラフィ
h	時間(複数可)
HEX	ヘキサン
HPLC	高圧液体クロマトグラフィ
Hz	ヘルツ
ICI	一塩化ヨウ素
IPA	イソプロパノール
KOAc	酢酸カリウム
LDA	リチウムジイソプロピルアミド

【0395】

【表1-2】

(表1の続き)

LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
mmol	ミリモル
m/z	質量対電荷比
M+	親分子イオン
Me	メチル
MeI	ヨウ化メチル
Me ₂ SO ₄	硫酸ジメチル
min	分(複数可)
MS	質量分析
MTBE	tert-ブチルメチルエーテル
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
NMR	核磁気共鳴
nt	試験せず
PdCl ₂ (Cy*Phine) ₂	ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)
Pd(dppf)Cl ₂ 又はPdCl ₂ (dppf)	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd(dtbpf)Cl ₂	[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)
PhI(OAc) ₂	(ジアセトキシヨード)ベンゼン
PhSiH ₃	フェニルシラン
i-PrMgCl	イソプロピルマグネシウムクロリド
Pt/C	炭素上の白金
PTFE	ポリテトラフルオロエチレン
rt	室温
SFC	超臨界流体クロマトグラフィ
TBAI	ヨウ化テトラブチルアンモニウム
TEA又はEt ₃ N	トリエチルアミン
TEMPO	(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシル
TFA	トリフルオロ酢酸
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィ
TMEDA	N, N, N, N-テトラメチルエチレンジアミン
TMSBr	ブロモトリメチルシラン
TsOH, H ₂ O	p-トルエンスルホン酸一水和物
v/v	体積対体積比

10

20

30

40

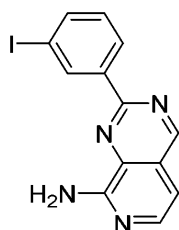
【0396】

中間体1: 2-(3-ヨードフェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン。

【0397】

50

【化 2 4 0】



【0 3 9 8】

ステップA：3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸。オーバーヘッド攪拌器を装備した5 L丸底フラスコに、3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸メチル（240 g、1.29 mmol）、MeOH（1.44 L）、及び水（0.48 L）を加えた。得られた溶液に、水（1.20 L）中のNaOH（139 g、3.47 mmol）を加え、混合物を25～30℃で攪拌した。2時間後、混合物を水（0.72 L）で希釈し、濃塩酸（290 mL、12 M）で中和した。得られた混合物を30分間攪拌した。濾過により固体を分離し、水（240 mL×2）で洗浄し、50～55℃で真空乾燥して、3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸（224 g、100%）をオフホワイトの固体として得た。MS（ESI）：C₇H₇ClN₂O₂の質量計算値、186.0；m/z、実測値187.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 13.66（br s，1H），7.62（d，J=4.0 Hz，1H），7.59（d，J=4.0 Hz，1H），6.84（br s，2H）。

【0 3 9 9】

ステップB：3-アミノ-2-クロロイソニコチンアミド。オーバーヘッド攪拌器を装備した3 L丸底フラスコに、3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸（210 g、1.22 mol）、アセトニトリル（2.10 L）、及びカルボニルジイミダゾール（236 g、1.46 mol）を加えた。得られた混合物を20～30℃で1時間攪拌した後、冷却した20重量%アンモニア水（2.56 L）に注いだ。得られた混合物を30分間攪拌した後、濾過により固体を分離し、水（0.42 L×2）で洗浄し、50～55℃で真空乾燥して、3-アミノ-2-クロロイソニコチンアミド（142 g、68.1%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₆H₆ClN₃Oの質量計算値、171.0；m/z 実測値、172.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.18（br s，1H），7.67（br s，1H），7.61（d，J=4.0 Hz，1H），7.50（d，J=4.0 Hz，1H），6.76（br s，2H）。

【0 4 0 0】

ステップC：4-（アミノメチル）-2-クロロピリジン-3-アミン塩酸塩。オーバーヘッド攪拌器を備えた2 Lの丸底フラスコに、3-アミノ-2-クロロイソニコチンアミド（24.3 g、142 mmol）とTHF（100 mL）を加えた。フラスコを窒素でパージし、40～45℃に加熱した。内部温度を40～45℃に保ちながら、BH₃のTHF溶液（1.00 L、1 M）を1時間かけて滴下して加えた。得られた混合物を1時間攪拌し続け、続いてMeOH（95.3 g、2.98 mol）でクエンチした。その後、反応物を冷却し、EtOH中の30重量%HCl溶液（31.3 g、284 mmol）を加え、1時間攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた固体をTHF（48 mL×2）で洗浄した後、50～55℃で真空乾燥して、4-（アミノメチル）-2-クロロピリジン-3-アミン塩酸塩（26.5 g、81%）を黄色の固体として得て、次の合成ステップにそのまま使用した。

【0 4 0 1】

ステップD：8-クロロ-2-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，4-d]ピリミジン。250 mLの丸底フラスコに、3-ヨードベンズアルデヒド（18.1 g、115 mmol）、PhI（OAc）₂（62.9 g、195 mmol）、DCM（150 mL）、及び4-（アミノメチル）-2-クロロピリジン-3-アミン塩酸塩（15.0 g、6

5 mmol) を 25℃ で加えた。2 時間後、得られた混合物を濃縮乾固し、残渣を FCC で精製して、8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン (9.0 g、38%) を得た。MS (ESI): $C_{13}H_7ClIN_3$ の質量計算値、366.9; m/z 実測値、367.9 $[M+H]^+$ 。

【0402】

ステップ E: 2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン。2 L の高圧反応器に 8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン (43.0 g、0.12 mol) 及び NH_3 溶液 (645 mL、IPA 中 2 M) を加えた。反応器を密閉し、125-130℃ で 16 時間加熱した。得られた混合物を冷却し、100 mL まで濃縮し、水 (430 mL) で希釈し、20-25℃ で 2 時間撹拌した。生成物を濾過により分離し、乾燥させて、2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン (35 g、84%) を淡い固体として得た。MS (ESI): $C_{13}H_9BrN_4$ の質量計算値、348.0; m/z 実測値、349.0 $[M+H]^+$ 。

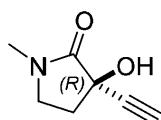
10

【0403】

中間体 2: (R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【0404】

【化 241】



20

【0405】

ステップ A: tert-ブチル 3-(メチルアミノ)プロパノエート。オーバーヘッド撹拌器を備えた 2 L 丸底フラスコに、メチルアミン (500 mL、3.48 mol、EtOH 中 30 重量%) 及び EtOH (500 mL) を加えた後、20-25℃ で 3 時間かけて tert-ブチルアクリレート (100 g、0.78 mol) を滴下した。得られた混合物を室温で 3 時間撹拌した後、濃縮乾固して、tert-ブチル 3-(メチルアミノ)プロパノエート (124 g) を無色の油として得た。MS (ESI): $C_8H_{17}NO_2$ の質量計算値、159.1; m/z 実測値、160.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.79 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

30

【0406】

ステップ B: tert-ブチル 4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボキシレート。オーバーヘッド撹拌器を備えた 50 L のガラスライニングリアクターに、tert-ブチル 3-(メチルアミノ)プロパノエート (900 g、5.65 mol)、シュウ酸ジエチル (827 g、5.65 mol) 及び THF (18 L) を加えた。得られた混合物を 50-55℃ に温めた後 t-BuOK (633 g、5.65 mol) をバッチ式に加えた。1 時間撹拌した後、混合物を 20℃ に冷却し、濃縮乾固し、水 (5.00 L) を加えて、懸濁液が形成された。塩酸水溶液で pH を 1-2 に調整し、得られた混合物を 20-25℃ で 1 時間撹拌した後、濾過と乾燥を行い、tert-ブチル 4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボキシレート (940 g、78%) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

40

【0407】

ステップ C: 4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸。オーバーヘッド撹拌器を備えた 5 L 丸底フラスコに、tert-ブチル 4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボキシレート (500 g、2.34 mol) 及び TFA (2.00 L) を加え

50

た。得られた混合物を20-25℃で3時間攪拌した後、濃縮乾固させた。残渣にアセトニトリル(1.50L)を加え、20-25℃で1時間攪拌した。生成物を濾過により分離し、乾燥させて、4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸(357g、97%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 4.04-3.98(m, 2H), 3.08(s, 3H)。

【0408】

ステップD: 1-メチルピロリジン-2,3-ジオン。オーバーヘッド攪拌器を備えた20Lの丸底フラスコに、4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸(1000g、6.360mol)及びTHF(15L)を加えた。得られた混合物を65℃まで加熱した。4時間後、混合物を濃縮乾固させ、1-メチルピロリジン-2,3-ジオン(712g、99%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.70(t, J=5.7Hz, 2H), 3.13(s, 3H), 2.72(t, J=5.7Hz, 2H)。

【0409】

ステップE: (rac)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。オーバーヘッド攪拌器を備えた10Lの丸底フラスコに、エチニルマグネシウムブロミド(3.50L、THF中0.5M)を加えた。フラスコ内を窒素でパージし、-10℃に冷却した後、1-メチルピロリジン-2,3-ジオン(120g、1.06mol)を20分かけて添加した。結果として得られた混合物を20-25℃に温め、16時間攪拌した。NH₄Cl(360mL H₂O中の120g)でクエンチし、続いてDCM(3.50L)で希釈した。1時間スラリー化した後、懸濁液を濾過し、濾液を無水Na₂SO₄(500g)上で乾燥させ、活性炭(24g)で処理した。活性炭を濾過により除去し、濾液を真空中で濃縮して乾燥させた。残渣をMTBE(360mL)中で20-25℃で1時間スラリー化した。生成物を濾過後に乾燥させて分離し、(rac)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(81g、55%)を黄色固体として得た。MS(ESI): C₇H₉NO₂の質量計算値、139.1; m/z 実測値、140.1 [M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 3.40(dd, J=7.7, 5.3Hz, 2H), 3.03(s, 1H), 2.88(s, 3H), 2.52-2.41(m, 1H), 2.21(dt, J=12.7, 7.7Hz, 1H)。

【0410】

ステップF: (R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン及び(S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。(rac)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンのエナンチオマーを、キラル分取SFC(CHIRALPAK AS-H 5μm、5×25cm、移動相(80% CO₂、20% IPA(0.1% DEA))によって分離した。検出、λ=220~254nmでのUVにより、(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(40%)及び(S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(中間体3、40%)を得た。(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンのデータ: MS(ESI): C₇H₉NO₂の質量計算値、139.1; m/z 実測値、140.1 [M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 3.40(dd, J=7.7, 5.3Hz, 2H), 3.03(s, 1H), 2.88(s, 3H), 2.52-2.41(m, 1H), 2.21(dt, J=12.7, 7.7Hz, 1H)。[α]²⁰_D=-100.1(MeOH中c=1.01)。

【0411】

中間体3: (S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【0412】

10

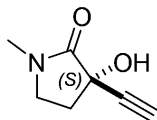
20

30

40

50

【化 2 4 2】



【0 4 1 3】

中間体 2 のステップ F で説明したキラル分離により、(S) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン (40%) を得た。MS (ESI) : $C_7H_9NO_2$ の質量計算値、139.1 ; m/z 実測値、140.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.40 (dd, $J=7.7, 5.3$ Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.21 (dt, $J=12.7, 7.7$ Hz, 1H)。 $[\alpha]^{20}_D=+90.5$ (MeOH 中 $c=1.19$)。

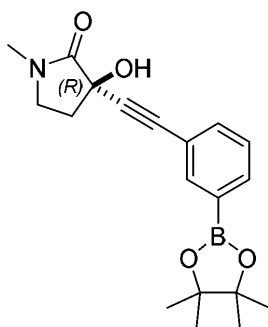
10

【0 4 1 4】

中間体 4 : (R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン。

【0 4 1 5】

【化 2 4 3】



20

【0 4 1 6】

2 - (3 - ブロモフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (9.22 g、32.6 mmol)、(R) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン (5.00 g、35.9 mmol)、及びジエチルアミン (33.7 mL、326 mmol) を、脱気した DMF (217 mL) に懸濁した。次いで、窒素ガスを 5 分間バブリングして反応させた。ヨウ化銅 (1.24 g、6.52 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (2.29 g、3.26 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.71 g、6.52 mmol) を添加した。反応物を密閉した後、100℃で30分間加熱した。次いで、得られた混合物を Celite (登録商標) などの珪藻土のプラグに通し、DMF で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を FCC (0% ヘキサンを 3 分、25% ~ 100% EtOAc / ヘキサンを 25 分、100% EtOAc を 3 分) で精製し、(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン (7.50 g、67.5%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI) : $C_{19}H_{24}BNO_4$ の質量計算値、341.18 ; m/z 実測値、342.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.70-7.68 (m, 1H), 7.66 (dt, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J=7.6, 0.7$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 1H), 1.30 (s, 12H)。

30

40

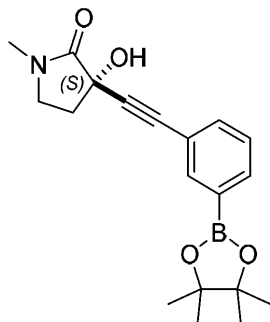
50

【0417】

中間体5：(S)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

【0418】

【化244】



10

【0419】

表題化合物を、2-(3-ブロモフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン及び(S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを使用して、中間体4に記載された類似の条件で調製して、(S)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(880mg、85%)を固体として得た。MS(ESI): $C_{19}H_{24}BNO_4$ の質量計算値、341.18; m/z 実測値、342.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.70-7.68(m, 1H), 7.66(dt, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.54(dt, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.41(td, $J=7.6, 0.7$ Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 3.37-3.32(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.46-2.37(m, 1H), 2.20-2.02(m, 1H), 1.30(s, 12H)。

20

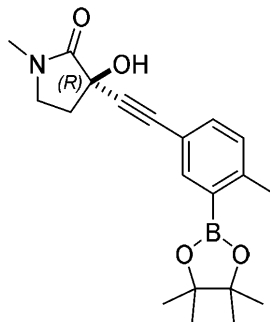
【0420】

中間体6：(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

30

【0421】

【化245】



40

【0422】

丸底フラスコに入れた2-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(6.67g、22.4mmol)、(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(3.45g、24.8mmol)、及びジエチルアミン(23.2mL、224mmol)に、窒素で脱気

50

したDMF（150mL）溶液を加えた。次いで、窒素を5分間バブリングした後、ヨウ化銅（I）（0.86g、4.49mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（1.58g、2.25mmol）及びトリフェニルホスフィン（1.18g、4.49mmol）を加えた。反応容器を密閉した後、100℃で30分間加熱した。混合物を室温に冷却し、Celite（登録商標）などの珪藻土のプラグを通し、DMFで洗浄し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（0%ヘキサン3分、25%～100%酢酸エチル／ヘキサン25分、100%酢酸エチル3分）で精製し、（R）-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-（（4-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）エチニル）ピロリジン-2-オン（5.86g、73.5%）をオフホワイトの固体として得た。MS（ESI）： $C_{20}H_{26}BNO_4$ の質量計算値、355.2； m/z 実測値、356.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR（500MHz， $CDCl_3$ ） δ 7.84（d， $J=1.9$ Hz，1H），7.37（dd， $J=7.9$ ，2.0Hz，1H），7.08（d， $J=7.9$ Hz，1H），3.51-3.47（m，1H），3.38-3.34（m，1H），2.94（d， $J=1.8$ Hz，3H），2.65-2.61（m，1H），2.51（s，3H），2.38-2.35（m，1H），1.33（s，12H）。

10

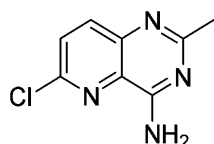
【0423】

中間体7：6-クロロ-2-メチルピリド3，2-ピリミジン-4-アミン。

【0424】

【化246】

20



【0425】

3-アミノ-6-クロロニコリノニトリル（100mg、0.65mmol）を入れたバイアルに、エタンイミダミド塩酸塩（57.0mg、0.98mmol）、三塩基性リン酸カリウム（553mg、2.6mmol）及びTHF（3mL）を加えた。バイアルを密閉し、80℃で16時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣に70℃で水（3mL）を加えた。30分間攪拌した後、得られた混合物を室温に冷却し、更に30分間攪拌した。得られた固体を濾過により分離し、水（3mL）及びEt₂O（10mL）で順次洗浄して、6-クロロ-2-メチルピリド[3，2-d]ピリミジン-4-アミン（70mg、55%）を淡黄色の固体として得た。MS（ESI）： $C_8H_7ClN_4$ の質量計算値、194.04； m/z 実測値、195.04 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR（400MHz， $CDCl_3$ ） δ 8.00（d， $J=8.7$ Hz，1H），7.62（d， $J=8.7$ Hz，1H），6.76（s，2H），2.63（s，3H）。

30

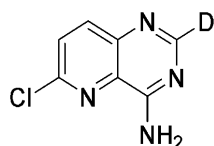
【0426】

中間体8：6-クロロピリド[3，2-d]ピリミジン-2-d-4-アミン。

【0427】

【化247】

40



【0428】

1Lの丸底フラスコに、攪拌棒、3-アミノ-6-クロロピコリコリノニトリル（22.0g、0.14mol）、ホルムアミド-d₃（20.6g、0.43mol）、K₃PO₄（122g、0.57mol）、シクロペンチルメチルエーテル（440mL）を

50

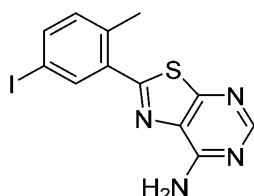
加えた。得られた混合物を65℃で16時間攪拌した後、室温に冷却した。次いで、反応混合物を濾過し、ケーキを20℃の水(100mL)で3時間かけてスラリー化した。濾過して固体を分離し、乾燥させて、6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-2-d-4-アミン(23.9g、94%)を黄色の固体として得た。MS(ESI): C₇H₄DClN₄の質量計算値、181.0; m/z実測値、182.0 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 8.05(br s, 1H), 7.95(br s, 1H), 7.88(d, J=8.8Hz, 1H)。

【0429】

中間体9: 2-(5-ヨード-2-メチルフェニル)チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-アミン。

【0430】

【化248】



【0431】

ステップA: N-(4-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル)-5-ヨード-2-メチルベンズアミド。オーバーヘッド攪拌器を備えた2L丸底フラスコに、5, 6-ジアミノピリミジン-4(3H)-オン(47.3g、375mmol)、5-ヨード-2-メチル安息香酸(108g、412mmol)、DMF(710mL)及びDIEA(153g、1.18mol)を順次加えた。フラスコを窒素でパージし、0-10℃に冷却した後、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(148g、390mmol)を加えた。得られた混合物を0-10℃で1時間攪拌した後、18時間攪拌しながら室温に温めた。混合物をアセトニトリル(709mL)で希釈し、30分間攪拌を続けた。得られた固体を濾過し、アセトニトリル(190mL×3)で洗浄した。濾過ケーキを回収し、真空下、50-55℃で乾燥させて、N-(4-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル)-5-ヨード-2-メチルベンズアミド(108g、78.0%)を薄褐色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.68(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.66(d, J=8.0Hz, 1H), 7.05(d, J=8.0Hz, 1H), 6.39(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

【0432】

ステップB: 2-(5-ヨード-2-メチルフェニル)チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-アミン。オーバーヘッド攪拌器を備えた2Lの丸底フラスコに、N-(4-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル)-5-ヨード-2-メチルベンズアミド(110g、297mmol)、ピリジン(1.10L)、及びP₂S₅(165g、742mmol)を加えた。得られた混合物を100℃で1時間加熱した後、室温に冷却した。混合物を濃縮乾固させ、アセトニトリル(550mL)で希釈し、1N塩酸(1.20L)で中和した。得られた混合物を1時間攪拌した後、懸濁液を濾過し、MeOH(110mL×3)で洗浄し、50-55℃で真空乾燥した。得られた固体を60℃でMeOH(1150mL)を加え、1時間攪拌することで更に精製した。固体を濾過で回収し、50-55℃の真空下で乾燥させることで、2-(5-ヨード-2-メチルフェニル)チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-アミン(88.4g、80.8%)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.33(s, 1H), 8.15(d, J=1.9Hz, 1H), 7.81(d, J=2.0Hz

10

20

30

40

50

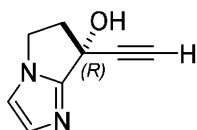
, 2 H), 7.78 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H)。

【0433】

中間体10: (R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール。

【0434】

【化249】



10

【0435】

ステップA: 6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール。窒素でパージし、維持した5 Lの3つ口丸底フラスコに、1H-イミダゾール (200 g、2.93 mol)、プロップ-2-エナール (247 g、4.41 mol)、AcOH (12.3 g、205 mmol)、及びジオキサン (2.00 L)を加えた。得られた溶液を100℃で4時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣をFCC (DCM/MeOH (30:1))で精製し、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール (125 g、34.3%)を白色固体として得た。MS (ESI): $C_6H_8N_2O$ の質量計算値、124.0; m/z 実測値、125.0 $[M+H]^+$ 。

20

【0436】

ステップB: 5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オン。窒素でパージして維持した5 Lの3つ口丸底フラスコに、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール (125 g、1.00 mol)、DCM (2.5 L)、及び MnO_2 (615 g、7.10 mol)を加えた。得られた溶液を25℃で攪拌した。72時間後、固体を濾過により除去した。得られた混合物を濃縮し、残渣をFCC (DCM/MeOH (30:1))で精製して、5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オン (67 g、54.5%)を黄色の固体として得た。MS (ESI): $C_6H_6N_2O$ の質量計算値、122.0; m/z 実測値、123.0 $[M+H]^+$ 。

30

【0437】

ステップC: (R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール、(S)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール。DCM (1.5 L)中の5,6-7H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オン (67.0 g、549 mmol)の攪拌混合物に、窒素雰囲気下、0℃でプロモ(エチニル)マグネシウム (213 g、1.65 mmol)を滴下して加えた。得られた溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (500 mL)でクエンチした。得られた混合物を濃縮し、酢酸エチル (1 L×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を、水 (500 mL)及びブライン (500 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (DCM/MeOH (20:1))で精製して、7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール (23.9 g、29.4%)を白色固体として得た。ラセミー7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オールのエナンチオマーをキラル分取SFC (CHIRALPAK AD-33.0×100 mm、3 μm 、移動相、EtOH (0.1% DEA)、4.0分で10%~50%、50%で2.0分保持、2 mL/分、により分離した。カラム温度: 35℃。 $\lambda=220\sim254$ nmでのUVにより、(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール (6

40

50

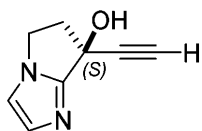
・2 g) を白色固体として、(S)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール (中間体11、5.6 g) を白色固体として得た。(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オールのデータ: MS (ESI): $C_8H_8N_2O$ の質量計算値、148.0; m/z 実測値、149.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12–7.00 (m, 2H), 4.19–4.02 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.06–3.01 (m, 1H), 2.83–2.78 (m, 1H)。 $[\alpha]^{20}_D = -60.7$ (MeOH中 $c = 0.29$)。

【0438】

中間体11: (S)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール。

【0439】

【化250】



【0440】

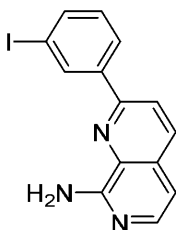
中間体10、ステップCに記載のキラル分離により、(S)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール (5.6 g) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_8H_8N_2O$ の質量計算値、148.0; m/z 実測値、149.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12–7.00 (m, 2H), 4.19–4.02 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.06–3.01 (m, 1H), 2.83–2.78 (m, 1H)。 $[\alpha]^{20}_D = +59.6$ (MeOH中 $c = 0.27$)。

【0441】

中間体12: 2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン-8-アミン。

【0442】

【化251】



【0443】

ステップA: 6-クロロ-3-メチルピコリンアミド。DCM (3.00 L) 中の6-クロロ-3-メチルピコリン酸 (450 g、2.62 mol) の混合物に、 $(COCl)_2$ (466 mL、5.32 mol) を滴下し、続いてDMF (38.3 mL、498 mmol) を0℃で30分かけてゆっくりと加えた。2時間後、得られた混合物を室温に温め、濃縮乾固した。残渣をDCM (500 mL) で希釈し、0℃で NH_3-H_2O (3.70 L、24.0 mol、25.0% v/vの NH_3 溶液) に滴下して加えた。3時間後、得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、6-クロロ-3-メチルピコリンアミド (390 g、78.5%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMF-d_6$) δ 7.89 (br s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)。

【0444】

ステップB：(E)-6-クロロ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-メチルピコリンアミド。THF(1.20L)中の6-クロロ-3-メチルピコリンアミド(195g、1.14mol)の混合物に、室温でDMF-DMA(699mL、5.26mol)を一度に加えた。得られた混合物を90℃に加熱した。16時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮乾固して、(E)-6-クロロ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-メチルピコリンアミドを黒褐色の油として得(540g)、これをそのまま次のステップに使用した。

【0445】

ステップC：2-クロロ-1,7-ナフチリジン-8(7H)-オン。THF(900mL)中の(E)-6-クロロ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-メチルピコリンアミド(180g、798mmol)の混合物に、室温でt-BuOK(798mL、THF中1.00M)を一度に加えた。褐色の混合物を90℃に加熱した。3時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣に氷(200g)を加え、1M HClを用いてpHを4に調整し、MeCN(400mL)を加えた。得られた混合物を80℃で4時間加熱した後、混合物を25℃までゆっくりと冷却し、更に8時間攪拌した。得られた固体を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、2-クロロ-1,7-ナフチリジン-8(7H)-オン(276g、収率63.9%)を黄色の固体として得た。MS(ESI): $C_8H_5ClN_2O$ の質量計算値180.0;m/z実測値181.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.21(d, J=8.44Hz, 1H), 7.77(d, J=8.44Hz, 1H), 7.32(d, J=6.97Hz, 1H), 6.60(d, J=6.97Hz, 1H)。

【0446】

ステップD：2-(3-アミノフェニル)-1,7-ナフチリジン-8(7H)-オン。窒素下、トルエン(678mL)、MeOH(339mL)、H₂O(113mL)中の2-クロロ-1,7-ナフチリジン-8(7H)-オン(113g、626mmol)の混合物に、(3-アミノフェニル)ボロン酸(103g、751mmol)、Na₂CO₃(133g、1.25mol)、Pd(PPh₃)₄(14.5g、12.5mmol)を加えた。得られた混合物を90℃で12時間加熱した後、室温に冷却し、有機溶媒を濃縮し、残った混合物を水(2.5L)に注いだ。得られた懸濁液を濾過し、回収した黄色の固体を水(500mL×4)で洗浄した。黄色の固体をEtOAc(1.5L)で粉碎し、乾燥させて、2-(3-アミノフェニル)-1,7-ナフチリジン-8(7H)-オン(304g、83.8%)を黄色の固体として得た。MS(ESI): $C_{14}H_{11}N_3O$ の質量計算値、237.1;m/z実測値、238.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.51(br s, 1H), 8.05-8.17(m, 2H), 7.48(t, J=1.83Hz, 1H), 7.23-7.32(m, 2H), 7.16(t, J=7.76Hz, 1H), 6.67(dd, J=1.47, 7.95Hz, 1H), 6.55(d, J=7.09Hz, 1H), 5.25(s, 2H)。

【0447】

ステップE：2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン-8(7H)-オン。THF(800mL)中の2-(3-アミノフェニル)-1,7-ナフチリジン-8(7H)-オン(80.0g、337mmol)とCuI(77.1g、405mmol)、CH₂I₂(136mL、1.69mol)の混合物に、25℃でt-BuONO(120mL、1.01mol)を加えた。次いで、得られた混合物を70℃に加熱した。1時間後、混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン-8(7H)-オン(200g)を黄色の固体として得、これを次のステップに直接使用した。MS(ESI): $C_{14}H_9IN_2O$ の質量計算値、347.9;m/z実測値、349.0[M+H]⁺。

【0448】

ステップF：8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン。2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン-8(7H)-オン(330g、948

mmol) を 5 L 丸底フラスコ中の POCl_3 (1.98 L、21.3 mol) に一度に加えた。得られた混合物を 120°C に加熱した。12 時間後、 120°C で蒸留して POCl_3 を容器から除去し、残った残渣を水 (3 L) でクエンチした。混合物を固体の NaHCO_3 で $\text{pH}=9$ に調整し、得られた混合物を酢酸エチル (2 L) と水 (1 L) との間で分配した。有機層を分離し、水酸化アンモニウム (800 mL $\times$ 3) 及びブライン (600 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色固体として 8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン (80.0 g) を得て、次のステップに直接使用した。MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClIN}_2$ の質量計算値、365.9; m/z 実測値、366.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0449】

ステップ G: 2-(3-ヨードフェニル)-N-(4-メトキシベンジル)-1,7-ナフチリジン-8-アミン。8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン (75.0 g、205 mmol) を (4-メトキシフェニル)メタンアミン (265 mL、2.05 mol) に添加し、得られた混合物を 120°C に 3 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、1 M HCl を使用して $\text{pH}=1$ に調整した。酢酸エチル (300 mL) を加え、この混合物を濾過した。回収した固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(3-ヨードフェニル)-N-(4-メトキシベンジル)-1,7-ナフチリジン-8-アミンを黄色の固体 (61.0 g、89.0%) として得、これを次のステップで直接使用した。MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}$ の質量計算値、467.1; m/z 実測値、468.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.27 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.60–8.65 (m, 1H), 8.56–8.47 (m, 2H), 7.92 (d, $J=7.82\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=6.97\text{ Hz}$, 1H), 7.42–7.47 (m, 2H), 7.41–7.34 (m, 1H), 7.27 (d, $J=6.97\text{ Hz}$, 1H), 6.95–6.90 (m, 2H), 4.98 (br d, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 3.72 (s, 3H)。

【0450】

ステップ H: 2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン-8-アミン。TFA (150 mL) 中の 2-(3-ヨードフェニル)-N-(4-メトキシベンジル)-1,7-ナフチリジン-8-アミン (60.0 g、128 mmol) を 60°C で攪拌した。0.75 時間後、混合物を減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣を酢酸エチル (500 mL) 飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) の間で分配した。有機層を分離し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL $\times$ 2) 及びブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。得られた残渣を、FCC (石油エーテル: 酢酸エチル = 100:1~1:1) によって、その後分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 10 μm , 250 $\times$ 50 mm、移動相: 20% ACN: 28 分かけて 50% ACN の勾配を増加させる水 (0.1% TFA))。検出、 $\lambda=220\sim254\text{ nm}$ での UV) によって順次精製して、2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン-8-アミンを黄色固体 (24.8 g、52.1%) として得た。MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{IN}_3$ の質量計算値、346.9; m/z 実測値、348.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.99–7.91 (m, 2H), 7.81 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 6.94 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 6.31 (br s, 2H)。

【0451】

中間体 13: (S)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0452】

10

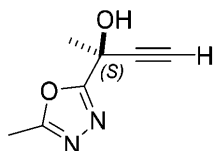
20

30

40

50

【化 2 5 2】



【0 4 5 3】

ステップA：1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エタン-1-オン。2 Lの3つ口丸底フラスコに、THF (500 mL)中のN-メトキシ-N,5-ジメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (56.0 g、327 mmol) 尿液を加えた。得られた溶液を0℃に冷却しメチルマグネシウムブロミド (320 mL、THF中2 M)を攪拌しながら滴下して加えた。0℃で1時間後、飽和NH₄Cl水溶液 (300 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル (200 mL×3)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (200 mL)で洗浄した。有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (酢酸エチル：石油エーテル (0：1～1：2))で精製して、1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エタン-1-オン (21 g、51%)を黄色固体として得た。MS (ESI)：C₅H₆N₂O₂の質量計算値、126.0；m/z実測値、127.0 [M+H]⁺。

【0 4 5 4】

ステップB：(S)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール及び(R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。窒素でパージし維持した1 Lの3つ口丸底フラスコに、プロモ (エチニル) マグネシウム (500 mL、THF中2 M)を加えた。この溶液を0℃に冷却した後、THF (200 mL)中の1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エタン-1-オン (21.0 g、167 mmol)の溶液を滴下して加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液 (300 mL)を加え、続いてH₂O (200 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル (200 mL×3)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (200 mL)で洗浄した。有機抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (酢酸エチル／石油エーテル (0：1～1：2))で精製し、(rac)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール (15.2 g、60%)を黄色固体として得た。(rac)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール (15.2 g)の(R)及び(S)エナンチオマーをキラル分取SFC (Phenomenex Lux 5u Cellulose-4 5 μm、5×25 cm、移動相、CO₂ (80%)、IPA (0.1% DEA) (20%))で分離した。検出器、UV 220 nm)によって、(S)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール (5.3 g、35%、>97% ee)を、黄色固体として得、(R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オールを、黄色固体 (中間体14、5.2 g、34%、>97% ee)として得た。(S)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オールのデータ：MS (ESI)：C₇H₈N₂O₂の質量計算値、152.0；m/z実測値、153.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.99 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。[α]_D²⁰=+23.7 (MeOH中c=1.06)。

【0 4 5 5】

中間体14：(R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0 4 5 6】

10

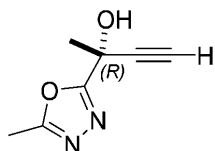
20

30

40

50

【化 2 5 3】



【0 4 5 7】

中間体 13 のステップ B で説明したキラル分離により、(R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オールを黄色固体として得た (5.2 g、34%、>97% ee)。MS (ESI) : $C_7H_8N_2O_2$ の質量計算値、152.0 ; m/z 実測値、153.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.99 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。 $[\alpha]^{20}_D = -20.5$ (MeOH 中 $c = 0.96$)。

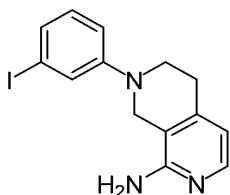
10

【0 4 5 8】

中間体 15 : 7-(3-ヨードフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-1-アミン。

【0 4 5 9】

【化 2 5 4】



20

【0 4 6 0】

5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-1-アミン (500 mg、3.35 mmol) を、3-ヨードフェニルボロン酸 (1.08 g、4.36 mmol)、 $Cu(OAc)_2$ (122 mg、0.672 mmol)、粉末状の 4 Å モレキュラーシーブ (2.50 g)、及び DCM (25 mL) の攪拌した懸濁液に加えた。次いで、得られた混合物を、 O_2 (15 psi) 下、35°C で 24 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを DCM (15 mL) で洗浄した。濾液を濃縮乾固させ、残渣を FCC で精製した (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1) により精製して、7-(3-ヨードフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-1-アミン (260 mg、21%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) : $C_{14}H_{14}IN_3$ の質量計算値 351.0 ; m/z 実測値、351.8 $[M+H]^+$ 。

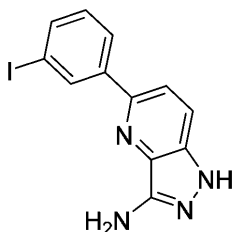
30

【0 4 6 1】

中間体 16 : 5-(3-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン-3-アミン。

【0 4 6 2】

【化 2 5 5】



40

【0 4 6 3】

ステップ A : 5-クロロ-3-ニトロ-1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン。H₂

50

SO₄ (700 mL) 中の5-クロロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (47.8 g、311 mmol) の溶液に、0℃で硝酸 (327 g、3.58 mol、純度 69.0%) を加えた。この混合物を 25℃で 2 時間攪拌し、続いて H₂O (100 mL) を加えた。得られた混合物を濾過し、回収した固体を H₂O (20 mL × 3) で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルで粉碎した。DCM = 1 : 1 を 25℃で 1 時間かけて、5-クロロ-3-ニトロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (47.0 g、74.2%) を白色固体として得た。MS (ESI) : C₆H₃ClN₄O₂ の質量計算値、197.9 ; m/z 実測値、199.0 [M+H]⁺。

【0464】

ステップ B : 3-ニトロ-5-(3-(トリメチルシリル)フェニル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン。5-クロロ-3-ニトロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (9.00 g、45.3 mmol)、トリメチル- [3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル] シラン (31.3 g、90.6 mmol)、K₂CO₃ (21.9 g、158 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (160 mL)、エタノール (160 mL) 及び H₂O (120 mL) を加え、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (3.18 g、4.53 mmol) を加えた。混合物を 90℃で 24 時間攪拌し、得られた黄色の混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え、混合物を濾過した。濾液を H₂O (200 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を MTBE で 25℃で 30 分間粉碎し、得られた固体を濾過して回収し、3-ニトロ-5-(3-(トリメチルシリル)フェニル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (12.0 g、68.3%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 0.32 (s, 9H)。

【0465】

ステップ C : 5-(3-ヨードフェニル)-3-ニトロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン。TFA (85.0 mL) 中の 3-ニトロ-5-(3-(トリメチルシリル)フェニル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (17.0 g、54.4 mmol) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (13.3 g、59.1 mmol) とクロロトリメチルシラン (690 L、5.44 mmol) を加えた。得られた混合物を 25℃で攪拌し、1 時間後、得られた混合物に、飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (20 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を加えた。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた後、濾過し、濃縮乾固した。残渣を 25℃で 30 分間 MTBE で粉碎し、得られた固体を濾過して回収し、5-(3-ヨードフェニル)-3-ニトロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (12.0 g、55.9%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : C₁₂H₇IN₄O₂ にの質量計算値、365.9 ; m/z 実測値、367.0 [M+H]⁺。

【0466】

ステップ D : 5-(3-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-アミン EtOH (190 mL) 中の 5-(3-ヨードフェニル)-3-ニトロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (9.50 g、25.9 mmol) の溶液に、塩化スズ (II) 二水和物 (23.4 g、103 mmol) を加えた。混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。得られた黄色の混合物に EtOH (100 mL) を加え、混合物を濾過した。有機層を濃縮乾固させ、残渣に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を 25℃で 30 分間、DCM (20 mL) で粉碎し、得られた固体を濾過で回収して、5-(3-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-アミン (2.60 g、29.8%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : C₁₂H₉IN₄ の質量計算値、335.9 ; m/z 実測値、337.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1

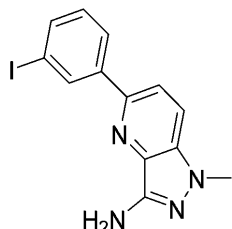
1.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.87–7.84 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.28 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.48 (br s, 2H)。

【0467】

中間体17：5-(3-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-アミン。

【0468】

【化256】



【0469】

ステップA：5-クロロ-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。DMF (4 mL) 中の5-クロロ-3-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (400 mg、2.01 mmol) の溶液に、ヨードメタン (286 mg、2.01 mmol) 及び K_2CO_3 (278 mg、2.01 mmol) を加えた。この混合物を50℃に加熱した。3時間後、得られた混合物を氷水 (20 mL) に注ぎ、濾過し、固体を回収した。この固体をDCM (10 mL) 及び酢酸エチル (5 mL) に懸濁し、室温で2時間攪拌した。固体を濾過により分離し、減圧下で乾燥させて、5-クロロ-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (268 mg、63%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : $C_7H_5ClN_4O_2$ の質量計算値、212.0 ; m/z 実測値、213.0 [M+H]⁺。

【0470】

ステップB：1-メチル-3-ニトロ-5-(3-(トリメチルシリル)フェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。5-クロロ-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (20.0 g、94.0 mmol)、トリメチル(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)シラン (20.0 g、103 mmol)、 K_2CO_3 (26.0 g、188 mmol) を窒素下で H_2O (70 mL)、EtOH (70 mL) 及び DME (70 mL) に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (3.44 g、4.70 mmol) を加えた。混合物を窒素でスパージした後、90℃に加熱した。16時間後、黒い混合物を濾過し、水 (500 mL) を加えた。水相を酢酸エチル/IPA (2.5 L/0.25 L) で抽出し、有機相をブライン (300 mL) で洗浄した。有機抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をMTBE (100 mL) と25℃で16時間かけて粉碎し、得られた固体を濾過して回収して、1-メチル-3-ニトロ-5-(3-(トリメチルシリル)フェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (3.80 g、収率12.4%) を褐色固体として得た。MS (ESI) : $C_{16}H_{18}N_4O_2$ の質量計算値、326.1 ; m/z 実測値、327.1 [M+H]⁺。

【0471】

ステップC：5-(3-ヨードフェニル)-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。TFA (50 mL) 中の1-メチル-3-ニトロ-5-(3-(トリメチルシリル)フェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (4.70 g、14.4 mmol) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (3.24 g、14.4 mmol) 及びクロロトリメチルシラン (182 μ L、1.44 mmol) を加えた。この混合物を窒素下、25℃で30分間攪拌した。得られた黒色混合物を濃縮乾固させた。得ら

10

20

30

40

50

れた残渣をDCE（10 mL）で希釈し、3回濃縮乾固した。生成物をMTBEで25℃で1時間粉碎し、固体を濾過で回収して、5-（3-ヨードフェニル）-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（4.2 g、77%）を黒色固体として得た。 $C_{13}H_9IN_4O_2$ に対し、379.9； m/z 実測値、381.1 [M+H]⁺。

【0472】

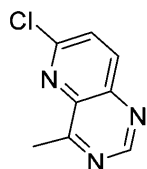
ステップD：5-（3-ヨードフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-アミン。EtOH（60 mL）中の5-（3-ヨードフェニル）-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（6.30 g、16.5 mmol）の溶液に、塩化スズ（II）二水和物（14.9 g、66.2 mmol）を加えた。この混合物を80℃で4時間攪拌し、得られた黒色の混合物に、飽和NaHCO₃水溶液（200 mL）を加えた。この混合物を酢酸エチル（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCCで精製し、5-（3-ヨードフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-アミンを得、これをMTBE（30 mL）で粉碎して、5-（3-ヨードフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-アミン（2.58 g、45%）を黄色固体として得た。MS（ESI）： $C_{13}H_{11}BrN_4$ の質量計算値、350.0； m/z 実測値、350.8 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.51-8.61（m, 1H）, 8.13（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.93（s, 2H）, 7.74（d, J=7.8 Hz, 1H）, 7.28（t, J=7.9 Hz, 1H）, 5.58（s, 2H）, 3.79（s, 3H）。

【0473】

中間体18：6-クロロ-4-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン。

【0474】

【化257】



【0475】

マイクロ波バイアルに4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン（350 mg、1.75 mmol）とTHF（12 mL）を加えた。混合物をアルゴンで5分間スパージした後、Pd（PPh₃）₄（202 mg、0.18 mmol）で処理した。得られた混合物を更に5分間アルゴンでスパージした後、0℃でAl（CH₃）₃（0.42 mL、THF中2 M）を加えた。混合物を70℃で1時間マイクロ波照射にかけた。反応混合物を室温に冷却した後、飽和NH₄Cl水溶液（20 mL）に注ぎ、酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。

【0476】

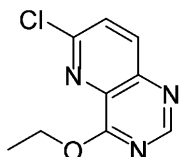
合わせた有機抽出物を、濃縮乾固し、FCC（石油エーテル：酢酸エチル=1：0～1：1）で精製して、6-クロロ-4-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン（120 mg、38%）を黄色固体として得た。MS（ESI）： $C_8H_6ClN_3$ の質量計算値179.03； m/z 実測値179.9 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.25（s, 1H）, 8.48（d, J=9.0 Hz, 1H）, 8.08（d, J=8.8 Hz, 1H）, 2.93（s, 3H）。

【0477】

中間体19：6-クロロ-4-エトキシピリド[3,2-d]ピリミジン。

【0478】

【化 2 5 8】



【0 4 7 9】

4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (300 mg、1.50 mmol) を、NaHCO₃ (372 mg、4.43 mmol) と EtOH (20 mL) の懸濁液に加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下で 85℃ に 12 時間加熱した後、室温に冷却した。混合物を濃縮乾固し、H₂O (5 mL) を室温で攪拌しながら加えた。2 時間後、得られた懸濁液を濾過により分離し、濾過ケーキを水 (1 mL × 3) で洗浄した後、減圧下で乾燥させて、6-クロロ-4-エトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (300 mg、92%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₉H₈ClN₃O の質量計算値 209.04、m/z 実測値 210.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.64 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.47 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

10

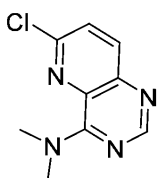
【0 4 8 0】

中間体 20: 6-クロロ-N, N-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。

20

【0 4 8 1】

【化 2 5 9】



【0 4 8 2】

4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (300 mg、1.50 mmol) を入れた 20 mL バイアルに、DMF (8 mL) と DIEA (0.52 mL、3.02 mmol) を室温で加えた。得られた溶液に、水中の N, N-ジメチルアミン 40% (0.19 mL、1.5 mmol) を 2 分かけて滴下して加えた。45 分後、得られた混合物を濃縮し、残渣を FCC (100% DCM を 5% MeOH-DCM に増加) で精製して、6-クロロ-N, N-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (145 mg、46%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) C₉H₉ClN₄ の質量計算値、208.65; m/z 実測値、209.05 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 6H)。

30

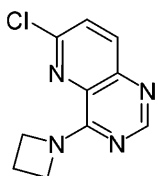
40

【0 4 8 3】

中間体 21: 4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン。

【0 4 8 4】

【化 2 6 0】



50

【0485】

アゼチジン (71.3 mg、1.25 mmol) を 4,6-ジクロロピリド [3,2-d] ピリミジン (250 mg、1.25 mmol)、DIPEA (0.87 mL、5.00 mmol)、及び DMF (2.5 mL) の混合物に加えた。得られた混合物を室温で攪拌した。1.5 時間後、得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリド [3,2-d] ピリミジン (200 mg、73%) を白色固体として得た。MS (ESI) $C_{10}H_9ClN_4$ の質量計算値、220.05; m/z 実測値、221.05 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.82–2.21 (m, 2H)。

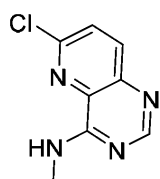
10

【0486】

中間体 22: 6-クロロ-N-メチルピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン。

【0487】

【化261】



20

【0488】

20 mL の丸底フラスコに、6-クロロピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (200 mg、1.11 mmol)、及び DMF (4 mL) を入れ、続いて 0°C で NaH (36.0 mg (純度 60%)、0.90 mmol) を一度に加えた。得られた混合物に、0°C でヨードメタン (2.20 g、16.0 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を 5 時間攪拌し、徐々に室温に温めた後、水性塩酸 (1 mL、1 M) でクエンチした。得られた溶液を、分取 HPLC (Xtimate C18 $\times$ 10 μ m, 250 mm $\times$ 50 mm、(溶離液: 18%~48% (v/v) の CH_3CN 及び H_2O に 0.04% の $NH_3 \cdot H_2O$ 及び 10 mM の NH_4HCO_3 を加えたもの) により直接精製した。検出、 $\lambda=220\sim254$ nm での UV) により、6-クロロ-N-メチルピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (100 mg、47%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_8H_7ClN_4O$ の質量計算値、194.04 m/z 実測値、195.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.50–8.43 (m, 2H), 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J=4.9$ Hz, 3H)。

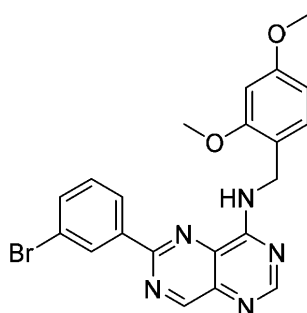
30

【0489】

中間体 23: 6-(3-ブロモフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミド [5,4-d] ピリミジン-4-アミン。

【0490】

【化262】



50

【0491】

ステップA：8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン。6-(メチルチオ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-オール(3.80g、19.6mmol)及びトルエン(100mL)を入れた250mLの丸底フラスコに、オキシ塩化リン(11.0mL、120mmol)を加えた。得られた混合物を115℃で15時間加熱しながら攪拌した後、室温に冷却した。得られた混合物をH₂O(100mL)にゆっくりと注ぎ、固体のK₂CO₃を用いて混合物のpHをpH=7~8に調整した。得られた混合物を酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和NaHCO₃水溶液(35mL)、ブライン(35mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をMTBE：酢酸エチル(1：1、50mL)で粉砕し、得られた固体を濾過して分離して、8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン(2.5g、60%)を灰色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.11(s, 1H), 8.14(s, 1H), 2.56(s, 3H)。

10

【0492】

ステップB：N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-(メチルチオ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン。250mLの丸底フラスコに、8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン(3.1g、15mmol)、1-ブタノール(150mL)、(2,4-ジメトキシフェニル)メタナミン(2.7mg、16mmol)、及びDIPEA(7.3mL、44mmol)を加えた。得られた混合物を120℃で2.5時間加熱しながら攪拌した後、室温に冷却し、濃縮乾固し、酢酸エチル(250mL)で希釈した。有機層を、ブライン(100mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-(メチルチオ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン(5.16g)を茶色固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.18(s, 1H), 8.75(t, J=8.0Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 7.05(d, J=8.8Hz, 1H), 6.58(d, J=2.0Hz, 1H), 6.43(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 4.70-4.64(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.72(s, 3H), 2.68(s, 3H)。

20

30

【0493】

ステップC：6-(3-ブロモフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン。100mLの3つ口丸底フラスコに、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-(メチルチオ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン(500mg、1.46mmol)、(3-ブロモフェニル)ボロン酸(585mg、2.91mmol)、及び1,4-ジオキサン(10mL)を加えた。得られた混合物をアルゴンで5分間スパージした後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(53mg、0.07mmol)及び銅(I)2-ヒドロキシ-3-メチルベンゾエート(625mg、2.91mmol)で処理した。次いで、混合物を更に5分間アルゴンでスパージした後、100℃で3時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドをMeOH(30mL)で洗浄した。得られた濾液を濃縮乾固し、FCC(石油エーテル：酢酸エチル=1：0~1：1)で精製して、6-(3-ブロモフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン(370mg、56%)を黄色固体として得た。MS(ESI)：C₂₁H₁₈BrN₅O₂の質量計算値451.1；m/z実測値、451.9[M+H]⁺。

40

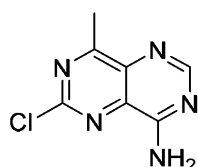
【0494】

中間体24：6-クロロ-8-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン。

【0495】

50

【化 2 6 3】



【0 4 9 6】

ステップ A：5-アミノ-2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-カルボニトリル。5-アミノ-2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-カルボン酸メチル（3.0 g、17 mmol）及び CH_3CN （30 mL）の溶液に、テトラブチルアンモニウムシアニド（5.0 g、19 mmol）及び 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（2.8 g、25 mmol）を加えた。得られた混合物を 50℃で 16 時間攪拌した後、室温に冷却し、水（30 mL）に注ぎ、酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。得られた残渣を FCC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～1：1）で精製して、5-アミノ-2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-カルボニトリル（1.1 g、38%）を黄色固体として得た。MS（ESI）： $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_4$ の質量計算値、168.02 m/z 実測値、168.8 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 4.58（br s, 2H），2.51（s, 3H）。

【0 4 9 7】

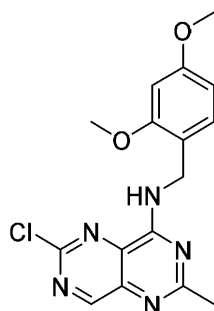
ステップ B：6-クロロ-8-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン。5-アミノ-2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-カルボニトリル（150 mg、0.89 mmol）、ホルムアミジンアセテート（185 mg、1.78 mmol）、及び 1,4-ジオキサン（3 mL）の溶液に、DIPEA（0.7 mL、4 mmol）を加えた。得られた混合物を 110℃で 16 時間攪拌した後、室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～1：1）で精製して、6-クロロ-8-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン（106 mg、61%）を茶色固体として得た。MS（ESI）： $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_5$ の質量計算値、195.03；m/z 実測値、196.1 [M+H]⁺。

【0 4 9 8】

中間体 25：6-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン。

【0 4 9 9】

【化 2 6 4】



【0 5 0 0】

ステップ A：6-クロロ-2-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-4（3H）-オン。250 mL の 3 口丸底フラスコに、5-アミノ-2-クロロピリミジン-4-カルボン酸エチル（2.0 g、9.9 mmol）及び CH_3CN （70 mL）を加えた。得られた混合物に、塩酸ガス（>1.3 M）を室温で 0.5 時間バブリングした。得られた混合物を 80℃で 2 時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた固体を濾過により分離

し、濾過ケーキをアセトニトリル（20 mL × 2）で洗浄した後、減圧下で乾燥させて、6-クロロ-2-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-4 (3H)-オン (2.0 g) を得た。MS (ESI) : $C_7H_5ClN_4O$ の質量計算値 196.02 m/z 実測値 196.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)。

【0501】

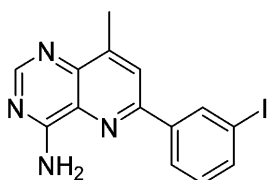
ステップ B : 6-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-4-アミン。塩化オキサリル (968 mg、7.63 mmol) を、6-クロロ-2-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-4 (3H)-オン、(500 mg、2.54 mmol)、DMF (18.0 mg、0.25 mmol)、及び DCM (5 mL) の溶液に加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した後、濃縮乾固させた。得られた残渣を THF (5 mL) に溶解し、n-BuOH (1 mL)、DIPEA (3.30 g、26.0 mmol) 及び (2, 4-ジメトキシフェニル) メタナミン (425 mg、2.54 mmol) を室温で加えた。16 時間後、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1) で精製して、6-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-4-アミン (350 mg、40%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : $C_{16}H_{16}ClN_5O_2$ の質量計算値 345.10 m/z 実測値 346.1 [M+H]⁺。

【0502】

中間体 26 : 6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。

【0503】

【化 265】



【0504】

ステップ A : メチル 3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロピコリネート。DMF (20 mL) 中の 3-アミノ-6-クロロピコリン酸メチル (1.59 g、8.51 mmol) の溶液を、N-ブロモスクシンイミド (1.62 g、8.99 mmol) で処理した後、80℃に加熱した。1.5 時間後、更に N-ブロモスクシンイミド (0.19 g、1.09 mmol) を加え、2 時間攪拌した後、得られた混合物を濃縮乾固させた。残渣に酢酸エチル (150 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (150 mL) を加えた。有機層を分離し、ブライン (150 mL × 2) で洗浄した。有機抽出物を無水 (MgSO₄) 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロニコリン酸メチル (2.2 g、96%) を得た。MS (ESI) : $C_7H_6BrClN_2O_2$ の質量計算値、263.9 ; m/z 実測値、264.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 6.40 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

【0505】

ステップ B : メチル 3-アミノ-6-クロロ-4-メチルピコリネート。丸底フラスコに 3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロピコリン酸メチル (1.08 g、4.08 mmol) 及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 錯体とジクロロメタン (0.34 g、0.41 mmol) を加えた。容器をセブタムで密閉し、真空にした後、窒素で 3 回パージした。フラスコに脱気した 1, 4-ジオキサン (25 mL) を入れ、続いて脱気した K₂CO₃ (12 mL、H₂O 中 2 M) 及びトリメ

チルボロキシシン (0.61 mL、4.32 mmol) を加えた。得られた混合物を 80℃ に加熱した。1 時間後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (150 mL) で希釈し、ブライン (150 mL × 2) で洗浄した。有機抽出物を無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC で精製して、3-アミノ-6-クロロ-4-メチルピコリン酸メチル (422 mg、52%) を得た。MS (ESI): C₈H₉ClN₂O₂ の質量計算値、200.0; m/z 実測値、201.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (s, 1H), 5.91 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

【0506】

ステップ C: メチル 3-アミノ-4-メチル-6-(3-(トリメチルシリル)フェニル)ピコリネート。フラスコに、3-アミノ-6-クロロ-4-メチルピコリン酸メチル (0.41 g、2.06 mmol)、(3-(トリメチルシリル)フェニル)ボロン酸 (0.52 g、2.67 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II) (0.16 g、0.20 mmol) を加えた。容器をセブタムで密閉し、真空にした後、窒素で 3 回パージした。フラスコに脱気した 1, 4-ジオキサン (10 mL)、続いて脱気した K₂CO₃ (5 mL、H₂O 中 2 M) を入れ、80℃ に加熱した。1 時間後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (150 mL) で希釈し、ブライン (150 mL × 2) で洗浄した。有機抽出物を、無水 (MgSO₄) 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC で精製して、3-アミノ-4-メチル-6-(3-(トリメチルシリル)フェニル)ピコリン酸メチル (600 mg、93%) を得た。MS (ESI): C₁₇H₂₂N₂O₂Si の質量計算値、314.2; m/z 実測値、315.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.31 (s, 9H)。

【0507】

ステップ D: メチル 3-アミノ-6-(3-ヨードフェニル)-4-メチルピコリネート。0℃ の DCM (13 mL) 中のメチル 3-アミノ-4-メチル-6-(3-(トリメチルシリル)フェニル)ピコリン酸 (0.5 g、1.6 mmol) の溶液に、一塩化ヨウ素 (8.0 mL、DCM 中 1 M) を加えた。得られた混合物を室温に温めた。2 時間後、混合物を濃縮し、そのまま FCC で精製して、3-アミノ-6-(3-ヨードフェニル)-4-メチルピコリン酸メチル (135 mg、23%) を得た。MS (ESI): C₁₄H₁₃IN₂O₂ の質量計算値、368.00; m/z 実測値、369.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.95-7.80 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22-7.08 (m, 1H), 5.93 (br s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

【0508】

ステップ E: 6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド [3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン。THF (2 mL) 中の 3-アミノ-6-(3-ヨードフェニル)-4-メチルピコリネートメチル (0.14 g、0.37 mmol) の混合物をホルムアミド (4 mL) で処理した後、175℃ で 30 分、次いで 200℃ で更に 30 分、マイクロ波を照射した。得られた混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、得られた固体を濾過して回収し、真空下で乾燥させて、6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド [3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン (75 mg、56%) を得た。MS (ESI): C₁₄H₁₀IN₃O の質量計算値、362.99; m/z 実測値、364.0 [M+H]⁺。

【0509】

ステップ F: 4-クロロ-6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド [3, 2-

d] ピリミジン。オキシ塩化リン (3 mL) 中の 6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン (0.14 g、0.39 mmol) の懸濁液を DIPEA (0.15 mL) で処理した後、100℃で30分間マイクロ波照射した。次いで、得られた混合物を濃縮乾固した。残渣を DCM (10 mL) 及び DIPEA (0.5 mL) に溶解した。得られた混合物を濃縮乾固し、MeCN (15 mL) で粉碎し、得られた固体を濾過し回収して、クロロ-6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン (126 mg、83%) を得た。MS (ESI) : $C_{14}H_9ClIN_3$ の質量計算値、380.95 ; m/z 実測値、382.0 $[M+H]^+$ 。

【0510】

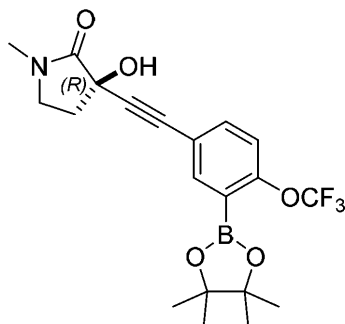
ステップ G : 6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。4-クロロ-6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン (0.13 g、0.33 mmol) 及び NH_3 (3 mL、MeOH 中 2 M) の溶液を 100℃で30分間マイクロ波照射した。得られた混合物を濃縮乾固し、FCC で精製して、6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (53 mg、44%) を得た。MS (ESI) : $C_{14}H_9ClIN_3$ の質量計算値、362.00 ; m/z 実測値、363.0 $[M+H]^+$ 。

【0511】

中間体 27 : (R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

【0512】

【化266】



【0513】

ステップ A : 2-(5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。THF (260 mL) 中の (5-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸 (29.5 g、104 mmol) と 2,3-ジメチルブタン-2,3-ジオール (12.4 g、105 mmol) の混合物を N_2 でパージした後、窒素下で 25℃で36時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、表題化合物である 2-(5-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (38.0 g、95.0%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{13}H_{15}BB r F_3 O_3$ の質量計算値、366.02 ; m/z 実測値、342.1 $[M+H]^+$ 。

【0514】

ステップ B : (R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。1 L の丸底フラスコに、Pd (PPh_3)₄ (7.9 g、6.8 mmol)、2-[5-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (25 g、68 mmol)、(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-

ーオン (14.2 g、102.2 mmol)、CuI (2.6 g、14 mmol)、トリブチルホスホニウム；テトラフルオロボレート (1.9 g、6.8 mmol)、ピペリジン (20 mL、204 mmol)、及びDMF (300 mL)を加えた。反応混合物をN₂で脱気し、窒素下で60℃で16時間撹拌した。反応混合物を水 (1500 mL)で希釈し、EtOAc (2×200 mL)及びDCM (5×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗残渣をFCC (0~40%酢酸エチル/石油エーテル)により、その後分取HPLC (Welch Xtimate C18 10 μm、250×50 mm、移動相：[水r (0.1% TFA) - ACN]；B%：30%~66%、20分により精製した。検出、λ=220~254 nmでのUV)により、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-[2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチニル]ピロリジン-2-オン (4.3 g、14%)を褐色固体として得た。MS (ESI)：C₂₀H₂₃BF₃NO₅の質量計算値、425.16；m/z実測値、426.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.64-2.46 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.27 (s, 12H)。

10

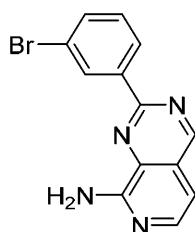
【0515】

20

中間体28：2-(3-ブロモフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン。

【0516】

【化267】



30

【0517】

ステップA：tert-ブチル(2-クロロピリジン-3-イル)カルバメート。窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した2 Lの3つ口丸底フラスコに、THF (700 mL)中の2-クロロピリジン-3-アミン (60 g、467 mmol)の溶液を加えた。続いて、-10℃で撹拌しながら、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (516 mL、1027 mmol、THF中0.5 M)を滴下して加えた。この混合物を-10℃で30分間撹拌した。これに、THF (100 mL)中のBoc₂O (112 g、516 mmol)の溶液を、-10℃で撹拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を-10℃で1時間撹拌し、続いて塩化水素溶液 (500 mL、2 N)で分配した。得られた混合物を酢酸エチル (200 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL×3)で洗浄し、得られた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCCで精製して、tert-ブチル N-(2-クロロピリジン-3-イル)カルバメート (89 g、83%)をオフホワイトの固体として得た。

40

【0518】

ステップB：tert-ブチル(2-ブロモ-4-ニトロピリジン-3-イル)カルバメート。窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した3 Lの4つ口丸底フラスコに、THF (1600 mL)中のtert-ブチル N-(2-クロロピリジン-3-イル)カルバメート (105 g、459 mmol)の溶液、及びテトラメチルエチレンジアミン (118 g、1.01 mol)を加えた。得られた溶液を撹拌しながら-78℃に冷却し、n-

50

BuLi (405 mL、2.5 M) を滴下して加えた。この溶液を -40°C に温め、1時間攪拌した。得られた溶液を -78°C に冷却し、N, N-ジメチルホルムアミド (84 g、1.2 mol) を滴下して加え、1時間攪拌した。得られた溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) で分配し、酢酸エチル (200 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCCで精製して、tert-ブチル N-(2-クロロ-4-ホルミルピリジン-3-イル) カルバメート (75 g、64%) を淡黄色固体として得た。

【0519】

ステップC：3-アミノ-2-クロロイソニコチンアルデヒド。窒素の不活性雰囲気中でパージし維持した3 Lの4つ口丸底フラスコに、DCM (1500 mL) 中のtert-ブチル N-(2-クロロ-4-ホルミルピリジン-3-イル) カルバメート (75 g、292 mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を 0°C に冷却し、トリフルオロ酢酸 (300 mL) を攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を室温に温め、12時間攪拌した後、炭酸ナトリウムの飽和溶液 (800 mL) で分配した。混合物をDCM (200 mL $\times$ 2) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をn-ヘキサン (200 mL) に懸濁し、20分間攪拌した。得られた固体を濾過して回収して、3-アミノ-2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド (30 g、66%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$ の質量計算値、156.01; m/z 実測値、157 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 7.89 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.56 (br s, 2H)。

【0520】

ステップD：2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン。窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した250 mLの3つ口丸底フラスコに、水 (56 mL) 中の3-アミノ-2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド (28 g、179 mmol) の溶液、(3-ブロモフェニル) メタナミン (83 g、446 mmol)、tert-ブチル過酸化水素 (32 g、359 mmol)、ピリジン (1.5 g、19 mmol)、及び I_2 (4.6 g、18 mmol) を加えた。得られた溶液を 90°C に加熱した。12時間後、得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (500 mL) を加えた。得られた混合物をブライン (100 mL $\times$ 3) で洗浄し、有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCCで精製して、2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン (18 g、31%) を淡黄色固体として得た。

【0521】

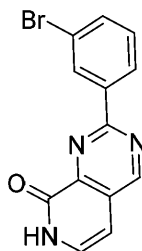
ステップE：2-(3-ブロモフェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン。250 mLの密閉管に2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン (18 g、56 mmol) 及びIPA中の NH_3 溶液 (180 mL、2 M) を加えた。得られた溶液を 145°C に加熱した。12時間後、得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をDCM (1000 mL) で希釈し、ブライン (100 mL $\times$ 3) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた固体を酢酸エチルから再結晶させ、濾過して固体を回収して、2-(3-ブロモフェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン (10.1 g、60%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_4$ の質量計算値、300.0; m/z 実測値、301.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.61 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.35 (br s, 2H), 7.95 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.0 Hz, 1H)。

【0522】

中間体 29：2-（3-ブロモフェニル）ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8（7H）-オン。

【0523】

【化268】



10

【0524】

フラスコに2-（3-ブロモフェニル）-8-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン [中間体 28：ステップ D、2.0 g、6.2 mmol]、塩化水素（10 mL、6 N）及び THF（10 mL）を加えた。得られた溶液を 80 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH を 8 に調整した。得られた混合物を酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層を濃縮褐色して、2-（3-ブロモフェニル）ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8（7H）-オン（1.6 g、85%）を淡黄色固体として得た。MS（ESI）：C₁₃H₈BrN₃O の質量計算値、301.0；m/z 実測値、302.0 [M+H]⁺。

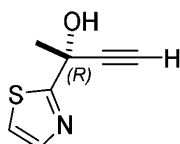
20

【0525】

中間体 30：（R）-2-チアゾール-2-イルブタ-3-イン-2-オール。

【0526】

【化269】



30

【0527】

5 L の 4 つ口丸底フラスコに、窒素の不活性雰囲気下で、エチルマグネシウムブロミド（1889 mL、THF 中 0.5 M）の溶液を入れた。この溶液に、1-（1, 3-チアゾール-2-イル）エタン-1-オン（60 g、472 mmol）を室温で攪拌しながら滴下して加えた。2 時間後、得られた溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液（900 mL）及び水（600 mL）で分配した。得られた混合物を酢酸エチル（600 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（600 mL × 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。（R）及び（S）エナンチオマーの粗残渣（65 g、90%）を、キラル分取 SFC（CHIRALPAK IG 4.6 × 50 mm、3 µm；移動相、CO₂（80%）、MeOH（0.1% DEA）、により更に精製した。検出器、λ = 254 nm）により（R）-2-（1, 3-チアゾール-2-イル）ブタ-3-イン-2-オール（21 g、32%、>97% ee）を黄色固体として、（S）-2-（1, 3-チアゾール-2-イル）ブタ-3-イン-2-オール（中間体 31、21 g、32%）を黄色固体として得た。（R）-2-（1, 3-チアゾール-2-イル）ブタ-3-イン-2-オールのデータ：MS（ESI）：C₇H₇NOS の質量計算値、153.0；m/z 実測値、153.9 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.78（d, J = 3.3 Hz, 1H），7.36（d, J = 3.3 Hz, 1H），3.66（s, 1H），2.72（s, 1H），1.98（s, 3H）。[α]_D²⁰ = -34.6.5（MeOH 中 c = 0.54）。

40

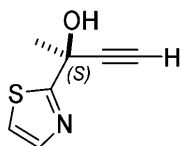
【0528】

50

中間体 31 : (S) - 2 - チアゾール - 2 - イルブタ - 3 - イン - 2 - オール。

【0529】

【化270】



【0530】

中間体 30 に記載のキラル分離により、(S) - 2 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール (21 g、32%、>97% ee) を黄色固体として得た。MS (ESI) : C_7H_7NOS の質量計算値、153.0 ; m/z 実測値、153.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 1.98 (s, 3H)。 $[\alpha]^{20}_D = +35.3$ (MeOH 中 $c=0.51$)。

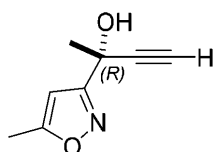
10

【0531】

中間体 32 : (R) - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール。

【0532】

【化271】



20

【0533】

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した 1 L 丸底フラスコに、エチルマグネシウムブロミド (480 mL、THF 中 0.5 M) を加えた。容器を 0℃ に冷却し、THF (200 mL) 中の 1 - (5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) エタン - 1 - オン (20 g、160 mmol) の溶液を攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を温め、25℃ で 2 時間攪拌した。得られた溶液を 0℃ に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え、続いて水 (200 mL) を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (200 mL $\times$ 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (0 : 1 ~ 1 : 10 の酢酸エチルと石油エーテルの勾配) で精製して、ラセミ 2 - (5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール (19.7 g、82%) を黄色油として得た。得られた材料から 18 g を、分取キラル SFC (Phenomenex Lux 5u Cellulose-4、5 $\times$ 25 cm、5 μ m、移動相、 CO_2 (70%)、IPA : HEX = 1 : 1 (30%) ; $\lambda = 220$ nm での検出) により更に精製して、(R) - 2 - (5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール (5.1 g、28%、>97% ee) を黄色固体として、(S) - 2 - (5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール (中間体 33、5.1 g、28%、>97% ee) を黄色固体として得た。(R) - 2 - (5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オールのデータ : MS (ESI) : $C_8H_9NO_2$ の質量計算値、151.1 ; M/z 実測値、152.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.36 (s, 1H), 6.25 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)。 $[\alpha]^{20}_D = -11.3$ (MeOH 中 $c=0.51$)。

30

40

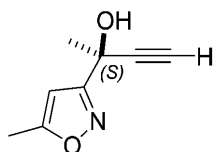
【0534】

50

中間体 33: (S)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0535】

【化272】



【0536】

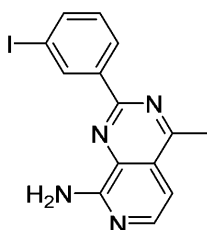
中間体 32に記載のたキラル分離により、(S)-2-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール (5.1 g、28%、>97% ee) を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_8H_9NO_2$ の質量計算値、151.1; m/z 実測値、152.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.36 (s, 1H), 6.25 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)。 $[\alpha]^{20}_D=+8.27$ (MeOH中 $c=0.54$)。

【0537】

中間体 34: 2-(3-ヨードフェニル)-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン。

【0538】

【化273】



【0539】

ステップA: tert-ブチル (2-クロロ-4-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート。窒素で不活性雰囲気を維持した500 mLの4つ口丸底フラスコに、THF (200 mL) 中のtert-ブチル N-(2-クロロピリジン-3-イル)カルバメート (20 g、87 mmol)、TMEDA (22 g、191 mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を-78℃に冷却した後、n-BuLi (76.8 mL、192 mmol) を滴下して加えた。得られた溶液を-30℃に温め、30分間攪拌した後、-78℃に冷却し、THF中のアセトアルデヒド (43.6 mL、5 M) を加えた。得られた溶液を-78℃で30分間攪拌した。得られた溶液を0℃に温め、続いて飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加えた。得られた溶液を酢酸エチル (500 mL $\times$ 2) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (1:3、酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、tert-ブチル N-[2-クロロ-4-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル]カルバメート (21 g、88%) を白色固体として得た。

【0540】

ステップB: tert-ブチル (4-アセチル-2-クロロピリジン-3-イル)カルバメート。窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した500 mLの3つ口丸底フラスコに、tert-ブチル N-[2-クロロ-4-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル]カルバメート (21 g、77 mmol)、DMSO (210 mL)、及び2-ヨード安息香酸 (43.2 g、154 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、次いで水 (500 mL) で分配した。得られた混合物を酢酸エチル (500 mL $\times$ 2

10

20

30

40

50

）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（500 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。これにより、tert-ブチル N-（4-アセチル-2-クロロピリジン-3-イル）カルバメート（18 g、86%）を黄色固体として得、そのまま次のステップに使用した。

【0541】

ステップC：1-（3-アミノ-2-クロロピリジン-4-イル）エタン-1-オン。窒素の中間雰囲気でパージして維持した500 mLの3つ口丸底フラスコに、DCM（180 mL）中のtert-ブチル N-（4-アセチル-2-クロロピリジン-3-イル）カルバメート（18 g、66 mmol）の溶液、及びトリフルオロ酢酸（90 mL）を室温に加えた。12時間後、得られた混合物を濃縮乾固し、残渣のpHを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で7に調整した。得られた混合物を酢酸エチル（500 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（300 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。これにより、1-（3-アミノ-2-クロロピリジン-4-イル）エタン-1-オン（8.5 g、75%）を黄色固体として得、次のステップにそのまま使用した。

【0542】

ステップD：N-（4-アセチル-2-クロロピリジン-3-イル）-3-ヨードベンズアミド。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した250 mLの3つ口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン（240 mL）中の1-（3-アミノ-2-クロロピリジン-4-イル）エタン-1-オン（6 g、35 mmol）の溶液、3-ヨードベンゾイルクロリド（19 g、70 mmol）、及びDIEA（9.1 g、70 mmol）を加えた。得られた溶液を110℃で加熱した。12時間後、得られた溶液を冷却し、水（300 mL）を加えた。得られた混合物を酢酸エチル（300 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（300 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC（1：5、酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、N-（4-アセチル-2-クロロピリジン-3-イル）-3-ヨードベンズアミド（9.3 g、66%）を黄色固体として得た。

【0543】

ステップE：8-クロロ-2-（3-ヨードフェニル）-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン。40 mLの3つ口丸底フラスコに、N-（4-アセチル-2-クロロピリジン-3-イル）-3-ヨードベンズアミド（1.9 g、4.7 mmol）及びIPA（25 mL、2 M）中のNH₃を加えた。得られた溶液を90℃で加熱した。2時間後、得られた混合物を冷却し、濾過し、回収した固体をIPA（50 mL）で洗浄して、8-クロロ-2-（3-ヨードフェニル）-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン（6.2 g、70%）を黄色固体として得た。

【0544】

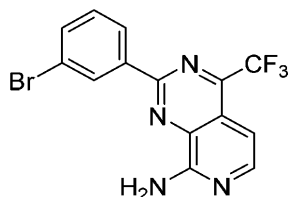
ステップF：2-（3-ヨードフェニル）-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン。300 mLの圧力タンク反応器に、8-クロロ-2-（3-ヨードフェニル）-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン（6.2 g、16 mmol）、IPA中のNH₃（120 mL、2 M）、及び凝縮アンモニア（60 mL）を加えた。得られた溶液をオートクレーブ内で145℃で攪拌した。12時間後、容器を室温に冷却し、固体を濾過により回収した。得られた固体をMeOH（100 mL）で洗浄し、乾燥させて、2-（3-ヨードフェニル）-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン（3.7 g、63%）を赤色固体として得た。MS（ESI）：C₁₄H₁₁IN₄の質量計算値、362.0；m/z実測値、363.0 [M+H]⁺。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 9.03（s, 1H）, 8.70（d, J=8.1 Hz, 1H）, 7.99（d, J=5.7 Hz, 1H）, 7.90（d, J=7.8 Hz, 1H）, 7.44（s, 2H）, 7.35（t, J=7.8 Hz, 1H）, 7.07（d, J=5.7 Hz, 1H）, 2.87（s, 3H）。

【0545】

中間体 35：2-（3-ブロモフェニル）-4-（トリフルオロメチル）ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン。

【0546】

【化274】



【0547】

ステップA：tert-ブチル（2-クロロピリジン-3-イル）カルバメート。窒素で不活性雰囲気を維持した2 Lの3つ口丸底フラスコに、2-クロロピリジン-3-アミン（50 g、389 mmol）のTHF（500 mL）溶液を加えた。得られた溶液を-10℃に冷却し、続いてナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（430 mL、856 mmol）を30分かけて加えた。その後、THF（200 mL）中の(Boc)₂O（94 g、429 mmol）を滴下して加え、得られた溶液を-10℃で攪拌した。2時間後、得られた溶液のpHを塩化水素（2 N）で7に調整し、酢酸エチル（1000 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（1000 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：10、酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、tert-ブチル N-（2-クロロピリジン-3-イル）カルバメート（70 g、79%）を白色固体として得た。

【0548】

ステップB：tert-ブチル N- [2-クロロ-4-（2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジヒドロキシエチル）ピリジン-3-イル] カルバメート。窒素の不活性雰囲気でパージして維持した500 mLの3つ口丸底フラスコに、tert-ブチル N-（2-クロロピリジン-3-イル）カルバメート（20 g、87 mmol）、TMEDA（22 g、192 mmol）、及びTHF（200 mL）を加えた。続いて、-78℃で攪拌しながら、n-BuLi（76.8 mL、1.5 M）を滴下して加えた。この混合物を-78℃で30分間攪拌した後、-40℃で30分間攪拌した。得られた混合物に、2, 2, 2-トリフルオロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド（34 g、218 mmol）を-78℃で攪拌しながら滴下して加えた。得られた混合物を-40℃で30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）で分配した。得られた混合物を酢酸エチル（200 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC（1：10、酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、tert-ブチル N- [2-クロロ-4-（2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジヒドロキシエチル）ピリジン-3-イル] カルバメート（26 g、87%）を白色固体として得た。

【0549】

ステップC：トリフルオロ酢酸塩として1-（3-アミノ-2-クロロピリジン-4-イル）-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1, 1-ジオール。窒素の不活性雰囲気でパージして維持した1 Lの3つ口丸底フラスコに、tert-ブチル N- [2-クロロ-4-（2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジヒドロキシエチル）ピリジン-3-イル] カルバメート（26 g、76 mmol）、トリフルオロ酢酸（130 mL）、及びDCM（260 mL）を加え、室温で加熱した。4時間後、得られた混合物を濃縮乾固し、1-（3-アミノ-2-クロロピリジン-4-イル）-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1, 1-ジオール、トリフルオロ酢酸塩（28 g、粗製）を黄色固体として得た。

【0550】

ステップD：2-（3-ブロモフェニル）-8-クロロ-4-（トリフルオロメチル）-1H, 2H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン。500 mLの圧力タンク反応器に、ト

リフルオロ酢酸塩としての 1-(3-アミノ-2-クロロピリジン-4-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1,1-ジオール (10 g、28 mmol)、3-ブロモベンズアルデヒド (38 g、206 mmol)、30% 水性アンモニア (12 g)、及び ACN (200 mL) を加えた。得られた溶液を 52℃ で 16 時間攪拌した後、90℃ に昇温し、更に 16 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮乾固し、FCC (1:5、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1H,2H-ピリド [3,4-d] ピリミジン (13 g、粗製) を黄色固体として得た。

【0551】

ステップ E: 2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリド [3,4-d] ピリミジン。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した 250 mL の 3 口丸底フラスコに、2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1H,2H-ピリド [3,4-d] ピリミジン (12 g、31 mmol)、CH₃CN (120 mL)、及び 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン (6.96 g) を加えた。得られた溶液を 25℃ で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で溶液の pH を 8 に調整した。得られた混合物を DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC (1:10、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリド [3,4-d] ピリミジン (5.5 g、46%) を黄色固体として得た。

【0552】

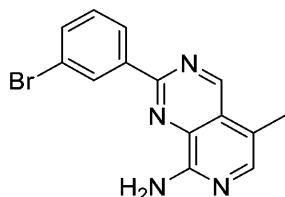
ステップ F: 2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリド [3,4-d] ピリミジン-8-アミン。250 mL の圧力タンク反応器に、2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリド [3,4-d] ピリミジン (4.5 g、12 mmol) 及び IPA (90 mL、2 M) 中の NH₃ を加えた。得られた溶液を 145℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、固体を濾過して回収した。固体に MeOH (30 mL) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。固体を濾過により回収して、2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリド [3,4-d] ピリミジン-8-アミン (3.9 g、91%) を黄色固体として得た。MS (ESI): C₁₄H₈BrF₃N₄ の質量計算値、367.9; m/z 実測値、369.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.91 (br s, 2H), 7.79 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ -65.26。

【0553】

中間体 36: 2-(3-ブロモフェニル)-5-メチルピリド [3,4-d] ピリミジン-8-アミン。

【0554】

【化 275】



【0555】

ステップ A: tert-ブチル N-(2-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)カルバメート。窒素の不活性雰囲気でパージして維持した 1 L の 3 口丸底フラスコに、THF (190 mL) 中の 2-クロロ-5-メチルピリジン-3-アミン (19 g、133

mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を -10°C に冷却した後、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(147 mL、2 M)を30分間かけて加えた。その後、THF(320 mL)中の $(\text{Boc})_2\text{O}$ (32 g、147 mmol)を滴下して加え、得られた溶液を -10°C で攪拌した。2時間後、得られた溶液のpHを塩化水素(2 N)で7に調整し、酢酸エチル(500 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(1:11、酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、tert-ブチル N-(2-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)カルバメート(32 g、99%)を淡黄色固体として得た。

【0556】

ステップB: tert-ブチル N-(2-クロロ-4-ホルミル-5-メチルピリジン-3-イル)カルバメート。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した500 mLの3つ口丸底フラスコに、THF(200 mL)中のtert-ブチル N-(2-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)カルバメート(20 g、82 mmol)の溶液及びTMEDA(21 g、181 mmol)を加えた。容器を -78°C に冷却し、n-BuLi(72 mL、2.5 M)を滴下して加えた。得られた溶液を -35°C で30分間攪拌した。得られた溶液を -78°C に冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(15 g、205 mmol)を攪拌しながら滴下して加えた。30分後、飽和塩化アンモニウム水溶液(200 mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチル(500 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC(1:5、酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、tert-ブチル N-(2-クロロ-4-ホルミル-5-メチルピリジン-3-イル)カルバメート(11.9 g、53%)を黄色固体として得た。

【0557】

ステップC: 3-アミノ-2-クロロ-5-メチルピリジン-4-カルバルデヒド。窒素の間雰囲気でパージし維持した500 mLの3つ口丸底フラスコに、DCM(120 mL)中のtert-ブチル N-(2-クロロ-4-ホルミル-5-メチルピリジン-3-イル)カルバメート(12 g、44 mmol)の溶液、及びトリフルオロ酢酸(60 mL)を室温に加えた。12時間後、得られた混合物を濃縮乾固し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=7になるまで希釈した。得られた混合物を酢酸エチル(500 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、で濃乾固縮して、3-アミノ-2-クロロ-5-メチルピリジン-4-カルバルデヒド(7 g、93%)を黄色固体として得た。

【0558】

ステップD: 2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-5-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン。50 mLの密閉管に、3-アミノ-2-クロロ-5-メチルピリジン-4-カルバルデヒド(1.0 g、5.8 mmol)、3-ブロモベンゼン-1-カルボキシミダミド塩酸塩(1.7 g、7.1 mmol)、tert-ブタノール(20 mL)、TEA(0.6 g)、及びピリジン(1.2 g)を加えた。得られた溶液を 90°C で14時間攪拌した。この手順を5回繰り返し、合わせた反応混合物を室温に冷却し、水(500 mL)で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル(500 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を塩化水素(500 mL、1 N)及びブライン(500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC(3:10、酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-5-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン(4.2 g、35%)を黄色固体として得た。

【0559】

ステップE: 2-(3-ブロモフェニル)-5-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン。250 mLの圧力タンク反応器に、2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-5-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン(4.2 g、13 mmol)及びIPA(84 mL、2 M)中の NH_3 を加えた。得られた溶液を油浴中、 145°C で16時

10

20

30

40

50

間攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮乾固し、固体を濾過により回収した。この固体を250 mLの圧力タンク反応器に加え、MeOH中のNH₃ (84 mL、7 N) を加え、得られた混合物を油浴中、145℃で16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、固体を濾過して回収した。固体をEt₂O (30 mL) に加え、混合物を1時間攪拌した後、濾過により固体を回収して、2-(3-ブロモフェニル)-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン (2.5 g、63%) を黄色固体として得た。MS (ESI): C₁₄H₁₁BrN₄の質量計算値、314.0; m/z 実測値、315.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。

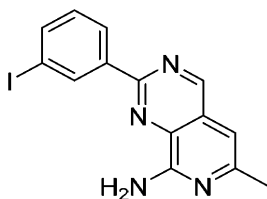
10

【0560】

中間体37: 2-(3-ヨードフェニル)-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン。

【0561】

【化276】



20

【0562】

ステップA: tert-ブチル N-(2-クロロピリジン-3-イル) カルバメート。窒素で不活性雰囲気を維持した2 Lの3つ口丸底フラスコに、THF (500 mL) 中の2-クロロピリジン-3-アミン (50 g、389 mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を-10℃に冷却した後、ナトリウムビス(トリメチルシリル) アミド (430 mL、2 M) を30分間かけて添加した。その後、THF (200 mL) 中の(Boc)₂O (94 g、428 mmol) を滴下して加え、得られた溶液を-10℃で攪拌した。2時間後、得られた溶液のpHを塩化水素 (2 N) で7に調整し、酢酸エチル (1000 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (1:11、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、tert-ブチル N-(2-クロロピリジン-3-イル) カルバメート (80 g、90%) を白色固体として得た。

30

【0563】

ステップB: tert-ブチル N-(2-クロロ-4-ホルミルピリジン-3-イル) カルバメート。窒素の不活性雰囲気でパージして維持した500 mLの3つ口丸底フラスコに、THF (200 mL) 中のtert-ブチル N-(2-クロロピリジン-3-イル) カルバメート (20 g、87 mmol) の溶液と、TMEDA (22.3 g、191 mmol) を加えた。容器を-78℃に冷却し、n-BuLi (78 mL、2.5 M) を滴下して加えた。得られた溶液を-35℃で30分間攪拌した。得られた溶液を-78℃に冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド (16 g、218 mmol) を攪拌しながら滴下して加えた。30分後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチル (500 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (1:5、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、tert-ブチル N-(2-クロロ-4-ホルミルピリジン-3-イル) カルバメート (28 g、82%) を白色固体として得た。

40

【0564】

ステップC: 3-アミノ-2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド。1000 mLの

50

3つ口丸底フラスコに、DCM (550 mL) 中の *tert*-ブチル N-(2-クロロ-4-ホルミルピリジン-3-イル) カルバメート (55 g、214 mmol) の溶液とトリフルオロ酢酸 (270 mL) を加えた。12時間後、得られた混合物を濃縮乾固し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH=7 になるまで希釈した。得られた混合物を酢酸エチル (500 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC (1:3、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、3-アミノ-2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド (19 g、57%) を黄色固体として得た。

【0565】

ステップD: 3-アミノ-6-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した500 mLの3つ口丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド (190 mL) 中の3-アミノ-2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド (19 g、121 mmol) の溶液、及びボラニリデン (スルファニル) アミン (24 g、404 mmol) を加え、室温で攪拌した。1時間後、得られた混合物を氷水 (1000 mL) で分配し、濾過により固体を回収して、3-アミノ-6-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド (25 g、87%) を黄色固体として得た。

【0566】

ステップE: 3-アミノ-2-クロロ-6-メチルピリジン-4-カルバルデヒド。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した500 mLの3つ口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン (250 mL) 中の3-アミノ-6-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド (25 g、106 mmol) の溶液、水 (50 mL)、メチルボロン酸 (19 g、319 mmol)、炭酸カリウム (71 g、509 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂ (3.9 g、5.3 mmol) を加えた。得られた溶液を90℃で攪拌した。12時間後、反応混合物を室温に冷却し、水 (300 mL) を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (300 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC (1:5、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、2-クロロ-6-メチルピリジン-4-カルバルデヒド (6.6 g、36%) を黄色固体として得た。

【0567】

ステップF: 8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-6-メチルピリド [3,4-d] ピリミジン。40 mLの密閉管に、*tert*-ブタノール (26 mL) 中の3-アミノ-2-クロロ-6-メチルピリジン-4-カルバルデヒド (1.3 g、7.6 mmol) の溶液、3-ヨードベンゼン-1-カルボキシミダミド (2.3 g、9.2 mmol)、TEA (0.8 g、7.6 mmol)、及びピリジン (1.5 g、19 mmol) を加えた。得られた溶液を90℃で攪拌した。12時間後、得られた混合物を室温に冷却し、水 (40 mL) を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を塩化水素 (50 mL、2 N) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC (1:10、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-6-メチルピリド [3,4-d] ピリミジン (1.2 g、33%) を黄色固体として得た。

【0568】

ステップG: 2-(3-ヨードフェニル)-6-メチルピリド [3,4-d] ピリミジン-8-アミン。窒素の不活性雰囲気でパージして維持した300 mLバイアルに、8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-6-メチルピリド [3,4-d] ピリミジン (4.8 g、13 mmol)、IPA中のNH₃ (90 mL、2 M)、及びNH₄OH (45 mL、水中28% NH₃) を加えた。得られた溶液を145℃で攪拌した。12時間後、混合物を冷却し、濾過により固体を回収し、固体 (3.5 g) を分取HPLCで更に精製して、2-(3-ヨードフェニル)-6-メチルピリド [3,4-d] ピリミジン-8-アミン (2 g、45%) を黄色固体として得た。MS (ESI): C₁₄H₁₁IN₄の質

10

20

30

40

50

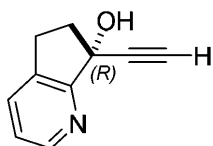
量計算値、362.2; m/z 実測値、363.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.35 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

【0569】

中間体38: (R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。

【0570】

【化277】



【0571】

ステップA: 6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン1-オキシド。DCM (500 mL) 中の(1Z)-N-(シクロペント-1-エン-1-イル)エタン-1-イミン (250 g, 2.29 mol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、0℃でメタクロロペルオキシ安息香酸 (454 g, 2.10 mol, 純度80%) を分割して加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を濃縮乾固し、得られた残渣をFCC (20:1, CH_2Cl_2 /MeOH) で精製して、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン1-オキシド (220 g, 71.08%) を白色固体として得た。MS (ESI): C_8H_9NO の質量計算値、135.0; m/z 実測値、136.2 $[M+H]^+$ 。

【0572】

ステップB: 6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルアセテート。Ac₂O (2 L) 中の6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン1-オキシド (220 g, 1.63 mol) の溶液を、窒素雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。得られた混合物を濃縮乾固し、FCC (3:1, 石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルアセテート (215 g, 74.5%) をオレンジ色の油として得た。

【0573】

ステップC: 6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。EtOH (500 mL) 中の6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルアセテート (215 g, 1.21 mol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、0℃でEtOH (1.2 L) 中のKOH (68.1 g, 1.21 mol) の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を3分の1の体積まで濃縮し、DCM (1 L×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 L) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (20:1, CH_2Cl_2 /MeOH) で精製して、5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール (140 g, 85.3%) を淡褐色固体として得た。

【0574】

ステップD: 5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オン。DCM (1.5 L) 中の6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール (140 g, 1.04 mol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、0℃でジオキソマンガン (632 g, 7.27 mol) を分割して加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で室温で攪拌した。12時間後、固体を濾過により回収し、DCM (500 mL×3) で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、得られた残渣をFCC (5:1, 石油エーテル/エチル) で精製して、5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オン (80 g, 58%) を淡褐色固体として得た。

）を濃緑色固体として得た。MS (ESI) : C_8H_7NO の質量計算値、133.0 ; m/z 実測値、134.2 $[M+H]^+$ 。

【0575】

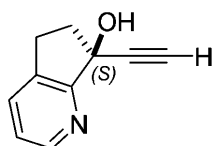
ステップE : (R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。ブromo(エチニル)マグネシウム(1.4 L、0.7 mol)の攪拌溶液に、THF(800 mL)中の5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オン(80 g、0.7 mol)の溶液を、窒素雰囲気下、0℃で滴下して加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。その後、得られた混合物を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(1 L)を加えた。得られた混合物を酢酸エチル(1 L×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1 L)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(20:1、 $CH_2Cl_2/MeOH$)で精製して、ラセミ7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(56 g、62%)をオフホワイトの固体として得た。ラセミ7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(28 g)の(R)及び(S)エナンチオマーをキラル分取SFC(Chiral-IC 4.6×100 mm、5 µm; 共溶媒: MeOH(0.1% DEA); 勾配(B%): 4.0分で10%~50%、50%で2.0分保持; 流量: 4 mL/min; 温度: 35℃; 検出器、UV 220 nm)によって分離して、(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(13.1 g、47%、97% ee)をオフホワイトの固体として、(S)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(中間体39、13.1 g、47%、97% ee)をオフホワイトの固体として得た。(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オールのデータ: MS (ESI) : $C_{10}H_9NO$ の質量計算値、159.0 ; m/z 実測値、160.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61–8.41 (m, 1H), 7.68–7.52 (m, 1H), 7.24–7.15 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.14–2.91 (m, 2H), 2.78–2.68 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.58–2.36 (m, 1H)。 $[\alpha]^{20}_D = -81.9$ (MeOH中 $c = 0.34$)。

【0576】

中間体39 : (S)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。

【0577】

【化278】



【0578】

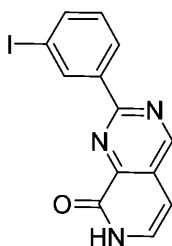
中間体38に記載のキラル分離により、(S)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(13.1 g、47%、97% ee)をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI) : $C_{10}H_9NO$ の質量計算値、159.0 ; m/z 実測値、160.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61–8.41 (m, 1H), 7.68–7.52 (m, 1H), 7.24–7.15 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.14–2.91 (m, 2H), 2.78–2.68 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.58–2.36 (m, 1H)。 $[\alpha]^{20}_D = +81.1$ (MeOH中 $c = 0.33$)。

【0579】

中間体40 : 2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8(7H)-オン。

【0580】

【化279】



10

【0581】

ステップA：2-(3-ヨードフェニル)-8-メトキシピリド[3,4-d]ピリミジン。3-ヨードフェニル)メタナミン(7.7g、33mmol)、4-ヒドロキシ-TEMPO(450mg、2.61mmol)、及びo-キシレン(30mL)を室温で混合した溶液に、3-アミノ-2-メトキシイソニコチンアルデヒド(2.0g、13mmol)を加えた。得られた混合物をO₂(15psi)下、120℃で16時間攪拌した後、室温に冷却した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル(20mL×3)で洗浄した後、減圧下で乾燥させて表題化合物(1g、22%)を得た。得られた表題化合物を酢酸エチル(5mL)から再結晶させて、2-(3-ヨードフェニル)-8-メトキシピリド[3,4-d]ピリミジン(770mg、17%)を黄色の固体として得た。MS(EI)：C₁₄H₁₀IN₃Oの質量計算値、363.0；m/z実測値、363.9 [M+H]⁺。

20

【0582】

ステップB：2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8(7H)-オン。100mLの丸底フラスコに、ピリジン塩酸塩(13.0g、112mmol)及び2-(3-ヨードフェニル)-8-メトキシピリド[3,4-d]ピリミジン(1.77g、4.87mmol)を加えた。得られた混合物をN₂下、170℃で3時間攪拌した後、室温に冷却した。この混合物をFCC(20：1～0：1の勾配、石油エーテル／酢酸エチル)で精製して、2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8(7H)-オン(1.2g、70%)を黄色固体として得た。MS(EI)：C₁₃H₈IN₃Oの質量計算値、349.0；m/z実測値、349.9 [M+H]⁺。

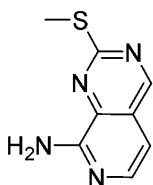
30

【0583】

中間体41：2-メチルスルファニルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン。

【0584】

【化280】



40

【0585】

ステップA：メチル5-[(E)-2-エトキシエテニル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-カルボキシレート。窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した3Lの4つ口丸底フラスコに、5-ブロモ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル(130g、494mmol)、1,4-ジオキサン(1.5L)、2-[(E)-2-エトキシエテニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(198g、999mmol)、Pd(dppf)Cl₂(10.9g、14.9mmol)、水(300mL)、及びK₃PO₄(233g、1.10mol)を加えた。得られた溶液を80℃で攪拌した。16時間後、得られた混合物を水(1.7L)

50

に注ぎ、酢酸エチル（2 L×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をFCC（5：95、酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、メチル5-[(E)-2-エトキシエテニル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-カルボキシレート（87、69%）を黄色の固体として得た。MS（ESI）：C₁₁H₁₄N₂O₃Sの質量計算値、254.3；m/z実測値、255.0 [M+H]⁺。

【0586】

ステップB：5-[(E)-2-エトキシエテニル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-カルボキサミド。1 Lの密閉管に、メチル5-[(E)-2-エトキシエテニル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-カルボキシレート（50 g、197 mmol）及びMeOH（500 mL、7 N）中のNH₃を入れた。得られた溶液を55℃で攪拌した。2時間後、得られた混合物を濃縮乾固して、5-[(E)-2-エトキシエテニル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-カルボキサミド（47 g、固体）を得、これを更に精製せずに次のステップで使用了。MS（ESI）：C₁₀H₁₃N₃O₂Sの質量計算値、239.3；m/z実測値、240.0 [M+H]⁺。

【0587】

ステップC：2-(メチルスルファニル)-7H, 8H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン。2 Lの丸底フラスコに、5-[(E)-2-エトキシエテニル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-カルボキサミド（46 g、192）、トルエン（920 mL）、及びp-トルエンスルホン酸一水和物（3.3 g、19 mmol）を加えた。得られた溶液を90℃で攪拌した。2時間後、得られた混合物を氷／塩浴で0℃に冷却した。得られた溶液を2 Lの石油エーテルで希釈し、得られた固体を濾過により回収し、石油エーテル（100 mL×3）で洗浄した。得られた有機濾液を濃縮乾固して、2-(メチルスルファニル)-7H, 8H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン（31.4、85%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₈H₇N₃O₂Sの質量計算値、193.2；m/z実測値、194.0 [M+H]⁺。

【0588】

ステップD：8-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン。1 Lの丸底フラスコに、2-(メチルスルファニル)-7H, 8H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン（31.4 g、163 mmol）、ACN（500 mL）、及びPOCl₃（73.7 g、481 mmol）を加えた。得られた溶液を70℃で加熱した。2時間後、得られた混合物を濃縮乾固した。得られた残渣に水（1 L）を分注で加えた。飽和炭酸ナトリウム水溶液で溶液のpHを8に調整した。固体を濾過により回収し、濾液を濃縮乾固して、8-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン（32.1 g、93%）を褐色固体として得た。MS（ESI）：C₈H₆ClN₃Sの質量計算値、Sの211.0；m/z実測値、212.0 [M+H]⁺。

【0589】

ステップE：2-(メチルスルファニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン。1 Lの密閉管に、8-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン（32.1 g、152 mmol）及びIPA（320 mL、2 M）中のNH₃を加えた。得られた溶液を145℃で加熱した。16時間後、得られた混合物を濃縮乾固し、FCC（3：1、DCM／酢酸エチル）で精製して、2-(メチルスルファニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン（11.3 g、39%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₈H₈N₄Sの質量計算値、192.1；m/z実測値、193.0 [M+H]⁺。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 9.3-9.2（m, 1H）, 7.97-7.87（m, 1H）, 7.06（s, 2H）, 7.0-6.9（m, 1H）, 2.7-2.6（m, 3H）。

【0590】

中間体42：2-(5-ブロモ-2-イソブチルフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン。

【0591】

10

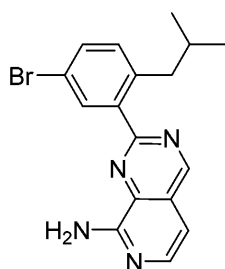
20

30

40

50

【化 2 8 1】



【0 5 9 2】

ステップ A：5-ブロモ-2-イソブチルベンゾニトリル。丸底フラスコに、5-ブロモ-2-ヨードベンゾニトリル（1.9 g、6.2 mmol）、トリ（フラン-2-イル）ホスファン（0.14 g、0.61 mmol）、及びビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）を加えた。容器をセプタムで密閉し、大気を排気した後、N₂でパージした（3 x）。容器に乾燥 THF（20 mL）を加え、最初の均一な赤色の溶液が均一な黄色になるまで（約 15 分）、室温で攪拌した。得られた混合物を、イソブチル亜鉛ブロミド（13 mL、6.5 mmol、THF 中 0.5 M）で処理し室温で 30 分間攪拌した。この混合物を CH₂Cl₂（20 mL）で希釈し、珪藻土のパッドで濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC で精製して、2-（5-ブロモ-2-イソブチルフェニル）ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン（1.2 g、79%）を得た。MS（ESI）：C₁₁H₁₂BrN の質量計算値、237.02；m/z 実測値、238.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.74-7.72（m, 1H）, 7.64-7.60（m, 1H）, 7.16（d, J=8.3 Hz, 1H）, 2.67（d, J=7.3 Hz, 2H）, 2.03-1.89（m, 1H）, 0.95（d, J=6.6 Hz, 6H）。

【0 5 9 3】

ステップ B：（5-ブロモ-2-イソブチルフェニル）メタンアミン。100 mL の丸底フラスコに、乾燥 THF（20 mL）中の 5-ブロモ-2-イソブチルベンゾニトリル（1.4 g、5.9 mmol）の均一な溶液を N₂ 雰囲気下で 0℃ に冷却し、BH₃-THF 錯体（13 mL、13 mmol、THF 中 1 M）でゆっくりと処理した。BH₃-THF を完全に加えた後、得られた溶液を室温に温めた。水冷式の還流冷却器を取り付け、溶液を 75℃ で 90 分間加熱した。その後、得られた混合物を室温に冷却し、HCl（約 3 mL、1 M）で pH 2 程度まで酸性化した。10 分後、1 M の NaOH で混合物の pH を > pH 10 に調整した。その後、混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、ブライン（100 mL × 2）で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC で精製して、約 12% の n-BuOH（w/w）で汚染された（5-ブロモ-2-イソブチルフェニル）メタナミン（1.2 g、73%）を得、これを更に精製せずに使用した。MS（ESI）：C₁₁H₁₆BrN の質量計算値、241.05；m/z 実測値、242.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.52-7.49（m, 1H）, 7.31-7.27（m, 1H）, 6.99（d, J=8.1 Hz, 1H）, 3.85（s, 2H）, 2.46（d, J=7.3 Hz, 2H）, 1.86-1.74（m, 1H）, 0.91（d, J=6.6 Hz, 6H）。

【0 5 9 4】

ステップ C：2-（5-ブロモ-2-イソブチルフェニル）-8-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン。2-（5-ブロモ-2-イソブチルフェニル）-8-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジンを、3-アミノ-2-クロロイソニコチンアルデヒド及び（5-ブロモ-2-イソブチルフェニル）メタナミン（462 mg、29%）を利用して、実施例 53 のステップ A に記載されたものと類似の条件を使用して調製した。MS（ESI）：C₁₇H₁₅BrClNO₃ の質量計算値、375.01；m/z 実測値、376.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.61（s, 1H）, 8

・ 5.6 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.57–7.51 (m, 1H), 7.21 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.79–1.67 (m, 1H), 0.82 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

【0595】

ステップD：2-(5-ブロモ-2-イソブチルフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン。マイクロ波バイアルに、乾燥THF(3mL)中の2-(5-ブロモ-2-イソブチルフェニル)-8-クロロピリド[3,4-d]ピリミジン(0.45g、1.20mmol)、DIPEA(0.6mL、3.4mmol)及び(2,4-ジメトキシフェニル)メタナミン(0.5mL、3.3mmol)の溶液を加えた。次に、バイアルをクリンプシールし、マイクロ波反応器で150℃で1時間加熱した。次いで、得られた不均一な混合物をACN(10mL)で希釈し、短時間超音波処理し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCCで精製して、2-(5-ブロモ-2-イソブチルフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(0.6g、90%)を得た。MS(ESI): $C_{26}H_{27}BrN_4O_2$ の質量計算値、506.13; m/z 実測値、507.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.16 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.51–7.46 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.46–6.41 (m, 1H), 4.77 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.90 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.66–1.54 (m, 1H), 0.73 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

【0596】

ステップE：2-(5-ブロモ-2-イソブチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン。室温でTHF(5mL)中の2-(5-ブロモ-2-イソブチルフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(0.57g、1.09mmol)の均一溶液をTFA(7mL)で処理した後、80℃で15分間加熱した。その後、得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣を CH_2Cl_2 (10mL)に溶解し、続いてDIPEA(1mL)を加えた。混合物を濃縮乾固し、FCCで精製して、2-(5-ブロモ-2-イソブチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(0.14g、37%)を得た。MS(ESI): $C_{17}H_{17}BrN_4$ の質量計算値、356.06; m/z 実測値、357.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (s, 1H), 8.12 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.54–7.49 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 2.92 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.70–1.59 (m, 1H), 0.78 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

【0597】

中間体43：8-アミノ-2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン。

【0598】

10

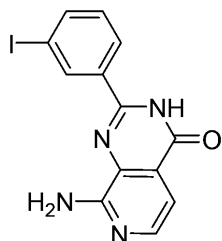
20

30

40

50

【化 2 8 2】



【0 5 9 9】

ステップA：3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸。500 mLの丸底フラスコに、3-アミノイソニコチン酸（5.0 g、36 mmol）及び濃塩酸（110 mL、37%）を加えた。混合物を0℃に冷却し、50% H₂O₂（2.2 mL、38 mmol）で滴下処理した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。得られた固体を濾過により分離し、冷ACN（25 mL）ですすぎ、高真空下で乾燥させて、3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸（2.8 g、45%）を得、これを更に精製せずに使用した。MS（ESI）：C₆H₅ClN₂O₂の質量計算値、172.0；m/z実測値、173.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 13.69（br s，1H），7.68-7.56（m，2H），6.85（br s，2H）。

【0 6 0 0】

ステップB：8-クロロ-2-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，4-d]ピリミジン-4（3H）-オン。密閉可能な100 mLの丸底フラスコに、DMF（40 mL）中の3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸（2.8 g、16 mmol）及びDIPEA（8.5 mL、18 mmol）の溶液を加え加えた。混合物を0℃に冷却し、THF（2 mL）中の3-ヨードベンゾイルクロリド（4.8 g、18 mmol）の溶液で処理した。次いで、得られた混合物を室温に温め、更に3-ヨードベンゾイルクロリド（0.47 g）で処理した。30分後、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1，2，3-トリアゾロ[4，5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（6.1 g、16 mmol）を一度に加え、続いて60℃で加熱した。1時間後、得られた混合物を室温に冷却し、NH₄OH（6 mL、43 mmol、28%）で処理した。次いで、容器を密閉し、100℃で3時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣を塩酸（100 mL、1 M）で粉砕し、濾過して分離し、高真空下で乾燥させて、8-クロロ-2-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，4-d]ピリミジン-4（3H）-オン（3.5 g、56%）を得、これを更に精製せずに使用した。MS（ESI）：C₁₃H₇ClIN₃Oの質量計算値、382.93；m/z実測値、384.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 13.12（s，1H），8.56（s，1H），8.43（d，J=5.1 Hz，1H），8.23（d，J=7.9 Hz，1H），8.03-7.97（m，2H），7.40（t，J=7.9 Hz，1H）。

【0 6 0 1】

ステップC：8-（（2，4-ジメトキシベンジル）アミノ）-2-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，4-d]ピリミジン-4（3H）-オン。8-（（2，4-ジメトキシベンジル）アミノ）-2-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，4-d]ピリミジン-4（3H）-オンを、8-クロロ-2-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，4-d]ピリミジン-4（3H）-オンを利用して、中間体42のステップDに記載されたものと類似の条件を使用して調製した。MS（ESI）：C₂₂H₁₉IN₄O₃計算値、514.05；m/z実測値、515.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.79（s，1H），8.69（s，1H），8.34（d，J=8.0 Hz，1H），7.95（d，J=5.5 Hz，2H），7.73（t，J=6.2 Hz，1H），7.35（t，J=7.9 Hz，1H），7.06（d，J=8.3 Hz，1H）。

H), 6.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.46–6.39 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

【0602】

ステップD: 8-アミノ-2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン。8-アミノ-2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オンを、8-(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オンを利用して、中間体42のステップEに記載されたものと類似の条件を使用して調製した。MS (ESI): $C_{13}H_9IN_4O$ の質量計算値、363.98; m/z 実測値、365.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04–6.94 (m, 3H)。

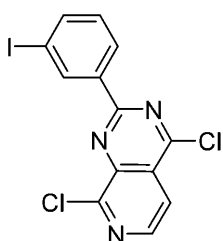
10

【0603】

中間体44: 4, 8-ジクロロ-2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン。

【0604】

【化283】



20

【0605】

ステップA: 2-(3-ヨードフェニル)-8-メトキシピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン。500 mLの丸底フラスコに、3-アミノ-2-メトキシイソニコチン酸(20.0 g、119 mmol)、DIEA(73 mL、416 mmol)、及びDMF(250 mL)を加え、続いてTHF(100 mL)中の3-ヨードベンゾイルクロリド(34.8 g、131 mmol、1.10 eq)の溶液を加えた。黄色の混合物を25℃で5分間攪拌した。30分後、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(48 g、125 mmol)を加えた。30分後、NH₄OH(98 mL、714 mmol、純度28.0%)を加え、濃厚な混合物を30分間攪拌した。その後、黄色の混合物を120℃で加熱した。12時間後、得られた混合物を冷却し、濃縮乾固した。残渣をHCl(1000 mL、1 N)に懸濁し、5分間超音波処理し、固体を濾過により回収した。得られた固体をTHF(200 mL)で粉砕して、2-(3-ヨードフェニル)-8-メトキシピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(30 g)を黄色固体として得た。

30

【0606】

ステップB: 4, 8-ジクロロ-2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン。1 Lの丸底フラスコに、2-(3-ヨードフェニル)-8-メトキシピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(38 g、100 mmol)及びPOCl₃(197 mL、2.12 mmol)を加えた。得られた黄色の混合物をN₂雰囲気下、80℃で12時間加熱した。得られた混合物を室温で2日間静置した後、混合物を濃縮乾固した。残渣をFCC(100% DCM)で精製して、4, 8-ジクロロ-2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン(26 g、63%)を黄色固体として得た。

40

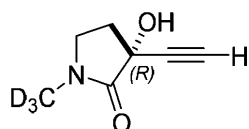
【0607】

50

中間体 45: (R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(メチル-d₃)ピロリジン-2-オン。

【0608】

【化284】



【0609】

ステップA: 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシブタン酸。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した5 Lの3つ口丸底フラスコに、水(1 L)中の4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸(200 g、1.67 mol)の溶液を加えた。続いて、K₂CO₃(695 g、4.99 mol)を0℃で数回に分けて加えた。この混合物に、ジオキサン(1 L)中のジ-tert-ブチルジカーボネート(436 g、2 mol)の溶液を、0℃で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を20~25℃で24時間攪拌した。得られた混合物を石油エーテル(1 L×2)で洗浄した。合わせた水相を水/氷浴で0℃に冷却し、HCl(6 N)でpH=4~5に調整した。得られた溶液を酢酸エチル(1 L×4)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシブタン酸(260 g、71%)を黄色の油として得た。

【0610】

ステップB: メチル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシブタン酸。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した5 Lの3つ口丸底フラスコに、4-[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシブタン酸(260 g、1.19 mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.5 L)中の溶液及びCs₂CO₃(503 g、1.54 mol)を加えた。10分後、ヨードメタン(202 g、1.42 mol)を室温で攪拌しながら混合物に滴下して加えた。4.5時間後、混合物を水/氷(2 L)に注ぎ、酢酸エチル(2 L×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(1 L×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。これにより、メチル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシブタノエート(180 g、65%)を黄色の油として得た。

【0611】

ステップC: メチル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタノエート。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した5 Lの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン(1.8 L)中の4-[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシブタノエートメチル(180 g、0.77 mol)とイミダゾール(108 g、1.54 mol)の溶液を入れた。続いて、tert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン(231 g、1.53 mol)を0℃で数回に分けて加えた。得られた溶液を室温に温め、16時間攪拌した。その後、混合物を水/氷(1 L)に注ぎ、ジクロロメタン(1.5 L×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(1 L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(1:10、酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタン酸メチル(200 g、75%)を淡黄色の油として得た。

【0612】

ステップD: メチル4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタノエート。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した1 Lの3つ口丸底フラスコに、4-[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]-2-[[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ブタノエー

トメチル (50.0 g、144 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (500 mL)、及び CD₃I (62.6 g、432 mmol) を加えた。得られた溶液を 0℃ に冷却し、0℃ で水素化ナトリウム (8.60 g、358 mmol、60%) を数回に分けて加えた。0℃ で 2 時間後、混合物を NH₄Cl の飽和水溶液 (250 mL) に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル (500 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、で濃縮乾固した。上記の手順 (ステップ D) を 3 回繰り返して、4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタン酸メチル (200 g、95%) を淡黄色の油として得た。

【0613】

ステップ E: メチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)-2-ヒドロキシブタノエート。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した 3 L の 3 口丸底フラスコに、4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタノエートメチル (200 g、549 mmol)、メタノール (2 L)、及びアミンハイドロフルオリド (204 g、5.51 mol) を加えた。得られた溶液を 50℃ で加熱した。12 時間後、得られた溶液を室温に冷却し、濃縮乾固し、水 (1 L) で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル (1 L × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (1 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。これにより、4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)-2-ヒドロキシブタン酸メチル (137 g) を淡黄色の油が得られ、これを更に精製せずに次のステップで直接使用した。

【0614】

ステップ F: メチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)-2-オキソブタノエート。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した 3 L の 3 口丸底フラスコに、4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)-2-ヒドロキシブタノエートメチル (137 g、547 mmol)、ジクロロメタン (1.4 L)、1, 1, 1-トリス(アセチルオキシ)-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン、(デスマーチンペルヨージナン、348 g、821 mmol) を 5℃ で加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 L) に注いだ。得られた固体を濾過し、濾液をジクロロメタン (1.5 L × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (1 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (1:3、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)-2-オキソブタン酸メチル (81 g、60%) を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (s, 3H), 3.56 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0615】

ステップ G: メチル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)エチル)-2-ヒドロキシブタ-3-イノエート。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した 1 L の 3 口丸底フラスコに、THF (0.2 L) 中の 4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)-2-オキソブタノエートメチル (20 g、81 mmol) の溶液を加えた。溶液を -78℃ に冷却し、続いてブromo(エチニル)マグネシウム (274 mL、138 mmol) を滴下して加えた。得られた溶液を -40℃ でしばらく攪拌した。2 時間後、飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) を -70℃ で滴下して加えた。得られた混合物をゆっくりと室温に温め、酢酸エチル (800 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (800 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。上記の手順 (ステップ G) を 3 回繰り返して、合わせた残渣から、2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)エチル)-2-ヒドロキシブタ-3-イノエートメチル (82 g) を黄色の油と

して得た。

【0616】

ステップH：トリフルオロアセテート塩としてのメチル2-ヒドロキシ-2-（（メチル-d₃）アミノ）エチル）ブター-3-イノエート。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した1 Lの3つ口丸底フラスコに、2-（2-（（tert-ブトキシカルボニル）（メチル-d₃）アミノ）エチル）-2-ヒドロキシブター-3-イノエートのメチル（70.0 g、255 mmol）、ジクロロメタン（420 mL）、及びトリフルオロ酢酸（140 mL）の溶液を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を濃縮乾固し、更に精製せずに次のステップに直接使用した。

【0617】

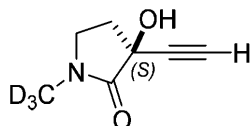
ステップI：（R）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（メチル-d₃）ピロリジン-2-オン。窒素の不活性雰囲気を維持した1 Lの3つ口丸底フラスコに、トリフルオロ酢酸塩として2-ヒドロキシ-2-（2-（（メチル-d₃）アミノ）エチル）ブタン-3-イノエートメチル（70.0 g、243 mmol）、メタノール（700 mL）、及び炭酸カリウム（133 g、964 mmol）の溶液を加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。得られた固体を濾過し、濾液を濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：5、酢酸エチル／石油エーテル）で精製した後、ジエチルエーテル（100 mL）から再結晶させて、ラセミ3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（メチル-d₃）ピロリジン-2-オン（16 g、46%）を黄色固体として得た。この物質を、分取キラルSFC（Chiralpak AS-H、5×25 cm、5 μm；移動相、CO₂（80%）及びIPA（0.1% DEA）（20%）；検出器、λ=220 nmでのUV）によって更に精製して、（R）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（メチル-d₃）ピロリジン-2-オン（5.4 g、34%、>97% ee）を褐色固体として、（S）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（メチル-d₃）ピロリジン-2-オン [中間体46、5.2 g、33%、>97% ee] を褐色固体として得た。（R）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（メチル-d₃）ピロリジン-2-オンのデータ：MS（ESI）：C₇H₆D₃NO₂の質量計算値、142.08；m/z実測値、143.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 3.41-3.38（t，J=5.2 Hz，2H），3.03（s，1H），2.48-2.43（m，1H），2.24-2.17（m，1H）。

【0618】

中間体46：（S）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（メチル-d₃）ピロリジン-2-オン。

【0619】

【化285】



【0620】

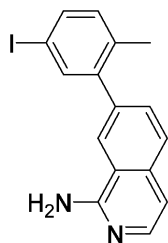
中間体45のステップIに記載のキラル分離により、（S）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（メチル-d₃）ピロリジン-2-オン（5.2 g、33%、>97% ee）を褐色固体として得た。MS（ESI）：C₇H₆D₃NO₂の質量計算値、142.08；m/z実測値、143.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 3.41-3.38（t，J=5.2 Hz，2H），3.03（s，1H），2.48-2.43（m，1H），2.24-2.17（m，1H）。

【0621】

中間体47：7-（5-ヨード-2-メチルフェニル）イソキノリン-1-アミン。

【0622】

【化 286】



【0623】

ステップA：ビス-tert-ブチル（7-ブロモイソキノリン-1-イル）カルバメート。1 Lの丸底フラスコ中で、DMAP（0.13 g、1.05 mmol）を、DCM（210 mL）中の7-ブロモイソキノリン-1-アミン（4.7 g、21 mmol）及びジ-tert-ブチルデカルボネート（9.2 g、42 mmol）の懸濁液に加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、得られた固体を濾過回収し、酢酸エチルで粉碎して、ビス-tert-ブチル（7-ブロモイソキノリン-1-イル）カルバメート（6.1 g、68%）を無色固体として得た。MS（ESI）：C₁₉H₂₃BrN₂O₄の質量計算値、422.08；m/z実測値、421.3、423.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, Chloroform-d）δ 8.47（d, J=5.7 Hz, 1H）, 8.15（s, 1H）, 7.84–7.73（m, 2H）, 7.65（dd, J=5.7, 1.0 Hz, 1H）, 1.36（s, 18H）。

【0624】

ステップB：ビス-tert-ブチル（7-（5-アミノ-2-メチルフェニル）イソキノリン-1-イル）カルバメート。20 mLバイアルに、ビス-tert-ブチル（7-ブロモイソキノリン-1-イル）カルバメート（1.0 g、2.4 mmol）、4-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）アニリン（0.82 g、3.54 mmol）及び1,4-ジオキサン（16 mL）を加えた。この溶液をN₂で10分間パージし、炭酸セシウム（2.3 g、7.09 mmol）及び（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホネート（0.2 g、0.14 mmol）を加え、バイアルを密閉して室温で攪拌した。12時間後、（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホネート（0.1 g、0.07 mmol）を加え、混合物を50℃で3時間加熱した後、室温に冷却し、酢酸エチル（20 mL）と水（40 mL）との間で分配した。有機層を、分離し、濃縮乾固し、FCC（酢酸エチルとヘキサンを用いた0～60%の勾配）により精製し、ビス-tert-ブチル（7-（5-アミノ-2-メチルフェニル）イソキノリン-1-イル）カルバメート（0.8 g、75%）を赤い油として得た。MS（ESI）：C₂₆H₃₁N₃O₄の質量計算値、449.55；m/z実測値、450.1 [M+H]⁺。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 8.42（d, J=5.7 Hz, 1H）, 8.11（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.94（d, J=5.6 Hz, 1H）, 7.78（dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H）, 7.63–7.54（m, 1H）, 6.99（d, J=8.2 Hz, 1H）, 6.56（dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H）, 6.48（d, J=2.3 Hz, 1H）, 5.02（s, 2H）, 2.03（s, 3H）, 1.28（s, 18H）。

【0625】

ステップC：ビス-tert-ブチル（7-（5-ヨード-2-メチルフェニル）イソキノリン-1-イル）カルバメート。50 mLの丸底フラスコ中で、4-メチルベンゼンスルホン酸（1.3 g、7.7 mmol）を、0℃でACN（7 mL）中のビス-tert-ブチル（7-（5-アミノ-2-メチルフェニル）イソキノリン-1-イル）カルバ

メート (1.2 g、2.6 mmol) の溶液に加え、混合物を反応温度を維持して30分間攪拌した。水 (3.5 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (0.4 g、5.2 mmol) の溶液を加え、続いて水 (3.5 mL) 中のヨウ化カリウム (0.9 g、5.2 mmol) の溶液を加えた。混合物を2時間かけてゆっくりと室温に温め、DCM (30 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) との間で分配した。有機層を、分離し、濃縮乾固し、得られた残渣をFCC (酢酸エチルとヘキサン) の0~60%勾配により精製して、ビス-tert-ブチル (7-(5-ヨード-2-メチルフェニル) イソキノリン-1-イル) カルバメート (0.7 g、49%) をオレンジ色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{26}H_{29}IN_2O_4$ の質量計算値、560.43 ; m/z 実測値、561.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (s, 18H)。

【0626】

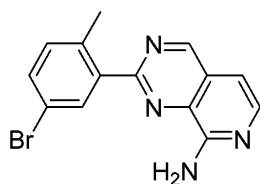
ステップD: 7-(5-ヨード-2-メチルフェニル) イソキノリン-1-アミン。100 mL の丸底フラスコ中で、TFA (0.5 mL、6.27 mmol) を、DCM (20 mL) 中のビス-tert-ブチル (7-(5-ヨード-2-メチルフェニル) イソキノリン-1-イル) カルバメート (0.70 g、1.25 mmol) の溶液に加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、DCM (20 mL) と水 (10 mL) との間で分配し、飽和炭酸水素ナトリウム水でpHを12に調整した。有機抽出物を分離して乾燥させ、得られた残渣をFCC (MeOHとDCM) の0~5%勾配で精製して、7-(5-ヨード-2-メチルフェニル) イソキノリン-1-アミン (0.4 g、89%) を赤色の油として得た。MS (ESI) : $C_{16}H_{13}IN_2$ の質量計算値、360.20 ; m/z 実測値、361.0 $[M+H]^+$ 。

【0627】

中間体48。2-(5-ブロモ-2-メチルフェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン。

【0628】

【化287】



【0629】

バイアルに以下の固体試薬を加えた: 中間体41 [2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン、200 mg、1.04 mmol]、(5-ブロモ-2-メチルフェニル) ボロン酸 (334 mg、1.55 mmol)、PdCl₂(dppf) (30 mg、0.041 mmol)、銅 (I) 3-メチルサリチル酸 (334 mg、1.55 mmol)。次いで、1,4-ジオキサンを加えた (18 mL、使用前にアルゴンで20分間脱気した)。バイアルを密閉した後、窒素で3回排気/パージした。次いで、混合物を100℃に予熱したアルミニウムマントルに入れた。2.75時間後、内容物を珪藻土のパッドで濾過し、MeOH (2 M) 及び酢酸エチル (2:1) 中のNH₃で洗浄して褐色の油を得た。これをFCC (100% DCMから5% 2 M NH₃-MeOH-DCMへ) で精製して、2-(5-ブロモ-2-メチルフェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン (40 mg、12%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{14}H_{11}BrN_4$ の質量計算値、314.02 ; m/z 実測値、315.0 $[M+H]^+$ 。

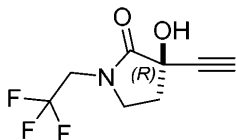
⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.36 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.09 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 2.61 (s, 3H)。

【0630】

中間体49: (R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン。

【0631】

【化288】



【0632】

ステップA: tert-ブチル3-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパノエート。2 L 丸底フラスコに、tert-ブチル3-アミノプロパノエート塩酸塩 (100 g、550 mmol)、THF (500 mL)、DMF (500 mL)、DIEA (273 mL、2.11 mol)、及び2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (192 g、826 mmol) を入れた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した後、酢酸エチル (2 L) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (1 L) 及びブライン (1 L×2) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (1:3、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、tert-ブチル3-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]プロパノエート (90 g、72%) を無色の油として得た。MS (ESI): C₉H₁₆F₃NO₂の質量計算値、227.1; m/z 実測値、228.2 [M+H]⁺。

【0633】

ステップB: tert-ブチル3-(2-エトキシ-2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセタミド)プロパノエート。2 L の丸底フラスコに、tert-ブチル3-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]プロパノエート (90 g、397 mmol)、DCM (1000 mL)、及びTEA (165 mL、1.20 mol) を入れた。続いて、オキサロクロリデートエチル (65 g、475 mmol) を5℃で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を水 (1 L) に分配し、有機層を分離して、ブライン (1 L) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (1:3、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、tert-ブチル3-[2-エトキシ-2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセタミド]プロパノエート (110 g、85%) を黄色の油として得た。

【0634】

ステップC: tert-ブチル 4,5-ジオキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-カルボキシレート。2 L の3つ口丸底フラスコに、tert-ブチル3-[2-エトキシ-2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセタミド]プロパノエート (110 g、336 mmol) 及びTHF (1.2 L) を入れた。この溶液に、t-BuOK (38.5 g、343 mmol) を分割して加えた。得られた溶液を70℃で2時間攪拌した後、水 (500 mL) で分配した。溶液のpHを塩酸 (6 N) で4に調整した。得られた溶液を酢酸エチル (1 L) で抽出し、有機層をブライン (1 L) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣により、tert-ブチル 4,5-ジオキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-カルボキシレート (70 g、74%) を黄色の半固体として得、これを次のステップで直接使用した。

【0635】

ステップD：4，5-ジオキソ-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-3-カルボン酸。2 Lの丸底フラスコに、tert-ブチル 4，5-ジオキソ-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-3-カルボキシレート（200 g、711 mmol）及び2，2，2-トリフルオロアセトアルデヒド（800 mL）を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、得られた混合物を濃縮乾固した。得られた残渣にACN（800 mL）を加えて沈殿させ、1時間攪拌した。固体を、濾過により回収し、ACN（200 mL）で洗浄して、4，5-ジオキソ-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-3-カルボン酸（110 g、69%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₇H₆F₃NO₄の質量計算値、225.0；m/z実測値、226.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 4.31-3.97（m，5H）。

10

【0636】

ステップE：1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-2，3-ジオン。2 Lの丸底フラスコに4，5-ジオキソ-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-3-カルボン酸（90 g、399 mmol）及びTHF（1.2 L）を入れた。得られた溶液を70℃で10時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固して、1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-2，3-ジオン（70 g、96.68%）を白色固体として得た。

【0637】

ステップF：（R）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-2-オン。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した5 L丸底フラスコに、1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-2，3-ジオン（70 g、387 mmol）及びTHF（1.6 L）を入れた。続いて、ブromo（エチニル）マグネシウム（1.6 L、775 mmol）を0℃で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を室温で48時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（3 L）で分配し、酢酸エチル（2 L×2）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC（1：1、酢酸エチル／石油）エーテルで精製して、ラセミ3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-2-オン（13 g、16%）を淡黄色固体として得た。（R）及び（S）エナンチオマーをキラル分取SFC（カラム、CHIRALPAK AD-H SFC、5×25 cm、5 μm；移動相、CO₂（87%）、IPA：HEX=1：1（13%））で分離して、（R）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-2-オン（6.1 g、36%、>97% ee）を黄色の固体として、（S）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-2-オン（中間体50、6 g、35%、>97% ee）を黄色固体として得た。（R）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-2-オンのデータ：MS（ESI）：C₈H₈F₃NO₂の質量計算値、207.0；m/z実測値、208.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 4.13（dq，J=15.2，9.4 Hz，1H），3.98（dq，J=15.2，9.2 Hz，1H），3.57（dd，J=7.8，5.1 Hz，2H），3.09（s，1H），2.51（dt，J=12.7，5.1 Hz，1H），2.27（dt，J=12.7，7.8 Hz，1H）。¹⁹F-NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 71.48（s）。[α]_D²⁰=-79.3（MeOH中c=0.32）。

20

30

40

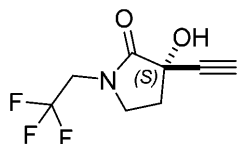
【0638】

中間体50：（S）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-2-オン。

【0639】

50

【化 2 8 9】



【0 6 4 0】

中間体 49 に記載のキラル分離により、(S) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン (6 g、35%、>97% ee) を黄色固体として得た。MS (ESI) : $C_8H_8F_3NO_2$ の質量計算値、207.0 ; m/z 実測値、208.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.13 (dq, $J=15.2, 9.4$ Hz, 1H), 3.98 (dq, $J=15.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J=7.8, 5.1$ Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.51 (dt, $J=12.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J=12.7, 7.8$ Hz, 1H)。 ^{19}F -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 71.48 (s)。 $[\alpha]^{20}_D = +58.5$ (MeOH 中 $c=0.30$)。

10

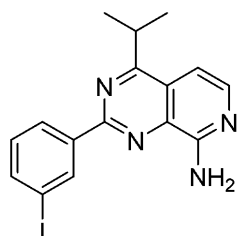
【0 6 4 1】

中間体 51 : 2 - (3 - ヨードフェニル) - 4 - イソプロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン。

【0 6 4 2】

20

【化 2 9 0】



【0 6 4 3】

ステップ A : tert - ブチル (2 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピリジン - 3 - イル) カルバメート。乾燥 THF (50 mL) 中の tert - ブチル (2 - クロロピリジン - 3 - イル) カルバメート (2.0 g、8.8 mmol) 及び TMEDA (4.0 mL、27 mmol) の均一な溶液を N_2 雰囲気下で $-45^\circ C$ に冷却し、n - BuLi (10.5 mL、26.2 mmol、ヘキサン中 2.5 M) で滴下処理した。30 分後、イソブチルアルデヒド (3.0 mL、33 mmol) を滴下して加えた。10 分後、飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) を加え、得られた混合物を室温に温めた。混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、有機層を分離し、ブライン (250 mL $\times$ 2) で洗浄した。有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC で精製して、tert - ブチル (2 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピリジン - 3 - イル) カルバメート (2.4 g、91%) を得た。MS (ESI) : $C_{14}H_{21}ClN_2O_3$ の質量計算値、300.12 ; m/z 実測値、301.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.13 - 0.97 (m, 3H), 0.79 - 0.63 (m, 3H)。

30

40

【0 6 4 4】

ステップ B : tert - ブチル (2 - クロロ - 4 - イソブチリルピリジン - 3 - イル) カルバメート。 CH_2Cl_2 中の tert - ブチル (2 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピリジン - 3 - イル) カルバメート (2.4 g、7.9 mmol) の均質な溶液を $0^\circ C$ に冷却し、1, 1, 1 - トリス (アセチルオキシ) - 1, 1 - ジヒ

50

ドロ-1, 2-ベンゾイソオキサール-3-(1H)-オン(デスマーチンペルヨージナン、3.8 g、8.8 mmol)で一度に処理した。得られた混合物を直ちに冷却浴から取り出し、室温に温めた。室温で1時間後、1, 1, 1-トリス(アセチルオキシ)-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキサール-3-(1H)-オン(デスマーチンペルヨージナン、0.3 g、0.7 mmol)を室温で追加した。1時間後、混合物をCH₂Cl₂(200 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(250 mL)、続いてブライン(200 mL×2)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCCで精製して、tert-ブチル(2-クロロ-4-イソブチリルピリジン-3-イル)カルバメート(2.2 g、91%)を得た。MS(ESI): C₁₄H₁₉ClN₂O₃の質量計算値、298.11; m/z実測値、299.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.25(d, J=4.9 Hz, 1H), 7.31(d, J=4.9 Hz, 1H), 6.96(br s, 1H), 3.19(hept, J=6.9 Hz, 1H), 1.49(s, 9H), 1.16(d, J=6.9 Hz, 6H)。

[0645]

ステップC: 1-(3-アミノ-2-クロロピリジン-4-イル)-2-メチルプロパン-1-オン。CH₂Cl₂(60 mL)中のtert-ブチル(2-クロロ-4-イソブチリルピリジン-3-イル)カルバメート(2.2 g、7.2 mmol)の均一な溶液を、室温でTFA(6.0 mL、78 mmol)で処理した。40分後、混合物を濃縮乾固し、残渣をFCCで精製して、1-(3-アミノ-2-クロロピリジン-4-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(1.4 g、99%)を得た。MS(ESI): C₉H₁₁ClN₂Oの質量計算値198.06; m/z実測値199.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.74(d, J=5.2 Hz, 1H), 7.50(d, J=5.3 Hz, 1H), 6.74(s, 2H), 3.55(hept, J=6.8 Hz, 1H), 1.22(d, J=6.8 Hz, 6H)。

[0646]

ステップD: 8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-4-イソプロピルピリド[3, 4-d]ピリミジン。o-キシレン(2 mL)中の1-(3-アミノ-2-クロロピリジン-4-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(1.1 g、5.3 mmol)及び(3-ヨードフェニル)メタナミン(1.3 g、5.6 mmol)の均質な溶液を100°Cで30分間加熱した。混合物を室温に冷却し、4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(1.1 g、6.4 mmol)で処理した後、140°Cで加熱した。2時間後、混合物を室温に冷却し、追加の4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(0.4 g、2.5 mmol)で処理し、140°Cで加熱した。30分後、混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂(10 mL)で希釈し、珪藻土のパッドで濾過した。濾液を濃縮し、FCCで精製して、8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-4-イソプロピルピリド[3, 4-d]ピリミジン(0.3 g、12%)を得た。MS(ESI): C₁₆H₁₃ClIN₃の質量計算値、408.98; m/z実測値、410.1 [M+H]⁺。

[0647]

ステップE: N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(3-ヨードフェニル)-4-イソプロピルピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン。N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(3-ヨードフェニル)-4-イソプロピルピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミンを、8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-4-イソプロピルピリド[3, 4-d]ピリミジンを利用して、中間体42のステップDに記載されたものと類似の条件を使用して調製した。MS(ESI): C₂₅H₂₅IN₄O₂の質量計算値、540.10; m/z実測値、541.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.92-8.89(m, 1H), 8.59-8.54(m, 1H), 8.08(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.85-7.77(m, 1H), 7.53(t, J=5.9 Hz, 1H), 7.31(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.24(t,

10

20

30

40

50

$J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 6.94 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1 H), 6.53 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), $6.47 - 6.42$ (m, 1 H), 4.81 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), $3.77 - 3.69$ (m, 1 H), 1.44 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6 H)。

【0648】

ステップF：2-（3-ヨードフェニル）-4-イソプロピルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン。2-（3-ヨードフェニル）-4-イソプロピルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミンを、N-（2, 4-ジメトキシベンジル）-2-（3-ヨードフェニル）-4-イソプロピルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミンを利用して、中間体42のステップEに記載されたものと類似の条件を使用して調製した。MS (ESI) : $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IN}_4$ の質量計算値、390.03 ; m/z 実測値、391.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (t, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H), 8.62-8.57 (m, 1 H), 8.04 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.86-7.79 (m, 1 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 7.12 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H), 6.11 (d, $J = 64.0 \text{ Hz}$, 2 H), 3.81-3.73 (m, 1 H), 1.47 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6 H)。

10

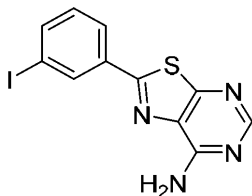
【0649】

中間体52：2-（3-ヨードフェニル）チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-アミン。

【0650】

20

【化291】



【0651】

ステップA：N-（4-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル）-3-ヨードベンズアミド。50 mL の丸底フラスコに、5, 6-ジアミノピリミジン-4 (3 H)-オン (0.26 g、2.02 mmol)、及び1, 4-ジオキサソ (10 mL) を入れ、続いてDIPEA (1 mL、5.80 mmol) 及び3-ヨードベンゾイルクロリド (0.3 mL、2.139 mmol、1.9 g/mL) で処理した。室温で1時間後、得られた混合物をMeCN (15 mL) で希釈し、短時間の超音波処理を行った。得られた固体を濾過して分離し、高真空下で乾燥させて、N-（4-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル）-3-ヨードベンズアミド (537 mg、75%) を黄色固体として得、これを更に精製せずに使用した。MS (ESI) : $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_4\text{O}_2$ の質量計算値、355.98 ; m/z 実測値、357.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.73 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.93 (d, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.42 (s, 2 H)。

30

40

【0652】

ステップB：2-（3-ヨードフェニル）チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-アミン。50 mL の丸底フラスコに、N-（4-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル）-3-ヨードベンズアミド (0.42 g、1.19 mmol) 及びピリジン (5 mL) を加えた。得られた溶液を0℃に冷却し、五硫化リン (0.35 g、1.55 mmol) で処理した。得られた混合物を室温に温めた後、100℃で1時間加熱した。その後、混合物を室温に冷却し、追加の五硫化リン (0.19 g、0.84 mmol) で処理した。更に100℃で30分加熱した後、混合物を室温に冷却し、 H_2O (25 mL) で希釈し、1 M HCl で約pH5に調整した。得られた固体を濾過して回収

50

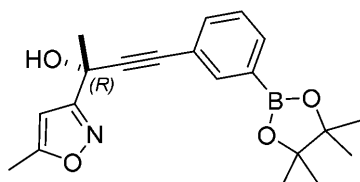
し、乾燥させて、2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-アミン(0.32 g、76%)を黄色固体として得た。MS(ESI): $C_{11}H_7IN_4S$ の質量計算値、353.94; m/z 実測値、354.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51–8.47 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 7.38 (t, $J=7.9$ Hz, 1H)。

【0653】

中間体53: (R)-2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0654】

【化292】



【0655】

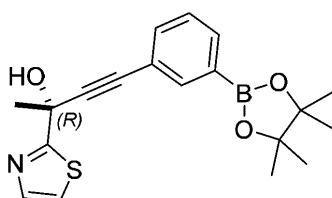
2-(3-ヨードフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン及び中間体32[(R)-2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール]を利用する以外は、中間体4の調製について記載されたものと類似の条件を使用して表題化合物を調製して、オレンジ色の固体の定量的収率を得た。MS(ESI): $C_{20}H_{24}BNO_4$ 質量計算値、353.18; m/z 実測値、354.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (br s, 1H), 7.74–7.76 (m, 1H), 7.50–7.55 (m, 1H), 7.36–7.27 (m, 1H), 6.14 (br s, 1H), 2.96 (br s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【0656】

中間体54: (R)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0657】

【化293】



【0658】

2-(3-ヨードフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン及び中間体30[(R)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール]を利用して、中間体4の調製について記載されたものと類似の条件を使用して表題化合物を調製して、琥珀色の固体として(295 mg、54%)を得て得た。MS(ESI): $C_{19}H_{22}BNO_3S$ の質量計算値、355.14; m/z 実測値、356.10 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.81–7.72 (m, 2H), 7.54 (dt, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.36–7.28 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

10

20

30

40

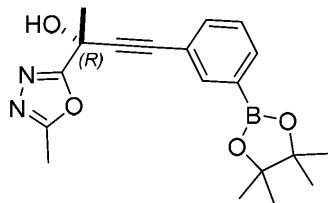
50

【0659】

中間体55：(R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0660】

【化294】



10

【0661】

2-(3-ヨードフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン及び中間体14[(R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール]を利用して、中間体4の調製について記載されたものと類似の条件を使用して、表題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{19}H_{23}BN_2O_4$ の質量計算値、354.18; m/z 実測値、355.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (br s, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.32 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.14 (br s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

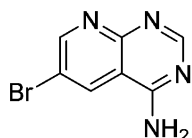
20

【0662】

中間体56：6-ブロモピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン。

【0663】

【化295】



30

【0664】

それぞれ6-ブロモ-4-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン(505mg、2.07mmol)とアンモニア(6mL、MeOH中7N)を含有する20mLの密封可能なバイアルで2つの副反応を行った。バイアルを密封し、100℃に予熱したアルミニウム製マントルに入れた。20分後、得られた混合物を冷却し、合わせ、酢酸エチル(30mL)で希釈した。得られた白色固体を濾過して回収し、 Et_2O (30mL)で洗浄し、乾燥して、6-ブロモピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(844mg、91%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_7H_5BrN_4$ の質量計算値、225.05; m/z 実測値、226.95 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.10-8.97 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (br s, 2H)。

40

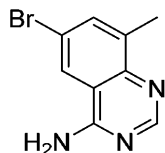
【0665】

中間体57：6-ブロモ-8-メチルキナゾリン-4-アミン。

【0666】

50

【化 2 9 6】



【0 6 6 7】

ステップA：6-ブロモ-8-ヨードキナゾリン-4（3H）-オン。ホルムアミド（7 mL）中の2-アミノ-5-ブロモ-3-ヨード安息香酸メチル（2.04 g、5.73 mmol）及びギ酸アンモニウム（0.70 g、11.1 mmol）の懸濁液を、マイクロ波反応器で200℃で30分間加熱した。次いで、混合物をH₂O（100 mL）で希釈し、短時間超音波処理した。得られた固体を濾過して分離し、H₂O（25 mL×2）で洗浄し、乾燥して、6-ブロモ-8-ヨードキナゾリン-4（3H）-オン（1.61 g、80%）を得た。MS（ESI）：C₈H₄BrIN₂Oの質量計算値、349.86；m/z実測値、351.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.64（br s，1H），8.51（d，J=2.2 Hz，1H），8.25（s，1H），8.19（d，J=2.2 Hz，1H）。

【0 6 6 8】

ステップB：6-ブロモ-4-クロロ-8-ヨードキナゾリン。塩化ホスホリル（10 mL）中の6-ブロモ-8-ヨードキナゾリン-4（3H）-オン（1.14 g、3.23 mmol）の懸濁液を0℃に冷却し、DIPEA（0.7 mL、4.06 mmol）で処理した。混合物を室温に温め、マイクロ波反応器で120℃で1時間加熱した。その後、混合物を濃縮乾固し、残渣をFCCで精製して、6-ブロモ-4-クロロ-8-ヨードキナゾリン（0.93 g、78%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₈H₃BrClIN₂の質量計算値、367.82；m/z実測値、368.9 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 9.22（s，1H），8.85（d，J=2.0 Hz，1H），8.45（d，J=2.0 Hz，1H）。

【0 6 6 9】

ステップC：6-ブロモ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-8-ヨードキナゾリン-4-アミン。6-ブロモ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-8-ヨードキナゾリン-4-アミンを、6-ブロモ-4-クロロ-8-ヨードキナゾリンを利用して、中間体42のステップDに記載の条件と類似の条件を使用して調製した。MS（ESI）：C₁₇H₁₅BrIN₃O₂の質量計算値、498.94；m/z実測値、500.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.80（t，J=5.3 Hz，1H），8.70（d，J=1.9 Hz，1H），8.58-8.44（m，2H），7.11（d，J=8.3 Hz，1H），6.58（d，J=2.3 Hz，1H），6.48-6.42（m，1H），4.64（d，J=5.3 Hz，2H），3.82（s，3H），3.74（s，3H）。

【0 6 7 0】

ステップD：6-ブロモ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-8-メチルキナゾリン-4-アミン。20 mLのシンチレーションバイアルに、6-ブロモ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-8-ヨードキナゾリン-4-アミン（0.16 g、0.32 mmol）、Cs₂CO₃、及びPd（dppf）Cl₂（0.03 g、0.05 mmol）を加えた。バイアルをセプタムで密封し、大気を排気し、N₂でパージし（3x）、バイアルに乾燥1，4-ジオキサン（3 mL）、続いてトリメチルボロキシ（0.05 mL、0.35 mmol）を加えた。次いで、バイアルを100℃に予熱した加熱ブロックに入れ、攪拌した。1時間後、更にトリメチルボロキシ（0.04 g）を加え、得られた混合物を更に30分間攪拌した。その後、得られた混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂（10 mL）で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を濃縮乾固し、FCCで精製して、6-ブロモ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-8-メチルキナゾリン-4-アミン（97

mg、78%)を得た。MS (ESI) : $C_{18}H_{18}BrN_3O_2$ の質量計算値、387.06 ; m/z 実測値、388.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.55–8.43 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.47–6.42 (m, 1H), 4.62 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

【0671】

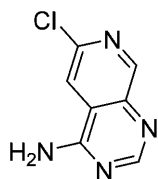
ステップE : 6-ブロモ-8-メチルキナゾリン-4-アミン。6-ブロモ-8-メチルキナゾリン-4-アミンを、6-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-8-メチルキナゾリン-4-アミンを利用して、中間体42のステップEに記載のものと類似の条件を使用して調製した。MS (ESI) : $C_9H_8BrN_3$ の質量計算値、236.99 ; m/z 実測値、238.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96–7.70 (m, 3H), 2.54 (s, 3H)。

【0672】

中間体58 : 6-クロロピリド [3,4-d] ピリミジン-4-アミン。

【0673】

【化297】



【0674】

4,6-ジクロロピリド [3,4-d] ピリミジン (200 mg、1.00 mmol) 及び DCE (2.5 mL) を含む密封バイアルに、 NH_3 (1.0 mL、MeOH 中 7 M) を加えた。バイアルを 60°C で 2 時間加熱した。その後、追加の NH_3 (1.0 mL、MeOH 中 7 M) を加え、混合物を 66°C で加熱した。1 時間後、混合物を室温に冷却し、得られた固体を濾過により回収して、6-クロロピリド [3,4-d] ピリミジン-4-アミン (176 mg、97%) をベージュ色の固体として得た。MS (ESI) $C_7H_5ClN_4$ の：質量計算値：180.02 ; m/z 実測値：181.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37–8.31 (m, 1H), 8.26 (s, 2H)。

【0675】

中間体59 : 6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。

【0676】

【化298】



【0677】

ステップA : 2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸メチル。100 mL の丸底フラスコに、2-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル (2.6 g、11 mmol) 及び TFA (20 mL) を加えた。次いで、N-ブロモスクシンイミド (2.2 g、12 mmol) を室温で一度に加えた。30 分後、得られた混合物を濃縮乾固し、残渣を DCM (100 mL) に溶解し、飽和性 $NaHCO_3$ 水溶液 (100 mL $\times$ 2) で洗浄した。有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC で精製して

、2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸メチル (2.1 g、61%) を得た。
MS (ESI): $C_9H_{10}BrNO_3$ の質量計算値、258.98; m/z 実測値、260.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.49 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

【0678】

ステップB: 6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-4 (3H) -オン。6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-4 (3H) -オンを、2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸メチルを利用して、中間体57のステップAに記載されたものと類似の条件を使用して調製した。MS (ESI): $C_9H_7BrN_2O_2$ の質量計算値、253.97; m/z 実測値、255.0 $[M+H]^+$ 。

10

【0679】

ステップC: 6-ブロモ-4-クロロ-8-メトキシキナゾリン。密封可能なバイアルに、6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-4 (3H) -オン (0.49 g、1.61 mmol) と塩化ホスホリル (5 mL) を加えた。得られた混合物をマイクロ波反応器で120°Cで加熱した。1時間後、得られた混合物を室温に冷却し、FCCで精製して、6-ブロモ-4-クロロ-8-メトキシキナゾリン (75 mg、17%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_9H_6BrClN_2O$ の質量計算値、271.94; m/z 実測値、273.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.01 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)。

20

【0680】

ステップD: 6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-4-アミンを、80°Cで6-ブロモ-4-クロロ-8-メトキシキナゾリンを利用して、実施例40のステップBに記載されたものと類似の条件を使用して調製した。MS (ESI): $C_9H_8BrN_3O$ の質量計算値、252.99; m/z 実測値、254.0 $[M+H]^+$ 。

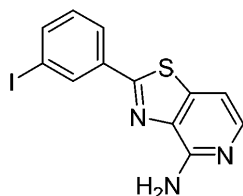
【0681】

中間体60: 2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン-4-アミン。

30

【0682】

【化299】



【0683】

ステップA: N-(4-クロロピリジン-3-イル)-3-ヨードベンズアミド。THF (4 mL) 中の4-クロロピリジン-3-アミン (0.25 g、1.94 mmol) の懸濁液をDIPEA (1 mL、5.80 mmol) で処理し、続いて3-ヨードベンゾイルクロリド (0.30 mL、2.18 mmol) を加えた。30分後、MeOH (5 mL) を加え、得られた混合物を濃縮乾固した。残渣をMeCN (10 mL) で粉碎し、短時間超音波処理した。得られた固体を濾過して分離し、乾燥してN-(4-クロロピリジン-3-イル)-3-ヨードベンズアミド (0.36 g、52%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{12}H_8ClIN_2O$ の質量計算値、357.94; m/z 実測値、359.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=5.3$ Hz

40

50

, 1 H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1 H)。

【0684】

ステップB: 2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン。O-キシレン(5 mL)中のN-(4-クロロピリジン-3-イル)-3-ヨードベンズアミド(0.25 g、0.68 mmol)の懸濁液を、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-2,4-ジチオキソ-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン(0.21 g、0.49 mmol)で処理し、その後、反応混合物を110℃で加熱した。13時間後、得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCCで精製して、2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン(173 mg、75%)を得た。MS(ESI): $C_{12}H_7IN_2S$ の質量計算値、337.94; m/z実測値、339.0 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。

【0685】

ステップC: 2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン5-オキシド。CHCl₃(5 mL)中の2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン(0.16 g、0.47 mmol)の均一な溶液を、室温でメタクロロペルオキシ安息香酸(0.13 g、0.54 mmol)で一度に処理した。1時間後、追加のメタクロロペルオキシ安息香酸(0.10 g、0.41 mmol)を加え、混合物を攪拌した。1時間後、混合物をCH₂Cl₂(30 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)、続いてブライン(25 mL×2)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮乾固した。残渣をMeCN(10 mL)に懸濁し、短時間超音波処理した。得られた固体を濾過して分離し、乾燥して2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン5-オキシド(0.15 g、70%)を得、これを更に精製せずに使用した。MS(ESI): $C_{12}H_7IN_2OS$ の質量計算値、353.93; m/z実測値、355.0 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。

【0686】

ステップD: 4-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン。塩化ホスホリル(3 mL)中の2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン5-オキシド(0.13 g、0.29 mmol)の懸濁液を室温で攪拌した。30分後、得られた混合物を濃縮乾固し、FCCで精製して、4-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン(71 mg、65%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{12}H_6ClIN_2S$ の質量計算値、371.90; m/z実測値、372.9 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H)。

【0687】

ステップE: N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン-4-アミン。N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン-4-アミンを、4-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジンを利用して、中間体42のステップDに記載されたものと類似の条件を使用して調製した。MS(ESI): $C_{21}H_{18}IN_3O_2S$ の質量計算値、503.02; m/z実測値、504.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.80-

7.75 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.48–6.43 (m, 1H), 6.25 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

【0688】

ステップF：2-（3-ヨードフェニル）チアゾロ[4,5-c]ピリジン-4-アミン。2-（3-ヨードフェニル）チアゾロ[4,5-c]ピリジン-4-アミンを、N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2-（3-ヨードフェニル）チアゾロ[4,5-c]ピリジン-4-アミンを用いた中間体42のステップEに記載のものと類似の条件を用いて調製した。MS（ESI）： $C_{12}H_8IN_3S$ の質量計算値、352.95； m/z 実測値、354.0 $[M+H]^+$ 。

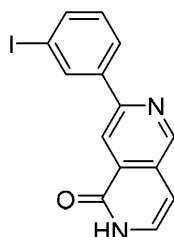
10

【0689】

中間体61：7-（3-ヨードフェニル）-2,6-ナフチリジン-1（2H）-オン。

【0690】

【化300】



20

【0691】

ステップA：2-（ベンジルオキシ）-5-ブロモピリジン。20Lの4つ口丸底フラスコに、窒素雰囲気下、5-ブロモピリジン-2-オール（500g、2.87mol）、（ブロモメチル）ベンゼン（500g、2.92mol、1.02 equiv）、THF（7.5L）及び Ag_2CO_3 （475g、1.72mol）を加えた。得られた混合物を65℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮乾固した。得られた残渣を石油エーテル（1L）で粉砕した。得られた固体を濾過して回収し、乾燥させて、2-（ベンジルオキシ）-5-ブロモピリジン（456g、60.1%）を褐色固体として得た。MS（ESI）： $C_{12}H_{10}BrNO$ の質量計算値262.9； m/z 実測値、263.9 $[M+H]^+$ 。

30

【0692】

ステップB：2-（ベンジルオキシ）-5-ブロモイソニコチンアルデヒド。10Lの4つ口丸底フラスコに、窒素雰囲気下で2-（ベンジルオキシ）-5-ブロモピリジン（456g、1.73mol）及びTHF（4.5L）を加えた。得られた混合物に、LDA（1.04L、THF/ヘキサン中2M）を-78℃で滴下して加えた。得られた混合物を-78℃で更に1時間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド（139g、1.89mol）を-78℃で滴下して加えた。得られた混合物を-78℃で更に0.5時間攪拌した。反応混合物を0℃に温め、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液（3L）を加えた。水層を酢酸エチル（2.5L×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1L）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、2-（ベンジルオキシ）-5-ブロモイソニコチンアルデヒド（408g、81%）を褐色固体として得た。MS（ESI）： $C_{13}H_{10}BrNO_2$ の質量計算値、290.9； m/z 実測値、291.9 $[M+H]^+$ 。

40

【0693】

ステップC：2-（ベンジルオキシ）-5-ブロモイソニコチン酸。3Lの4つ口丸底フラスコに、0℃で2-（ベンジルオキシ）-5-ブロモピリジン-4-カルバルデヒド（408g、1.39mol）とギ酸（1.6L）を加えた。得られた混合物に過酸化水

50

素 (473 g、4.17 mol、30%) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で更に3時間攪拌した。得られた混合物を水 (3 L) で希釈し、得られた固体を濾過して回収して、オフホワイトの固体として2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモイソニコチン酸 (275 g、64%) を得た。MS (ESI): $C_{13}H_{10}BrNO_3$ の質量計算値、306.9; m/z 実測値、307.9 $[M+H]^+$ 。

【0694】

ステップD: 2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモイソニコチンアミド。5 Lの4つ口丸底フラスコに、窒素雰囲気下、0℃で2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモピリジン-4-カルボン酸 (275 g、892 mmol) 及びTHF (2.75 L) を加えた。上記混合物にTEA (135 g、1.38 mol) を加え、続いてi-BCF (158 g、1.16 mol) を0~10℃で15分かけて滴下して加えた。得られた混合物を0℃で更に0.5時間攪拌した。上記混合物に、水酸化アンモニウム (275 mL、3.85 mol、30%) を一度に加えた。得られた混合物を、室温で更に15分間攪拌した後、濃縮乾固した。得られた固体を濾過して回収し、水 (1 L) で洗浄し、乾燥して、2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモイソニコチンアミド (190 g、69%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI): $C_{13}H_{11}BrN_2O_2$ の質量計算値、306.0; m/z 実測値、306.9 $[M+H]^+$ 。

【0695】

ステップE: (E)-2-(ベンジルオキシ)-5-(2-エトキシビニル)イソニコチンアミド。3 Lの4つ口丸底フラスコに、2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモピリジン-4-カルボキサミド (190 g、619 mmol)、2-[(E)-2-エトキシエニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (245 g、1.24 mol)、 Na_2CO_3 (131 g、1.24 mol)、EtOH (630 mL)、トルエン (630 mL)、及び H_2O (630 mL) を窒素雰囲気下で混合した。得られた混合物にPd(PPh₃)₄ (50.04 g、43.3 mmol) を加え、反応混合物を70℃で加熱した。12時間後、得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル (3 L) で希釈し、有機層を水 (2 L×2) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (1:0~1:1、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、(E)-2-(ベンジルオキシ)-5-(2-エトキシビニル)イソニコチンアミド (112 g、61%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI): $C_{17}H_{18}N_2O_3$ の質量計算値、298.1; m/z 実測値、299.1 $[M+H]^+$ 。

【0696】

ステップF: 7-(ベンジルオキシ)-2,6-ナフチリジン-1(2H)-オン。5 Lの4つ口丸底フラスコに、窒素雰囲気下、(E)-2-(ベンジルオキシ)-5-(2-エトキシビニル)イソニコチンアミド (112 g、375 mmol) 及びトルエン (2.8 L) を加えた。得られた混合物にTsOH·H₂O (7.14 g、37.5 mmol) を加え、反応混合物を90℃に加熱した。4時間後、混合物を濃縮し、5:1石油エーテル/酢酸エチル (300 mL) で粉砕して精製して、7-(ベンジルオキシ)-2,6-ナフチリジン-1(2H)-オン (84 g、89%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI): $C_{15}H_{12}N_2O_2$ の質量計算値、252.1; m/z 実測値、253.2 $[M+H]^+$ 。

【0697】

ステップG: 7-(ベンジルオキシ)-1-メトキシ-2,6-ナフチリジン。5 Lの4つ口丸底フラスコに、窒素雰囲気下で、7-(ベンジルオキシ)-1,2-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-1-オン (84 g、332 mmol)、CHCl₃ (2.5 L)、MeI (189 g、1.31 mol)、及びAg₂CO₃ (101 g、366 mmol) を加えた。得られた混合物を暗闇の中、40℃で加熱した。4時間後、得られた混合物を冷却し、珪藻土のパッドで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をFCC (1:0~3:1、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、7-(ベンジルオキシ)-1-メトキシ-2,6

ーナフチリジン (25 g、28%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI) : $C_{16}H_{14}N_2O_2$ の質量計算値、266.1 ; m/z 実測値、267.2 [M+H]⁺。

【0698】

ステップH : 5-メトキシ-2, 6-ナフチリジン-3-オール。1 Lの3つ口丸底フラスコに、窒素雰囲気下で7-(ベンジルオキシ)-1-メトキシ-2, 6-ナフチリジン (25 g、93.88 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (600 mL) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を0~5℃に冷却した。飽和NaHCO₃ (水溶液) で混合物のpHをpH8に調整した。沈殿した固体を濾過で回収し、赤外線で乾燥した。これにより、5-メトキシ-2, 6-ナフチリジン-3-オール (12.3 g、74.37%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI) : $C_9H_8N_2O_2$ の質量計算値、176.1 ; m/z 実測値、177.2 [M+H]⁺。

10

【0699】

ステップI : 5-ブロモ-2, 6-メチルピリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート。1 Lの3つ口丸底フラスコに、窒素雰囲気下、0℃で5-メトキシ-2, 6-ナフチリジン-3-オール (12.3 g、69.8 mmol)、DCM (500 mL)、及びTEA (14.0 g、139 mmol) を加えた。得られた混合物に、0℃でTf₂O (24 g、84 mmol、1.2) を滴下して加えた。2時間後、得られた混合物を室温に温め、水 (200 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、5-メトキシ-2, 6-ナフチリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート (15.5 g、粗製) を褐色の油として得、次のステップで直接使用した。MS (ESI) : $C_{10}H_7F_3N_2O_4S$ の質量計算値、308.0 ; m/z 実測値、309.1 [M+H]⁺。

20

【0700】

ステップJ : 3-(5-メトキシ-2, 6-ナフチリジン-3-イル) アニリン。500 mLの3つ口丸底フラスコに、窒素雰囲気下で、5-メトキシ-2, 6-ナフチリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート (16 g、50 mmol)、(3-アミノフェニル) ボロン酸 (10 g、75 mmol)、K₂CO₃ (21 g、151 mmol)、ジオキサン (225 mL)、H₂O (75 mL)、及びPd(PPh₃)₄ (2.9 g、2.5 mmol) を加えた。得られた混合物を80℃で加熱した。12時間後、得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣を水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (1:1、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、3-(5-メトキシ-2, 6-ナフチリジン-3-イル) アニリン (12.3 g、97.3%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI) : $C_{15}H_{13}N_3O$ の質量計算値、251.1 ; m/z 実測値、252.1 [M+H]⁺。

30

【0701】

ステップK : 7-(3-ヨードフェニル)-1-メトキシ-2, 6-ナフチリジン。250 mLの丸底フラスコに、3-(5-メトキシ-2, 6-ナフチリジン-3-イル) アニリン (12 g、49 mmol) 及びTFA (100 mL) を加えた。得られた溶液を濃縮乾固した。残渣にMeCN (180 mL) を加え、続いてHBF₄·Et₂O (9.5 g、59 mmol) を加え、更に窒素雰囲気下5度で亜硝酸tert-ブチル (6.1 g、59 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で更に30分間攪拌した。その後、得られた混合物をジエチルエーテル (450 mL) で希釈し、沈殿した固体を濾過により回収した。得られた固体を250 mLの3つ口丸底フラスコに加え、続いてTBAI (19 g、53 mmol) 及びCH₃CN (100 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で更に0.5時間攪拌した後、濃縮乾固した。得られた残渣を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (90:5:5、石油エーテル/酢酸エチル/DCM) で精製して、7-(3-ヨードフェニル)-1-メトキシ-2, 6-ナフチリジン (13 g

40

50

、73%)をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI): $C_{15}H_{11}IN_2O$ の質量計算値、361.9; m/z 実測値、363.1 $[M+H]^+$ 。

【0702】

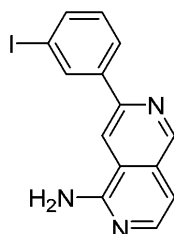
ステップL: 7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン-1(2H)-オン。窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した1Lの3つ口丸底フラスコに、7-(3-ヨードフェニル)-1-メトキシ-2,6-ナフチリジン(13g、36mmol)、1,4-ジオキサン(200mL)、及びHCl/ジオキサン(200mL、6.58mol)を加えた。得られた溶液を40℃で加熱した。12時間後、得られた混合物を濃縮した。得られた残渣を水(200mL)で希釈し、溶液のpHを飽和NaHCO₃水溶液で8に調整した。得られた固体を濾過して回収し、DMF(120mL)及び水(50mL)から再結晶して、7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン-1(2H)-オン(5.8g、45%)を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{14}H_9IN_2O$ の質量計算値、347.9; m/z 実測値、349.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.53 (t, J=1.8Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (dt, J=8.0, 1.3Hz, 1H), 7.81 (dt, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 6.73 (d, J=7.0Hz, 1H)。

【0703】

中間体62: 7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン-1-アミン。

【0704】

【化301】



【0705】

ステップA: 1-クロロ-7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン。マイクロ波バイアルに、POCl₃(3.0mL、32mmol)及び中間体61[7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン-1(2H)-オン(1.0g、2.9mmol)]を加えた。フラスコを密閉し、マイクロ波反応器で100℃で30分間2回照射した。反応混合物をDCM(30mL)で希釈して丸底フラスコに移し、氷浴で冷却した後、氷でゆっくりとクエンチした。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを8に調整した。有機層を分離し濃縮して、精製せずに使用する1-クロロ-7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン(1.14g)を得た。MS (ESI): $C_{14}H_8ClN_2$ の質量計算値、366.59; m/z 実測値、366.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.65-8.61 (m, 1H), 8.53 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.51-8.46 (m, 1H), 8.31-8.23 (m, 1H), 8.13 (dd, J=5.6, 0.9Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.37 (t, J=7.8Hz, 1H)。

【0706】

ステップB: N-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン-1-アミン。: N-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン-1-アミンを、1-クロロ-7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジンを利用して、中間体42のステップDに記載されたものと類似の条件を使用して調製して、無色の固体としてそれ(1.3g、89%)を得た。MS (ESI): $C_{23}H_{20}I N_3O_2$ の質量計算値、497.34; m/z 実測値、498.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.21

(d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 8.82 (t, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.62 (t, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.33–8.25 (m, 1H), 8.17 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 7.84–7.73 (m, 1H), 7.34 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=5.8, 0.8\text{ Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.45 (dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。

【0707】

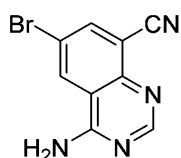
ステップC：7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン-1-アミン。7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン-1-アミンを、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン-1-アミンを利用して、中間体42のステップEに記載されたものと類似の条件を使用して調製して、 ^1H NMRで90%の純度であった7-(3-ヨードフェニル)-2,6-ナフチリジン-1-アミン(1.2g、粗製)を得、更に精製せずに使用した。MS(ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{OIN}_3$ の質量計算値、347.16; m/z 実測値、348.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (t, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.35 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H)。

【0708】

中間体63：4-アミノ-6-ブロモキナゾリン-8-カルボニトリル。

【0709】

【化302】



【0710】

ステップA：6-ブロモ-8-ヨードキナゾリン-4-アミン。6-ブロモ-8-ヨードキナゾリン-4-アミンを、6-ブロモ-4-クロロ-8-ヨードキナゾリンを利用して、実施例40のステップBに記載されたものと類似の条件を使用して調製した。MS(ESI): $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrIN}_3$ の質量計算値、348.87; m/z 実測値、350.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0711】

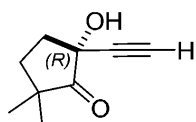
ステップB：4-アミノ-6-ブロモキナゾリン-8-カルボニトリル。バイアルに6-ブロモ-8-ヨードキナゾリン-4-アミン(0.24g、0.69mmol)、シアニ化亜鉛(0.04g、0.36mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.09g、0.08mmol)を加えた。バイアルをセプタムで密閉し、大気を排気した後、 N_2 でパージした(3x)。次いで、バイアルに乾燥DMF(5mL)を加え、100°Cに予熱した加熱ブロックに入れ、3分間攪拌した。その後、得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をMeCN(10mL)でトリチュレーションし、固体を濾過により分離して、4-アミノ-6-ブロモキナゾリン-8-カルボニトリル(133mg、67%、4-アミノキナゾリン-6,8-ジカルボニトリルに約13% w/wで混入)を白色固体として得た。MS(ESI): $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrN}_4$ の質量計算値、247.97; m/z 実測値、248.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0712】

中間体64：(R)-2-エチニル-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタン-1-オン。

【0713】

【化303】



【0714】

ステップA：2-メチル-5-オキソシクロペンタン-1-エン-1-イルアセテート。2 Lの丸底フラスコに、2-ヒドロキシ-3-メチルシクロペント-2-エン-1-オン（500 g、4.45 mol）、及び無水酢酸（1.5 L）を入れた。得られた溶液を100℃で1時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、残渣を5：1の石油エーテル／酢酸エチルから再結晶して、2-メチル-5-オキソシクロペント-1-エン-1-イルアセテート（400 g、58%）を黄色固体として得た。

10

【0715】

ステップB：7-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノン-6-エン-6-イルアセテート。5 Lの3つ口丸底フラスコに、2-メチル-5-オキソシクロペント-1-エン-1-イルアセテート（400 g、2.59 mol）、（ジエトキシメトキシ）エタン（769 g、5.19 mol）、4-メチルベンゼン-1-スルホン酸（223 g、130 mmol）、エタン-1,2-ジオール（805 g、1.29 mol）、及びトルエン（2 L）を入れた。得られた溶液を110℃で加熱した。4時間後、得られた溶液を飽和NaHCO₃水溶液（1 L）で分配した。得られた混合物を酢酸エチル（1 L×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1 L）で洗浄し、濃縮乾固した。残渣をFCC（1：1、酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、7-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノン-6-エン-6-イルアセテート（160 g、31%）を黄色固体として得た。

20

【0716】

ステップC：7-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-6-オン。2 Lの丸底フラスコに、7-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-6-エン-6-イルアセテート（160 g、807 mmol）、NaOH（32 g、800 mmol）、及びMeOH（1 L）を入れた。得られた溶液を室温で1時間撹拌した。その後、溶液を水（2 L）で分配し、酢酸エチル（1 L×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1 L）で洗浄し、濃縮乾固した。残渣をFCC（1：1、酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、7-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-6-オンを得た。この反応シーケンスを2回繰り返して、表題化合物（160 g、63%）を黄色の油として得た。

30

【0717】

ステップD：7,7-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-6-オン。2 Lの3つ口丸底フラスコにTHF（1 L）を入れ、続いてNaH（49 g、1.22 mol、60%）、及び18-クラウン-6（27 g、102 mmol）を0℃で加えた。この混合物に、7-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-6-オン（160 g、1.02 mol）を撹拌しながら滴下して加えた。この混合物を室温で1時間撹拌した。得られた混合物にMeI（174 g、1.22 mol）を加え、続いて65℃で加熱した。2時間後、混合物を室温に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液（1 L）で分配した。得られた混合物を酢酸エチル（500 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固し、FCC（1：5、酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、7,7-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-6-オン（110 g、63%）をオフホワイトの固体として得た。

40

【0718】

ステップE：2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタ-2-エン-1-オン。1 Lの丸底フラスコに、7,7-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-

50

6-オン (110 g、646 mmol) と H_2SO_4 (500 mL、10%) を入れた。得られた溶液を 80°C で加熱した。1 時間後、得られた混合物を水/氷浴で冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 L) で希釈した。得られた混合物を DCM (500 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、濃縮乾固した。残渣を FCC (1:1、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、2-ヒドロキシ-5, 5-ジメチルシクロペント-2-エン-1-オン 70 g、86%) を淡黄色油として得た。

【0719】

ステップ F: 4, 4-ジメチル-5-オキソシクロペント-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート。2 L 丸底フラスコに、2-ヒドロキシ-5, 5-ジメチルシクロペント-2-エン-1-オン (70 g、554 mmol)、 Et_3N (281 g、2.77 mol)、及び DCM (1 L) を入れた。続いて、0°C で攪拌しながら、トリフルオロメタンスルホニルオキシトリフルオロメタンスルホノペルオキシエート (349 g、1.11 mol) を滴下して加えた。2.5 時間後、水 (500 mL) を加え、有機層を分離し、濃縮乾固した。残渣を FCC (1:10、酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、4, 4-ジメチル-5-オキソシクロペント-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (70 g、49%) を黄色の油として得た。

【0720】

ステップ G: 5, 5-ジメチル-2-[2-(トリメチルシリル)エチニル]シクロペント-2-エン-1-オン。窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した 1 L の 3 口丸底フラスコに、4, 4-ジメチル-5-オキソシクロペント-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (70 g、271 mmol)、ジクロロパラジウム;ビス(トリフェニルホスファン) (9.5 g、14 mmol)、エチニルトリメチルシラン (4.0 g、407 mmol)、 Et_3N (5.5 g、542 mmol)、 CuI (2.6 g、14 mmol)、及び ACN (500 mL) を加えた。得られた溶液を 60°C で加熱した。2 時間後、固体を濾過し、濾液を濃縮乾固した。得られた残渣を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、水 (100 mL × 3) で洗浄し、有機層を濃縮乾固した。残渣を FCC (1:10、酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、5, 5-ジメチル-2-[2-(トリメチルシリル)エチニル]シクロペント-2-エン-1-オン (40 g、71%) を黄色固体として得た。

【0721】

ステップ H: 2-ヒドロキシ-5, 5-ジメチル-2-[2-(トリメチルシリル)エチニル]シクロペンタン-1-オン。1 L の 3 口丸底フラスコに、5, 5-ジメチル-2-[2-(トリメチルシリル)エチニル]シクロペンタン-2-エン-1-オン (40 g、194 mmol)、IPA (400 mL)、及びビス(2, 4-ペンタンジオナート)コバルト ($\text{Co}(\text{acac})_2$) (20 g、77 mmol) を入れた。得られた混合物に O_2 を 1 時間かけて導入し、続いて PhSiH_3 (42 g、388 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で攪拌した。16 時間後、混合物を水 (1 L) で分配し、得られた混合物を酢酸エチル (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固し、残渣を FCC (1:10、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、2-ヒドロキシ-5, 5-ジメチル-2-[2-(トリメチルシリル)エチニル]シクロペンタン-1-オン (12 g、28%) を淡黄色の油として得た。

【0722】

ステップ I: (R)-2-エチニル-2-ヒドロキシ-5, 5-ジメチルシクロペンタン-1-オン。500 mL の丸底フラスコに、2-ヒドロキシ-5, 5-ジメチル-2-[2-(トリメチルシリル)エチニル]シクロペンタン-1-オン (12 g、53 mmol)、メタノール (100 mL)、及び K_2CO_3 (7.4 g、53 mmol) を入れた。得られた溶液を室温で攪拌した。1 時間後、得られた溶液を水 (200 mL) で分配した。得られた混合物を酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層を濃縮乾固した。残渣を FCC (1:5、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、ラセミの 2-エチニル-2-ヒドロキシ-5, 5-ジメチルシクロペンタン-1-オン (3.8 g、4

10

20

30

40

50

7%)を黄色固体として得た。このエナンチオマーをキラル分取SFC(WHELK-01(RR)4.6×10mm、3.5μM、移動相、ヘキサン:EtOH=95:5、検出器λ=210nm)で精製することにより、(1.1g、29%;>97%ee)の(R)-2-エチニル-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタン-1-オンをオフホワイトの固体として、(S)-2-エチニル-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタン-1-オン(中間体65、0.9g、24%;>97%ee)をオフホワイトの固体として得た。(R)-2-エチニル-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタン-1-オンのデータ:¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 2.61(s,1H),2.44-2.39(m,1H),2.05-1.85(m,3H),1.27(s,3H),1.15(s,3H)。 $[\alpha]^{20}_D=-113.5$ (MeOH中c=0.2)。

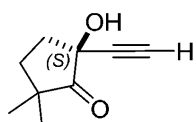
10

【0723】

中間体65:(S)-2-エチニル-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタン-1-オン。

【0724】

【化304】



20

【0725】

中間体64のステップIのキラル分離条件を用いて表題化合物を調製して、(S)-2-エチニル-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタン-1-オン(0.9g、24%;>97%ee)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 2.61(s,1H),2.44-2.39(m,1H),2.05-1.85(m,3H),1.27(s,3H),1.15(s,3H)。 $[\alpha]^{20}_D=+111.7$ (MeOH中c=0.2)。

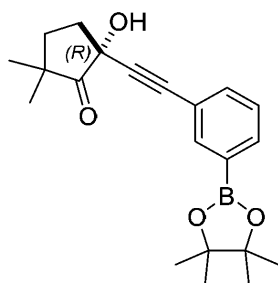
【0726】

中間体66:(R)-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-2-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)シクロペンタン-1-オン。

30

【0727】

【化305】



40

【0728】

2-(3-ヨードフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを利用して、中間体4及び中間体64((R)-2-エチニル-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタン-1-オン)の調製について記載されたものと類似の条件を使用して表題化合物を調製して、(R)-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-2-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)シクロペンタン-1-オン(155mg、72%)を無色の固体として得た。MS(ESI):C₂₁H₂₇BO₄の質量計算値、354.25;m/z実

50

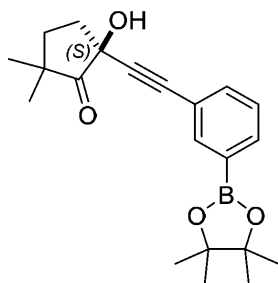
測値、372.1 [M+18]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.69–7.61 (m, 2H), 7.53 (dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.11–1.99 (m, 1H), 1.90–1.75 (m, 2H), 1.30 (s, 12H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。

【0729】

中間体67：(S)-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-2-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)シクロペンタン-1-オン。

【0730】

【化306】



【0731】

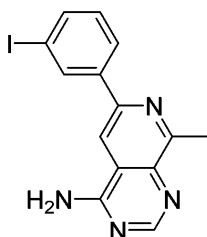
2-(3-ヨードフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを利用して、中間体4及び中間体65((S)-2-エチニル-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタン-1-オン)の調製について記載されたものと類似の条件を使用して表題化合物を調製して、(S)-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-2-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)シクロペンタン-1-オンを無色の固体として得た。MS (ESI): C₂₁H₂₇BO₄の質量計算値、354.25; m/z 実測値、372.1 [M+18]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.72–7.61 (m, 2H), 7.54 (dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.32–2.19 (m, 1H), 2.11–1.96 (m, 1H), 1.92–1.75 (m, 2H), 1.30 (s, 12H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。

【0732】

中間体68：6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン。

【0733】

【化307】



【0734】

ステップA：エチル6-(3-ヨードフェニル)-2-メチル-3-ニトロイソニコチン酸塩。密封可能なバイアルに、4-(3-ヨードフェニル)-2,4-ジオキソブタノエートエチル(1.00g、3.00mmol)、1-ニトロプロップ-1-エン-2-アミン(308mg、3.0mmol)、及び酢酸(3mL)を加えた。この混合物を3

5℃で16時間撹拌した。その後、混合物を水(20 mL)と酢酸エチル(20 mL)で分配した。有機層を分離し、水(20 mL×2)、飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)、次いでブライン(25 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC(0~50%、酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、6-(3-ヨードフェニル)-2-メチル-3-ニトロイソニコチネートエチルを白色固体として得た(756 mg)。MS(ESI): C₁₅H₁₃IN₂O₄の質量計算値、412.00; m/z 実測値、413.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.24 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

10

【0735】

ステップB: エチル 3-アミノ-6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルイソニコチネート。密封可能なバイアルに、エチル 6-(3-ヨードフェニル)-2-メチル-3-ニトロイソニコチネート(365 mg、0.09)、亜硫酸水素ナトリウム(544 mg、2.6 mmol)、及びエタノール(10 mL)、水(2 mL)を加えた。この混合物を80℃で加熱した。16時間後、追加のヒドロサルファイトナトリウム(308 mg、1.7 mmol)を加え、80℃で4時間加熱を続けた。その際、混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣を水(50 mL)とDCM(50 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層をDCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、3-アミノ-6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルイソニコチネートエチル(330 mg)を白色固体として得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。MS(ESI): C₁₅H₁₅IN₂O₂の質量計算値、382.02; m/z 実測値、383.1 [M+H]⁺。

20

【0736】

ステップC: 6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン。密封可能なマイクロ波バイアルに、エチル 3-アミノ-6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルイソニコチネート(330 mg、0.86 mmol)とホルムアミド(4 mL、100 mmol)を加えた。バイアルにキャップをして、マイクロ波反応器で200℃で60分間加熱した。冷却後、混合物をMeCN(5 mL)で希釈し、得られた固体を濾過により回収し、MeCN(5 mL)で洗浄した。得られた固体を高真空で乾燥して、6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(243 mg)を薄褐色固体として得た。MS(ESI): C₁₄H₁₀IN₃Oの質量計算値、363.00; m/z 実測値、364.0 [M+H]⁺。

30

【0737】

ステップD: 6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン。密封可能なバイアルに、6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(127 mg、0.35 mmol)、POCl₃(1.00 mL、11.0 mmol)、及びN,N-ジメチルアニリン(89.0 µL、0.70 mmol)を加えた。バイアルにキャップをし、100℃で加熱した。1時間後、混合物を室温に冷却し、DCM(5 mL)で希釈し、0℃に冷却した。この溶液を、NH₄OH(28% aq.)に滴下して加えた。更にMeCN(5 mL)を加えてエマルションを形成し、混合物を室温で撹拌した。16時間後、混合物を酢酸エチル(25 mL)及びブライン(50 mL)で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(25 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をDCM(約15 mL)で粉碎して、6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン(92 mg)を白色固体として得、更に精製せずに使用した。MS(ESI): C₁₄H₁₁IN₄の質量計算値、362.00; m/z 実測値、363.0 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CD

40

50

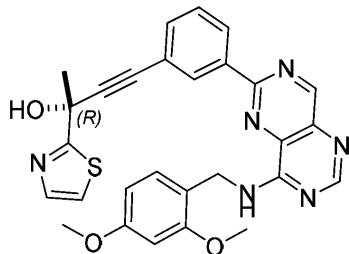
3 OD) δ 8.54 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.93 (s, 3H)。

【0738】

中間体69：(R)-4-(3-(8-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0739】

【化308】



【0740】

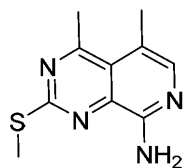
マイクロ波バイアルに、中間体23[(6-(3-ブロモフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン、200mg、0.442mmol)、中間体30[(R)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、81mg、0.53mmol)、TEA(2mL)、及びDMF(2mL)を加えた。混合物をArで5分間スパージした後、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)(57mg、0.044mmol)及びCuI(17mg、0.089mmol)で処理した。混合物を更に5分間Arでスパージした後、マイクロ波を100℃で1時間照射した。次いで、反応混合物を室温に冷却した。懸濁液をCelite(登録商標)などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを酢酸エチル(10mL)で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、残渣をFCC(1:0~1:5の勾配、石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、(R)-4-(3-(8-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(200mg、83%)を黄色固体として得た。MS(ESI):C₂₈H₂₄N₆O₃Sの質量計算値、524.2;m/z実測値、525.1[M+H]⁺。

【0741】

中間体70：4,5-ジメチル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン。

【0742】

【化309】



【0743】

ステップA：6-メチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン。窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した20Lの4つ口丸底フラスコに、3-オキソブタノエートエチル(1500g、11.53mol)、エタノール(7500mL)及びEtONa(801g)を入れた。続いて、60℃でチオ尿素(894g、11.74mol)を分割して加えた。得られた混合物を85℃で3時間加熱した。次いで、反応

10

20

30

40

50

混合物を25℃に冷却し、固体を濾過により回収した。得られた固体を5 LのH₂Oに溶解した。この溶液のpHを塩化水素で2に調整した。固体を濾過により回収し、乾燥して、6-メチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(1200 g、73%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2-12.3 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 2.07 (s, 3H)。

【0744】

ステップB: 6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(1H)-オン。窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した20 Lの4つ口丸底フラスコに、6-メチル-2-スルファニリデン-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-4-オン(1200 g、8.44 mol)、水(7200 mL)、水酸化ナトリウム(744 g、18.60 mol)、及びMe₂SO₄(1065 g、8.45 mol)を入れた。得られた混合物を110℃で3時間加熱した。反応混合物を25℃に冷却し、塩化水素(6N)で溶液のpHを2に調整した。得られた固体を濾過して回収し、乾燥して、6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(1H)-オン(1000 g、76%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.8 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 2.47-2.65 (m, 3H), 2.27 (s, 3H)。

【0745】

ステップC: 5-ブロモ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(1H)-オン。窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した20 Lの4つ口丸底フラスコに、6-メチル-2-(メチルスルファニル)-1,4-ジヒドロピリミジン-4-オン(700 g、4.48 mol)、AcOH(14 L)、及びBr₂(780 g、4.88 mol)を入れた。得られた溶液を25℃で3時間攪拌した。固体を濾過して回収し、乾燥して、5-ブロモ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(1H)-オン(700 g、66%)を黄色固体として得た。MS(ESI): C₆H₇BrN₂O Sの質量計算値、235.10、m/z実測値、236.1 [M+H]⁺。

【0746】

ステップD: 5-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン。窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した5 Lの4つ口丸底フラスコに、5-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)-1,4-ジヒドロピリミジン-4-オンを入れ、90℃で2時間加熱した。反応混合物を25℃に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をH₂O(2 L)及び酢酸エチル(5 L)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(2 L×3)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2 L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC(1:19、酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、5-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)ピリミジン(700 g、93%)を白色固体として得た。MS(ESI): C₆H₆BrClN₂Sの質量計算値、251.91; m/z実測値、253.1 [M+H]⁺。

【0747】

ステップE: メチル 5-ブロモ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレート。5 Lの圧力タンク反応器に、5-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)ピリミジン(300 g、1.18 mol)、メタノール(3000 mL)、TEA(490 mL)、Pd(dppf)Cl₂(17.4 g、23.78 mmol)、及びCO(15 atm)を入れた。得られた溶液を80℃で14時間加熱した。この混合物を25℃に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をH₂O(2 L)で希釈し、酢酸エチル(2 L×3)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2 L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC(1:10、酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、5-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-カルボキシレートメチル(150 g、46%)を白色固体として得た。MS(ESI): C₈H₉BrN₂O₂Sの質量計算値、275.9; m/z実測値、277.0 [M+H]⁺。

【0748】

10

20

30

40

50

ステップF：N-アリル-5-ブロモ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキサミド。2 Lの圧力タンク反応器に、メチル5-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-カルボキシレート(120 g、432 mmol)、メタノール(1200 mL)、及びプロップ-2-エン-1-アミン(180 mL)を入れた。得られた溶液を90℃で5時間加熱した。反応混合物を25℃に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をジエチルエーテル(500 mL)で希釈し、10分間攪拌した。固体を濾過して回収し、乾燥して、N-アリル-5-ブロモ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキサミド(110 g、84%)を黄色固体として得た。MS(ESI)：C₁₀H₁₂BrN₃OSの質量計算値、300.99；m/z実測値、302.0 [M+H]⁺。

【0749】

ステップG：4,5-ジメチル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8(7H)-オン。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した3 Lの4つ口丸底フラスコに、5-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)-N-(プロップ-2-エン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド(110 g、364 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1100 mL)、DIPEA(243 mL)、及びトランスジ(μ-アセタト)ビス[ο-(ジ-ο-トリル-ホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム(II)(6.85 g、7.30 mmol)を加えた。得られた溶液を145℃で14時間加熱した。混合物を25℃に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をDCM(2 L)及びH₂O(1 L)で希釈した。得られた固体を濾過し、濾液をDCM(1 L×3)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(1 L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC(19:1、酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、4,5-ジメチル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8(7H)-オン(50 g、62%)を黄色固体として得た。MS(ESI)：C₁₀H₁₁N₃OSの質量計算値、221.06；m/z実測値、222.1 [M+H]⁺。

【0750】

ステップH：8-ブロモ-4,5-ジメチル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン。窒素の不活性雰囲気でパージし維持した1 Lの3つ口丸底フラスコに、4,5-ジメチル-2-(メチルスルファニル)-7H,8H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン(50 g、226 mmol)、CH₃CN(500 mL)及びPOBr₃(260 g)を入れた。得られた溶液を70℃で3時間加熱した。反応混合物を25℃に冷却し、水/氷(1 L)を注いだ。得られた混合物を酢酸エチル(2 L)で希釈し、固体を濾過し、濾液を酢酸エチル(1 L×3)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(1 L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC(1:5、酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、8-ブロモ-4,5-ジメチル-2-(メチルスルファニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(20 g、31%)を黄色固体として得た。MS(ESI)：C₁₀H₁₀BrN₃Sの質量計算値、284.18；m/z実測値、285.0 [M+H]⁺。

【0751】

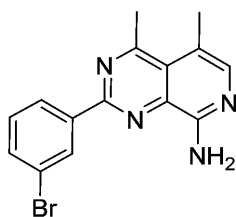
ステップI：4,5-ジメチル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン。2 Lの圧力タンク反応器に、8-ブロモ-4,5-ジメチル-2-(メチルスルファニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(20 g、70 mmol)、NMP(400 mL)、H₂O中NH₃(400 mL、25%)、及びオキシジコパー(10.1 g、70 mmol)を入れた。得られた溶液を120℃で14時間加熱した。混合物を室温に冷却し、固体を濾過し、濾液を酢酸エチル(2 L×3)で抽出した。合わせた有機層を水(1 L)及びブライン(1 L)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC(19:1、酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、4,5-ジメチル-2-(メチルスルファニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(10 g、67%)を黄色固体として得た。MS(ESI)：C₁₀H₁₂N₄Sの質量計算値、220.1；m/z実測値、221.1 [M+H]⁺。

【0752】

中間体71：2-（3-ブロモフェニル）-4，5-ジメチルピリド[3，4-d]ピリミジン-8-アミン。

【0753】

【化310】



10

【0754】

100 mLの3つ口丸底フラスコに、中間体70[4，5-ジメチル-2-（メチルチオ）ピリド[3，4-d]ピリミジン-8-アミン（300 mg、1.36 mmol）]、（3-ブロモフェニル）ボロン酸（547 mg、2.72 mmol）及び1，4-ジオキサン（10 mL）を加えた。混合物をArで5分間スパージした後、[1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（50 mg、0.068 mmol）及び銅（I）2-ヒドロキシ-3-メチルベンゾエート（585 mg、2.73 mmol）で処理した。混合物を更に5分間Arでスパージした後、100℃で2時間加熱しながら攪拌し、その後室温に冷却した。懸濁液をCelite（登録商標）などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドをメタノールで洗浄した。濾液を濃縮乾固し、残渣をFCC（溶離液：石油エーテル：酢酸エチル（10%メタノール含有）=1：0～0：1）で精製して、2-（3-ブロモフェニル）-4，5-ジメチルピリド[3，4-d]ピリミジン-8-アミン（230 mg、45%）を褐色固体として得た。MS（ESI）：C₁₅H₁₃BrN₄の質量計算値、328.0；m/z実測値、328.8 [M+H]⁺。

20

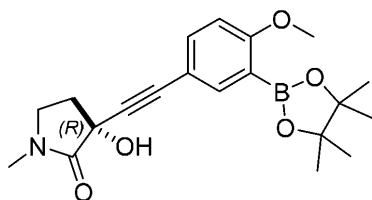
【0755】

中間体72：（R）-3-ヒドロキシ-3-（（4-メトキシ-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）エチニル）-1-メチルピロリジン-2-オン。

30

【0756】

【化311】



【0757】

20 mLのマイクロ波管に、2-（5-ブロモ-2-メトキシフェニル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（300 mg、0.958 mmol）中間体2[（R）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、147 mg、1.06 mmol]、Et₂NH（0.99 mL、9.57 mmol）及びDMF（6 mL）を加えた。混合物をN₂で5分間スパージした後、ヨウ化銅（I）（91 mg、0.48 mmol）、Pd（PPh₃）₂Cl₂（135 mg、0.192 mmol）及びPPh₃（50 mg、0.19 mmol）で処理した。この混合物を更に5分間N₂でスパージした後、90℃のマイクロ波を30分間照射した。反応混合物を質に冷却した後、懸濁液をCelite（登録商標）などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを酢酸エチル（60 mL）で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、残渣をFCC（10

40

50

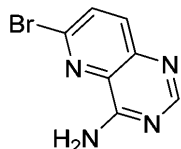
：1～1：1の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、（R）-3-ヒドロキシ-3-（（4-メトキシ-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）エチニル）-1-メチルピロリジン-2-オン（80mg、14%）を黄色の油として得た。MS（ESI）：C₂₆H₂₀BN₂O₅の質量計算値、371.2；m/z実測値、372.2 [M+H]⁺。

【0758】

中間体73：6-ブロモピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン。

【0759】

【化312】



10

【0760】

トリメチルシリルブロミド（0.59mL、4.47mmol）を、6-クロロピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン（100mg、0.554mmol）及びCH₃CN（20mL）の溶液に加えた。得られた混合物を85℃で16時間加熱した後、室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣を石油エーテル：酢酸エチル（1：1、5mL）で粉碎し、懸濁液を濾過で分離した。濾過ケーキを石油エーテル：酢酸エチル（1：1、2mL）で洗浄した後、減圧下で乾燥して、6-ブロモピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン（110mg、88%）を褐色固体として得た。MS（ESI）：C₇H₅BrN₄の質量計算値、224.0；m/z実測値、227.0 [M+H]⁺。

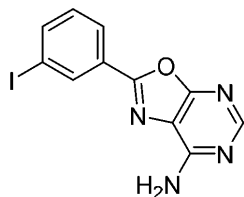
20

【0761】

中間体74：2-（3-ヨードフェニル）オキサゾロ [5，4-d] ピリミジン-7-アミン。

【0762】

【化313】



30

【0763】

ステップA：N-（4，6-ジクロロピリミジン-5-イル）-3-ヨードベンズアミド。NMP（8mL）中の4，6-ジクロロピリミジン-5-アミン（0.50g、2.97mmol）の均一な溶液を、NMP（2mL）中の3-ヨードベンゾイルクロリド（0.87g、3.27mmol）の溶液で室温で処理した。得られた溶液を90℃で加熱した。12時間後、得られた混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液（50mL）で分配した。混合物をH₂O（200mL）で希釈し、得られた固体を濾過により分離し、追加のH₂O（25mL）で洗浄し、乾燥して、2-（3-ヨードフェニル）オキサゾロ [5，4-d] ピリミジン-7-アミン（995mg、85%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₁₁H₆Cl₂IN₃Oの質量計算値、392.89；m/z実測値、393.9 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 10.93（s，1H），8.95（s，1H），8.36（t，J=1.6Hz，1H），8.08-7.98（m，2H），7.40（t，J=7.8Hz，1H）。

40

【0764】

ステップB：7-クロロ-2-（3-ヨードフェニル）オキサゾロ [5，4-d] ピリミジン。乾燥MeCN（12mL）中のN-（4，6-ジクロロピリミジン-5-イル）

50

ー３－ヨードベンズアミド（０．８１ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）の懸濁液をＤＩＰＥＡ（０．８ｍＬ、４．６４ｍｍｏｌ）で処理した後、マイクロ波反応器で１５０℃で３０分間加熱した。次いで、混合物を追加のＭｅＣＮ（１５ｍＬ）で希釈し、０℃に冷却した。得られた固体を濾過して分離し、追加の冷たいＭｅＣＮ（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、７－クロロ－２－（３－ヨードフェニル）オキサゾロ〔５，４－ｄ〕ピリミジン（６０６ｍｇ、８２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ_{１１}Ｈ_５ＣｌＮ_３Ｏの質量計算値、３５６．９２；ｍ／ｚ実測値、３５８．０〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。^１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ_６）δ ８．９５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）。

【０７６５】

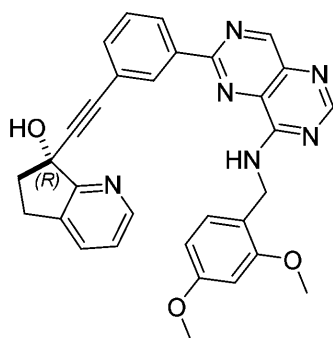
ステップＣ：２－（３－ヨードフェニル）オキサゾロ〔５，４－ｄ〕ピリミジン－７－アミン。ＴＨＦ（３ｍＬ）中の７－クロロ－２－（３－ヨードフェニル）オキサゾロ〔５，４－ｄ〕ピリミジン（０．２７ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ＮＨ_３（４ｍＬ、ＭｅＯＨ中２Ｎ）で室温で処理した後、マイクロ波反応器で１００℃で３０分間加熱した。その後、混合物を濃縮乾固した。得られた残渣をＨ_２Ｏ（１５ｍＬ）に懸濁し、飽和ＮａＨＣＯ_３水溶液で約ｐＨ９に調整し、短時間の超音波処理を行った。得られた固体を濾過して分離し、更にＨ_２Ｏ（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、２－（３－ヨードフェニル）オキサゾロ〔５，４－ｄ〕ピリミジン－７－アミン（１９９ｍｇ、７７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ_{１１}Ｈ_７ＩＮ_４Ｏの質量計算値、３３７．９７；ｍ／ｚ実測値、３３９．０〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０７６６】

中間体７５：（Ｒ）－７－（（３－（８－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）ピリミド〔５，４－ｄ〕ピリミジン－２－イル）フェニル）エチニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｂ〕ピリジン－７－オール。

【０７６７】

【化３１４】



【０７６８】

表題化合物を、中間体３８（Ｒ）－７－エチニル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｂ〕ピリジン－７－オールを利用して、中間体６９に記載された類似の条件で調製して、（Ｒ）－７－（（３－（８－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）ピリミド〔５，４－ｄ〕ピリミジン－２－イル）フェニル）エチニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｂ〕ピリジン－７－オール（１５０ｍｇ、４３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ_{３１}Ｈ_{２６}Ｎ_６Ｏ_３の質量計算値、５３０．２；ｍ／ｚ実測値、５３１．２〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０７６９】

中間体７６：（Ｒ）－７－（（３－（８－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）ピリミド〔５，４－ｄ〕ピリミジン－２－イル）フェニル）エチニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ〔１，２－ａ〕イミダゾール－７－オール。

【０７７０】

10

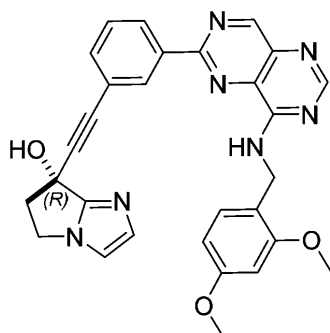
20

30

40

50

【化 3 1 5】



10

【0 7 7 1】

表題の化合物を、中間体 10 [(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール]を利用して、中間体 69 で記載された類似の条件で調製して、(R)-7-((3-(8-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール (70 mg、46%) を褐色固体として得た。MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_7O_3$ の質量計算値、519.2; m/z 実測値、520.3 $[M+H]^+$ 。

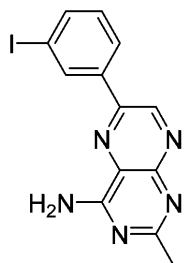
20

【0 7 7 2】

中間体 77: 6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルプテリジン-4-アミン。

【0 7 7 3】

【化 3 1 6】



30

【0 7 7 4】

ステップ A: 3-アミノ-6-(3-(トリメチルシリル)フェニル)ピラジン-2-カルボニトリル。密封可能なバイアルに、3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-カルボニトリル (400 mg、2.0 mmol)、3-トリメチルシリルフェニル硼酸 (488 mg、2.5 mmol)、ジオキサン (12 mL)、及び $NaHCO_3$ (4.00 mL、8.0 mmol、2 M) を加えた。混合物をアルゴンで 10 分間スパージした後、 $PdCl_2(dppf)$ (147 mg、0.2 mmol) を加え、バイアルを密封してから 90°C で 3 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (25 mL) 及び水 (25 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (25 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (ヘプタン中の酢酸エチルを用いた 10~100% の勾配) で精製して、3-アミノ-6-(3-(トリメチルシリル)フェニル)ピラジン-2-カルボニトリルを淡黄色固体 (588 mg) として得た。MS (ESI): $C_{14}H_{16}N_4Si$ の質量計算値、268.11; m/z 実測値、269.1 $[M+H]^+$ 。

40

【0 7 7 5】

ステップ B: 2-メチル-6-(3-(トリメチルシリル)フェニル)プテリジン-4-アミン。丸底フラスコに、3-アミノ-6-(3-(トリメチルシリル)フェニル)ピラジン-2-カルボニトリル (588 mg、2.2 mmol)、アセトアミジン塩酸塩 (872 mg、8.8 mmol)、DIEA (1.9 mL、11 mmol)、及び EtOH

50

(37 mL)を加えた。混合物を窒素下で7時間還流させ、そのとき、固体の沈殿物が形成され、これを真空濾過で回収し、EtOH (10 mL)で洗浄して、2-メチル-6-(3-(トリメチルシリル)フェニル)プテリジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(138 mg)。MS (ESI): $C_{16}H_{19}N_5Si$ の質量計算値、309.14; m/z 実測値、310.2 [M+H]⁺。

【0776】

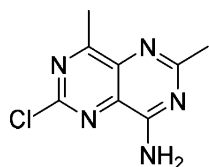
ステップC: 6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルプテリジン-4-アミン。密封可能バイアルに、2-メチル-6-(3-(トリメチルシリル)フェニル)プテリジン-4-アミン(138 mg、0.45 mmol)及びDCM (13 mL)を加えた。混合物を0℃に冷却した後、DCM中のIClの1M溶液(2.3 mL、2.3 mmol)を滴下しながら加えた。添加が完了した後、反応物を室温に温めた。2時間後、MeCN (1 mL)を加え、続いて追加量のDCM中の1M ICl (1.3 mL、1.3 mmol)を加えた。1時間後、混合物を飽和Na₂S₂O₃水溶液(25 mL)、及び飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)で希釈した。得られた二相性混合物をDCM (25 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥して、6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルプテリジン-4-アミン(158 mg、粗製)を赤色の固体として得、これを更に精製せずに使用した。MS (ESI): $C_{13}H_{10}IN_5$ の質量計算値、363.00; m/z 実測値、364.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.54 (s, 1H), 8.73 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.30 (dt, J=8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

【0777】

中間体78: 6-クロロ-2,8-ジメチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン。

【0778】

【化317】



【0779】

50 mLの丸底フラスコに、DIPEA (0.9 mL、5.3 mmol)、5-アミノ-2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-カルボニトリル、(200 mg、1.2 mmol)、アセチミドアミド塩酸塩(224 mg、2.4 mmol)、及び1,4-ジオキサン(5 mL)を入れた。混合物を110℃で16時間加熱した後、室温に冷却した。得られた混合物を水(10 mL)に注ぎ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (溶離液: 石油エーテル: 酢酸エチル=10:1~1:1)で精製して、6-クロロ-2,8-ジメチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン(200 mg、66%)を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_8H_8ClN_5$ の質量計算値、209.1; m/z 実測値、209.9 [M+H]⁺。

【0780】

中間体79: (S)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0781】

10

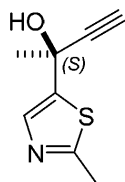
20

30

40

50

【化 3 1 8】



【0 7 8 2】

ステップA：N-メトキシ-N, 2-ジメチルチアゾール-5-カルボキサミド。THF (350 mL) 及びDCM (100 mL) 中の2-メチルチアゾール-4-カルボン酸 (46.0 g、321 mmol) の溶液に、カルボニルジイミダゾール (67.7 g、418 mmol) を加えた。白濁した懸濁液を20℃で2時間攪拌し、続いてN-メトキシメタナミン塩酸塩 (40.7 g、418 mmol) を加えた。白濁した懸濁液を20℃で攪拌した。12時間後、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチル (600 mL) で希釈し、水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。有機層を濃縮し、残渣をFCC (30～50% 酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、N-メトキシ-N, 2-ジメチルチアゾール-5-カルボキサミド (51.0 g、収率80.9%、純度95.0%) を褐色の油として得た。MS (ESI) : C₇H₁₀N₂O₂Sの質量計算値、186.05 ; m/z 実測値、186.8 [M+H]⁺。

【0 7 8 3】

ステップB：1-(2-ブロモピリジン-5-イル) エタン-1-オン。THF (400 mL) 中のN-メトキシ-N, 2-ジメチルチアゾール-4-カルボキサミド (38.0 g、204 mmol) の溶液に、0℃でMeMgBr (102 mL、THF中3M) を加えた。褐色の懸濁液を0～20℃で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷した飽和NH₄Cl水溶液 (500 mL) に注ぎ、酢酸エチル (800 mL) で抽出した。層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をFCC (25～45% 勾配、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、1-(2-メチルチアゾール-5-イル) エタン-1-オン (25.8 g、収率84.1%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : C₆H₇NO Sの質量計算値、141.02 ; m/z 実測値、141.8 [M+H]⁺。

【0 7 8 4】

ステップC：2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-4-(トリメチルシリル) ブター-3-イン-2-オール。THF (250 mL) 中のエチニル (トリメチル) シラン (35.5 g、361 mmol、50.0 mL) の溶液に、-65℃でn-BuLi (108 mL、ヘキサン中2.5M) を加えた。黄色の溶液を-65℃で1時間攪拌した。この溶液に、THF (50 mL) 中の1-(2-メチルチアゾール-4-イル) エタン-1-オン (25.5 g、181 mmol) を加えた。黄色の溶液を-65℃で1.5時間攪拌した。得られた溶液を飽和NH₄Cl水溶液 (200 mL) に注ぎ、酢酸エチル (200 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。MeOH (300 mL) 中の残渣にK₂CO₃ (49.9 g、361 mmol) を加え、混合物を25℃で攪拌した。12時間後、混合物を濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル (800 mL) で抽出し、水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (25～45% 酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、2-(2-メチルチアゾール-5-イル) ブター-3-イン-2-オール (19.0 g、収率59.7%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

【0 7 8 5】

ステップD. (S)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル) ブター-3-イン-2-

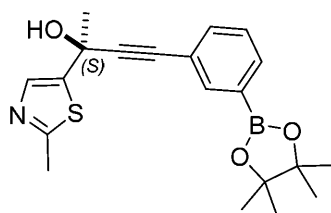
オール。ラセミの2-(2-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール(19.0g、113.6mmol)を、分取SFC(DAICEL CHIRALPAK IC(250×50mm、10μm);移動相[0.1%NH₃H₂O EtOH];B%:25%)により精製して、(S)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール(8.0g、41.6%収率、97.6%ee)を得た。 $[\alpha]^{20}_D=4.10$ (MeOH中c=0.1)及び(R)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール(中間体81、7.5g、39%収率、99.9%ee)。 $[\alpha]^{20}_D=-4.40$ (MeOH中c=0.1)。

【0786】

中間体80:(S)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0787】

【化319】



【0788】

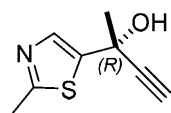
(S)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オールを、中間体79[(S)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール]を利用して、中間体4に記載された類似の条件で調製した。MS(ESI):C₂₀H₂₄BNO₃Sの質量計算値、369.2;m/z実測値、370.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 7.91(t,J=1.4Hz,1H),7.77(dt,J=7.4,1.3Hz,1H),7.71(s,1H),7.53(dt,J=7.7,1.6Hz,1H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),2.69(s,3H),1.95(s,3H),1.35(s,12H)。

【0789】

中間体81:(R)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0790】

【化320】



【0791】

(R)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オールを、中間体79のステップDに記載されたキラル分離に記載された類似の条件で調製して、(R)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール(7.5g、収率39%、99.9%ee)を得た。 $[\alpha]^{20}_D=-4.40$ (MeOH中c=0.1)。

【0792】

中間体82:(R)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール。

10

20

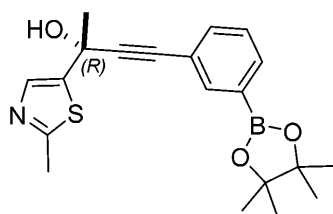
30

40

50

【0793】

【化321】



【0794】

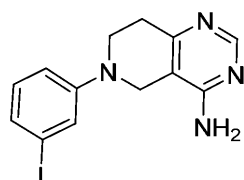
(R)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オールを、中間体81(R)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オールを利用して、中間体4に記載された類似の条件で調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{24}BNO_3S$ の質量計算値、369.2; m/z 実測値、370.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.91(t, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.77(dt, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.53(dt, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.33(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.69(s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.35(s, 12H)。

【0795】

中間体83: 6-(3-ヨードフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン。

【0796】

【化322】



【0797】

ステップA: ジメチル3,3'-((3-ヨードフェニル)アザンジイル)ジプロピオネート。3-ヨードアニリン(10.0g、45.6mmol)、メチルアクリレート(17.8g、207mmol)、及び1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(45mL)の溶液を58℃で加熱した。48時間後、得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(10:1~4:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、3,3'-((3-ヨードフェニル)アザンジイル)ジプロピオン酸ジメチル(8.8g、49%)を黄色の油として得た。MS(ESI): $C_{14}H_{18}INO_4$ の質量計算値、391.0; m/z 実測値、392.0 $[M+H]^+$ 。

【0798】

ステップB: 1-(3-ヨードフェニル)-4-オキソピペリジン-3-カルボキシレート。TiCl₄(22.5mL、 CH_2Cl_2 中1M)を、ジメチル3,3'-((3-ヨードフェニル)アザンジイル)ジプロパノエート、(8.8g、22mmol)及び CH_2Cl_2 (30mL)の-40℃(ドライアイス/エタノール)溶液に加えた。次いで、混合物を-40℃で3時間攪拌した後、Et₃N(6.3mL、45mmol)を滴下して処理した。得られた混合物を、室温にゆっくり温めながら16時間攪拌した。その後、混合物にブライン(10mL)を加え、更にEt₃Nを加えてpHを8に調整した。得られた懸濁液をCelite(登録商標)などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを酢酸エチル(30mL)で洗浄した。濾液を水(100mL)で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ

、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（10：1～5：1の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製し、1-（3-ヨードフェニル）-4-オキソピペリジン-3-カルボン酸メチル（4.6 g、57%）を黄色の油として得た。MS（ESI）：C₁₃H₁₄INO₃の質量計算値、359.0；m/z実測値、360.0 [M+H]⁺。

【0799】

ステップC：6-（3-ヨードフェニル）-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール。メチル1-（3-ヨードフェニル）-4-オキソピペリジン-3-カルボキシレート（4.6 g、13 mmol）を、ホルムアミジンアセテート（2.0 g、19 mmol）、ナトリウムメトキシド（3.7 g、68 mmol）、及びメタノール（50 mL）の溶液に加えた。この混合物を90℃で3時間加熱した後、室温に冷却し、酢酸エチル（50 mL）で希釈し、酢酸でpHを7に調整した。その後、混合物を水（100 mL）に注いだ。層を分離し、水層を酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥した後、濾過し、濃縮乾固して、6-（3-ヨードフェニル）-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール（2.8 g、61%）を淡黄色固体として得た。MS（ESI）：C₁₃H₁₂IN₃Oの質量計算値、353.0；m/z実測値、354.0 [M+H]⁺。

【0800】

ステップD：4-クロロ-6-（3-ヨードフェニル）-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン。POCl₃（651 mg、4.25 mmol）を、6-（3-ヨードフェニル）-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール（1.00 g、2.83 mmol）、Et₃N（573 mg、5.66 mmol）、及びトルエン（10 mL）の溶液に加えた。この混合物を90℃で加熱した。16時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（10：1～1：1の勾配、石油エーテル：酢酸エチル）で精製し、4-クロロ-6-（3-ヨードフェニル）-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン（650 mg、62%）を淡黄色の固体として得た。MS（ESI）：C₁₃H₁₁ClIN₃の質量計算値、371.0；m/z実測値、372.0 [M+H]⁺。

【0801】

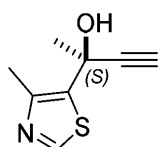
ステップE：6-（3-ヨードフェニル）-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン。密封管内の4-クロロ-6-（3-ヨードフェニル）-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン、（200 mg、0.54 mmol）、CuSO₄・5H₂O（67.0 mg、0.27 mmol）、NH₃・H₂O（10 mL、28%）、及び1,4-ジオキサン（20 mL）の混合物を100℃で攪拌した。16時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をメタノール（10 mL）に再溶解し、濾過した。濾液を濃縮して、6-（3-ヨードフェニル）-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン（150 mg）を得、これを更に精製せずに使用した。MS（ESI）：C₁₃H₁₃IN₄の質量計算値、352.0；m/z実測値、353.0 [M+H]⁺。

【0802】

中間体84：（S）-2-（4-メチルチアゾール-5-イル）ブタ-3-イン-2-オール。

【0803】

【化323】



【0804】

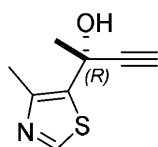
(S)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オールを、4-メチルチアゾール-5-カルボン酸を利用して、中間体79のステップAに記載された類似の条件で調製した。ラセミの2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール(16.0g、95.7mmol)を、分取SFC(DAICEL CHIRALPAK IC(250×50mm、10μm)；移動相)[0.1%NH₃H₂O/EtOH]；B%：20%)により精製して、(S)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール(7.5g、46%収率、99.9%ee)を得た。 $[\alpha]^{20}_D=7.60$ (MeOH中c=0.1)及び黄色固体としての(R)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール(中間体85、7.5g、収率46%、98.6%ee純度)。

【0805】

中間体85：(R)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0806】

【化324】



【0807】

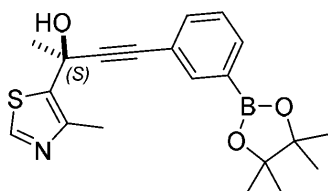
(R)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オールを、4-メチルチアゾール-5-カルボン酸を利用して、中間体79のステップAに記載された類似の条件及び中間体84に記載されたキラル分離で調製して、黄色の固体として(7.5g、収率46%、98.6%ee純度)得た。 $[\alpha]^{20}_D=-7.70$ (MeOH中c=0.1)。

【0808】

中間体86：(S)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0809】

【化325】



【0810】

(S)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オールを、中間体84(S)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オールを利用して、中間体4に記載された類似の条件で調製した。MS(ESI)：C₂₀H₂₄BNO₃Sの質量計算値、369.2；m/z実測値、370.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.55(s, 1H), 7.87(br s, 1H), 7.76(d, J=7.4Hz, 1H), 7.50(d, J=7.8Hz, 1H), 7.38-7.28(m, 1H), 2.64(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.34(s, 12H)。

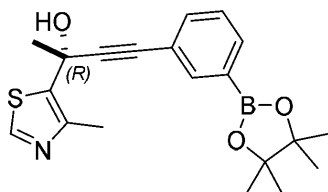
【0811】

中間体87：(R)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4

，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブター3-イン-2-オール。

【0812】

【化326】



10

【0813】

(R)-2-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブター3-イン-2-オールを、中間体85(R)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブター3-イン-2-オールを利用して、中間体4に記載された類似の条件で調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{24}BNO_3S$ の質量計算値、369.2; m/z 実測値、370.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.55(s, 1H), 7.87(br s, 1H), 7.76(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.50(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.38-7.28(m, 1H), 2.64(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.34(s, 12H)。

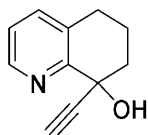
20

【0814】

中間体88: ラセミ-8-エチニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール。

【0815】

【化327】



30

【0816】

0℃のエチニルマグネシウムブロミド(16mL、THF中0.5M)及びTHF(25mL)を入れた250mLの丸底フラスコに、THF(25mL)中の6,7-ジヒドロキノリン-8(5H)-オン(1.0g、6.79mmol)を滴下して加えた。45分後、混合物を室温に温め、更にエチニルマグネシウムブロミド(3.0mL、THF中0.5M)を加えた。その後、混合物を40℃で加熱した。2時間後、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液(50mL)で分配した。得られた混合物を酢酸エチル(50mL×3)で抽出し、合わせた有機物を、ブライン(50mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(0~100%ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、ラセミ-8-エチニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール(1.03g、87%)をオフホワイトの固体として得た。MS(ESI): $C_{11}H_{11}NO$ の質量計算値、173.1; m/z 実測値、174.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.46(d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.45(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.18(dd, $J=7.8, 4.7$ Hz, 1H), 4.61(s, 1H), 2.93-2.79(m, 2H), 2.57(s, 1H), 2.53-2.42(m, 1H), 2.22-2.08(m, 1H), 2.08-1.96(m, 2H)。

40

【0817】

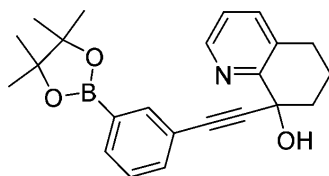
中間体89: ラセミ-8-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノ

50

リン-8-オール。

【0818】

【化328】



【0819】

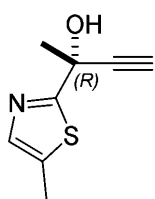
ラセミ-8-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オールを、中間体88のラセミ-8-エチニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オールを利用して、中間体4に記載された類似の条件で調製して、ラセミ-8-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール (530 mg、61%) を褐色の油として得た。MS (ESI): $C_{23}H_{26}BNO_3$ の質量計算値、375.2; m/z 実測値、376.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, $J=4.7$, 1H), 7.87–7.62 (m, 2H), 7.42–7.52 (m, 2H), 7.36–7.21 (m, 2H), 7.15–7.20 (m, 1H), 2.82–7.93 (m, 2H), 2.64–2.37 (m, 1H), 2.30–1.89 (m, 4H), 1.65 (br s, 1H), 1.33 (br s, 12H)。

【0820】

中間体90。(R)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0821】

【化329】



【0822】

表題化合物を、1-(5-メチルチアゾール-2-イル)エタン-1-オンを利用して、中間体79のステップBに記載された類似の条件で調製した。ラセミの2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール (16.0 g) を分取SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250×50 mm, 10 μ m); 移動相 [0.1% NH_3-H_2O EtOH]; B%: 25%) で精製した。最初に溶出したエナンチオマー (R)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール (6.5 g、27% 収率、98.3% ee) は黄色の固体であった。 $[\alpha]^{20}_D = -173.4$ (MeOH中 $c=0.1$)。

【0823】

中間体91:(S)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0824】

10

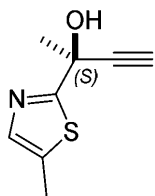
20

30

40

50

【化 3 3 0】



【0 8 2 5】

表題化合物を、1-(5-メチルチアゾール-2-イル)エタン-1-オンを利用して、中間体 79 のステップ B に記載された類似の条件及び中間体 90 に記載されたキラル分離で調製して、(S)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)ブター-3-イン-2-オール (6.5 g、38.7 mmol、27.3% 収率、99.7% 純度) (6.8 g、28% 収率、99.6% ee) を黄色の固体として得た。[α]²⁰_D = +177.0 (MeOH 中 c = 0.1)。

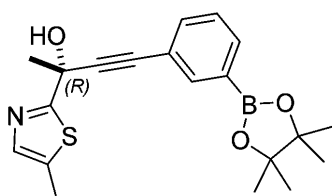
10

【0 8 2 6】

中間体 92: (R)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブター-3-イン-2-オール。

【0 8 2 7】

【化 3 3 1】



20

【0 8 2 8】

(R)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブター-3-イン-2-オールを、中間体 90 (R)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)ブター-3-イン-2-オールを利用して、中間体 4 に記載された類似の条件で調製した。MS (ESI): C₂₀H₂₄BNO₃S の質量計算値、369.2; m/z 実測値、370.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8, 1H), 7.38 (br s, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

30

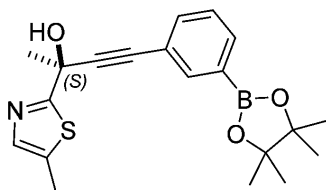
【0 8 2 9】

中間体 93: (S)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブター-3-イン-2-オール。

40

【0 8 3 0】

【化 3 3 2】



【0 8 3 1】

(S)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テ

50

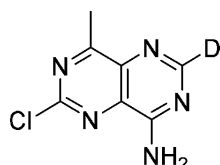
トラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) ブター-3-イン-2-オールを、中間体 91 (S)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル) ブター-3-イン-2-オールを利用して、中間体 4 に記載された類似の条件で調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{24}BNO_3S$ の質量計算値、369.2 ; m/z 実測値、370.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (br s, 1H), 7.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.8$, 1H), 7.38 (br s, 2H), 7.31 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【0832】

中間体 94 : 6-クロロ-8-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-d-4-アミン。

【0833】

【化333】



【0834】

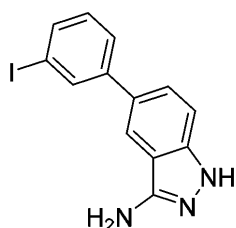
表題化合物を、ホルムアミド-1-dを利用して、中間体 24 のステップ B に記載された類似の条件で調製して、6-クロロ-8-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-d-4-アミン (25 mg、10%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : $C_7H_5ClDN_5$ の質量計算値、196.0 ; m/z 実測値、197.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (br s., 1H), 6.04 (br s., 1H), 2.97 (s, 3H)。

【0835】

中間体 95 : 5-(3-ヨードフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン。

【0836】

【化334】



【0837】

ステップ A : 5-ブromo-1H-インダゾール-3-アミン。丸底フラスコに、5-ブromo-2-フルオロベンゾニトリル (21.2 g、106 mmol)、ヒドラジン-水合物 (15.7 mL、318 mmol)、及び EtOH (211 mL) を加え、混合物を 80°C で加熱した。16 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、固体を濾過により回収した。沈殿物を DCM (20 mL) で洗浄して、5-ブromo-1H-インダゾール-3-アミン (17.8 g、79%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_7H_6BrN_3$ の質量計算値、212.05 ; m/z 実測値、213.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.94 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.8$, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.44 (s, H), 3.87 (br s, 1H)。

【0838】

ステップ B : tert-ブチル 3-アミノ-5-ブromo-1H-インダゾール-1-カ

ルボキシレート。1 Lの丸底フラスコに、DMAP (1.0 g、8.4 mmol)、5-ブromo-1H-インダゾール-3-アミン (18 g、84 mmol)、ジ-tert-ブチルデカルボネート (19 g、84 mmol)、及びDCM (400 mL)を入れた。混合物を室温で攪拌した。16時間後、真空で80%減圧し、得られた沈殿物を濾過して回収し、tert-ブチル 3-アミノ-5-ブromo-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (15.0 g、57%)を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{12}H_{14}BrN_3O_2$ 計算値、312.17; m/z 実測値、257.9、259.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 1.58 (s, 9H)。

【0839】

ステップC: tert-ブチル 3-アミノ-5-(3-(トリメチルシリル)フェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート。バイアルに6-ブromoキナゾリン-4-アミン (150 mg、0.67 mmol)、tert-ブチル 3-アミノ-5-ブromo-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (0.50 g、1.60 mmol)、(3-(トリメチルシリル)フェニル)ボロン酸 (0.40 g、1.08 mmol)、Na₂CO₃ (3.2 mL、6.40 mmol、2 M)、THF (16 mL、N₂で10分間パージ)、及び1, 1'-ビス[ジ]tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (21 mg、0.03 mmol)を加えた。バイアルを密封し、60℃で2時間加熱した。4時間後、混合物を室温に冷却し、追加の(3-(トリメチルシリル)フェニル)ボロン酸 (0.40 g、1.08 mmol)を加えた。バイアルを密封し、100℃で加熱した。16時間後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (20 mL)と水 (10 mL)との間で分配した。有機層を濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (0~60%勾配、酢酸エチル+10% MeOH及びヘキサン)によって精製して、tert-ブチル 3-アミノ-5-(3-(トリメチルシリル)フェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (0.46 g、76%)を褐色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{27}N_3O_2Si$ の質量計算値、381.55; m/z 実測値、326.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21-8.16 (m, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.85 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 6.41 (s, 2H), 1.61 (s, 9H), 0.32 (s, 9H)。

【0840】

ステップD: tert-ブチル 3-アミノ-5-(3-ヨードフェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート。DCM (12 mL)中のtert-ブチル 3-アミノ-5-(3-(トリメチルシリル)フェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (0.46 g、1.21 mmol)の溶液に、DCM中のIClの溶液 (6.0 mL、6.07 mmol、1 M)を0℃でゆっくりと加えた。2時間後、得られた混合物をDCM (20 mL)及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (25 mL)で希釈した。有機物を分離し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (0~70%勾配、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、tert-ブチル 3-アミノ-5-(3-ヨードフェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (0.34 g、65%)を褐色固体として得た。MS (ESI): $C_{18}H_{18}N_3O_2$ の質量計算値、435.26; m/z 実測値、380.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25-8.18 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 1.60 (s, 9H)。

【0841】

ステップE: 5-(3-ヨードフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン。50 mLの丸底フラスコに、TFA (0.6 mL、7.8 mmol)、tert-ブチル 3-アミノ-5-(3-ヨードフェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (0.

10

20

30

40

50

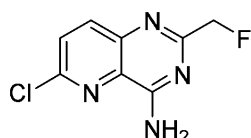
3.4 g、0.78 mmol)、及びDCM (2 mL)を入れて、室温で撹拌した。4時間後、追加のTFA (0.6 mL、7.8 mmol)を加え、撹拌を続けた。16時間後、追加のTFA (2 mL、1.5 g/mL、26.13 mmol)を加え、撹拌を続けた。4時間後、混合物をDCM (20 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを8に調整した。有機物を分離し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (0~10%勾配、MeOH及びDCM中2M NH₃)で精製して、5-(3-ヨードフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン (0.20 g、77%)を無色固体として得た。MS (ESI): C₁₃H₁₀N₃Siの質量計算値、335.15; m/z実測値、336.1。[M+H]⁺。

【0842】

中間体96: 6-クロロ-2-(フルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン。

【0843】

【化335】



【0844】

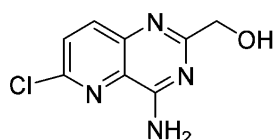
バイアルに3-アミノ-6-クロロピコリコリノニトリル (500 mg、3.26 mmol)、2-フルオロアセトイミダミド (400 mg、5.25 mmol)、リン酸カリウム (2.80 g、13.2 mmol)、及びTHF (12 mL)を入れた。バイアルを密閉し、アルミニウム製の加熱マントルを用いて80℃で加熱した。22時間後、混合物を室温に冷却し、水 (15 mL)を加え、内容物を70℃で30分間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、更に70分間撹拌した。固体の内容物を濾過によって回収し、水 (15 mL)及びEt₂O (10 mL)で洗浄し、真空下で乾燥して、6-クロロ-2-(フルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (540 mg、78%)を濃い灰色の固体として得た。MS (ESI): C₈H₆ClFN₄の質量計算値、212.0; m/z実測値、213.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.28 (s, 1H)。

【0845】

中間体97。(4-アミノ-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)メタノール。

【0846】

【化336】



【0847】

(4-アミノ-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)メタノールを、2-フルオロアセチミダミドを利用して、中間体96に記載された類似の条件で調製した。MS (ESI): C₈H₇ClN₄Oの質量計算値210.0; m/z実測値211.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H)。

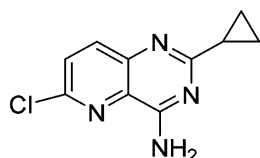
【0848】

中間体98。6-クロロ-2-シクロプロピルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-

アミン。

【0849】

【化337】



【0850】

6-クロロ-2-シクロプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを、シクロプロパンカルボキシミダミド塩酸塩を利用して、中間体96に記載されている類似の条件で調製した。MS (ESI): $C_{10}H_9ClN_4$ の質量計算値、220.1; m/z 実測値、221.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.06 (tt, $J=8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.21–1.08 (m, 2H), 1.06–0.92 (m, 2H)。

10

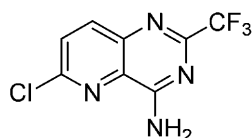
【0851】

中間体99。6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。

【0852】

20

【化338】



【0853】

6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを、2,2,2-トリフルオロアセトイミダミドを利用して、中間体96に記載された類似の条件で調製した。MS (ESI): $C_8H_4BrF_3N_4$ の質量計算値、248.0; m/z 実測値、249.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。

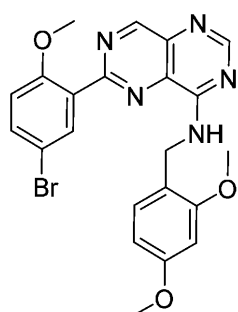
30

【0854】

中間体100: 6-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン。

【0855】

【化339】



40

【0856】

表題化合物を、(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)ボロン酸を利用して、中間体23のステップCに記載された類似の条件で調製して、6-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-

50

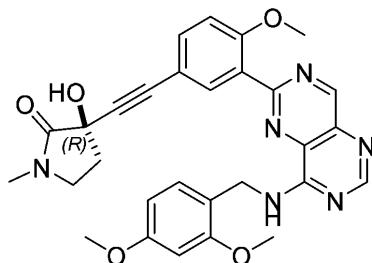
ーアミン (400 mg、38%) を褐色固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{20}BrN_5O_3$ の質量計算値、481.1 ; m/z 実測値、484.1 $[M+H]^+$ 。

【0857】

中間体101 : (R) - 3 - ((3 - (8 - ((2, 4 - ジメトキシベンジル) アミノ)))) ピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン。

【0858】

【化340】



10

【0859】

表題化合物を、中間体100 6 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) ピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン及び中間体2 (R) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オンを利用して、中間体69に記載された類似の条件で調製して、(R) - 3 - (3 - (8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) アミノ))) ピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン (210 mg、54%) を褐色固体として得た。MS (ESI) : $C_{29}H_{28}N_6O_5$ の質量計算値、540.2 ; m/z 実測値、541.2 $[M+H]^+$ 。

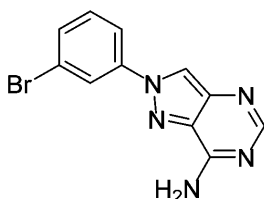
20

【0860】

中間体102 : 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - アミン。

【0861】

【化341】



30

【0862】

ステップA : 4 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル。4 - アミノ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル (0.80 g、7.40 mmol)、(3 - ブロモフェニル) ボロン酸 (2.23 g、11.1 mmol)、ピリジン (1.91 mL、23.7 mmol)、4 Å モレキュラーシーブ (3 g)、及びDMF (30 mL) の混合物に、 $Cu(OAc)_2$ (0.67 g、3.70 mmol) を加えた。得られた混合物を空気下で95℃で18時間加熱した後、室温に冷却した。懸濁液をCelite (登録商標) などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを酢酸エチル (150 mL) で洗浄した。濾液を濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (1 : 0 ~ 1 : 1 の勾配、石油エーテル / 酢酸エチル) で精製して、4 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル (640 mg、33%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{10}H_7BrN_4$ の質量計算値、262.0 ; m/z 実測値、262.9 $[M+H]^+$ 。

40

【0863】

50

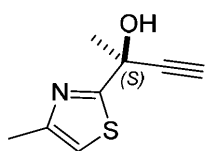
ステップB：2-(3-ブロモフェニル)-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン。4-アミノ-1-(3-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(400mg、1.52mmol)、ホルムイミダミドアセテート(317mg、3.05mmol)、及び1,4-ジオキサン(5mL)の溶液に、DIPEA(1.20mL、6.87mmol)を加えた。混合物を100℃で16時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた固体を濾過して回収し、濾過ケーキを水(50mL×3)及びトルエン(8mL)で洗浄した後、減圧下で乾燥して、2-(3-ブロモフェニル)-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン(287mg、55%)を褐色固体として得た。MS(ESI): $C_{11}H_8BrN_5$ の質量計算値、289.0; m/z 実測値、290.0 $[M+H]^+$ 。

【0864】

中間体103: (S)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0865】

【化342】



【0866】

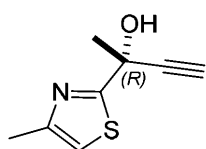
表題化合物を、1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エタン-1-オンを利用して、中間体79のステップBに記載された類似の条件で調製した。ラセミの2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(16.0g)を分取SFC(DAICEL CHIRALPAK AD、250×50mm、10μm)で精製して、(S)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(6.5g、27%収率、99.5% ee)を淡黄色固体として得た。 $[\alpha]^{20}_D = +10.3$ (MeOH中 $c = 0.1$) 及び淡黄色固体としての(R)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(中間体104、5.5g、23%収率、99.9% ee)。

【0867】

中間体104: (R)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0868】

【化343】



【0869】

表題化合物を、1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エタン-1-オンを利用して、中間体79のステップBに記載された類似の条件及び中間体103に記載されたキラル分離で調製して、(R)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(5.5g、23%収率、99.9% ee)を淡黄色の固体として得た。 $[\alpha]^{20}_D = -10.2$ (MeOH中 $c = 0.1$)。

【0870】

中間体105: 2-(5-ヨード-2-メチルフェニル)-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-アミン。

【0871】

10

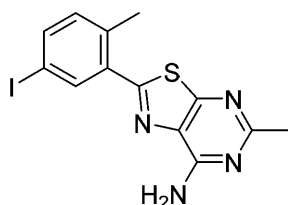
20

30

40

50

【化 3 4 4】



【0 8 7 2】

ステップA：5, 6-ジアミノ-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン。N₂雰囲気下、還流コンデンサを備えた100mLの丸底フラスコに、MeOH(16mL)中の2-アセトアミド-2-シアノ酢酸エチル(6.00g、35.6mmol)及びアセトアミジン塩酸塩(3.50g、35.2mmol)の溶液に、MeOH(16mL)中の28%メトキシナトリウム溶液(16.0mL、70.5mmol)を滴下して加えた。この混合物を加熱して還流させた。1時間後、得られた混合物を0℃に冷却し、沈殿物を濾過により回収した。得られた結晶を水(14mL)に懸濁し、濃塩酸(13.2mL)を添加漏斗で滴下して加えた。添加が完了した後、混合物を85℃で3時間加熱し、室温に冷却し、NaOH水溶液(22mL、176.30、8M)を加えた。混合物を85℃で1時間加熱し、得られた沈殿物を濾過により回収して、5, 6-ジアミノ-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン(1.6g、32%)をピンク色の固体として得た。MS(ESI)：C₅H₈N₄Oの質量計算値、140.15；m/z実測値、141.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 5.56(s, 2H), 3.53(s, 2H), 2.13(s, 3H)。

【0 8 7 3】

ステップB：N-(4-アミノ-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル)-5-ヨード-2-メチルベンズアミド。DCM(21mL)中の5-ヨード-2-メチルベンゾイルクロリド(0.56g、2.14mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.20mL、2.35mmol)を滴下し、続いてDMF(ガラスピペットから2滴)を加えた。反応物を室温で攪拌し、濃縮乾固した。粗残渣をジオキサン(3mL)に取り込み、5, 6-ジアミノ-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン(0.30g、2.14mmol)及びDIPEA(0.74mL、4.28mmol)の懸濁液に滴下して加えた。混合物を室温で10分間攪拌し、次にDMSO(10mL)を加え、反応物を1時間攪拌した。得られた固体を濾過により回収して、N-(4-アミノ-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル)-5-ヨード-2-メチルベンズアミド(0.55g、67%)を無色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.58(s, 1H), 8.80(s, 1H), 7.99(d, J=1.9Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.04(d, J=8.1Hz, 1H), 6.26(s, 2H), 2.35(s, 3H), 2.17(s, 3H)。

【0 8 7 4】

ステップC：2-(5-ヨード-2-メチルフェニル)-5-メチルチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-アミン。五硫化リン(0.80g、3.58mmol)を、バイアル内の0℃のピリジン(7.2mL、1.43mmol)中のN-(4-アミノ-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル)-5-ヨード-2-メチルベンズアミド(0.55g、1.43mmol)の懸濁液に加えた。バイアルを密閉し、100℃で3時間加熱した後、室温に冷却し、水(3mL)を加え、濾過により固体を分離した。固体をバイアルに戻し、ピリジン(7.2mL、1.43mmol)に懸濁し、0℃で五硫化リン(0.36g、1.61mmol)を加えた。バイアルを密閉し、150℃で3時間加熱した後、室温に冷却し、1M塩酸(10mL)でクエンチし、濾過に

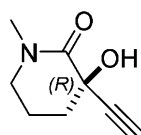
より固体を分離して、2-(5-ヨード-2-メチルフェニル)-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリジン-7-アミン(0.21g、38%)を無色の固体として得た。
MS(ESI): $C_{13}H_{11}IN_4S$ の質量計算値、382.23; m/z 実測値、383.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.12(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.78(dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.67(s, 2H), 7.22(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.56(s, 3H), 2.45(s, 3H)。

【0875】

中間体106: (R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピリジン-2-オン。

【0876】

【化345】



【0877】

ステップA: 3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-オール。EtOH(1.5L)中のピリジン-2,3-ジオール(130g、1.17mol)の溶液に、KOH(65.6g、1.17mol)及びベンジルブロミド(210.1g、1.23mol)を10℃で加えた。得られた混合物を40℃で加熱し、攪拌した。2時間後、混合物を濃縮乾固した。残渣を水(1.0L)で希釈し、 CH_2Cl_2 (500mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(400mL×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をEtOH(500mL)中で30分間攪拌して精製し、得られた固体を濾過し、濾過ケーキを乾燥して、3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-オール(150g、58.0%)を褐色固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 13.35(br s, 1H), 7.45-7.50(m, 5H), 7.06-7.27(m, 1H), 6.75-6.77(m, 1H), 6.12-6.16(m, 1H), 5.17(s, 2H)。

【0878】

ステップB: 3-(ベンジルオキシ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン。DMF(1.5L)中の3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-オール(150g、745mmol)の溶液に、15℃でKOH(62.7g、1.12mol)を加えた。30分後、反応温度を15℃に保ちながら、 CH_3I (162.0g、1.14mol)を滴下して加えた。2時間後、混合物を15℃で水(2.0L)で希釈し、 CH_2Cl_2 (500mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(500mL×2)及びブライン(500mL×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をMTBE(500mL)で40分間攪拌し、得られた固体を濾過で回収し、濾過ケーキを乾燥して、3-(ベンジルオキシ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(130g、収率78.0%)を灰色固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.44(m, 5H), 6.90-6.91(m, 1H), 6.63-6.50(m, 1H), 5.97-6.02(m, 1H), 5.14(s, 2H), 3.58(s, 3H)。

【0879】

ステップC: 3-ヒドロキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン。MeOH(1.0L)中の3-(ベンジルオキシ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(130g、604mmol)の溶液に、 N_2 下でPd/C(10g、60.4mmol)を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を H_2 (15psi)下、20℃で16時間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、MeOH 300mLで洗浄

10

20

30

40

50

し、濃縮乾固して、3-ヒドロキシ-1-メチルピリジン-2 (1H) -オン (74.0 g、93.0%) をピンク色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74–6.83 (m, 2H), 6.08–6.15 (m, 1H), 3.64 (s, 3H)。

【0880】

ステップD: 3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン。MeOH (1.0 L) 中の3-ヒドロキシ-1-メチルピリジン-2 (1H) -オン (74.0 g、591.4 mmol) の溶液に、N₂下、20℃でRh/C (8.01 g、7.92 mmol) を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物をH₂ (45 psi) 下、50℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン (70.0 g、収率87.1%) を黒褐色の油として得た。

10

【0881】

ステップE: 1-メチルピペリジン-2, 3-ジオン。DCM (500 mL) 中の3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン (50.0 g、387.1 mmol) の溶液に、1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ) -1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3- (1H) -オン (デスマーチンペルヨージナン、197.0 g、464.5 mmol) を加え、混合物をN₂下、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (10–40% 勾配、酢酸エチル/DCM) で精製して、1-メチルピペリジン-2, 3-ジオン (18.5 g) を薄赤色固体として得た。

20

【0882】

ステップF: 3-ヒドロキシ-1-メチル-3- ((トリメチルシリル) エチニル) ピペリジン-2-オン。THF (100 mL) 中のエチニル (トリメチル) シラン (11.6 g、118 mmol) の溶液に、−60℃以下でn-BuLi (35.4 mL、ヘキサン中2.5 M) を加え、混合物をN₂下で0.5時間、−70℃で攪拌した。混合物に、THF (150 mL) 中の1-メチルピペリジン-2, 3-ジオン (7.50 g、58.9 mmol) を加え、反応混合物をN₂下、−70℃で1時間攪拌した。得られた混合物にAcOH (5.7 g) を加えた。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、赤い液体として得られた3-ヒドロキシ-1-メチル-3- ((トリメチルシリル) エチニル) ピペリジン-2-オン (26.5 g) を精製せずにそのまま次のステップで使用した。

30

【0883】

ステップG: (R) -3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン。MeOH (600 mL) 中の3-ヒドロキシ-1-メチル-3- ((トリメチルシリル) エチニル) ピペリジン-2-オン (26.0 g、115.4 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (36.67 g、265.4 mmol) を加え、混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をFCC (15% 酢酸エチル/DCM) で精製し、ラセミ-1-メチルピペリジン-2, 3-ジオン (10 g) を得た。これを更にキラル分取SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250×50 mm、10 μm) ; 移動相: [0.1% NH₃H₂O EtOH] ; B%: 30%) により精製して、淡黄色固体としての(R) -3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン (4.41 g、24.1% 収率、>97% ee) 及び(S) -3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン (4.67 g、26.4% 収率、>97% ee) を得た。(R) -3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オンのデータ: MS (ESI): C₈H₁₁NO₂の質量計算値、153.08; m/z 実測値、153.80 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (s, 1H), 3.32–3.36 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.24–2.33 (m, 2H), 1.89–1.96 (m, 2H)。

40

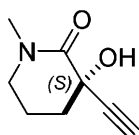
【0884】

中間体107: (S) -3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン。

50

【 0 8 8 5 】

【 化 3 4 6 】



【 0 8 8 6 】

表題化合物を、中間体 106 に記載された類似の条件で、記載されたキラル分離を利用して調製して、(S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン (4.67 g、26.4% 収率、>97% ee) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): $C_8H_{11}NO_2$ の質量計算値、153.08; m/z 実測値、153.80 [$M+H$]⁺。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.29 (s, 1H), 3.32–3.36 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.24–2.33 (m, 2H), 1.89–1.96 (m, 2H)。

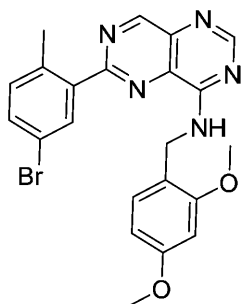
10

【 0 8 8 7 】

中間体 108: 6-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミド [5,4-d]ピリミジン-4-アミン。

【 0 8 8 8 】

【 化 3 4 7 】



20

【 0 8 8 9 】

表題化合物を、(5-ブロモ-2-メチルフェニル)ボロン酸を利用して、中間体 23 のステップ C に記載された類似の条件で調製して、6-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミド [5,4-d]ピリミジン-4-アミン (180 mg、30%) を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{20}BrN_5O_2$ の質量計算値、465.05; m/z 実測値、467.8 [$M+H$]⁺。

30

【 0 8 9 0 】

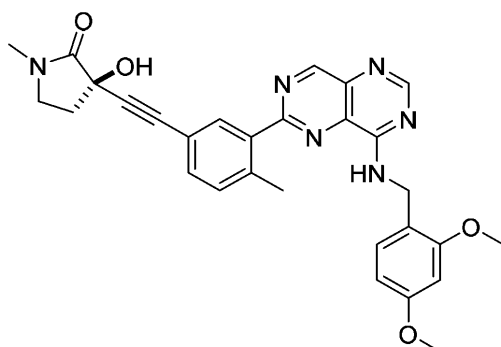
中間体 109: (R)-3-((3-(8-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド [5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリドン-2-オン。

【 0 8 9 1 】

40

50

【化 3 4 8】



10

【0 8 9 2】

表題化合物を、中間体 1 0 8 6- (5-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミド [5, 4-d]ピリミジン-4-アミン及び中間体 2 (R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを利用して、中間体 6 9 に記載された類似の条件で調製して、(R)-3-((3-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミジン [5, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (1 4 0 m g、8 9 %) を褐色固体として得た。MS (ESI): $C_{29}H_{28}N_6O_4$ の質量計算値、5 2 4 . 2 ; m/z 実測値、5 2 5 . 2 $[M+H]^+$ 。

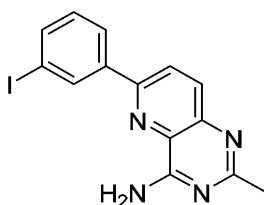
20

【0 8 9 3】

中間体 1 1 0 : 6- (3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-アミン

【0 8 9 4】

【化 3 4 9】



30

【0 8 9 5】

ステップ A : 2-メチル-6- (3- (トリメチルシリル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。オーバ-攪拌器を備えた 1 0 L の丸底フラスコに、アセトニトリル (3 0 0 0 m L)、6-クロロ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (1 5 0 g、0 . 7 7 m o l)、4- (トリメチルシリル) フェニルボロン酸 (1 6 5 g、0 . 8 5 m o l)、 Cs_2CO_3 水溶液 (1 M、7 5 0 m L) 及び Pd (dppf) Cl_2 を、窒素下 (2 8 . 2 g、3 8 . 5 m m o l) で連続して、加えた。得られた混合物を 7 5 °C に加熱し、この温度で 2 時間維持した。反応完了後、 H_2O (2 2 5 0 m L) を加え、混合物を 6 5 °C で 1 時間更に加熱した。次いで、得られた混合物を室温にゆっくり冷却した。生成物を濾過により分離し、続いてアセトニトリル/水 (1/3、1 8 0 0 m L) で洗浄し、4 5 °C の真空下で乾燥して、2-メチル-6- (3- (トリメチルシリル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (2 6 1 g、8 8 %) を灰色固体として得た。MS (ESI): $C_{17}H_{20}N_4Si$ の質量計算値、3 0 8 . 1 5 ; m/z 実測値、3 0 9 . 1 5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z, $DM SO-d_6$) δ 8 . 4 4-8 . 3 4 (m, 3 H), 8 . 0 5 (m, 1 H), 7 . 9 0 (s, 2 H), 7 . 6 2 (m, 1 H), 7 . 5 2 (m, 1 H), 2 . 4 7 (s, 3 H), 0 . 3 4 (s, 9 H)。

40

【0 8 9 6】

50

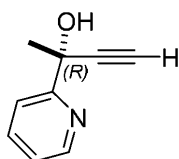
ステップB：6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。オーバーヘッド攪拌器を備えた10 L丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (6 L) 及び2-メチル-6-(3-(トリメチルシリル)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(300 g、0.97 mol)を加えた。次いで、DCM (1500 mL) 中の ICl (395 g、2.92 mol) の溶液を15℃で滴下して加え、反応混合物をこの温度で1時間攪拌した。沈殿物を濾過によって分離し、真空下で50℃で乾燥した。この粗材料を第2の100 g バッチからの生成物と合わせ、得られた固体をDMSO (3750 mL) に溶解した。次いで、 K_2HPO_4 (8重量%) の水溶液を上記の溶液に滴下して加え、20℃で2時間攪拌した。沈殿物を濾過によって分離し、続いて水(8 L)で20℃で4時間スラリー化し、乾燥させて薄褐色固体を得た。この固体を360 g のバッチと合わせ、得られた固体を60℃のアセトニトリル(12 L)で4時間かけて更にスラリー化し、その後20℃に冷却した。生成物を濾過により分離し、乾燥して、6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(905 g、83%)を灰色固体として得た。MS(ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{IN}_4$ の質量計算値、362.0; m/z 実測値、363.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0897】

中間体111: (R)-2-(ピリジン-2-イル)ブター-3-イン-2-オール。

【0898】

【化350】



【0899】

1 L の丸底フラスコにTHF (200 mL)、エチルトリメチルシラン(32.4 g、330 mmol、45.7 mL)を N_2 下、-70℃で加えた。次いで、 $n\text{-BuLi}$ (99.0 mL、ヘキサン中2.5 M)を滴下して加え、混合物を-70℃で0.5時間攪拌した。次いで、THF (100 mL) 中の1-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン(20.0 g、165 mmol、18.5 mL)を滴下して加え、混合物を-70℃で1時間攪拌した。この混合物に、飽和 NH_4Cl 水溶液(200 mL)を加えた。その後、反応混合物を室温に温め、酢酸エチル(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(40 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した後、濾過し、濃縮乾固した。残渣をMeOH (400 mL)で希釈し、 K_2CO_3 (45.6 g、330 mmol)を加えた。得られた混合物を15℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮乾固した後、酢酸エチル(450 mL)で希釈した。有機層を水(150 mL)及びブライン(150 mL)で洗浄した。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (10.0~20.0% 勾配、酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、ラセミの2-(ピリジン-2-イル)ブター-3-イン-2-オール(15.5 g)を得た。このラセミをキラル分取SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ (250×50 mm、10 µm); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B%: 15%)により更に分離して、(R)-2-(ピリジン-2-イル)ブター-3-イン-2-オール(4.70 g、19.2%収率、>97% ee)を黄色固体として、(S)-2-(ピリジン-2-イル)ブター-3-イン-2-オール(中間体112、4.50 g、18.5%収率、>97% ee)を黄色固体として得た。(R)-2-ピリジン-2-イル)ブター-3-イン-2-オールのデータ: MS(ESI): $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ の質量計算値、147.0; m/z 実測値、148.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J=4.77$ Hz, 1H), 7.78 (td, $J=7.72, 1.63$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.80 (s

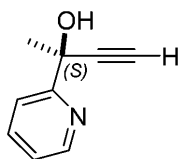
, 3 H)。

【0900】

中間体112: (S)-2-(ピリジン-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0901】

【化351】



10

【0902】

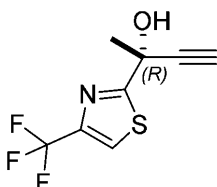
中間体111に記載の類似の条件で、キラル分離を使用して、表題化合物を調製して、(S)-2-(ピリジン-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(4.50g、18.5%収率、>97% ee)を黄色の固体として得た。MS(ESI): C_9H_9NO の質量計算値、147.0; m/z 実測値、148.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, $J=4.77$ Hz, 1H), 7.78 (td, $J=7.72, 1.63$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.80 (s, 3H)。

【0903】

中間体113: (R)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0904】

【化352】



20

30

【0905】

ステップA: 4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-カルボキシレート。EtOH(1.1L)中の2-アミノ-2-チオキサセテートエチル(139g、1.05mol)の溶液に、3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オン(200g、1.05mol、108.7mL)を加えた。黄色の懸濁液を90℃で16時間攪拌した。この懸濁液に15℃で1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(159g、1.05mol、158mL)を加えた。得られた褐色の溶液を15℃で40時間攪拌し、反応混合物を濃縮乾固し、残渣をDCM(1L)で希釈し、水(200mL×2)、ブライン(100mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥した後、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(2~3%、酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-カルボキシレート(90.0、35.1%)を黄色の油として得た。MS(ESI): $C_7H_6F_3NO_2S$ の質量計算値、225.01; m/z 実測値、225.9 $[M+H]^+$ 。

【0906】

ステップB: 4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-カルボン酸。THF(500mL)及びMeOH(500mL)中の4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-カルボキシレートエチル(70.0g、311mmol)の溶液に、LiOH-H₂O(363mL、3M)を加えた。黄色の懸濁液を15℃で12時間攪拌した後、濃縮乾固した。残渣を水(300mL)に溶解し、濃塩酸で約pH=2まで酸性化し、得られた黄色固体を濾過して回収した。この固体を酢酸エチル(800mL)に溶解し、水(100mL

40

50

）及びブライン（100 mL）で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥して分離し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を石油エーテル（500 mL）で粉碎し、固体を濾過して回収し、更に精製せずに使用して、4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-カルボン酸（50.0 g、77.5%）を黄色固体として得た。

【0907】

ステップC：N-メトキシ-N-メチル-4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-カルボキサミド。THF（400 mL）中の4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-カルボン酸（40.0 g、203 mmol）の溶液に、カルボニルジイミダゾール（42.8 g、264 mmol）を加えた。褐色の溶液を40℃で2時間加熱し、この溶液にN-メトキシメタナミン塩酸塩（25.7 g、263.8 mmol）を加えた。得られた黄色の懸濁液を15℃で12時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチル（600 mL×2）で抽出し、水（100 mL）及びブライン（100 mL）で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC（8～15%勾配、酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、N-メトキシ-N-メチル-4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-カルボキサミド（67.5 g、66.4%）を黄色固体として得た。

【0908】

ステップD：1-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）エタン-1-オン。THF（700 mL）中のN-メトキシ-N-メチル-4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-カルボキサミド（67.5 g、281 mmol）の溶液に、0℃でMeMgCl（141 mL、THF中3 M）を滴下して加えた。得られた黄色の溶液を0～15℃で5時間撹拌した後、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液（300 mL）に注ぎ、酢酸エチル（500 mL）で抽出した。有機層を、ブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC（4～5%勾配、酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、1-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）エタン-1-オン（45.0 g、77.9%）を黄色の油として得た。

【0909】

ステップE：2-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）-4-（トリメチルシリル）ブター-3-イン-2-オール。THF（350 mL）中のエチニル（トリメチル）シラン（44.0 g、448 mmol、62.1 mL）の溶液に、-65℃でn-BuLi（143.5 mL、ヘキサン中2.5 M）を滴下して加えた。黄色の溶液を-65℃で1.5時間撹拌した。THF（50 mL）中の1-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）エタン-1-オン（35.0 g、179 mmol）の溶液を加え、得られた黄色の溶液を-65℃で1.5時間撹拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液（500 mL）に注ぎ、酢酸エチル（800 mL）で抽出した。有機物を、ブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、2-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）-4-（トリメチルシリル）ブター-3-イン-2-オールを得た。これを更に精製せずに、次のステップで直接使用した。

【0910】

ステップF：2-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）ブター-3-イン-2-オール。2-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）-4-（トリメチルシリル）ブター-3-イン-2-オールをMeOH（600 mL）に溶解し、得られた溶液に K_2CO_3 （49.6 g、359 mmol）を加えた。黄色の懸濁液を15℃で3時間撹拌し、混合物を濃縮し、酢酸エチル（600 mL×2）で抽出し、水（200 mL）及びブライン（100 mL）で洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC（4～5%、酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、ラセミの2-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）ブター-3-イン-2-オール（34.0 g）を黄色固体として得た。材料を、キラル分取SFC（DAICEL CHIRALCEL OD（250×50 mm、10 μm）；移動相）[Neu-IPA]；B%：15%（R）-2-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-

10

20

30

40

50

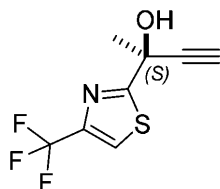
イル) ブター-3-イン-2-オール (10.0 g、25.1%、99.3% ee) により精製して、 $[\alpha]^{20}_D = -64.4$ (MeO中Hc=0.1) 及び (S)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブター-3-イン-2-オール (中間体114、14.0 g、35.1%、93.2% ee) を黄色固体として得た。

【0911】

中間体114: (S)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブター-3-イン-2-オール。

【0912】

【化353】



10

【0913】

表題化合物を、中間体113に記載の類似の条件で、記載されたキラル分離を利用して調製して、(S)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブター-3-イン-2-オール (14.0 g、35.1%、93.2% ee) を黄色固体として得た。 $[\alpha]^{20}_D = +58.3$ (MeOH中c=0.1)。

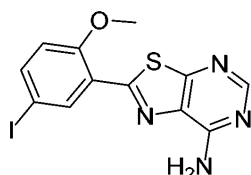
20

【0914】

中間体115: 2-(5-ヨード-2-メトキシフェニル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-アミン。

【0915】

【化354】



30

【0916】

ステップA: 5-ヨード-2-メトキシベンゾイルクロリド。塩化オキサリル (1.83 mL、21.6 mmol) を、0℃に冷却した5-ヨード-2-メトキシ安息香酸 (2.0 g、7.2 mmol)、ジクロロメタン (20 mL)、及びDMF (0.2 mL) の溶液に加えた (氷/水)。混合物を室温で攪拌した。2時間後、得られた混合物を濃縮乾固して、透明な油として5-ヨード-2-メトキシベンゾイルクロリド (2.1 g) を得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。MS (ESI): MS (ESI): $C_9H_9IO_3$ (メチルエステル) の質量計算値、292.0; m/z 実測値、293.0 [M+H]⁺。

40

【0917】

ステップB: N-(4-アミノ-6-ヒドロキシピリミジン-5-イル)-5-ヨード-2-メトキシベンズアミド。5-ヨード-2-メトキシベンゾイルクロリド (2.1 g、粗製) を、5,6-ジアミノピリミジン-4-オール (851 mg、6.75 mmol)、DIPEA (3.5 mL、20 mmol)、及び1,4-ジオキサン (30 mL) の溶液に加えた。得られた混合物を室温で攪拌した。2時間後、反応混合物をCH₃CN (30 mL) で希釈し、懸濁液を濾過で分離した。濾過ケーキをCH₃CN (30 mL) で洗浄し、乾燥して、N-(4-アミノ-6-ヒドロキシピリミジン-5-イル)-5-ヨード-2-メトキシベンズアミド (1.5 g、55%) を黄色の固体として得た。MS (ESI): $C_{12}H_{11}IN_4O_3$ の質量計算値、385.99; m/z 実測値、387.

50

0 [M+H]。

【0918】

ステップC：2-（5-ヨード-2-メトキシフェニル）チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-アミン。N-（4-アミノ-6-ヒドロキシピリミジン-5-イル）-5-ヨード-2-メトキシベンズアミド（500mg、1.30mmol）、P₂S₅（863mg、3.88mmol）、及びピリジン（20mL）を100mLの丸底フラスコに加えた。混合物を110℃で1時間加熱した後、室温に冷却し、1N塩酸でpHを7～8に調整した。懸濁液を濾過して分離し、濾過ケーキをMeOH（10mL）で洗浄した後、減圧下で乾燥して、2-（5-ヨード-2-メトキシフェニル）チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-アミン（500mg、粗製）を褐色固体として得た。粗物質を逆相分取HPLC（Xtimate C18 250×50mm×10μm、（溶離液：0.04% NH₃H₂O及び10mM NH₄HCO₃を含む55%～85%（v/v）CH₃CN及びH₂O）で更に精製して、2-（5-ヨード-2-メトキシフェニル）チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-アミン（300mg）を白色の固体として得た。MS（ESI）：C₁₂H₉IN₄O₅の質量計算値、384.0；m/z実測値、385.0 [M+H]。

10

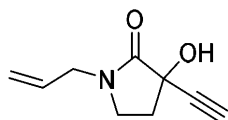
【0919】

中間体116：ラセミ-1-アリル-3-エチニル-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン。

【0920】

20

【化355】



【0921】

ステップA：エチル3-（アリルアミノ）プロパノエート。EtOH（900mL）中のエチルアクリレート（150g、1.50mol、163mL）及びプロップ-2-エン-1-アミン（85.5g、1.50mol、112mL）を0℃で合わせた。混合物を25℃で24時間攪拌した。得られた材料を濃縮乾固して、3-（アリルアミノ）プロパノエート（240g）を軽油として得た。

30

【0922】

ステップB：1-アリル-4, 5-ジオキソピロリジン-3-カルボキシレート。ナトリウム（42.1g、1.83mol）をMeOH（993mL）に25℃で分割して加え、次いで、混合物を濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテル（900mL）及び3-（アリルアミノ）プロパン酸エチル（240g、1.53mol）をゆっくりと加えた。次いで、この混合物に、ジイソプロピルエーテル（100mL）中のシュウ酸ジエチル（223g、1.53mol、208mL）の溶液を、25℃で攪拌しながら滴下して加えた。12時間後、混合物を濃縮乾固した。残渣に酢酸エチル（2000mL）及びH₂O（1000mL）を加えた。水層を酢酸エチル（500mL×3）で抽出した。合わせた有機物を濃縮乾固して、1-アリル-4, 5-ジオキソピロリジン-3-カルボキシレートエチル（300g）を黄色の油として得た。

40

【0923】

ステップC：1-アリルピロリジン-2, 3-ジオン。エチル1-アリル-4, 5-ジオキソピロリジン-3-カルボキシレート（150g、710mmol）を、25℃でHCl（1.65L、10%純度）と合わせた。混合物を100℃で一晩攪拌した。4時間後、混合物を25℃に冷却し、DCM（1500mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固した。残渣をFCC（20：1～1：1勾配、石油エーテル／酢酸エチル）によって精製して、オレンジ色の油として1-アリルピロリジン-2, 3-ジオン（50.0g、25.3%）を得た。

50

【0924】

ステップD：1-アリル-3-エチニル-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン。THF（300mL）中のエチニル（トリメチル）シラン（35.3g、359mmol、49.8mL）の混合物に、N₂下で-70℃でn-BuLi（108mL、ヘキサン中2.5M）を加えた。混合物を-70℃で30分間攪拌し、次いで混合物をTHF（500mL）中の1-アリルピロリジン-2,3-ジオン（25.0g、179mmol）の溶液に-70℃で加えた。添加後、反応を1時間攪拌し、反応混合物をAcOH（10.0mL）に注ぎ、濃縮乾固した。残渣をMeOH（1000mL）で希釈し、K₂CO₃（100g）を加えた。反応混合物を25℃で攪拌した。12時間後、混合物を濃縮乾固し、残渣をFCC（1：0勾配、DCM/MeOH）によって精製して、オレンジ色の油としてラセミー1-アリル-3-エチニル-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン（5.60g、18.7%）を得た。MS（ESI）：C₉H₁₁NO₂の質量計算値、165.08；m/z実測値、166.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 5.69-5.76（m, 1H）, 5.19-5.23（m, 2H）, 4.21（br s, 1H）, 3.91-3.93（m, 2H）, 3.31-3.38（m, 2H）, 2.31-2.56（m, 2H）, 2.23-2.29（m, 1H）。

10

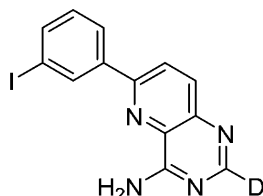
【0925】

中間体117：6-（3-ヨードフェニル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-d-4-アミン。

【0926】

20

【化356】



【0927】

表題化合物を、中間体110に記載の類似の条件で、ステップAの6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-d-4-アミンを利用して調製して、6-（3-ヨードフェニル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-d-4-アミン（135g、88%）を薄褐色固体として得た。MS（ESI）：C₁₃H₈DIN₄の質量計算値、348.99；m/z実測値、350.0 [M+H]⁺。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.84（m, 1H）, 8.47（m, 1H）, 8.40（m, 2H）, 8.12（m, 2H）, 7.86（m, 1H）, 7.34（m, 1H）。

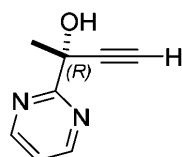
30

【0928】

中間体118：（R）-2-（ピリミジン-2-イル）ブタ-3-イン-2-オール。

【0929】

【化357】



40

【0930】

表題化合物を、1-（ピリミジン-2-イル）エタン-1-オン及びキラル分取SFC（DAICEL CHIRALPAK IC（250×50mm、10μm）；移動相：[0.1% NH₃ H₂O、EtOH]；B%：15%）を利用して、中間体111に記載された類似の条件で調製して、褐色の油として（R）-2-（ピリミジン-2-イル）ブタ-3-イン-2-オール（4.29g、85.4%、>97% ee）及び（S）-2-（

50

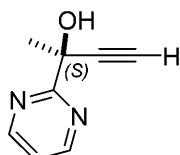
ピリミジン-2-イル) ブター-3-イン-2-オール (中間体 119、4.40 g、86.1%、>97% ee) を得た。(R)-2-ピリジン-2-イル) ブター-3-イン-2-オールのデータ: MS (ESI): $C_8H_8N_2O$ の質量計算値、148.0; m/z 実測値、148.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, $J=5.02$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=4.89$ Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.92 (s, 3H)。

【0931】

中間体 119: (S)-2-(ピリミジン-2-イル) ブター-3-イン-2-オール。

【0932】

【化358】



【0933】

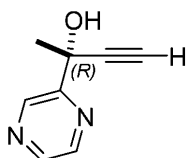
表題化合物を、1-(ピリミジン-2-イル) エタン-1-オン及びキラル分取 SFC (DAICEL CHIRALPAK IC (250×50 mm、10 μ m); 移動相: [0.1% NH_3H_2O 、EtOH]; B%: 15%) を利用して、中間体 111 に記載された類似の条件で調製して、褐色の油としての (S)-2-(ピリミジン-2-イル) ブター-3-イン-2-オール (4.40 g、86.1%、>97% ee) を得た。MS (ESI): $C_8H_8N_2O$ の質量計算値、148.0; m/z 実測値、148.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, $J=5.02$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=4.89$ Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.92 (s, 3H)。

【0934】

中間体 120: (R)-2-(ピラジン-2-イル) ブター-3-イン-2-オール。

【0935】

【化359】



【0936】

表題化合物を、1-(ピラジン-2-イル) エタン-1-オン及びキラル分取 SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250×50 mm、10 μ m); 移動相: [0.1% NH_3H_2O 、MeOH]; B%: 10%-10%) を利用して、中間体 111 に記載された類似の条件で調製して、褐色の油として (R)-2-(ピラジン-2-イル) ブター-3-イン-2-オール (5.71 g、23.5%、>97% ee) 及び (S)-2-(ピリミジン-2-イル) ブター-3-イン-2-オール (6.11 g、25.1%、>97% ee) を得た。(R)-2-ピリジン-2-イル) ブター-3-イン-2-オールのデータ: MS (ESI): $C_8H_8N_2O$ の質量計算値、148.0; m/z 実測値、148.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, $J=1.26$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.86 (s, 3H)。

【0937】

中間体 121: (S)-2-(ピラジン-2-イル) ブター-3-イン-2-オール。

【0938】

10

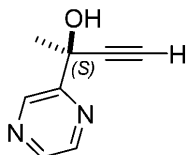
20

30

40

50

【化 3 6 0】



【0 9 3 9】

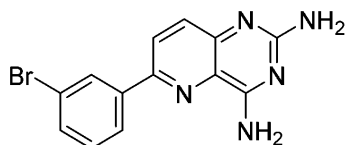
表題化合物を、1-（ピラジン-2-イル）エタン-1-オン及びキラル分取SFC（DAICEL CHIRALPAK AD（250×50mm、10μm）；移動相：[0.1% NH₃H₂O、MeOH]；B%：10%-10%）を利用して、中間体111に記載された類似の条件で調製して、褐色の油として（S）-2-（ピリミジン-2-イル）ブタ-3-イン-2-オール（6.11g、25.1%、>97% ee）を得た。MS（ESI）：C₈H₈N₂Oの質量計算値、148.0；m/z実測値、148.8 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.99（d，J=1.26Hz，1H），8.58（d，J=2.51Hz，1H），8.51-8.55（m，1H），2.65（s，1H），1.86（s，3H）。

【0 9 4 0】

中間体122。6-（3-ブロモフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-2，4-ジアミン。

【0 9 4 1】

【化 3 6 1】



【0 9 4 2】

ステップA：6-クロロピリド[3，2-d]ピリミジン-2，4-ジアミン。NaOH（1.66g、7.82mmol）を3-アミノ-6-クロロピコリノニトリル（300mg、1.95mmol）、塩酸グアニジン（224mg、2.35mmol）、及びCH₃CH₂OH（30mL）の溶液に加えた。反応物を80℃で4時間攪拌し、室温に冷却し、水（70mL）に注いだ。得られた固体を濾過により回収し、酢酸エチル：メタノール（10：1、300mL）で粉碎した。得られた固体を乾燥して、6-クロロピリド[3，2-d]ピリミジン-2，4-ジアミン（270mg、粗製）を得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。MS（ESI）：C₇H₆ClN₅の質量計算値、195.0；m/z実測値、196.1 [M+H]⁺。

【0 9 4 3】

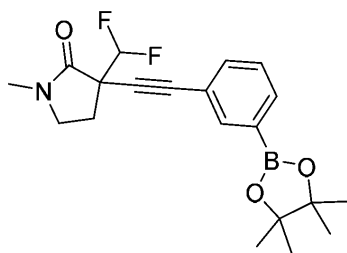
ステップB：6-（3-ブロモフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-2，4-ジアミン。6-クロロピリド[3，2-d]ピリミジン-2，4-ジアミン（200mg、1.02mmol）、2-（3-ブロモフェニル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（286mg、1.01mmol）、Cs₂CO₃（899mg、2.76mmol）、DMF（4mL）、及びH₂O（2mL）をマイクロ波管に加えた。この混合物をArで5分間スパージし、次いでPd（dppf）Cl₂（67.3mg、0.09mmol）で処理した。混合物をArで更に5分間スパージし、次いで、100℃で1時間マイクロ波照射を行った。反応混合物を室温に冷却した後、濃縮乾固して、6-（3-ブロモフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-2，4-ジアミン（200mg）を得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。MS（ESI）：C₁₃H₁₀BrN₅の質量計算値、315.0；m/z実測値、316.0 [M+H]⁺。

【0 9 4 4】

中間体 123：ラセミー 3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-3-（（3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）エチニル）ピロリジン-2-オン。

【0945】

【化362】



10

【0946】

ステップA：メチル 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート。THF（100 mL）中の1-メチルピロリジン-2-オン（10.0 g、101 mmol）の-78℃（ドライアイス／エタノール）溶液に、LiHMDS（120 mL、THF中1 M）を加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した後、メチルカルボノクロリデート（10.91 g、116 mmol）及びTHF（50 mL）の溶液を-78℃で滴下して加えた。2時間後、混合物を飽和NH₄Cl水溶液（200 mL）に注ぎ、酢酸エチル（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（300 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～1：3の勾配、石油エーテル：酢酸エチル）で精製して、1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル（4 g、25%）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 3.74（s，3H），3.54-3.28（m，3H），2.85（s，3H），2.45-2.33（m，1H），2.31-2.17（m，1H）。

20

【0947】

ステップB：メチル 3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート。メチル 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート（2.5 g、16 mmol）及びTHF（50 mL）の-78℃（ドライアイス／エタノール）溶液に、LiHMDS（24 mL、THF中1 M）を加えた。次いで、反応混合物を-78℃で1時間攪拌した後、室温に温めた。反応混合物をクロロジフルオロメタン（15 psi）下、室温で2時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液（200 mL）に注ぎ、酢酸エチル（200×3 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（300 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～1：2の勾配、石油エーテル：酢酸エチル）で精製して、3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボキシレートメチル（2.3 g、67%）を無色の油として得た。MS（ESI）：C₈H₁₁F₂NO₃の質量計算値、207.1；m/z 実測値、207.9 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 6.65-6.22（m，1H），3.79（s，3H），3.56-3.45（m，1H），3.42-3.33（m，1H），2.87（s，3H），2.60-2.51（m，1H），2.49-2.40（m，1H）。

30

40

【0948】

ステップC：3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルバルデヒド。DIBAL-H（10 mL、トルエン中1 M）を、メチル 3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート（1.0 g、4.8 mmol）及び塩化メチレン（30 mL）の-60℃（ドライアイス／エタノール）溶液に加えた。反応混合物を-60℃で1.5時間攪拌した後、1 N塩酸（50 mL）でクエンチし、室温に温めた。混合物を室温で30分攪拌した後、塩化メチレン（50 mL

50

× 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥した後、濾過し、減圧下で乾燥して、3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルバルデヒド (900 mg) を黄色の油として得た。MS (ESI): $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$ の質量計算値、177.2; m/z 実測値、178.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0949】

ステップ D: 3-(ジフルオロメチル)-3-エチニル-1-メチルピロリジン-2-オン。 K_2CO_3 (1.4 g、10 mmol) を 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルバルデヒド (900 mg)、ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (1.95 g、10.2 mmol)、及び MeOH (20 mL) の混合物に加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを酢酸エチル (10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮乾固させた。得られた残渣を FCC (1:0~1:1 の勾配、石油エーテル:酢酸エチル) で精製して、3-(ジフルオロメチル)-3-エチニル-1-メチルピロリジン-2-オン (500 mg) を無色の油として得た。MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$ の質量計算値、173.1; m/z 実測値、174.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0950】

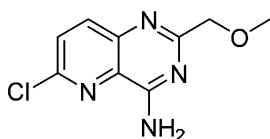
ステップ E: 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。マイクロ波管に 2-(3-ヨードフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (280 mg、0.85 mmol)、3-(ジフルオロメチル)-3-エチニル-1-メチルピロリジン-2-オン (130 mg、0.75 mmol)、TEA (2.5 mL)、DMF (2.5 mL) を加えた。混合物を Ar で 5 分間パージした後、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (53 mg、0.076 mmol) 及び CuI (29 mg、0.15 mmol) で処理した。混合物を更に 5 分間 Ar でパージした後、70 °C で 2 時間攪拌してから室温に冷却した。得られた混合物を LiCl 水溶液 (水に 4%、20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL × 4) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥した後、濾過し、濃縮乾固して、3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オンと 3-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ボロン酸の混合物 (360 mg) を褐色の油として得て、これを更に精製せずに使用した。MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BF}_2\text{NO}_3$ の質量計算値、375.2; m/z 実測値、376.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0951】

中間体 124。6-クロロ-2-(メトキシメチル)ピリド [3,2-d]ピリミジン-4-アミン。

【0952】

【化 363】



【0953】

6-クロロ-2-(メトキシメチル)ピリド [3,2-d]ピリミジン-4-アミンを、2-メトキシアセチルミダミド塩酸塩を利用して、中間体 96 に記載された類似の条件で調製した。MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ の質量計算値 224.1; m/z 実測値 225.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, J

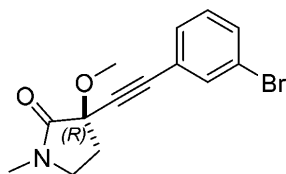
= 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.49 (s, 3H)。

【0954】

中間体125: (R)-3-((3-ブロモフェニル)エチニル)-3-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【0955】

【化364】



10

【0956】

0℃に冷却した(R)-3-((3-ブロモフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(200mg、0.68mmol)及びDMF(6mL)の溶液に、ミネラルオイル中の水素化ナトリウム(41mg、純度60%、1.0mmol)を分割して加えた(氷/水)。次いで、0℃の上記混合物にヨードメタン(1.6g、11mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を、室温にゆっくり温めながら2時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(15mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(10:1~1:4の勾配、石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、(R)-3-((3-ブロモフェニル)エチニル)-3-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(200mg、95%)を黄色の油として得た。MS(ESI): C₁₄H₁₄BrNO₂の質量計算値307.0; m/z実測値310.0 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.72-7.69(m, 1H), 7.66-7.61(m, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 3.46(s, 3H), 3.39-3.35(m, 2H), 2.79(s, 3H), 2.47-2.41(m, 1H), 2.33-2.25(m, 1H)。

20

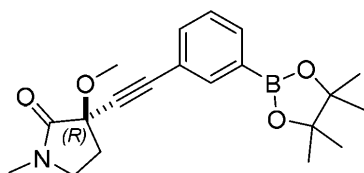
30

【0957】

中間体126: (R)-3-メトキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

【0958】

【化365】



40

【0959】

(R)-3-((3-ブロモフェニル)エチニル)-3-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(150mg、0.487mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(136mg、0.536mmol)、KOAc(143mg、1.46mmol)を1,4-ジオキサン(4mL)に溶解した。得られた混合物をArで5分間スパージした後、Pd(dppf)Cl₂(36mg、0.049mmol)で処理した。混合物を更に5分間Arでスパージした後、100℃で1時間加熱しながら攪拌し、その後室温に冷却した。懸濁液をCeli

50

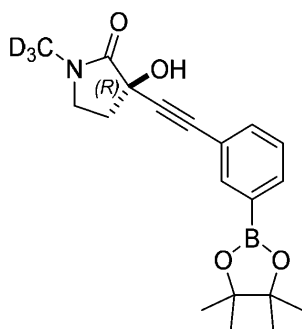
t e (登録商標)などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを酢酸エチル(15 mL)で洗浄し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(1:0~1:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、(R)-3-メトキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(200 mg, 51%)を黄色の油として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{26}BNO_4$ の質量計算値355.2; m/z 実測値356.2 $[M+H]^+$ 。

【0960】

中間体127: (R)-3-ヒドロキシ-1-(メチル- d_3)-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

【0961】

【化366】



【0962】

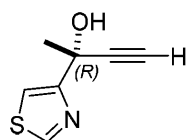
(R)-3-ヒドロキシ-1-(メチル- d_3)-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オンを、中間体45[(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(メチル- d_3)ピロリジン-2-オン]を利用して、中間体4に記載された類似の条件で調製した。 $C_{19}H_{21}D_3BNO_4$ に対し、344.2; m/z 実測値、345.1 $[M+H]^+$ 。

【0963】

中間体128: (R)-2-(チアゾール-4-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0964】

【化367】



【0965】

(R)-2-(チアゾール-4-イル)ブタ-3-イン-2-オールを、1-(チアゾール-4-イル)エタン-1-オン及びキラル分取SFC(DAICEL CHIRALCEL OD(250×50 mm, 10 μ m); 移動相: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 20%~20%)を利用して、中間体111に記載された類似の条件で調製して、(R)-2-(チアゾール-4-イル)ブタ-3-イン-2-オール(6.80 g, 29.2%, >97% ee)を黄色固体として、(S)-2-(チアゾール-4-イル)ブタ-3-イン-2-オール(中間体129, 6.80 g, 29.5%, >97% ee)を黄色固体として得た。(R)-2-(チアゾール-4-イル)ブタ-3-イン-2-オールのデータ: MS(ESI): C_7H_7NOS の質量計算値、153.0; M/z 実測値、153.8 $[M+H]^+$ 。1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.44(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.72(

10

20

30

40

50

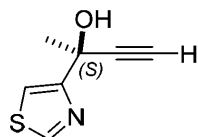
b r s, 1 H), 2.64 (s, 1 H), 1.91 (s, 3 H)。[α]²⁰_D = -36.5 (MeOH中 c = 0.01)。

【0966】

中間体129: (S)-2-(チアゾール-4-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【0967】

【化368】



10

【0968】

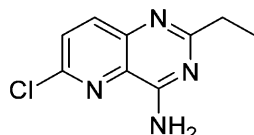
表題化合物を、キラル分取SFC法を利用して、中間体128に記載の類似の条件で調製して、(S)-2-(チアゾール-4-イル)ブタ-3-イン-2-オール(6.80 g、29.5%、>97% ee)を黄色固体として得た。MS(ESI): C₇H₇NO Sの質量計算値、153.0; m/z実測値、153.8 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.72 (b r s, 1 H), 2.64 (s, 1 H), 1.91 (s, 3 H)。[α]²⁰_D = +38.4 (MeOH中 c = 0.01)。

【0969】

中間体130: 6-クロロ-2-エチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン。

【0970】

【化369】



20

【0971】

3アミノ-6-クロロピリジン-2-カルボン酸(500 mg、3.26 mmol)を含むバイアルに、プロピオンアミジン塩酸塩(553 mg、5.10 mmol)及びリン酸カリウム(2.81 g、13.2 mmol)、続いてTHF(15 mL)を加えた。バイアルを密封し、窒素でパージした後、アルミニウム製の加熱マントルで80℃に加熱した。22時間後、混合物を濃縮乾固した。得られた残渣を水(約60 mL)で希釈し、70℃で60分間加熱した。反応混合物を室温にゆっくり冷却し、更に90分間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を水(50 mL)、次いでEt₂O(50 mL)で洗浄して、6-クロロ-2-エチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(601 mg、51%)を灰色固体として得た。MS(ESI): C₉H₉ClN₄の質量計算値、208.1; m/z実測値、209.0 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)。

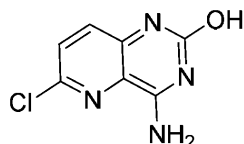
30

【0972】

中間体131. 4-アミノ-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-2-オール。

【0973】

【化370】



40

50

【0974】

ステップA：4-アミノ-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-2-オール。3-アミノ-6-クロロピコピラノニトリル(500mg、3.26mmol)及び尿素(980mg、16.3mmol)をAr雰囲気下、175℃で30分間加熱した。混合物をH₂O(20mL)に注ぎ、室温で4時間攪拌した。得られた固体を濾過で回収し、濾過ケーキをH₂O(20mL)で洗浄した後、減圧下で乾燥した。得られた残渣をCHCl₃(20mL)に注ぎ、50℃で2時間加熱した。懸濁液を濾過によって分離した後、室温に冷却し、濾過ケーキをCHCl₃(15mL)で洗浄した。固体をDMSO：DMF(1：1, 8mL)の溶液に加え、100℃で2時間加熱した。得られた固体を室温に冷却する前に濾過によって分離し、濾過ケーキをDMF(5mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、4-アミノ-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-2-オール(180mg、28%)を黄色固体として得た。MS(ESI)：C₇H₅ClN₄Oの質量計算値、196.0；m/z実測値、197.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.88(br s, 1H), 8.02(br s, 1H), 7.80(br s, 1H), 7.69(d, J=8.8Hz, 1H), 7.56(d, J=8.8Hz, 1H)。

10

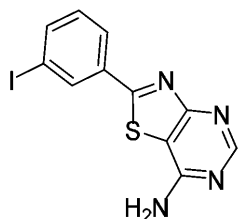
【0975】

中間体132：2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-7-アミン。

【0976】

20

【化371】



【0977】

ステップA：N-(6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-3-ヨードベンズアミド。6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-アミン(2.00g、13.6mmol)、及び0℃に冷却したDMF(50mL)の溶液に、ミネラルオイル中の水素化ナトリウム(1.08g、27.0mmol、純度60%)を加えた(氷/水)。混合物を室温にゆっくり温めながら30分間攪拌した後、3-ヨードベンゾイルクロリド(3.97g、14.9mmol)で処理した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、H₂O(200mL)でクエンチし、酢酸エチル(200mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、乾燥濃縮して、N-(6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-3-ヨードベンズアミド(3.7g)を白色固体として得た。MS(ESI)：C₁₁H₆ClFIN₃Oの質量計算値、376.9；m/z実測値、377.7[M+H]⁺。

30

【0978】

ステップB：2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-7-チオール。N-(6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-3-ヨードベンズアミド(500mg、1.32mmol)、P₂S₅(883mg、3.97mmol)、及びピリジン(20mL)を100mLの丸底フラスコに加えた。混合物を110℃で2時間加熱した後、室温に冷却し、1N塩酸でpH=7~8に調整した。懸濁液を濾過して分離し、濾過ケーキをMeOH(30mL)で洗浄した後、減圧下で乾燥して、2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-7-チオール(500mg)を褐色固体として得た。MS(ESI)：C₁₁H₆IN₃S₂の質量計算値、370.9；m/z実測値、372.0[M+H]⁺。

40

50

【0979】

ステップC：2-（3-ヨードフェニル）-7-（メチルチオ）チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン。MeI（4.0 g、28 mmol）に、2-（3-ヨードフェニル）チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-7-チオール（1.10 g、2.96 mmol）、Et₃N（1.45 mL、10.4 mmol）、及びDMSO（50 mL）の混合物を加えた。混合物をN₂下、室温で16時間攪拌した後、水（100 mL）に注ぎ、酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（100 mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、2-（3-ヨードフェニル）-7-（メチルチオ）チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン（820 mg）を得た。MS（ESI）：C₁₂H₈IN₃S₂の質量計算値、384.9；m/z実測値、385.8 [M+H]⁺。

10

【0980】

ステップD：2-（3-ヨードフェニル）-7-（メチルスルホニル）チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン。m-クロロ過安息香酸（470 mg、2.18 mmol、純度80%）を、2-（3-ヨードフェニル）-7-（メチルチオ）チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン（700 mg、1.82 mmol）とジクロロメタン（30 mL）の混合物に0℃で加えた。混合物を室温に温めた。16時間後、得られた混合物をH₂O（300 mL）に注いだ。得られた懸濁液を濾過して分離した。フィルターケーキをH₂O（50 mL）で洗浄し、濾過ケーキを脇に置いた。濾液の水層を酢酸エチル（200 mL×3）で抽出し、合わせた抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を濾過ケーキと合わせ、減圧下で乾燥して、2-（3-ヨードフェニル）-7-（メチルスルホニル）チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン（1 g）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₁₂H₈IN₃O₂S₂の質量計算値、416.9；m/z実測値、417.9 [M+H]⁺。

20

【0981】

ステップE：2-（3-ヨードフェニル）チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-7-アミン。2-（3-ヨードフェニル）-7-（メチルスルホニル）チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン（900 mg、2.16 mmol）、濃縮NH₃・H₂O（25 mL、28%）、及び1, 4-ジオキサン（50 mL）を250 mLの丸底フラスコに加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した後、1 N塩酸でpH=7~8に調整した。混合物を濃縮乾固した。得られた残渣を、FCC（10：1から1：1の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）及び分取逆相HPLC（Xtimate C18 150×25 mm、5 μm、（溶離液：23%~53%（v/v）のCH₃CN及びH₂Oに0.2%のHCOOHを加えたもの）で連続的に精製して、2-（3-ヨードフェニル）チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-7-アミン（240 mg、30%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₁₁H₇IN₄Sの質量計算値、353.9；m/z実測値、355.0 [M+H]⁺。

30

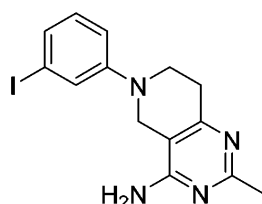
【0982】

中間体133：6-（3-ヨードフェニル）-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-アミン。

【0983】

40

【化372】



【0984】

表題化合物を、ステップCで塩酸アセトアミジンを利用して、中間体83に記載の類似の条件で調製して、6-（3-ヨードフェニル）-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラ

50

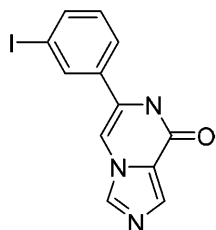
ヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-アミン (100 mg、46%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : $C_{14}H_{15}IN_4$ の質量計算値、366.0 ; m/z 実測値、367.0 $[M+H]^+$ 。

【0985】

中間体 134 : 5-(3-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-アミン。

【0986】

【化373】



【0987】

ステップA : メチル 1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート。CH₃CN (900 mL) 中のメチル 1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (25.0 g、198 mmol)、塩化トリフェニルメチル (55.3 g、198 mmol) 及び TEA (30.1 g、297 mmol、41.4 mL) の混合物を、N₂ 雰囲気下、25℃ で20時間攪拌した。混合物を水 (1 L) で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル (200 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (200 mL×3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (71.0 g) をオフホワイトの固体として得た。

【0988】

ステップB : 1-(2-(3-ヨードフェニル)-2-オキソエチル)-5-(メトキシカルボニル)-3-トリチル-1H-イミダゾール-3-ウム。CH₃CN (500 mL) 中の2-ブロモ-1-(3-ヨードフェニル)エタン-1-オン (28.4 g、76.9 mmol)、1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートメチル (25.0 g、76.9 mmol) の混合物を N₂ 雰囲気下で80℃で3時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、1-(2-(3-ヨードフェニル)-2-オキソエチル)-5-(メトキシカルボニル)-3-トリチル-1H-イミダゾール-3-ニウム (47.2 g) を黄色固体として得た。MS (ESI) : $C_{32}H_{26}IN_2O_3$ の質量計算値、613.1 ; m/z 実測値、613.1 $[M+H]^+$ 。

【0989】

ステップC : メチル 1-(2-(3-ヨードフェニル)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート。AcOH (250 mL) 及び H₂O (50 mL) 中の1-(2-(3-ヨードフェニル)-2-オキソエチル)-5-(メトキシカルボニル)-3-トリチル-1H-イミダゾール-3-ニウム (47.2 g、76.9 mmol) の混合物を80℃で3時間加熱した。混合物を約200 mLになるまで濃縮し、水 (300 mL) で希釈し、得られた混合物を EtOAc (100 mL×5) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC (0~80% 勾配、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、メチル 1-(2-(3-ヨードフェニル)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (5.35 g) を黄色の固体として得た。

【0990】

ステップD : 6-(3-ヨードフェニル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8(7H)-オン。ジオキサン (150 mL) 中のメチル 1-(2-(3-ヨードフェニル)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (6.85 g、18.5

10

20

30

40

50

mmol) 及び NH_4OAc (14.3 g、185 mmol) の混合物を、 N_2 雰囲気下、 100°C で 50 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、濾過した。ケーキを酢酸エチル (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、乾燥して、6-(3-ヨードフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (5.40 g、85.3%) を灰色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{IN}_3\text{O}$ の質量計算値、336.9; m/z 実測値、337.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83–7.80 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.31–7.27 (m, 1H)。

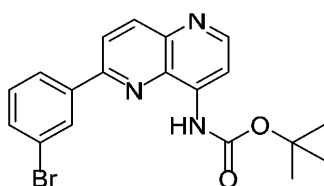
10

【0991】

中間体 135: tert-ブチル (6-(3-ブロモフェニル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)カルバメート。

【0992】

【化374】



20

【0993】

ステップA: 6-ブロモ-1,5-ナフチリジン-4-オール。トリメチルシリルブロミド (3.0 mL、23 mmol) を、6-クロロ-1,5-ナフチリジン-4-オール (0.5 g、2.8 mmol) 及び CH_3CN (40 mL) の溶液に滴下して加えた。得られた混合物を 85°C で 16 時間加熱した後、室温に冷却した。反応混合物を濃縮乾固した。得られた残渣に H_2O (40 mL) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた固体を濾過によって分離し、濾過ケーキを H_2O (10 mL) で洗浄した後、減圧下で乾燥させて、褐色固体として 6-ブロモ-1,5-ナフチリジン-4-オール (1 g) が得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}$ の質量計算値、224.0; m/z 実測値、225.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0994】

ステップB: 6-(3-ブロモフェニル)-1,5-ナフチリジン-4-オール。Pd(dppf) Cl_2 (168 mg、0.23 mmol) を、6-ブロモ-1,5-ナフチリジン-4-オール、(1.00 g、4.44 mmol)、2-(3-ブロモフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (629 mg、2.22 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.17 g、6.67 mmol)、1,4-ジオキサン (40 mL)、及び H_2O (10 mL) を N_2 雰囲気下で混合した。混合物を 100°C で 16 時間加熱した後、室温に冷却した。懸濁液を Celite (登録商標) などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを MeOH (40 mL) で洗浄した。濾液を濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (1:0 から 0:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル、次に 1:0 ~ 4:1 の勾配、ジクロロメタン/メタノール) で精製し、6-(3-ブロモフェニル)-1,5-ナフチリジン-4-オール (850 mg、粗製) を褐色の固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ の質量計算値、300.0; m/z 実測値、303.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【0995】

ステップC: 2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-1,5-ナフチリジン。6-(3-ブロモフェニル)-1,5-ナフチリジン-4-オール、(800 mg、粗製) 及び POCl_3 (38.1 g、249 mmol) の溶液を 110°C で 16 時間攪拌し、その後、混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣に H_2O (40 mL) を加え、

50

NaOH（水に2M）でpHを7に調整した。得られた混合物を酢酸エチル（50mL×4）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮乾固した。残渣をFCC（1：0から1：4の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、2-（3-ブロモフェニル）-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン（450mg）を褐色固体として得た。MS（ESI）：C₁₄H₈BrClN₂の質量計算値、319.0；m/z実測値、320.7 [M+H]⁺。

【0996】

ステップD：6-（3-ブロモフェニル）-1, 5-ナフチリジン-4-アミン。MeOH（20mL）にNH₃ガス（>1.3M）を-78℃（ドライアイス／EtOH）で30分かけてバブリングした。得られたNH₃-MeOH溶液及び2-（3-ブロモフェニル）-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン、（400mg、1.25mmol）を50mLの密封管に加えた。混合物を120℃で36時間攪拌した後、室温に冷却した。懸濁液を濃縮乾固し、残渣を分取逆相HPLC（Xtimate C18 250×50mm×10μm（溶離液：40%～70%（v/v）CH₃CN及び0.04%NH₃・H₂Oを有するH₂O及び10mM NH₄HCO₃）により精製して、6-（3-ブロモフェニル）-1, 5-ナフチリジン-4-アミン（200mg、53%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₁₄H₁₀BrN₃の質量計算値、299.0；m/z実測値、301.0 [M+H]⁺。

【0997】

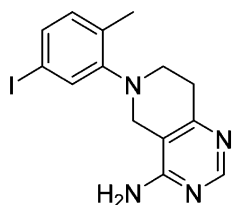
ステップE：tert-ブチル（6-（3-ブロモフェニル）-1, 5-ナフチリジン-4-イル）カルバメート。Boc₂O（116mg、0.53mmol）を、6-（3-ブロモフェニル）-1, 5-ナフチリジン-4-アミン、（40mg、0.133mmol）、TEA（0.24mL、1.4mmol）、及びジクロロメタン（2mL）の溶液に加えた。混合物を50℃で3時間攪拌した後、室温に冷却した。混合物を乾燥して、tert-ブチル（6-（3-ブロモフェニル）-1, 5-ナフチリジン-4-イル）カルバメート（53mg）を褐色の油として得、これを更に精製せずに次のステップで利用した。MS（ESI）：C₁₉H₁₈BrN₃O₂の質量計算値、399.1；m/z実測値、400.1 [M+H]⁺。

【0998】

中間体136：6-（5-ヨード-2-メチルフェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-アミン。

【0999】

【化375】



【1000】

6-（5-ヨード-2-メチルフェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-アミンを、ステップAで5-ヨード-2-メチルアニリンを利用して、中間体83に記載された類似の条件で調製して、黄色固体として（70mg、62%）得た。MS（ESI）：C₁₄H₁₅IN₄の質量計算値、366.0；m/z実測値、366.9 [M+H]⁺。

【1001】

中間体137：6-ブロモピリド[3, 2-d]ピリミジン-4（3H）-オン。

【1002】

10

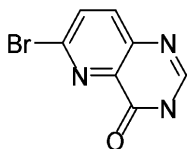
20

30

40

50

【化 3 7 6】



【1 0 0 3】

ステップA：6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン。3-アミノ-6-クロロピコリンアミド (500mg、2.91mmol) をジエトキシメチルアセテート (4mL) に加えた。この混合物を100℃で16時間加熱した後、室温に冷却した。懸濁液を濃縮乾固した。得られた残渣を50℃で1時間、CH₃Cl (3mL) で粉碎した。室温に冷却した後、懸濁液を濾過によって分離した。濾過ケーキをCH₃Cl (1mL) で洗浄した後、減圧下で乾燥して、6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン (800mg) を白色固体として得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。MS (ESI) : C₇H₄ClN₃Oの質量計算値、181.0 ; m/z 実測値、181.8 [M+H]⁺。

【1 0 0 4】

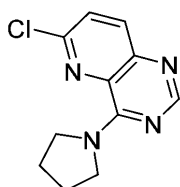
ステップB：6-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン。トリメチルシリルプロミド (2.9mL、22mmol) を、6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン (500mg、2.75mmol) 及びDMF (5mL) の溶液に室温で滴下して加えた。得られた混合物を85℃で16時間加熱した後、室温に冷却し、H₂O (20mL) に注いだ。混合物を濃縮乾固した。得られた残渣をDMF (20mL) に注ぎ、室温で1時間攪拌した。懸濁液を濾過により分離した。濾過ケーキをDMF (10mL) で洗浄した後、減圧下で乾燥した。得られた残渣を、分取逆相HPLC (Xtimate C18 250×25mm、5μm (溶離液：5%~35% (v/v) CH₃CN及びH₂Oに0.2% HCOOHを加えたもの) で精製して、6-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン (100mg) を黄色固体として得た。MS (ESI) : C₇H₄BrN₃Oの質量計算値、225.0 ; m/z 実測値、247.8 [M+H]⁺。

【1 0 0 5】

中間体138：6-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン。

【1 0 0 6】

【化 3 7 7】



【1 0 0 7】

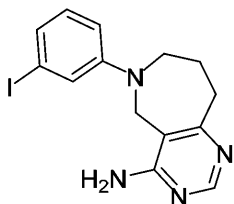
表題化合物を、ピロリジンを利用して、中間体25に記載された類似の条件で調製して、6-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン (165mg) を淡いオレンジ色の固体として得た。MS (ESI) : C₁₁H₁₁ClN₄の質量計算値、234.1 ; m/z 実測値、235.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.36 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.83 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.05 (dq, J=41.8, 6.9Hz, 4H)。

【1 0 0 8】

中間体 139 : 6-(3-ヨードフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-アミン。

【1009】

【化378】



10

【1010】

ステップA: tert-ブチル4-ヒドロキシ-5,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-カルボキシレート。1-tert-ブチル4-エチル5-オキソアゼパン-1,4-ジカルボキシレート(2.0g、7.0mmol)を、ホルムイミダミドアセテート(1.1g、11mmol)、ナトリウムメトキシド(1.7mg、31mmol)、及びメタノール(15mL)の溶液に加えた。混合物を90℃で6時間加熱した後、室温に冷却し、水(20mL)に注ぎ、1M塩酸でpH=7に調整し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(1:0~10:1の勾配、酢酸エチル/メタノール)で精製して、tert-ブチル4-ヒドロキシ-5,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-カルボキシレート(1.5g、81%)を白色の固体として得た。MS(ESI): C₁₃H₁₉N₃O₃の質量計算値、265.1; m/z実測値、266.2 [M+H]⁺。

20

【1011】

ステップB: tert-ブチル4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-5,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-カルボキシレート。(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)(3.3g、7.5mmol)を、tert-ブチル4-ヒドロキシ-8,9-ジヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6(7H)-カルボキシレート(1.5g、5.7mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(1.7mL、7.5mmol)、及びDMF(20mL)の溶液に加えた。5分間撹拌した後、(2,4-ジメトキシフェニル)メタナミン(1.8mL、11mmol)を加えた。混合物を60℃で16時間加熱した後、室温に冷却し、H₂O(300mL)に注ぎ、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し濃縮乾固した。得られた残渣を、FCC(1:0~1:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル)に続いて、分取逆相HPLC(Phenomenex luna C18 250×50mm×10um(溶離液:10%~45%(v/v)CH₃CN及びH₂Oに0.225% HCOOHを加えたもの)で精製して、tert-ブチル4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-5,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-カルボン酸塩(770mg)を白色固体として得た。MS(ESI): C₂₂H₃₀N₄O₄の質量計算値、414.2; m/z実測値、415.3 [M+H]⁺。

30

40

【1012】

ステップC: N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-アミン。tert-ブチル4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-8,9-ジヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6(7H)-カルボキシレート(1.3g、3.1mmol)を塩酸(6mL、1,4-ジオキサン中の4N)の溶液に加えた。この混合物を室温で12時間撹拌した。懸濁液を濃縮乾固した。得られた残渣を分取逆相HPLC(Xtimate C18 15

50

0 × 40 mm × 10 μm カラム (溶離液: 2% ~ 32% (v/v) CH₃CN 及び H₂O に 0.225% HCOOH を加えたもの) により精製して、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-アミン (350 mg, 34%) を無色の油として得た。MS (ESI): C₁₇H₂₂N₄O₂ の質量計算値、314.2; m/z 実測値、315.2 [M+H]⁺。

【1013】

ステップ D: N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-(3-ヨードフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-アミン。ピリジン1-オキシド (261 mg, 2.74 mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-アミン (330 mg, 0.92 mmol)、(3-ヨードフェニル) ボロン酸 (681 mg, 2.75 mmol)、Cu(OAc)₂ (249 mg, 1.37 mmol)、ピリジン (253 mg, 3.20 mmol)、4 Å モレキュラーシーブ (2 g)、及び DMF (10 mL) の予備攪拌した懸濁液に加えた。得られた混合物を空気下、室温で 36 時間攪拌した。懸濁液を Celite (登録商標) などの珪藻土のパッドで濾過した。濾液を H₂O (60 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (5:1 ~ 0:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-(3-ヨードフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-アミン (160 mg, 34%) を褐色固体として得た。MS (ESI): C₂₃H₂₅IN₄O₂ の質量計算値、516.1; m/z 実測値、517.1 [M+H]⁺。

【1014】

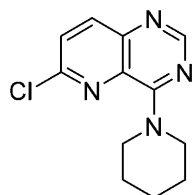
ステップ E: 6-(3-ヨードフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-アミン。TFA (6 mL) を N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-(3-ヨードフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-アミン (160 mg, 0.31 mmol) に加えた。得られた混合物を 60 °C で 5 時間加熱した後、室温に冷却した。得られた混合物を濃縮乾固した。得られた残渣を、分取逆相 HPLC (Boston Green ODS C18 150 × 30 mm × 5 μm カラム (溶離液: 30% ~ 60% (v/v) CH₃CN 及び H₂O に 0.04% NH₃ · H₂O + 10 mM NH₄HCO₃ を加えたもの) を用いて精製して、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-(3-ヨードフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-アミン (60 mg, 53%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₁₄H₁₅IN₄ の質量計算値、366.0; m/z 実測値、367.1 [M+1]⁺。

【1015】

中間体 140: 6-クロロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン。

【1016】

【化379】



【1017】

6-クロロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンを、ピペリジンを利用して、中間体 25 に記載された類似の条件で調製した。MS (ESI): C₁₂H₁₃ClN₄ の質量計算値、248.1; m/z 実測値、249.1 [M+H]⁺。¹

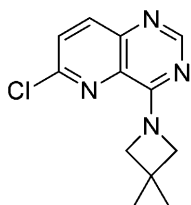
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 1.92–1.67 (m, 6H)。

【1018】

中間体141：6-クロロ-4-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン。

【1019】

【化380】



10

【1020】

6-クロロ-4-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンを、3,3-ジメチルアゼチジン塩酸塩を利用して、中間体25に記載された類似の条件で調製した。MS (ESI) : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4$ の質量計算値、248.1 m/z 実測値、249.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J=0.9$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J=1.0$ Hz, 2H), 1.40 (s, 6H)。

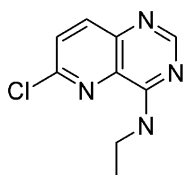
20

【1021】

中間体142：6-クロロ-N-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。

【1022】

【化381】



30

【1023】

6-クロロ-N-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを、エチルアミンを利用して、中間体25に記載された類似の条件で調製した。MS (ESI) : $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4$ の質量計算値、208.1 m/z 実測値、209.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.69 (qd, $J=7.3, 5.8$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

40

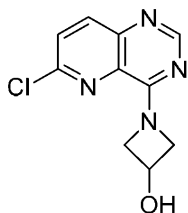
【1024】

中間体143：1-(6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-オール。

【1025】

50

【化 3 8 2】



【1 0 2 6】

1-(6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-オールを、アゼチジン-3-オール塩酸塩を利用して、中間体 25 に記載された類似の条件で調製した。MS (ESI) : $C_{10}H_9ClN_4O$ の質量計算値 236.1 ; m/z 実測値 237.1 $[M+H]^+$ 。

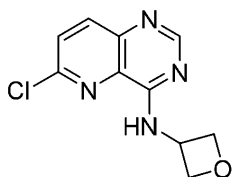
10

【1 0 2 7】

中間体 144 : 6-クロロ-N-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。

【1 0 2 8】

【化 3 8 3】



20

【1 0 2 9】

6-クロロ-N-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを中間体 25 に記載の類似の条件で、オキセタン-3-アミンを利用して調製した。MS (ESI) : $C_{10}H_9ClN_4O$ の質量計算値 236.1 ; m/z 実測値 237.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.38–5.45 (m, 1H), 5.17–5.01 (m, 2H), 4.74–4.76 (m, 2H)。

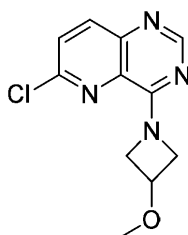
30

【1 0 3 0】

中間体 145 : 6-クロロ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン。

【1 0 3 1】

【化 3 8 4】



40

【1 0 3 2】

6-クロロ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンを、中間体 25 に記載の類似の条件で、3-メトキシアゼチジン塩酸塩を利用して調製した。MS (ESI) : $C_{11}H_{11}ClN_4O$ の質量計算値 250.1 ; m/z 実測値 251.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)

50

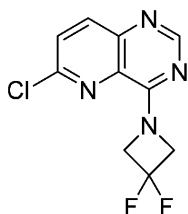
), 5.06 (dd, $J=12.0, 6.2$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.40 (tt, $J=6.3, 4.0$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H)。

【1033】

中間体146: 6-クロロ-4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン。

【1034】

【化385】



10

【1035】

6-クロロ-4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンを、中間体25に記載の類似の条件で、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩を利用して調製した。MS (ESI): $C_{10}H_7ClF_2N_4$ の質量計算値、256.0; m/z 実測値、257.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.69 (s, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -100.96 (m)。

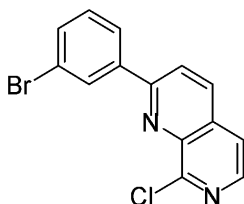
20

【1036】

中間体147: 2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-1,7-ナフチリジン。

【1037】

【化386】



30

【1038】

2-(3-ブロモフェニル)-1,7-ナフチリジン-8-オール (690 mg、2.29 mmol) 及び $POCl_3$ (32.5 g、212 mmol) の溶液を $110^\circ C$ で16時間加熱した後、室温に冷却した。混合物を濃縮乾固し、得られた残渣をFCC (1:0 ~ 1:4 勾配、石油エーテル/酢酸エチル) によって精製して、2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロ-1,7-ナフチリジン (390 mg、47%) を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{14}H_8BrClN_2$ の質量計算値、318.0; m/z 実測値、321.0 $[M+H]^+$ 。

40

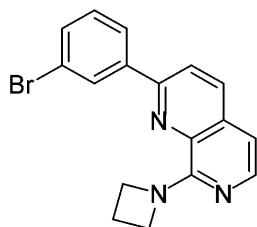
【1039】

中間体148: 8-(アゼチジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)-1,7-ナフチリジン。

【1040】

50

【化 3 8 7】



【1 0 4 1】

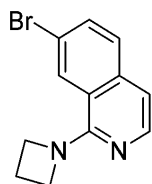
アゼチジン（152 mg、2.66 mmol）を2-（3-ブロモフェニル）-8-クロロ-1,7-ナフチリジン（340 mg、1.06 mmol）、DIPEA（0.74 mL、4.2 mmol）、及びDMF（5 mL）の混合物に添加した。混合物を50℃で1.5時間熱した。アゼチジン（152 mg、2.66 mmol）及びDIPEA（0.35 mL、2.0 mmol）を混合物に加えた。混合物を室温に冷ます前に、50℃で1.5時間熱し、H₂O（20 mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（30 mL×3）。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～0：1 勾配、石油エーテル／酢酸エチル）及び分取逆相HPLC（X time C18 250×50 mm×10 μm（溶離液：70%～100%（v/v）CH₃CN及び0.04% NH₃・H₂Oを有するH₂O+10 mM NH₄HCO₃）により精製して、8-（アゼチジン-1-イル）-2-（3-ブロモフェニル）-1,7-ナフチリジン（130 mg、28%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₁₇H₁₄BrN₃の質量計算値、339.04；m/z 実測値、340.0 [M+H]⁺。

【1 0 4 2】

中間体 149：1-（アゼチジン-1-イル）-7-ブロモイソキノリン。

【1 0 4 3】

【化 3 8 8】



【1 0 4 4】

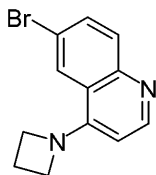
アゼチジン（589 mg、10.3 mmol）を、7-ブロモ-1-クロロイソキノリン（500 mg、2.06 mmol）、DIPEA（2.2 mL、12.6 mmol）、及びDMF（6 mL）の混合物に加えた。混合物を50℃で4時間加熱した後、室温に冷却した。混合物に追加のアゼチジン（589 mg、10.3 mmol）を加えた。混合物を50℃で12時間加熱した後、室温に冷却し、H₂O（20 mL）に注ぎ、酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥した後、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～2：3の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、1-（アゼチジン-1-イル）-7-ブロモイソキノリン（450 mg、79%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₁₂H₁₁BrN₂の質量計算値、262.0；m/z 実測値、265.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.99（s, 1H），7.95（d, J=5.6 Hz, 1H），7.72-7.70（m, 2H），7.01（d, J=5.6 Hz, 1H），4.30（t, J=7.6 Hz, 4H），2.38-2.26（m, 2H）。

【1 0 4 5】

中間体 150：4-（アゼチジン-1-イル）-6-ブロモキノリン。

【1 0 4 6】

【化 3 8 9】



【1 0 4 7】

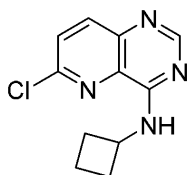
アゼチジン（590mg、10.3mmol）を、6-ブロモ-4-クロロキノリン（500mg、2.06mmol）、DIPEA（2.2mL、13mmol）、及びDMF（6mL）の混合物に加えた。混合物を50℃で7時間加熱した後、室温に冷却した。追加のアゼチジン（590mg、10.3mmol）、DIPEA（2.2mL、13mmol）、及びDMF（4mL）を混合物に加えた。混合物を50℃で12時間加熱した後、室温に冷却し、H₂O（30mL）に注ぎ、酢酸エチル（30mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥した後、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～2：3の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、4-（アゼチジン-1-イル）-6-ブロモキノリン（470mg、82%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₁₂H₁₁BrN₂の質量計算値、262.01m/z実測値、265.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.42（d，J=5.3Hz，1H），8.05（d，J=1.8Hz，1H），7.75（s，1H），7.73（d，J=2.0Hz，1H），6.28（d，J=5.3Hz，1H），4.35（t，J=7.5Hz，4H），2.47-2.37（m，2H）。

【1 0 4 8】

中間体151：6-クロロ-N-シクロブチルピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミン。

【1 0 4 9】

【化 3 9 0】



【1 0 5 0】

6-クロロ-N-シクロブチルピリド [3，2-d] ピリミジン-4-アミンを、中間体25に記載の類似の条件でシクロブチルアミンを用いて調製した。MS（ESI）：C₁₁H₁₁ClN₄の質量計算値、234.1/z実測値、235.1 [M+H]⁺。¹H NMR（500MHz，CDCl₃）δ 8.61（s，1H），8.02（d，J=8.8Hz，1H），7.61（dd，J=8.7，1.2Hz，1H），7.11（br s，1H），4.72-4.82（m，1H），2.62-2.39（m，2H），2.22-2.02（m，2H），1.78-1.86（m，2H）。

【1 0 5 1】

中間体152：6-クロロ-4-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）ピリド [3，2-d] ピリミジン。

【1 0 5 2】

10

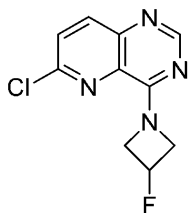
20

30

40

50

【化 3 9 1】



【1 0 5 3】

6-クロロ-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンを、中間体 2 5 に記載の類似の条件で 3-フルオロアゼチジン塩酸塩を利用して調製した。MS (ESI) : $C_{10}H_8ClFN_4$ の質量計算値 238.0 ; m/z 実測値、239.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.54–5.58 (m, 1H), 5.42–5.48 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.56–4.33 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -180.33 (m)。

10

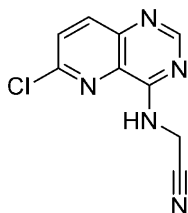
【1 0 5 4】

中間体 1 5 3 : 2-((6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトニトリル。

20

【1 0 5 5】

【化 3 9 2】



【1 0 5 6】

2-((6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトニトリルを、中間体 2 5 に記載の類似の条件で、アミノアセトニトリルヒドロクロリドを利用して調製した。MS (ESI) : $C_9H_6ClN_5$ の質量計算値 219.0 ; m/z 実測値、220.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.61 (d, $J=6.3$ Hz, 2H)。

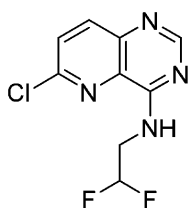
30

【1 0 5 7】

中間体 1 5 4 : 6-クロロ-N-(2,2-ジフルオロエチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。

【1 0 5 8】

【化 3 9 3】



【1 0 5 9】

6-クロロ-N-(2,2-ジフルオロエチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4

40

50

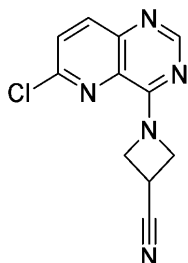
ーアミンを、中間体 25 に記載の類似の条件で、2, 2-ジフルオロエタン-1-アミンを利用して調製した。MS (ESI): $C_9H_7ClF_2N_4$ の質量計算値、244.0; m/z 実測値、245.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.07 (t, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.18–4.00 (m, 2H)。

【1060】

中間体 155: 1-(6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-カルボニトリル。

【1061】

【化394】



【1062】

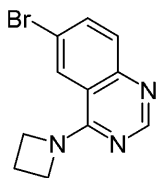
1-(6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-カルボニトリルを、中間体 25 に記載の類似の条件で、アゼチジン-3-カルボニトリル塩酸塩を利用して調製した。MS (ESI): $C_{11}H_8ClN_5$ の質量計算値、245.1; m/z 実測値、246.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.15–7.94 (m, 1H), 7.73–7.45 (m, 1H), 5.08–5.30 (m, 2H), 4.55–4.75 (m, 2H), 3.68–3.75 (m, 1H)。

【1063】

中間体 156: 4-(アゼチジン-1-イル)-6-ブロモキナゾリン。

【1064】

【化395】



【1065】

密封可能な 50 mL バイアルに、アゼチジン (0.6 mL、8.2 mmol)、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.2 g、0.8 mmol)、DIPEA (1.7 mL、9.8 mmol)、及び DMF (15 mL) を入れた。この混合物を 70°C で 12 時間加熱した後、室温に冷却し、 H_2O (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (1:0 から 0:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) して、4-(アゼチジン-1-イル)-6-ブロモキナゾリン (140 mg、64.5%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{11}H_{10}BrN_3$ の質量計算値、263.0; m/z 実測値、263.8 $[M+H]^+$ 。

【1066】

中間体 157: 6-クロロ-4-(3-クロロアゼチジン-1-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン。

10

20

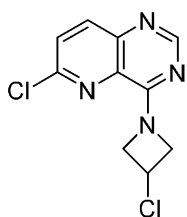
30

40

50

【1067】

【化396】



【1068】

10

6-クロロ-4-(3-クロロアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンを、中間体25に記載の類似の条件で、3-クロロアゼチジン塩酸塩を利用して調製した。MS(ESI): $C_{10}H_8Cl_2N_4$ の質量計算値、254.0; m/z 実測値、255.0 $[M+H]^+$ 。

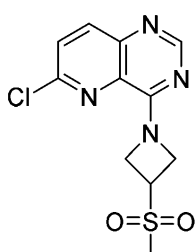
【1069】

中間体158: 6-クロロ-4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン。

【1070】

【化397】

20



【1071】

6-クロロ-4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンを、中間体25に記載の類似の条件で、3-(メチルスルホニル)アゼチジンを利用して調製した。MS(ESI): $C_{11}H_{11}ClN_4O_2S$ の質量計算値、298.0; m/z 実測値、299.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.60-4.78 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 2.99 (s, 3H)。

30

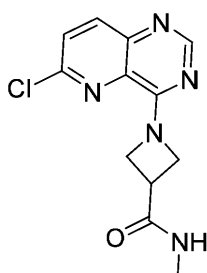
【1072】

中間体159: 1-(6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド。

【1073】

【化398】

40



【1074】

1-(6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-N-メチルアゼチジ

50

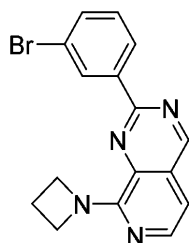
ン-3-カルボキサミドを、中間体25に記載の類似の条件でN-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド塩化水素を利用して調製した。MS (ESI): $C_{12}H_{12}ClN_5O$ の質量計算値、277.1; m/z 実測値、278.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.03 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.65–4.38 (m, 2H), 3.47 (p, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J=4.8$ Hz, 3H)。

【1075】

中間体160: 8-(アゼチジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン。

【1076】

【化399】



【1077】

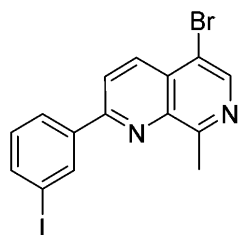
DMA (2 mL) 中の2-(3-ブロモフェニル)-8-クロロピリド[3, 4-d]ピリミジン (中間体28、ステップD) (200 mg、0.62 mmol) 及びDIEA (0.11 mL、0.63 mmol) の溶液に、アゼチジン (0.21 mL、3.12 mmol) を加え、混合物を80℃で加熱した。2時間後、混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機物を分離し、濃縮乾固し、残渣をFCC (0~10% MeOH/DCM) で精製して、8-(アゼチジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン (168 mg、79%) をオレンジ色の固体として得た。MS (ESI): $C_{16}H_{13}BrN_4$ の質量計算値、340.03; m/z 実測値、341.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.58–7.47 (m, 1H), 7.05 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.55 (s, 6H)。

【1078】

中間体161: 5-ブロモ-2-(3-ヨードフェニル)-8-メチル-1, 7-ナフチリジン。

【1079】

【化400】



【1080】

ステップA: 5-ブロモ-2-クロロ-3-ニトロイソニコチンアルデヒド。N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (8.88 mL、66.8 mmol) を、5-ブロモ-2-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン (8.40 g、33 mmol) 及

10

20

30

40

50

びDMF (40 mL) の溶液に加えた。混合物を90℃で3時間加熱した後、室温に冷却した。この混合物をTHF (100 mL) で希釈した後、NaIO₄ (21.4 g、100 mmol) 及び水 (100 mL) の溶液を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、H₂O (200 mL) に注ぎ、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で乾燥して残渣を得た。これをFCC (1:0~3:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、褐色の油として5-ブromo-2-クロロ-3-ニトロイソニコチンアルデヒド (3.0 g、34%) を得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。

【1081】

ステップB: 3-アミノ-5-ブromo-2-クロロイソニコチンアルデヒド。鉄粉 (1.9 g、34 mmol) を、5-ブromo-2-クロロ-3-ニトロイソニコチンアルデヒド (3.0 g、11 mmol)、NH₄Cl (3.0 g、57 mmol)、EtOH (80 mL)、及びH₂O (10 mL) の混合物に加えた。得られた混合物を70℃で2時間加熱した後、室温に冷却した。懸濁液をCelite (登録商標) などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドをEtOH (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮乾固して残渣を得、これをFCC (20:1から5:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、3-アミノ-5-ブromo-2-クロロイソニコチンアルデヒド (260 mg、10%) を黄色固体として得た。MS (ESI): C₆H₄BrClN₂Oの質量計算値233.9 m/z 実測値235.0 [M+H]⁺。

【1082】

ステップC: 5-ブromo-8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン。水酸化カリウム (74.0 mg、1.30 mmol) を、3-アミノ-5-ブromo-2-クロロイソニコチンアルデヒド (260 mg、1.10 mmol)、1-(3-ヨードフェニル) エタノン (272 mg、1.11 mmol)、及びCH₃CN (5 mL) の溶液に加えた。得られた混合物を70℃で2時間加熱した後、室温に冷却した。懸濁液をCelite (登録商標) などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドをCH₃CN (20 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で乾燥して残渣を得、これをFCC (1:0~3:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、5-ブromo-8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン (160 mg、29%) を黄色固体として得た。MS (ESI): C₁₄H₇BrClIN₂の質量計算値443.9 m/z 実測値444.9 [M+H]⁺。

【1083】

ステップD: 5-ブromo-2-(3-ヨードフェニル)-8-メチル-1,7-ナフチリジン。メチルマグネシウムブロミド (0.30 mL、THF中3.0 M) を、((Z)-4-オキソペンタ-2-エン-2-イル) オキシ鉄 (17.0 mg、0.05 mmol)、5-ブromo-8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン (220 mg、0.49 mmol)、及びTHF (5 mL) に加え、これを0℃ (氷/水) に冷却した。得られた混合物を1時間攪拌し、ゆっくり室温に温めた後、飽和NH₄C水溶液 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で乾燥して残渣を得、これをFCC (1:0~3:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、5-ブromo-2-(3-ヨードフェニル)-8-メチル-1,7-ナフチリジン (120 mg、54%) を黄色固体として得た。MS (ESI): C₁₅H₁₀BrIN₂の質量計算値423.9 m/z 実測値424.9 [M+H]⁺。

【1084】

中間体162。6-クロロ-4,8-ジメチルピリド [3,2-d] ピリミジン。

【1085】

10

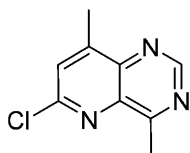
20

30

40

50

【化 4 0 1】



【1 0 8 6】

ステップA：1-（3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル）エタノ
ン。メチルマグネシウムブロミド（13 mL、38.7 mmol、2-メチルテトラヒド
ロフラン中3.0 M）を、-10℃に冷却した3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロピリ
ジノニトリル（3.0 g、13 mmol）及びTHF（30 mL）の溶液に加えた（氷／
塩）。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応物を飽和水性NH₄Cl（50 mL）に注ぎ、酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和NaHCO₃（10 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、
濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～10：1の勾配、ペトロリウム
エーテル／酢酸エチル）で精製して、6-クロロ-4,8-ジメチルピリド[3,2-
d]ピリミジン（400 mg、12%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₇H₆
BrClN₂Oの質量計算値247.9 m/z 実測値248.9 [M+H]⁺。

【1 0 8 7】

ステップB：8-ブロモ-6-クロロ-4-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン。
1-（3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル）エタノン（400 mg、
1.60 mmol）、NH₄OAc（1.2 g、16 mmol）、及びCH(OEt)₃
（2.67 mL、16.0 mmol）の混合物を110℃で16時間加熱した。次いで、
混合物を室温に冷却し、H₂O（10 mL）に注ぎ、酢酸エチル（10 mL×3）で抽出
した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し
、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～10：1の勾配、ペトロリウムエー
テル／酢酸エチル）で精製して、表題化合物（119 mg、25%）を黄色固体として得
た。MS（ESI）：C₈H₅BrClN₃の質量計算値256.9 m/z 実測値258.
0 [M+H]⁺。

【1 0 8 8】

ステップC：6-クロロ-4,8-ジメチルピリド[3,2-d]ピリミジン。8-ブ
ロモ-6-クロロ-4-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン（280 mg、1.08
mmol）、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナ
ン（0.15 mL、1.08 mmol）、及びK₂CO₃（449 mg、3.25 mmol）
を5 mLのマイクロ波管に加え、得られた混合物を1,4-ジオキサン（2 mL）及
びH₂O（0.5 mL）に溶解した。得られた混合物をArで5分間スパージした後、P
d(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂（88 mg、0.11 mmol）で処理した。得られ
た混合物を更に5分間Arでスパージした後、70℃で1時間マイクロ波を照射した。反
応混合物を室温に冷却した後、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～10：1
の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、6-クロロ-4,8-ジメチルピリド
[3,2-d]ピリミジン（87 mg、40%）を黄色の固体として得た。MS（ESI）
：C₉H₈ClN₃の質量計算値193.0 m/z 実測値194.1 [M+H]⁺。

【1 0 8 9】

中間体163：6,8-ジブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。

【1 0 9 0】

10

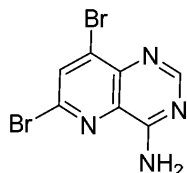
20

30

40

50

【化 4 0 2】



【1 0 9 1】

100 mL の 3 つ口丸底フラスコに、8-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (1.0 g、3.9 mmol) 及び HBr (50 mL、AcOH 中 40 重量%) を入れた。混合物を 50℃ で 3 時間加熱した後、室温に冷却した。その後、混合物を減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣を CH₃CN (10 mL) で粉碎し、濾過した。濾過ケーキを CH₃CN (10 mL) で洗浄し、乾燥して、6, 8-ジブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (800 mg) を黄色の固体として得、これを更に精製せずに使用した。MS (ESI) : C₇H₄Br₂N₄ の質量計算値 301.9 m/z 実測値 302.9 [M+H]⁺。

10

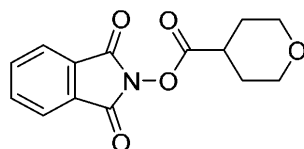
【1 0 9 2】

中間体 164 : 1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸塩。

【1 0 9 3】

20

【化 4 0 3】



【1 0 9 4】

N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (3.53 g、18.4 mmol) を、0℃ に冷却した 2-ヒドロキシイソインドリン-1, 3-ジオン (2.00 g、12.3 mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (2.39 g、18.4 mmol)、及び塩化メチレン (25 mL) の溶液に加えた (氷/水)。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した後、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (1 : 0 ~ 0 : 1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート (3.3 g、98%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.88 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 4H)。

30

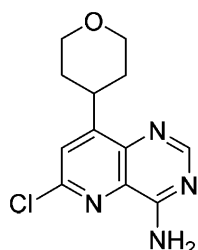
【1 0 9 5】

中間体 165 : 6-クロロ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。

40

【1 0 9 6】

【化 4 0 4】



50

【1097】

250 mL の丸底フラスコに、6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (1.40 g、7.75 mmol)、1, 3-ジオキソインドリン-2-イルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート (3.20 g、11.6 mmol) 及び DMSO (80 mL) を加えた。混合物を Ar で 5 分間スパージした後、[4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -2, 2'-ビピリジン-N1, N1'] ビス [3, 5-ジフルオロ-2-[5 (トリフルオロメチル) -2-ピリジニル-N] フェニル-C] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (435 mg、0.39 mmol) で処理した。混合物を更に 5 分間 Ar でスパージし、TFA (2.30 mL、31.0 mmol) で処理した。得られた混合物を、青色 LED の照射下で 25℃ で 16 時間攪拌した。次いで、混合物を H₂O (400 mL) に注ぎ、室温で 1 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液ケーキを H₂O (50 mL) で洗浄した。濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、pH = 7~8 とした。得られた沈殿物を濾過により回収し、分取逆相 HPLC (Welch Xtimate C18 100×40 mm、3 μm カラム、溶離液：8%~30% (v/v) CH₃CN 及び H₂O、0.075% TFA) により精製して、6-クロロ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (250 mg、8%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70-8.35 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 4H)。

10

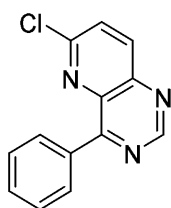
20

【1098】

中間体 166。6-クロロ-4-フェニルピリド [3, 2-d] ピリミジン。

【1099】

【化405】



30

【1100】

20 mL の密封可能なマイクロ波バイアルに、4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン (300 mg、1.50 mmol)、フェニルボロン酸 (146 mg、1.20 mmol)、Cs₂CO₃ (980 mg、3.01 mmol)、及び 1, 4-ジオキサン (16 mL) を加えた。混合物を Ar で 5 分間スパージした後、Pd(dppf)Cl₂ (110 mg、0.15 mmol) で処理した。混合物を更に 5 分間 Ar でスパージし、65℃ で 0.5 時間マイクロ波照射した。反応混合物を室温に冷却した後、懸濁液を Celite (登録商標) などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。濾液を濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (1:0~5:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製し、続いて、分取逆相 HPLC (YMC-Triart Prep C18 250×50 mm、10 μm、溶離液：60%~90% (v/v) CH₃CN 及び 0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃ を有する H₂O) で更に精製して、6-クロロ-4-フェニルピリド [3, 2-d] ピリミジン (80 mg、22%) を白色固体として得た。MS (ESI) : C₁₃H₈ClN₃ の質量計算値、241.0 ; m/z 実測値、242.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.29-8.25 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 3H)。

40

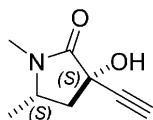
【1101】

50

中間体 167: (3S, 5S) - 3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン。

【1102】

【化406】



【1103】

ステップA: tert-ブチル 3-(メチルアミノ)ブタノエート。オーバーヘッド攪拌器を備えた1 Lの四つ口丸底フラスコに、メチルアミン(420 mL、2.98 mol、EtOH中に30重量%)を加えた。次いで、tert-ブチルブター-2-エノエート(212 g、1.49 mol)を20-25℃で2時間かけて滴下した。得られた混合物を45-50℃に温め、この温度で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固して、tert-ブチル 3-(メチルアミノ)ブタノエート(245 g)を無色の油として得た。LC-MS (ESI): C₉H₁₉NO₂の質量計算値、173.1 m/z 実測値、174.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.96 (q, J=6.4 Hz, 1H), 2.49-2.33 (m, 4H), 2.24 (dd, J=15.1, 6.1 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.11 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【1104】

ステップB: tert-ブチル 3-(2-エトキシ-N-メチル-2-オキソアセトアミド)ブタノエート。オーバーヘッド攪拌器を備えた5 Lの4つ口丸底フラスコに、tert-ブチル 3-(メチルアミノ)ブタノエート(245 g、1.41 mol)、TEA(295 mL、2.12 mol)、及びDCM(2450 mL)を加えた。得られた混合物を0-10℃に冷却した後、この温度で2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル(231 g、1.69 mol)を滴下して加えた。0-10℃で0.5時間攪拌した後、反応物を飽和NaHCO₃水溶液(1600 mL)に注いだ。相分離後、水相をDCM(1000 mL)で抽出し、合わせた有機相を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固し、tert-ブチル 3-(2-エトキシ-N-メチル-2-オキソアセタミド)ブタノエート(373.5 g、96%)を褐色の油として得た。LC-MS (ESI): C₁₃H₂₃NO₅の質量計算値、273.2; m/z 実測値、274.1 [M+H]⁺。

【1105】

ステップC: tert-ブチル 4-ヒドロキシ-1, 2-ジメチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボキシレート。オーバーヘッド攪拌器を備えた2 Lの4つ口丸底フラスコに、tert-ブチル 3-(2-エトキシ-N-メチル-2-オキソアセタミド)ブタノエート(50.0 g、0.18 mol)及びTHF(1.0 L)を加えた。得られた混合物を0-10℃に冷却し、続いてNaOEt(18.7 g、0.27 mol)を0-10℃で一度に加えた。得られた混合物を15-25℃に温め、この温度で1時間攪拌した後、15-25℃でクエン酸水溶液(57.7 g、0.27 mol、250 mL H₂O中)を滴下して加えた。相分離後、水相をMTBE(500 mL)で抽出した。合わせた有機相を、ブライン(500 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を10-20℃で1時間、n-ヘプタン(200 mL)でスラリー化した。得られた固体を濾過して分離し、乾燥して、tert-ブチル 4-ヒドロキシ-1, 2-ジメチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボキシレート(30.3 g、72%)を黄色固体として得た。LC-MS (ESI): C₁₁H₁₇NO₄の質量計算値、227.1; m/z 実測値、228.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 4.05 (q, J=6.6 Hz, 1H), 3.02 (d, J=0.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.41 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【1106】

ステップD：4-ヒドロキシ-1, 2-ジメチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-3-カルボン酸。オーバーヘッド攪拌器を備えた2 Lの4つ口丸底フラスコに、4-ヒドロキシ-1, 2-ジメチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-3-カルボキシレートのtert-ブチル(180 g、0.79 mol)及びTFA(720 mL)を加えた。得られた混合物を10-15℃で1時間攪拌した後、真空中で濃縮乾固した。残渣をアセトニトリル(720 mL)中で10-15℃で1時間スラリー化し、得られた固体を濾過により分離し、乾燥して、4-ヒドロキシ-1, 2-ジメチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-3-カルボン酸(120 g、88%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI): $C_7H_9NO_4$ の質量計算値、171.0; m/z実測値、172.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 4.17 (q, J=6.6 Hz, 1H), 3.03 (d, J=0.6 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

10

【1107】

ステップE：1, 5-ジメチルピロリジン-2, 3-ジオン。オーバーヘッド攪拌器を備えた2 Lの4つ口丸底フラスコに、4-ヒドロキシ-1, 2-ジメチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-3-カルボン酸(60 g、0.35 mol)及びTHF(900 mL)を加えた。得られた混合物を60-70℃に温め、この温度で9時間維持した。得られた混合物を濃縮乾固して、1, 5-ジメチルピロリジン-2, 3-ジオンを黄色の油として得た(41.8 g、94%)。LC-MS(ESI): $C_6H_9NO_2$ の質量計算値、127.1; m/z実測値、128.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 3.98-3.86 (m, 1H), 3.13 (d, J=1.9 Hz, 3H), 2.94 (ddd, J=19.7, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 2.34 (dt, J=19.9, 2.5 Hz, 1H), 1.44 (dd, J=6.5, 1.9 Hz, 3H)。

20

【1108】

ステップF：3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン。オーバーヘッド攪拌器を備えた3 Lの4つ口丸底フラスコに、エチニルマグネシウムブロミド(1.29 L、0.65 mol、THF中0.5 M)を加えた。フラスコ内を窒素でパージし、-10℃に冷却した後、1, 5-ジメチルピロリジン-2, 3-ジオン(41 g、0.32 mol)を20分かけて加えた。得られた混合物を20-25℃に温め、この温度で16時間維持した後、反応物をNH₄Cl水溶液(360 mL H₂O中120 g)に注ぎ、続いてDCM(1000 mL)で希釈した。1時間攪拌した後、懸濁液を濾過し、別の41 gの反応バッチから生成した濾液と合わせた。合わせた濾液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィFCC(0:1:1~1:20:0の勾配、MeOH/DCM/PE)で精製し、3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン異性体の混合物を黄色固体として得た(21.8 g、22%)。この混合物をキラルSFC(Phenomenex Lux 5 μm, Cellulose-45×25 cm, 移動相A: CO₂: 80%; 移動相B: EtOH(2 mM NH₃-MeOH): 20%)で更に精製して、(3R, 5R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オンと(3S, 5S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オンの混合物(混合物A)(18.6 g)と、(3R, 5S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オンと(3S, 5R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オンの混合物(混合物B)(2.3 g)と、を得た。混合物A、(3R, 5R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オンと(3S, 5S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オンを、キラルSFC(Phenomenex Lux 5 μm, Cellulose-45×25 cm, 移動相A: CO₂: 80%; 移動相B: EtOH(2 mM NH₃-MeOH): 20%)で更に精製して、(3S, 5S)-3-エチニル-3-ヒドロキ

30

40

50

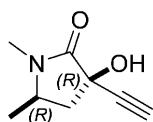
シー１，５－ジメチルピロリジン－２－オン（７．３ｇ、３９％、＞９７％ｅｅ）を黄色固体として、（３Ｒ，５Ｒ）－３－エチニル－３－ヒドロキシ－１，５－ジメチルピロリジン－２－オン（中間体１６８、７．２ｇ、３９％、＞９７％ｅｅ）を黄色固体として得た。（３Ｓ，５Ｓ）－３－エチニル－３－ヒドロキシ－１，５－メチルピロリジン－２－オンのデータ：MS（ESI）：C₈H₁₁NO₂の質量計算値、１５３．１；m/z実測値、１５４．１[M+H]⁺。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃）δ ３．６４（dp，J＝８．２，６．３Hz，１H），２．８９（s，３H），２．７１（dd，J＝１２．７，６．０Hz，１H），２．５５（s，１H），１．８６（dd，J＝１２．７，８．２Hz，１H），１．３１（d，J＝６．３Hz，３H）。[α]_D²⁵＝８３．５°（MeOH中c＝０．９３）。

【１１０９】

中間体１６８。（３Ｒ，５Ｒ）－３－エチニル－３－ヒドロキシ－１，５－ジメチルピロリジン－２－オン。

【１１１０】

【化４０７】



【１１１１】

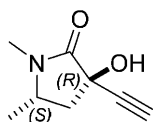
中間体１６７のステップＦに記載のキラル分離を用いて、表題化合物を調製して、（３Ｒ，５Ｒ）－３－エチニル－３－ヒドロキシ－１，５－ジメチルピロリジン－２－オン（７．２ｇ、３９％、＞９７％ｅｅ）を黄色の固体として得た。LC-MS（ESI）：C₈H₁₁NO₂の質量計算値、１５３．１；m/z実測値、１５４．１[M+H]⁺。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃）δ ３．６４（dp，J＝８．２，６．３Hz，１H），２．８９（s，３H），２．７１（dd，J＝１２．７，６．０Hz，１H），２．５５（s，１H），１．８６（dd，J＝１２．７，８．２Hz，１H），１．３１（d，J＝６．３Hz，３H）。[α]_D²⁵＝－７９．４°（MeOH中c＝１．００）。

【１１１２】

中間体１６９：（３Ｒ，５Ｓ）－３－エチニル－３－ヒドロキシ－１，５－ジメチルピロリジン－２－オン。

【１１１３】

【化４０８】



【１１１４】

表題化合物を、中間体１６７に記載の方法で混合物Ｂを分離して調製した。混合物Ｂ、（３Ｒ，５Ｓ）－３－エチニル－３－ヒドロキシ－１，５－ジメチルピロリジン－２－オンと（３Ｓ，５Ｒ）－３－エチニル－３－ヒドロキシ－１，５－ジメチルピロリジン－２－オン（２．３ｇ）を、キラルSFC（CHIRALPAKIG、５μm、５×２５cm、移動相A：CO₂ ８４％、移動相B：EtOH（２mM NH₃－MeOH）１６％）で分離して、（３Ｒ，５Ｓ）－３－エチニル－３－ヒドロキシ－１，５－ジメチルピロリジン－２－オン（０．５ｇ、２．７％、＞９７％ｅｅ）を黄色の固体として、及び（３Ｓ，５Ｒ）－３－エチニル－３－ヒドロキシ－１，５－ジメチルピロリジン－２－オンを得た。黄色固体としての（３Ｒ，５Ｓ）－３－エチニル－３－ヒドロキシ－１，５－メチルピロリジン－２－オン（中間体１７０、０．４ｇ、２．２％、＞９７％ｅｅ）のデータ：LC-MS（ESI）：C₈H₁₁NO₂の質量計算値、１５３．１；m/z実測値、１５４．１[M+H]⁺。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃）δ ３．６５（dq d，

10

20

30

40

50

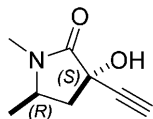
$J = 8.0, 6.5, 3.6 \text{ Hz}$, 1 H), 2.90 (s, 3 H) , 2.63 (s, 1 H) , $2.52 \text{ (dd, } J = 13.3, 7.9 \text{ Hz, 1 H)}$, $2.24 \text{ (dd, } J = 13.3, 3.6 \text{ Hz, 1 H)}$, $1.36 \text{ (d, } J = 6.5 \text{ Hz, 3 H)}$ 。

【1115】

中間体170: (3S, 5R) - 3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン。

【1116】

【化409】



10

【1117】

中間体169に記載のキラル分離を用いて表題化合物を調製して、(3S, 5R) - 3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン (0.4 g、2.2%、>97% ee) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$ の質量計算値、153.1; m/z 実測値、154.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (dq, $J = 8.0, 6.5, 3.6 \text{ Hz}$, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.63 (s, 1 H), 2.52 (dd, $J = 13.3, 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 2.24 (dd, $J = 13.3, 3.6 \text{ Hz}$, 1 H), 1.36 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H)。

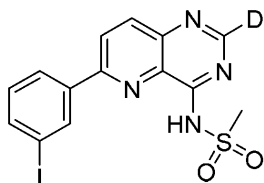
20

【1118】

中間体171: N-(6-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-2-d)メタンスルホンアミド。

【1119】

【化410】



30

【1120】

NaH (72.0 mg、1.79 mmol、ミネラルオイル中60%)を入れたバイアルに、乾燥DMF (6 mL) と中間体117 [6-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-2-d-4-アミン (400 mg、1.15 mmol)] を7 mL のDMFに入れて、室温で加えた。20分後、塩化メタンスルホン (0.13 mL、1.72 mmol) を室温で滴下導入した。得られた混合物を28時間攪拌した後、混合物を濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (100% DCMから5% MeOH-DCMに増す) で精製して、N-(6-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-2-d)メタンスルホンアミド (60 mg、12%) を黄色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{D}_2\text{IN}_4\text{O}_2\text{S}$ の質量計算値、426.97; m/z 実測値、428.9 $[\text{M}+\text{H}]$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , 5滴の CDCl_3 を含む) δ 8.72 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 8.26 (dd, $J = 17.6, 8.3 \text{ Hz}$, 2 H), 7.86 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.30 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.00 (s, 1 H)。

40

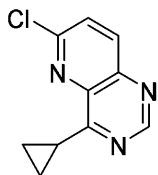
【1121】

中間体172: 6-クロロ-4-シクロプロピルピリド[3, 2-d]ピリミジン。

【1122】

50

【化 4 1 1】



【1 1 2 3】

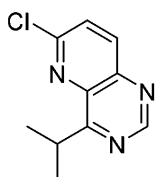
シクロプロピルマグネシウムブロミド（2.00 mL、1.00 mmol、THF中の0.50 M溶液）を、0℃に冷却した4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン（200 mg、1.00 mmol）、トリス（（Z）-4-オキソペンタ-2-エン-2-イル）オキシ鉄（21.0 mg、0.06 mmol）、及びTHF（5 mL）の混合物に滴下して加えた（氷／水）。得られた混合物を、室温にゆっくり温めながら2時間撹拌した。次いで、混合物を水（20 mL）に注ぎ、塩化メチレン（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を、分取逆相HPLC（Boston Prime C18 150×30 mm、5 μm（溶離液：50%～80%（v/v）CH₃CN及び0.04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃を有するH₂O）で精製して、6-クロロ-4-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン（50 mg、24%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₁₀H₈ClN₃の質量計算値、205.0；m/z実測値、206.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.12（s, 1H），8.24（d, J=8.6 Hz, 1H），7.76（d, J=8.8 Hz, 1H），3.49（dd, J=4.3, 8.5 Hz, 1H），1.52-1.41（m, 2H），1.40-1.32（m, 2H）。

【1 1 2 4】

中間体173：6-クロロ-4-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン。

【1 1 2 5】

【化 4 1 2】



【1 1 2 6】

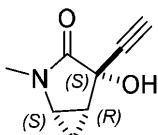
i-PrMgCl（0.6 mL、1.2 mmol、THF中2.0 M）を、-70℃（ドライアイス／アセトン）に冷却したトリス（（Z）-4-オキソペンタ-2-エン-2-イル）オキシ鉄（21 mg、0.059 mmol）及びTHF（3 mL）の溶液に加えた。得られた混合物を-70℃で0.5時間撹拌し、次いで4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン（0.2 g、1.0 mmol）及びTHF（2 mL）の溶液で処理した。得られた混合物を、室温にゆっくり温めながら2時間撹拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液（5 mL）中に注ぎ、酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（20：1～5：1の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、生成物の6-クロロ-4-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン（80 mg）を黄色の油として得た。MS（ESI）：C₁₀H₁₀ClN₃の質量計算値、207.1；m/z実測値、208.1 [M+H]⁺。

【1 1 2 7】

中間体174：（1S, 4S, 5R）-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン。

【1128】

【化413】



【1129】

ステップA：2-クロロ-N-シクロプロピル-N-メチルアセトアミド。オーバーヘッド攪拌器を備えた3 Lの4つ口丸底フラスコにMTBE（1000 mL）、H₂O（1000 mL）及びN-メチルシクロプロパンアミン塩酸塩（200 g、1.86 mol）を加えた。10～15℃に冷却した後、K₂CO₃（642.3 g、4.65 mol）を同温度でN₂下に分割して加えた。得られた混合物を25℃に温め、続いてクロロアセチルクロライド（231 g、2.01 mol）を同温度で滴下して加えた。得られた混合物を25℃で0.5時間攪拌し、相分離後、水相をMTBE（2000 mL×2）で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。残渣を減圧蒸留で更に精製して、2-クロロ-N-シクロプロピル-N-メチルアセトアミド（240 g、82%）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 4.34（s, 2H）, 2.99（s, 3H）, 2.81～2.78（m, 1H）, 0.93～0.78（m, 4H）。

【1130】

ステップB：2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン。磁気攪拌装置を備えた1 Lの4つ口丸底フラスコに、トルエン（600 mL）、Pd₂（dba）₃（26.0 g、0.03 mol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル（56.2 g、0.05 mol）、及びK₂CO₃（24.8 g、0.41 mol）をN₂下、25℃で加えた。100℃に加熱した後、2-クロロ-N-シクロプロピル-N-メチルアセトアミド（20.0 g、0.14 mol）をN₂下で滴下して加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。この混合物を25℃に冷却し、珪藻土のパッドで濾過し、トルエンで洗浄した。濾液を回収し、真空下で濃縮して溶媒の大部分を除去した。残渣を真空蒸留で更に精製し、2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンを黄色の油として得た（Q-NMRで11 g、58% w/wのアッセイ、GCで純度：59.1%、収率：26%、主な不純物はN-シクロプロピル-N-メチルアセトアミドであった）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 2.99～2.96（ddt, J=7.0, 4.9, 1.8 Hz, 1H）, 2.86（s, 3H）, 2.74（dd, J=17.9, 7.3 Hz, 1H）, 2.33（d, J=17.9 Hz, 1H）, 1.45（dtdd, J=8.3, 7.3, 4.7, 0.9 Hz, 1H）, 0.82（ddd, J=8.4, 5.9, 5.0 Hz, 1H）, 0.27（ddd, J=5.8, 4.8, 2.1 Hz, 1H）。

【1131】

ステップC：2-メチル-4,4-ビス（メチルチオ）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン。オーバーヘッド攪拌機を備えた5 Lの4つ口丸底フラスコに、THF（3000 mL）及び2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン（60.0 g、58% w/w、0.54 mol）を加えた。-40～-30℃に冷却した後、LDA（810 mL、1.62 mol、THF中2.0 M）を同温度でN₂下で滴下して加えた。得られた混合物を-40～-30℃で1時間攪拌した後、S-メチルメタンスルホノチオエート（204 g、1.62 mol）を加えた。-40～-30℃で1時間攪拌した後、反応混合物を0～20℃の飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。相分離後、水相をEtOAc（400 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。残渣をFCC（10：1～2：1の勾配、酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、2-メチル-4,4-ビス（メチルチオ）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンを薄茶色の油として2回得た（1回目：77.8 g、52.5% w/w、2回目：

17.5 g、76.0% w/w、収率：85%）。LC-MS (ESI) : $C_8H_{13}N_3OS_2$ の質量計算値、203.0 ; m/z 実測値、156.1 $[M-MeS]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.18 (ddd, $J=7.2, 4.9, 2.5$ Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.67 (ddd, $J=8.5, 6.9, 4.7$ Hz, 1H), 1.00 (ddd, $J=8.5, 6.2, 4.9$ Hz, 1H), 0.79 (ddd, $J=6.1, 4.7, 2.5$ Hz, 1H)。

【1132】

ステップD：2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3, 4-ジオン。オーバーヘッド攪拌器を備えた2 Lの4つ口丸底フラスコに、アセトニトリル (1360 mL)、 H_2O (136 mL) 及び2-メチル-4, 4-ビス (メチルチオ) -2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (24.8 g、54.7% w/w、66.7 mmol) を加えた。得られた混合物を5~0℃に冷却し、続いて $(CF_3COO)_2IPh$ (57.5 g、2.0 eq.) を-5~0℃で一度に加えた。-5~0℃で2時間攪拌した後、反応混合物を0~20℃の飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注いだ。真空中で濃縮して大部分のアセトニトリルを除去した後、得られた溶液を $i-PrOH/CHCl_3=1:3$ (100 mL $\times$ 15) で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。残渣を酢酸エチル (150 mL) でスラリー化し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (8.0 g、96%)。LC-MS (ESI (m,)) : $C_6H_7NO_2$ の質量計算値、125.0 ; m/z 実測値、126.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70 (ddd, $J=5.3, 4.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.33 (ddd, $J=9.7, 5.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.61 (ddd, $J=9.9, 5.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.53 (ddd, $J=5.8, 4.4, 2.7$ Hz, 1H)。

【1133】

ステップE：4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン。オーバーヘッド攪拌器を備えた3 Lの4つ口丸底フラスコに、エチニルマグネシウムブロミド (1391 mL、695.3 mmol、THF中0.5 M) を加えた。-78℃に冷却した後、THF (725 mL) 中の2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3, 4-ジオン (29.00 g、231.8 mmol) の溶液を-78℃で N_2 下で滴下して加えた。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌した後、0℃にゆっくり温め、続いて0~20℃の NH_4Cl 水溶液でクエンチした。相分離後、水相を $i-PrOH/CHCl_3=1:3$ (300 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。残渣をFCC (10:1~1:2の勾配、酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、(1R, 4R, 5S)-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オンと(1S, 4S, 5R)-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オンの混合物 (15.6 g) である混合物Cと、(1R, 4S, 5S)-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オンと(1S, 4R, 5R)-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オンの混合物である混合物D (3.4 g) と、を得た。混合物CをキラルSFC (Chiralpak AD-H, 30×250 mm, $5 \mu m$, 移動相A : CO_2 ; 移動相B : MeOH (MeOH中2 mM NH_3)) で更に精製して、(1S, 4S, 5R)-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (7.3 g、21%、>97% ee) を白色固体として、(1S, 4S, 5R)-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (中間体175、7.3 g、21%、>97% ee) を白色固体として得た。(1S, 4S, 5R)-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オンのデータ：LC-MS (ESI, m/z) : $C_8H_9NO_2$ の質量計算値、151.0 ; m/z 実測値、152.1

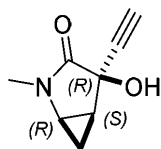
$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.37 (s, 1H), 3.16 (ddd, $J=7.0, 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.07 (ddd, $J=8.6, 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 0.95 (ddd, $J=8.6, 6.5, 4.7$ Hz, 1H), 0.78 (ddd, $J=6.5, 4.8, 2.5$ Hz, 1H). $[\alpha]_D^{25}=66.4^\circ$ (EtOH中 $c=1.02$)。

【1134】

中間体175: (1R, 4R, 5S) - 4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン。

【1135】

【化414】



【1136】

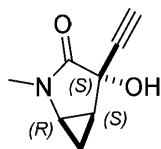
中間体174に記載の分離を用いて表題化合物を調製して、(1R, 4R, 5S) - 4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (7.3 g, 21%、>97% ee) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): $C_8H_9NO_2$ の質量計算値、151.0; m/z 実測値、152.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.37 (s, 1H), 3.16 (ddd, $J=7.0, 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.07 (ddd, $J=8.6, 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 0.95 (ddd, $J=8.6, 6.5, 4.7$ Hz, 1H), 0.78 (ddd, $J=6.5, 4.8, 2.5$ Hz, 1H). $[\alpha]_D^{25}=-65.6^\circ$ (EtOH中 $c=1.08$)。

【1137】

中間体176: (1R, 4S, 5S) - 4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン。

【1138】

【化415】



【1139】

中間体174に記載されるように分離された混合物Dの分離によって表題化合物を調製した。キラルSFC (chiralpak AD-H, 30×250 mm, $5 \mu m$, 移動相A: CO_2 ; 移動相B: MeOH (MeOH中2mM NH_3)) を用いて分離し、(1R, 4S, 5S) - 4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (1.4 g, 4%、>97% ee) を白色固体として、(1S, 4R, 5R) - 4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (中間体177、1.4 g, 4%、>97% ee) を白色固体として得た。(1R, 4S, 5S) - 4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オンのデータ: LC-MS (ESI, m/z): $C_8H_9NO_2$ の質量計算値、151.0; m/z 実測値、152.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.69-3.57 (m, 1H), 3.11 (ddd, $J=7.0, 4.9, 2.4$

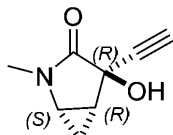
H z, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.56 (s, 1 H), 1.97 (ddd, J = 9.1, 6.7, 4.9 Hz, 1 H), 1.09 (ddd, J = 9.1, 6.6, 4.8 Hz, 1 H), 0.67 (ddd, J = 6.6, 4.9, 2.4 Hz, 1 H)。

【1140】

中間体177: (1S, 4R, 5R) - 4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン。

【1141】

【化416】



10

【1142】

中間体176に記載のキラル分離を用いて表題化合物を調製して、(1S, 4R, 5R) - 4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (1.4 g、4%、>97% ee) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): C₈H₉NO₂の質量計算値、151.0; m/z実測値、152.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.69-3.57 (m, 1 H), 3.11 (ddd, J = 7.0, 4.9, 2.4 Hz, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.56 (s, 1 H), 1.97 (ddd, J = 9.1, 6.7, 4.9 Hz, 1 H), 1.09 (ddd, J = 9.1, 6.6, 4.8 Hz, 1 H), 0.67 (ddd, J = 6.6, 4.9, 2.4 Hz, 1 H)。

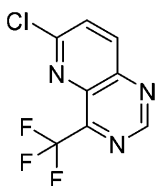
20

【1143】

中間体178: 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン。

【1144】

【化417】



30

【1145】

ステップA: tert-ブチル (6-クロロ-2-ホルミルピリジン-3-イル) カルバメート。メチルリチウム (6.4 mL、10 mmol、ヘキサン中1.6 M) を、N₂ 下で-72℃に冷却したtert-ブチル (2-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル) カルバメート (3.0 g、9.8 mmol) 及びTHF (25 mL) の溶液に滴下して加えた (ドライアイス/EtOH)。得られた混合物を-72℃ (ドライアイス/EtOH) で55分間攪拌した後、n-BuLi (4.29 mL、10.7 mmol、ヘキサン中2.5 M) で処理した。得られた混合物を-55℃ (ドライアイス/EtOH) で1時間攪拌し、DMF (1.21 mL、15.6 mmol) で処理した後、-45℃ (ドライアイス/EtOH) で0.5時間攪拌した。次いで、混合物をH₂O (50 mL) 及びHOAc (8 mL) に注ぎ、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (1:0~5:1、勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、tert-ブチル (6-クロロ-2-ホルミルピリジン-3-イル) カルバメート (900 mg、36%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (br. s,

40

50

1 H), 9.99 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 8.89 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 1.54 (s, 9 H)。

【1146】

ステップB: tert-ブチル (6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート。テトラブチルアンモニウムフルオリド (6.62 mL, 6.62 mmol, THF 中 1.0 M) を、0℃に冷却した tert-ブチル (6-クロロ-2-ホルミルピリジン-3-イル)カルバメート (850 mg, 3.31 mmol)、トリメチル (トリフルオロメチル)シラン (4.71 g, 33.1 mmol) 及び THF (20 mL) の溶液に滴下して加えた (氷/水)。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、混合物を水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (0:1~5:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (870 mg, 79%) を白色固体として得た。

10

【1147】

ステップC: tert-ブチル (6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピリジン-3-イル)カルバメート。1,1,1-トリス (アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン (デスマーチンペルヨージナン, 2.26 g, 5.33 mmol) を、0℃に冷却した tert-ブチル (6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (870 mg, 2.66 mmol) 及び塩化メチレン (30 mL) の溶液に加えた (氷/水)。混合物を2時間攪拌し、ゆっくり室温に温めた。次いで、塩化メチレン (50 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL)、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (5 mL) を加え、3分間攪拌した。2つの相を分離した。有機相を、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (1:0 から 5:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、tert-ブチル (6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (750 mg, 66%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (br. s, 1 H), 8.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 1.61 (s, 9 H)。

20

30

【1148】

ステップD: 1-(3-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン。tert-ブチル (6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (740 mg, 2.28 mmol)、TFA (3 mL)、及び DCM (12 mL) を 50 mL 丸底フラスコに加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を、減圧下で濃縮乾固し、酢酸エチル (40 mL) に再溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (0:1~3:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、1-(3-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン (510 mg, 71%) を黄色固体として得た。

40

【1149】

ステップE: 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリド [3,2-d]ピリミジン。1-(3-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン (510 mg, 2.27 mmol) を、5 mL マイクロ波管中の酢酸アンモニウム (875 mg, 11.4 mmol) 及びトリエトキシメタン (5 mL) の混合物に加えた。得られた混合物を 140℃で1時間マイクロ波照射した。反応混合物を室温に冷却した後、濃縮乾固し、水 (30 mL) に懸濁し、酢酸エチル (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾

50

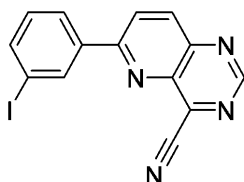
過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～5：1の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、6-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ピリド[3，2-d]ピリミジン（190mg、36%）を褐色固体として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 9.66（s，1H），8.69（d，J=8.8Hz，1H），8.26（d，J=8.8Hz，1H）。

【1150】

中間体179：6-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-4-カルボニトリル。

【1151】

【化418】



【1152】

ステップA：6-（3-アミノフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-4-オール。6-クロロピリド[3，2-d]ピリミジン-4-オール（1.0g、6.0mmol）、3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）アニリン（1.2g、5.5mmol）を、K₂CO₃（1.9g、14mmol）、1，4-ジオキサン（60mL）、及びH₂O（15mL）の溶液に加えた。混合物をArで5分間スパージした後、Pd（PPh₃）₄（0.6g、0.6mmol）で処理した。混合物を更に5分間Arでスパージした後、105℃で16時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～0：1の勾配、石油エーテル／酢酸エチル、次いで1：0～5：1の勾配酢酸エチル：メタノール）で精製して、6-（3-アミノフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-4-オール（670mg、51%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₁₃H₁₀N₄Oの質量計算値、238.1；m/z実測値、239.1 [M+H]⁺。

【1153】

ステップB：6-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-4-オール。6-（3-アミノフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-4-オール（670mg、2.81mmol）及びHCl（20mL、37重量%）を250mL丸底フラスコに加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、混合物を0℃に冷却し、NaNO₂（291mg、4.22mmol）及びH₂O（2mL）の溶液で処理した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌した後、ヨウ化カリウム（4.67g、28.1mmol）及び水（28mL）の溶液で処理した。得られた混合物を、室温にゆっくり温めながら16時間攪拌した。混合物をNaOH（H₂O中1M）で中和し、酢酸エチル（80mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（20：1～0：1の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、6-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-4-オール（500mg、51%）を褐色固体として得た。MS（ESI）：C₁₃H₈IN₃Oの質量計算値、349.0；m/z実測値、350.0 [M+H]⁺。

【1154】

ステップC：4-クロロ-6-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン。塩化オキサリル（1.82mL、21.5mmol）を、6-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-4-オール（250mg、0.72mmol）、DMF（0.2mL）、及び塩化メチレン（6mL）の混合物に滴下して加えた。得られた混合物を40℃で16時間加熱した後、濃縮乾固して4-クロロ-6-（3-ヨードフェニル）ピリド[3，2-d]ピリミジン（280mg）を褐色の固体として得て、これを

10

20

30

40

50

更に精製せずに次のステップで使した。MS (ESI) : $C_{14}H_7IN_4$ の質量計算値、357.97 ; m/z 実測値、359.0 [M+H]⁺。

【1155】

ステップD : 6-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-カルボニトリル。テトラブチルアンモニウムシアニド(409mg、1.52mmol)を、4-クロロ-6-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン(280mg)、DABCO(256mg、2.28mmol)、及び CH_3CN (15mL)の溶液に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、 H_2O (60mL)でクエンチし、酢酸エチル(60mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(20:1~0:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、6-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-カルボニトリル(80mg、28%)を褐色固体として得た。MS (ESI) : $C_{14}H_7IN_4$ の質量計算値、358.0 ; m/z 実測値、359.0 [M+H]⁺。

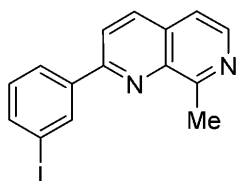
10

【1156】

中間体180 : 2-(3-ヨードフェニル)-8-メチル-1, 7-ナフチリジン。

【1157】

【化419】



20

【1158】

ステップA : (3-アミノ-2-メチルピリジン-4-イル)メタノール。水素化アルミニウム(III)リチウム(0.82g、21.7mmol)を、-20℃に冷却した3-アミノ-2-メチルイソニコチネートメチル(3.00g、18.0mmol)及びTHF(30mL)の溶液に加えた(エタノール/ドライアイスを使用)。得られた混合物を0℃(氷/水)で1時間攪拌した後、反応物を酢酸エチル(20mL)でクエンチし、濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル(10mL)で洗浄し、減圧下で濃縮乾固して、(3-アミノ-2-メチルピリジン-4-イル)メタノール(3.0g)を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_7H_{10}N_2O$ の質量計算値、138.1 ; m/z 実測値、139.2 [M+H]⁺。

30

【1159】

ステップB : 3-アミノ-2-メチルイソニコチンアルデヒド。1, 1, 1-トリス(アセチルオキシ)-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン(デスマーチンペルヨージナン、13.8g、32.6mmol)を、0℃に冷却した(3-アミノ-2-メチルピリジン-4-イル)メタノール(3.0g、21.7mmol)及び塩化メチレン(50mL)の溶液に加えた(氷/水)。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物をCelite(登録商標)などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドをエチルエタノール(100mL)で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、3-アミノ-2-メチルイソニコチンアルデヒド(1.5g、粗製)を黄色の油として得た。MS (ESI) : $C_7H_8N_2O$ の質量計算値、136.1 ; m/z 実測値、137.1 [M+H]⁺。

40

【1160】

ステップC : 2-(3-ヨードフェニル)-8-メチル-1, 7-ナフチリジン。1-(3-ヨードフェニル)エタノン(2.71g、11.0mmol)を、3-アミノ-2-メチルイソニコチンアルデヒド(1.5g、11.0mmol、粗製)、水酸化カリウム(0.74g、13.2mmol)、及びエタノール(20mL)の混合物に加えた。

50

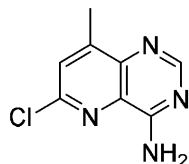
得られた混合物を70℃で16時間攪拌した後、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～1：3の勾配、石油エーテル／エチルエタノール）で精製して、2-（3-ヨードフェニル）-8-メチル-1,7-ナフチリジン（170mg、3.8%）を黄色の油として得た。MS（ESI）：C₁₅H₁₁IN₂の質量計算値、346.0；m/z実測値、347.0 [M+H]⁺。

【1161】

中間体181。6-クロロ-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。

【1162】

【化420】



【1163】

ステップA：3-アミノ-4-ブromo-6-クロロピコリコリノニトリル。N-ブromosuccinimide（3.4g、19mmol）を、3-アミノ-6-クロロピコリコリノニトリル（2.7g、18mmol）及びDMF（50mL）の溶液に加えた。得られた混合物を90℃で2時間加熱した後、室温に冷却し、飽和Na₂SO₃水溶液（100mL）で処理し、1時間攪拌した。得られた混合物を飽和NaHCO₃水溶液（100mL）で処理し、酢酸エチル（40mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～1：1の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、表題化合物（1.3g、30%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₆H₃BrClN₃の質量計算値、230.9；m/z実測値、233.7 [M+H]⁺。

【1164】

ステップB：3-アミノ-6-クロロ-4-メチルピコリコリノニトリル。3-アミノ-4-ブromo-6-クロロピコリコリノニトリル（1.2g、5.2mmol）、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン（0.79mL、5.7mmol）、K₂CO₃（13mL、26mmol、水中2.0M）、及び1,4-ジオキサン（30mL）を100mLの丸底フラスコに加えた。混合物をArで5分間スパージした後、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）、ジクロロメタンとの錯体（422mg、0.52mmol）で処理した。混合物を更に5分間Arでスパージし、得られた混合物を80℃で2時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、H₂O（100mL）で希釈し、酢酸エチル（60mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（5：1～1：1の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、3-アミノ-6-クロロ-4-メチルピコリコリノニトリル（600mg、69%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₇H₆ClN₃の質量計算値、167.0；m/z実測値、168.1 [M+H]⁺。

【1165】

ステップC：6-クロロ-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。3-アミノ-6-クロロ-4-メチルピコリコリノニトリル（1.05g、6.27mmol）、ホルムイミダミドアセテート（5.22g、50.1mmol）、K₃PO₄（13.3g、62.7mmol）、及び1,4-ジオキサン（30mL）を100mL丸底フラスコに加えた。反応混合物を90℃で2時間攪拌した後、室温に冷却し、H₂O（100mL）で希釈し、酢酸エチル（60mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～1：1勾配、石油エーテル／酢酸エチル）によって精製

10

20

30

40

50

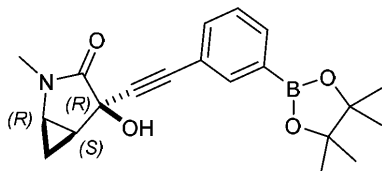
して、6-クロロ-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (1.0 g、82%) を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_8H_7ClN_4$ の質量計算値、194.0; m/z 実測値、195.1 $[M+H]^+$ 。

【1166】

中間体 182: (1R, 4R, 5S) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-4-((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン。

【1167】

【化421】



【1168】

ステップA: (1R, 4R, 5S) - 4-((3-ブロモフェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン。中間体 175 [(1R, 4R, 5S) - 4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (500 mg、3.31 mmol)]、1-ブロモ-3-ヨードベンゼン (1.03 g、3.64 mmol)、トリエチルアミン (2.20 mL、16.6 mmol)、及び DMF (6 mL) を 50 mL の丸底フラスコに加えた。混合物を Ar で 5 分間スパージした後、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (232 mg、0.33 mmol) 及び CuI (126 mg、0.66 mmol) で処理した。混合物を更に 5 分間 Ar でスパージした後、40℃で 16 時間加熱した。次いで、混合物を濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (1:0~0:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、(1R, 4R, 5S) - 4-((3-ブロモフェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (800 mg、79%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{14}H_{12}BrNO_2$ の質量計算値、305.0; m/z 実測値、305.9 $[M+H]^+$ 。

【1169】

ステップB: (1R, 4R, 5S) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-4-((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン。(1R, 4R, 5S) - 4-((3-ブロモフェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (700 mg、2.29 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.16 g、4.57 mmol)、KOAc (673 mg、6.86 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (167 mg、0.23 mmol)、及び 1, 4-ジオキサン (15 mL) をマイクロ波管に入れて混合した。得られた混合物を更に 5 分間 Ar でスパージした後、100℃のマイクロ波を 1 時間照射した。反応混合物を室温に冷却した後、懸濁液を Celite (登録商標) などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを酢酸エチル (50 mL × 2) で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、(1R, 4R, 5S) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-4-((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (2.5 g) を黒色の固体として得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。MS (ESI): $C_{20}H_{24}BNO_4$ の質量計算値、353.2; m/z 実測値、354.1 $[M+H]^+$ 。

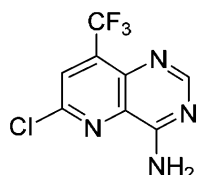
【1170】

中間体 183: 6-クロロ-8-(トリフルオロメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミ

ジン-4-アミン。

【1171】

【化422】



【1172】

ステップA：3-アミノ-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリーノニトリル。3-アミノ-4-ブromo-6-クロロピコリノニトリル (1.00 g、4.30 mmol)、(1,10-フェナントリン)(トリフルオロメチル)銅(I) (1.61 mg、5.16 mmol)、及びDMF (30 mL)の混合物を5分間スパージした後、得られた混合物を100℃で16時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (200 mL)で粉砕し、濾過し、濾液を濃縮乾固した。得られた残渣を逆相分取HPLCにより精製して、3-アミノ-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリノニトリル (200 mg、20%)を白色の固体として得た。MS (ESI)：C₇H₃ClF₃N₃の質量計算値、221.0；m/実測値、222.0 [M+H]⁺。

【1173】

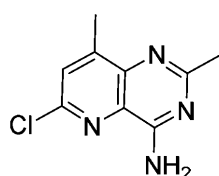
ステップB：6-クロロ-8-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。3-アミノ-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリーノニトリル (200 mg、0.90 mmol)、ホルムイミダミドアセテート (0.752 g、7.22 mmol)、K₃PO₄ (1.916 g、9.027 mmol)、及び1,4-ジオキサン (10 mL)を100 mLの丸底フラスコに加えた。混合物を90℃で3時間加熱した後、室温に冷却し、H₂O (50 mL)で希釈し、酢酸エチル (50 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。得られた残渣をFCC (1:0~1:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、6-クロロ-8-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (75 mg、33%)を黄色固体として得た。MS (ESI)：C₈H₄ClF₃N₄の質量計算値、248.0；m/実測値、249.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.32 (br. s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (br. s, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61.29 (s, 3F)。

【1174】

中間体184：6-クロロ-2,8-ジメチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。

【1175】

【化423】



【1176】

ステップA：3-アミノ-6-クロロ-4-メチルピコリコリノニトリル。3-アミノ-4-ブromo-6-クロロピコリノニトリル (600 mg、2.58 mmol)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン (0.44 mL、3.1 mmol)、K₂CO₃ (6.4 mL、H₂O中2.0 M、13 mmol)、及び

1, 4-ジオキサン (5 mL) の溶液を、Ar で 5 分間スパージした。[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、ジクロロメタンとの錯体 (211 mg、0.258 mmol) を混合物に加えた。次いで、得られた混合物を更に 5 分間 Ar でスパージし、その後、混合物を 80 °C で 1 時間マイクロ波照射した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (1:0~1:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、3-アミノ-6-クロロ-4-メチルピコリーノニトリル (226 mg、46%) を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_7H_6ClN_3$ の質量計算値、167.0; m/z 実測値、167.9 $[M+H]^+$ 。

【1177】

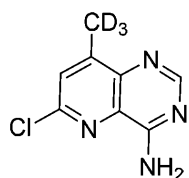
ステップ B: 6-クロロ-2, 8-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。3-アミノ-6-クロロ-4-メチルピコリーノニトリル (310 mg、1.85 mmol)、アセチミダミド塩酸塩 (525 mg、5.55 mmol)、 K_3PO_4 (2.35 g、11.1 mmol)、及び THF (25 mL) を 100 mL の丸底フラスコに加えた。反応混合物を 80 °C で 12 時間加熱した後、室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (1:0~0:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、6-クロロ-2, 8-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (191 mg、45%) を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_9H_9ClN_4$ の質量計算値、208.1; m/z 実測値、209.1 $[M+H]^+$ 。

【1178】

中間体 185: 6-クロロ-8-(メチル- d_3)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。

【1179】

【化 424】



【1180】

ステップ A: 8-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。 K_3PO_4 (3.66 g、17.2 mmol) を、3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロピコリーノニトリル (1.0 g、4.3 mmol)、酢酸ホルムアミジン (900 mg、8.65 mmol)、及び 1, 4-ジオキサン (12 mL) の溶液に加えた。得られた混合物を 90 °C で 3 時間加熱した後、水 (40 mL) で希釈した。得られた懸濁液を濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル (20 mL) 中で 75 °C で 1 時間粉碎した。次いで、懸濁液を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (3 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥して、8-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (950 mg、85%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (br. s, 1H), 8.11 (br. s, 1H)。

【1181】

ステップ B: 6-クロロ-8-(メチル- d_3)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。 CD_3MgI (6.4 mL、6.4 mmol, Et2O 中 1.0 M) の溶液を、0 °C に冷却したトリス ((Z)-4-オキソペント-2-エン-2-イル) オキシ鉄 (77 mg、0.22 mmol)、8-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (550 mg、2.12 mmol)、及び THF (20 mL) の溶液に加えた (氷/水を使用)。得られた混合物を、室温にゆっくり温めながら 2.5 時間攪拌した。次いで、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 mL) で洗浄し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃

10

20

30

40

50

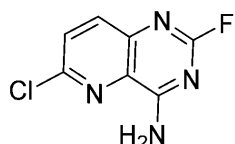
縮乾固させた。得られた残渣をFCC（1：0～1：3の勾配、石油エーテル／酢酸エチル）で精製し、6-クロロ-8-（メチル-d3）ピリド[3，2-d]ピリミジン-4-アミン（270mg、63%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₈H₄D₃ClN₄の質量計算値、197.1；m/z実測値、197.9 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.45（s，1H），7.97（br. s，1H），7.84（br. s，1H），7.78（s，1H）。

【1182】

中間体186：6-クロロ-2-フルオロピリド[3，2-d]ピリミジン-4-アミン。

【1183】

【化425】



【1184】

ステップA：6-クロロピリド[3，2-d]ピリミジン-2，4-ジアミン。500mLの丸底フラスコにメタノール酸ナトリウム（5.3g、98mmol）及びエタノール（300mL）を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、3-アミノ-6-クロロピコリコリノニトリル（5.0g、33mmol）及びグアニジン塩酸塩（6.2g、65mmol）を加えた。得られた混合物を80℃で4時間加熱した後、減圧下で濃縮して残渣を得、これをH₂O（100mL）に溶解し、酢酸エチル（60mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過及び濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～92：8の勾配、酢酸エチル／MeOH）で精製し、6-クロロピリド[3，2-d]ピリミジン-2，4-ジアミン（4.0g、53%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₇H₆ClN₅の質量計算値、195.0；m/z実測値、196.1 [M+H]⁺。

【1185】

ステップB：6-クロロ-2-フルオロピリド[3，2-d]ピリミジン-4-アミン。6-クロロピリド[3，2-d]ピリミジン-2，4-ジアミン（500mg、2.56mmol）及びHF・ピリジン（7.0mL、HF：ピリジン=7：3wt. / wt.）を50mLのポリテトラフルオロエチレンボトルに加え、混合物を0℃に冷却した（氷／水）。亜硝酸ナトリウム（529mg、7.67mmol）を滴下して加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液でpH=7に中和し、酢酸エチル（40mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（1：0～10：1の勾配、酢酸エチル／MeOH）で精製し、6-クロロ-2-フルオロピリド[3，2-d]ピリミジン-4-アミン（50mg、8%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₇H₄ClFN₄の質量計算値、198.0；m/z実測値、199.0 [M+1]⁺。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.66（br. s，1H），8.53（br. s，1H），8.09-8.04（m，J=8.8Hz，1H），7.91-7.86（m，J=8.8Hz，1H）。

【1186】

中間体187：6-クロロ-8-（ジフルオロメチル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-4-アミン。

【1187】

10

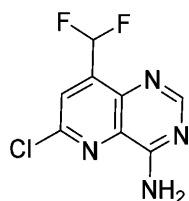
20

30

40

50

【化 4 2 6】



【1 1 8 8】

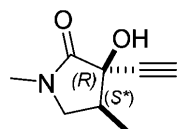
トリフルオロ酢酸（123 L、1.66 mmol）を、6-クロロピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-アミン（300 mg、1.66 mmol）、ジフルオロメタンスルフィン酸亜鉛（DFMS）（982 mg、3.32 mmol）及びジクロロメタン（6 mL）の混合物に室温で加え、次いでtert-ブチルヒドロペルオキシド（水中の70%溶液、683 L、4.99 mmol）を激しく攪拌しながらゆっくりと加えた。混合物を室温で16時間攪拌した後、濃縮乾固した。得られた残渣を分取逆相HPLC（Venusil ASBフェニル150×30 mm、5 μmカラム（溶離液：30%～60%（v/v）CH₃CN及び0.05% HClを有するH₂O）で精製して、6-クロロ-8-（ジフルオロメチル）ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-アミン（50 mg、13%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₈H₅ClF₂N₄の質量計算値、230.0；m/z実測値、231.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.62（s, 1H），8.30（s, 1H），7.60–7.30（m, 1H）。¹⁹F NMR（376 MHz, CD₃OD）δ -119.83（s, 2F）。

【1 1 8 9】

中間体188：（3R, 4S*）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン。

【1 1 9 0】

【化 4 2 7】



【1 1 9 1】

ステップA：tert-ブチル2-オキソ-4-（トリエチルシリル）ブタ-3-イノエート。THF（175 mL）中のCuI（0.35 g、1.84 mmol）及びトリエチルアミン（6.52 g、64.4 mmol）の懸濁液を、エチニルトリエチルシラン（5.20 g、37.1 mmol）及びtert-ブチル2-クロロ-2-オキソアセテート（10.0 g、60.8 mmol）で処理した。室温で16時間攪拌した後、水を加え（50 mL）、20分間攪拌した。次いで、相を分離し、水層を酢酸エチル（50 mL）で洗浄した。有機層を合わせ、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（100%石油エーテル）で精製して、tert-ブチル2-オキソ-4-（トリエチルシリル）ブタ-3-イノエート（10.8 g）を油として得、次のステップで直接使用した。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 1.57（s, 9H），1.04（t, J=7.9 Hz, 9H），0.8–0.62（m, 6H）。

【1 1 9 2】

ステップB：tert-ブチル2-ヒドロキシ-2-（1-オキソプロパン-2-イル）-4-（トリエチルシリル）ブタ-3-イノエート。tert-ブチル2-オキソ-4-（トリエチルシリル）ブタ-3-イノエート（10 g、37.3 mmol）、THF（125 mL）、及びD-プロリン（0.26 g、2.26 mmol）の混合物を0℃に冷却し、プロピオンアルデヒド（8.6 g、148 mmol）で処理した。1時間後、混合物を45℃に温め、16時間エージングした。次いで、混合物を室温に冷却し、水（6

0 mL)を加えた。20分間攪拌した後、酢酸エチル(60 mL×3)を用いて混合物を抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固し、逆相分取HPLC(UltimateXB-C18 10 μm、移動相A:H₂O+0.05%TFA;移動相B:ACN、流速:500 mL/min、210 nm&254 nmでの検出UV)で精製して、tert-ブチル2-ヒドロキシ-2-(1-オキソプロパン-2-イル)-4-(トリエチルシリル)ブタ-3-イノエートをジアステレオマーの混合物(56:44)(4.85 g、40%)として、保存に適さない油分として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 0.44 H), 9.88 (s, 0.56 H), 2.92-2.79 (m, 1 H), 1.52 (s, 3.96 H), 1.50 (s, 5.04 H), 1.25 (d, J=7.0 Hz, 1.68 H), 1.12 (d, J=7.0 Hz, 1.32 H), 1.01 (m, 9 H), 0.64 (m, 6 H)。

【1193】

ステップC: 3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチル-3-((トリエチルシリル)エチニル)ピロリジン-2-オン。メタノール(45 mL)中のtert-ブチル2-ヒドロキシ-2-(1-オキソプロパン-2-イル)-4-(トリエチルシリル)-3-イノエート(9.0 g、28 mmol)、MeNH₂(21 mL、41 mmol、MeOH中2 N)及び2-ピコリン-ボラン(2.9 g、28 mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、逆相分取HPLC(UltimateXB-C18 10 μm、移動相A:H₂O+0.05%TFA;移動相B:ACN、流速:500 mL/min、検出210 nmブタ及び254 nmのUV)により精製して、3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチル-3-((トリエチルシリル)エチニル)ピロリジン-2-オンのジアステレオマーの混合物(1.4 g)を、保存に適さない油として得た。MS(ESI): C₁₄H₂₅NO₂Siの質量計算値、267.2; m/z実測値、268.2 [M+H]⁺。

【1194】

ステップD: 3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン。メタノール(30 mL)中の3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチル-3-((トリエチルシリル)エチニル)ピロリジン-2-オン(1.4 g、5.2 mmol)及びK₂CO₃(1.5 g、11 mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(0%~50%の勾配、酢酸エチル/石油エーテル)及び分取キラルSFC(Chiral Art Cellulose-SC 20 mm×250 mm, 5 μm, 30% IPAを有する超臨界CO₂(MeOH中2 mMアンモニア), 検出220 nmのUV)で精製して、(3R, 4S*)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン(中間体188)、(3R, 4R*)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン(中間体189)、(3S, 4S*)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン(中間体190)、及び(3S, 4R*)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン(中間体191)を得た。各異性体において、4位の立体化学的な割り当て(4R*又は4S*)を行った。(3R, 4S*)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン(90 mg、24%、>97% ee)。MS(ESI): C₈H₁₁NO₂の質量計算値、153.1; m/z実測値、154.1 [M+H]⁺。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 3.42 (br s, 1 H), 3.29 (dd, J=9.7, 7.6 Hz, 1 H), 3.00 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.61 (s, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 3 H)。

【1195】

中間体189: (3R, 4R*)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン。

【1196】

10

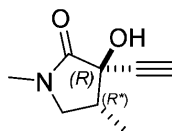
20

30

40

50

【化 4 2 8】



【1 1 9 7】

中間体 1 8 8 に記載したキラル分離を用いて表題化合物を調製して、(3 R, 4 R*)-3-エチル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン (8 0 m g、1 0 %、> 9 7 % e e) を得た。MS (ESI): $C_8H_{11}NO_2$ の質量計算値、1 5 3 . 1 ; m/z 実測値、1 5 4 . 1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (3 0 0 MHz, $CDCl_3$) δ 3 . 5 1 (dd, $J=9.7, 6.6$ Hz, 1 H), 3 . 1 5 (br s, 1 H), 2 . 9 9 (dd, $J=9.7, 4.9$ Hz, 1 H), 2 . 9 1 (s, 3 H), 2 . 7 0 - 2 . 5 8 (m, 1 H), 2 . 5 4 (s, 1 H), 1 . 1 2 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H)。

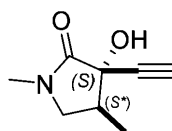
10

【1 1 9 8】

中間体 1 9 0 : (3 S, 4 S*)-3-エチル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン。

【1 1 9 9】

【化 4 2 9】



20

【1 2 0 0】

中間体 1 8 8 に記載したキラル分離を用いて表題化合物を調製して、(3 S, 4 S*)-3-エチル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン (1 5 0 m g、1 9 %、> 9 7 % e e) を得た。MS (ESI): $C_8H_{11}NO_2$ の質量計算値、1 5 3 . 1 ; m/z 実測値、1 5 4 . 1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (3 0 0 MHz, $CDCl_3$) δ 3 . 5 1 (dd, $J=9.7, 6.6$ Hz, 1 H), 3 . 1 5 (br s, 1 H), 2 . 9 9 (dd, $J=9.7, 4.9$ Hz, 1 H), 2 . 9 1 (s, 3 H), 2 . 7 0 - 2 . 5 8 (m, 1 H), 2 . 5 4 (s, 1 H), 1 . 1 2 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H)。

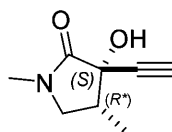
30

【1 2 0 1】

中間体 1 9 1 : (3 S, 4 R*)-3-エチル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン。

【1 2 0 2】

【化 4 3 0】



40

【1 2 0 3】

中間体 1 8 8 に記載したキラル分離を用いて表題化合物を調製して、(3 S, 4 R*)-3-エチル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン (8 0 m g、1 0 %、> 9 7 % e e) を得た。MS (ESI): $C_8H_{11}NO_2$ の質量計算値、1 5 3 . 1 ; m/z 実測値、1 5 4 . 1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (3 0 0 MHz, $CDCl_3$) δ 3 . 4 2 (br s, 1 H), 3 . 2 9 (dd, $J=9.7, 7.6$ Hz, 1 H)

50

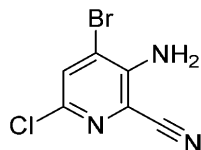
, 3.00 (t, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)。

【1204】

中間体192：3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロピリンドリノニトリル。

【1205】

【化431】



10

【1206】

3-アミノ-6-クロロピリジン-2-カルボニトリル (2.50 g、16.3 mmol) を入れたフラスコに、DMF (125 mL) を加えた。この溶液に、N-ブロモスクシンイミド (3.76 g、21.2 mmol) を加えた。得られた混合物を密封し、90℃で90分間攪拌した。その後、75%のDMFを蒸発させ、残りをチオ硫酸ナトリウム水溶液 (25 mL) を用いて室温で25分間攪拌し、更に水 (50 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) で希釈した。次いで、得られた混合物を EtOAc (75 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (100% DCM ~ DCM 中 50% 酢酸エチル) で精製して、3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロニコリノニトリル (2.8 g、74%) を黄色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrClN}_3$ の質量計算値、230.9; m/z 実測値、231.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 4.93 (s, 2H)。

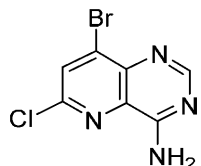
20

【1207】

中間体193：8-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。

【1208】

【化432】



30

【1209】

K_3PO_4 (1.1 g、5.2 mmol) に、1,4-ジオキサン (4 mL) 中の 3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロピコリコニトリル (0.3 g、1.3 mmol) 及び酢酸ホルムアミジン (0.3 mg、2.6 mmol) の溶液を加えた。混合物を 90℃で加熱した。3時間後、混合物を濃縮乾固し、水 (20 mL) で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを分離し、75℃で酢酸エチル (10 mL) で粉碎した。2時間後、懸濁液を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (3 mL) で洗浄した。得られた固体を FCC (100% DCM ~ 50% DCM 中の酢酸エチル) で精製して、3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロニコリノニトリル (2.8 g、74%) を黄色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClN}_4$ の質量計算値、257.9; m/z 実測値、258.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H)。

40

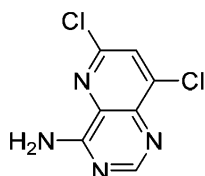
【1210】

中間体194：6,8-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。

【1211】

50

【化 4 3 3】



【1 2 1 2】

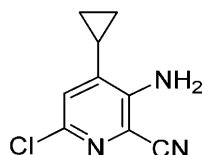
フラスコに、3-アミノ-4,6-ジクロロピリノニトリル (1.21 g、6.34 mmol)、 K_3PO_4 (13.6 g、64.0 mmol)、1,4-ジオキサン (50 mL) の溶液を入れ、続いてホルムイミダミドアセテート (3.87 g、37.1 mmol) を入れた。得られた混合物を 100℃ で 16 時間加熱した後に室温冷却し、濃縮乾固した。残渣を H_2O (50 mL) で希釈し、室温で 16 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過したケーキを水 (200 mL) で洗浄し、固体を回収した。得られた固体を DCM (50 mL) に加え、混合物を室温で 40 分間攪拌した。得られた固体を濾過して回収し、乾燥して、6,8-ジクロロピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (1.35 g、97.5%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_7H_4Cl_2N_4$ の質量計算値、214.0; m/z 実測値、215.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.95–5.48 (m, 2H)。

【1 2 1 3】

中間体 195: 3-アミノ-6-クロロ-4-シクロプロピルピコリコリノニトリル。

【1 2 1 4】

【化 4 3 4】



【1 2 1 5】

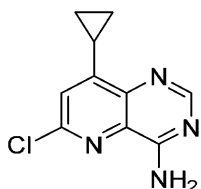
窒素下の 5 mL マイクロ波バイアル中で、3-アミノ-4-ブromo-6-クロロピコニトリル (0.15 g、0.58 mmol) を、脱気したトルエン (2.90 mL) 及び H_2O (0.29 mL) に溶解し、その後、混合物を更に窒素下でスパージした。この溶液に、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム (0.13 g、0.87 mmol)、炭酸セシウム (0.57 g、1.74 mmol)、及びカタクキシウム (catamount) Pd G4 (CAS No. 2230788-67-5、0.06 g、0.09 mmol) を加えた。得られた混合物を密封し、マイクロ波照射下、95℃ で 24 時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) などの珪藻土で濾過し、アセトンで洗浄し、蒸発して乾燥した。得られた残渣を、分取逆相 HPLC (XBridge Prep C18 5 μm , 50 $\times$ 250 mm カラム、22 分間にわたって H_2O 中の MeCN / 20 mM NH_4OH の 0~100% 勾配を使用。検出 λ = 220~254 nm での UV) により精製して、3-アミノ-6-クロロ-4-シクロプロピルピコニトリル (62 mg、55%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_9H_8ClN_3$ の質量計算値、193.0; m/z 実測値、194.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 1.80 (tt d, J = 8.4, 5.3, 0.9 Hz, 1H), 1.13–1.05 (m, 2H), 0.76–0.68 (m, 2H)。

【1 2 1 6】

中間体 196: 6-クロロ-8-シクロプロピルピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン。

【1217】

【化435】



【1218】

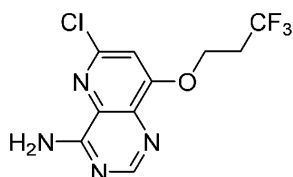
窒素下のバイアル中で、3-アミノ-6-クロロ-4-シクロプロピルピコリーノニトリル (0.05 g、0.25 mmol) を THF (2.53 mL) に溶解した。この溶液に、三塩基性リン酸カリウム (0.32 g、1.52 mmol) 及びホルムイミダミドアセテート (0.08 g、0.76 mmol) を加えた。得られた混合物を密封し、80℃で3時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣に H₂O (5 mL) を加え、得られた混合物を 80℃で30分間攪拌した後、熱を取り除き、室温で更に20分間攪拌した。得られた固体を濾過し、H₂O (20 mL) で洗浄した。沈殿物を真空下で乾燥して、6-クロロ-8-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (42 mg、75%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₁₀H₉ClN₄ の質量計算値、220.1; m/z 実測値、221.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.22 (d, J=0.5 Hz, 1H), 2.91 (tt, J=8.7, 5.2 Hz, 1H), 1.36-1.23 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 2H)。

【1219】

中間体 197: 6-クロロ-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。

【1220】

【化436】



【1221】

フラスコに、実施例 303 のステップ A からの 6-クロロ-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (29.5 mg、0.15 mmol)、3-ブromo-1,1,1-トリフルオロプロパン (39.8 mg、0.23 mmol)、Cs₂CO₃ (147 mg、0.45 mmol)、及び CH₃CN (1 mL) を入れた。混合物を 120℃で加熱した。2時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (0~5% 勾配、MeOH/DCM) で精製して、6-クロロ-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (16 mg、36%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₁₀H₈CF₃N₃O の質量計算値、292.0; m/z 実測値、293.1 [M+H]⁺。

【1222】

中間体 198。6-クロロ-8-シクロブチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。

【1223】

10

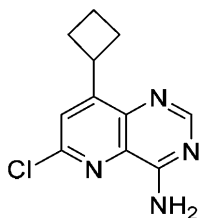
20

30

40

50

【化 4 3 7】



【1 2 2 4】

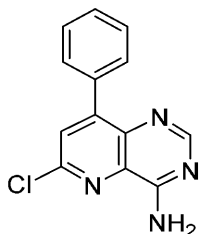
フラスコに6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (1.40 g、7.75 mmol)、1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イルシクロブタンカルボキシレート (2.852 g、11.63 mmol)、及びDMSO (25 mL)を加えた。混合物をArで5分間スパージした後、[4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -2, 2'-ビピリジン-N1, N1'] ビス [3, 5-ジフルオロ-2- [5 (トリフルオロメチル) -2-ピリジニル-N] フェニル-C] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (435 mg、0.39 mmol) で処理した。混合物をArで更に5分間スパージし、TFA (2.30 mL、31.0 mmol) で処理した。得られた混合物を、青色LED (405 nm) の照射によって25℃で16時間攪拌した。次いで、混合物をH₂O (100 mL) に注ぎ、室温で0.5時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液ケーキをH₂O (50 mL) で洗浄した。濾液を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、pH = 7~8とした。得られた沈殿物を濾過により回収し、分取逆相HPLC (Welch Xtimate C18 100×40 mm、3 µmカラム (溶離液: 8%~30% (v/v) CH₃CN及び0.075% TFAを有するH₂O)) により精製して、6-クロロ-8-シクロブチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (130 mg、4.8%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92-8.57 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.23-4.04 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 1H)。

【1 2 2 5】

中間体199: トリフルオロ酢酸塩としての6-クロロ-8-フェニルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。

【1 2 2 6】

【化 4 3 8】



【1 2 2 7】

窒素下のバイアル中で、8-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (0.04 g、0.11 mmol) を脱気したTHF (3.08 mL) とH₂O (0.15 mL) に溶解した。得られた混合物を更に窒素下でスパージした。この溶液に、炭酸セシウム (0.150 g、0.031 mmol)、フェニルチルフルオロボレートカリウム (0.04 g、0.23 mmol)、酢酸パラジウム (II) (3.00 mg、0.02 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (8.00 mg、0.03 mmol) を加えた。得られた混合物を密封し、80℃で40時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) などの珪藻土で濾過し、アセトンで洗浄し、蒸発させて乾燥した。得られた残渣を、分取逆相HPLC (Welch Xtimate C18

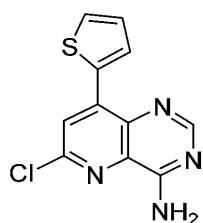
10 μm , 250 $\times$ 50 mm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 60%, 20 分、100% 5 分。検出、UV $\lambda = 220 \sim 254 \text{ nm}$ の UV) により精製して、6-クロロ-8-(チオフェン-2-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-アミンのトリフルオロ酢酸塩 (50 mg、82%) を淡いオレンジ色の固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4$ の質量計算値、256.1; m/z 実測値、257.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67–7.61 (m, 5H)。

【1228】

中間体 200: トリフルオロ酢酸塩としての 6-クロロ-8-(チオフェン-2-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-アミン。

【1229】

【化439】



【1230】

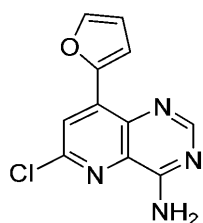
6-クロロ-8-(チオフェン-2-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-アミンは、チオフェン-2-ボロン酸を使用して、中間体 199 に記載の類似の条件で調製し、分取逆相 HPLC (Welch Xtimate C18 250 $\times$ 50 mm, 10 μm ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 60%, 20 分、100% 5 分。検出、 $\lambda = 220 \sim 254 \text{ nm}$ の UV) により精製して、6-クロロ-8-(チオフェン-2-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-アミンのトリフルオロ酢酸塩 (30 mg、69%) を白色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{S}$ の質量計算値、262.0; m/z 実測値、263.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.25–8.21 (m, 1H), 8.10–8.07 (m, 1H), 7.86–7.81 (m, 1H), 7.26 (ddd, $J = 4.8, 3.8, 0.8 \text{ Hz}$, 1H)。

【1231】

中間体 201: 6-クロロ-8-(フラン-2-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-アミンをトリフルオロ酢酸塩。

【1232】

【化440】



【1233】

6-クロロ-8-(フラン-2-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-アミンを、フラン-2-ボロン酸を使用して、中間体 199 に記載の類似の条件で調製し、分取 HPLC (Welch Xtimate C18 250 $\times$ 50 mm, 10 μm ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 60%, 20 分、100% 5 分。検出、 $\lambda = 220 \sim 254 \text{ nm}$ の UV) により、6-クロロ-8-(フラン-2-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-アミンをトリフルオロ酢酸塩 (18 mg、43%)

10

20

30

40

50

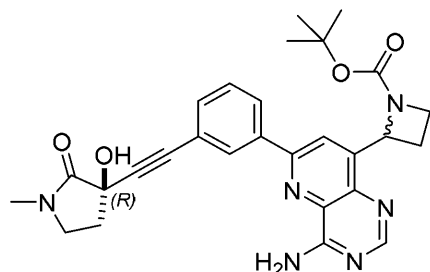
を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{11}H_7ClN_4O$ の質量計算値 246.0 ; m/z 実測値 247.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.22–8.18 (m, 1H), 7.94–7.91 (m, 1H), 7.90–7.87 (m, 1H), 6.76 (dt, $J=3.6, 1.9$ Hz, 1H)。

【1234】

中間体 202 : tert-ブチル 2-(4-アミノ-6-(3-((R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-8-イル-2-d) アゼチジン-1-カルボキシレート。

【1235】

【化441】



【1236】

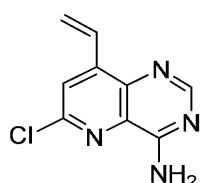
表題化合物を、1-(tert-ブチル)2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)アゼチジン-1,2-ジカルボキシレートを利用して、実施例 308 に記載の類似の条件で調製して、tert-ブチル 2-(4-アミノ-6-(3-((R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-8-イル-2-d) アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固体としての混合ジアステレオマー (115 mg, 22%) として得た。MS (ESI) : $C_{28}H_{30}N_6O_4$ の質量計算値、515.2 ; m/z 実測値、516.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.62 (dt, $J=7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.91–5.83 (m, 1H), 4.18 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.14–4.06 (m, 1H), 3.50 (dd, $J=7.4, 5.6$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 2.93–2.90 (m, 1H), 2.61 (dt, $J=13.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.35 (dt, $J=13.0, 7.3$ Hz, 1H), 2.25 (ddt, $J=11.5, 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 1.50–1.36 (m, 9H)。

【1237】

中間体 203 : 6-クロロ-8-ビニルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。

【1238】

【化442】



【1239】

表題化合物を、ビニルトリフルオロホウ酸カリウムを使用して、中間体 199 に記載の類似の条件で調製して、6-クロロ-8-ビニルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (24 mg, 60%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_9H_7ClN_4$ の質量計算値、206.0 ; m/z 実測値、207.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500

10

20

30

40

50

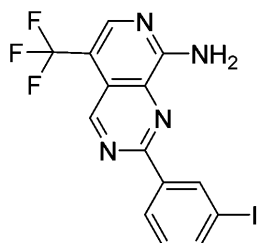
MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=17.8, 11.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J=17.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J=11.2 Hz, 1H)。

【1240】

中間体204: 2-(3-ヨードフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン。

【1241】

【化443】



10

【1242】

ステップA: 2-メトキシ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン。0℃に冷却した2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(2.00g、8.23mmol)及びMeOH(20mL)の溶液に、メトキシドナトリウム(2.24g、13.2mmol、MeOH溶液中32%)を加えた(氷/水)。得られた混合物を0℃~5℃で10分間攪拌した後、氷上に注ぎ、酢酸エチル(35mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(15mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥した後、濾過し、濃縮乾固して、2-メトキシ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(1.9g、97%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.71-8.68(m, 1H), 8.54-8.51(m, 1H), 4.21(s, 3H)。

20

【1243】

ステップB: 2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン。フラスコに2-メトキシ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(3.8g、17mmol)、MeOH(30mL)、及び湿潤Pd/C(400mg、0.19mmol、5重量%)を加えた。得られた混合物をH₂雰囲気下(15psi、バルーン)で室温で攪拌した。1時間後、混合物をCelite(登録商標)のパッドで濾過し、濾液を濃縮乾固して、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(3.0g、91%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.70(s, 1H), 7.06(d, J=2.0 Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 3.93(s, 3H)。

30

【1244】

ステップC: tert-ブチル(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバメート。ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム(32.0mL、THF中1M、32.0mmol)を、0℃に冷却した2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(3.00g、15.6mmol)及び無水THF(40mL)の溶液に、窒素雰囲気下で滴下して加えた(氷/水)。得られた混合物を室温で20分間攪拌した後、(Boc)₂O(3.75g、17.2mmol)と無水THF(10mL)の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液(100mL)を加え、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和NH₄Cl水溶液(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(15:1、石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、tert-ブチル(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバメート(3.9g、85%)を黄色の

40

50

油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【1245】

ステップD: tert-ブチル (4-ホルミル-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバメート。tert-ブチル (2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (3.8 g、13 mmol)、TMEDA (4.3 mL、29 mmol)、及び無水THF (35 mL)を含む窒素雰囲気下のフラスコに、n-BuLi (11 mL、29 mmol、THF中2.5 M)を滴下して加えた。得られた混合物を -10°C で2時間攪拌した後、 -78°C に冷却してから、DMF (2.85 g、39.0 mmol)及び無水THF (5 mL)の溶液を滴下して処理した。得られた混合物を -78°C で3時間攪拌した後、室温にゆっくり温めながら14時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL)に注いだ。混合物を酢酸エチル (45 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL $\times$ 2)、ブライン (50 mL)で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (15:1~8:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、石油エーテル (5 mL)及びMTBE (5 mL)で粉碎した不純物を得た。得られた固体を濾過して回収し、フィルターケーキを石油エーテルとMTBE (1:1、5 mL)の溶液で洗浄して、tert-ブチル (4-ホルミル-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (2.0 g、48%)を黄色固体として得た。LC-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ の質量計算値、320.10; m/z 実測値、321.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07-10.00 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【1246】

ステップE: 3-アミノ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)イソニコチンアルデヒド。 0°C に冷却したtert-ブチル (4-ホルミル-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (1.00 g、3.12 mmol)及び無水ジクロロメタン (15 mL)の溶液に、TFA (2.00 mL、27.4 mmol)及び無水DCM (5 mL)の溶液をゆっくり加えた。得られた混合物を 0°C で30分間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 水溶液で $\text{pH}=7$ に中和し、DCM (35 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (15 mL)、ブライン (15 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (15:1、石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、3-アミノ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)イソニコチンアルデヒド (600 mg、87%)を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ の質量計算値、220.05; m/z 実測値、220.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1247】

ステップF: 2-(3-ヨードフェニル)-8-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリド [3, 4-d]ピリミジン。3-アミノ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)イソニコチンアルデヒド (600 mg、2.72 mmol)、3-ヨードベンジルアミン (1.91 g、8.18 mmol)、4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル (117 mg、0.68 mmol)、及びo-キシレン (10 mL)をフラスコに加えた。得られた混合物を O_2 雰囲気下 (15 psi)で 120°C で15時間加熱した後、室温に冷却した。得られた懸濁液をCelite (登録商標)のパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (15:1、石油エーテル: 酢酸エチル)で精製して、2-(3-ヨードフェニル)-8-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリド [3, 4-d]ピリミジン (720 mg、61%)を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78-9.72 (m, 1H), 8.84-8.79 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52

(d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.46–7.40 (m, 1H), 4.23 (s, 3H)。

【1248】

ステップG：8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン。フラスコに2-(3-ヨードフェニル)-8-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン(1.00g、2.32mmol)及び POCl_3 (15.0mL、163mmol)を加えた。混合物を115℃で加熱した。5時間後、混合物を室温に冷却し、 H_2O (100mL)に注ぎ、固体 K_2CO_3 でpHを7~8に調整した。混合物を酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和 NaHCO_3 水溶液(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(1:0~15:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、不純な8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン(520mg)を白色固体として得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。LC-MS(ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{IN}_3$ の質量計算値、434.92; m/z 実測値、436.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1249】

ステップH：2-(3-ヨードフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン。フラスコに、8-クロロ-2-(3-ヨードフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン(420mg、0.423mmol、純度43.9%)、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10mL、純度25%)、及び1,4-ジオキサン(10mL)を加えた。混合物を120℃で加熱した。10時間後、混合物を室温に冷却した。この手順を繰り返し、合わせた混合物を H_2O (10mL)に注ぎ、酢酸エチル(30mL)で抽出した。水層を酢酸エチル(15mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣を石油エーテルと酢酸エチル(3:1、10mL)の溶液で粉碎した。得られた固体を濾過して分離し、濾過ケーキを石油エーテル:酢酸エチル(3:1、5mL)溶液で洗浄し、減圧下で乾燥して、2-(3-ヨードフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン(240mg、99%)を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.57–9.47 (m, 1H), 9.13–9.04 (m, 1H), 8.72 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 7.94 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.42–7.33 (m, 1H)。

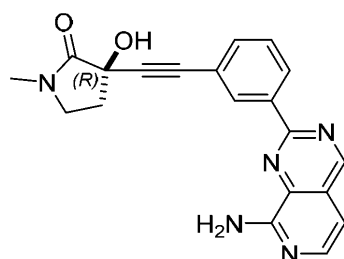
【実施例】

【1250】

実施例1：(R)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1251】

【化444】



【1252】

窒素下の500mLの丸底フラスコに、攪拌棒を用いて、2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン(15g、43mmol)、Pd(PPh

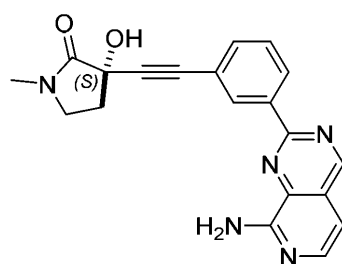
3) 2Cl_2 (3.0 g、4.3 mmol)、CuI (0.9 g、4.3 mmol)、DIEPEA (11 g、85 mmol)、(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (14 g、99 mmol)、及びTHF (300 mL)を加えた。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した後、20℃に冷却した。生成物を濾過により分離し、次いでFCCによって精製して、(R)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (9.0 g、58%) 淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ の質量計算値、359.14 ; m/z 実測値、360.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.70-8.67 (m, 1H), 8.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.04 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H)。

【1253】

実施例2 : (S)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1254】

【化445】



【1255】

表題化合物を、2-(3-ヨードフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン及び(S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを使用して、実施例1に記載の類似の条件で調製して、(S)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを得た。MS (ESI) : $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ の質量計算値、359.14 ; m/z 実測値、360.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.70-8.67 (m, 1H), 8.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.04 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H)。

【1256】

実施例3 : (R)-3-[2-[3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1257】

10

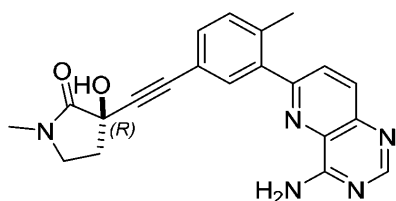
20

30

40

50

【化 4 4 6】



【1 2 5 8】

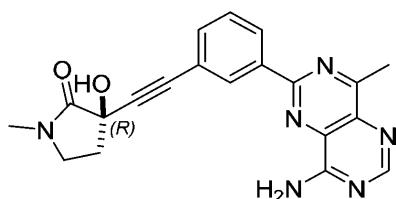
20 mL のマイクロ波バイアルに 6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (75.0 mg、0.42 mmol) (R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((4-メチル-3-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン (148 mg、0.42 mmol)、 K_3PO_4 (264 mg、1.24 mmol)、1, 4-ジオキサン (5 mL)、及び H_2O (1 mL) を加えた。得られた混合物をアルゴンで 5 分間スパージし、次いで、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ($PdCl_2(dtbpf)$) (27.0 mg、0.04 mmol) で処理した。混合物を更に 5 分間アルゴンでスパージし、得られた混合物を 85 °C で 1 時間マイクロ波照射した後、室温に冷却した。混合物を水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (30 mL × 3)。合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。得られた残渣を FCC (DCM: MeOH 勾配 = 50:1 ~ 10:1) 及び分取 SFC (DAICEL CHIRALCEL OD10 μm , 250 mm × 30 mm、溶離液: 0.1% NH_3 を含む EtOH 及び H_2O 中の 45% ~ 45% (v/v) 超臨界 CO_2 によって順次精製した。検出、 $\lambda = 220 \sim 254$ nm での UV) を用いて、(R)-3-((3-((4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (23.6 mg、15%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{19}N_5O_2$ の質量計算値、373.15; m/z 実測値、373.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)。

【1 2 5 9】

実施例 4: (R)-3-((3-((8-アミノ-4-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1 2 6 0】

【化 4 4 7】



【1 2 6 1】

窒素下での 20 mL のマイクロ波バイアルで、6-クロロ-8-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-4-アミン (0.30 g、1.53 mmol)、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン (0.65 g、1

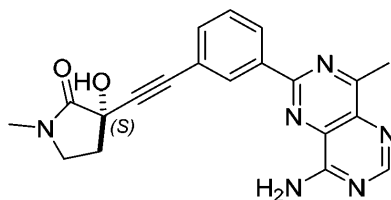
・ 92 mmol)、メシレート [(ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (cataCXium (登録商標) APdG3) (0.17 g、0.23 mmol)、及び NaHCO₃ (0.52 g、6.14 mmol) を脱気 H₂O (6.14 mL)、脱気 トルエン (10.2 mL)、及び脱気 EtOH (5.11 mL) に懸濁した。得られた混合物を室温で5分間攪拌し、次いで、120℃で30分間マイクロ波反応器内で照射した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (25 mL) と水 (25 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した (2×20 mL)。合わせた有機抽出物を、ブライン (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾燥した。得られた残渣を FCC (7分間かけて100%酢酸エチル) ; 10分間かけて0~20% MeOH / DCM、次いで分取 HPLC (Waters Xbridge Prep C18 OBD 5 μm、50×250 mm; 勾配、90:10~0:100の水:25分間かけて CH₃CN、流量:113 mL / 分、検出、λ=220~254 nmでのUV) によって順次精製して、(R)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド [5,4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシー-1-メチルピロリジン-2-オン (266 mg、46%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₀H₁₈N₆O₂ の質量計算値、374.15; m/z 実測値、375.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66-8.60 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H)。

【1262】

実施例5: (S)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド [5,4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシー-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1263】

【化448】



【1264】

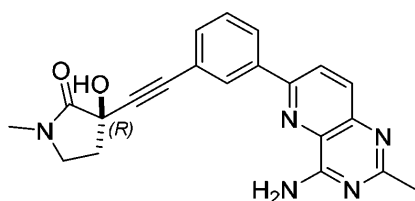
表題化合物 (24 mg、9%) を、6-クロロ-8-メチルピリミド [5,4-d] ピリミジン-4-アミン及び (S)-3-ヒドロキシー-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オンを使用して、実施例4に記載の類似の条件で調製した。MS (ESI): C₂₀H₁₈N₆O₂ の質量計算値、374.15; m/z 実測値、375.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66-8.60 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H)。

【1265】

実施例6: (R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシー-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1266】

【化 4 4 9】



【1 2 6 7】

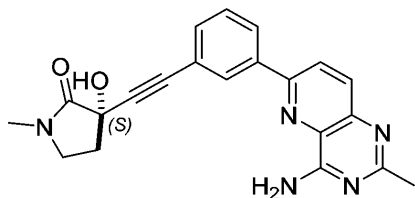
6-クロロ-2-メチルピリドを含有する50mLの丸底フラスコに、[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(460mg、2.36mmol)、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(920mg、2.70mmol)、及びPd(PPh₃)₄(260mg、0.22mmol)に、使用前に窒素と20分間脱気した1, 4-ジオキサン(35mL)及びK₂CO₃(5mL、H₂O中2M)を加えた。得られた混合物を含むフラスコに還流冷却器を取り付け、95℃で加熱する前に窒素で3回排気／パージした。1.75時間後、内容物を室温に冷却し、Celite(登録商標)などの珪藻土のパッドを通して濾過し、パッドをTHF(25mL)及び酢酸エチル(25mL)で洗浄した。濾液をCelite(登録商標)、(5g)などの珪藻土上に濃縮し、FCC(10%MeOH-DCMに増加する100%DCM)によって精製して、黄色の固体を得、これをMeOHから再結晶させ、乾燥させて、(R)-3-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(620mg、70%)をオフホワイトの固体として得た。MS(ESI): C₂₁H₁₉N₅O₂の質量計算値、373.15; m/z実測値、374.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400, MHz, CD₃OD) δ 8.37(br s, 1H), 8.31(d, J=8.9Hz, 1H), 8.22-8.30(m, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 7.58-7.44(m, 2H), 3.56-3.41(m, 2H), 2.94(s, 3H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.40-2.27(m, 1H)。

【1 2 6 8】

実施例7: (S)-3-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1 2 6 9】

【化 4 5 0】



【1 2 7 0】

表題化合物(88mg、85%)を、(S)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オンを使用して、実施例6に記載の類似の条件を使用して調製した。MS(ESI): C₂₁H₁₉N₅O₂の質量計算値、373.15; m/z実測値、374.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.37(br s, 1H), 8.31(d, J=8.9Hz, 1H), 8.22-8.30(m, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 7.58-7.44(m, 2H), 3.56-3.41(m, 2H), 2.94(s, 3H), 2.64-2.58(m

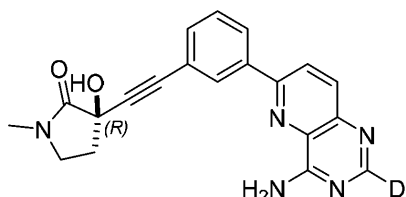
, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.40–2.27 (m, 1 H)。

【1271】

実施例8：(R)–3–((3–(4–アミノピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル–2–d)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン。

【1272】

【化451】



10

【1273】

6–クロロピリド[3, 2–d]ピリミジン–2–d–4–アミン(170 mg、0.94 mmol)、(R)–3–ヒドロキシ–1–メチル–3–((3–(4, 4, 5, 5–テトラメチル–1, 3, 2–ジオキサボロラン–2–イル)フェニル)エチニル)ピロリジン–2–オン(372 mg、1.09 mmol)及びPd(PPh₃)₄(104 mg、0.09 mmol)を含有する20 mLバイアルに、使用前に、アルゴンと一緒に25分間脱気した1, 4–ジオキサン(12 mL)及びK₂CO₃(H₂O中2 mL、2 M)を加えた。バイアルを密封し、排気し、窒素で3回パージし、90℃で2時間加熱し、内容物を室温に冷却し、Celite(登録商標)などの珪藻土のパッドを通して濾過し、パッドを、酢酸エチル(25 mL)及びTHF(25 mL)で更にすすいだ。濾液をCelite(登録商標)(5 g)などの珪藻土上に濃縮し、FCC(7% MeOH–DCMに増加する100% DCM)によって精製して、黄色固体として最初に得た(311 mg)。得られた材料をCH₃CN(10 mL)に溶解し、加熱して5分間還流し、室温に冷却した。得られた固体を濾過により回収し、Et₂O(20 mL)で洗浄し、乾燥させて、淡黄色の固体として(R)–3–((3–(4–アミノピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル–2–d)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン(170 mg、50%)を得た。MS(ESI)：C₂₀H₁₆DN₅O₂の質量計算値、360.14；m/z実測値、361.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (br s, 1 H), 8.34 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.22–8.26 (m, 1 H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.44–7.58 (m, 2 H), 3.55–3.44 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.58–2.65 (m, 1 H), 2.28–2.38 (m, 1 H)。

20

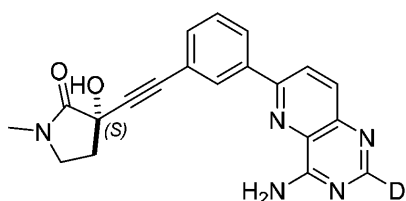
30

【1274】

実施例9：(S)–3–((3–(4–アミノピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル–2–d)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン。

【1275】

【化452】



40

【1276】

表題化合物を、FCCを使用する(S)–3–ヒドロキシ–1–メチル–3–((3–(4, 4, 5, 5–テトラメチル–1, 3, 2–ジオキサボロラン–2–イル)フェニル

50

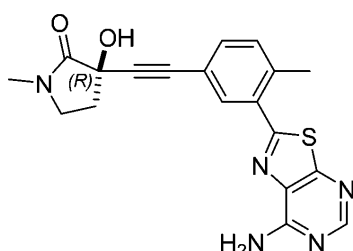
エチニル) ピロリジン-2-オンを使用して、実施例8に記載の類似の条件を使用して調製して、(S)-3-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(9mg、9%)を得た。MS(ESI): $C_{20}H_{16}DN_5O_2$ の質量計算値、360.14; m/z 実測値、361.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.38 (br s, 1H), 8.34 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H), 8.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44-7.58 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H)。

【1277】

実施例10: (R)-3-((3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1278】

【化453】



【1279】

窒素下でオーバーヘッド攪拌器を備えた3L丸底フラスコに、2-(5-ヨード-2-メチルフェニル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-アミン(45.0g、122mmol)、(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(20.4g、147mmol)、CuI(2.32g、12.2mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(17.1g、24.4mmol)、DMF(450mL)及びDIEA(47.3g、366mmol)を加えた。得られた混合物を90℃で2時間加熱し、次いで室温に冷却し、続いてC₃CN(1800mL)で希釈した。懸濁液を濾過し、CH₃CN(90mL)で洗浄した。濾過液を濃縮し、FCC(DCM:MeOH=50:1~20:1で1%TFA)によって精製して、(R)-3-((3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(7.5g、16.2%)を淡黄色の固体として得た。MS(ESI): $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ の質量計算値、379.1; m/z 実測値、380.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H)。

【1280】

実施例11: (S)-3-((3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1281】

10

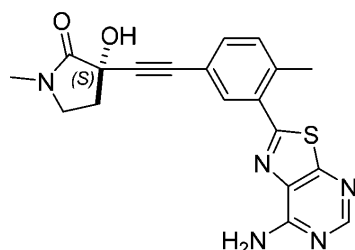
20

30

40

50

【化 4 5 4】



【1 2 8 2】

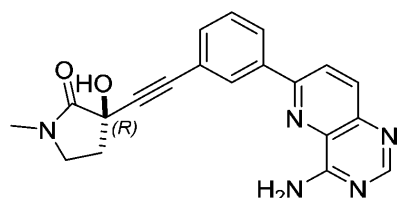
表題化合物 (50 mg、53%) を、2-(5-ヨード-2-メチルフェニル)チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-アミン、(S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを使用して、実施例 10 に記載の類似の条件を使用して調製した。MS (ESI): $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ の質量計算値、379.11; m/z 実測値、380.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.91–7.83 (m, 1H), 7.50–7.45 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.51–3.44 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62–2.54 (m, 1H), 2.36–2.26 (m, 1H)。

【1 2 8 3】

実施例 12: (R)-3-((3-((4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1 2 8 4】

【化 4 5 5】



【1 2 8 5】

6-クロロピリド [3, 2-b] ピリミジン-4-アミン (150 mg、0.83 mmol)、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン (330 mg、0.97 mmol)、及び $Pd(PPh_3)_4$ (95.0 mg、0.82 mmol) を含有する 20 mL バイアルに、1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び K_2CO_3 (H_2O 中 1.4 mL、2 M) を加えた。1, 4-ジオキサンとび水性 K_2CO_3 の混合物を、使用前にアルゴンと一緒に 25 分間脱気した。バイアルを密封し、排気し、窒素で 3 回パージした後、80°C に加熱した。2 時間後、Celite (登録商標) などの珪藻土のパッドを通して内容物を濾過し、これを THF (25 mL) 及び酢酸エチル (25 mL) で洗浄した。濾液を濃縮乾燥させ、得られた残渣を DCM-THF (1:1) に溶解し、Celite (登録商標) (4 g) などの珪藻土上に装填し、FCC (10% MeOH-DCM に増加する 100% DCM) によって精製して、(R)-3-((3-((4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (247 mg、82%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI): $C_{20}H_{17}N_5O_2$ の質量計算値、359.14; m/z 実測値、360.15 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.34 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.22–8.26 (m, 1H), 8.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.58–7.44 (m, 2H), 3.55–3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3

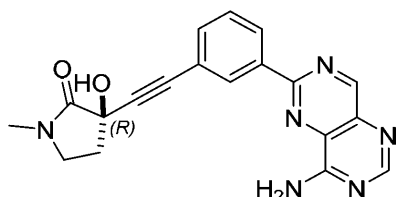
H), 2.58–2.65 (m, 1H), 2.28–2.38 (m, 1H)。

【1286】

実施例13：(R)–3–[2–[3–(4–アミノピリミド[5, 4–d]ピリミジン–6–イル)フェニル]エチニル]–3–ヒドロキシ–1–メチル–ピロリジン–2–オン。

【1287】

【化456】



10

【1288】

ステップA：(R)–3–((3–(8–((2, 4–ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[5, 4–d]ピリミジン–2–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン。10 mLのマイクロ波バイアルに、6–(3–ブロモフェニル)–N–(2, 4–ジメトキシベンジル)ピリミド[5, 4–d]ピリミジン–4–アミン、(300 mg、0.66 mmol)、(R)–3–エチニル–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン(102 mg、0.77 mmol)、TEA(2 mL)、及びDMF(2 mL)を加えた。得られた混合物をアルゴンで5分間スパージし、次いでジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)(85.0 mg、0.07 mmol)(PdCl₂[P(cy)₃]₂)及びCuI(25 mg、0.13 mmol)で処理した。得られた混合物をアルゴンで5分間スパージし、次いでマイクロ波を100℃で1時間照射した。得られた混合物を室温に冷却し、更に(R)–3–エチニル–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン(51.0 mg、0.37 mmol)、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)(42.0 mg、0.03 mmol)、及びCuI(12 mg、0.06 mmol)を加えた。得られた混合物をアルゴンで5分間スパージし、次いでマイクロ波を100℃で1時間照射した。得られた混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドを酢酸エチル(10 mL)で洗浄した。濾液を水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。得られた残渣をFCC(石油エーテル：酢酸エチル=1：0～0：1)で精製し、(R)–3–((3–(8–((2, 4–ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[5, 4–d]ピリミジン–2–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン(130 mg, 34%)を黄色固体として得た。MS(ESI)：C₂₈H₂₆N₆O₄の質量計算値、510.20；m/z実測値、511.2[M+H]⁺。

20

30

【1289】

ステップB：(R)–3–[2–[3–(4–アミノピリミド[5, 4–d]ピリミジン–6–イル)フェニル]エチニル]–3–ヒドロキシ–1–メチル–ピロリジン–2–オン。10 mLの丸底フラスコに、硝酸セリウムアンモニウム(344 mg、0.63 mmol)、(R)–3–((3–(8–((2, 4–ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[5, 4–d]ピリミジン–2–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン(80.0 mg、0.16 mmol)、CH₃CN(1 mL)、及びH₂O(1 mL)を加えた。得られた混合物を室温で10分間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液(1 mL)で希釈し、酢酸エチル：メタノール(10：1、10 mL×5)で抽出した。合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。得られた残渣を、分取HPLC(Xtime C18 5 μm、150 mm×25 mm、溶離液：0.225% HCOOHを含む13%～43%(v/v) CH₃C

40

50

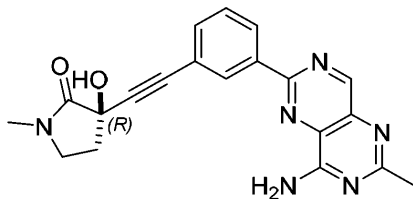
N及びH₂O、により精製した。検出、 $\lambda = 220 \sim 254 \text{ nm}$ でのUV)により、(R)-3-[2-[3-(4-アミノピリミド[5, 4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを灰色の固体として得た(16.6mg、25%)。MS(ESI): C₁₉H₁₆N₆O₂の質量計算値、360.1; m/z実測値、361.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.40 (s, 1H), 8.68-8.63 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.26-8.09 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 6.16 (br. s, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H)。

【1290】

実施例14: (R)-3-((3-(8-アミノ-6-メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1291】

【化457】



【1292】

ステップA: (R)-3-((3-(8-((2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ)-6-メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。20mLのマイクロ波バイアルに、6-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-4-アミン、(中間体25、200mg、0.578mmol)、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(217mg、0.64mmol)、K₃PO₄(368mg、1.73mmol)、1, 4-ジオキサン(5mL)、及びH₂O(1mL)を加えた。得られた混合物を窒素で5分間スパージし、次いで[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(41.0mg、0.06mmol)で処理した。混合物を窒素で更に5分間スパージし、次いで得られた混合物を90℃で1時間マイクロ波照射にかけた。得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固させ、FCC(石油エーテル:酢酸エチル=1:0~0:1)を得るために(R)-3-((3-(8-((2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ)-6-メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(120mg)を褐色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。MS(ESI): C₂₉H₂₈N₆O₄の質量計算値、524.22; m/z実測値、525.2 [M+H]⁺。

【1293】

ステップB: (R)-3-((3-(8-アミノ-6-メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。50mL丸底フラスコに、(R)-3-((3-(8-((2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ)-6-メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(110mg、0.21mmol)、DCM(10mL)、H₂O(2mL)、及び2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノ(DDQ)(57mg、0.25mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液(50mL

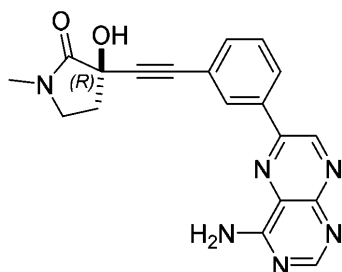
に注ぎ、DCMで抽出した(50 mL×3)。合わせた有機抽出物を、H₂O(30 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を逐次FCC(石油エーテル：酢酸エチル=1：0～0：1、次いで、DCM：MeOH=1：0～10：1)で精製し、分取HPLC(Boston Prime C18, 150 mm×30 mm×5 μmカラム(溶離液：0.04% NH₃+10 mM NH₄HCO₃を含む20%～50%(v/v) CH₃CN及びH₂O))で更に精製した。検出、λ=220～254 nmでのUV)により、(R)-3-((3-(8-アミノ-6-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(31.5 mg、40%)を白色固体として得た。MS(ESI)：C₂₀H₁₈N₆O₂の質量計算値、374.15；m/z実測値、375.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32(s, 1H), 8.69-8.63(m, 2H), 8.46(br s, 1H), 8.25(br s, 1H), 7.61-7.54(m, 2H), 6.51(s, 1H), 3.39-3.37(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.48-2.45(m, 1H), 2.25-2.16(m, 1H)。

【1294】

実施例15：(R)-3-[2-[3-(4-アミノプテリジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1295】

【化458】



【1296】

ステップA：2-(3-ブロモフェニル)-2-オキソアセトアルデヒド。10 mLの丸底フラスコに、3-ブロモフェナシルプロミド(5.6 g、20 mmol)、DMSO(1.4 mL)及び水(0.7 mL)を加えた。次いで、混合物を50℃で2.5時間加熱し、得られた混合物を水(50 mL)及び酢酸エチル(50 mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル(3×25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濾過し、濃縮乾固して、2-(3-ブロモフェニル)-2-オキソアセトアルデヒドを得た。得られた淡黄色固体の2-(3-ブロモフェニル)-2-オキソアセトアルデヒド(4.2 g、99%)は、更に精製することなく次のステップに使用した。

【1297】

ステップB：2-(3-ブロモフェニル)-2-オキソアセトアルデヒドオキシム。100 mLの丸底フラスコに2-(3-ブロモフェニル)-2-オキソアセトアルデヒド(4.2 g、20 mmol)、THF(40 mL)及びヒドロキシルアミンHCl(1.4 g、20 mmol)を充填した。混合物を窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。得られた混合物を濃縮乾固し、FCC(酢酸エチルの勾配：ヘプタン=0～100%)2-(3-ブロモフェニル)-2-オキソアセトアルデヒドオキシム(2.7 g、60%)により精製した。MS(ESI)：C₈H₆BrNO₂の質量計算値、226.96；m/z実測値、228.0 [M+H]⁺。

【1298】

ステップC：6-(3-ブロモフェニル)プテリジン-4-アミン。密封可能なバイアルにピリミジン-4,5,6-トリアミン(549 mg、4.40 mmol)及びHCl

(エタノール中、8.80 mL、11.0 mmol、1.25 M)を加えた。得られた懸濁液を70℃に予熱した後、EtOH (11 mL)中の2-(3-ブロモフェニル)-2-オキソアセトアルデヒドオキシム (1.00 g、4.40 mmol)の溶液を滴下して加えた。次いで、反応混合物を80℃で2時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、NH₄OH (1 mL、28%水溶液)を攪拌しながら加えた。30分後、水 (50 mL)を加え、得られた固体を濾過して回収した。この固体を水 (25 mL)で洗浄した後、高真空下で乾燥させた。得られた固体を酢酸エチル (15 mL)及びMeOH (2 mL)で粉砕し、真空濾過で回収して、6-(3-ブロモフェニル)プテリジン-4-アミン (516 mg、39%)をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI): C₁₂H₈BrN₅の質量計算値、301.00; m/z実測値、302.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、MSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.79 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52-8.46 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.74 (app ddd, J=8.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1H)。

【1299】

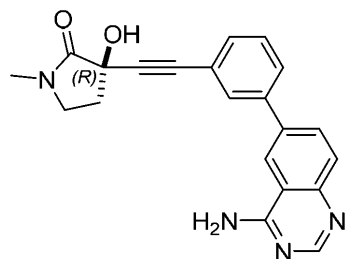
ステップD: (R)-3-[2-[3-(4-アミノプテリジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。10 mLの密封可能なバイアルに、6-(3-ブロモフェニル)プテリジン-4-アミン (71.0 mg、0.24 mmol)、(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (50.0 mg、0.35 mmol)、CuI (4.5 mg、0.024 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (16.5 mg、0.02 mmol)を加えた。容器内を真空にし、アルゴンで3回最充填した。次いで、バイアルに脱気した無水DMF (2 mL)及びDIEA (122 μL、0.71 mmol)を加えた。次いで、容器を90℃の加熱ブロックに1時間置いた。得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣をFCC (DCM中のMeOH 0~10%勾配)で精製して固体を得、これをMeCN (5 mL)で粉砕して、(R)-3-[2-[3-(4-アミノプテリジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (31 mg、36%)を得た。MS (ESI): C₁₉H₁₆N₆O₂の質量計算値、360.13; m/z実測値、361.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H)。

【1300】

実施例16: (R)-3-[2-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1301】

【化459】



【1302】

20 mLのマイクロ波バイアルに、6-ブロモキナゾリン-4-アミン (150 mg、0.67 mmol)、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)

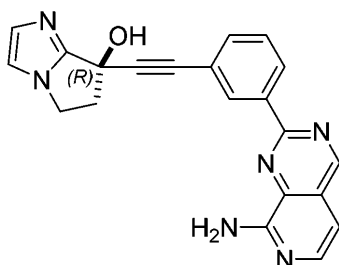
ピロリジン-2-オン (297 mg、0.87 mmol)、 Na_2CO_3 (H_2O 中 1.3 mL、2 M)、及び THF (6.7 mL) を加えた。得られた反応混合物を 10 分間窒素でパージし、1, 1'-ビス [ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (8 mg、0.013 mmol) を加えた。次いで、バイアルを密封し、50℃に加熱した。16 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、濃縮し、分取 HPLC (XBridge OBD C18 5 μm 、50×100 mm カラム、 H_2O 中 ACN/20 mM NH_4OH の 0~95% の勾配を 16 分かけて使用。検出、 $\lambda=220\sim254\text{ nm}$ での UV) により精製して、(R)-3-[2-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (92 mg、38%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ の質量計算値、358.1; m/z 実測値、359.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 6.22 (s, 2H), 3.46-3.32 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 2H)。

【1303】

実施例 17: (R)-7-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル]-5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール。

【1304】

【化 460】



【1305】

THF 中の 2-(3-ヨードフェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン及び (R)-7-エチニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オールを使用して、実施例 1 に記載の類似の条件で表題化合物 (51 mg、48%) を調製した。MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$ の質量計算値、368.4; m/z 実測値、369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.84 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.76-6.66 (m, 1H), 6.34 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 6.27 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.54-3.22 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.24-1.94 (m, 1H)。

【1306】

実施例 18: (R)-4-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル]-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1307】

10

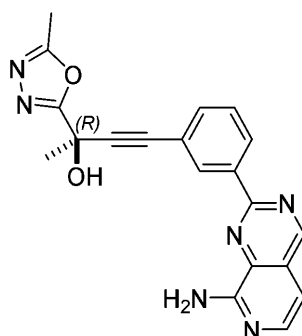
20

30

40

50

【化 4 6 1】



10

【1308】

2-((3-ヨードフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン及び(R)-2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール)を使用して、実施例1に記載の類似の条件で表題化合物(46mg、36%)を調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{16}N_6O_2$ の質量計算値、372.4; m/z 実測値、373.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (9.31 (s, 1H), 8.61–8.57 (m, 1H), 8.56–8.50 (m, 1H), 8.10 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.61–7.54 (m, 1H), 7.52–7.43 (m, 1H), 7.00 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

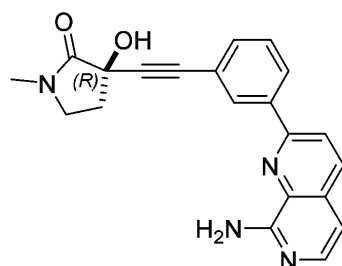
20

【1309】

実施例19: (R)-3-[[2-[[3-((8-アミノ-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン]

【1310】

【化 4 6 2】



30

【1311】

THF中の2-((3-ヨードフェニル)-1,7-ナフチリジン-8-アミン及び(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オールを使用して、実施例1に記載の類似の条件で表題化合物を調製した。得られた化合物は、分取HPLC(XBridge Prep C18 5 μ m, H_2O 中のMeCN/20mM NH_4OH の0~100%の勾配を35分かけて使用する50 $\times$ 250mmカラム。検出、 $\lambda=220\sim254$ nmでのUV)により精製して、(R)-3-[[2-[[3-((8-アミノ-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン]を無色透明の固体として得た(19mg、42%)。MS(ESI): $C_{21}H_{18}N_4O_2$ の質量計算値、358.4; m/z 実測値、359.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.46–8.41 (m, 1H), 8.40–8.37 (m, 1H), 8.33 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.60–7.50 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.95 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.43–3.35 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49–2.45 (m, 1H), 2.26–2.15 (m, 1H)。

40

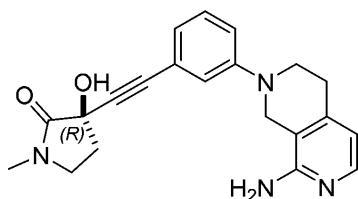
50

【1312】

実施例20：(R)-3-((3-(8-アミノ-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-2(1H)-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1313】

【化463】



10

【1314】

10 mLのマイクロ波バイアルに、7-(3-ヨードフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-1-アミン(260 mg、0.74 mmol)、(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(90.0 mg、0.65 mmol)、Et₃N(4 mL)、及びDMF(4 mL)を加えた。混合物をアルゴンで5分間パージした後、Pd(PPh₃)₂Cl₂(54.0 mg、0.08 mmol)及びCuI(27 mg、0.14 mmol)で処理した。混合物を更に5分間アルゴンでパージし、次いで70℃で2時間マイクロ波を照射した。得られた混合物を室温に冷却し、LiCl水溶液(20 mL、4%水溶液)に注ぎ、酢酸エチル(20 mL×4)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を分取HPLC(Boston Green ODS 5 μm、150×30 mmカラム、溶離液：25%~55%(v/v) CH₃CN及びH₂O(0.04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃))で精製した。検出、λ=220~254 nmでのUV)により、(R)-3-((3-(8-アミノ-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-2(1H)-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(67.2 mg、25%)を黄色の固体として得た。MS(ESI)：C₂₁H₂₂N₄O₂の質量計算値、362.17；m/z実測値、363.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90-7.59(m, 1H), 7.28-7.20(m, 1H), 7.18-7.07(m, 2H), 6.81(d, J=7.3 Hz, 1H), 6.47-6.32(m, 2H), 5.91(br s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.48(t, J=5.6 Hz, 2H), 3.39-3.36(m, 1H), 3.34-3.31(m, 1H), 2.84-2.71(m, 5H), 2.46-2.38(m, 1H), 2.23-2.13(m, 1H)。

20

30

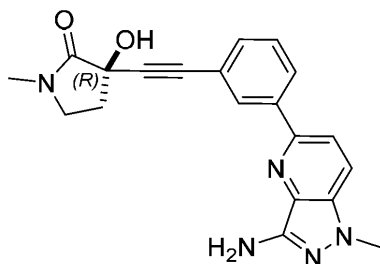
【1315】

実施例21：(R)-3-[2-[3-(3-アミノ-1-メチルピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

40

【1316】

【化464】



50

【1317】

THF中の5-(3-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-アミン及び(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを使用して、実施例1に記載の類似の条件で表題化合物を調製した。得られた化合物を、分取HPLC(XBridge Prep C18 5 μ m、H₂O中のACN/20mM NH₄OHの0~100%の勾配を35分かけて使用する50 $\times$ 250mmカラム。検出、 λ =220~254nmでのUV)により精製して、(R)-3-[2-[3-(3-アミノ-1-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オンを無色の固体として得た(36mg、36%)。MS(ESI):C₂₀H₁₉N₅O₂の質量計算値、361.4;m/z実測値、362.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.24-8.20(m, 1H), 8.16-8.09(m, 1H), 7.97-7.86(m, 2H), 7.53-7.47(m, 1H), 7.45-7.36(m, 1H), 6.48(s, 1H), 5.57(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.40-3.35(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.49-2.41(m, 1H), 2.25-2.12(m, 1H)。

10

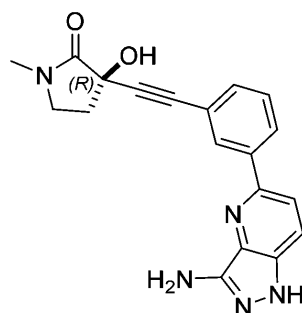
【1318】

実施例22:(R)-3-[2-[3-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

20

【1319】

【化465】



30

【1320】

THF中の5-(3-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-アミン及び(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを用いて、実施例1に記載の類似の条件を使用して表題化合物を調製した。得られた化合物を、分取HPLC(XBridge Prep C18 5 μ m、50 $\times$ 250mmカラムを用いて、H₂O中ACN/20mM NH₄OHの0~100%の勾配を35分かけて行った)で精製した。検出、 λ =220~254nmでのUV)により、(R)-3-[2-[3-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン(39mg、38%)を無色の固体として得た。MS(ESI):C₁₉H₁₇N₅O₂の質量計算値、347.4;m/z実測値、348.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.73(s, 1H), 8.26-8.15(m, 1H), 8.16-8.04(m, 1H), 7.89(d, J=8.9Hz, 1H), 7.79(d, J=8.8Hz, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.46-7.39(m, 1H), 6.49(s, 1H), 5.47(s, 2H), 3.41-3.35(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.49-2.37(m, 1H), 2.26-2.11(m, 1H)。

40

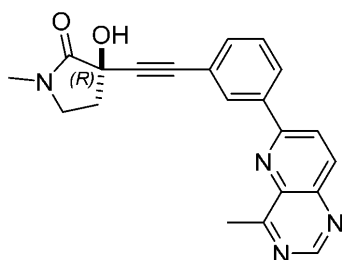
【1321】

実施例23:(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

50

【1322】

【化466】



10

【1323】

20 mLのマイクロ波バイアルに、6-クロロ-4-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン (100 mg、0.56 mmol)、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン (190 mg、0.56 mmol)、 K_3PO_4 (350 mg、0.17 mmol)、1, 4-ジオキサン (8 mL)、及び H_2O (2 mL) を加えた。得られた混合物をアルゴンで5分間スパージし、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (50 mg、0.08 mmol) で処理し、次いでアルゴンで5分間スパージした。得られた混合物に100°Cで1時間マイクロ波を照射した後、室温に冷却した。得られた懸濁液を Celite (登録商標) などの珪藻土パッドに通して濾過し、パッドを酢酸エチル (10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、残渣を FCC (石油エーテル：酢酸エチル=1:0~0:1、次いでジクロロメタン：メタノール=1:0~5:1)、分取 HPLC [(YMC-Triart Prep C18 10 μm 、250 mm $\times$ 50 mm、溶離液：0.04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3 を有する 28%~58% (v/v) CH_3CN 及び H_2O 、検出、 $\lambda=220\sim254$ nm での UV)] を用いて、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン (45.5 mg、23%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : $C_{21}H_{18}N_4O_2$ の質量計算値、358.14 ; m/z 実測値、359.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.68 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.39-8.34 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H)。

20

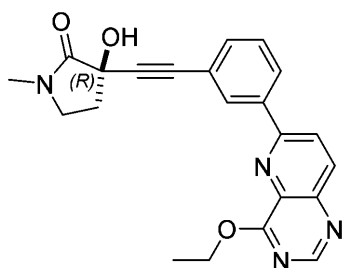
30

【1324】

実施例 24 : (R)-3-((3-(4-エトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1325】

【化467】



40

【1326】

6-クロロ-4-エトキシピリド [3, 2-d] ピリミジンと (R)-3-ヒドロキシ

50

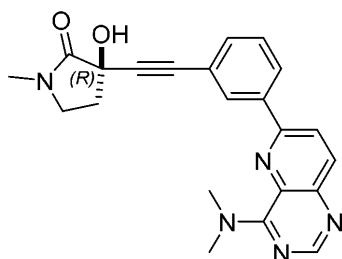
－1－メチル－3－（（3（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェニル）エチニル）ピロリジン－2－オンを使用して、実施例23に記載の類似の条件を使用して表題化合物を調製した。得られた化合物を分取HPLC（Xtimate C18 10 μ m、250mm $\times$ 50mm、溶離液：0.04%NH₃・H₂O+10mM NH₄HCO₃を有する31%～61%（v/v）のCH₃CN及びH₂O）により精製した。検出、 λ =220～254nmでのUVを用いて、（R）－3－（（3－（4－エトキシピリド[3，2-d]ピリミジン－6－イル）フェニル）エチニル）－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン（94.6mg、40%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₂₂H₂₀N₄O₃の質量計算値、388.15；m/z実測値、389.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 8.86（s，1H），8.60（d，J=9.0Hz，1H），8.40（d，J=9.0Hz，1H），8.31－8.25（m，2H），7.64－7.57（m，2H），6.55（s，1H），4.72（q，J=7.0Hz，2H），3.40－3.36（m，2H），2.82（s，3H），2.49－2.45（m，1H），2.27－2.17（m，1H），1.51（t，J=7.0Hz，3H）。

【1327】

実施例25：（R）－3－（（3－（4－（ジメチルアミノ）ピリド[3，2-d]ピリミジン－6－イル）フェニル）エチニル）－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン。

【1328】

【化468】



【1329】

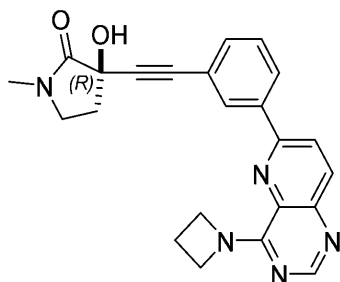
1，4－ジオキサン（11mL）とK₂CO₃（1.3mL、H₂O中2M）を入れた20mLバイアルを窒素で15分間脱気した。得られた溶液に、6－クロロ－N，N－ジメチルピリド[3，2-d]ピリミジン－4－アミン（135mg、0.65mmol）、（R）－3－ヒドロキシ－1－メチル－3－（（3－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェニル）エチニル）ピロリジン－2－オン（161mg、0.47mmol）、Pd（PPh₃）₄（16mg、0.01mmol）を加えた。バイアルを密閉して排気し、窒素で3回パージした後、100℃で加熱した。1.5時間後、内容物を室温に冷却し、Celite（登録商標）などの珪藻土で濾過し、パッドをTHF（25mL）と酢酸エチル（25mL）で洗浄した。濾液を濃縮乾固させ、CHCl₃－MeOHを使用してCelite（登録商標）などの珪藻土のパッドにロードし、FCC（100%DCMを5%2M NH₃－MeOH/DCMに増加）によって精製し、（R）－3－（（3－（4－（ジメチルアミノ）ピリド[3，2-d]ピリミジン－6－イル）フェニル）エチニル）－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン（220mg、87%）を琥珀色の固体として得た。MS（ESI）：C₂₂H₂₁N₅O₂の質量計算値、387.44；m/z実測値、388.10 [M+H]⁺。¹H NMR（500MHz，CD₃OD） δ 8.40（s，1H），8.22（d，J=8.9Hz，1H），8.16－8.11（m，1H），8.12－8.02（m，2H），7.58－7.42（m，2H），3.55－3.85（m，6H），3.51－3.45（m，2H），2.94（s，3H），2.57－2.65（m，1H），2.38－2.26（m，1H）。

【1330】

実施例26：(R)-3-((3-(4-(アゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1331】

【化469】



10

【1332】

4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジンと(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オンを用いて、実施例25に記載の類似の条件を使用して表題化合物を調製して、黄色の固体(220 mg、90%)を得た。MS(ESI): $C_{23}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、399.45; m/z 実測値、400.05 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.29(s, 1H), 8.13(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.04(t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.99(dt, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.94(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.56-7.39(m, 2H), 4.88(t, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.33(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.55-3.42(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.58-2.62(m, 1H), 2.56-2.45(m, 2H), 2.30-2.38(m, 1H)。

20

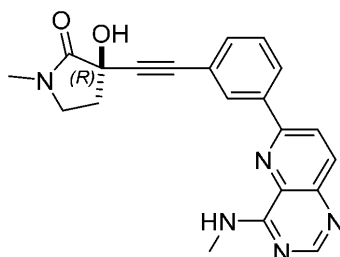
【1333】

実施例27：(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(メチルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

30

【1334】

【化470】



40

【1335】

20 mLのマイクロ波バイアルに、6-クロロ-N-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(100 mg、0.51 mmol)、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(180 mg、0.53 mmol)、 K_3PO_4 (327 mg、1.54 mmol)、1,4-ジオキサン(8 mL)、及び H_2O (2 mL)を加えた。得られた混合物をアルゴンで5分間スパージした後、[1,1'-ビス(ジ-tertブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II

50

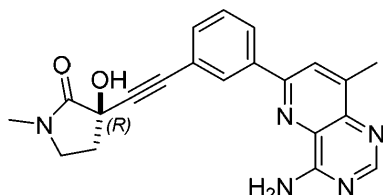
)(33.0mg、0.05mmol)を加えた。得られた混合物を更に5分間アルゴンでスパージし、次いで90℃のマイクロ波を1時間照射してから室温に冷却した。混合物をCelite(登録商標)などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドをMeOH(20mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、FCC(石油エーテル：酢酸エチル=1：0～0：1、次いでジクロロメタン：メタノール=1：0～10：1)及び分取HPLC(Xtimate C18 250mm×50mm×10μm(溶離液：0.04%NH₃・H₂O及び10mM NH₄HCO₃を有する25%～55%(v/v)CH₃CN及びH₂O)で順次精製した。検出、λ=220～254nmでのUV)により、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(メチルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(76.5mg、40%)を白色固体として得た。MS(ESI)：C₂₁H₁₉N₅O₂の質量計算値、373.2；m/z実測値、374.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73-8.66(m, 1H), 8.52-8.40(m, 4H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 7.62-7.51(m, 2H), 6.51(s, 1H), 3.41-3.39(m, 2H), 3.09(d, J=4.8Hz, 3H), 2.83(s, 3H), 2.50-2.46(m, 1H), 2.27-2.18(m, 1H)。

【1336】

実施例28：(R)-3-((3-(4-アミノ-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1337】

【化471】



【1338】

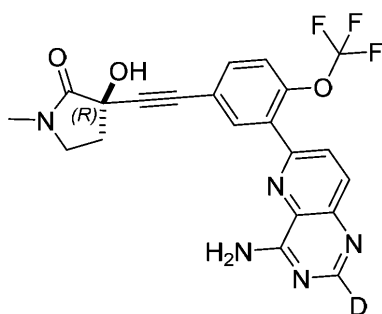
(R)-3-((3-(4-アミノ-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、6-(3-ヨードフェニル)-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン及び(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを利用して、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して調製した。次いで、この化合物を分取HPLC(Phenomenex Luna C18 100×30mm、5μm)によって精製した；勾配、15分かけて95：5～5：95の水0.1%TFA)/CH₃CN(0.1%TFA)；流量、50mL/分；検出、λ=254nmでのUV)により、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロアセテート(19mg、27%)を得た。MS(ESI)：C₂₁H₁₉N₅O₂の質量計算値、373.15；m/z実測値、374.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.64(s, 1H), 8.46(d, J=8.0Hz, 2H), 8.32(d, J=7.7Hz, 1H), 7.60(d, J=7.6Hz, 1H), 7.54(t, J=7.7Hz, 1H), 3.50(t, J=6.4Hz, 2H), 2.95(s, 3H), 2.73(s, 3H), 2.66-2.56(m, 1H), 2.39-2.29(m, 1H)。

【1339】

実施例29：(R)-3-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1340】

【化472】



10

【1341】

(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン及び6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-d-4-アミンを用いて、実施例6に記載の類似の条件を使用して、表題化合物(69 mg、47%)を調製した。MS(ESI): $C_{21}H_{15}DF_3N_5O_3$ の質量計算値444.13、 m/z 実測値445.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.26(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.22(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.17(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.71(dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.56-7.48(m, 1H), 3.52-3.47(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.65-2.57(m, 1H), 2.39-2.29(m, 1H)。

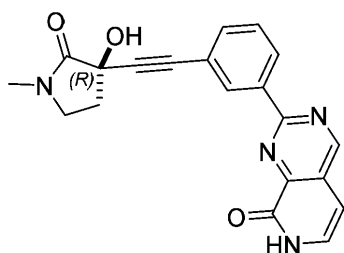
20

【1342】

実施例30: (R)-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン。

【1343】

【化473】



30

【1344】

フラスコに2-(3-ブロモフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8(7H)-オン(中間体29、1.0 g、3.3 mmol)、TEA(10 mL、73 mmol)、ACN(10 mL)、DMF(20 mL)、3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(690 mg、4.96 mmol)、CuI(32 mg、0.17 mmol)、及びPd(PPh₃)₂Cl₂(230 mg、0.33 mmol)を加えた。得られた混合物を窒素で10分間スパージし、80℃に加熱した。4時間後、得られた混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、濃縮乾固した。得られた残渣をFCCで精製し、ラセミの2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オンを得、これをキラルHPLC(Chirapak IC-3、10×0.46 cm、3.0 μ m; 移動相: 85/15ヘキサン(0.1%ジエチルアミン): EtOH)により更に精製して、白色固体として(R)-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エ

40

50

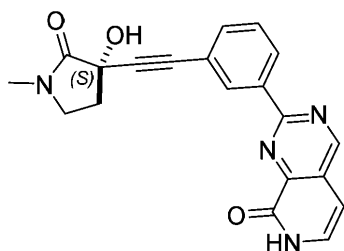
チニル] フェニル] -7H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-オン (209 mg、17.5%) を、及び (S)-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] -7H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-オン (実施例 31、222 mg、19%) を得た。(R)-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] -7H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-オンのデータ: MS (ESI): $C_{20}H_{16}N_4O_3$ の質量計算値、360.1; m/z 実測値、360.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.98 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.58-8.44 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.42 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.38 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.46 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.29-2.15 (m, 1H)。

【1345】

実施例 31: (S)-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] -7H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-オン。

【1346】

【化 474】



【1347】

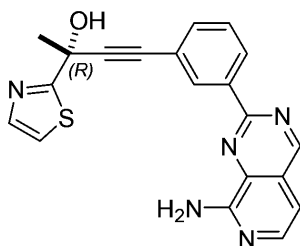
実施例 30 に記載したように、表題化合物 (222 mg、19%) を第 2 溶出の (S)-エナンチオマーとして調製した。MS (ESI): $C_{20}H_{16}N_4O_3$ の質量計算値、360.1; m/z 実測値、361.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.96 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.57-8.44 (m, 2H), 7.60 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.54-3.34 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.46 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.29-2.15 (m, 1H)。

【1348】

実施例 32: (R)-4-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] -2-チアゾール-2-イル-ブター-3-イン-2-オール。

【1349】

【化 475】



【1350】

密封可能なバイアルにおいて、添加した中間体 28: [2-(3-ブロモフェニル)ピ

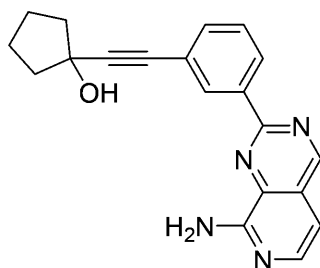
リド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン (80 mg、0.26 mmol)、中間体 30: [(R)-2-チアゾール-2-イルブタ-3-イン-2-オール (62 mg、0.39 mmol)] CuI (5 mg、0.026 mmol)、及び PdCl₂(PPh₃)₂ (9 mg、0.013 mmol) を加えた。次いで、バイアルに脱気した無水 DMF (1.6 mL) を加えた後、TEA (80 μL、5.7 mmol) を加えた。バイアルを密閉し、80℃で16時間加熱した後、室温に冷却し、DCM (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。有機層を分離し、濃縮乾固させた。得られた残渣を FCC (ヘキサン中酢酸エチル: 10% MeOH の勾配 0~80%)、続いて、分取 HPLC (XBridge Prep C18 5 μm (100×50 mm); 勾配 5~99% ACN/12 分にわたる水酸化アンモニウム 20 mM; 流量、40 mL/分; 検出、λ=254 nm での UV) により精製して、(R)-4-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル]-2-チアゾール-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール (23 mg、23%) を無色固体として得た。MS (ESI): C₂₀H₁₅N₅O₅ の質量計算値、373.4; m/z 実測値、374.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.70-8.64 (m, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.10 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.62 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (td, J=7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.11 (s, 3H)。

【1351】

実施例 33: 1-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] シクロペンタノール。

【1352】

【化 476】



【1353】

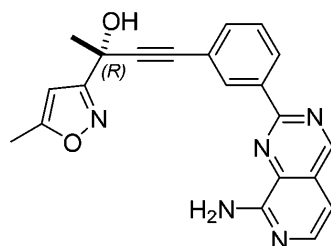
表題化合物を、実施例 32 [(R)-4-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル]-2-チアゾール-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール] に記載された類似の条件を使用して、1-エチニルシクロペンタン-1-オールを使用して調製して、1-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] シクロペンタノール (34 mg、26%) を無色の固体として得た。MS (ESI): C₂₀H₁₈N₄O の質量計算値、330.4; m/z 実測値、331.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.66-8.60 (m, 1H), 8.56-8.44 (m, 1H), 8.10 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 2.19-2.03 (m, 5H), 1.98-1.79 (m, 4H)。

【1354】

実施例 34: (R)-4-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル]-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブタ-3-イン-2-オール。

【1355】

【化 4 7 7】



【1 3 5 6】

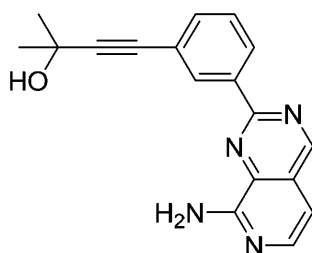
表題の化合物を、中間体 1 [2-(3-ヨードフェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン] 及び中間体 32 [(R)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール] を使用して、実施例 1 [(R)-3-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン] に記載された類似の条件を用いて調製して、(R)-4-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル]-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール (68 mg、53%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{17}N_5O_2$ の質量計算値、371.4; m/z 実測値、354.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.61 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.52 (dt, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.01 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H), 6.19 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

【1 3 5 7】

実施例 35: 4-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル]-2-メチル-ブタ-3-イン-2-オール。

【1 3 5 8】

【化 4 7 8】



【1 3 5 9】

表題化合物を、実施例 1 [(R)-3-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン] に記載された類似の条件を使用して、中間体 1 [2-(3-ヨードフェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン] 及び 2-メチルブタ-3-イン-2-オールを使用して調製して、4-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル]-2-メチル-ブタ-3-イン-2-オール (55 mg、52%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{18}H_{16}N_4O$ の質量計算値、304.4; m/z 実測値、306.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.67-8.61 (m, 1H), 8.56-8.51 (m, 1H), 8.11 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.03 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.03

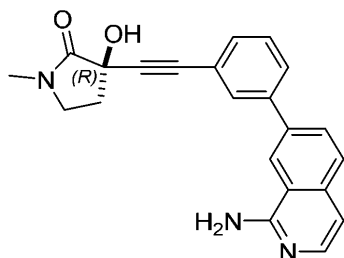
(s, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.69 (s, 6H)。

【1360】

実施例36：(R)-3-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1361】

【化479】



10

【1362】

表題化合物を、実施例16[(R)-3-[2-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン]に記載された類似の条件を使用して、7-プロモイソキノリン-1-アミンを使用して調製して、(R)-3-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン(9mg、11%)を無色の固体として得た。MS(ESI):C₂₂H₁₉N₃O₂の質量計算値、357.4;m/z実測値、358.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 8.56(s, 1H), 7.99(dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.93-7.85(m, 2H), 7.84-7.74(m, 2H), 7.54(t, J=7.7Hz, 1H), 7.45(dt, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.02(s, 2H), 6.94(d, J=5.8Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 3.40-3.35(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.48-2.43(m, 1H), 2.25-2.16(m, 1H)。

20

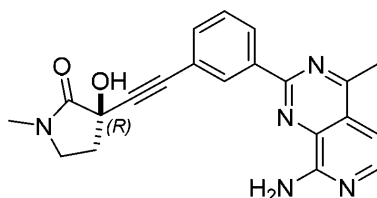
【1363】

実施例37：(R)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

30

【1364】

【化480】



40

【1365】

(R)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、中間体34[2-(3-ヨードフェニル)-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン]を使用して、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して調製した。次いで、Phenomenex Luna C18 25050mm、5μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10μm;移動相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:10%~60%、20分、100%5分。検出、λ=220~254nmのUV)のいずれかを使用した酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)

50

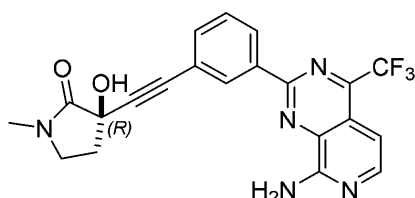
フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オントリフルオロ酢酸塩を得た。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}N_5O_2$ の質量計算値、373.15 ; m/z 実測値、374.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.76-8.71 (m, 1H), 8.69-8.62 (m, 1H), 7.68 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.51 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H)。

【1366】

実施例38 : (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1367】

【化481】



【1368】

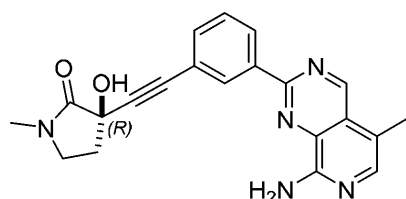
バイアルに、中間体35 [2 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン (0.199 g、0.539 mmol)]、中間体2 [(R) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン (0.113 g、0.812 mmol)]、CuI (0.011 g、0.058 mmol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.040 g、0.057 mmol) を加えた。バイアルをセプタムで密閉し、真空にした後、 N_2 でパージした (3x)。バイアルに乾燥DMF (4 mL)、続いてDIPEA (0.3 mL、1.741 mmol) を加え、100℃に予熱した加熱ブロックに入れた。1時間後、得られた混合物を室温に冷却し、PTFEメンブレンフィルタ (0.45 μ m) で濾過して、(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オンを得、これを、Phenomenex Luna C18 250×50 mm、5 μ m又はWelch Xtimate C18 250×50 mm、10 μ mのいずれかを用いた酸性分取逆相HPLCで精製した；移動相：[水 (0.1% TFA) - ACN]；B%：10%~60%、20分、100% 5分。検出、 $\lambda=220\sim254$ nmのUVにより、(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オントリフルオロアセテート (183 mg、63%) を得た。MS (ESI) : $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$ の質量計算値、427.13 ; m/z 実測値、428.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.83-8.79 (m, 1H), 8.72-8.67 (m, 1H), 7.83 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.58 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H)。

【1369】

実施例39 : (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、そのトリフルオロ酢酸塩。

【1370】

【化 4 8 2】



【1 3 7 1】

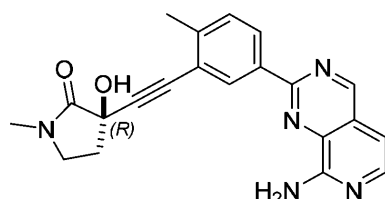
(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オンを、
 中間体 3 6 [2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン] を使用して、実施例 3 8 に記載されたものと類似の条件を使用して調製し、
 Phenomenex Luna C18 250×50mm、5 μm 又は Welch Xtimate C18 250×50mm、10 μm；移動相：[水 (0 . 1 % TFA) - ACN]；B%：10%～60%、20分、100% 5分。検出、λ=220～254 nm での UV のいずれかを使用する酸性分取逆相 HPLC により精製して、(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オントリフルオロアセテートを得た。MS (ESI)：C₂₁H₁₉N₅O₂の質量計算値、373.15；m/z 実測値、374.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.70 (s, 1H), 8.83–8.77 (m, 1H), 8.72–8.67 (m, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 3.54–3.46 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.67–2.59 (m, 1H), 2.57–2.52 (m, 3H), 2.39–2.30 (m, 1H)。

【1 3 7 2】

実施例 4 0：(R) - 3 - ((5 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1 3 7 3】

【化 4 8 3】



【1 3 7 4】

ステップ A：2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) - 8 - クロロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン。MeCN (5 mL) 中の 3 - アミノ - 2 - クロロイソニコチンアルデヒド (0.21 g、1.33 mmol)、(3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル)メタナミン (0.51 g、2.56 mmol)、及びセリクアンモニウムナイトレート (0.07 g、0.13 mmol) の異種混合物を、tert-ブチルヒドロペルオキシド (1.1 mL、デカン中 5.9 M) で処理した。反応容器をセプタムで密閉した後、80℃に予熱した加熱ブロックに入れた。16 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、DCM (5 mL) で希釈した後、珪藻土のパッドで濾過した。濾液を濃縮乾固した後、FCC で精製して、2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) - 8 - クロロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (130 mg、29%) を得た。MS (ESI)：C₁₄H₉BrClN₃の質量計算値、332.97；m/z 実測値、334.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 8.82 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8

． 5 3－8． 4 7 (m, 2 H) , 7． 6 9 (d, J = 5． 4 H z , 1 H) , 7． 4 0 (d, J = 8． 0 H z , 1 H) , 2． 5 0 (s, 3 H) 。

【1375】

ステップB：2－（3－ブロモ－4－メチルフェニル）ピリド [3, 4－d] ピリミジン－8－アミン。10 mLのマイクロ波バイアルに、THF（2 mL）中の2－（3－ブロモ－4－メチルフェニル）－8－クロロピリド [3, 4－d] ピリミジン（0．13 g、0．39 mmol）の均一溶液を、MeOH中のNH₃（2 mL、7 N）で処理した。バイアルをクリンプシールし、マイクロ波反応器で150℃で2時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、更に高真空下で乾燥し、2－（3－ブロモ－4－メチルフェニル）ピリド [3, 4－d] ピリミジン－8－アミン（123 mg、99%）を得て、これを更に精製せずに使用した。MS（ESI）：C₁₄H₁₁BrN₄の質量計算値、314．02；m/z実測値、315．0 [M+H]⁺。

【1376】

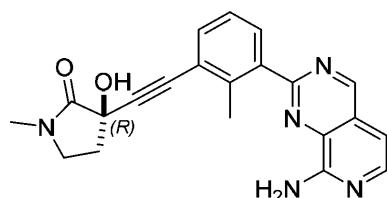
ステップC：（R）－3－（（5－（8－アミノピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル）－2－メチルフェニル）エチニル）－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オンを、2－（3－ブロモ－4－メチルフェニル）ピリド [3, 4－d] ピリミジン－8－アミンを使用して、実施例38に記載されたものと類似の条件を使用して調製し、Phenomenex Luna C18 250×50 mm、5 μm又はWelch Xtimate C18 250×50 mm、10 μm；移動相：[水（0．1% TFA）－ACN]；B%：10%～60%、20分、100% 5分。検出、λ=220～254 nmのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、（R）－3－（（5－（8－アミノピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル）－2－メチルフェニル）エチニル）－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オントリフルオロアセート（61 mg、32%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₂₁H₁₉N₅O₂の質量計算値、373．15；m/z実測値、374．3 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 9．55 (s, 1 H) , 8．74 (d, J = 1．8 H z , 1 H) , 8．60－8．53 (m, 1 H) , 7．68 (d, J = 6．9 H z , 1 H) , 7．43 (d, J = 8．1 H z , 1 H) , 7．25 (d, J = 6．9 H z , 1 H) , 3．55－3．48 (m, 2 H) , 2．96 (s, 3 H) , 2．68－2．59 (m, 1 H) , 2．51 (s, 3 H) , 2．42－2．34 (m, 1 H) 。

【1377】

実施例41：（R）－3－（（3－（8－アミノピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル）－2－メチルフェニル）エチニル）－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、そのトリフルオロ酢酸塩。

【1378】

【化484】



【1379】

（R）－3－（（3－（8－アミノピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル）－2－メチルフェニル）エチニル）－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オンを、ステップAにおいて（3－ブロモ－2－メチルフェニル）メタンアミンを使用して、実施例40に記載されたものと類似の条件を使用して調製し、Phenomenex Luna C18 250×50 mm、5 μm又はWelch Xtimate C18 250×50 mm、10 μm；移動相：[水（0．1% TFA）－ACN]、B%：10%～60%、20分、100% 5分。検出、λ=220～254 nmのUVのいずれかを使用する分取逆

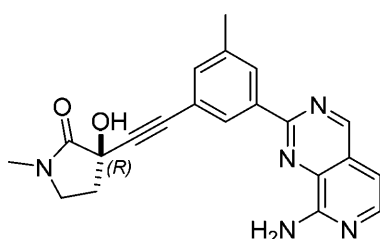
相 HPLC により精製して、(R)-3-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロアセテート (14 mg、17%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{19}N_5O_2$ の質量計算値、373.15; m/z 実測値、374.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.64 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H)。

【1380】

実施例 42: (R)-3-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1381】

【化 485】



【1382】

(R)-3-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、ステップ A において (3-ブromo-5-メチルフェニル)メタナミンを使用して、実施例 40 に記載されたものと類似の条件を使用して調製し、Phenomenex Luna C18 250×50 mm、5 μ m 又は Welch Xtimate C18 250×50 mm、10 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10%~60%、20 分、100% 5 分。検出、 $\lambda=220\sim254$ nm での UV のいずれかを使用する酸性分取逆相 HPLC により精製して、(R)-3-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロアセテート (130 mg、55%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{19}N_5O_2$ の質量計算値、373.15; m/z 実測値、374.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.55 (s, 1H), 8.52 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.32 (m, 1H)。

【1383】

実施例 43: (R)-3-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1384】

10

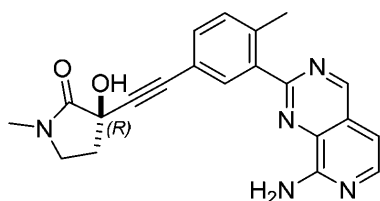
20

30

40

50

【化 4 8 6】



【1 3 8 5】

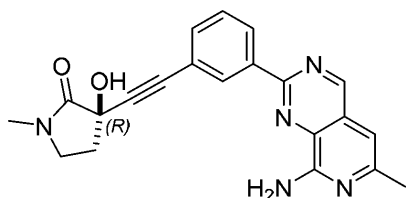
(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 -
 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オンを、
 ステップ A において (5 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) メタナミンを使用して、実施例
 4 0 に記載されたものと類似の条件を使用して調製し、Phenomenex Luna
 C18 250×50mm、5 μm 又は Welch Xtimate C18 250×50mm、10 μm；移動相：[水 (0 . 1 % TFA) - ACN]、B%：10%～60%
 、20分、100%5分。検出、λ = 220～254 nm での UV のいずれかを使用する
 酸性分取逆相 HPLC により精製して、(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ -
 1 - メチルピロリジン - 2 - オントリフルオロアセテート (76 mg、42%) を白色固
 体として得た。MS (ESI)：C₂₁H₁₉N₅O₂ の質量計算値、373.15；m/z 実測値、374.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.63 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.51–3.43 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.63–2.54 (m, 3H), 2.35–2.28 (m, 1H)。

【1 3 8 6】

実施例 44：(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン -
 2 - オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1 3 8 7】

【化 4 8 7】



【1 3 8 8】

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 -
 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オンを、
 中間体 37 [2 - (3 - ヨードフェニル) - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 8 - アミン] を使用して、実施例 1 に記載されたものと類似の条件を使用して調製し、
 Phenomenex Luna C18 250×50mm、5 μm 又は Welch Xtimate C18 250×50mm、10 μm；移動相：[水 (0 . 1 % TFA) -
 ACN]、B%：10%～60%、20分、100%5分。検出、λ = 220～254 nm
 での UV のいずれかを使用する酸性分取逆相 HPLC により精製して、(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル)
) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オントリフルオロアセテ
 ート (92 mg、34%) を白色固体として得た。MS (ESI)：C₂₁H₁₉N₅O₂ の
 質量計算値、373.15；m/z 実測値、374.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.63 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.51–3.43 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.63–2.54 (m, 3H), 2.35–2.28 (m, 1H)。

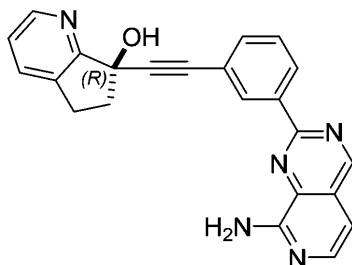
0 MHz, CD₃OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.67 (t, J=1.5 Hz, 1H), 8.62–8.57 (m, 1H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.49 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=1.0 Hz, 1H), 3.55–3.48 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.67–2.59 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.41–2.31 (m, 1H)。

【1389】

実施例45：(R)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。

【1390】

【化488】



【1391】

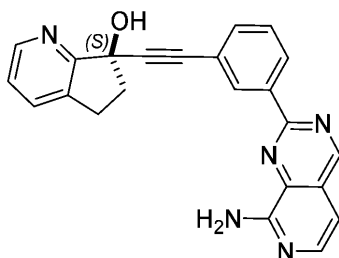
(R)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オールを、実施例1に記載された類似の条件を使用して、中間体38[(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オールを使用して調製して、(R)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(59mg、43%)を白色固体として得た。MS(ESI):C₂₃H₁₇N₅Oの質量計算値、379.4; m/z実測値、380.1[M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 8.71–8.68 (m, 1H), 8.67–8.65 (m, 1H), 8.50–8.43 (m, 1H), 8.00 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.80–7.71 (m, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.02 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.09–2.88 (m, 2H), 2.67–2.58 (m, 1H), 2.46–2.35 (m, 1H)。

【1392】

実施例46：(S)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。

【1393】

【化489】



【1394】

表題化合物を、実施例1に記載された類似の条件を使用して、中間体39[(S)-7-

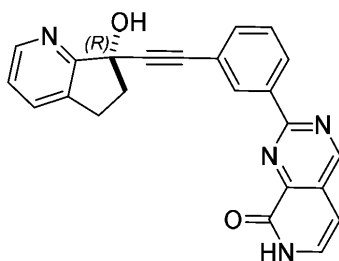
ーエチニル－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン－7－オールを使用して調製して、(S)－7－[2－[3－(8－アミノピリド[3，4－d]ピリミジン－2－イル)フェニル]エチニル]－5，6－ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン－7－オール(47mg、35%)を得た。MS(ESI)：C₂₃H₁₇N₅Oの質量計算値、379.4；m/z実測値、380.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz，DMSO-d₆) δ 9.52(s，1H)，8.72－8.68(m，1H)，8.68－8.66(m，1H)，8.49－8.45(m，1H)，8.01(d，J=5.6 Hz，1H)，7.77－7.70(m，1H)，7.59－7.53(m，2H)，7.44(s，2H)，7.35－7.27(m，1H)，7.02(d，J=5.6 Hz，1H)，6.25(s，1H)，3.08－2.98(m，1H)，2.97－2.87(m，1H)，2.65－2.56(m，1H)，2.47－2.33(m，1H)。

【1395】

実施例47：(R)－2－[3－[2－(7－ヒドロキシ－5，6－ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン－7－イル)エチニル]フェニル]－7H－ピリド[3，4－d]ピリミジン－8－オン。

【1396】

【化490】



【1397】

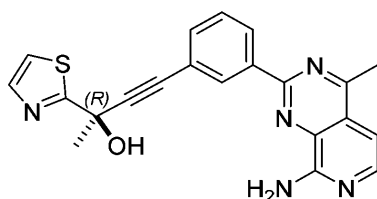
フラスコに中間体40[2－(3－ヨードフェニル)ピリド[3，4－d]ピリミジン－8(7H)－オン(100mg、0.286mmol)]、中間体38[(R)－7－エチニル－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン－7－オール(115mg、0.722mmol)]、Et₃N(290mg、2.87mmol)、ヨウ化銅(I)(7mg、0.06mmol)及びTHF(2mL)を加えた。混合物をN₂で5分間スパージした後、Pd(PPh₃)Cl₂(20mg、0.028mmol)を加えた。この混合物をN₂で5分間スパージした後、50℃で16時間攪拌した。得られた懸濁液を珪藻土のパッドで濾過し、濾液を濃縮乾固した。この残渣を分取HPLC(Xtimate C18，150×25mm×5μmカラム(溶離液：26%～56%(v/v)CH₃CN及び0.225HCOOHを有するH₂O))で精製した。この材料をSFC(YMC CHIRAL Amylose-C(250mm×30mm×10μm)(溶離液：0.1% NH₃を有する50%～50%(v/v)H₂O/IPA))により更に精製して、(R)－2－[3－[2－(7－ヒドロキシ－5，6－ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン－7－イル)エチニル]フェニル]－7H－ピリド[3，4－d]ピリミジン－8－オン(56.9mg、51%)を白色固体として得た。MS(ESI)：C₂₃H₁₆N₄O₂の質量計算値、380.1；m/z実測値、381.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz，DMSO-d₆)：δ 11.99(br.s，1H)，9.48(s，1H)，8.52(s，1H)，8.50－8.41(m，2H)，7.74(d，J=7.5 Hz，1H)，7.57(d，J=4.9 Hz，2H)，7.41(br.d，J=6.8 Hz，1H)，7.33－7.26(m，1H)，6.69(d，J=6.8 Hz，1H)，6.33(br.s，1H)，3.07－2.97(m，1H)，2.97－2.87(m，1H)，2.64－2.55(m，1H)，2.44－2.36(m，1H)。

【1398】

実施例 48：(R)-4-(3-(8-アミノ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1399】

【化491】



10

【1400】

(R)-4-(3-(8-アミノ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オールを、中間体34[2-(3-ヨードフェニル)-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン]及び中間体30[(R)-2-チアゾール-2-イルブタ-3-イン-2-オール]を使用して、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して調製し、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]、B%：10%～60%、20分、100%、5分。検出、λ=220～254nmでのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)-4-(3-(8-アミノ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-トリフルオロ酢酸塩(70mg、49%)を白色固体として得た。MS(ESI)：C₂₁H₁₇N₅O₂Sの質量計算値、387.12；m/z実測値、388.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.82(t, J=1.5Hz, 1H), 8.73-8.67(m, 1H), 7.80(d, J=3.3Hz, 1H), 7.70-7.63(m, 2H), 7.59(d, J=3.3Hz, 1H), 7.54(t, J=7.8Hz, 1H), 7.37(d, J=7.1Hz, 1H), 2.99(s, 3H), 1.99(s, 3H)。

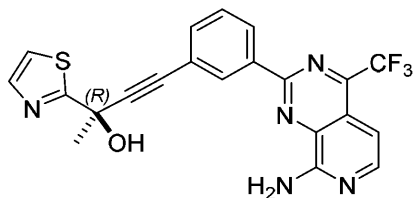
20

【1401】

実施例 49：(R)-4-(3-(8-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1402】

【化492】



30

40

【1403】

(R)-4-(3-(8-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オールを、中間体35[2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン]及び中間体30[(R)-2-チアゾール-2-イルブタ-3-イン-2-オール]を使用して、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して調製し、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]、B%：10%～60%、20分、100%、5分

50

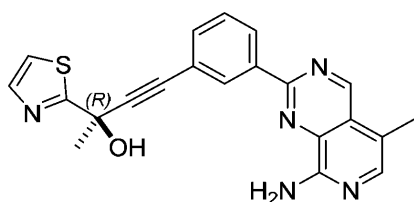
。検出、 $\lambda = 220 \sim 254 \text{ nm}$ でのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)-4-(3-(8-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オールトリフルオロ酢酸塩(74mg、49%)を得た。MS(ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ の質量計算値441.09; m/z 実測値、442.2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (t, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.75-8.70 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 1.99 (s, 3H)。

【1404】

実施例50: (R)-4-(3-(8-アミノ-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1405】

【化493】



【1406】

(R)-4-(3-(8-アミノ-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オールを、中間体36[2-(3-ブロモフェニル)-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン]及び中間体30[(R)-2-チアゾール-2-イルブタ-3-イン-2-オール]を用いた実施例1に記載のものと類似の条件を使用して、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5 μm 又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10 μm ;移動相:[水(0.1%TFA)-ACN]、B%:10%~60%、20分、100%5分。検出、 $\lambda = 220 \sim 254 \text{ nm}$ でのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)-4-(3-(8-アミノ-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オールトリフルオロ酢酸塩(59mg、38%)を白色固体として得た。MS(ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ の質量計算値、387.12; m/z 実測値、388.2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.71 (s, 1H), 8.83 (t, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.55 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.99 (s, 3H)。

【1407】

実施例51: (R)-4-(3-(8-アミノ-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1408】

10

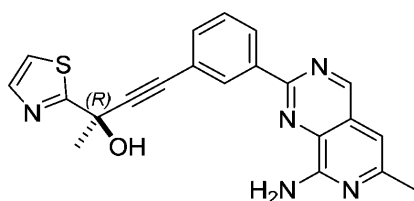
20

30

40

50

【化 4 9 4】



【1 4 0 9】

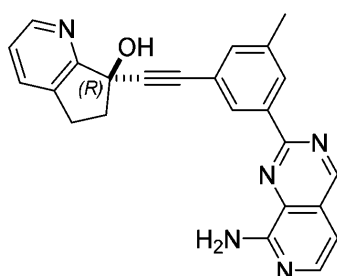
(R)-4-(3-(8-アミノ-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オールを、中間体37[2-(3-ヨードフェニル)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン]及び中間体30[(R)-2-チアゾール-2-イルブタ-3-イン-2-オール]を利用して、実施例1に記載のものと類似の条件を使用して精製し、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：10%～60%、20分、100%5分。検出、λ=220～254nmでのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)-4-(3-(8-アミノ-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-トリフルオロ酢酸塩(75mg、55%)を白色固体として得た。MS(ESI)：C₂₁H₁₇N₅O₃Sの質量計算値、387.12；m/z実測値、388.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.49(s, 1H), 8.80(t, J=1.5Hz, 1H), 8.70-8.65(m, 1H), 7.80(d, J=3.3Hz, 1H), 7.67-7.62(m, 1H), 7.59(d, J=3.3Hz, 1H), 7.54(t, J=7.8Hz, 1H), 7.05(d, J=1.0Hz, 1H), 2.56(d, J=0.8Hz, 3H), 1.99(s, 3H)。

【1 4 1 0】

実施例52：(R)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチルフェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。

【1 4 1 1】

【化 4 9 5】



【1 4 1 2】

ステップA：2-(3-ブロモ-5-メチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン。密封可能なバイアルに、中間体41[2-メチルスルファニルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(100mg、0.52mmol)]、(3-ブロモ-5-メチルフェニル)ボロン酸(122mg、0.57mmol)、Pd(PPh₃)₄(60mg、0.05mmol)、及び銅(I)チオフェン-2-カルボキシレート(109mg、0.57mmol)を加えた。バイアル内を真空にし、アルゴンでバックフィルした(3x)。次いで、脱気し、無水THF(4mL)を加え、反応混合物を80℃で16時間加熱した。次いで、LCMSで反応の進行を確認し、2-メチルスルファニルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミンが残らないことを確認した。反応混合物

を酢酸エチル（20 mL）及び10%水酸化アンモニウム水溶液（20 mL）で希釈した。有機層を10%水酸化アンモニウム水溶液（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC（0～50%勾配、酢酸エチル／DCM）で精製して、2-（3-ブロモ-5-メチルフェニル）ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-8-アミン（29 mg）を得た。MS（ESI）：C₁₄H₁₁BrN₄の質量計算値、314.02；m/z実測値、315.0 [M+H]⁺。

【1413】

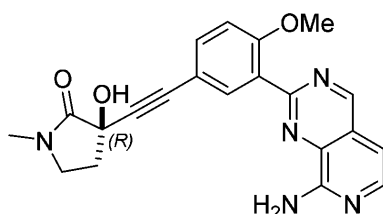
ステップB：（R）-7-〔2-〔3-（8-アミノピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-2-イル）-5-メチルフェニル〕エチニル〕-5, 6-ジヒドロシクロペンタ〔b〕ピリジン-7-オール。密封可能なバイアルに、2-（3-ブロモ-5-メチルフェニル）ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-8-アミン（39 mg、0.12 mmol）、中間体38〔（R）-7-エチニル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジン-7-オール（36 mg、0.22 mmol）〕、CuI（2.4 mg、0.01 mmol）、及びPdCl₂（PPh₃）₂（8.7 mg、0.01 mmol）を加えた。容器を真空にした後、アルゴンでバックフィルした（3x）。次いで、バイアルに脱気した無水DMF（2 mL）及びDIEA（64 μL、0.37 mmol）を入れた。次いで、容器を90℃の予熱された加熱ブロックに16時間入れた。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮乾固し、DCM中0～10%のMeOHの勾配を用いてFCCで精製した。材料をMeCN（5 mL）で粉碎し、濾過し、乾燥して、（R）-7-〔2-〔3-（8-アミノピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-2-イル）-5-メチルフェニル〕エチニル〕-5, 6-ジヒドロシクロペンタ〔b〕ピリジン-7-オール（19 mg、38%）をオフホワイトの固体として得た。MS（ESI）：C₂₄H₁₉N₅Oの質量計算値、393.16；m/z実測値、394.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.50（s, 1H）, 8.55（s, 1H）, 8.47（d, J=4.8 Hz, 2H）, 8.00（d, J=5.6 Hz, 1H）, 7.75（d, J=7.7 Hz, 1H）, 7.48（s, 2H）, 7.39（s, 1H）, 7.33-7.26（m, 1H）, 7.02（d, J=5.6 Hz, 1H）, 6.25（s, 1H）, 3.34（s, 3H）, 3.08-2.98（m, 1H）, 2.97-2.87（m, 1H）, 2.71-2.54（m, 1H）, 2.40-2.23（m, 1H）。

【1414】

実施例53：（R）-3-（（3-（8-アミノピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-2-イル）-4-メトキシフェニル）エチニル）-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1415】

【化496】



【1416】

ステップA：2-（5-ブロモ-2-メトキシフェニル）-8-クロロピリド〔3, 4-d〕ピリミジン。3-アミノ-2-クロロイソニコチンアルデヒド（1.0 g、6.4 mmol）、（5-ブロモ-2-メトキシフェニル）メタナミン（1.5 g、6.7 mmol）、及び4-ヒドロキシテンポ（0.3 g、1.8 mmol）の混合物を120℃で30分間加熱した。得られた混合物を、tert-ブチルヒドロペルオキシド（3 mL、17.67 mmol、デカン中5.9 M、）で処理し、120℃で更に90分間撹拌した

。混合物を室温に冷却し、MeCN (5 mL) で希釈した。固体を、沈殿させ、濾過で除去した。濾液を濃縮乾固し、FCCで精製して、2-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-8-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン (0.29 g、13%) を得た。MS (ESI): $C_{14}H_9BrClN_3O$ の質量計算値、348.96; m/z 実測値、350.0 $[M+H]^+$ 。

【1417】

ステップB: 2-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン。2-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-8-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン (0.27 g、0.77 mmol) をIPA (3 mL、2 N) 中の NH_3 に懸濁した。バイアルをクリンプシールし、マイクロ波反応器で150°Cで10時間加熱した。得られた混合物を濃縮乾固して、2-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン (0.32 g、99%) を得、これを更に精製せずに次のステップで直接使用した。MS (ESI): $C_{14}H_{11}BrN_4O$ の質量計算値、330.01; m/z 実測値、331.0 $[M+H]^+$ 。

【1418】

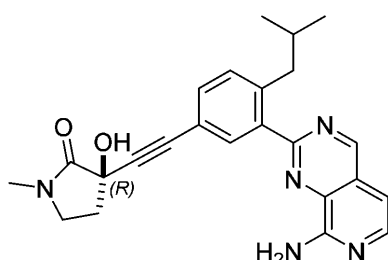
ステップC: (R)-3-((3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、中間体2 [(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン] 及び2-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミンを利用して、実施例1に記載のものと類似の条件を使用して調製し、Phenomenex Luna C18 250×50 mm、5 μm 又はWelch Xtimate C18 250×50 mm、10 μm ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B: 10%~60%、20分、100%、5分。検出、 $\lambda=220\sim254$ nmでのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)-3-((3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロアセテート (42 mg、34%) を得た。MS (ESI): $C_{21}H_{19}N_5O_3$ の質量計算値、389.1; m/z 実測値、390.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.59 (s, 1H), 8.01 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.30 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H)。

【1419】

実施例54: (R)-3-((3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)-4-イソブチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1420】

【化497】



【1421】

中間体2 [(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン] 及び中間体42 [2-(5-ブロモ-2-イソブチルフェニル)ピリド [3, 4-d]

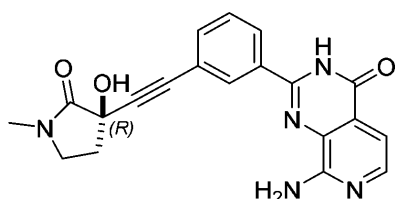
ピリミジン-8-アミン]を利用して、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、表題化合物を調製した。FCCで精製して、(R)-3-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-イソブチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(0.1g、60%)を得た。MS(ESI): $C_{24}H_{25}N_5O_2$ の質量計算値、415.20; m/z 実測値、416.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.16(s, 1H), 8.12(d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 7.13(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.00(d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.55-3.44(m, 2H), 3.17-3.08(m, 1H), 2.98(s, 3H), 2.68-2.59(m, 1H), 2.58-2.50(m, 1H), 2.48-2.38(m, 1H), 1.51-1.39(m, 1H), 0.70-0.60(m, 6H)。

【1422】

実施例55: (R)-8-アミノ-2-((3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン。

【1423】

【化498】



【1424】

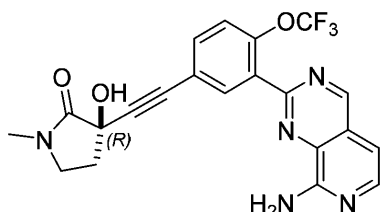
中間体2[(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン]及び中間体43[8-アミノ-2-((3-ヨードフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン)]を利用して、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、表題化合物を調製した。FCCで精製して、(R)-8-アミノ-2-((3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(44mg、42%)を得た。MS(ESI): $C_{20}H_{17}N_5O_3$ の質量計算値、375.13; m/z 実測値、376.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.42-8.37(m, 1H), 8.25-8.20(m, 1H), 7.75-7.68(m, 2H), 7.58(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.52-3.45(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.64-2.55(m, 1H), 2.38-2.28(m, 1H)。

【1425】

実施例56: (R)-3-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1426】

【化499】



10

20

30

40

50

【1427】

(R)-3-((3-(8-amino-4-methylpyridin-2-yl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidine-2-oneを、ステップAの(5-bromo-2-(trifluoromethoxy)phenyl)metanamineを利用して、実施例40と類似の方法で調製し、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10μm；移動相：[水(0.1% TFA)-ACN]；B%：10%～60%、20分、100%、5分。検出、λ=220～254nmでのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)-3-((3-(8-amino-4-methylpyridin-2-yl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidine-2-oneトリフルオロアセート(30mg、40%)を得た。MS(ESI)：C₂₁H₁₆F₃N₅O₃の質量計算値、443.12；m/z実測値、444.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.67(s, 1H), 8.40(d, J=2.1Hz, 1H), 7.81-7.72(m, 2H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.33(d, J=6.9Hz, 1H), 3.51-3.44(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.64-2.55(m, 1H), 2.37-2.28(m, 1H)。

10

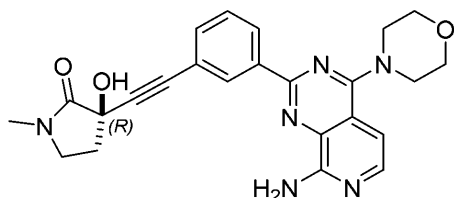
【1428】

実施例57：(R)-3-((3-(8-amino-4-methylpyridin-2-yl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidine-2-one、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

20

【1429】

【化500】



【1430】

ステップA：4-(8-chloro-2-(3-iodophenyl)pyridin-4-yl)morpholine。フラスコに中間体44[4,8-dichloro-2-(3-iodophenyl)pyridin-4-yl)morpholine(0.3g、0.5mmol)及び1,4-dioxane(5mL)を加え、続いて、DIPEA(0.4mL、2.3mmol)及びmorpholine(0.3mL、3.4mmol)を室温に加えた。30分後、得られた混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、ブライン(50mL×5)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCCで精製して、4-(8-chloro-2-(3-iodophenyl)pyridin-4-yl)morpholine(0.23g、97%)を白色固体として得た。MS(ESI)：C₁₇H₁₄ClIN₄Oの質量計算値、451.99；m/z実測値、453.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.80-8.75(d, J=1.5Hz, 1H), 8.49(d, J=7.9Hz, 1H), 8.31(d, J=5.6Hz, 1H), 7.95-7.88(m, 2H), 7.37(t, J=7.8Hz, 1H), 4.00-3.91(m, 4H), 3.87-3.76(m, 4H)。

30

40

【1431】

ステップB：2-(3-iodophenyl)-4-methylpyridin-8-amineを、4-(8-chloro-2-(3-iodophenyl)pyridin-4-yl)morpholineを使用して、実施例40のステップBに記載のものと類似の条件を使用して調製した。MS(ESI)：C₁₇H₁₆IN₅Oの質量計算値、433.04；m/z実測値、434.1[M+H]⁺。

50

【1432】

ステップC：(R)-3-((3-(8-アミノ-4-モルホリノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、中間体2[(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン]及び2-(3-ヨードフェニル)-4-モルホリノピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミンを使用して、実施例1に記載のものと類似の条件を使用して調製し、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5µm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10µm；移動相：[水(0.1% TFA)-ACN]；B%：10%～60%、20分、100%、5分。検出、λ=220～254nmのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)-3-((3-(8-アミノ-4-モルホリノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロ酢酸塩(28mg、40%)を得た。MS(ESI)：C₂₄H₂₄N₆O₃の質量計算値、444.19；m/z実測値、445.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.67(t, J=1.5Hz, 1H), 8.61-8.56(m, 1H), 7.63-7.58(m, 1H), 7.57-7.46(m, 2H), 7.16(d, J=7.2Hz, 1H), 3.98-3.86(m, 8H), 3.54-3.46(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.65-2.57(m, 1H), 2.39-2.29(m, 1H)。

10

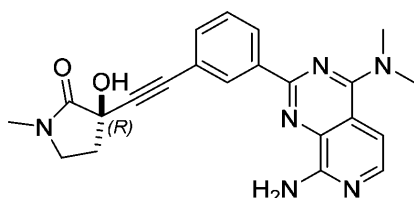
【1433】

実施例58：(R)-3-((3-(8-アミノ-4-(ジメチルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

20

【1434】

【化501】



30

【1435】

(R)-3-((3-(8-アミノ-4-(ジメチルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロアセテートを、ステップAでジメチルアミン(THF中2M)を使用した実施例57と類似の方法で調製して、(R)-3-((3-(8-アミノ-4-(ジメチルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロアセテート(33mg、49%)を得た。MS(ESI)：C₂₂H₂₂N₆O₂の質量計算値、402.18；m/z実測値、403.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.67(t, J=1.5Hz, 1H), 8.61-8.57(m, 1H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.39(d, J=7.3Hz, 1H), 3.53-3.45(m, 8H), 2.95(s, 3H), 2.65-2.57(m, 1H), 2.39-2.29(m, 1H)。

40

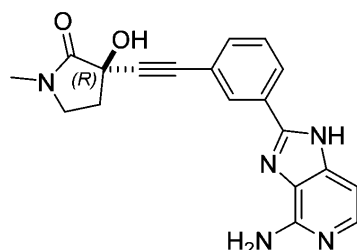
【1436】

実施例59：(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1437】

50

【化 5 0 2】



【1 4 3 8】

ステップA：2-（3-ブロモフェニル）-4-クロロ-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン。密閉可能な圧力管に、4-アミノ-2-クロロ-3-ニトロピリジン（500mg、2.9mmol）、3-ブロモベンズアルデヒド（0.35mL、3.0mmol）、ヒドロ亜硫酸ナトリウム（649mg、3.2mmol）、及びエタノール（5.8mL）を加えた。溶液を80℃で16時間加熱した。次いで、追加のヒドロ亜硫酸ナトリウム（353mg、2.0mmol）を加え、加熱を6時間続けた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、次いで水（20mL）で希釈し、酢酸エチル（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、乾燥した。残渣をFCC（ヘプタン中の酢酸エチルを使用して0～100%勾配）によって精製して、2-（3-ブロモフェニル）-4-クロロ-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン（203mg）を得た。MS（ESI）：C₁₂H₇BrClN₃の質量計算値、306.95；m/z実測値、308.0〔M+H〕⁺。

【1 4 3 9】

ステップB：2-（3-ブロモフェニル）-N-（2, 4-ジメトキシベンジル）-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-アミン。密封可能なバイアルに、2-（3-ブロモフェニル）-4-クロロ-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン（247mg、0.8mmol）、2, 4-ジメトキシベンジルアミン（1.1mL、7.1mmol）、DIEA（0.6mL、3.2mmol）、及びn-ブタノール（9mL）を加えた。バイアルを密封し、マイクロ波反応器を用いて190℃で30分間加熱した。次いで、溶液を濃縮乾固し、FCC（DCM中のMeOHを用いて0～10%の勾配）で精製して、2-（3-ブロモフェニル）-N-（2, 4-ジメトキシベンジル）-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-アミン（70mg）を得た。MS（ESI）：C₂₁H₁₉BrN₄O₂の質量計算値、438.07；m/z実測値、439.2〔M+H〕⁺。

【1 4 4 0】

ステップC：2-（3-ブロモフェニル）-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-アミン。密封可能なバイアルに2-（3-ブロモフェニル）-N-（2, 4-ジメトキシベンジル）-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-アミン（70mg、0.16mmol）及びDCM（1mL）を加えた。次いで、この溶液にTFA（2.5mL）を滴下した。反応物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を濃縮乾固し、次いで酢酸エチル（25mL）と飽和NaHCO₃水溶液（25mL）との間で分配した。有機層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（50mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮乾固し、更に精製せずに使用して2-（3-ブロモフェニル）-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-アミン（46mg）を得た。MS（ESI）：C₁₂H₉BrN₄の質量計算値、288.00；m/z実測値、289.0〔M+H〕⁺。

【1 4 4 1】

ステップD：（R）-3-〔2-〔3-（4-アミノ-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-2-イル）フェニル〕エチニル〕-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。密封可能なバイアルに2-（3-ブロモフェニル）-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-アミン（46mg、0.16mmol）、（R）-3-エチニル

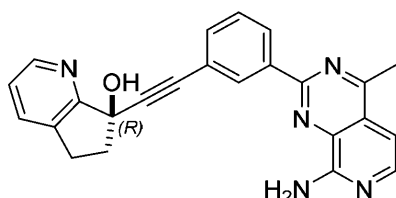
−3−ヒドロキシ−1−メチルピロリジン−2−オン（45mg、0.32mmol）、CuI（3mg、0.016mmol）、及びPdCl₂（PPh₃）₂（11mg、0.016mmol）を加えた。容器を真空にした後、アルゴンでバックフィルした（3x）。次いで、バイアルに脱気した無水DMF（2mL）及びDIEA（82μL、0.48mmol）を入れ、反応容器を100℃の加熱ブロックで3時間加熱した（加熱ブロックは100℃に予熱しておいた）。得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した後、分取逆相HPLC（Phenomenex Luna 5u C18（2）100A、AXIA、100×30mmカラム、水中MeCNの5〜90%勾配を使用（両相とも0.1%TFAを含む））で精製した。表題化合物を含む純粋な画分を合わせて、飽和NaHCO₃水溶液で処理し、酢酸エチル（25mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、（R）−3−[2−[3−（4−アミノ−1H−イミダゾ[4,5−c]ピリジン−2−イル）フェニル]エチニル]−3−ヒドロキシ−1−メチル−ピロリジン−2−オン（23mg、42%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₁₉H₁₇N₅O₂の質量計算値、347.14；m/z実測値、348.1[M+H]⁺。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）δ 8.17（t, J=1.7Hz, 1H）, 8.09−8.04（m, 1H）, 7.62（d, J=6.1Hz, 1H）, 7.60−7.55（m, 1H）, 7.53（t, J=7.6Hz, 1H）, 6.90（d, J=6.1Hz, 1H）, 3.55−3.41（m, 2H）, 2.94（s, 3H）, 2.64−2.56（m, 1H）, 2.38−2.28（m, 1H）。

【1442】

実施例60：（R）−7−（（3−（8−アミノ−4−メチルピリド[3,4−d]ピリミジン−2−イル）フェニル）エチニル）−6,7−ジヒドロ−5H−シクロペンタ[b]ピリジン−7−オール、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1443】

【化503】



【1444】

（R）−7−（（3−（8−アミノ−4−メチルピリド[3,4−d]ピリミジン−2−イル）フェニル）エチニル）−6,7−ジヒドロ−5H−シクロペンタ[b]ピリジン−7−オールを、中間体34[2−（3−ヨードフェニル）−4−メチルピリド[3,4−d]ピリミジン−8−アミン]及び中間体38[（R）−7−エチニル−6,7−ジヒドロ−5H−シクロペンタ[b]ピリジン−7−オール]を使用して、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10μm；移動相：[水（0.1%TFA）−ACN]；B%：10%〜60%、20分、100%、5分。検出、λ=220〜254nmでのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、（R）−7−（（3−（8−アミノ−4−メチルピリド[3,4−d]ピリミジン−2−イル）フェニル）エチニル）−6,7−ジヒドロ−5H−シクロペンタ[b]ピリジン−7−オールトリフルオロアセテート（67mg、78%）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₂₄H₁₉N₅Oの質量計算値、393.16；m/z実測値、394.2[M+H]⁺。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）δ 8.77（s, 1H）, 8.66（d, J=8.0Hz, 1H）, 8.54（d, J=4.6Hz, 1H）, 7.99（d, J=7.6Hz, 1H）, 7.68（d, J=7.1Hz, 1H）, 7.62（d, J=7.7Hz, 1H）, 7.55−7.48（m, 2H）, 7.34（d, J=7.1Hz, 1H）, 3.25−3.16（m, 1H）, 3.14−3

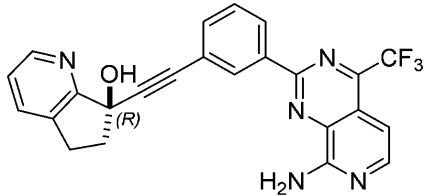
． 0 5 (m, 1 H) , 2 . 9 7 (s, 3 H) , 2 . 8 5 – 2 . 7 5 (m, 1 H) , 2 . 6 2 – 2 . 5 2 (m, 1 H) 。

【 1 4 4 5 】

実施例 6 1 : (R) – 7 – ((3 – (8 – アミノ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 – d] ピリミジン – 2 – イル) フェニル) エチニル) – 6 , 7 – ジヒドロ – 5 H – シクロペンタ [b] ピリジン – 7 – オール、及びそのトリフルオロアセテート。

【 1 4 4 6 】

【 化 5 0 4 】



【 1 4 4 7 】

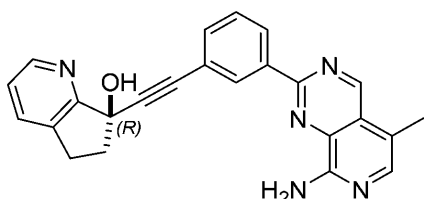
(R) – 7 – ((3 – (8 – アミノ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 – d] ピリミジン – 2 – イル) フェニル) エチニル) – 6 , 7 – ジヒドロ – 5 H – シクロペンタ [b] ピリジン – 7 – オールを、中間体 3 5 [2 – (3 – ブロモフェニル) – 4 – (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 – d] ピリミジン – 8 – アミン] 及び中間体 3 8 [(R) – 7 – エチニル – 6 , 7 – ジヒドロ – 5 H – シクロペンタ [b] ピリジン – 7 – オール] を利用して、実施例 1 に記載のものと類似の条件を使用して調製し、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5 μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10 μm；移動相：[水 (0 . 1 % T F A) – A C N] ；B % : 1 0 % ~ 6 0 % 、 2 0 分、1 0 0 % 、 5 分。検出、λ = 2 2 0 ~ 2 5 4 n M での UV のいずれかを使用する酸性分取逆相 H P L C により精製して、(R) – 7 – ((3 – (8 – アミノ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 – d] ピリミジン – 2 – イル) フェニル) エチニル) – 6 , 7 – ジヒドロ – 5 H – シクロペンタ [b] ピリジン – 7 – オールトリフルオロアセテート (5 2 m g 、 6 3 %) を白色固体として得た。MS (E S I) : C ₂₄ H ₁₆ F ₃ N ₅ O の質量計算値、4 4 7 . 1 3 ; m / z 実測値、4 4 8 . 2 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ 8 . 8 6 (s , 1 H) , 8 . 7 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 8 . 5 2 (d , J = 4 . 7 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 8 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 3 – 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 3 3 – 7 . 2 7 (m , 1 H) , 3 . 2 5 – 3 . 1 5 (m , 1 H) , 3 . 1 3 – 3 . 0 5 (m , 1 H) , 2 . 8 5 – 2 . 7 5 (m , 1 H) , 2 . 6 1 – 2 . 5 3 (m , 1 H) 。

【 1 4 4 8 】

実施例 6 2 : (R) – 7 – ((3 – (8 – アミノ – 5 – メチルピリド [3 , 4 – d] ピリミジン – 2 – イル) フェニル) エチニル) – 6 , 7 – ジヒドロ – 5 H – シクロペンタ [b] ピリジン – 7 – オール、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【 1 4 4 9 】

【 化 5 0 5 】



【 1 4 5 0 】

(R) – 7 – ((3 – (8 – アミノ – 5 – メチルピリド [3 , 4 – d] ピリミジン – 2

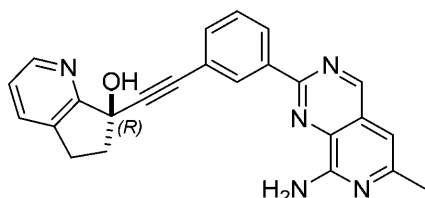
－イル) フェニル) エチニル) － 6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [b] ピリジン－7－オールを、中間体 36 [2－(3－ブロモフェニル)－5－メチルピリド [3, 4－d] ピリミジン－8－アミン] 及び中間体 38 [(R)－7－エチニル－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [b] ピリジン－7－オール] を使用して、実施例 1 に記載のものと類似の条件を使用して、Phenomenex Luna C18 250×50 mm、5 µm又はWelch Xtimate C18 250×50 mm、10 µm；移動相：[水 (0.1% TFA)－ACN]；B%：10%～60%、20分、100%、5分。検出、λ=220～254 nmのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)－7－((3－(8－アミノ－5－メチルピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル) エチニル)－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [b] ピリジン－7－オールトリフルオロアセテート (42 mg、47%) を白色固体として得た。MS (ESI)：C₂₄H₁₉N₅Oの質量計算値、393.16；m/z実測値、394.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.70 (s, 1H), 8.82 (t, J=1.5 Hz, 1H), 8.71–8.66 (m, 1H), 8.53 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.56–7.46 (m, 3H), 3.24–3.15 (m, 1H), 3.13–3.04 (m, 1H), 2.84–2.75 (m, 1H), 2.61–2.52 (m, 4H)。

【1451】

実施例 63：(R)－7－((3－(8－アミノ－6－メチルピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル) エチニル)－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [b] ピリジン－7－オール、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1452】

【化506】



【1453】

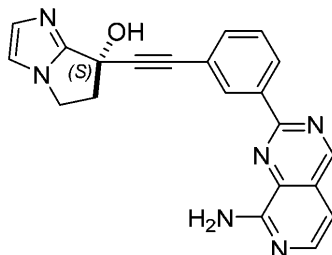
(R)－7－((3－(8－アミノ－6－メチルピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル) エチニル)－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [b] ピリジン－7－オールを、中間体 37 [2－(3－ヨードフェニル)－6－メチルピリド [3, 4－d] ピリミジン－8－アミン] 及び中間体 38 [(R)－7－エチニル－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [b] ピリジン－7－オール] を利用して、実施例 1 に記載されたものと類似の条件を使用して調製し、Phenomenex Luna C18 250×50 mm、5 µm又はWelch Xtimate C18 250×50 mm、10 µm；移動相：[水 (0.1% TFA)－ACN]；B%：10%～60%、20分、100%、5分。検出、λ=220～254 nmのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)－7－((3－(8－アミノ－6－メチルピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル) エチニル)－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [b] ピリジン－7－オールトリフルオロアセテート (58 mg、79%) を白色固体として得た。MS (ESI)：C₂₄H₁₉N₅Oの質量計算値、393.16；m/z実測値、394.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.48 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69–8.62 (m, 1H), 8.53 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.56–7.47 (m, 2H), 7.04 (d, J=1.0 Hz, 1H), 3.24–3.15 (m, 1H), 3.14–3.05 (m, 1H), 2.85–2.75 (m, 1H), 2.61–2.52 (m, 4H)。

【1454】

実施例64：(S)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール。

【1455】

【化507】



10

【1456】

表題化合物を、実施例1に記載された類似の条件を使用して、中間体11[(S)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール]を使用して調製して、(S)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール(51mg、48%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{21}H_{16}N_6O$ の質量計算値、368.4; m/z 実測値、369.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.62(s, 1H), 7.99-7.91(m, 1H), 7.83(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.14(d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.83(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.73(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.34(d, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.26(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.88(s, 1H), 3.48-3.33(m, 2H), 2.47-2.39(m, 1H), 2.21-2.10(m, 1H)。

20

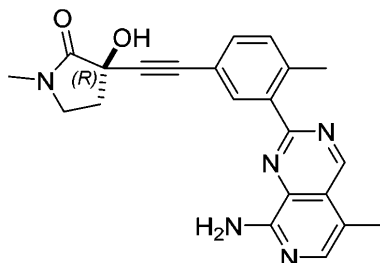
【1457】

実施例65：(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

30

【1458】

【化508】



40

【1459】

ステップA：N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン。密封可能なバイアルに、8-クロロ-5-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン(100mg、0.44mmol)、Pd(OAc)₂(5mg、0.02mmol)、BINAP(14mg、0.02mmol)、及びK₂CO₃(214mg、1.6mmol)を加えた。このバイアルを密閉した後、真空にしてアルゴン(3x)でバックフィルした。このバイアルに、脱気した無水トルエン(2.2mL)を加えた後、4-メトキシベンジルアミン(70μL、0.53mmol)を加えた。次いで、反応物を130℃で16時間加熱した。得られた

50

混合物を濃縮乾固し、FCC（ヘプタン中の酢酸エチルを用いた0～100%の勾配）で精製して、N-（4-メトキシベンジル）-5-メチル-2-（メチルチオ）ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン（101mg）を黄色固体として得た。MS（ESI）：C₁₇H₁₈N₄O₅の質量計算値、326.12；m/z実測値、327.1 [M+H]⁺。

【1460】

ステップB：2-（5-ブロモ-2-メチルフェニル）-N-（4-メトキシベンジル）-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン。密封可能なバイアルに、N-（4-メトキシベンジル）-5-メチル-2-（メチルチオ）ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン（105mg、0.32mmol）、5-ブロモ-2-メチルフェニルボロン酸（104mg、0.48mmol）、Pd（PPh₃）₄（37mg、0.03mmol）、及び銅（I）チオフェン-2-カルボキシレート（184mg、0.97mmol）を加えた。バイアル内を真空にし、アルゴンでバックフィルした（3x）。次いで、脱気し、無水THF（2.5mL）を加え、反応物を80℃で16時間加熱した。次いで、得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（50mL）で希釈し、次いで10%NH₄OH水溶液（50mL）で抽出した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（20mL×3）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（100%DCMで4分間、次いでDCM中の酢酸エチルを使用して0～50%勾配）で精製して、2-（5-ブロモ-2-メチルフェニル）-N-（4-メトキシベンジル）-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン（92mg）を黄色の油として得た。MS（ESI）：C₂₃H₂₁BrN₄Oの質量計算値、448.09；m/z実測値、449.2 [M+H]⁺。

【1461】

ステップC：2-（5-ブロモ-2-メチルフェニル）-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン。密封可能なバイアルに、2-（5-ブロモ-2-メチルフェニル）-N-（4-メトキシベンジル）-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン（92mg、0.21mmol）、及びDCM（1.5mL）を加えた。この溶液にTFA（1.5mL）を加えた。バイアルを密閉し、65℃で16時間加熱した後、濃縮乾固した。得られた残渣に、DCM中の10%2NメタノールNH₃（50mL）を加えた。得られた溶液を濃縮乾固し、残渣をFCC（DCM中の酢酸エチルを用いた0～100%の勾配）で精製して、2-（5-ブロモ-2-メチルフェニル）-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン（55mg）をオフホワイトの固体として得た。MS（ESI）：C₁₅H₁₃BrN₄の質量計算値、328.03；m/z実測値、329.1 [M+H]⁺。

【1462】

ステップD：（R）-3-〔2-〔3-（8-アミノ-5-メチル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル）-4-メチル-フェニル〕エチニル〕-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。密封可能なバイアルに、2-（5-ブロモ-2-メチルフェニル）-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン（55mg、0.17mmol）、中間体2〔（R）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン（43mg、0.30mmol）〕、CuI（3mg、0.017mmol）、及びPdCl₂（PPh₃）₂（11mg、0.017mmol）を加えた。容器を真空にした後、アルゴンをバックフィルした（3倍）。次いで、バイアルに脱気した無水DMF（2mL）及びDIEA（87μL、0.50mmol）を加えた。次いで、90℃の加熱ブロックに16時間入れた（加熱ブロックは90℃に予熱されていた）。反応混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した後、FCC（DCM中のMeOHを用いた0～10%勾配）で精製して表題化合物を得た。更に、分取逆相HPLC（Phenomenex Luna 5μ C18（2）100Å、100×30mmカラム、水中のACNを用いた5～90%勾配（両相とも0.1%TFAを含む））で精製した。（R）-3-〔2-〔3-（8-アミノ-5-メチル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル）-4-メ

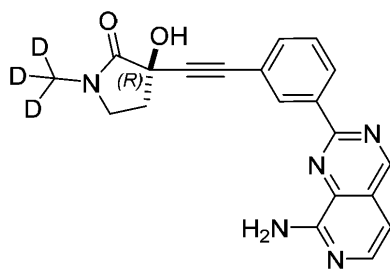
チルーフェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オンを含む画分を合わせ、飽和 NaHCO_3 水溶液で処理し、酢酸エチル (25 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン (13 mg) を淡黄色の固体 (12.8 mg、20%) として得た。MS (ESI) : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ の質量計算値、387.17 ; m/z 実測値、388.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.59 (s, 1H), 8.07 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=7.9$, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H)。

【1463】

実施例 66 : (R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジユウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン。

【1464】

【化509】



【1465】

表題化合物を、実施例 1 に記載された類似の条件を使用して、中間体 45、(R) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d_3) ピロリジン - 2 - オン] を利用して調製して、(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジユウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン (19 mg、18%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{D}_3\text{N}_5\text{O}_2$ の質量計算値、362.4、 m/z 実測値、363.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 8.68 - 8.64 (m, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 7.94 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 6.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H)。

【1466】

実施例 67 : (S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリデューテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン。

【1467】

10

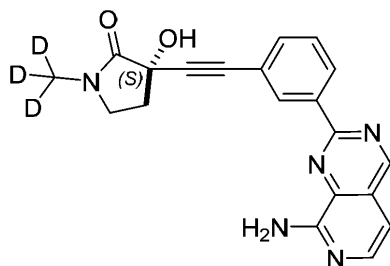
20

30

40

50

【化 5 1 0】



【1 4 6 8】

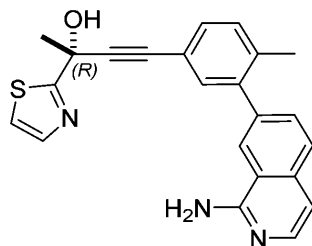
表題化合物を、実施例 1 に記載された類似の条件を使用して、中間体 4 6 [(S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(メチル-d₃)ピロリジン-2-オン] を利用して調製して、(S)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(トリジユウテリオメチル)ピロリジン-2-オン (36 mg、35%)、白色固体として得た。MS (ESI): C₂₀H₁₄D₃N₅O₂ の質量計算値、362.4、m/z 実測値、363.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.69–8.57 (m, 2H), 7.94 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 6.96 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.35–3.28 (m, 2H), 2.41–2.37 (m, 1H), 2.19–2.07 (m, 1H)。

【1 4 6 9】

実施例 6 8: (R)-4-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチルフェニル]-2-チアゾール-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール。

【1 4 7 0】

【化 5 1 1】



【1 4 7 1】

表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 4 7 [7-(5-ヨード-2-メチルフェニル)イソキノリン-1-アミン] 及び中間体 3 0 [(R)-2-チアゾール-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール] を用いて調製して、(R)-4-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチルフェニル]-2-チアゾール-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール (46 mg、53%) を無色の固体として得た。MS (ESI): C₂₃H₁₉N₃O₂S の質量計算値、385.5; m/z 実測値、386.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.77–7.71 (m, 1H), 7.70 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.2 Hz, 2H), 7.27–7.23 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

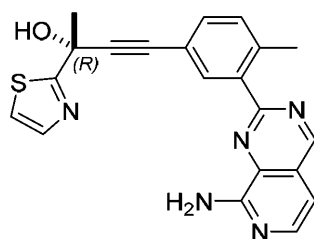
【1 4 7 2】

実施例 6 9: (R)-4-(3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オ

ール。

【1473】

【化512】



【1474】

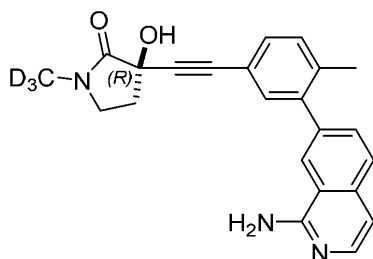
中間体48〔2-（5-ブロモ-2-メチルフェニル）ピリド〔3,4-d〕ピリミジン-8-アミン（125mg、0.40mmol）〕と中間体30〔（R）-2-（チアゾール-2-イル）ブタ-3-イン-2-オール（121mg、0.79mmol）〕を含むバイアルに、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （30mg、0.044mmol）、 CuI （8.3mg、0.44mmol）、続いてDMF（15mL）及び Et_3N （0.55mL、3.97mmol）を加えた。バイアルを密封し、窒素で3回排気／パージし、105℃に予熱したアルミニウム製加熱マントルに入れた。3.5時間後、内容物を酢酸エチルで希釈し、更に酢酸エチルで洗浄した珪藻土パッドで濾過した。濾液を珪藻土（2.5g）上に濃縮乾固した後、FCC（100%DCMから50%酢酸エチル-DCMへ）で精製し、（R）-4-（3-（8-アミノピリド〔3,4-d〕ピリミジン-2-イル）-4-メチルフェニル）-2-（チアゾール-2-イル）ブタ-3-イン-2-オール（97mg、63%）を琥珀色の固体として得た。MS（ESI）： $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$ の質量計算値、387.12； m/z 実測値、388.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（400MHz, MeOD） δ 9.43（s, 1H），8.06（s, 1H），7.96-8.00（m, 1H），7.77（d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H），7.55（d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H），7.46（d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H），7.33（d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H），7.07（d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H），2.62（s, 3H），1.96（s, 3H）。

【1475】

実施例70：（R）-3-〔2-〔3-（1-アミノ-7-イソキノリル）-4-メチルフェニル〕エチニル〕-3-ヒドロキシ-1-（トリジュウテリオメチル）ピロリジン-2-オン。

【1476】

【化513】



【1477】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体47〔7-（5-ヨード-2-メチルフェニル）イソキノリン-1-アミン〕、及び（R）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-（メチル- d_3 ）ピロリジン-2-オン〕を用いて調製して、（R）-3-〔2-〔3-（1-アミノ-7-イソキノリル）-4-メチルフェニル〕エチニル〕-3-ヒドロキシ-1-（トリジュウテリオメチル）ピロリジン-2-オン（41mg、39%）を無色の固体として得た。MS（ESI）： $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{D}_3\text{N}_3\text{O}_2$ の質量計

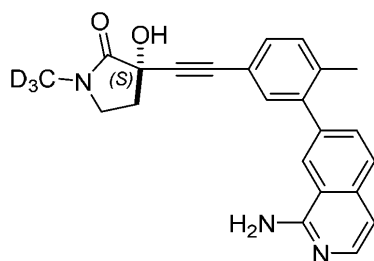
算値、374.4、 m/z 実測値、375.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.38–7.31 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.33 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 2.45–2.37 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21–2.10 (m, 1H)。

【1478】

実施例71：(S)-3-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチルフェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-2-オン。

【1479】

【化514】



【1480】

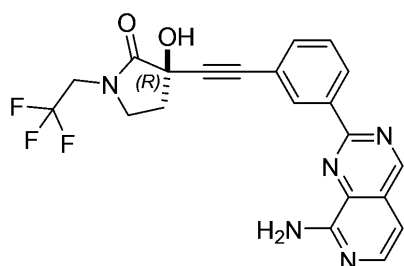
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体47 [7-(5-ヨード-2-メチルフェニル)イソキノリン-1-アミン] 及び中間体46 [(S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(メチル- d_3)ピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(S)-3-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチルフェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-2-オン (33 mg, 32%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{23}H_{18}D_3N_3O_2$ の質量計算値、374.4、 m/z 実測値、375.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.41–7.32 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.34–3.20 (m, 2H), 2.44–2.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21–2.12 (m, 1H)。

【1481】

実施例72：(R)-3-[2-[3-(8-アミノピロド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン。

【1482】

【化515】



【1483】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体49 [(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン]

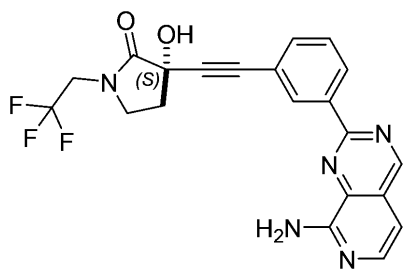
〕を用いて調製し、逆相分取HPLC (XBridge Prep C18 5 μ m、50 $\times$ 250mmカラム、H₂O中のACN/20mM NH₄OHの0~100%勾配；35分の勾配を使用)で精製して、(R)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン(70mg、57%)を無色の固体として得た。MS(ESI):C₂₁H₁₆F₃N₅O₂の質量計算値、427.4；m/z実測値、428.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.53(s, 1H), 8.78-8.71(m, 1H), 8.71-8.65(m, 1H), 8.01(d, J=5.6Hz, 1H), 7.62-7.56(m, 2H), 7.48(s, 2H), 7.03(d, J=5.6Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 4.25-4.06(m, 2H), 3.57-3.47(m, 2H), 2.58-2.51(m, 1H), 2.31-2.20(m, 1H)。

【1484】

実施例73：(S)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン。

【1485】

【化516】



【1486】

表題化合物を、実施例1に記載された類似の条件を使用して、中間体50[(S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン]を利用して調製し、逆相分取HPLC(XBridge Prep C18 5 μ m、50 $\times$ 250mmカラムH₂O中のACN20mM NH₄OHの0~100%勾配使用、35分勾配)により精製して、(S)-3-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン(70mg、57%)を無色の固体として得た。MS(ESI):C₂₁H₁₆F₃N₅O₂の質量計算値、427.4；m/z実測値、428.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.57(s, 1H), 8.80-8.73(m, 1H), 8.73-8.67(m, 1H), 7.97(d, J=5.9Hz, 1H), 7.93(s, 2H), 7.65-7.53(m, 2H), 7.09(d, J=5.9Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 4.25-4.07(m, 2H), 3.58-3.47(m, 2H), 2.57-2.52(m, 1H), 2.32-2.22(m, 1H)。

【1487】

実施例74：(R)-4-(3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1488】

10

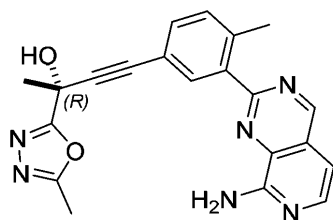
20

30

40

50

【化 5 1 7】



【1 4 8 9】

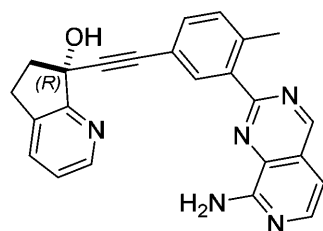
表題化合物を、(5-ブロモ-2-メチルフェニル)メタンアミン及び中間体14[(R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール]を使用して、実施例40、ステップAに記載されたものと類似の条件を使用して調製して、(R)-4-(3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(84mg、70%)を淡琥珀色の固体として得た。MS(ESI): $C_{21}H_{18}N_6O_2$ の質量計算値、386.15; m/z 実測値、387.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.25(s, 1H), 8.07(d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.01-7.88(m, 1H), 7.36-7.40(m, 1H), 7.23(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.33(br s, 2H), 2.59(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.08(s, 3H)。

【1 4 9 0】

実施例75: (R)-7-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。

【1 4 9 1】

【化 5 1 8】



【1 4 9 2】

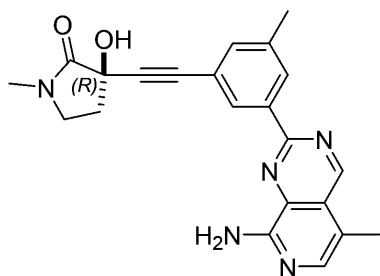
表題化合物を、(5-ブロモ-2-メチルフェニル)メタンアミン及び中間体38[(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール]を使用して、実施例40、ステップAに記載のものと同様の条件を使用して調製して、(R)-7-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(81mg、68%)を黄褐色の固体として得た。MS(ESI): $C_{24}H_{19}N_5O$ の質量計算値、393.16; m/z 実測値、394.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO, 80°C) δ 9.54(s, 1H), 8.62-8.37(m, 1H), 8.16-7.98(m, 2H), 7.82-7.65(m, 1H), 7.57-6.96(m, 4H), 6.19(s, 1H), 3.15-2.79(m, 2H), 2.75-2.16(m, 5H)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.43(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.80-8.20(m, 2H), 7.73-7.77(m, 2H), 7.40-7.46(m, 1H), 7.30-7.33(m, 2H), 7.09(s, 1H), 2.90-3.15(m, 2H), 2.35-2.80(m, 5H)。

【1493】

実施例76：(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチル-フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1494】

【化519】



10

【1495】

表題化合物を、ステップBにおいて3-ブロモ-5-メチルフェニルボロン酸を利用して、実施例65に記載の類似の条件を使用して調製して、(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチル-フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン(35mg、41%)を黄色の固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.17; m/z 実測値、388.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.42(s, 1H), 3.57-3.41(m, 2H), 2.95(s, 4H), 2.65-2.55(m, 1H), 2.51(s, 2H), 2.45(s, 3H), 2.38-2.29(m, 1H)。

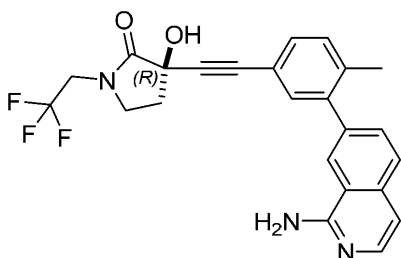
20

【1496】

実施例77：(R)-3-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチル-フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン。

【1497】

【化520】



30

【1498】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を使用して、中間体47[7-(5-ヨード-2-メチルフェニル)イソキノリン-1-アミン]及び中間体49[(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン]を利用して調製して、(R)-3-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチル-フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン得た。無色の固体として(44mg、45%)。MS(ESI): $C_{24}H_{20}F_3N_3O_2$ の質量計算値、439.4; m/z 実測値、440.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.12(s, 1H), 7.75(d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.68(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.54(dd, $J=8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.34-7.28(m, 2H),

40

50

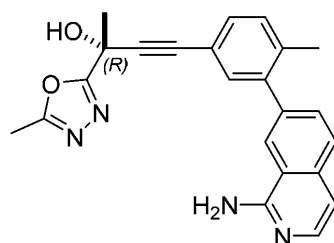
7.27 (s, 1H), 6.87 (dd, $J=5.9, 0.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.15–3.97 (m, 2H), 3.47–3.36 (m, 2H), 2.42–2.36 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19–2.11 (m, 1H)。

【1499】

実施例78：(R)-4-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチルフェニル]-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1500】

【化521】



【1501】

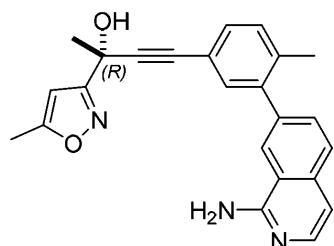
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体47 [7-(5-ヨード-2-メチルフェニル)イソキノリン-1-アミン] 及び中間体14 [(R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール] を用いて調製して、(R)-4-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチルフェニル]-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール (30 mg、35%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{20}N_4O_2$ の質量計算値、384.4 ; m/z 実測値、385.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.95 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

【1502】

実施例79：(R)-4-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチルフェニル]-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1503】

【化522】



【1504】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体47 [7-(5-ヨード-2-メチルフェニル)イソキノリン-1-アミン] 及び中間体32 [(R)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール] を用いて調製して、(R)-4-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチルフェニル]-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール (21 mg、

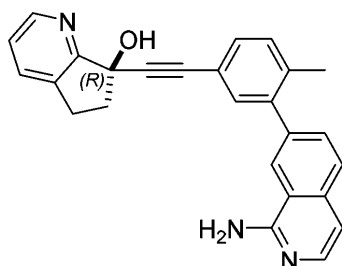
25%) を無色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{24}H_{21}N_3O_2$ の質量計算値、383.4 ; m/z 実測値、384.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $DM SO-d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 7.27–7.25 (m, 1H), 6.87 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.31–6.21 (m, 1H), 2.32 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。

【1505】

実施例 80 : (R) - 7 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチルフェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール。

【1506】

【化 5 2 3】



【1507】

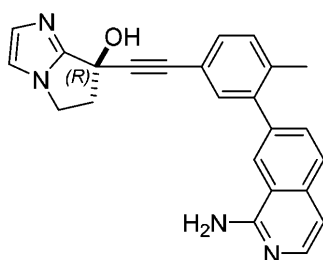
表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 47 [7 - (5 - ヨード - 2 - メチルフェニル) イソキノリン - 1 - アミン] 及び中間体 38 [(R) - 7 - エチニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール] を用いて調製して、(R) - 7 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチルフェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール (29 mg、33%) 無色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{26}H_{21}N_3O$ の質量計算値、391.5 ; m/z 実測値、392.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.37 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.14–8.06 (m, 1H), 7.75 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.68–7.62 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=7.7, 4.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 2.96–2.88 (m, 1H), 2.86–2.75 (m, 1H), 2.51–2.45 (m, 1H), 2.34–2.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H)。

【1508】

実施例 81 : (R) - 7 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチルフェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール - 7 - オール。

【1509】

【化 5 2 4】



10

20

30

40

50

【1510】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体47〔7-（5-ヨード-2-メチルフェニル）イソキノリン-1-アミン〕及び中間体10〔（R）-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ〔1,2-a〕イミダゾール-7-オール〕を用いて調製して、（R）-7-〔2-〔3-（1-アミノ-7-イソキノリル）-4-メチルフェニル〕エチニル〕-5,6-ジヒドロピロロ〔1,2-a〕イミダゾール-7-オール（29固体mg、33%）を無色のもととして得た。MS（ESI）：C₂₄H₂₀N₄Oの質量計算値、380.4；m/z実測値、381.1〔M+H〕⁺。¹H NMR（500MHz,）δ 9.00（s, 1H）, 8.63（s, 1H）, 8.55（d, J=8.4Hz, 1H）, 8.44（dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H）, 8.24-8.13（m, 3H）, 7.93（s, 1H）, 7.79（s, 1H）, 7.75（d, J=5.6Hz, 1H）, 7.63（s, 2H）, 7.31（s, 1H）, 4.92-4.76（m, 2H）, 3.88-3.76（m, 1H）, 3.64-3.49（m, 1H）, 3.11（s, 3H）。

10

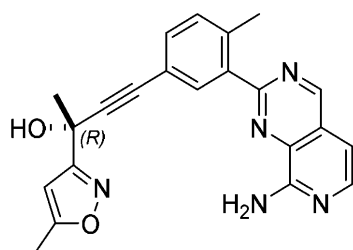
【1511】

実施例82：（R）-4-（3-（8-アミノピリド〔3,4-d〕ピリミジン-2-イル）-4-メチルフェニル）-2-（5-メチルイソキサゾール-3-イル）ブター-3-イン-2-オール。

【1512】

【化525】

20



【1513】

表題化合物を、5-ブロモ-2-メチルフェニル）メタナミン及び中間体32〔（R）-2-（5-メチルイソキサゾール-3-イル）ブター-3-イン-2-オール〕を使用して、実施例40、ステップAに記載されたものと類似の条件を使用して調製して、（R）-4-（3-（8-アミノピリド〔3,4-d〕ピリミジン-2-イル）-4-メチルフェニル）-2-（5-メチルイソキサゾール-3-イル）ブター-3-イン-2-オール（64mg、71%）を琥珀色の固体として得た。MS（ESI）：C₂₂H₁₉N₅O₂の質量計算値、385.15；m/z実測値、386.1〔M+H〕⁺。¹H NMR（500MHz, CD₃OD）δ 9.44（s, 1H）, 8.05（d, J=1.9Hz, 1H）, 7.97（d, J=5.8Hz, 1H）, 7.45（dd, J=7.9, 1.9Hz, 1H）, 7.33（d, J=7.9Hz, 1H）, 7.08（d, J=5.8Hz, 1H）, 6.31（s, 1H）, 2.62（s, 3H）, 2.43（s, 3H）, 1.88（s, 3H）。

30

40

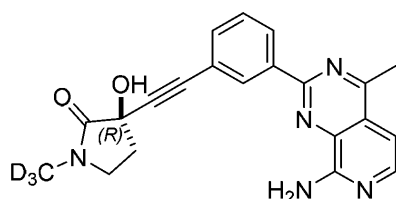
【1514】

実施例83：（R）-3-（（3-（8-アミノ-4-メチルピリド〔3,4-d〕ピリミジン-2-イル）フェニル）エチニル）-3-ヒドロキシ-1-（メチル-d₃）ピロリジン-2-オン。

【1515】

50

【化 5 2 6】



【1 5 1 6】

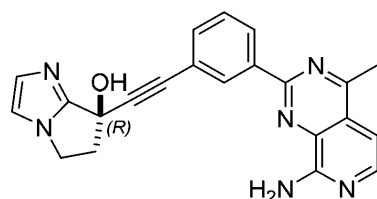
表題化合物を、中間体 3 4 [2-(3-ヨードフェニル)-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン] 及び中間体 4 5 [(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(メチル-d₃)ピロリジン-2-オン] を利用して、実施例 1 に記載されたものと類似の条件を使用して調製して、(R)-3-((3-((8-アミノ-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-(メチル-d₃)ピロリジン-2-オン (68 mg、64%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₁H₁₆D₃N₅O₂ の質量計算値、376.17、m/z 実測値、377.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75-8.70 (m, 1H), 8.69-8.64 (m, 1H), 7.99 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.08 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H)。

【1 5 1 7】

実施例 8 4: (R)-7-((3-((8-アミノ-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール。

【1 5 1 8】

【化 5 2 7】



【1 5 1 9】

表題化合物を、実施例 1 に記載したものと類似の条件を用いて、中間体 3 4 [2-(3-ヨードフェニル)-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン] と中間体 1 0 [(R)-7-エチニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール] を用いて、調製して、(R)-7-((3-((8-アミノ-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール (71 mg、67%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₂H₁₈N₆O の質量計算値、382.15; m/z 実測値、383.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79-8.66 (m, 2H), 7.99 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 4H)。

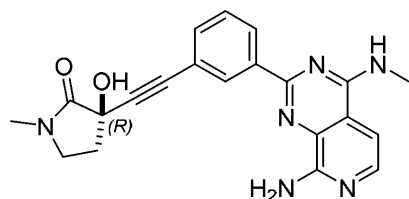
【1 5 2 0】

実施例 8 5: (R)-3-((3-((8-アミノ-4-(メチルアミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピ

ロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1521】

【化528】



【1522】

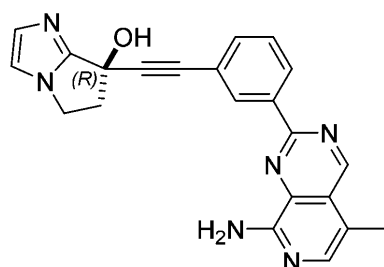
(R)-3-((3-((8-amino-4-(methylamino)pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)phenyl)ethynyl)-1-methylpyrrolidine-2-oneを、ステップAでメチルアミン(THF中2M)を用いて実施例57と類似の方法で調製し、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10μm[移動相:[水(0.1% TFA)-ACN]; B%:10%~60%、20分、100%、5分。検出、λ=220~254nmのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCで精製して(R)-3-((3-((8-amino-4-(methylamino)pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)phenyl)ethynyl)-1-methylpyrrolidine-2-oneトリフルオロアセテート(19mg、19%)を白色固体として得た。MS(ESI):C₂₁H₂₀N₆O₂の質量計算値、388.16;m/z実測値、389.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.69(t, J=1.5Hz, 1H), 8.64-8.60(m, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.48(t, J=7.8Hz, 1H), 7.24(d, J=7.1Hz, 1H), 3.53-3.47(m, 2H), 3.24(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.66-2.58(m, 1H), 2.39-2.30(m, 1H)。

【1523】

実施例86:(R)-7-[2-[3-((8-amino-5-methylpyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)phenyl]ethynyl]-5,6-dihydropyrido[1,2-a]imidazole-7-オール。

【1524】

【化529】



【1525】

表題化合物を、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体36[2-((3-bromophenyl)-5-methylpyridin-3-yl)pyrimidin-8-アミン]及び中間体10[(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール]を使用して調製して、(R)-7-[2-[3-((8-amino-5-methylpyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)phenyl]ethynyl]-5,6-dihydropyrido[1,2-a]イミダゾール-7-オール(30mg、25%)を黄色固体として得た。MS(ESI):C₂₂H₁₈N₆Oの質量計算値、382.15;m/z実測値、383.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.62(s, 1H), 8.85-8.65(m, 2H), 7.82(s, 1H),

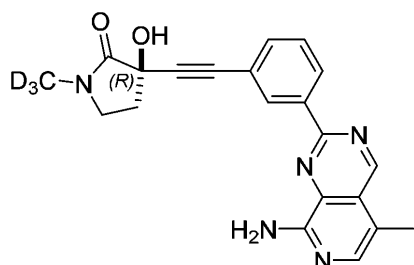
7.72-7.49 (m, 2H), 7.24 (br s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.08 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)。

【1526】

実施例87：(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(トリデユテリオメチル)ピロリジン-2-オン。

【1527】

【化530】



【1528】

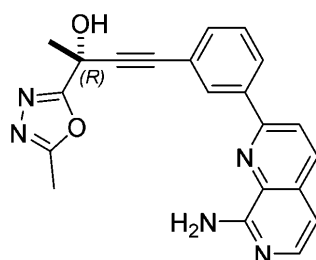
表題化合物を実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体36[2-(3-ブロモフェニル)-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン]及び中間体45[(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(メチル-d₃)ピロリジン-2-オン]を使用して調製して、(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(トリデユテリオメチル)ピロリジン-2-オン(9mg、6%)を得た。MS(ESI): C₂₁H₁₆D₃N₅O₂の質量計算値、376.17; m/z実測値、377.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.71 (s, 1H), 8.82 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.74-8.67 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.51-7.50 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H)。

【1529】

実施例88：(R)-4-[3-(8-アミノ-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル]-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1530】

【化531】



【1531】

表題化合物を、実施例19に記載のものと類似の条件を用いて、中間体14[(R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール]を用いて調製して、(R)-4-[3-(8-アミノ-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル]-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブ

10

20

30

40

50

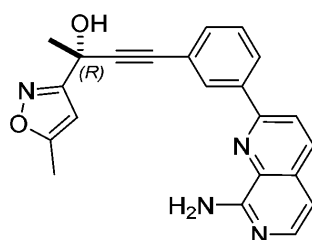
ター３－イン－２－オール（３３ｍｇ、４２％）を無色固体として得た。MS（ESI）：C₂₁H₁₇N₅O₂の質量計算値、３７１．４；m/z実測値、３７２．１[M+H]⁺。¹H NMR（５００MHz，DMSO-d₆）δ ８．４３－８．３７（m，１H），８．３６（s，１H），８．２６（d，J＝８．６Hz，１H），８．１７（d，J＝８．７Hz，１H），７．８０（d，J＝５．６Hz，１H），７．５４－７．４５（m，２H），７．０４（s，２H），６．９７（s，１H），６．８７（d，J＝５．７Hz，１H），２．４９（s，３H），１．８８（s，３H）。

【１５３２】

実施例８９：（R）－４－〔３－（８－アミノ－１，７－ナフチリジン－２－イル）フェニル〕－２－（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）ブター３－イン－２－オール。

【１５３３】

【化５３２】



【１５３４】

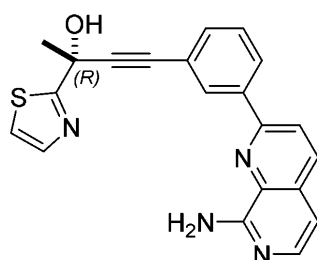
表題化合物を、実施例１９に記載したものと類似の条件を用いて、中間体３２〔（R）－２－（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）ブター３－イン－２－オール〕を用いて調製して、（R）－４－〔３－（８－アミノ－１，７－ナフチリジン－２－イル）フェニル〕－２－（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）ブター３－イン－２－オール（２７ｍｇ、３４％）を無色固体として得た。MS（ESI）：C₂₂H₁₈N₄O₂の質量計算値、３７０．４；m/z実測値、３７１．０[M+H]⁺。¹H NMR（５００MHz，DMSO-d₆）δ ８．４０－８．３４（m，１H），８．３３－８．２９（m，１H），８．２５（d，J＝８．７Hz，１H），８．１７（d，J＝８．７Hz，１H），７．７９（d，J＝５．７Hz，１H），７．５２－７．４０（m，２H），７．０２（s，２H），６．８７（d，J＝５．７Hz，１H），６．４７（s，１H），６．３８－６．２４（m，１H），２．３５（d，J＝０．９Hz，３H），１．７７（s，３H）。

【１５３５】

実施例９０：（R）－４－〔３－（８－アミノ－１，７－ナフチリジン－２－イル）フェニル〕－２－チアゾール－２－イル－ブター３－イン－２－オール。

【１５３６】

【化５３３】



【１５３７】

表題化合物を、実施例１９に記載したものと類似の条件を用いて、中間体３０〔（R）－２－（チアゾール－２－イル）ブター３－イン－２－オール〕を用いて調製して、（R）－４－〔３－（８－アミノ－１，７－ナフチリジン－２－イル）フェニル〕－２－チアゾール－２－イル－ブター３－イン－２－オール（２０ｍｇ、２５％）を無色固体として

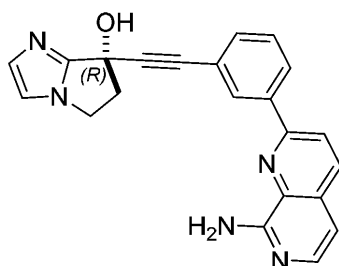
得た。MS (ESI) : $C_{21}H_{16}N_4OS$ の質量計算値、372.5 ; m/z 実測値、373.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40–8.33 (m, 1H), 8.31–8.28 (m, 1H), 8.25 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.52–7.42 (m, 2H), 7.05–6.95 (m, 3H), 6.86 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 1.86 (s, 3H)。

【1538】

実施例91 : (R)-7-[2-[3-(8-アミノ-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール。

【1539】

【化534】



【1540】

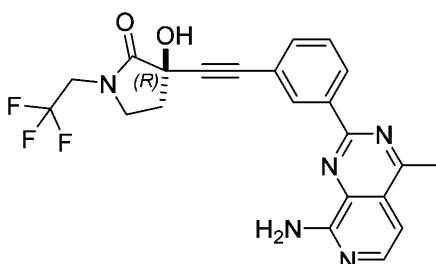
表題化合物を、実施例19に記載したものと類似の条件を用いて、中間体10 [(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール]を用いて調製して、(R)-7-[2-[3-(8-アミノ-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール (18 mg、78%) を無色固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{17}N_5O$ の質量計算値、367.4 ; m/z 実測値、368.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37–8.34 (m, 1H), 8.34–8.32 (m, 1H), 8.25 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.53–7.45 (m, 2H), 7.07 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.94 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.07–3.89 (m, 2H), 3.07–2.94 (m, 1H), 2.81–2.65 (m, 1H)。

【1541】

実施例92 : (R)-3-[2-[3-(8-アミノ-4-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン。

【1542】

【化535】



【1543】

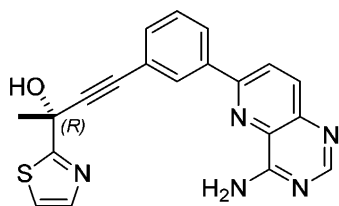
表題化合物を、実施例 1 に記載のものと類似の条件を用いて、中間体 34 [2-(3-ヨードフェニル)-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン] 及び中間体 49 [(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン (49 mg、41%) を無色固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$ の質量計算値、441.4; m/z 実測値、422.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77-8.71 (m, 1H), 8.70-8.64 (m, 1H), 8.00 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.08 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.26-4.06 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H)。

【1544】

実施例 93: (R)-4-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1545】

【化536】



【1546】

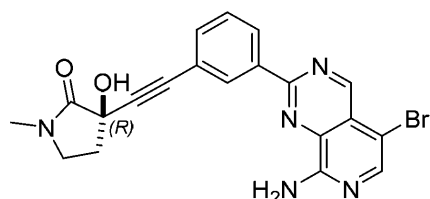
表題化合物を、実施例 1 に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体 30 [(R)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール] を利用して調製して、(R)-4-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール (60 mg、23%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{20}H_{15}N_5OS$ の質量計算値、373.10; m/z 実測値、374.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45-8.33 (m, 3H), 8.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.52 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H)。

【1547】

実施例 94: (R)-3-((3-(8-アミノ-5-ブロモピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1548】

【化537】



【1549】

フラスコに実施例 1 [(R)-3-[2-[3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン

−2−オン] (0.20 g、0.56 mmol) 及び DMF (10 mL) を入れた。得られた混合物を 90 °C で均一になるまで加熱した。次いで、得られた溶液を 0 °C に冷却し、N−ブロモスクシンイミド (0.11 g、0.60 mmol) で一度に処理した。この混合物を直ちに氷浴から取り出し、室温まで温め始めた。15 分後、混合物を MeOH (約 5 mL) で希釈し、固体を沈殿させた。この固体を濾過により分離し、MeCN (5 mL × 2) で洗浄し、乾燥して、(R)−3−((3−(8−アミノ−5−ブロモピリド[3, 4−d]ピリミジン−2−イル)フェニル)エチニル)−3−ヒドロキシ−1−メチルピロリジン−2−オン (133 mg、55%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₀H₁₆BrN₅O₂ の質量計算値、437.05; m/z 実測値、438.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 8.80–8.70 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.64–7.57 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.42–3.36 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.26–2.16 (m, 1H)。

10

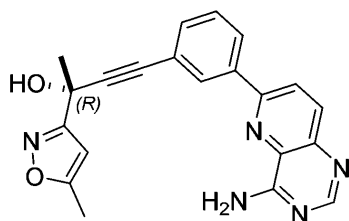
【1550】

実施例 95: (R)−4−(3−(4−アミノピリド[3, 2−d]ピリミジン−6−イル)フェニル)−2−(5−メチルイソオキサゾール−3−イル)ブタ−3−イン−2−オール。

【1551】

【化538】

20



【1552】

表題化合物を、実施例 1 時に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体 32 [(R)−2−(5−メチルイソオキサゾール−3−イル)ブタ−3−イン−2−オール] を利用して調製して、(R)−4−(3−(4−アミノピリド[3, 2−d]ピリミジン−6−イル)フェニル)−2−(5−メチルイソオキサゾール−3−イル)ブタ−3−イン−2−オール (111 mg、72%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₁H₁₇N₅O₂ の質量計算値、371.14; m/z 実測値、372.10 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44–8.35 (m, 3H), 8.24–8.28 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.61–7.48 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

30

【1553】

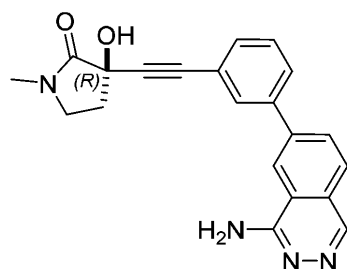
実施例 96: (R)−3−[2−[3−(4−アミノフタラジン−6−イル)フェニル]エチニル]−3−ヒドロキシ−1−メチル−ピロリジン−2−オン。

40

【1554】

50

【化 5 3 9】



【1 5 5 5】

ステップA：7-ブロモフタラジン-1-アミン。密封可能なマイクロ波バイアルに、7-ブロモ-1-クロロフタラジン（150mg、0.62mmol）、NMP（3mL）及び28%水酸化アンモニウム（416μL、6.2mmol）を加えた。反応容器を密封し、マイクロ波反応器を用いて140℃で60分間加熱した（14バール）。次いで、反応容器を160℃のマイクロ波反応器で30分間加熱した。更に、水酸化アンモニウム（416μL、6.2mmol）を追加し、反応容器をマイクロ波反応器内の160℃で30分間加熱した。バイアルが室温に冷却された後、反応混合物を水（50mL）で希釈し、酢酸エチル（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（DCM中のMeOHを用いて0～10%の勾配で）で精製して、次のステップで直接使用する7-ブロモフタラジン-1-アミンを得た。

【1 5 5 6】

ステップB：(R)-3-[2-[3-(4-アミノフタラジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。密封可能なバイアルに、7-ブロモフタラジン-1-アミン（40mg、0.18mmol）、中間体4〔(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン（79mg、0.23mmol）〕、ジオキサン（1mL）、及び2M Na₂CO₃（0.36mL、7.2mmol）溶液を加えた。混合物をアルゴンで10分間スパージして脱気した後、1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリドを加えた。次いで、バイアルを密封し、40℃で2時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（25mL）と水（25mL）との間で分配した。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル（25mL×2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC（DCM中のMeOHを用いた0から10%の勾配）で精製して、(R)-3-[2-[3-(4-アミノフタラジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン（18mg、27%）をオフホワイトの固体として得た。MS（ESI）：C₂₁H₁₈N₄O₂の質量計算値、358.14；m/z実測値、359.2〔M+H〕⁺。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）δ 8.87（s, 1H）, 8.50（s, 1H）, 8.18（dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H）, 8.02（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.92-7.91（m, 1H）, 7.85-7.78（m, 1H）, 7.55-7.48（m, 2H）, 3.55-3.42（m, 2H）, 2.94（s, 3H）, 2.64-2.55（m, 1H）, 2.39-2.26（m, 1H）。

【1 5 5 7】

実施例97：(R)-4-(3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1 5 5 8】

10

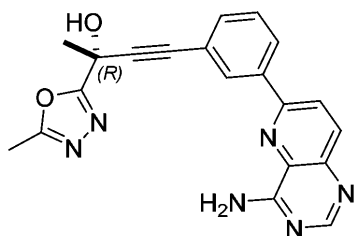
20

30

40

50

【化 5 4 0】



【1 5 5 9】

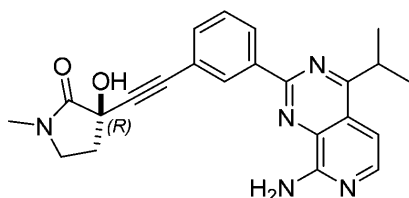
表題化合物を、実施例 1 に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体 1 4 [(R) - 2 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール] を利用して調製して、(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール (91 mg 、 80 %) を得た。MS (ESI) : $C_{20}H_{16}N_6O_2$ の質量計算値、372.13 ; m/z 実測値、373.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42-8.38 (m, 2H), 8.35 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64-7.47 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

【1 5 6 0】

実施例 98 : (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - イソプロピルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1 5 6 1】

【化 5 4 1】



【1 5 6 2】

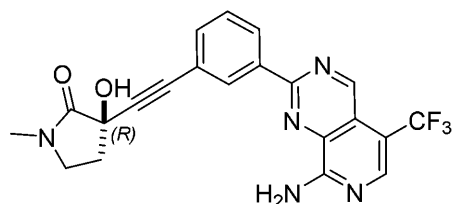
(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - イソプロピルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オンを、実施例 1 に記載のものと類似の条件を用いて、中間体 5 1 [2 - (3 - ヨードフェニル) - 4 - イソプロピルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン] を用いて調製し、Phenomenex Luna C18 250×50mm, 5 μ m又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10 μ m ; 移動相 : [水 (0.1 % TFA) - ACN] ; B% : 10 % ~ 60 % 、 20 分、100 % 、 5 分。検出、 λ = 220 ~ 254 nm の UV のいずれかを使用する酸性分取逆相 HPLC で精製して、(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - イソプロピルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オントリフルオロアセテート (39 mg 、 43 %) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{23}N_5O_2$ の質量計算値、401.19 ; m/z 実測値、402.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.54 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.88 (p, J=6.7 Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.7 Hz, 6H)。

【1563】

実施例99：(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1564】

【化542】



10

【1565】

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オンを、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体204[2-(3-ヨードフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン]を利用して調製した。MS(ESI): $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$ の質量計算値、427.1; m/z 実測値、428.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.59-9.50 (m, 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (br s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (br s., 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H)。

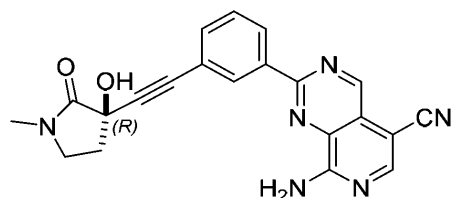
20

【1566】

実施例100：(R)-8-アミノ-2-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-5-カルボニトリル及びそのトリフルオロアセテート。

【1567】

【化543】



30

【1568】

バイアルに実施例94[(R)-3-(3-(8-アミノ-5-ブロモピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(0.05 g、0.11 mmol)、シアン化亜鉛(0.04 g、0.32 mmol)、亜鉛粉(0.04 g、0.57 mmol)、及びクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(0.01 g、0.01 mmol)を加えた。バイアルをセプタムで密封し、大気を排気した後、窒素でパージした(3x)。次いで、バイアルに乾燥DMF(2 mL)を加え、100℃に予熱した加熱ブロックに入れた。1時間後、得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固して、(R)-8-アミノ-2-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。残渣をDCM(約2 mL)に再溶解し、FCC、続いて、Phenomenex L

40

50

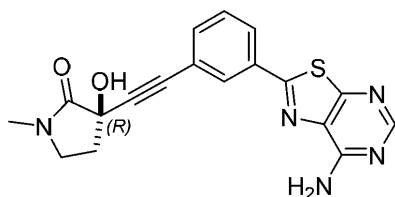
una C18 250×50mm、5 μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10 μm [移動相：水 (0.1% TFA) – ACN] ; B% : 10% ~ 60%、20分、100%、5分。検出、λ = 220 ~ 254 nmのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R) – 8 – アミノ – 2 – (3 – (3 – ヒドロキシ – 1 – メチル – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4 – d] ピリミジン – 5 – カルボニトリルのトリフルオロアセテート (9 mg、16%) を白色固体として得た。MS (ESI) : C₂₁H₁₆N₆O₂の質量計算値、384.13 ; m/z 実測値、385.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 8.81–8.71 (m, 3H), 8.52 (s, 1H), 7.66–7.57 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.41–3.37 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.48–2.44 (m, 1H), 2.26–2.17 (m, 1H)。

【1569】

実施例101 : (R) – 3 – ((3 – (7 – アミノチアゾロ [5, 4 – d] ピリミジン – 2 – イル) フェニル) エチニル) – 3 – ヒドロキシ – 1 – メチルピロリジン – 2 – オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1570】

【化544】



【1571】

(R) – 3 – ((3 – (7 – アミノチアゾロ [5, 4 – d] ピリミジン – 2 – イル) フェニル) エチニル) – 3 – ヒドロキシ – 1 – メチルピロリジン – 2 – オンを、実施例1に記載のものと類似の条件で中間体52 [2 – (3 – ヨードフェニル) チアゾロ [5, 4 – d] ピリミジン – 7 – アミン] を用いて調製し、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5 μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10 μm [移動相：[水 (0.1% TFA) – ACN] ; B% : 10% ~ 60%、20分、100%、5分。検出、λ = 220 ~ 254 nmのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R) – 3 – ((3 – (7 – アミノチアゾロ [5, 4 – d] ピリミジン – 2 – イル) フェニル) エチニル) – 3 – ヒドロキシ – 1 – メチルピロリジン – 2 – オントリフルオロアセテート (38 mg、25%) を白色固体として得た。MS (ESI) : C₁₈H₁₅N₅O₂Sの質量計算値、365.09 ; m/z 実測値、366.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.24–8.20 (m, 1H), 8.13–8.08 (m, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.52–3.46 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.64–2.56 (m, 1H), 2.37–2.28 (m, 1H)。

【1572】

実施例102 : (R) – 3 – ((3 – (8 – アミノ – 5 – ヨードピリド [3, 4 – d] ピリミジン – 2 – イル) フェニル) エチニル) – 3 – ヒドロキシ – 1 – メチルピロリジン – 2 – オン。

【1573】

10

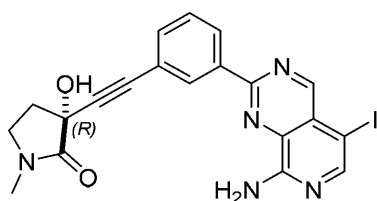
20

30

40

50

【化 5 4 5】



【1 5 7 4】

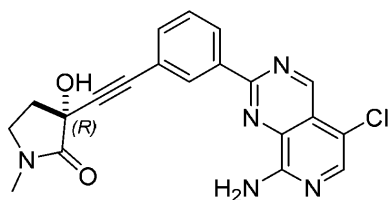
50 mL の丸底フラスコに、実施例 1 [(R)-3-[(2-[(3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (784 mg、2.18 mmol)]、N-ヨードスクシンイミド (523 mg、2.32 mmol)、及び DMF (30 mL) を加えた。得られた黄色の懸濁液をアルゴン下 70℃ で 45 分間加熱した。次いで、混合物を濃縮乾固し、FCC で精製して、(R)-3-((3-(8-アミノ-5-ヨードピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (448 mg、42%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₀H₁₆IN₅O₂ の質量計算値、485.04; m/z 実測値、486.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.76 (ddd, J=1.71, 2.69, 6.36 Hz, 1H), 8.71-8.73 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 3H), 2.21 (dt, J=12.96, 6.97 Hz, 1H)。

【1 5 7 5】

実施例 103: (R)-3-((3-(8-アミノ-5-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1 5 7 6】

【化 5 4 6】



【1 5 7 7】

(R)-3-((3-(8-アミノ-5-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、実施例 102 に記載されたものと類似の条件を使用して、N-クロロスクシンイミドを利用して、アルゴン雰囲気下、90℃ で 1 時間加熱して調製し、Phenomenex Luna C18 250×50 mm、5 μm 又は Welch Xtimate C18 250×50 mm、10 μm: 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 60%、20 分、100%、5 分。検出、λ=220~254 nm の UV のいずれかを使用する酸性分取逆相 HPLC により精製して、(R)-3-((3-(8-アミノ-5-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロアセテート (51 mg、18%) を得た。MS (ESI): C₂₀H₁₆ClN₅O₂ の質量計算値、393.099; m/z 実測値、394.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.78-8.75 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04-7.77 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 3H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49-2.46 (m,

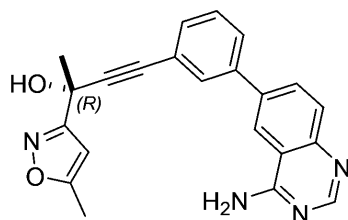
1 H), 2.21 (td, J=7.3, 12.7 Hz, 1 H)。

【1578】

実施例104: (R)-4-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル)フェニル]-2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1579】

【化547】



10

【1580】

表題化合物を、実施例12に記載されたものと類似の条件を使用して、6-ブロモキナゾリン-4-アミン及び中間体53 [(R)-2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール] を利用して調製して、(R)-4-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル)フェニル]-2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール (15 mg、78%) を無色固体として得た。

20

(ESI): $C_{22}H_{18}N_4O_2$ の質量計算値、370.4; m/z 実測値、371.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.46 (dt, J=7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.38 (d, J=1.1 Hz, 1H), 2.42 (d, J=0.9 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H)。

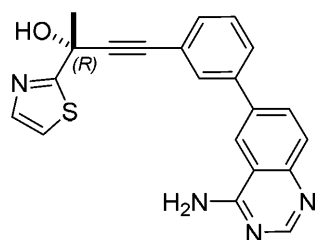
【1581】

実施例105: (R)-4-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル)フェニル]-2-チアゾール-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール。

30

【1582】

【化548】



【1583】

表題化合物を、実施例12に記載のものと類似の条件を使用して、6-ブロモキナゾリン-4-アミン及び中間体54 [(R)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール] を利用して調製して、(R)-4-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル)フェニル]-2-チアゾール-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール (14 mg、27%) を無色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{16}N_4OS$ の質量計算値、372.5; m/z 実測値、373.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.72 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.63 (

40

50

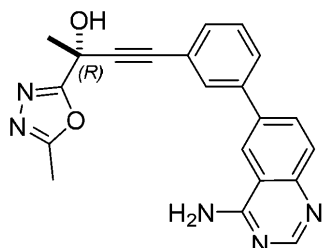
d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (dt, $J=7.6, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 1.84 (s, 3H)。

【1584】

実施例106: (R)-4-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル)フェニル]-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1585】

【化549】



10

【1586】

表題化合物を、実施例12に記載されたものと類似の条件を使用して、6-ブロモキナゾリン-4-アミン及び中間体55 [(R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール] を利用して調製して、(R)-4-[3-(4-アミノキナゾリン-6-イル)フェニル]-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール (10mg、19%) を無色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{17}N_5O_2$ の質量計算値、371.4; m/z 実測値、372.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (t, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (dt, $J=7.6, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (dt, $J=7.7, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

20

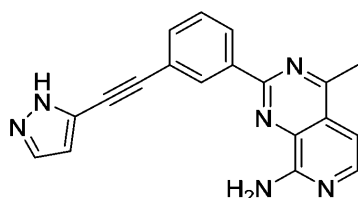
30

【1587】

実施例107: 2-(3-((1H-ピラゾール-5-イル)エチニル)フェニル)-4-メチルピリド [3,4-d] ピリミジン-8-アミン。

【1588】

【化550】



40

【1589】

2-(3-((1H-ピラゾール-5-イル)エチニル)フェニル)-4-メチルピリド [3,4-d] ピリミジン-8-アミンを、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体34 [2-(3-ヨードフェニル)-4-メチルピリド [3,4-d] ピリミジン-8-アミン及び5-エチニル-1H-ピラゾール] を利用して調製した。MS (ESI): $C_{19}H_{14}N_6$ の質量計算値、326.13; m/z 実測値、327.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.72 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.09 (d, $J=5.8\text{ Hz}$

50

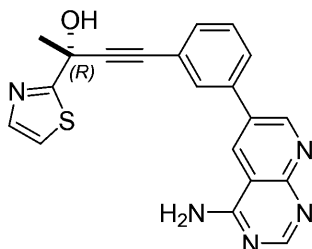
, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 2.89 (s, 3 H)。

【1590】

実施例108。(R)-4-(3-(4-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1591】

【化551】



10

【1592】

(R)-3-((3-(4-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、実施例12に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体56[6-ブロモピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン]及び中間体54[(R)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール]を使用して調製して、(R)-4-(3-(4-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(86mg、52%)を琥珀色の固体として得た。MS(ESI):C₂₀H₁₅N₅O₅の質量計算値、373.1;m/z実測値、374.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,CD₃OD)δ 9.29(d,J=2.5Hz,1H),8.93(d,J=2.5Hz,1H),8.54(s,1H),7.94-7.90(m,1H),7.85-7.75(m,2H),7.61-7.47(m,3H),1.97(s,3H)。

20

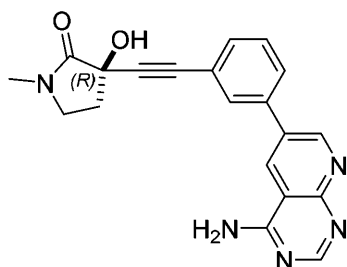
【1593】

実施例109:(R)-3-((3-(4-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

30

【1594】

【化552】



40

【1595】

(R)-3-((3-(4-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、実施例12に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体56[6-ブロモピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン]を使用して調製して、(R)-3-((3-(4-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(79mg、66%)を黄色固体として得た。MS(ESI):C₂₀H₁₇N₅O₂の質量計算値、359.39;m/z実測値、360.10[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 9.36(d,J=2.4

50

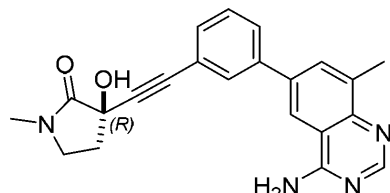
H z, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.23 (m, 2 H), 8.02–7.79 (m, 2 H), 7.71–7.42 (m, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 2.82 (s, 3 H), 2.46 (m, 1 H), 2.32–2.10 (m, 1 H)。

【1596】

実施例110：(R)–3–((3–(4–アミノ–8–メチルキナゾリン–6–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン。

【1597】

【化553】



【1598】

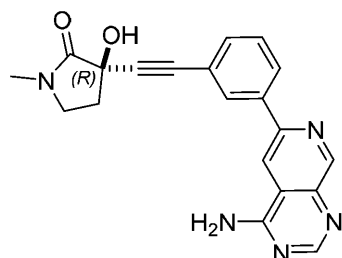
表題化合物を、実施例12に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体57[6–ブromo–8–メチルキナゾリン–4–アミン]を使用して、(R)–3–((3–(4–アミノ–8–メチルキナゾリン–6–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン(57mg、65%)を白色固体として得た。MS(E SI)：C₂₂H₂₀N₄O₂の質量計算値、372.16；m/z実測値、373.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38–7.32 (m, 2 H), 7.24–7.15 (m, 2 H), 3.59–3.43 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.71–2.62 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.53–2.44 (m, 1 H)。

【1599】

実施例111：(R)–3–[2–[3–(4–アミノピリド[3,4-d]ピリミジン–6–イル)フェニル]エチニル]–3–ヒドロキシ–1–メチル–ピロリジン–2–オン。

【1600】

【化554】



【1601】

表題化合物を、実施例12に記載のものと類似の条件を使用して、中間体58[6–クロロピリド[3,4-d]ピリミジン–4–アミ]を利用して、(R)–3–[2–[3–(4–アミノピリド[3,4-d]ピリミジン–6–イル)フェニル]エチニル]–3–ヒドロキシ–1–メチル–ピロリジン–2–オン(38mg、34%)を無色の固体として得た。MS(E SI)：C₂₀H₁₇N₅O₂の質量計算値、359.4；m/z実測値、360.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.47–8.42 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.17 (dt, J=7.9, 1.5 Hz, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 7.50 (td, J=7.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.43 (dt, J=7.6, 1

10

20

30

40

50

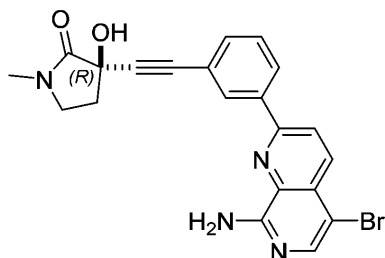
. 4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.31 (dd, J=7.5, 5.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.41–2.36 (m, 1H), 2.19–2.09 (m, 1H)。

【1602】

実施例112: (R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-ブロモ-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1603】

【化555】



10

【1604】

フラスコに、実施例19 [(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (5.60 g、15.6 mmol)]、及びDCM (90 mL)を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、TFA (0.60 mL、1.40 mmol)を加えた。得られた混合物を、均一になるまで攪拌した。次いで、この溶液を0℃でN-ブロモスクシンイミド (2.90 g、16.4 mmol)で処理した。1時間後、得られた固体を濾過により回収して、(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-ブロモ-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (4.6 g、67%)黄色固体として得た。MS (ESI): C₂₁H₁₇BrN₄O₂の質量計算値、437.3; m/z 実測値、437.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51–8.45 (m, 2H), 8.44–8.38 (m, 1H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60–7.52 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.42–3.36 (m, 2H), 2.49–2.45 (m, 1H), 2.26–2.11 (m, 1H)。

20

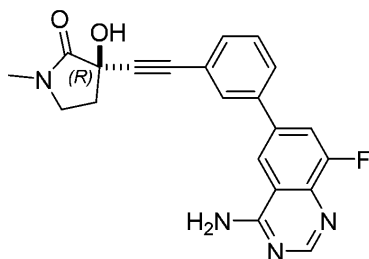
30

【1605】

実施例113: (R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-フルオロ-キナゾリン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1606】

【化556】



40

【1607】

表題化合物を、実施例16に記載されたものと類似の条件を使用して、6-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-4-アミンを利用して調製して、(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-フルオロ-キナゾリン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキ

50

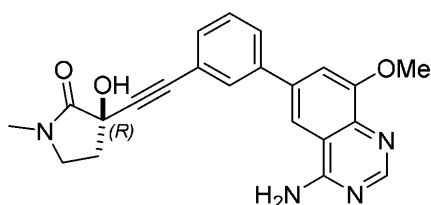
シー１－メチルピロリジン－２－オン（２５ｍｇ、２０％）の無色固体を得た。MS（ESI）：C₂₁H₁₇FN₄O₂の質量計算値、３７６．４；m/z実測値、３７７．１ [M+H]⁺。 ¹H NMR（５００MHz，DMSO-d₆）δ ８．４６－８．４４（m，１H），８．４３（s，１H），８．０５（dd，J＝１２．０，１．８Hz，１H），７．９２－７．９０（m，１H），７．９０－７．８５（m，１H），７．５８－７．５１（m，１H），７．４７（dt，J＝７．７，１．３Hz，１H），６．４８（s，１H），３．４０－３．３５（m，２H），２．８１（s，３H），２．４９－２．４１（m，１H），２．２６－２．１６（m，１H）。

【１６０８】

実施例１１４：（R）－３－（（３－（４－アミノ－８－メトキシキナゾリン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン。

【１６０９】

【化５５７】



【１６１０】

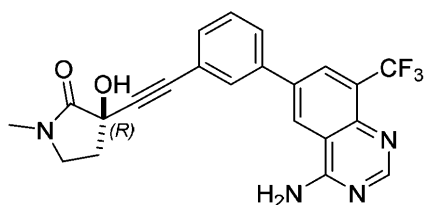
表題化合物を、実施例１２に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体５９〔６－ブromo－８－メトキシキナゾリン－４－アミン〕を利用して調製して、（R）－３－（（３－（４－アミノ－８－メトキシキナゾリン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン（６２ｍｇ、６０％）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₂₂H₂₀N₄O₃の質量計算値、３８８．１５；m/z実測値、３８９．３ [M+H]⁺。 ¹H NMR（４００MHz，CD₃OD）δ ８．３６（s，１H），７．９５（d，J＝１．５Hz，１H），７．８６（s，１H），７．８１－７．７４（m，１H），７．５１－７．４４（m，３H），４．０７（s，３H），３．５３－３．４４（m，２H），２．９４（s，３H），２．６４－２．５５（m，１H），２．３７－２．２７（m，１H）。

【１６１１】

実施例１１５：（R）－３－（（３－（４－アミノ－８－（トリフルオロメチル）キナゾリン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン。

【１６１２】

【化５５８】



【１６１３】

表題化合物を、実施例１１４に記載のものと類似の条件を用いて、６－ブromo－８－（トリフルオロメチル）キナゾリン－４－アミンを用いて調製して、（R）－３－（（３－（４－アミノ－８－（トリフルオロメチル）キナゾリン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン（８３ｍｇ、４６％）を白色固体として得た。MS（ESI）：C₂₂H₁₇F₃N₄O₂の質量計算値、４２６．１３；m

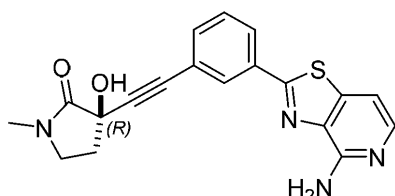
／ z 実測値、427.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.22–8.13 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08–6.99 (m, 2H), 3.63–3.48 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.71–2.60 (m, 1H), 2.56–2.45 (m, 1H)。ステップAで2-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチルの代わりに2-アミノ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルを用いて、中間体59と同様の方法で6-ブromo-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-アミンを作製した。

【1614】

実施例116：(R)-3-((3-(4-アミノチアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1615】

【化559】



【1616】

(R)-3-((3-(4-アミノチアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体60[2-(3-ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン-4-アミン]を利用して調製した。(R)-3-((3-(4-アミノチアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン及び、Phenomenex Luna C18 250×50 mm、5 μ m又はWelch Xtimate C18 250×50 mm、10 μ m；移動相：[水(0.1% TFA)-ACN]；B%：10%～60%、20分、100%、5分。検出、 $\lambda=220\sim254$ nmのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)-3-((3-(4-アミノチアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロアセテート(31 mg、55%)を白色固体として得た。MS(ESI)： $C_{19}H_{16}N_4O_2S$ の質量計算値、364.10； m/z 実測値、365.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.61 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.15–8.10 (m, 1H), 7.86 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.70–7.60 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.54–3.45 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.48–2.42 (m, 1H), 2.26–2.18 (m, 1H)。

【1617】

実施例117：(R)-3-((3-(4-アミノ-8-クロロキナゾリン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1618】

10

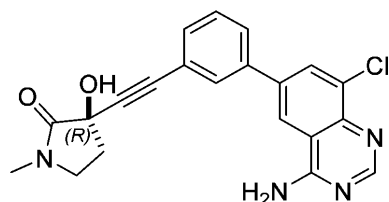
20

30

40

50

【化560】



【1619】

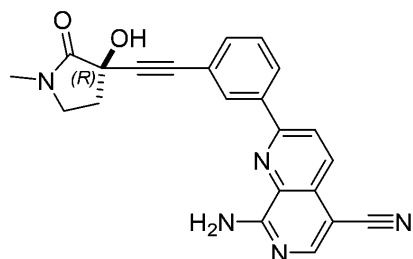
(R)-3-((3-(4-amino-8-chloroquinolin-6-yl)phenyl)ethynyl)-1-methylpyrrolidine-2-oneを実施例12に記載のものと類似の条件を用いて、6-ブロモ-8-クロロキナゾリン-4-アミンを用いて、調製した。次いで、(R)-3-((3-(4-amino-8-chloroquinolin-6-yl)phenyl)ethynyl)-1-methylpyrrolidine-2-oneを、実施例12において、Phenomenex Luna C18 250×50mm、5 μm又はWelch Xtimate C18 250×50mm、10 μm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：10%～60%、20分、100%、5分。検出、λ=220～254 nmのUVのいずれかを使用する酸性分取逆相HPLCにより精製して、(R)-3-((3-(4-amino-8-chloroquinolin-6-yl)phenyl)ethynyl)-1-methylpyrrolidine-2-oneトリフルオロアセテート(61 mg、35%)を白色固体として得た。MS(ESI)：C₂₁H₁₇ClN₄O₂の質量計算値、392.10；m/z実測値、393.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.69-8.60 (m, 2H), 8.49 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H)。ステップAの2-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチルの代わりに2-アミノ-3-クロロ安息香酸メチルを用いて、中間体59と類似の方法で6-ブロモ-8-クロロキナゾリン-4-アミンを製造した。

【1620】

実施例118：(R)-8-アミノ-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]-1,7-ナフチリジン-5-カルボニトリル。

【1621】

【化561】



【1622】

マイクロ波バイアルに、実施例112[(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-ブロモ-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(50 mg、0.11 mmol)]、シアン化亜鉛(30 mg、0.25 mmol)、Pd(PPh₃)₄(32 mg、0.028 mmol)、及びDMF(1 mL)を加えた。バイアルを密封し、120℃で加熱した。16時間後、得られた混合物を室温に冷却し、シアン化亜鉛(30 mg、0.25 mmol)及びPd

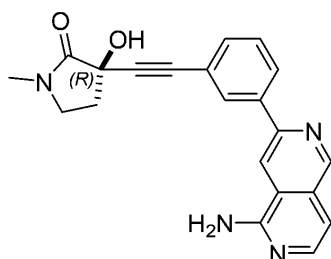
(PPh_3)₄ (32 mg、0.028 mmol) を加えた。バイアルを密封して 120 °C で 4 時間加熱した。混合物を再び室温に冷却し、シアン化亜鉛 (30 mg、0.25 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (32 mg、0.028 mmol) を加えた。バイアルを密封し、120 °C で攪拌した。16 時間後、混合物を室温に冷却し、混合物を DCM (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。有機層を分離し、濃縮乾固した。得られた残渣を、逆相分取 HPLC (XBridge Prep C18 5 μm 、50 $\times$ 250 mm カラム 35 分にわたって H₂O 中 MeCN / 20 mM NH₄OH の 0 ~ 100 % 勾配使用) により精製して、(R) - 8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - カルボニトリル (18 mg、41 %) を無色の固体として得た。MS (ESI) : C₂₂H₁₇N₅O₂ の質量計算値、383.4 ; m/z 実測値、384.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 - 8.41 (m, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H)。

【1623】

実施例 119 : (R) - 3 - [2 - [3 - (5 - アミノ - 2, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン。

【1624】

【化 562】



【1625】

表題化合物を、実施例 1 に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体 62 [7 - (3 - ヨードフェニル) - 2, 6 - ナフチリジン - 1 - アミン] を利用して調製して、(R) - 3 - [2 - [3 - (5 - アミノ - 2, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン (17 mg、16 %) を無色の固体として得た。MS (ESI) : C₂₁H₁₈N₄O₂ の質量計算値、358.4 ; m/z 実測値、359.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.90 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.99 (dd, J = 5.8, 0.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H)。

【1626】

実施例 120 : (R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン。

【1627】

10

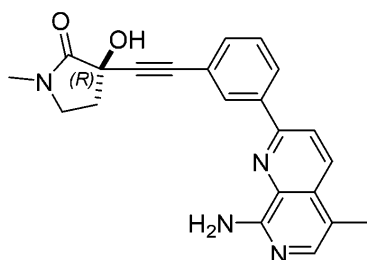
20

30

40

50

【化 5 6 3】



【1 6 2 8】

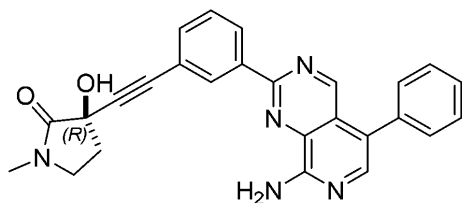
2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボリナン (0.3 mL、0.23 mmol) と三塩基酸リン酸カリウム水溶液 (1.1 mL、0.57 mmol) の懸濁液に、実施例 112 [(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-ブromo-1, 7-ナフチリジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (50 mg、0.11 mmol)]、及びジオキサン (1.1 mL) 中の (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホン酸 (9.0 mg、0.01 mmol) を加えた。反応容器を密封し、90℃で 1.5 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。有機層を分離し、濃縮乾固させ、逆相分取 HPLC (X Bridge Prep C18 5 μm、50×100 mm カラム、H₂O 中 CH₃CN/20 mM NH₄OH の 5~99% 勾配を 12 分間使用) (R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-メチル-1, 7-ナフチリジン-2-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (8.4 mg、20%) を無色の固体として得た。MS (ESI): C₂₂H₂₀N₄O₂ の質量計算値、372.4; m/z 実測値、373.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (dt, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.2 Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H)。

【1 6 2 9】

実施例 121: (R)-3-((3-((8-アミノ-5-フェニルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【1 6 3 0】

【化 5 6 4】



【1 6 3 1】

バイアルに実施例 102 [(R)-3-((3-((8-アミノ-5-ヨードピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、(0.025 g、0.052 mmol)]、フェニルボロン酸 (0.011 g、0.086 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.007 g、0.006 mmol) を加えた。バイアルをセプタムで密封し

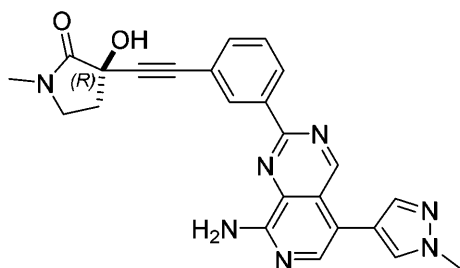
、大気を排気した後、 N_2 でパージした（3 x）。バイアルに脱気した1，4-ジオキサン（1.5 mL）と脱気した K_2CO_3 水溶液（0.5 mL、2 M）を加えた後、100 °Cに予熱した加熱ブロックに入れた。30分後、得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固して、（R）-3-（（3-（8-アミノ-5-フェニルピリド[3，4-d]ピリミジン-2-イル）フェニル）エチニル）-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを得た。この残渣を分取逆相HPLC（Phenomenex Luna 5 μ m C18（2）100 A、AXIA、100×30 mmカラム、水中MeCN 5～90%勾配（両相とも0.1% TFAを含む）を15分かけて使用）で精製して、（R）-3-（（3-（8-アミノ-5-フェニルピリド[3，4-d]ピリミジン-2-イル）フェニル）エチニル）-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロアセテート（14 mg、49%）を得た。MS（ESI）： $C_{26}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、435.17； m/z 実測値、436.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR（400 MHz， CD_3OD ） δ 9.47（s，1H），8.84（s，1H），8.74–8.69（m，1H），7.69–7.53（m，7H），3.53–3.46（m，2H），2.95（s，3H），2.67–2.57（m，1H），2.39–2.29（m，1H）。

【1632】

実施例122：（R）-3-〔2-〔3-〔8-アミノ-5-（1-メチルピラゾール-4-イル）ピリド[3，4-d]ピリミジン-2-イル〕フェニル〕エチニル〕-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1633】

【化565】



【1634】

表題の化合物を、実施例121に記載の類似の条件を用いて、1-メチル-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾールを用いて調製して、（R）-3-〔2-〔3-〔8-アミノ-5-（1-メチルピラゾール-4-イル）ピリド[3，4-d]ピリミジン-2-イル〕フェニル〕エチニル〕-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン（17 mg、38%）を黄色固体として得た。MS（ESI）： $C_{24}H_{21}N_7O_2$ の質量計算値、439.18； m/z 実測値：440.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR（400 MHz， CD_3OD ） δ 9.58（s，1H），8.76–8.72（m，1H），8.68–8.61（m，1H），7.96（s，1H），7.93（s，1H），7.77（d， $J=0.8$ Hz，1H），7.63–7.57（m，1H），7.57–7.49（m，1H），4.01（s，3H），3.55–3.43（m，2H），2.95（s，3H），2.67–2.56（m，1H），2.39–2.28（m，1H）。

【1635】

実施例123：（R）-3-〔2-〔3-〔8-アミノ-5-〔1-（2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル）ピラゾール-4-イル〕ピリド[3，4-d]ピリミジン-2-イル〕フェニル〕エチニル〕-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1636】

10

20

30

40

50

CC1(C)C(C)C(C1)CN2C=CC=C(C2)c3nc4c(ncn4C(=O)N)nc5ccc(cc5C3)C#CC[C@H](O)N6CCCC6=O

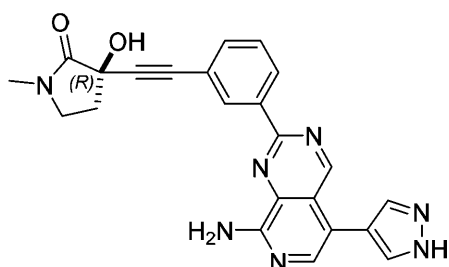
10

20

実施例 124: (R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【化 5 6 7】

30



40

50

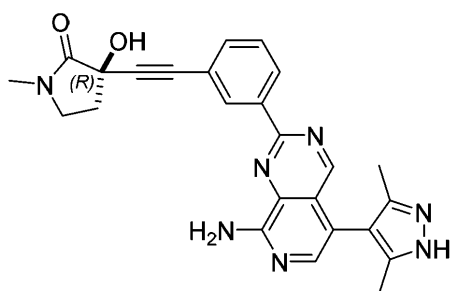
〔３，４－ｄ〕ピリミジン－２－イル〕フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン（１２．６ｍｇ、２４．６％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ₂₃Ｈ₁₉Ｎ₇Ｏ₂の質量計算値、４２５．１６；ｍ／ｚ実測値、４２６．３〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ₃ＯＤ）δ ９．４４（ｓ，１Ｈ），８．６１－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．５７－８．４８（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３５（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２４（ｍ，１Ｈ）。

【１６４１】

実施例１２５：（Ｒ）－３－〔２－〔３－〔８－アミノ－５－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，４－ｄ〕ピリミジン－２－イル〕フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン。

【１６４２】

【化５６８】



【１６４３】

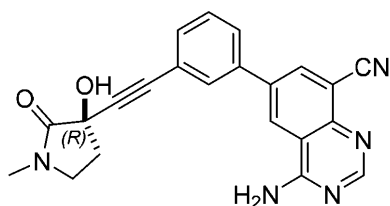
実施例１２１に記載の類似の条件を用いて、３，５－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて表題化合物を調製して、（Ｒ）－３－〔２－〔３－〔８－アミノ－５－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，４－ｄ〕ピリミジン－２－イル〕フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン（１０ｍｇ、２２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ₂₅Ｈ₂₃Ｎ₇Ｏ₂の質量計算値、４５３．１９；ｍ／ｚ実測値、４５４．４〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ₃ＯＤ）δ ９．０５（ｓ，１Ｈ），８．７６－８．７０（ｍ，１Ｈ），８．６７－８．５９（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｓ，６Ｈ）。

【１６４４】

実施例１２６：（Ｒ）－４－アミノ－６－（３－（（３－ヒドロキシ－１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）エチニル）フェニル）キナゾリン－８－カルボニトリル。

【１６４５】

【化５６９】



【１６４６】

表題化合物を、実施例１２に記載されたものと類似の条件を使用して、４－アミノ－６

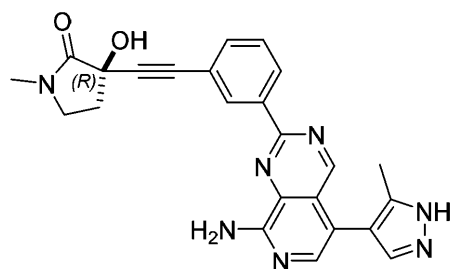
ーブロモキナゾリンー8-カルボニトリルを利用して、(R)-4-アミノ-6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)キナゾリン-8-カルボニトリル(48mg、27%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{17}N_5O_2$ の質量計算値、383.14; m/z 実測値、384.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.76(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.53(s, 2H), 3.53-3.43(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.65-2.54(m, 1H), 2.38-2.26(m, 1H)。

【1647】

実施例127: (R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1648】

【化570】



【1649】

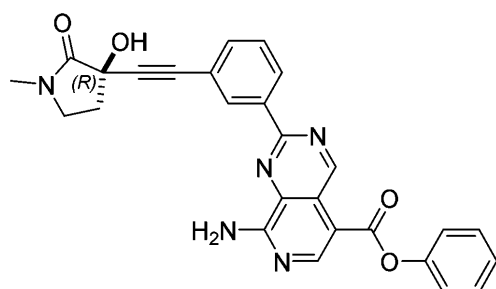
表題化合物を、実施例121に記載された類似の条件を使用して、3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを利用して調製して、(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン(11mg、45%)を黄色固体として得た。MS(ESI): $C_{24}H_{21}N_7O_2$ の質量計算値、439.18; m/z 実測値、440.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.24(s, 1H), 8.72-8.65(m, 1H), 8.64-8.57(m, 1H), 7.81(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61-7.54(m, 1H), 7.54-7.44(m, 1H), 3.57-3.43(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.66-2.56(m, 1H), 2.38-2.28(m, 1H), 2.26(s, 3H)。

【1650】

実施例128: (R)-フェニル 8-アミノ-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-5-カルボキシレート。

【1651】

【化571】



10

20

30

40

50

【1652】

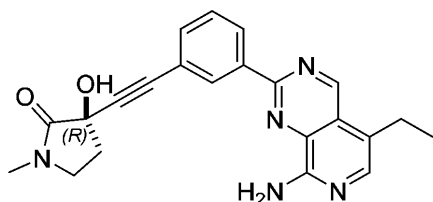
密封可能なバイアルに、実施例94 [(R)-3-((3-(8-アミノ-5-ブロモピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (100mg、0.23mmol)] 及び MeCN (2.3mL) を加えた。溶液を N₂ で 10 分間脱気した後、ギ酸フェニル (0.05mL、0.46mmol)、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (7.9mg、0.03mmol)、パラジウム(II)アセテート (1.5mg、0.007mmol)、及び TEA (0.06mL、0.46mmol) を加えた。バイアルを密封し、85℃で加熱した。72時間後、得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (20mL) 及び水 (10mL) との間で分配した。有機層を分離し、濃縮乾固させ、残渣を逆相分取 HPLC にし (H₂O 中の CH₃CN / 20mM NH₄OH の 5~99% の勾配を 12 分にわたって使用する XBridge Prep C18 5µm、50×100mm カラム)、(R)-フェニル 8-アミノ-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-5-カルボキシレート (12mg、11%) を有する。MS (ESI): C₂₇H₂₁N₅O₄ の質量計算値、479.5; m/z 実測値、480.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75-8.66 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.32-7.19 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H)。

【1653】

実施例129: (R)-3-((3-(8-アミノ-5-エチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1654】

【化572】



【1655】

バイアルに実施例102の [(R)-3-((3-(8-アミノ-5-エチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (54.0mg、0.11mmol)]、酢酸パラジウム(II) (2.60mg、0.01mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル (9.50mg、0.02mmol)、及び THF (1mL) を加えた。バイアルを封止し、排気し、アルゴンを3回再充填した。エチル亜鉛ブロミド (0.67mL、0.34mmol、THF 中 0.5M) を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル (5mL) と水 (5mL) との間で分配した。水相を酢酸エチル (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (10mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC によって精製して、(R)-3-((3-(8-アミノ-5-エチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (14mg、32%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₂H₂₁N₅O₂ の質量計算値、387.17; m/z 実測値、388.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.68-

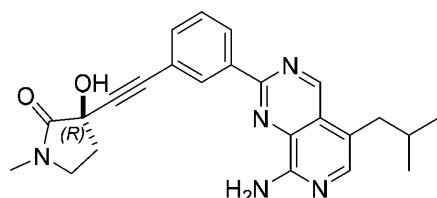
8.75 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56–7.61 (m, 2H), 7.27 (br s, 2H), 6.54 (s, 1H), 2.92 (q, $J=7.50$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.45–2.53 (m, 3H), 2.17–2.26 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.58$ Hz, 3H)。

【1656】

実施例130：(R)-3-((3-(8-アミノ-5-イソブチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1657】

【化573】



【1658】

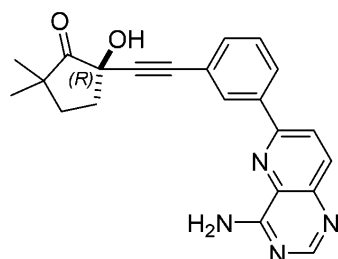
表題化合物を、実施例129に記載の類似の条件を用いて、2-メチルプロピル亜鉛ブロミドを用いて、(R)-3-((3-(8-アミノ-5-イソブチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(8.5mg、25%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{24}H_{25}N_5O_2$ の質量計算値、415.20; m/z 実測値、416.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.68–8.75 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, $J=5.38$ Hz, 2H), 7.29 (br s, 2H), 6.54 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (d, $J=6.85$ Hz, 2H), 2.44–2.50 (m, 3H), 2.21 (dt, $J=12.72, 7.34$ Hz, 1H), 1.82–1.94 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.85$ Hz, 6H)。

【1659】

実施例131：(R)-2-[2-[3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチニル]-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-シクロペンタノン。

【1660】

【化574】



【1661】

表題化合物を、実施例12に記載のものと類似の条件を使用して、中間体66[(R)-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-2-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)シクロペンタン-1-オン]及び中間体56[6-プロモピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン]を利用して調製して、(R)-2-[2-[3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチニル]-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-シクロペンタノン(38mg、50%)を無色の固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{20}N_4$

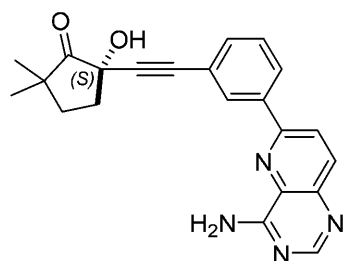
O₂の質量計算値、372.4；m/z実測値、373.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.49–8.44 (m, 2H), 8.42–8.36 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 2.36–2.26 (m, 1H), 2.13–2.03 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。

【1662】

実施例132：(S)-2-[2-[3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチニル]-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタノン。

【1663】

【化575】



【1664】

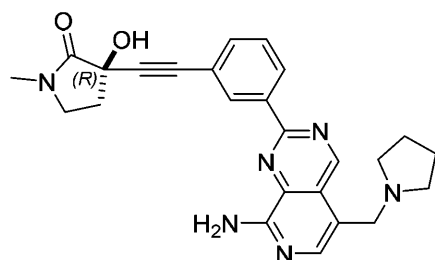
表題化合物を、実施例12に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体67 [(S)-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-2-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)シクロペンタノン-1-オン]及び中間体56 [6-ブロモピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン]を利用して調製して、(S)-2-[2-[3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチニル]-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチルシクロペンタノン (36mg, 47%)を無色の固体として得た。MS (ESI): C₂₂H₂₀N₄O₂の質量計算値、372.4；m/z実測値、373.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.49–8.44 (m, 2H), 8.42–8.36 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 2.36–2.26 (m, 1H), 2.13–2.03 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。

【1665】

実施例133：(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1666】

【化576】



【1667】

密封可能なバイアルに、実施例94 [(R)-3-((3-(8-アミノ-5-ブロモ

10

20

30

40

50

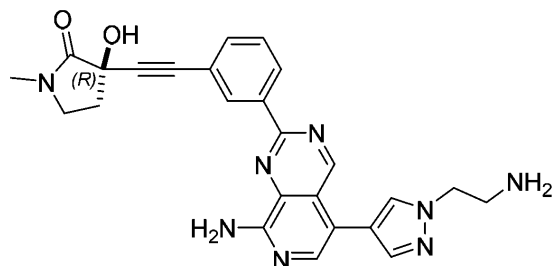
ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (50 mg、0.11 mmol)、カリウム (ピロリジン-1-イル) メチルトリフルオロホウ酸塩 (24 mg、0.13 mmol)、炭酸セシウム (112 mg、0.34 mmol) 及びクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (5 mg、0.007 mmol) を加えた。バイアルを密封して排気し、窒素で3回フラッシュした。混合物にTHF/水 (0.5 mL、10:1) を加え、バイアルを80℃で加熱した。2時間後、反応混合物を室温に冷却し、DCM (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。有機層を濾過し、濃縮乾固した。残渣を、逆相分取HPLC (H₂O中のACN/20 mM NH₄OHの5~99%の勾配を12分にわたって使用するXBridge Prep C18 5 µm、50×100 mmカラム)、(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (16 mg、32%) を有する。MS (ESI): C₂₅H₂₆N₆O₂の質量計算値、442.5; m/z実測値、443.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.68-8.59 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.31 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.35-3.29 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.41-2.36 (m, 4H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 4H)。

【1668】

実施例134: 塩酸塩として (R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[1-(2-アミノエチル)ピラゾール-4-イル]ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1669】

【化577】



【1670】

ステップA: tert-ブチル-(R)-(2-(4-(8-アミノ-2-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバメートを、実施例121に記載の類似の条件を使用して、tert-ブチル(2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバメートを利用して調製した。

【1671】

ステップB: 塩酸塩として、(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[1-(2-アミノエチル)ピラゾール-4-イル]ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。密封可能なバイアルに、tert-ブチル-(R)-(2-(4-(8-アミノ-2-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバメート (31 mg、0.05 mmol) 及びDCM (1.1 mL) を加えた。この溶液に、HCl (0.3 mL、ジオキサン中4 N HCl) を滴下して加えた。1時間後

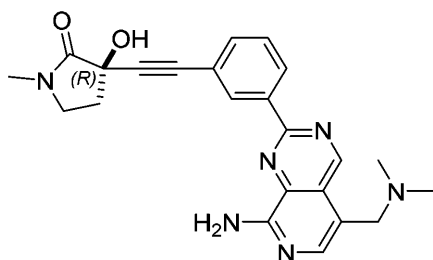
、得られた混合物を濃縮乾固した。得られた固体をDCM (5 mL) で粉砕し、濾過し、乾燥して、(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[1-(2-アミノエチル)ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、塩酸塩 (20 mg、100%) として、黄色の固体として得た。MS (ESI): $C_{25}H_{24}N_8O_2$ の質量計算値、468.20; m/z 実測値、469.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.72 (s, 1H), 8.86 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 1H)。(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[1-(2-アミノエチル)ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン塩酸塩は、以下の手順で、それぞれの遊離塩基に変換することができる：(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[1-(2-アミノエチル)ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン塩酸塩を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配する。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、濃縮乾固して(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[1-(2-アミノエチル)ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オンを得る。

【1672】

実施例135：(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(ジメチルアミノメチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1673】

【化578】



【1674】

表題化合物を、実施例133に記載されたものと類似の条件を使用して、カリウム ((ジメチルアミノ)メチル)トリフルオロホウ酸塩を利用して調製して、(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(ジメチルアミノメチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (12 mg、17%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{23}H_{24}N_6O_2$ の質量計算値、416.5; m/z 実測値、417.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 8.74-8.68 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.18 (s, 6H)。

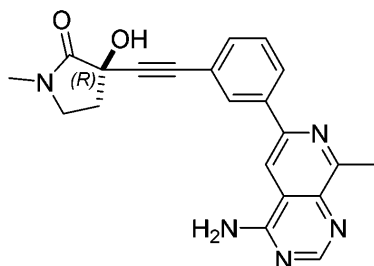
【1675】

実施例136：(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-メチル-ピリド[3, 4

－d] ピリミジン－6－イル) フェニル] エチニル] －3－ヒドロキシ－1－メチル－ピロリジン－2－オン。

【1676】

【化579】



10

【1677】

表題化合物を、実施例1に記載されたものと類似の条件を用いて、中間体68〔6－(3－ヨードフェニル)－8－メチルピリド〔3，4－d〕ピリミジン－4－アミン〕を利用して調製して、(R)－3－〔2－〔3－(4－アミノ－8－メチル－ピリド〔3，4－d〕ピリミジン－6－イル)フェニル〕エチニル〕－3－ヒドロキシ－1－メチル－ピロリジン－2－オン(18mg、19%)を淡褐色の固体として得た。MS(ESI)：C₂₁H₁₉N₅O₂の質量計算値、373.15；m/z実測値、374.1〔M+H〕⁺。¹H NMR(400MHz，CD₃OD) δ 8.50(s，1H)，8.40(s，1H)，8.25(d，J=2.0Hz，1H)，8.17－8.11(m，1H)，7.54－7.41(m，2H)，3.56－3.41(m，2H)，2.94(s，3H)，2.93(s，3H)，2.68－2.56(m，1H)，2.39－2.26(m，1H)。

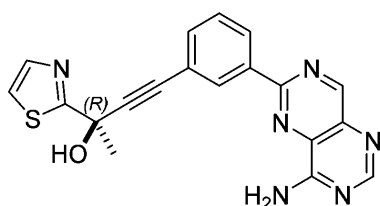
20

【1678】

実施例137：(R)－4－(3－(8－アミノピリミド〔5，4－d〕ピリミジン－2－イル)フェニル)－2－(チアゾール－2－イル)ブタ－3－イン－2－オール。

【1679】

【化580】



30

【1680】

一度に、DDQ(104mg、0.458mmol)を、中間体69〔(R)－4－(3－(8－((2，4－ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド〔5，4－d〕ピリミジン－2－イル)フェニル)－2－(チアゾール－2－イル)ブタ－3－イン－2－オール(200mg、0.381mmol)、ジクロロメタン(40mL)、及びH₂O(8mL)の懸濁液に加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した後、DDQの別のバッチ(52mg、0.23mmol)で処理した。得られた混合物を室温で更に20分間攪拌した後、濃縮乾固した。得られた残渣を酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でpH=8に調整した。得られた溶液を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、H₂O(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC(1：0～1：5の勾配、石油エーテル／酢酸エチル(10%メタノール含有))で精製して、(R)－4－(3－(8－アミノピリミド〔5，4－d〕ピリミジン－2－イル)フェニル)－2－(チアゾール－2－イル)ブタ－3－イン－2－オール(44.9mg、30%)を黄色固体として得た。MS(ESI

40

50

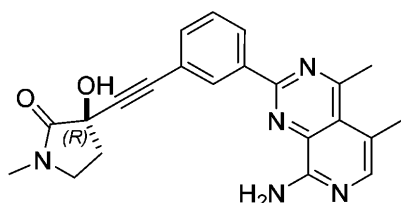
) : $C_{19}H_{14}N_6OS$ の質量計算値、374.1 ; m/z 実測値、375.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.72–8.67 (m, 2H), 8.61 (br. s., 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.79 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.61–7.56 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 1.92 (s, 3H)。

【1681】

実施例138 : (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4, 5 - ジメチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン。

【1682】

【化581】



【1683】

中間体71 [2 - (3 - ブロミフェニル) - 4, 5 - ジメチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン] (230mg、0.699mmol)、中間体2 [(R) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン (120mg、0.862mmol)]、TEA (2mL)、及びDMF (2mL) を合わせた。混合物をArで5分間スパージした後、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (49mg、0.070mmol) 及びCuI (27mg、0.14mmol) で処理した。この混合物を更に5分間Arでスパージした後、100℃で1時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (1 : 0 ~ 0 : 1の勾配、石油エーテル / 酢酸エチル (10%のメタノールを含有)) によって精製し、続いて分取SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ-H 250×30mm、5μm (溶離液 : 0.1%のNH₃を有するEtOH及びH₂O中40%~40% (v/v) 超臨界CO₂)) によって更に精製して、(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4, 5 - ジメチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン (55mg、20%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2 ; m/z 実測値、388.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.73–8.68 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58–7.54 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.53 (br. s., 1H), 3.39–3.36 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.48–2.43 (m, 1H), 2.25–2.16 (m, 1H)。

【1684】

実施例139 : (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン。

【1685】

10

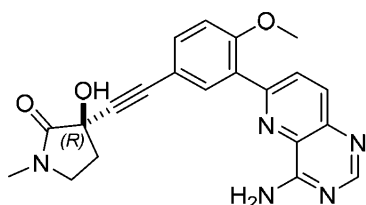
20

30

40

50

【化 5 8 2】



【1 6 8 6】

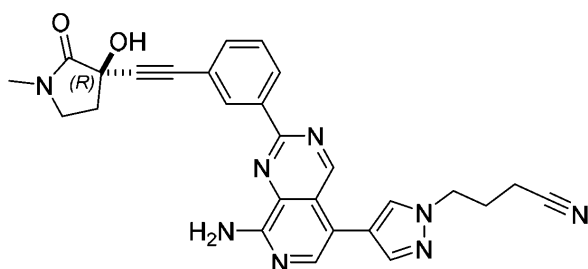
中間体 7 3 [6-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (110 mg、0.489 mmol)]、中間体 7 2 [(R)-3-ヒドロキシ-3-((4-メトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)-1-メチルピロリジン-2-オン (145 mg、0.391 mmol)]、 K_3PO_4 (259 mg、1.22 mmol)、1, 4-ジオキサン (3 mL)、及び H_2O (0.6 mL) を合わせた。混合物を Ar で 5 分間スパージした後、Pd (dtbpf) Cl_2 (32 mg、0.05 mmol) で処理した。混合物を更に 5 分間 Ar でスパージし、次いで、混合物を 90℃ で 1 時間マイクロ波照射した。反応後、混合物を室温に冷却し、水 (80 mL) を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。得られた残留物を分取逆相 HPLC (Xtimate C18 250 mm × 50 mm × 10 μ m カラム (溶離液：0.04% NH_3 及び 10 mM NH_4HCO_3 を含む 17% ~ 47% (v/v) CH_3CN 及び H_2O) で精製して、(R)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (36 mg、19%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}N_5O_3$ の質量計算値、389.2 ; m/z 実測値、390.2 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 3H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H)。

【1 6 8 7】

実施例 140 : (R)-4-[4-[8-アミノ-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]ピリド [3, 4-d] ピリミジン-5-イル]ピラゾール-1-イル]ブタンニトリル。

【1 6 8 8】

【化 5 8 3】



【1 6 8 9】

表題化合物を、実施例 121 に記載の類似の条件を用いて、4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリルを用いて調製して、(R)-4-[4-[8-アミノ-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)エチニル

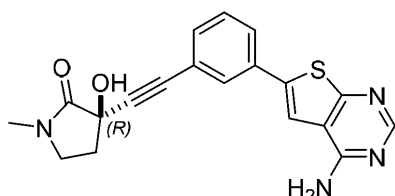
〕フェニル〕ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-5-イル〕ピラゾール-1-イル〕ブタンニトリル (19 mg、38%) を白色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{27}H_{24}N_8O_2$ の質量計算値、492.20 ; m/z 実測値、493.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.60 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.53 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.54 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.39-2.24 (m, 3H)。

【1690】

実施例141 : (R)-3-((3-(4-アミノチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1691】

【化584】



【1692】

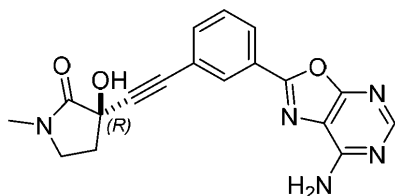
表題化合物を、実施例12に記載の類似の条件を用いて、6-ブロモチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-アミンを用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (84 mg、27%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{19}H_{16}N_4O_2S$ の質量計算値、364.10 ; m/z 実測値、365.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H)。

【1693】

実施例142 : (R)-3-((3-(7-アミノオキサゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1694】

【化585】



【1695】

表題化合物を、実施例12に記載の類似の条件を用いて、中間体74〔2-(3-ヨードフェニル)オキサゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン-7-アミン〕を用いて調製して、(R)-3-((3-(7-アミノオキサゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (41 mg、44%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{18}H_{15}N_5O_3$ の質量計算値、349.12 ; m/z 実測値、350.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 4:1 $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8.30-8.23 (m, 2H), 8.17 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.53 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.54 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.39-2.24 (m, 3H)。

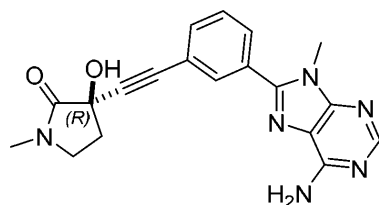
9 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.56–3.45 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.68–2.58 (m, 1H), 2.41–2.30 (m, 1H)。

【1696】

実施例143: (R)-3-((3-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-8-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1697】

【化586】



10

【1698】

ステップA: 8-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-9-メチル-9H-プリン-6-アミン。EtOH (5 mL) 中の8-ブロモ-6-クロロ-9-メチル-9H-プリン (0.126 g, 0.509 mmol)、(2,4-ジメトキシフェニル)メタナミン (0.128 g, 0.764 mmol)、及びDIPEA (0.2 mL, 1.161 mmol) の懸濁液を、40℃で30分、60℃で30分、次いで80℃で30分加熱した。次いで、得られた混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCCで精製して、所望の8-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-9-メチル-9H-プリン-6-アミン (95 mg, 49%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₁₅H₁₆BrN₅O₂の質量計算値、377.05; m/z 実測値、378.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.31–7.27 (m, 1H), 6.46 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.44–6.39 (m, 1H), 6.10–6.01 (m, 1H), 4.73 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。6-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-9-メチル-9H-プリン-8-アミン (75 mg, 44%) も白色固体として分離された。MS (ESI): C₁₅H₁₆ClN₅O₂の質量計算値、333.10; m/z 実測値、334.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.51–6.41 (m, 2H), 5.25–5.18 (m, 1H), 4.72 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

20

30

【1699】

ステップB: 8-ブロモ-9-メチル-9H-プリン-6-アミン。8-ブロモ-9-メチル-9H-プリン-6-アミンを、中間体42のステップEに記載されたものと類似の条件を使用して、8-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-9-メチル-9H-プリン-6-アミンを利用して調製した。MS (ESI): C₆H₆BrN₅の質量計算値、226.98; m/z 実測値、228.0 [M+H]⁺。

40

【1700】

ステップC: (R)-3-((3-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-8-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。(R)-3-((3-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-8-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、実施例12に記載されたものと類似の条件を使用して、8-ブロモ-9-メチル-9H-プリン-6-アミン及びクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)を利用し

50

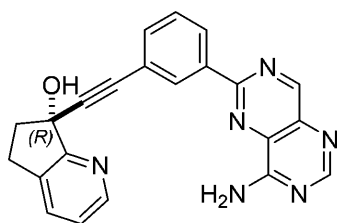
て調製して、(42 mg、47%)の白色固体を得た。MS (ESI): $C_{19}H_{18}N_6O_2$ の質量計算値、362.15; m/z 実測値、363.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 20% $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74–7.68 (m, 1H), 7.67–7.60 (m, 1H), 7.54 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52–3.43 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.67–2.59 (m, 1H), 2.44–2.34 (m, 1H)。

【1701】

実施例144: (R)-7-((3-(8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。

【1702】

【化587】



【1703】

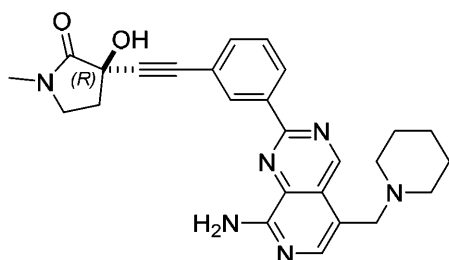
実施例137に記載の類似の条件を用いて、中間体75 [(R)-7-((3-(8-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール]を用いて表題化合物を調製して、(R)-7-((3-(8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール (27 mg、31%)を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{16}N_6O$ の質量計算値、380.1; m/z 実測値、381.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.69–8.64 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.98–2.88 (m, 1H), 2.65–2.56 (m, 1H), 2.45–2.36 (m, 1H)。

【1704】

実施例145: (R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(1-ピペリジルメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1705】

【化588】



【1706】

表題化合物を、実施例133に記載されたものと類似の条件を使用して、カリウム (ピ

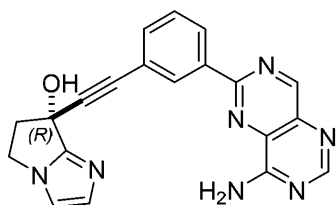
ペリジンを1-イル) メチルトリフルオロホウ酸塩を利用して調製して、(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(1-ピペリジルメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン(13mg、17%)を無色の固体として得た。MS(ESI): $C_{26}H_{28}N_6O_2$ の質量計算値、456.5; m/z 実測値、457.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 9.74(s, 1H), 8.66-8.58(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.32(s, 2H), 6.44(s, 1H), 3.58(s, 2H), 3.35-3.28(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.43-2.39(m, 1H), 2.31(s, 4H), 2.20-2.11(m, 1H), 1.43-1.26(m, 6H)。

【1707】

実施例146: (R)-7-[2-[3-(4-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール。

【1708】

【化589】



【1709】

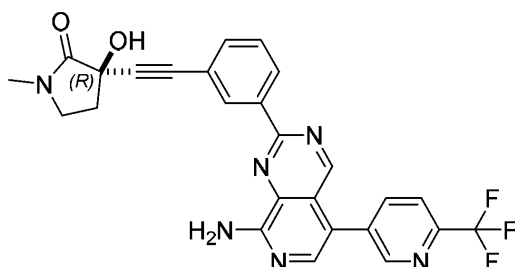
実施例137に記載の類似の条件を用いて、中間体76[(R)-7-((3-(8-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール]を用いて表題化合物を調製して、(R)-7-[2-[3-(4-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール(15.4mg、35%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{15}N_7O$ の質量計算値、369.1; m/z 実測値、370.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.42(s, 1H), 8.76-8.66(m, 2H), 8.61(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.27-6.93(m, 2H), 6.59(br. s, 1H), 4.12-4.03(m, 2H), 3.12-3.03(m, 1H), 2.86-2.78(m, 1H)。

【1710】

実施例147: (R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1711】

【化590】



10

20

30

40

50

【1712】

表題化合物を、実施例121に記載の類似の条件を用いて、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて調製して、(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン(22mg、42%)を黄色固体として得た。MS(ESI): $C_{26}H_{19}F_3N_6O_2$ の質量計算値、504.15; m/z 実測値、505.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.17(s, 1H), 8.85(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.41-8.38(m, 1H), 8.35(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.18(dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.96(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.41(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.31(t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.53-3.46(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.62-2.53(m, 1H), 2.37-2.28(m, 1H)。

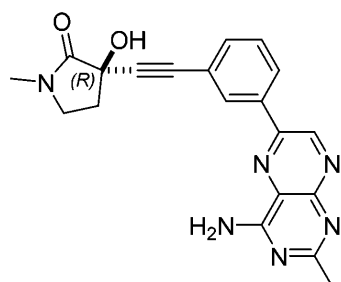
10

【1713】

実施例148: (R)-3-[2-[3-(4-アミノ-2-メチル-プテリジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1714】

【化591】



20

【1715】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体77[6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルプテリジン-4-アミン]を用いて調製して、(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-2-メチル-プテリジン-6-イル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン(23mg、14%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{18}N_6O_2$ の質量計算値、374.15; m/z 実測値、375.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.56(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.32(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66-7.48(m, 2H), 3.56-3.41(m, 2H), 2.94(s, 3H), 2.63(dd, $J=7.6, 5.3$ Hz, 1H), 2.59(s, 3H), 2.38-2.26(m, 1H)。

30

【1716】

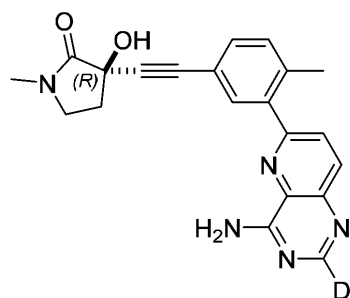
実施例149: (R)-3-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

40

【1717】

50

【化 5 9 2】



【1 7 1 8】

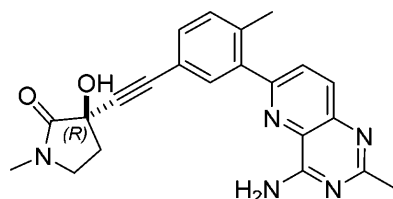
表題化合物を、実施例 8 に記載の類似の条件を用いて、中間体 6 [(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((4-メチル-3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン)]を用いて調製して、(R)-3-((3-((4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (32 mg, 31%) を褐色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ への質量計算値、374.2; m/z 実測値、375.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.93 (br. s, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H)。¹H NMR (R)-3-((3-((4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン)も、代替溶媒 ($CDCl_3$) でも取られ、データは、以下の通りである:¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (br. s, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.00 (br. s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.52 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.33 (s, 3H)。

【1 7 1 9】

実施例 150: (R)-3-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1 7 2 0】

【化 5 9 3】



【1 7 2 1】

表題化合物を、実施例 6 に記載の類似の条件を用いて、中間体 6 [(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((4-メチル-3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン)]を用いて調製して、(R)-3-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチル

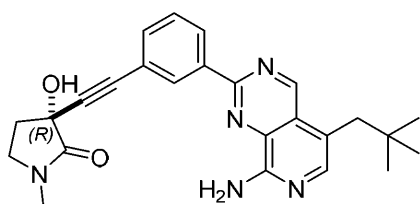
ピロリジン-2-オン (60 mg、36%) を褐色固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2 ; m/z 実測値、388.2 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.99 (bs, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.58–3.42 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.69–2.60 (m, 1H), 2.50–2.40 (m, 1H), 2.32 (s, 3H)。

【1722】

実施例 151 : (R)-3-((3-(8-アミノ-5-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1723】

【化594】



【1724】

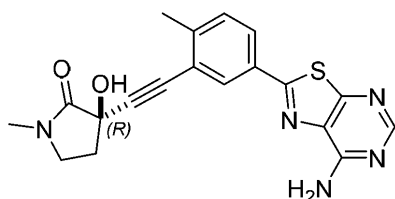
表題化合物を、実施例 129 に記載の類似の条件を用いて、ネオペンチル亜鉛ブロミドを用いて調製して、(R)-3-((3-(8-アミノ-5-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (26.5 mg、55%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{25}H_{27}N_5O_2$ の質量計算値、429.22 ; m/z 実測値、430.4 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (s, 1H), 8.48 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.39 (td, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42–7.47 (m, 1H), 7.36 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.64 (br s, 2H), 3.49–3.57 (m, 1H), 3.40–3.48 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.70–2.81 (m, 2H), 2.67 (ddd, $J=9.9, 6.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.44 (dt, $J=8.1, 12.7$ Hz, 1H), 0.94 (s, 9H)。

【1725】

実施例 152 : (R)-3-((5-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -2-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1726】

【化595】



【1727】

表題化合物を、実施例 1 に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体 52 のステップ A に 3-ヨード-4-メチルベンゾイルクロリドを利用して調製して、(R)-3-((5-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) -2-メチルフェ

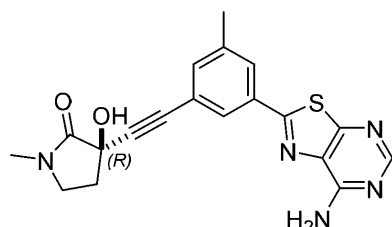
ニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン (43 mg、27%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ の質量計算値、379.11; m/z 実測値、380.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.27-2.17 (m, 1H)。

【1728】

実施例153: (R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン。

【1729】

【化596】



【1730】

ステップA: N - (4 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル) - 3 - ブロモ - 5 - メチルベンズアミド。DMF (15 mL) 中の5, 6 - ジアミノピリミジン - 4 (3H) - オン (0.5 g、3.9 mmol) 及び3 - ブロモ - 5 - メチル安息香酸 (0.9 g、4.3 mmol) の懸濁液をDIPEA (2 mL、12 mmol)、続いて1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (1.6 g、4.2 mmol) で処理して、室温で攪拌した。30分後、混合物をMeCN (100 mL) で希釈し、短時間超音波処理した。得られた固体を濾過により分離し、乾燥して、N - (4 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル) - 3 - ブロモ - 5 - メチルベンズアミド (1.1 g、82%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{12}H_{11}BrN_4O_2$ の質量計算値、322.01; m/z 実測値、323.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.02-7.51 (m, 4H), 6.41 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)。

【1731】

ステップB: (R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オンを、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体52のステップBのN - (4 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル) - 3 - ブロモ - 5 - メチルベンズアミドを利用して調製して、(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン (104 mg、58%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{12}H_9BrN_4$ の質量計算値、319.97; m/z 実測値、321.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

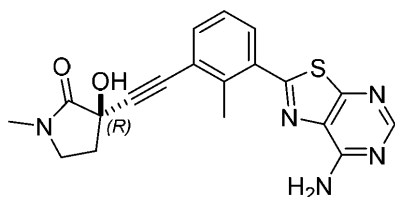
【1732】

実施例154: (R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジ

ン-2-オン。

【1733】

【化597】



【1734】

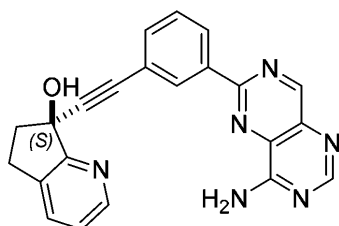
表題化合物を、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体52のステップAに3-ブromo-2-メチルベンゾイルクロリドを利用して調製して、(R)-3-((3-((7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(85mg、35%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ の質量計算値、379.11; m/z 実測値、380.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.43(s, 1H), 7.75(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.63(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.36(t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.53-3.44(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.64-2.56(m, 1H), 2.39-2.29(m, 1H)。

【1735】

実施例155: (S)-7-((3-((8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。

【1736】

【化598】



【1737】

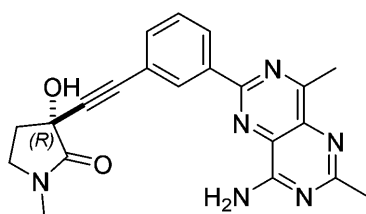
表題化合物を、実施例137に記載の類似の条件を用いて、中間体69利用する中間体39[(S)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール]を用いて調製して、(S)-7-((3-((8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(33.0mg、28%)を黄色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{16}N_6O$ の質量計算値、380.1; m/z 実測値、381.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.41(s, 1H), 8.69-8.64(m, 2H), 8.59(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.47(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.74(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.32-7.27(m, 1H), 6.26(s, 1H), 3.07-2.98(m, 1H), 2.98-2.88(m, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.45-2.37(m, 1H)。

【1738】

実施例156: (R)-3-((3-((8-アミノ-4,6-ジメチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1739】

【化599】



【1740】

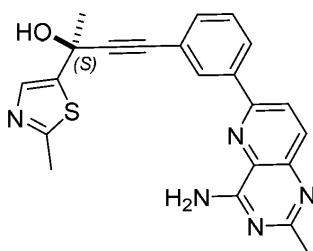
表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体78〔6-クロロ-2,8-ジメチルピリミド〔5,4-d〕ピリミジン-4-アミン〕を用いて調製して、(R)-3-((3-((8-アミノ-4,6-ジメチルピリミド〔5,4-d〕ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(52.8mg、18%)を白色固体として得た。MS(ESI):C₂₁H₂₀N₆O₂の質量計算値、388.2;m/z実測値、389.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 8.36-8.27(m,2H),7.82(br.s.,1H),7.39-7.35(m,1H),7.33-7.28(m,1H),7.13(br.s.,1H),3.58-3.42(m,2H),3.04(s,3H),2.85(s,3H),2.67(s,3H),2.71-2.63(m,1H),2.52-2.41(m,1H)。

【1741】

実施例157:(S)-4-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-((2-メチルチアゾール-5-イル)ブター-3-イン-2-オール)。

【1742】

【化600】



【1743】

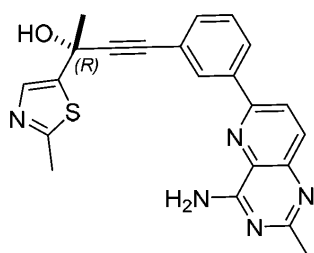
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体80〔(S)-2-((2-メチルチアゾール-5-イル)-4-((3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブター-3-イン-2-オール)を用いて調製して、(S)-4-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-((2-メチルチアゾール-5-イル)ブター-3-イン-2-オール(184mg、67%)を淡褐色固体として得た。MS(ESI):C₂₂H₁₉N₅O₅の質量計算値、401.1;m/z実測値、402.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 8.10(d,J=8.8Hz,1H),8.06-7.90(m,3H),7.74(s,1H),7.54-7.38(m,2H),2.70(s,3H),2.63(s,3H),2.00(s,3H)。

【1744】

実施例158:(R)-4-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-((2-メチルチアゾール-5-イル)ブター-3-イン-2-オール)。

【1745】

【化601】



10

【1746】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体82〔(R)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール〕を用いて調製して、(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール(162mg、58%)を淡褐色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{19}N_5OS$ の質量計算値、401.1; m/z 実測値、402.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.11(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.07-7.95(m, 3H), 7.74(s, 1H), 7.55-7.38(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.01(s, 3H)。

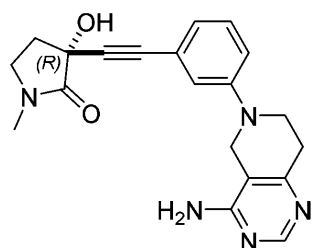
20

【1747】

実施例159: (R)-3-((3-(4-アミノ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1748】

【化602】



30

【1749】

表題化合物を、実施例1のものと同様に用いて、中間体83〔6-(3-ヨードフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン〕を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(26mg、15%)を淡黄色の固体として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、363.2; m/z 実測値、364.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.20(s, 1H), 7.28-7.20(m, 1H), 7.15-7.07(m, 2H), 6.84(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.55(br. s, 2H), 6.06(br. s, 1H), 4.03(s, 2H), 3.56(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.38-3.32(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.78(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.48-2.40(m, 1H), 2.25-2.17(m, 1H)。

40

【1750】

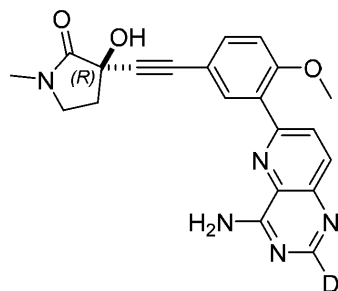
実施例160: (R)-3-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-

50

6-イル-2-d)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1751】

【化603】



10

【1752】

表題化合物を、実施例8に記載の類似の条件を用いて、中間体72 [(R)-3-ヒドロキシ-3-((4-メトキシ-3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)-1-メチルピロリジン-2-オン)]を用いて調製して、(R)-3-((3-((4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (31mg、28%)を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{18}DN_5O_3$ の質量計算値、390.2; m/z 実測値、391.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.00-7.88 (m, 3H), 7.53 (dd, J=2.2, 8.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.33-3.32 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H)。

20

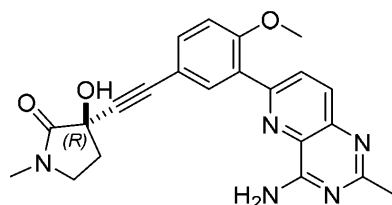
【1753】

実施例161: (R)-3-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

30

【1754】

【化604】



40

【1755】

表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体72 [(R)-3-ヒドロキシ-3-((4-メトキシ-3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)-1-メチルピロリジン-2-オン)]を用いて調製して、(R)-3-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (36mg、35%)を褐色固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{21}N_5O_3$ の質量計算値、403.2; m/z 実測値、404.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.2Hz, 1

50

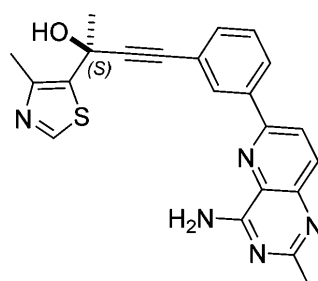
H), 7.84 (br s, 2H), 7.51 (dd, $J=2.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.37–3.34 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.45–2.39 (m, 1H), 2.21–2.12 (m, 1H)。

【1756】

実施例162: (S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1757】

【化605】



10

【1758】

表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体86 [(S)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール]を用いて調製して、(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール (251 mg, 93%) を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{19}N_5OS$ の質量計算値、401.1; m/z 実測値、402.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.35–8.29 (m, 2H), 8.26 (dt, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.61–7.46 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

20

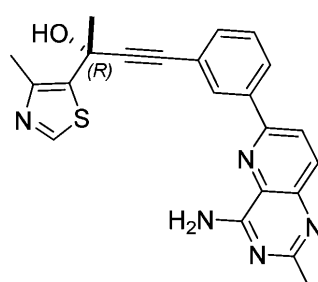
30

【1759】

実施例163: (R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1760】

【化606】



40

【1761】

表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体87 [(R)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール]を用いて

50

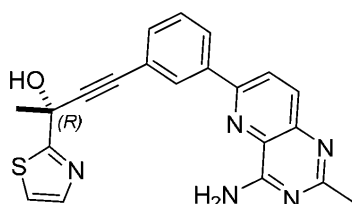
調製して、(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ブタ-3-イン-2-オール(240mg、88%)を黄色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{19}N_5OS$ の質量計算値、401.1; m/z 実測値、402.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.75(s, 1H), 8.35-8.30(m, 2H), 8.26(dt, $J=7.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.05(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.63-7.43(m, 2H), 2.64(s, 3H), 2.55(s, 3H), 1.93(s, 3H)。

【1762】

実施例164: (R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1763】

【化607】



【1764】

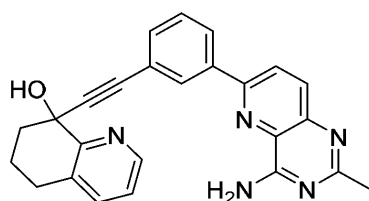
表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体54[(R)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール]を用いて調製して、(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(228mg、76%)を黄色固体として得た。MS(ESI): $C_{21}H_{17}N_5O$ の質量計算値、387.1; m/z 実測値、388.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.40-8.34(m, 1H), 8.31(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.22-8.25(m, 1H), 8.04(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.79(d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.63-7.43(m, 3H), 2.54(s, 3H), 1.98(s, 3H)。

【1765】

実施例165: ラセミー-8-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール。

【1766】

【化608】



【1767】

表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体89[ラセミー-8-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール]を用いて調製して、ラセミー-8-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン

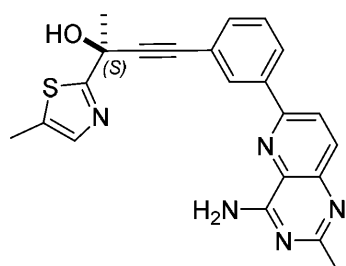
－6－イル）フェニル）エチニル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－8－オール（11 mg、4%）を黄褐色固体として得た。MS（ESI）：C₂₅H₂₁N₅Oの質量計算値、407.2；m/z実測値、408.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 8.49－8.41（m，1H），8.36－8.26（m，2H），8.18－8.21（m，1H），8.03（d，J=8.9 Hz，1H），7.58－7.62（m，1H），7.56－7.41（m，2H），7.27－7.31（m，1H），2.91（t，J=6.4 Hz，2H），2.54（s，3H），2.50－2.38（m，1H），2.35－2.23（m，1H），2.08－2.12（m，2H）。

【1768】

実施例166：（S）－4－（3－（4－アミノ－2－メチルピリド[3，2-d]ピリミジン－6－イル）フェニル）－2－（5－メチルチアゾール－2－イル）ブター3－イン－2－オール。

【1769】

【化609】



【1770】

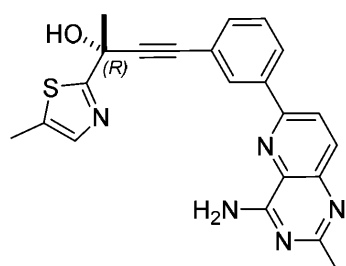
表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体93〔（S）－2－（5－メチルチアゾール－2－イル）－4－（3－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェニル）ブター3－イン－2－オール〕を用いて調製して、（S）－4－（3－（4－アミノ－2－メチルピリド[3，2-d]ピリミジン－6－イル）フェニル）－2－（5－メチルチアゾール－2－イル）ブター3－イン－2－オール（448 mg、86%）を黄褐色固体として得た。MS（ESI）：C₂₂H₁₉N₅O Sの質量計算値、401.1；m/z実測値、402.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.09（d，J=8.8 Hz，2H），8.02（dd，J=8.8，1.1 Hz，1H），7.97（ddt，J=7.9，2.2，1.1 Hz，1H），7.52（dt，J=7.8，1.4 Hz，1H），7.46－7.34（m，2H），3.49（s，3H），2.66（s，3H），2.48（d，J=1.3 Hz，3H），2.05（s，3H）。

【1771】

実施例167：（R）－4－（3－（4－アミノ－2－メチルピリド[3，2-d]ピリミジン－6－イル）フェニル）－2－（5－メチルチアゾール－2－イル）ブター3－イン－2－オール。

【1772】

【化610】



10

20

30

40

50

【1773】

表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体92〔(R)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタ-3-イン-2-オール〕を用いて調製して、(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(404mg、78%)を黄褐色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{19}N_5O_2$ の質量計算値、401.1; m/z 実測値、402.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.09(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.02(dd, $J=8.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.97(ddt, $J=7.9, 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.52(dt, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.46-7.34(m, 2H), 3.49(s, 3H), 2.66(s, 3H), 2.48(d, $J=1.3$ Hz, 3H), 2.05(s, 3H)。

10

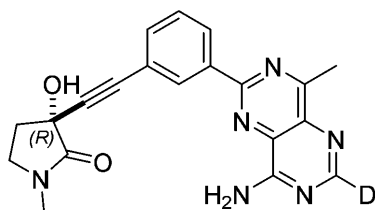
【1774】

実施例168: (R)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル-6-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1775】

【化611】

20



【1776】

表題化合物を、実施例8に記載の類似の条件を用いて、中間体94〔6-クロロ-8-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン-2-d〕を用いて調製して、(R)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル-6-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(4.1mg、8%)を黄色固体として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{17}DN_6O_2$ の質量計算値、375.2; m/z 実測値、376.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.72-8.68(m, 1H), 8.67(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 6.51(s, 1H), 3.40-3.37(m, 2H), 2.88(s, 3H), 2.82(s, 3H), 2.47-2.44(m, 1H), 2.25-2.17(m, 1H)。

30

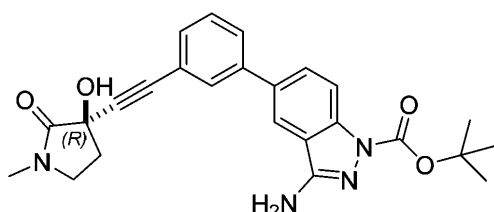
【1777】

実施例169: (R)-tert-ブチル 3-アミノ-5-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]インダゾール-1-カルボキシレート。

40

【1778】

【化612】



50

【1779】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体95のステップDからtert-ブチル 3-アミノ-5-(3-ヨードフェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレートを用いて調製して、(R)-tert-ブチル 3-アミノ-5-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]インダゾール-1-カルボキシレート(20mg、28%)を無色の固体として得た。MS(ESI): $C_{25}H_{26}N_4O_4$ の質量計算値、446.5; m/z 実測値、391.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.25(dd, $J=1.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.01(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.87(dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.76-7.72(m, 2H), 7.55-7.49(m, 1H), 7.45-7.40(m, 1H), 6.47(s, 1H), 6.40(s, 2H), 3.39-3.35(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.49-2.41(m, 1H), 2.24-2.15(m, 1H), 1.60(s, 9H)。

10

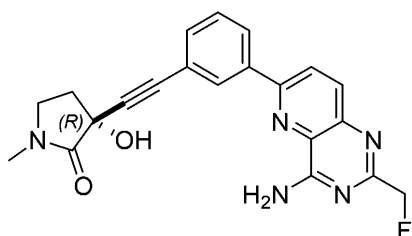
【1780】

実施例170: (R)-3-(3-(4-アミノ-2-(フルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1781】

【化613】

20



【1782】

表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体96[6-クロロ-2-(フルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン]を用いて調製して、(R)-3-(3-(4-アミノ-2-(フルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(303mg、73%)をオフホワイトの固体として得た。MS(ESI): $C_{21}H_{18}FN_5O_2$ の質量計算値、391.2; m/z 実測値、392.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.58(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.52-8.44(m, 1H), 8.41-8.23(m, 2H), 7.65-7.47(m, 2H), 5.70(s, 1H), 5.61(s, 1H), 3.46-3.55(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.71-2.55(m, 1H), 2.30-2.36(m, 1H)。 ^{19}F -NMR(376MHz, CD_3OD) δ -77.32。

30

【1783】

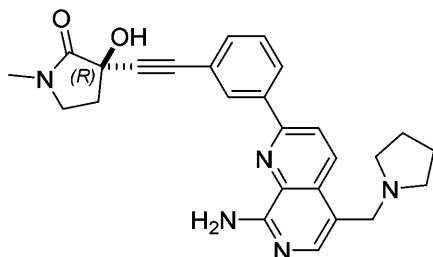
実施例171: (R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,7-ナフチリジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

40

【1784】

50

【化 6 1 4】



【 1 7 8 5 】

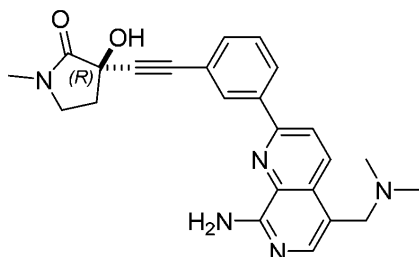
表題化合物を、実施例 133 に記載されたものと類似の条件を使用して、カリウム（ピロリジン-1-イル）メチルトリフルオロホウ酸塩及び実施例 112 からの（R）-3-[2-[3-（8-アミノ-5-ブromo-1,7-ナフチリジン-2-イル）フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシー-1-メチル-ピロリジン-2-オンを利用して調製して、（R）-3-[2-[3-[8-アミノ-5-（ピロリジン-1-イルメチル）-1,7-ナフチリジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシー-1-メチル-ピロリジン-2-オン（20 mg、13%）を無色の固体として得た。MS（ESI）：C₂₆H₂₇N₅O₂の質量計算値、441.5；m/z 実測値、442.2 [M+H]⁺。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 8.52（d, J=8.8 Hz, 1H）, 8.44-8.40（m, 1H）, 8.38-8.34（m, 1H）, 8.33（d, J=8.8 Hz, 1H）, 7.75（s, 1H）, 7.60-7.48（m, 2H）, 7.03（s, 2H）, 6.49（s, 1H）, 3.74（s, 2H）, 3.42-3.35（m, 2H）, 2.82（s, 3H）, 2.48-2.38（m, 5H）, 2.24-2.17（m, 1H）, 1.66（d, J=6.1 Hz, 4H）。

【 1 7 8 6 】

実施例 172: (R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(ジメチルアミノメチル)-1,7-ナフチリジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【 1 7 8 7 】

【化 6 1 5】



【1 7 8 8】

表題化合物を、実施例 133 に記載された類似の条件を使用して、カリウム（（ジメチルアミノ）メチル）トリフルオロホウ酸塩及び実施例 112 からの（R）-3-[2-[3-（8-アミノ-5-ブromo-1,7-ナフチリジン-2-イル）フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オンを利用して調製して、（R）-3-[2-[3-[8-アミノ-5-（ジメチルアミノメチル）-1,7-ナフチリジン-2-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン（14mg、10%）を無色の固体として得た。MS（ESI）： $C_{24}H_{25}N_5O_2$ の質量計算値、415.5； m/z 実測値、416.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR（500MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.50（d， $J=8.9$ Hz，1H），8.42（dt， $J=7.6$ ，1.7Hz，1H），8.38-8.35（m，1H），8.33（d， $J=8.8$ Hz，1H），7.72（s，1H），7.59-7.42（m，2H），

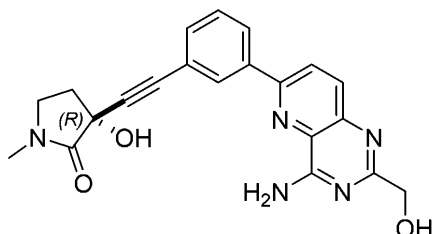
7.07 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.40–3.34 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49–2.46 (m, 1H), 2.24–2.18 (m, 1H), 2.17 (s, 6H)。

【1789】

実施例173：(R)–3–((3–(4–アミノ–2–(ヒドロキシメチル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン。

【1790】

【化616】



【1791】

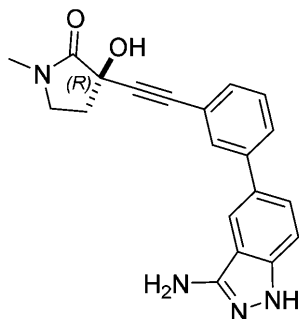
表題化合物を、実施例6に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体97〔(4–アミノ–6–クロロピリド[3, 2–d]ピリミジン–2–イル)メタノール〕を利用して調製して、(R)–3–((3–(4–アミノ–2–(ヒドロキシメチル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン(136mg、52%)を白色固体として得た。MS (ESI) : C₂₁H₁₉N₅O₃の質量計算値、389.2 ; m/z 実測値、390.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.36 (br s, 1H), 8.30 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.26–8.19 (m, 1H), 8.12 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.59–7.45 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.57–3.41 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.58–2.64 (m, 1H), 2.42–2.21 (m, 1H)。

【1792】

実施例174：(R)–3–[2–[3–(3–アミノ–1H–インダゾール–5–イル)フェニル]エチニル]–3–ヒドロキシ–1–メチル–ピロリジン–2–オン。

【1793】

【化617】



【1794】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体95 5–(3–ヨードフェニル)–1H–インダゾール–3–アミンを用いて調製して、(R)–3–[2–[3–(3–アミノ–1H–インダゾール–5–イル)フェニル]エチニル]–3–ヒドロキシ–1–メチル–ピロリジン–2–オン(40mg、26%)を無色の固体として得た。MS (ESI) : C₂₀H₁₈N₄O₂の質量計算値、346.4 ; m/z 実測値、347.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO–d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.07 (dd, J=1.7, 0.8Hz, 1H), 7.71–7.64 (m

10

20

30

40

50

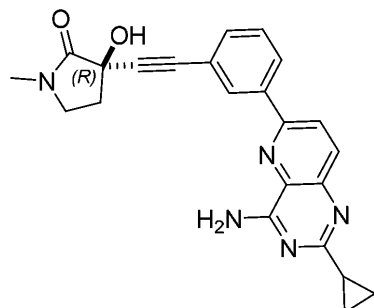
, 2 H), 7.57 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1 H), 7.51–7.44 (m, 1 H), 7.37–7.33 (m, 1 H), 7.30 (dd, $J=8.7, 0.8$ Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 3.39–3.34 (m, 2 H), 2.84–2.77 (m, 3 H), 2.45 (ddd, $J=12.8, 6.2, 5.1$ Hz, 1 H), 2.23–2.15 (m, 1 H)。

【1795】

実施例175：(R)-3-((3-(4-アミノ-2-シクロプロピルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1796】

【化618】



【1797】

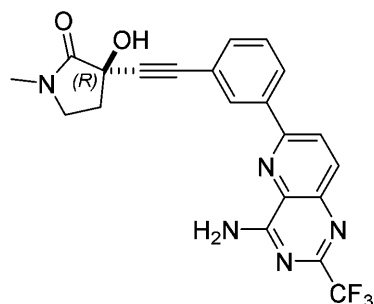
表題化合物を、実施例6に記載のものと類似の条件を使用して、中間体98[6-クロロ-2-シクロプロピルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン]を利用して調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-2-シクロプロピルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(212 mg、77%)を黄色固体として得た。MS(ESI): $C_{23}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、399.2; m/z 実測値、400.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (br s, 1 H), 8.26 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.18–8.22 (m, 1 H), 8.01 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.56–7.42 (m, 2 H), 3.55–3.42 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.58–2.62 (m, 1 H), 2.44–2.25 (m, 1 H), 2.02–2.10 (m, 1 H), 1.14–1.18 (m, 2 H), 1.06–0.94 (m, 2 H)。

【1798】

実施例176：(R)-3-((3-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1799】

【化619】



【1800】

表題化合物を、実施例6に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体99[6-

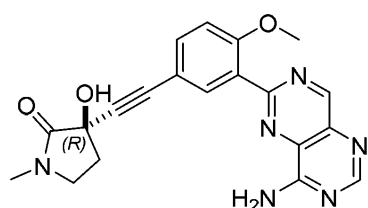
クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン]を利用して調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(80mg、30%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$ の質量計算値、427.1; m/z 実測値、428.1 [$M+H$]⁺。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.48-8.35(m, 2H), 8.35-8.18(m, 2H), 7.63-7.44(m, 2H), 3.57-3.42(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.58-2.66(m, 1H), 2.30-2.37(m, 1H)。

【1801】

実施例177: (R)-3-((3-(8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1802】

【化620】



【1803】

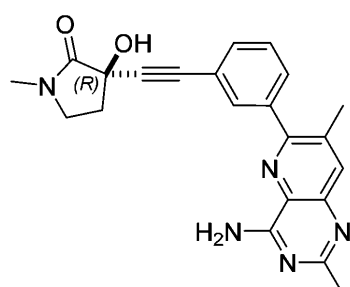
表題化合物を、実施例137に記載の類似の条件を用いて、中間体101[(R)-3-((3-(8-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(8.3mg、6.2%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{18}N_6O_3$ の質量計算値、390.1; m/z 実測値、391.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.39(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.31(br s, 1H), 8.17(br s, 1H), 7.76(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.55(dd, $J=2.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.21(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.30-3.28(m, 2H), 2.79(s, 3H), 2.45-2.36(m, 1H), 2.20-2.12(m, 1H)。

【1804】

実施例178: (R)-3-((3-(4-アミノ-2,7-ジメチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1805】

【化621】



10

20

30

40

50

【1806】

表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、6-クロロ-2,7-ジメチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-2,7-ジメチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(66mg、17%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2; m/z 実測値、388.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.91(s, 1H), 7.76-7.63(m, 4H), 7.52(d, $J=5.0$ Hz, 2H), 6.49(s, 1H), 3.38-3.35(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.48-2.46(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.23-2.14(m, 1H)。

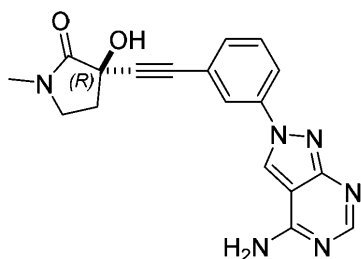
10

【1807】

実施例179: (R)-3-((3-(4-アミノ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1808】

【化622】



20

【1809】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体102[2-(3-ブロミフェニル)-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(44.1mg、14%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{18}H_{16}N_6O_2$ の質量計算値、348.1; m/z 実測値、349.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.99(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.97-7.93(m, 2H), 7.83(s, 2H), 7.65-7.59(m, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 6.57(s, 1H), 3.39-3.36(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.73-2.67(m, 1H), 2.23-2.15(m, 1H)。

30

【1810】

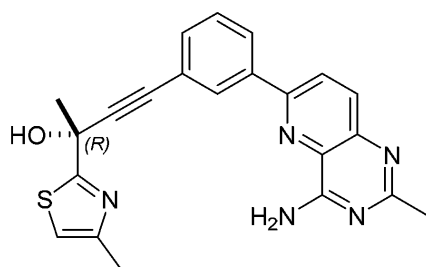
実施例180: (R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

40

【1811】

50

【化 6 2 3】



【1812】

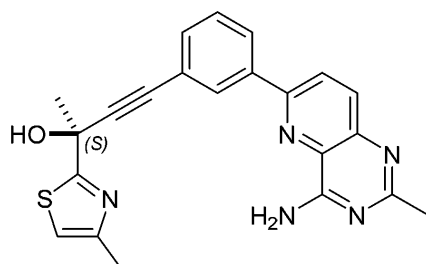
表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 104 [(R)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール及び 6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン]を用いて調製して、(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(143mg、86%)を黄褐色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{19}N_5OS$ の質量計算値、401.1; m/z 実測値、402.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.37 (br s, 1H), 8.30 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.61-7.43 (m, 2H), 7.09 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (br s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

【1813】

実施例 181: (S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1814】

【化 6 2 4】



【1815】

表題化合物を、実施例 1 を用いて、中間体 103 [(S)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール]及び 6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンを用いて調製して、(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(151mg、90%)を黄褐色の固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{19}N_5OS$ の質量計算値、401.1; m/z 実測値、402.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.37 (br s, 1H), 8.30 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.61-7.43 (m, 2H), 7.09 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (br s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

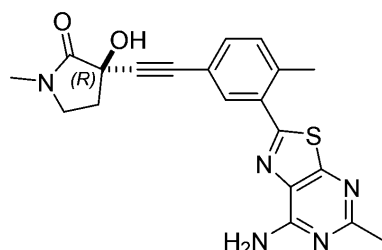
【1816】

実施例 182 (R)-3-[2-[3-(7-アミノ-5-メチルチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-

1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【1817】

【化625】



10

【1818】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、2-(5-ヨード-2-メチルフェニル)-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-アミンを用いて調製して、(R)-3-[2-[3-(7-アミノ-5-メチル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチル-フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン(30mg、29%)を無色の固体として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{19}N_5O_2S$ の質量計算値、393.5; m/z 実測値、394.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 7.81(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.66(s, 2H), 7.48(dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.44(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 3.37-3.34(m, 1H), 2.80(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.48-2.41(m, 4H), 2.23-2.12(m, 1H)。

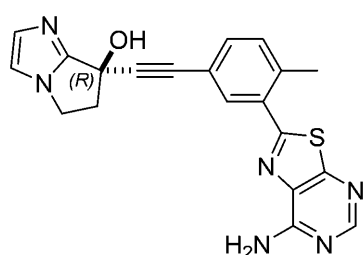
20

【1819】

実施例183: (R)-7-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチル-フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール。

【1820】

【化626】



30

【1821】

表題化合物を、実施例10に記載の類似の条件を用いて、中間体10[(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール]を用いて調製して、(R)-7-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチル-フェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール(24mg、25%)を無色の固体として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{16}N_6OS$ の質量計算値、388.5; m/z 実測値、389.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.33(s, 1H), 7.86(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.79(s, 2H), 7.51(dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.46(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.14(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 6.99(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 4.11-4.00(m, 2H), 3.09-2.96(m, 1H), 2.84-2.73(m, 1H), 2.65(s, 3H)。

40

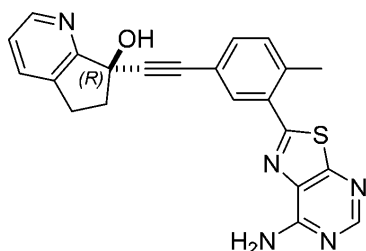
50

【1822】

実施例184：(R)-7-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オール。

【1823】

【化627】



10

【1824】

表題化合物を、実施例10に記載の類似の条件を用いて、中間体38[(R)-7-エチニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール]を用いて調製して、(R)-7-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(52mg、53%)を無色の固体として得た。MS(ESI): C₂₂H₁₇N₅OSの質量計算値、399.5; m/z実測値、400.2[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.48-8.42(m, 1H), 8.33(s, 1H), 7.82(d, J=1.7Hz, 1H), 7.78(s, 2H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.48(dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.26(m, 1H), 6.24(s, 1H), 3.05-2.96(m, 1H), 2.95-2.86(m, 1H), 2.64(s, 3H), 2.61-2.53(m, 1H), 2.43-2.30(m, 1H)。

20

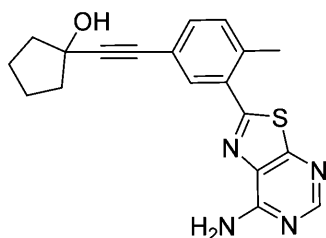
【1825】

実施例185：1-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]シクロペンタノール。

30

【1826】

【化628】



40

【1827】

表題化合物を、実施例10に記載の類似の条件を用いて、1-エチニルシクロペンタン-1-オールを用いて調製して、1-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]シクロペンタノール(25mg、29%)を無色の固体として得た。MS(ESI): C₁₉H₁₈N₄OSの質量計算値、350.4; m/z実測値、351.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.33(s, 1H), 7.80(d, J=1.7Hz, 1H), 7.77(s, 2H), 7.46(dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 5.36(s, 1H), 2.64(s, 3H), 1.98-1.82(m, 5H), 1.80-1.62(m, 3H)。

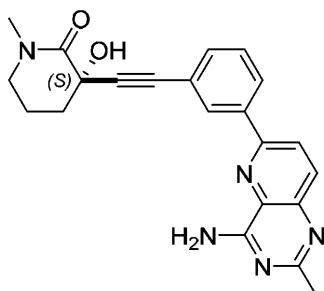
50

【1828】

実施例186：(S)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン。

【1829】

【化629】



10

【1830】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体107 (S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン] 及び6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを用いて調製して、(S)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン (138 mg、86%) を黄褐色固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2 ; m/z 実測値、388.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (br s, 1H), 8.31 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.21-8.30 (m, 1H), 8.04 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H)。

20

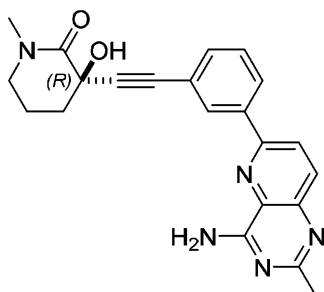
【1831】

実施例187：(R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン。

30

【1832】

【化630】



40

【1833】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体106 (R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン] 及び6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン (136 mg、84%) を、黄褐色固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計

50

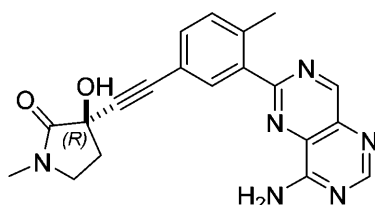
算値、387.2; m/z 実測値、388.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (br s, 1H), 8.30 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.20–8.24 (m, 1H), 8.04 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.57–7.44 (m, 2H), 3.50–3.40 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.31–2.38 (m, 1H), 2.29–2.17 (m, 1H), 2.16–1.98 (m, 2H)。

【1834】

実施例188: (R)-3-((3-(8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1835】

【化631】



【1836】

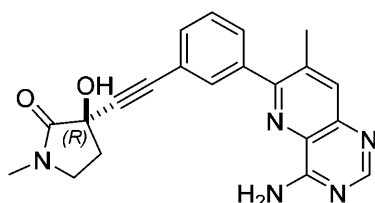
表題化合物を、実施例137に記載の類似の条件を用いて、中間体109 [(R)-3-((3-(8-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (41.5 mg, 25%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{20}H_{18}N_6O_2$ の質量計算値、374.2; m/z 実測値、375.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.43 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.00 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.48–7.37 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.34–3.33 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.46–2.40 (m, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H)。

【1837】

実施例189: (R)-3-((3-(4-アミノ-7-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1838】

【化632】



【1839】

表題化合物を、実施例12に記載の類似の条件を用いて、6-クロロ-7-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-7-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (87.3 mg, 45%) を白色

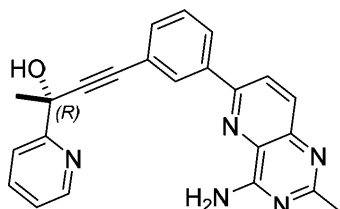
固体として得た。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}N_5O_2$ の質量計算値、373.2 ; m/z 実測値、374.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89–7.76 (m, 2H), 7.73–7.67 (m, 2H), 7.53 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.36–3.32 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44–2.39 (m, 1H), 2.23–2.14 (m, 1H)。

【1840】

実施例190 : (R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) ブター - 3 - イン - 2 - オール。

【1841】

【化633】



【1842】

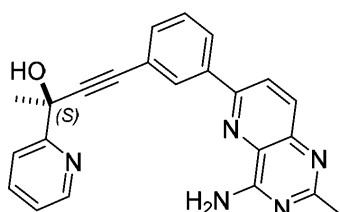
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110 [6 - (3 - ヨードフェニル) - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン] 及び中間体111 [(R) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール] を用いて調製して、(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) ブター - 3 - イン - 2 - オール (9 mg、7%) を無色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{19}N_5O$ の質量計算値、381.4 ; m/z 実測値、382.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.61–8.54 (m, 1H), 8.42–8.32 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88–7.83 (m, 2H), 7.83–7.74 (m, 1H), 7.55–7.46 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

【1843】

実施例191 : (S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) ブター - 3 - イン - 2 - オール。

【1844】

【化634】



【1845】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110 [6 - (3 - ヨードフェニル) - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン] 及び中間体112 [(S) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール] を用いて調製して、(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) ブター - 3 - イン - 2 - オール (18 mg、14%) を無色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{19}N_5O$ の質量計算値、

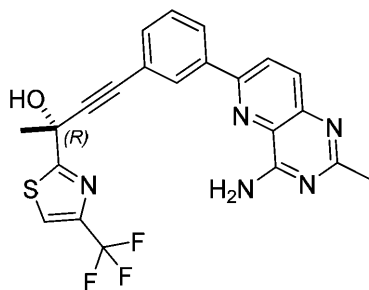
381.4; m/z 実測値、382.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $DM SO-d_6$) δ 8.61–8.51 (m, 1H), 8.42–8.29 (m, 3H), 8.08–7.95 (m, 2H), 7.89–7.77 (m, 3H), 7.55–7.46 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

【1846】

実施例192: (R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1847】

【化635】



【1848】

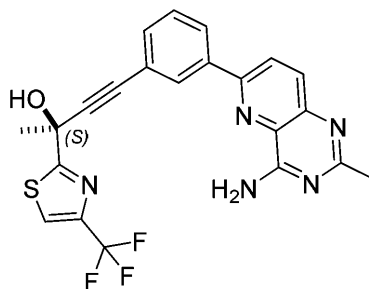
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン] 及び中間体113 [(R)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール] を用いて調製して、(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール (65 mg、34%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{16}F_3N_5OS$ の質量計算値455.1; m/z 実測値、456.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (br s, 1H), 8.27 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.20–8.24 (m, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.01 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.59–7.44 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

【1849】

実施例193: (S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1850】

【化636】



【1851】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン] 及び中間体1

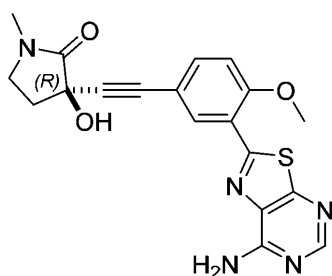
14 [(S)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール]を用いて調製して、(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール(83mg、44%)を黄褐色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{16}F_3N_5OS$ の質量計算値455.1; m/z 実測値、456.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.31(br s, 1H), 8.27(d, J=8.9Hz, 1H), 8.20-8.24(m, 1H), 8.14(br s, 1H), 8.01(d, J=8.9Hz, 1H), 7.59-7.44(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.01(s, 3H)。

【1852】

実施例194:(R)-3-(3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1853】

【化637】



【1854】

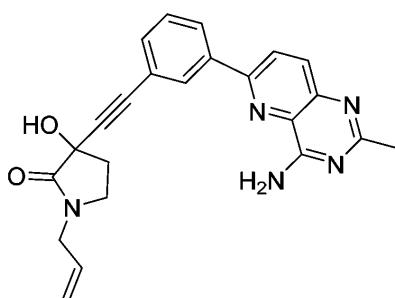
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体115[2-(5-イodo-2-メトキシフェニル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-アミン]を用いて調製して、(R)-3-(3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(24.6mg、39%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{19}H_{17}N_5O_3S$ の質量計算値、395.1; m/z 実測値、396.1[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.52(d, J=1.7Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.80(br s., 2H), 7.64-7.55(m, 1H), 7.32(d, J=8.8Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 4.08(s, 3H), 3.40-3.36(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.47-2.39(m, 1H), 2.25-2.14(m, 1H)。

【1855】

実施例195:ラセミ-1-アリル-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン。

【1856】

【化638】



10

20

30

40

50

【1857】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110〔6-（3-ヨードフェニル）-2-メチルピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-アミン〕及び中間体116〔ラセミー-1-アリル-3-エチニル-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン〕を用いて調製して、ラセミー-1-アリル-3-（（3-（4-アミノ-2-メチルピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル）フェニル）エチニル）-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン（105mg、31%）を淡いオレンジ色の固体として得た。MS（ESI）：C₂₃H₂₁N₅O₂の質量計算値、399.2；m/z実測値、400.2〔M+H〕⁺。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）δ 8.33（br s, 1H）, 8.27（d, J=8.9Hz, 1H）, 8.20-8.24（m, 1H）, 8.02（d, J=8.8Hz, 1H）, 7.59-7.43（m, 2H）, 5.78-5.90（m, 1H）, 5.35-5.15（m, 2H）, 3.95-4.00（m, 2H）, 3.58-3.41（m, 2H）, 2.58-2.65（m, 1H）, 2.54（s, 3H）, 2.28-2.36（m, 1H）。

10

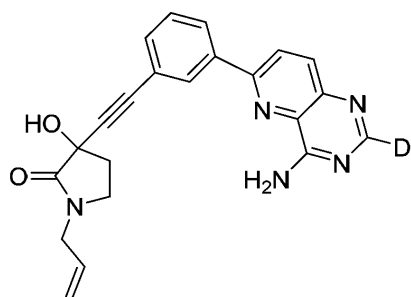
【1858】

実施例196：ラセミー-1-アリル-3-（（3-（4-アミノピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル-2-d）フェニル）エチニル）-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン。

【1859】

【化639】

20



【1860】

30

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体117〔6-（3-ヨードフェニル）ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-2-d-4-アミン〕及び中間体116〔ラセミー-1-アリル-3-エチニル-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン〕を用いて調製して、（101mg、30%）をオレンジ色の固体として得た。MS（ESI）：C₂₂H₁₈DN₅O₂の質量計算値、386.2；m/z実測値、387.2〔M+H〕⁺。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）δ 8.36（br s, 1H）, 8.33（d, J=8.9Hz, 1H）, 8.20-8.26（m, 1H）, 8.11（d, J=8.9Hz, 1H）, 7.60-7.44（m, 2H）, 5.78-5.84（m, 1H）, 5.34-5.14（m, 2H）, 3.95-4.00（m, 2H）, 3.56-3.41（m, 2H）, 2.58-2.64（m, 1H）, 2.28-2.36（m, 1H）。

40

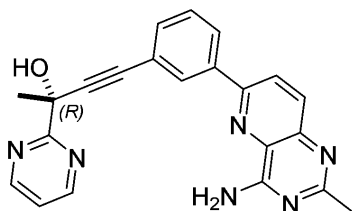
【1861】

実施例197：（R）-4-〔3-（4-アミノ-2-メチルピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル）フェニル〕-2-ピリミジン-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール。

【1862】

50

【化 6 4 0】



【1 8 6 3】

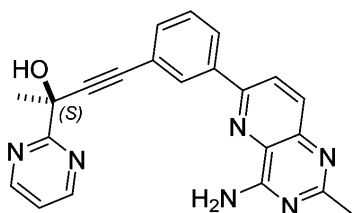
表題化合物を、実施例 1 に記の類似の条件を用いて、中間体 1 1 0 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン] 及び中間体 1 1 8 [(R)-2-(ピリミジン-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール] を用いて調製して、(R)-4-[3-(4-アミノ-2-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール (26 mg、20%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{18}N_6O$ の質量計算値、382.4; m/z 実測値、383.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.41-8.36 (m, 2H), 8.36-8.33 (m, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

【1 8 6 4】

実施例 1 9 8: (S)-4-[3-(4-アミノ-2-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール。

【1 8 6 5】

【化 6 4 1】



【1 8 6 6】

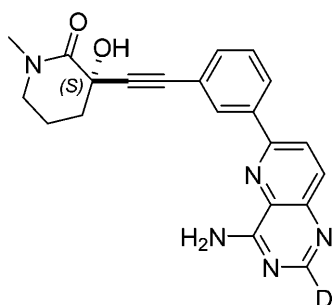
表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 1 1 0 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン] 及び中間体 1 1 9 [(S)-2-(ピリミジン-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール] を用いて調製して、(S)-4-[3-(4-アミノ-2-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール (18 mg、14%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{18}N_6O$ の質量計算値、382.4; m/z 実測値、383.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.41-8.36 (m, 2H), 8.36-8.33 (m, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

【1 8 6 7】

実施例 1 9 9: (S)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン。

【1 8 6 8】

【化 6 4 2】



【1 8 6 9】

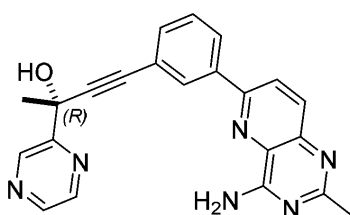
表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 1 0 7 (S) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン] 及び中間体 1 1 7 [6 - (3 - ヨードフェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - d - 4 - アミン] を用いて調製して、(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン (97 mg、59%) を黄褐色固体として得た。MS (ESI) : $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ にの質量計算値、374.2 ; m/z 実測値、375.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 - 8.25 (m, 2H), 8.18 - 8.22 (m, 1H), 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.31 - 2.40 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 1H)。

【1 8 7 0】

実施例 200 : (R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブト 3 - イン - 2 - オール。

【1 8 7 1】

【化 6 4 3】



【1 8 7 2】

表題化合物を実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 1 1 0 [6 - (3 - ヨードフェニル) - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン] 及び中間体 1 2 0 [(R) - 2 - (ピラジン - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール] を用いて調製して、(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール (18 mg、11%) を無色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}N_6O$ の質量計算値、382.4 ; m/z 実測値、383.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.77 (s, 2H), 9.05 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 3H), 8.51 - 8.39 (m, 2H), 8.15 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

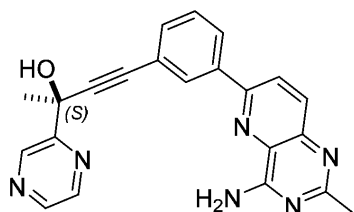
【1 8 7 3】

実施例 201 : (S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d]

ピリミジン-6-イル) フェニル] -2-ピラジン-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール。

【1874】

【化644】



10

【1875】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン] 及び中間体121 [(S)-2-(ピラジン-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール] を用いて調製して、(S)-4-[3-(4-アミノ-2-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] -2-ピラジン-2-イル-ブタ-3-イン-2-オール (18 mg、11%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{18}N_6O$ の質量計算値、382.4; m/z 実測値、383.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 2H), 9.05 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.69-8.61 (m, 3H), 8.51-8.39 (m, 2H), 8.15 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

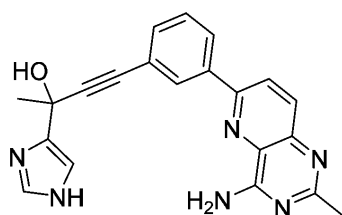
20

【1876】

実施例202: ラセミー-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2-(1H-イミダゾール-4-イル) ブタ-3-イン-2-オール。

【1877】

【化645】



30

【1878】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン] 及び2-(1H-イミダゾール-4-イル) ブタ-3-イン-2-オールを用いて調製して、ラセミー-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2-(1H-イミダゾール-4-イル) ブタ-3-イン-2-オール (18 mg、14%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{18}N_6O$ の質量計算値、370.4; m/z 実測値、371.1 $[M+H]^+$ 。

40

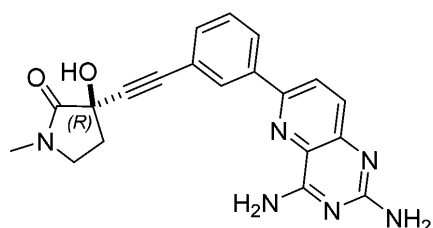
【1879】

実施例203: (R)-3-((3-(2,4-ジアミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1880】

50

【化 6 4 6】



【1881】

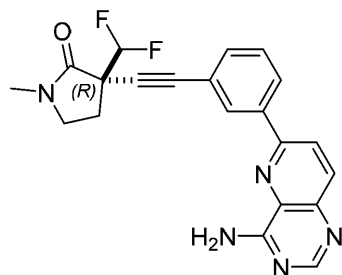
表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 122 [6-(3-ブromoフェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン] を用いて調製して、(R)-3-((3-((2, 4-ジアミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (16.3 mg, 6.8%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{20}H_{18}N_6O_2$ の質量計算値、374.2; m/z 実測値、375.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 6.37 (br s, 2H), 3.37 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H)。

【1882】

実施例 204。(R)-3-((3-((4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1883】

【化 6 4 7】



【1884】

マイクロ波バイアルに、中間体 123 [3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-3-((3-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン、(360 mg)]、6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (208 mg, 1.15 mmol)、 Cs_2CO_3 (936 mg, 2.87 mmol)、1, 4-ジオキサン (8 mL)、及び H_2O (2 mL) を加えた。得られた混合物を Ar で 5 分間パージした後、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (80 mg, 0.10 mmol) で処理した。得られた混合物を更に 5 分間 Ar でパージした後、マイクロ波反応器で 110 °C で 1 時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を H_2O (30 mL) で洗浄し、酢酸エチル (30 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣を逆相分取 HPLC (Xtimate C18 250 $\times$ 50 mm $\times$ 10 μ m、溶離液: 20%~50% (v/v) CH_3CN 及び (0.04% NH_3H_2O 及び 10 mM NH_4HCO_3) を含む H_2O に) により精製して、ラセミー 3-((3-((4-アミノピリド [3, 2-d] リミジ

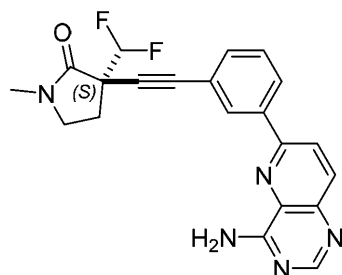
ン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピロリジン-2-オン (140 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_2N_5O$ の質量計算値、393.1; m/z 実測値、394.2 $[M+H]^+$ 。の3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピロリジン-2-オン (140 mg) のエナンチオマーをキラル分取SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H 250×30 mm×5 μm、(溶離液: EtOHとH₂O中の25%~25% (v/v) の超臨界CO₂に0.1%のNH₃を加えたもの) で分離して、(R)-3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピロリジン-2-オン (37.9 mg、27%) を白色固体として、(S)-3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピロリジン-2-オン (実施例205、28.3ラセミmg、20%) を白色固体として得た。(R)-3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピロリジン-2-オンのデータ: MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_2N_5O$ の質量計算値、393.1; M/z 実測値、394.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55-8.38 (m, 4H), 8.24 (br s, 1H), 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 6.56-6.23 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H)。

【1885】

実施例205: (S)-3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1886】

【化648】



【1887】

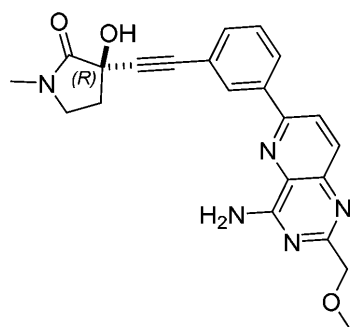
実施例204に記載のキラル分離により、(S)-3-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピロリジン-2-オン (28.3 mg、20%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_2N_5O$ の質量計算値、393.1; m/z 実測値394.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55-8.38 (m, 4H), 8.24 (br s, 1H), 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 6.56-6.23 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H)。

【1888】

実施例206: (R)-3-(3-(4-アミノ-2-(メトキシメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1889】

【化 6 4 9】



10

【1 8 9 0】

表題化合物を、実施例 6 に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体 1 2 4 [6-クロロ-2-(メトキシメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン] を利用して調製して、(R)-3-((3-((4-アミノ-2-(メトキシメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン)を (187 mg、69%) 黄色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}N_5O_3$ の質量計算値、403.2 ; m/z 実測値、404.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38–8.34 (m, 1H), 8.30 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.20–8.26 (m, 1H), 8.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57–7.44 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.54–3.45 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.58–2.64 (m, 1H), 2.32–2.38 (m, 1H)。

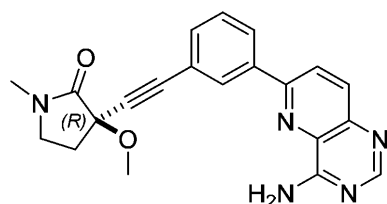
20

【1 8 9 1】

実施例 207 : (R)-3-((3-((4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-オン)。

【1 8 9 2】

【化 6 5 0】



30

【1 8 9 3】

表題化合物を、実施例 1 2 に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体 1 2 6 [(R)-3-メトキシ-1-メチル-3-((3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン)] を利用して調製して、(R)-3-((3-((4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-オン) (50.9 mg、24%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}N_5O_2$ の質量計算値、373.2 ; m/z 実測値、374.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.55–8.45 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.13 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.62–7.54 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.41–3.38 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.53–2.52 (m, 1H), 2.37–2.29 (m, 1H)。

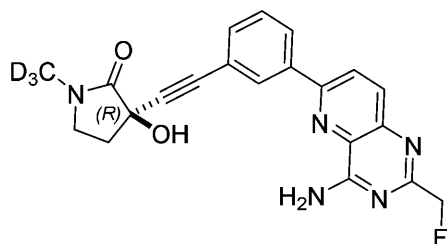
40

【1 8 9 4】

実施例 208 : (R)-3-((3-((4-アミノ-2-(フルオロメチル)ピリド [

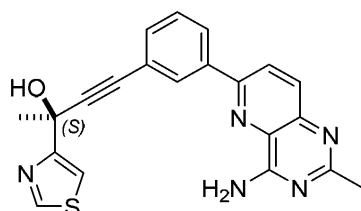
50

【化 6 5 1】



【1897】

【化 6 5 2】



表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 110 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン] 及び中間体 129 [(S)-2-(チアゾール-4-イル) ブタ-3-イン-2-オール] を用いて調製して、(S)-4-[3-(4-アミノ-2-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル]-2-チアゾール-4-イル-ブタ-3-イン-2-オール (24 mg、18%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{17}N_5OS$ の質量計算値、387.5; m/z 実測値、388.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.43-8.36 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.

50

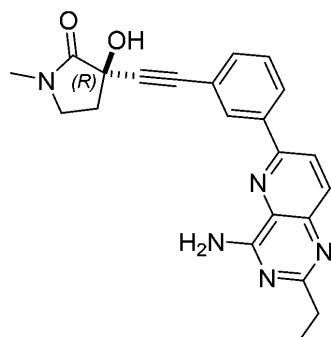
8.6 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

【1900】

実施例210: (R)-3-((3-(4-アミノ-2-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1901】

【化653】



10

【1902】

表題化合物を、実施例6に記載されたものと類似の条件を使用して、[6-クロロ-2-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン]を利用して調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-2-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(201mg、97%)をオフホワイトの固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2; m/z 実測値、388.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.39–8.34 (m, 1H), 8.30 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.23 (dt, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.58–7.46 (m, 2H), 3.55–3.42 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.57–2.63 (m, 1H), 2.41–2.27 (m, 1H), 1.37 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

20

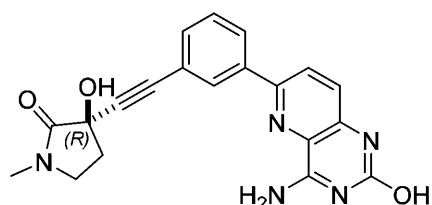
30

【1903】

実施例211: (R)-3-((3-(4-アミノ-2-ヒドロキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1904】

【化654】



40

【1905】

表題化合物を、実施例6に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体131[4-アミノ-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-オール]を利用して調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-2-ヒドロキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(15.4mg、8%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{17}N_5O_3$ の質量計算値、375.1; m/z 実測値、376.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400

50

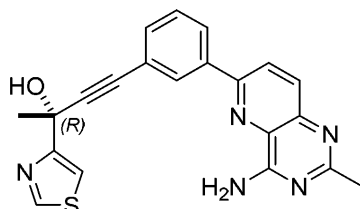
0 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.35–8.31 (m, 1H), 8.30–8.26 (m, 2H), 8.18–8.01 (m, 2H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.55–7.45 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.39–3.38 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.48–2.43 (m, 1H), 2.25–2.16 (m, 1H)。

【1906】

実施例212: (R)-4-[3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-2-チアゾール-4-イル-ブタ-3-イン-2-オール。

【1907】

【化655】



【1908】

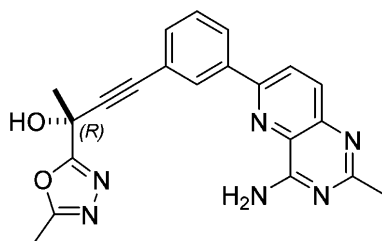
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン] 及び中間体128 [(R)-2-(チアゾール-4-イル)ブタ-3-イン-2-オール] を用いて調製して、(R)-4-[3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-2-チアゾール-4-イル-ブタ-3-イン-2-オール (22 mg, 16%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{17}N_5OS$ の質量計算値、387.5; m/z 実測値、388.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.43–8.36 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

【1909】

実施例213: (R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール。

【1910】

【化656】



【1911】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン] 及び中間体14 [(R)-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール] を用いて調製して、(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(5-メチル-1, 3, 4

10

20

30

40

50

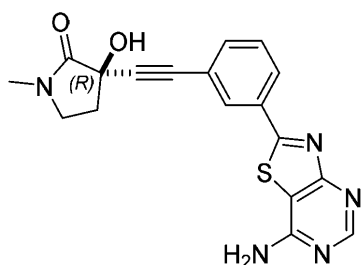
ーオキサジアゾールー２－イル)ブター３－インー２－オール(75mg、46%)を淡灰色の固体として得た。MS(ESI): $C_{21}H_{18}N_6O_2$ の質量計算値、386.2; m/z 実測値、387.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.39 (br s, 1H), 8.32 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.26 (dt, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.04–8.10 (m, 1H), 7.64–7.46 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.02 (br s, 3H)。

【1912】

実施例214: (R)－3－((3－(7－アミノチアゾロ[4,5-d]ピリミジン－2－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン。

【1913】

【化657】



【1914】

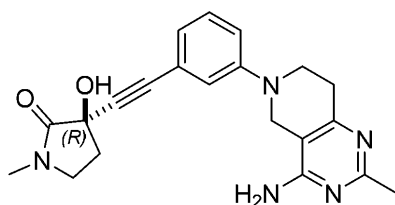
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体132[2－(3－ヨードフェニル)チアゾロ[4,5-d]ピリミジン－7－アミン]を用いて調製して、(R)－3－((3－(7－アミノチアゾロ[4,5-d]ピリミジン－2－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン(21.7mg、20.4%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{18}H_{15}N_5O_2S$ の質量計算値、365.1; m/z 実測値、366.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.60–7.52 (m, 1H), 3.54–3.46 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.68–2.56 (m, 1H), 2.39–2.28 (m, 1H)。

【1915】

実施例215: (R)－3－((3－(4－アミノ－2－メチル－7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン－6(5H)－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン。

【1916】

【化658】



【1917】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体133[6－(3－ヨードフェニル)－2－メチル－5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン－4－アミン]を用いて調製して、(R)－3－((3－(4－アミノ－2－メチル－7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン－6(5H)－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン(21mg、20%)を白

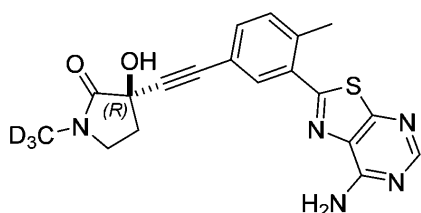
色固体として得た。MS (ESI) : $C_{21}H_{23}N_5O_2$ の質量計算値、377.2 ; m/z 実測値、378.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29–7.21 (m, 1H), 7.15–7.11 (m, 1H), 7.10–7.07 (m, 1H), 6.83 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.54 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.33–3.32 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.73–2.68 (m, 2H), 2.45–2.38 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22–2.14 (m, 1H)。

【1918】

実施例 216 : (R) - 3 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジユウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン。

【1919】

【化 659】



【1920】

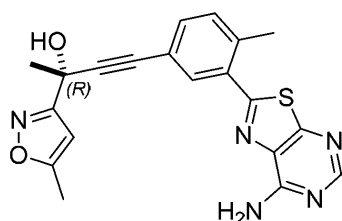
表題化合物を、実施例 10 に記載の類似の条件を用いて、中間体 45 [(R) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d_3) ピロリジン - 2 - オン] を用いて調製して、(R) - 3 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジユウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン (21 mg, 22%) を無色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{19}H_{14}D_3N_5O_2S$ の質量計算値、382.4 ; m/z 実測値、383.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.84 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.49 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.38–3.34 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.48–2.38 (m, 1H), 2.23–2.12 (m, 1H)。

【1921】

実施例 217 : (R) - 4 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール。

【1922】

【化 660】



【1923】

表題化合物を、実施例 10 に記載の類似の条件を用いて、中間体 32 [(R) - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール] を用いて調製して、(R) - 4 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) -

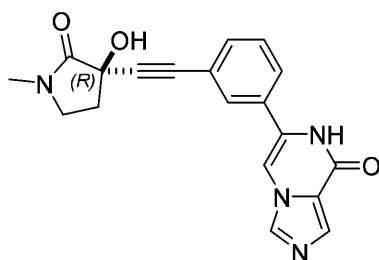
4-メチルフェニル]-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール(54mg、56%)を無色の固体として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{17}N_5O_2S$ の質量計算値、391.5; m/z 実測値、392.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.33(s, 1H), 7.83(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.78(s, 2H), 7.50(dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.45(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 6.41-6.27(m, 1H), 2.64(s, 3H), 2.41(d, $J=0.9$ Hz, 3H), 1.80(s, 3H)。

【1924】

実施例218: (R)-6-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]-7H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オン。

【1925】

【化661】



【1926】

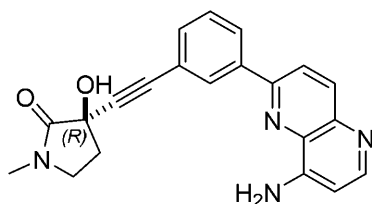
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体134[5-(3-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-アミン]を用いて調製して、(R)-6-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]-7H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オン(10mg、10%)を無色の固体として得た。MS(ESI): $C_{19}H_{16}N_4O_3$ の質量計算値、348.4; m/z 実測値、349.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 10.34(s, 1H), 8.25(d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.88(d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.78-7.75(m, 2H), 7.72-7.67(m, 1H), 7.52-7.43(m, 2H), 6.49(s, 1H), 3.38-3.34(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.48-2.40(m, 1H), 2.24-2.14(m, 1H)。

【1927】

実施例219: (R)-3-((3-(8-アミノ-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1928】

【化662】



【1929】

ステップA: 中間体135tert-ブチル(6-(3-ブロモフェニル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)カルバメート(73mg、0.18mmol)を、(R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(32.8mg、0.2

4 mmol)、TEA (1 mL)、及びDMF (1 mL)に加えた。混合物をArで5分間スパージした後、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (13 mg、0.02 mmol) 及びCuI (6.9 mg、0.04 mmol) で処理した。混合物を更に5分間Arでスパージした後、100℃で2時間加熱し、その後室温に冷却した。懸濁液をCelite (登録商標) などの珪藻土のパッドで濾過し、パッドをメタノール (20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、残渣をFCC (1:0~0:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチルで、続いて1:0~4:1勾配で精製して、tert-ブチル-(R)-(6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)カルバメート (150 mg) を褐色固体として得た。MS (ESI): C₂₆H₂₆N₄O₄の質量計算値、458.2; m/z 実測値、459.2 [M+H]⁺。

10

【1930】

ステップB: フラスコにHCl (0.1 mL、MeOH中4 M)、tert-ブチル-(R)-(6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)カルバメート (140 mg) 及びHCOOH (2 mL) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、得られた残渣を分取逆相HPLC (Xtimate C18 250×50 mm, 10 μm (溶離液)) で精製した。18%~48% (v/v) CH₃CN及びH₂Oに0.04% NH₃・H₂O及び10 mM NH₄HCO₃を加えたもの) により精製して、(R)-3-(3-(3-(8-アミノ-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (2.0 mg) を褐色固体として得た。MS (ESI): C₂₁H₁₈N₄O₂の質量計算値、358.1; m/z 実測値、359.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49-8.41 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.30-8.14 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.26 (br s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.39-3.38 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H)。

20

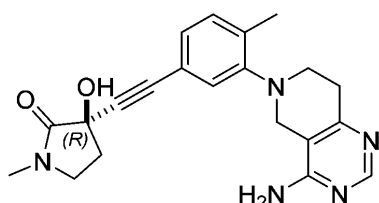
【1931】

実施例220: (R)-3-(3-(3-(4-アミノ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

30

【1932】

【化663】



40

【1933】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体136 [6-(5-ヨード-2-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン] を用いて調製して、(R)-3-(3-(3-(4-アミノ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (10.6 mg、14%) を灰色の固体として得た。MS (ESI): C₂₁H₂₃N₅O₂の質量計算値、377.2; m/z 実測値、378.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.69 (br. s, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.75 (s, 2

50

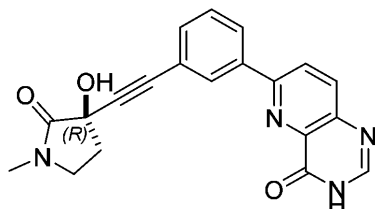
H), 3.33–3.32 (m, 2H), 3.14 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.80–2.72 (m, 2H), 2.44–2.37 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22–2.12 (m, 1H)。

【1934】

実施例221: (R)-6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン。

【1935】

【化664】



【1936】

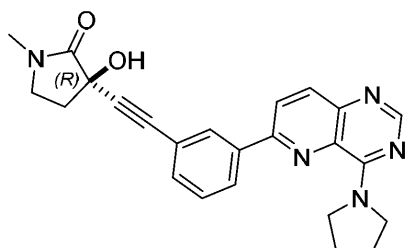
密封可能なバイアルに、中間体137 [6-ブロモピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン (90mg、0.39mmol)]、中間体4 [(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン (130mg、0.38mmol)]、 K_3PO_4 (246mg、1.16mmol)、1,4-ジオキサン (12mL)、及び H_2O (3mL)を加えた。混合物をArで5分間スパージした後、Pd(dtbpf) Cl_2 (28mg、0.043mmol)で処理した。混合物を更に5分間Arでスパージした後、マイクロ波を100℃で1時間照射した。得られた残渣を、FCC (1:0~0:1の勾配、石油エーテル/酢酸エチル)、続いて分取逆相HPLC (DuraShell 150×25mm、5 μ m (溶離液: 9%~37% (v/v) CH_3CN 及び H_2O に0.2% $HCOOH$ を加えたもの)で精製して、(R)-6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン (12.5mg, 9%)を淡黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{20}H_{16}N_4O_3$ の質量計算値、360.1; m/z 実測値、361.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.60 (br s, 1H), 8.43 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.29–8.27 (m, 1H), 8.21–8.18 (m, 1H), 8.16–8.12 (m, 2H), 7.57–7.49 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.36–3.33 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.43–2.41 (m, 1H), 2.21–2.13 (m, 1H)。

【1937】

実施例222: (R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(ピロリジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

【1938】

【化665】



10

20

30

40

50

【1939】

表題化合物を、実施例25に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体138〔6-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン〕を利用して調製して、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(ピロリジン-1-イル)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(224、89%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{24}H_{23}N_5O_2$ の質量計算値、413.2; m/z 実測値、414.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 3H), 7.47 (dt, $J=7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J=7.7, 0.6$ Hz, 1H), 4.38-4.50 (m, 3H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.48-4.52 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.38-2.42 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H)。

10

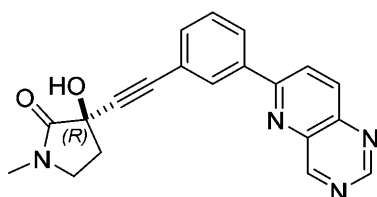
【1940】

実施例223: ((R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

【1941】

【化666】

20



【1942】

表題化合物を、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、6-(3-ヨードフェニル)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジンを利用して調製して、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(52.3 mg、42%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{20}H_{16}N_4O_2$ の質量計算値、344.1; m/z 実測値、345.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.77 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H)。

30

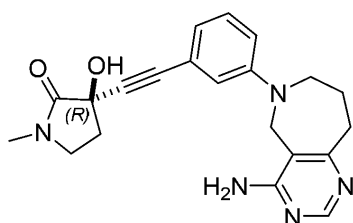
【1943】

実施例224: (R)-3-((3-(4-アミノ-5, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6H-ピリミド〔5, 4-c〕アゼピン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

40

【1944】

【化667】



50

【1945】

表題化合物を、実施例1に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体139〔6-(3-ヨードフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド〔5,4-c〕アゼピン-4-アミン〕を利用して調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-5,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピリミド〔5,4-c〕アゼピン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(27.5mg、43%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{21}H_{23}N_5O_2$ の質量計算値、377.2; m/z 実測値、378.2[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(s, 1H), 7.10-7.00(m, 1H), 6.85(s, 2H), 6.74-6.66(m, 2H), 6.56(d, J=7.3Hz, 1H), 6.35(s, 1H), 4.44(s, 2H), 3.76-3.62(m, 2H), 3.29-3.25(m, 2H), 2.86-2.78(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.39-2.31(m, 1H), 2.15-2.06(m, 1H), 1.81-1.71(m, 2H)。

10

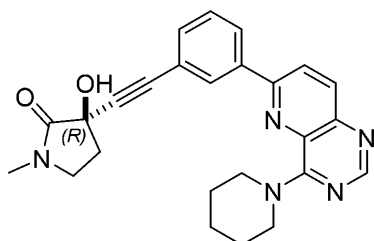
【1946】

実施例225:(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(ピペリジン-1-イル)ピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

【1947】

【化668】

20



【1948】

表題化合物を、実施例25に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体140〔6-クロロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリド〔3,2-d〕ピリミジン〕を利用して調製して、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(ピペリジン-1-イル)ピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(315mg、92%)を琥珀色の固体として得た。MS(ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_2$ の質量計算値、427.2; m/z 実測値、428.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 8.41(s, 1H), 8.26(d, J=8.8Hz, 1H), 8.19(t, J=1.8Hz, 1H), 8.12-8.05(m, 2H), 7.57-7.44(m, 2H), 4.47(br s, 4H), 3.56-3.43(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.57-2.62(m, 1H), 2.28-2.38(m, 1H), 1.84(br s, 6H)。

30

【1949】

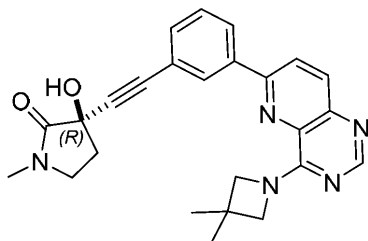
実施例226:(R)-3-((3-(4-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)ピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1950】

40

50

【化 6 6 9】



【1951】

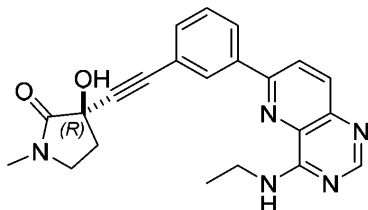
表題化合物を、実施例 25 に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体 141 [6-クロロ-4-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン]を利用して調製して、(R)-3-((3-((4-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (128 mg、72%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{25}H_{25}N_5O_2$ の質量計算値、427.2 ; m/z 実測値、428.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 1.43 (s, 6H)。

【1952】

実施例 227 : (R)-3-((3-((4-(エチルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1953】

【化 6 7 0】



【1954】

表題化合物を、実施例 25 に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体 142 [6-クロロ-N-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン]を利用して調製して、(R)-3-((3-((4-(エチルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (182 mg、94%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2 ; m/z 実測値、388.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.19-8.24 (m, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.59-7.41 (m, 2H), 3.70 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

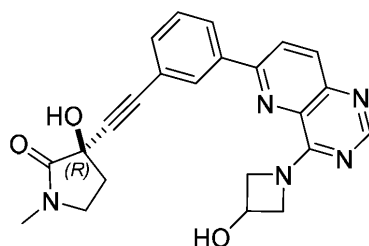
【1955】

実施例 228 : (R)-3-ヒドロキシ-3-((3-((4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

ジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-
1-メチルピロリジン-2-オン。

【1956】

【化671】



10

【1957】

表題化合物を、実施例25に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体143[1-(6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-オール]を利用して調製して、(R)-3-ヒドロキシ-3-((3-(4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-1-メチルピロリジン-2-オン(51mg、57%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{23}H_{21}N_5O_3$ の質量計算値、415.2; m/z 実測値、416.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.32(s, 1H), 8.19(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.09(br s, 1H), 8.06-7.96(m, 2H), 7.54-7.42(m, 2H), 5.15-5.22(m, 1H), 4.82-4.67(m, 2H), 4.55-4.60(m, 1H), 4.19-4.06(m, 1H), 3.56-3.39(m, 2H), 2.94(s, 3H), 2.58-2.64(m, 1H), 2.28-2.36(m, 1H)。

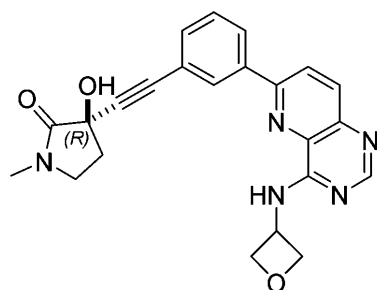
20

【1958】

実施例229: (R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(オキシタン-3-イルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

【1959】

【化672】



40

【1960】

表題化合物を、実施例25に記載されたものと類似の条件を使用して、中間体144[6-クロロ-N-(オキシタン-3-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン]を利用して調製して、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(オキシタン-3-イルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(68mg、77%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{23}H_{21}N_5O_3$ の質量計算値、415.2; m/z 実測値、416.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.40(s, 1H), 8.37-8.32(m, 1H), 8.23-8.16(m, 2H), 8.03(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.56-7.40(m, 2H), 5.29-5.35(m, 1H),

50

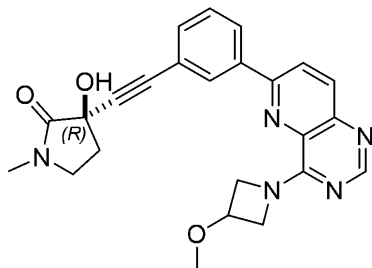
5.00 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.55–3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.58–2.62 (m, 1H), 2.34 (m, 1H)。

【1961】

実施例230: (R)-3-ヒドロキシ-3-((3-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1962】

【化673】



【1963】

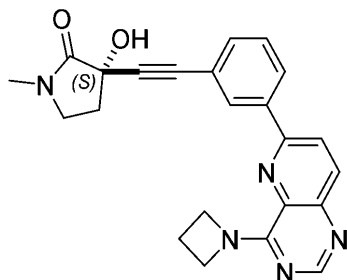
表題化合物を、実施例25に記載された類似の条件を使用して、中間体145 [6-クロロ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン]を利用して調製して、(R)-3-ヒドロキシ-3-((3-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-1-メチルピロリジン-2-オン (111 mg、86%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₄H₂₃N₅O₃の質量計算値、429.2; m/z 実測値、430.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.10–8.15 (m, 1H), 8.07–7.93 (m, 3H), 7.47–7.52 (m, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24–5.10 (m, 1H), 4.94–4.78 (m, 1H), 4.52–4.60 (m, 1H), 4.40–4.45 (m, 1H), 4.25–4.30 (m, 1H), 4.05–4.10 (m, 1H), 3.57–3.44 (m, 1H), 3.42 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.64–2.69 (m, 1H), 2.38–2.44 (m, 1H)。

【1964】

実施例231: (S)-3-((3-(4-(アゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1965】

【化674】



【1966】

表題化合物を、実施例25に記載の類似の条件を用いて、4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン及び(S)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2

－イル) フェニル) エチニル) ピロリジン－２－オンを用いて調製して (S)－３－ ((3－ (4－ (アゼチジン－１－イル) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン (172mg、95%) を黄色固として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、399.45 ; m/z 実測値、400.05 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.9Hz$, 1H), 8.04 (t, $J=1.6Hz$, 1H), 7.99 (dt, $J=7.7, 1.5Hz$, 1H), 7.94 (d, $J=8.9Hz$, 1H), 7.56－7.39 (m, 2H), 4.88 (t, $J=7.7Hz$, 2H), 4.33 (t, $J=7.8Hz$, 2H), 3.55－3.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.58－2.62 (m, 1H), 2.56－2.45 (m, 2H), 2.30－2.38 (m, 1H)。

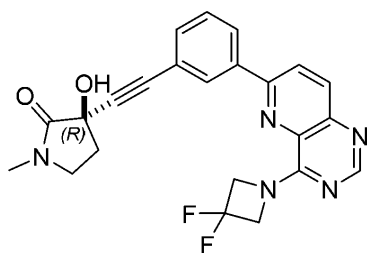
10

【1967】

実施例232 : (R)－３－ ((3－ (4－ (3, 3－ジフルオロアゼチジン－１－イル) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン。

【1968】

【化675】



20

【1969】

表題化合物を、実施例25に記載の類似の条件を用いて、中間体146 [6－クロロ－4－ (3, 3－ジフルオロアゼチジン－１－イル) ピリド [3, 2－d] ピリミジン] を用いて調製して (R)－３－ ((3－ (4－ (3, 3－ジフルオロアゼチジン－１－イル) ピリド [3, 2－d] ピリミジン－６－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン (128mg、75%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{19}F_2N_5O_2$ の質量計算値、435.2 ; m/z 実測値、436.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.8Hz$, 1H), 8.05 (d, $J=8.9Hz$, 1H), 8.00－7.92 (m, 2H), 7.48－7.53 (m, 1H), 7.48－7.39 (m, 1H), 5.27 (br s, 2H), 4.72 (br s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.50－3.55 (m, 1H), 3.40－3.44 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.65－2.70 (m, 1H), 2.38－2.42 (m, 1H)。

30

【1970】

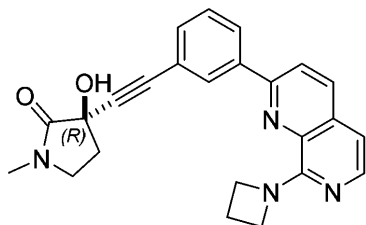
実施例233 : (R)－３－ ((3－ (8－ (アゼチジン－１－イル) －1, 7－ナフチリジン－２－イル) フェニル) エチニル)－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン。

40

【1971】

50

【化 6 7 6】



【1972】

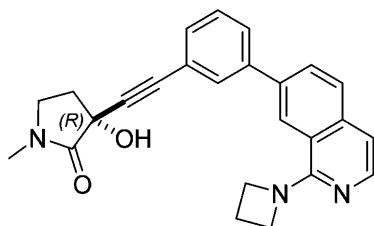
マイクロ波バイアルに、中間体148〔8-（アゼチジン-1-イル）-2-（3-ブ
ロモフェニル）-1, 7-ナフチリジン（100Rmg、0.29mmol）〕、中間体
2〔（）-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン（100m
g、0.72mmol）〕、Et₃N（5mL）、及びDMF（5mL）を加えた。混合
物をArで5分間スパージした後、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラ
ジウム（II）（40.0mg、0.03mmol）及びCuI（20.0mg、0.1
1mmol）で処理した。混合物に更に5分間Arをスパージし、次いで120℃で2時
間マイクロ波照射した。反応混合物を室温に冷却した後、懸濁液をCelite（登録
商標）などの珪藻土のパッドを通して濾過し、パッドを酢酸エチル（10mL）で洗浄し
た。合わせた有機抽出物を濃縮乾固し、得られた残渣をFCC（1：0～0：1の勾配、
石油エーテル／酢酸エチル、次いで1：0～5：1の勾配、酢酸エチル／メタノール）で
精製した。更に、分取逆相HPLC（Xtimate C18 250×50mm、10μ
m（溶離液：35%～65%（v/v）CH₃CN及び0.04%NH₃・H₂O+10m
M NH₄HCO₃を含むH₂O）により精製して、（R）-3-（（3-（8-（アゼチ
ジン-1-イル）-1, 7-ナフチリジン-2-イル）フェニル）エチニル）-3-ヒド
ロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン（60.6mg、51%）を黄色固体として得
た。MS（ESI）：C₂₄H₂₂N₄O₂の質量計算値、398.2；m/z実測値、3
99.2〔M+H〕⁺。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.33-8
.28（m, 1H）, 8.26-8.19（m, 3H）, 7.96（d, J=5.5Hz
, 1H）, 7.62-7.51（m, 2H）, 6.98（d, J=5.5Hz, 1H）,
6.53（s, 1H）, 4.55（s, 4H）, 3.42-3.37（m, 2H）, 2.
82（s, 3H）, 2.48-2.46（m, 1H）, 2.46-2.41（m, 2H）
, 2.26-2.17（m, 1H）。

【1973】

実施例234：（R）-3-（（3-（1-（アゼチジン-1-イル）イソキノリン-
7-イル）フェニル）エチニル）-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1974】

【化 6 7 7】



【1975】

表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体149〔1-（アゼ
チジン-1-イル）-7-ブromoイソキノリン〕を用いて調製して、（R）-3-（（3-
（1-（アゼチジン-1-イル）イソキノリン-7-イル）フェニル）エチニル）-3-
ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン（65.7mg、43%）を白色固体と
して得た。MS（ESI）：C₂₅H₂₃N₃O₂の質量計算値、397.2；m/z実測

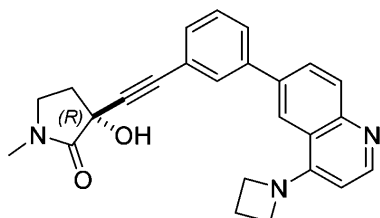
値、398.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 8.01–7.94 (m, 2H), 7.90–7.84 (m, 1H), 7.84–7.75 (m, 2H), 7.57–7.42 (m, 2H), 7.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.43 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.39–3.37 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.45–2.43 (m, 1H), 2.40–2.32 (m, 2H), 2.24–2.16 (m, 1H)。

【1976】

実施例235：(R)-3-((3-(4-(アゼチジン-1-イル)キノリン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1977】

【化678】



【1978】

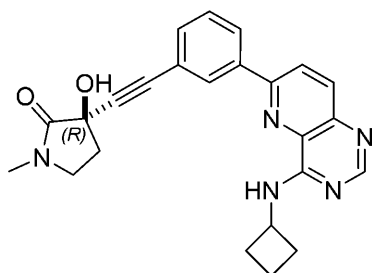
表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体150 [4-(アゼチジン-1-イル)-6-ブロモキノリン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-(アゼチジン-1-イル)キノリン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (12.9 mg, 8%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₅H₂₃N₃O₂の質量計算値、397.2; m/z 実測値、398.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16–8.12 (m, 1H), 7.97–7.87 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.40–3.36 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.49–2.47 (m, 1H), 2.46–2.41 (m, 2H), 2.24–2.16 (m, 1H)。

【1979】

実施例236：(R)-3-((3-(4-(シクロブチルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1980】

【化679】



【1981】

表題化合物を、実施例25に記載の類似の条件を用いて、中間体151 [6-クロロ-N-シクロブチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-(シクロブチルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (1

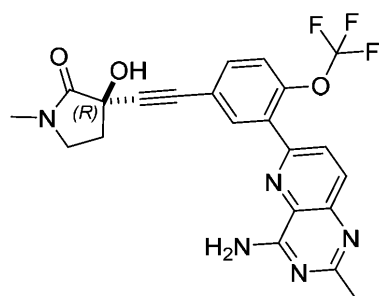
78 mg、97%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{24}H_{23}N_5O_2$ の質量計算値、413.2 ; m/z 実測値、414.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.41–8.36 (m, 1H), 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.24 (dt, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.61–7.44 (m, 2H), 4.82–4.75 (m, 1H), 3.54–3.42 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.58–2.64 (m, 1H), 2.44–2.50 (m, 2H), 2.38–2.22 (m, 3H), 1.78–1.82 (m, 2H)。

【1982】

実施例237: (R)-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1983】

【化680】



【1984】

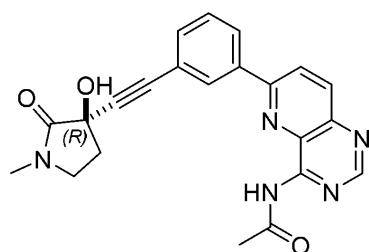
表題化合物を、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体127 (R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オンを用いて調製して、(R)-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (50 mg、35%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_3N_5O_3$ の質量計算値、457.4 ; m/z 実測値、458.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.05–8.00 (m, 2H), 7.93–7.83 (m, 2H), 7.66 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.60–7.52 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.38–3.33 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.48–2.42 (m, 4H), 2.23–2.17 (m, 1H)。

【1985】

実施例238: (R)-N-(6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アセトアミド。

【1986】

【化681】



【1987】

実施例12 [(R)-3-(3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(45mg、0.13mmol)]を入れた室温のバイアルに、1,4-ジオキサン(5mL)、ピリジン(25L、0.5mmol)、無水酢酸(26mg、0.25mmol)を順次加えた。得られた懸濁液を45℃で攪拌し、2時間後に無色の均一な溶液となった。17時間後、追加の無水酢酸(25μL)を加え、反応混合物を85℃で加熱した。3時間後、反応混合物を濃縮乾固し、得られた残渣をFCCで精製して、R)-N-(6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アセトアミド(43mg、48%)を白色固体として得た。MS(ESI): C₂₂H₁₉N₅O₃の質量計算値、401.2; m/z 実測値、402.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.81 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.14-7.99 (m, 2H), 7.54 (dt, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.44 (td, J=7.7, 0.7Hz, 1H), 3.62-3.33 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H)。

10

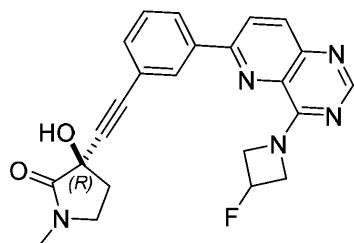
【1988】

実施例239: (R)-3-(3-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

20

【1989】

【化682】



30

【1990】

表題化合物を、実施例25に記載の類似の条件を用いて、中間体152[6-クロロ-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて調製して、(R)-3-(3-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(135mg、77%)を白色固体として得た。MS(ESI): C₂₃H₂₀FN₅O₂の質量計算値、417.2; m/z 実測値、418.2 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.50 (dt, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.7Hz, 1H), 5.58-5.62 (m, 1H), 5.54-5.46 (m, 1H), 5.20-5.26 (m, 1H), 5.16-4.91 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.21-3.96 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H)。

40

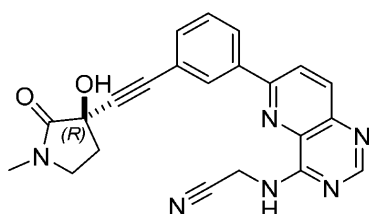
【1991】

実施例240: (R)-2-(6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトニトリル。

50

【1992】

【化683】



【1993】

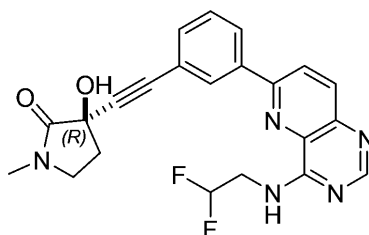
表題化合物を、実施例25に記載の類似の条件を用いて、中間体153〔2-((6-クロロピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトニトリル〕を用いて調製して、(R)-2-((6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトニトリル(124mg、96%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{18}N_6O_2$ の質量計算値、398.2; m/z 実測値、399.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.60(s, 1H), 8.41(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.35(dd, $J=9.1, 2.9$ Hz, 1H), 8.24(dt, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.16(dd, $J=8.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.60-7.43(m, 2H), 4.65(s, 2H), 3.59-3.43(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.62(ddd, $J=12.9, 6.5, 4.6$ Hz, 1H), 2.41-2.22(m, 1H)。

【1994】

実施例241: (R)-3-((3-(4-((2, 2-ジフルオロエチル)アミノ)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【1995】

【化684】



【1996】

表題化合物を、実施例25に記載の類似の条件を用いて、中間体154〔6-クロロ-N-(2, 2-ジフルオロエチル)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-アミン〕を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-((2, 2-ジフルオロエチル)アミノ)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(118mg、91%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$ の質量計算値、423.2; m/z 実測値、424.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.67(s, 1H), 8.22(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.13-8.01(m, 2H), 7.95-8.02(m, 1H), 7.54-7.44(m, 2H), 7.38-7.42(m, 1H), 6.14(tt, $J=56.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.48-4.58(m, 1H), 4.08-4.18(m, 2H), 3.59-3.35(m, 2H), 2.98(s, 3H), 2.64-2.70(m, 1H), 2.39-2.44(m, 1H)。

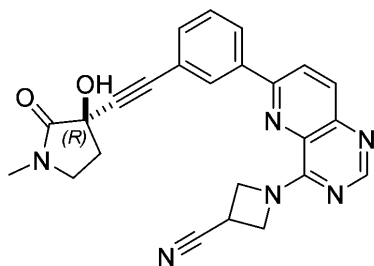
【1997】

実施例242: (R)-1-(6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキ

ソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル。

【1998】

【化685】



10

【1999】

表題化合物を、実施例25に記載の類似の条件を用いて、中間体155[1-(6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル]を用いて調製して、(R)-1-(6-(3-((3-(4-(アゼチジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)フェニル)エチニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル(105mg、81%)を白色固体として得た。

MS(ESI): $C_{24}H_{20}N_6O_2$ の質量計算値、424.2; m/z 実測値、425.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.39(s, 1H), 8.15(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.04-7.93(m, 3H), 7.56-7.35(m, 2H), 5.24-5.11(m, 1H), 5.00-5.04(m, 1H), 4.71-4.56(m, 1H), 4.45-4.51(m, 1H), 3.91-4.01(m, 1H), 3.56-3.40(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.58-2.64(m, 1H), 2.30-2.36(m, 1H)。

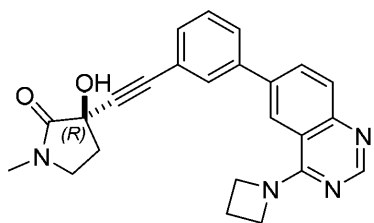
20

【2000】

実施例243: (R)-3-((3-(4-(アゼチジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2001】

【化686】



30

【2002】

表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体156[4-(アゼチジン-1-イル)-6-ブロモキナゾリン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-(アゼチジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(27mg、15%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{24}H_{22}N_4O_2$ の質量計算値、398.2; m/z 実測値、399.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.46(s, 1H), 8.11-8.07(m, 2H), 7.83-7.79(m, 1H), 7.79-7.76(m, 2H), 7.56-7.51(m, 1H), 7.48-7.44(m, 1H), 6.51(s, 1H), 4.60(br. s., 4H), 3.39-3.37(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.49-2.46(m, 2H), 2.45-2.42(m, 1H), 2.24-2.16(m, 1H)。

40

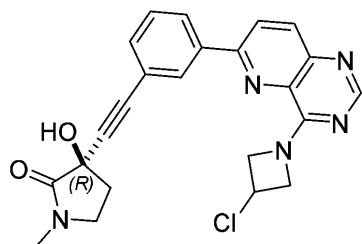
【2003】

50

実施例 244: (R)-3-((3-(4-(3-クロロアゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2004】

【化687】



10

【2005】

表題化合物を、実施例 25 に記載の類似の条件を用いて、中間体 157 [6-クロロ-4-(3-クロロアゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-(3-クロロアゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (160 mg、94%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{23}H_{20}ClN_5O_2$ の質量計算値、433.1; m/z 実測値、434.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 30.6$ Hz, 3H), 7.54–7.31 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.09–4.66 (m, 3H), 4.58–4.31 (m, 2H), 3.49–3.55 (m, 1H), 3.40–3.44 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.64–2.72 (m, 1H), 2.40–2.44 (m, 1H)。

20

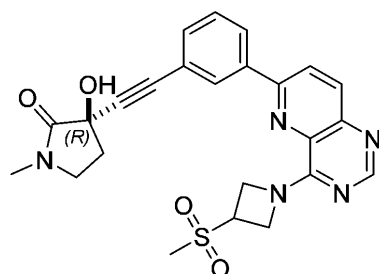
【2006】

実施例 245: (R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

30

【2007】

【化688】



40

【2008】

表題化合物を、実施例 25 に記載の類似の条件を用いて、中間体 158 [6-クロロ-4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン]を用いて調製して、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン (138 mg、86%) を琥珀色の固体として得た。MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_5O_4S$ の質量計算値、477.2; m/z 実測値、478.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19–7.98 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H), 4.75–

50

4.60 (m, 2H), 4.54 (t, J=8.5, 5.3 Hz, 1H), 3.54-3.39 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.61 (ddd, J=13.0, 7.0, 3.8 Hz, 1H), 2.32 (dt, J=13.0, 7.6 Hz, 1H)。

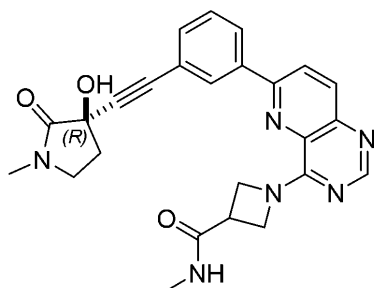
【2009】

実施例246：(R)-1-(6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)-N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド。

【2010】

【化689】

10



【2011】

20

表題化合物を、実施例25に記載の類似の条件を用いて、中間体159[1-(6-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)-N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド]を用いて調製して、(R)-1-(6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)-N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド(111mg、68%)を白色固体として得た。MS(ESI)：C₂₅H₂₄N₆O₃の質量計算値、456.2；m/z実測値、457.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.19 (dd, J=8.9, 1.1 Hz, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.07-8.20 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 2H), 5.13-4.97 (m, 2H), 4.53-4.37 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.94 (d, J=3.4 Hz, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H)。

30

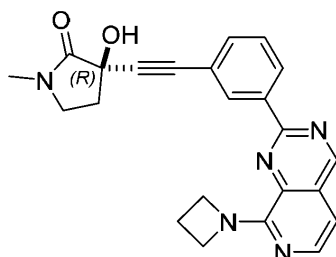
【2012】

実施例247：(R)-3-((3-(8-(アゼチジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2013】

【化690】

40



【2014】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体160[8-(アゼチジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン]を用いて

50

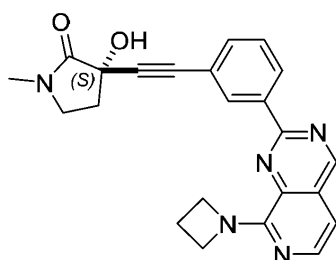
調製して、(R)-3-((3-(8-(アゼチジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(53mg、45%)を無色の固体として得た。MS(ESI): $C_{23}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、399.17; m/z 実測値、400.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.50(s, 1H), 8.40-8.36(m, 1H), 8.35-8.27(m, 1H), 7.92(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.03(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 4.59(s, 5H), 3.34-3.29(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.51-2.45(m, 1H), 2.42-2.35(m, 1H), 2.19-2.08(m, 1H)。

【2015】

実施例248: (S)-3-((3-(8-(アゼチジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2016】

【化691】



【2017】

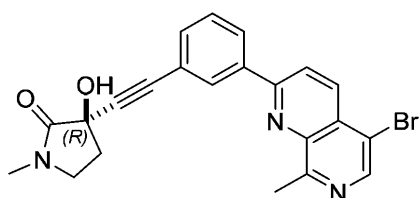
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体160[8-(アゼチジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン]及び中間体3[(S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン]を用いて調製して、(S)-3-((3-(8-(アゼチジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(24mg、21%)を無色の固体として得た。MS(ESI): $C_{23}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、399.17; m/z 実測値、400.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.51(s, 1H), 8.48-8.44(m, 1H), 8.43-8.38(m, 1H), 8.10(d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.61-7.53(m, 2H), 7.05(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 4.56(app s, 6H), 3.41-3.34(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.49-2.44(m, 1H), 2.25-2.16(m, 1H)。

【2018】

実施例249: (R)-3-((3-(5-ブロモ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2019】

【化692】



10

20

30

40

50

【2020】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体161〔5-ブromo-2-(3-ヨードフェニル)-8-メチル-1,7-ナフチリジン〕を用いて調製して、(R)-3-((3-(5-ブromo-8-メチル-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(45.3mg、40%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{18}BrN_3O_2$ の質量計算値、435.1; m/z 実測値、436.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.69(s, 1H), 8.61-8.57(m, 1H), 8.54-8.50(m, 1H), 8.40-8.34(m, 2H), 7.67-7.59(m, 2H), 6.54(s, 1H), 3.40-3.38(m, 2H), 3.01(s, 3H), 2.82(s, 3H), 2.47-2.45(m, 1H), 2.25-2.17(m, 1H)。

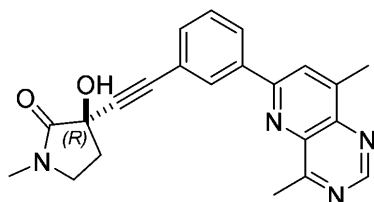
10

【2021】

実施例250。(R)-3-((3-(4,8-ジメチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2022】

【化693】



20

【2023】

表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体162〔6-クロロ-4,8-ジメチルピリド[3,2-d]ピリミジン〕を用いて調製して、(R)-3-((3-(4,8-ジメチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(80mg、33%)を無色の固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{20}N_4O_2$ の質量計算値、372.2; m/z 実測値、373.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.19(s, 1H), 8.58-8.54(m, 1H), 8.37-8.31(m, 2H), 7.65-7.58(m, 2H), 6.54-6.52(m, 1H), 3.41-3.38(m, 2H), 3.05(s, 3H), 2.83(s, 3H), 2.78(s, 3H), 2.48-2.45(m, 1H), 2.27-2.18(m, 1H)。

30

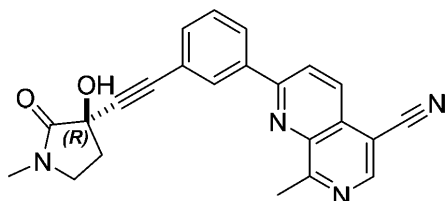
【2024】

実施例251:(R)-2-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-5-カルボニトリル。

40

【2025】

【化694】



【2026】

50

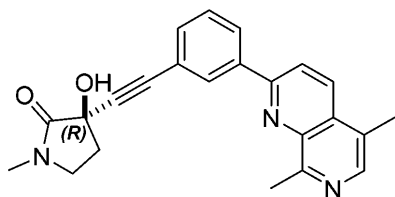
バイアルに実施例 249 [(R)-3-((3-(5-ブロモ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (100mg、0.23mmol)]、Zn(CN)₂ (135mg、1.15mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (44mg、0.09mmol)、Znダスト (9.0mg、0.14mmol)、及び DMF (5mL) を加えた。得られた混合物を Ar で 5 分間スパージした後、Pd₂(dba)₃ (42mg、0.05mmol) で処理した。混合物を更に 5 分間 Ar でスパージした後、100℃で 2 時間加熱し、室温に冷却した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (20mL) で洗浄した。濾液を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (10:1~0:1 の勾配、石油エーテル/酢酸エチル) で精製した後、分取逆相 HPLC (Boston Prime NX-C18 150×30mm×5μm、溶離液: 40%~70% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃ を含む H₂O) により精製して、(R)-2-((3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-5-カルボニトリル (25.5mg、29%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₃H₁₈N₄O₂ の質量計算値、382.1; m/z 実測値、383.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.30-8.20 (m, 3H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H)。

【2027】

実施例 252。(R)-3-((3-(5,8-ジメチル-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2028】

【化 695】



【2029】

バイアルに、実施例 249 (R)-3-((3-(5-ブロモ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (70.0mg、0.16mmol)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボラン (0.05mL、THF 中 50%、0.17mmol)、K₂CO₃ (0.40mL、水中 2M、0.80mmol)、及び 1,4-ジオキサン (5mL) を加えた。混合物を Ar で 5 分間スパージした後、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (13.0mg、0.02mmol) で処理した。混合物を更に 5 分間 Ar でスパージし、得られた混合物を 80℃で 2 時間加熱した後、室温に冷却した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20mL) に注ぎ、酢酸エチル (30mL×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (0:1~1:1 勾配、石油エーテル/酢酸エチル) によって、続いて分取逆相 HPLC (Boston Green ODS150×30mm、5μm カラム、溶離液: 15%~45% (v/v) CH₃CN 及び 0.225% HCOOH を含む H₂O) によって更に精製して、(R)-3-((3-(5,8-ジメチル-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (12.1mg、20%) を白色固体として得た。MS (E

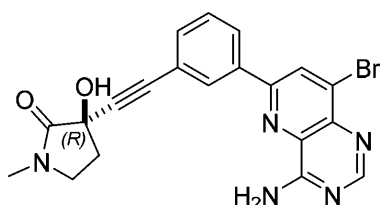
SI) : $C_{23}H_{21}N_3O_2$ の質量計算値、371.2 ; m/z 実測値、372.2 [$M+H$]⁺. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.58–8.52 (m, 1H), 8.49–8.43 (m, 1H), 8.39–8.33 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.65–7.55 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.40–3.36 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.47–2.44 (m, 1H), 2.26–2.16 (m, 1H)。

【2030】

実施例253 : (R)-3-((3-(4-アミノ-8-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2031】

【化696】



【2032】

バイアルに中間体163 [6, 8-ジブロモピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (600mg、1.97mmol)]、3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン (337mg、0.988mmol)、 K_3PO_4 (838mg、3.95mmol)、1, 4-ジオキサン (10mL)、及び H_2O (2mL)を加えた。混合物をArで5分間スパージした後、Pd(dppf) $Cl_2-CH_2Cl_2$ (161mg、0.197mmol)で処理した。混合物を更に5分間Arでスパージした後、得られた混合物を65℃で1時間マイクロ波照射した。反応後、混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC (1:0~0:1 勾配、石油エーテル/酢酸エチル)によって、続いて、分取逆相HPLC (Phenomenex Gemini NX-C18 75×30mm、3 μ mカラム、溶離液: 40%~80% (v/v) CH_3CN 及び0.05% NH_3H_2O を含む H_2O)によって更に精製して、ラセミー3-((3-(4-アミノ-8-ブロモピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (30mg、3.4%)を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{20}H_{16}BrN_5O_2$ の質量計算値、437.1 ; m/z 実測値、438.0 [$M+H$]⁺。ラセミのエナンチオマー3-((3-(4-アミノ-8-ブロモピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (30mg、0.068mmol)を、キラルSFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H 250×30mm、5 μ m (アイソクラティック溶離液: EtOH (0.1%の25% NH_3 水溶液を含有する): 超臨界 CO_2 、50%: 50%~50%: 50% (v/v))によって分離して、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-ブロモピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (9.4mg、31%、>97% ee)を白色固体として、及び(S)-3-((3-(4-アミノ-8-ブロモピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (実施例254、6.0mg、20%、>97% ee)を得た。(R)-3-((3-(4-アミノ-8-ブロモピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンのデータ: MS (ESI) : $C_{20}H_{16}BrN_5O_2$ の質量計算値、437.05 ; m/z 実測値、438.0 [$M+H$]⁺. ^1H NMR (400M

10

20

30

40

50

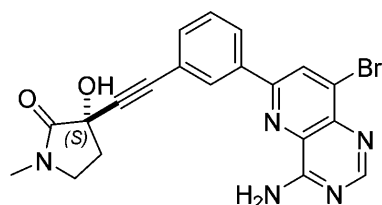
Hz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.54–8.45 (m, 3H), 8.41 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.55 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 6.48 (br. s., 1H), 3.41–3.36 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.48–2.46 (m, 1H), 2.25–2.18 (m, 1H)。

【2033】

実施例254：(S)–3–((3–(4–アミノ–8–ブロモピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン。

【2034】

【化697】



【2035】

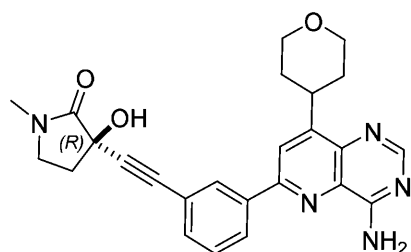
実施例253に記載のキラル分離により、(S)–3–((3–(4–アミノ–8–ブロモピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン(6.0mg、20%、>97% ee)を白色固体として得た。MS(ESI)： $C_{20}H_{16}BrN_5O_2$ の質量計算値、437.1； m/z 実測値、438.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.53–8.43 (m, 3H), 8.40 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.54 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 6.48 (br. s., 1H), 3.40–3.37 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.48–2.45 (m, 1H), 2.25–2.17 (m, 1H)。

【2036】

実施例255：(R)–3–((3–(4–アミノ–8–(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン。

【2037】

【化698】



【2038】

表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体165[6–クロロ–8–(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–4–アミン]を用いて調製し、分取逆相HPLC(Phenomenex Gemini–NX C18 150×30mm、5 μ mカラム、溶離液：25%~55%(v/v) CH_3CN 及び0.05% NH_3H_2O +10mM NH_4HCO_3 を含む H_2O)により精製して、(R)–3–((3–(4–アミノ–8–(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロ

10

20

30

40

50

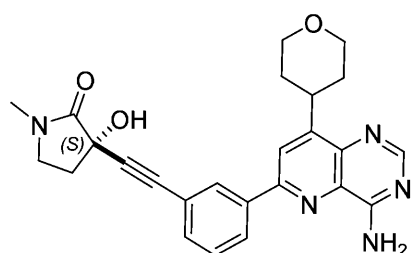
キシ-1-メチルピロリジン-2-オン (60 mg、48%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{25}H_{25}N_5O_3$ の質量計算値、443.2 ; m/z 実測値、444.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55–8.43 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.60–7.49 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.07–3.98 (m, 2H), 3.98–3.87 (m, 1H), 3.63–3.51 (m, 2H), 3.43–3.39 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.59–2.54 (m, 1H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.07–1.92 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 2H)。

【2039】

実施例256 : (S)-3-((3-(4-アミノ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2040】

【化699】



【2041】

表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体165 [6-クロロ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン] 及び中間体5 [(S)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(S)-3-((3-(4-アミノ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (10.1 mg、16%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) : $C_{25}H_{25}N_5O_3$ の質量計算値、443.2 ; m/z 実測値、444.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55–8.43 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.60–7.49 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.07–3.98 (m, 2H), 3.98–3.87 (m, 1H), 3.63–3.51 (m, 2H), 3.43–3.39 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.59–2.54 (m, 1H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.07–1.92 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 2H)。

【2042】

実施例257 : (R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-フェニルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

【2043】

10

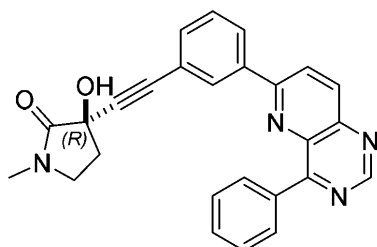
20

30

40

50

【化 700】



【2044】

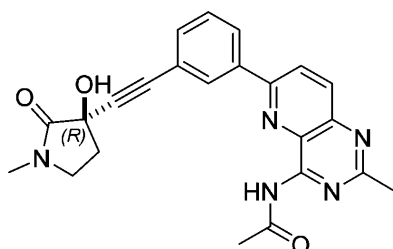
表題化合物を、実施例 221 に記載の類似の条件を用いて、中間体 166 [6-クロロ-4-フェニルピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて調製して、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-フェニルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン (47.7 mg、39%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : $C_{26}H_{20}N_4O_2$ の質量計算値、420.2 ; m/z 実測値、421.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.42-8.37 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.62-7.57 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H)。

【2045】

実施例 258 : (R)-N-(6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)アセトアミド。

【2046】

【化 701】



【2047】

フラスコに実施例 6 [(R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (200 mg、0.54 mmol)]、1,4-ジオキサン (15 mL)、ピリジン (0.20 mL、2.53 mmol)、及び無水酢酸 (0.10 mL、1.07 mmol) を、室温で加えた。5 時間後、混合物をアルミニウム製の加熱マントルで 40℃で加熱した。30 時間後、内容物を室温に冷却し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (100% DCM ~ 5% MeOH-DCM に増加) で精製して、(R)-N-(6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)アセトアミド (202 mg, 91%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}N_5O_3$ の質量計算値、415.2 ; m/z 実測値、416.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.57 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.40-8.25 (m, 2H), 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.68-7.45 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.37-3.42 (m, 2H),

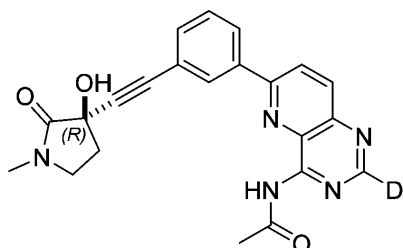
2.83 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.50–2.41 (m, 1H), 2.19–2.25 (m, 1H)。

【2048】

実施例259：(R)-N-(6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-2-d)アセトアミド。

【2049】

【化702】



10

【2050】

表題化合物を、実施例258に記載の類似の条件を用いて、実施例8 [(R)-3-(3-(4-アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン] (R)-N-(6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-2-d)アセトアミド (58mg、65%) を白色固体として得た。MS (ESI) : C₂₂H₁₉N₅O₃の質量計算値、402.2; m/z 実測値、403.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.33 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.26–8.29 (m, 1H), 7.58–7.62 (m, 1H), 7.52–7.56 (m, 1H), 3.57–3.41 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.69–2.56 (m, 4H), 2.30–2.36 (m 1H)。

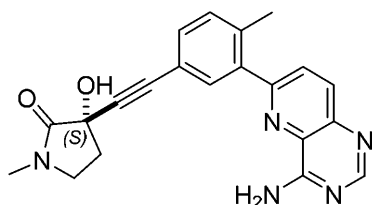
20

【2051】

実施例260：(S)-3-(3-(4-アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2052】

【化703】



40

【2053】

表題化合物を、実施例3に記載の類似の条件を用いて、中間体5 [(S)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(S)-3-(3-(4-アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (61.2mg、27%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : C₂₁H₁₉N₅O₂の質量計算値、373.2; m/z 実測値、374.2 [M+H]⁺。¹H NM

50

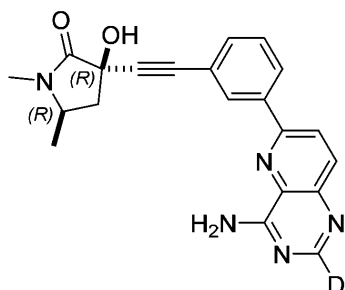
R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.96–7.84 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45–7.36 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.33–3.30 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.45–2.38 (m, 4H), 2.22–2.12 (m, 1H)。

【2054】

実施例261: (3R, 5R)–3–((3–(4–アミノピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル–2–d)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1, 5–ジメチルピロリジン–2–オン。

【2055】

【化704】



【2056】

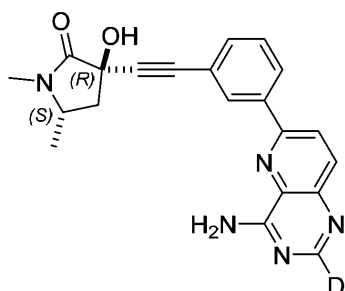
表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体117 [6–(3–ヨードフェニル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–2–d–4–アミン及び中間体168 [(3R, 5R)–3–エチニル–3–ヒドロキシ–1, 5–ジメチルピロリジン–2–オン]を用いて調製して、(3R, 5R)–3–((3–(4–アミノピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル–2–d)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1, 5–ジメチルピロリジン–2–オン (600 mg、56%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ の質量計算値、374.16; m/z 実測値、375.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.45–8.41 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60–7.50 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.67–3.59 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.74–2.65 (m, 1H), 1.87–1.65 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

【2057】

実施例262: (3R, 5S)–3–((3–(4–アミノピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル–2–d)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1, 5–ジメチルピロリジン–2–オン。

【2058】

【化705】



【2059】

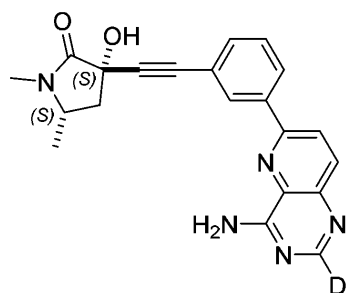
表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 117 [6-(3-ヨードフェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-2-d-4-アミン及び中間体 169 [(3R, 5S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(3R, 5S)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン (18 mg、17%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ の質量計算値、374.16; m/z 実測値、400.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49-8.38 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.12 (dd, $J=13.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

【2060】

実施例 263: (3S, 5S)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン。

【2061】

【化706】



【2062】

表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 117 [6-(3-ヨードフェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-2-d-4-アミン及び中間体 167 [(3S, 5S)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(3S, 5S)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン (27 mg、25%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ の質量計算値、374.16; m/z 実測値、400.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.45-8.41 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

【2063】

実施例 264: (3S, 5R)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン。

【2064】

10

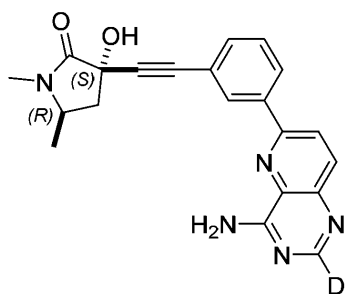
20

30

40

50

【化 707】



【2065】

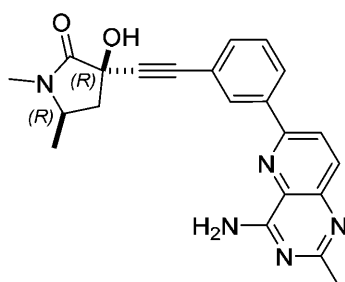
表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 117 [6-(3-ヨードフェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-2-d-4-アミン及び中間体 170 [(3S, 5R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(3S, 5R)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン (23mg、22%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ の質量計算値、374.16; m/z 実測値、400.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.49-8.38 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.12 (dd, J=13.2, 5.2Hz, 1H), 1.28 (d, J=6.4Hz, 3H)。

【2066】

実施例 265: (3R, 5R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン。

【2067】

【化 708】



【2068】

表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 110 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン] 及び中間体 168 [(3R, 5R)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(3R, 5R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン (103mg、48%) をオレンジ色の固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2; m/z 実測値、388.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.29 (br s, 1H), 8.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55-7.41 (m, 2H), 3.80-3.66 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (dd, J=12.8,

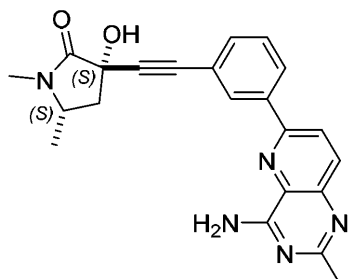
6.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.90 (dd, J=12.8, 7.4 Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

【2069】

実施例266: (3S, 5S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン。

【2070】

【化709】



10

【2071】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110 [6 - (3 - ヨードフェニル) - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 4 - アミン] 及び中間体167 [(3S, 5S) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン] を用いて調製して、(3S, 5S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン (190 mg, 89%) をオレンジ色の固体として得た。MS (ESI): C₂₂H₂₁N₅O₂の質量計算値、387.2; m/z 実測値、388.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (br s, 1H), 8.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.55-7.41 (m, 2H), 3.80-3.66 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (dd, J=12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.90 (dd, J=12.8, 7.4 Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

20

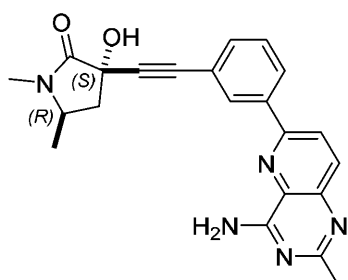
30

【2072】

実施例267: (3S, 5R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン。

【2073】

【化710】



40

【2074】

実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110 [6 - (3 - ヨードフェニル) - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 4 - アミン] 及び中間体170 [(3S, 5R) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン] を用

50

いて調製して、(3S, 5R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン (89 mg, 83%) をオレンジ色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2 ; m/z 実測値、388.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.24 (dt, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.60-7.44 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.25 (dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

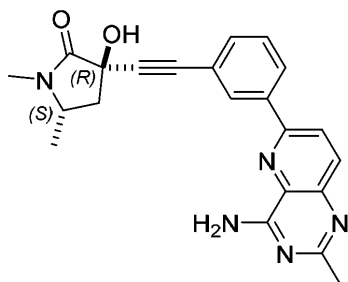
10

【2075】

実施例 268 : (3R, 5S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン。

【2076】

【化 711】



20

【2077】

表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 110 [6 - (3 - ヨードフェニル) - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン] 及び中間体 169 [(3R, 5S) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン] を用いて調製して、(3R, 5S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン (85 mg, 79%) をオレンジ色の固体として得た。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2 ; m/z 実測値、388.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.24 (dt, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.60-7.44 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.25 (dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

30

【2078】

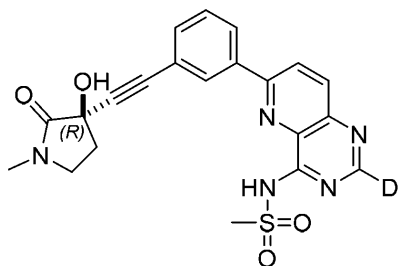
実施例 269 : (R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル - 2 - d) メタンズルホンアミド。

40

【2079】

50

【化 7 1 2】



【 2 0 8 0 】

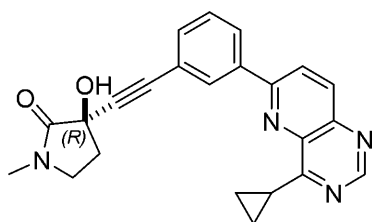
表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 171 [N-(6-(3-ヨードフェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-2-d)メタンスルホンアミド]を用いて調製して、(R)-N-(6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-2-d)メタンスルホンアミド(30mg、42%)を褐色固体として得た。MS(ESI): C₂₁H₁₉N₅O₄Sの質量計算値、438.1; m/z 実測値、439.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 8.34(d, J=8.8Hz, 1H), 8.28(br s, 1H), 8.23-8.11(m, 2H), 7.48-7.52(m, 1H), 7.44(t, J=7.7Hz, 1H), 3.56-3.40(m, 5H), 2.94(s, 3H), 2.58-2.64(m, 1H), 2.29-2.35(m, 1H)。

【 2 0 8 1 】

実施例 270: (R)-3-(3-(4-シクロプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【 2 0 8 2 】

【化 7 1 3】



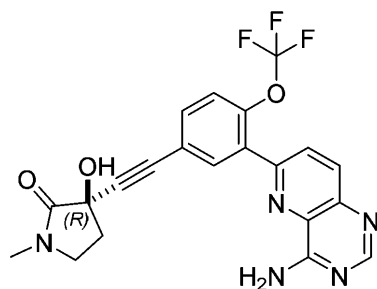
【 2 0 8 3 】

表題化合物を、実施例 2 2 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 1 7 2 [6-クロロ-4-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて調製して、(R)-3-((3-(4-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (37.4 mg、28%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₃H₂₀N₄O₂ の質量計算値、384.2; m/z 実測値、385.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.70 (ddd, J=2.4, 6.8, 12.6 Hz, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H)。

【 2 0 8 4 】

実施例 271: (R)-3-(3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-

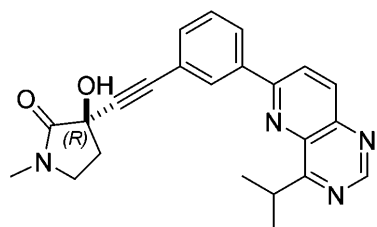
【化 7 1 4】



表題化合物を、実施例 2 2 1 に記載の類似の条件を用いて、6-クロロピリドン [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン及び中間体 2 7 [(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (41.0 mg、33%) を無色の固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{16}F_3N_5O_3$ の質量計算値、443.1; m/z 実測値、444.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.24-8.16 (m, 1H), 8.15-8.00 (m, 4H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -56.35 (s, 3F)。

実施例 272: (R)-3-ヒドロキシ-3-(3-(4-イソプロピルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-1-メチルピロリジン-2-オン。

【化 7 1 5】



表題化合物を、実施例 2 2 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 1 7 3 [6-クロロ-4-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて調製して、(R)-3-ヒドロキシ-3-((3-(4-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-1-メチルピロリジン-2-オン (27 mg, 20%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{23}H_{22}N_4O_2$ の質量計算値、386.2; m/z 実測値、387.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.31-8.10 (m, 3H), 7.71-7.54 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 4.78

50

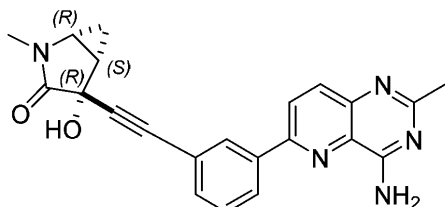
− 4.58 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.60–3.49 (m, 1H), 3.48–3.34 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.77–2.65 (m, 1H), 2.48–2.37 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【2090】

実施例273：(1R, 4R, 5S)−4−((3−(4−アミノ−2−メチルピリド[3, 2−d]ピリミジン−6−イル)フェニル)エチニル)−4−ヒドロキシ−2−メチル−2−アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン−3−オン。

【2091】

【化716】



10

【2092】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110[6−(3−ヨードフェニル)−2−メチルピリド[3, 2−d]ピリミジン−4−アミン]及び中間体175[(1R, 4R, 5S)−4−エチニル−4−ヒドロキシ−2−メチル−2−アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン−3−オン]を用いて調製して、(1R, 4R, 5S)−4−((3−(4−アミノ−2−メチルピリド[3, 2−d]ピリミジン−6−イル)フェニル)エチニル)−4−ヒドロキシ−2−メチル−2−アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン−3−オン(125mg、59%)を白色固体として得た。MS(ESI): C₂₂H₁₉N₅O₂の質量計算値、385.2; m/z実測値、386.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J=10.7, 8.2, 2.1 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.46–7.40 (m, 1H), 7.39–7.32 (m, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.22 (ddd, J=7.0, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.17 (ddd, J=8.6, 6.8, 4.8 Hz, 1H), 1.01 (ddd, J=8.6, 6.3, 4.7 Hz, 1H), 0.92 (ddt, J=7.0, 4.1, 1.4 Hz, 1H)。

20

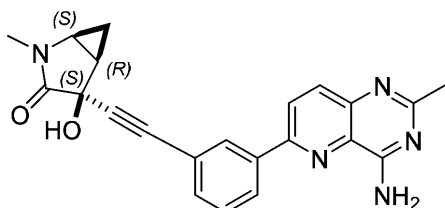
30

【2093】

実施例274：(1S, 4S, 5R)−4−((3−(4−アミノ−2−メチルピリド[3, 2−d]ピリミジン−6−イル)フェニル)エチニル)−4−ヒドロキシ−2−メチル−2−アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン−3−オン。

【2094】

【化717】



40

【2095】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110[6−(3−ヨードフェニル)−2−メチルピリド[3, 2−d]ピリミジン−4−アミン]及び中間体174[(1S, 4S, 5R)−4−エチニル−4−ヒドロキシ−2−メチル−2−アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン−3−オン]を用いて調製して、(1S, 4S, 5R)−

50

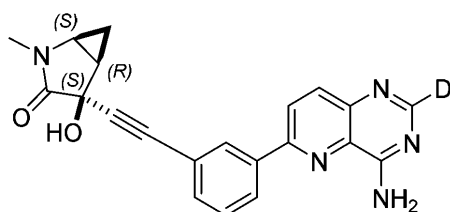
4-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(120mg、56%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{19}N_5O_2$ の質量計算値、385.2; m/z 実測値、386.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 7.99(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.82(ddd, $J=10.7, 8.2, 2.1$ Hz, 2H), 7.77(s, 1H), 7.46-7.40(m, 1H), 7.39-7.32(m, 1H), 7.14(s, 2H), 5.95(s, 1H), 3.22(ddd, $J=7.0, 4.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.01(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.17(ddd, $J=8.6, 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.01(ddd, $J=8.6, 6.3, 4.7$ Hz, 1H), 0.92(ddd, $J=7.0, 4.1, 1.4$ Hz, 1H)。

【2096】

実施例275: (1S, 4S, 5R)-4-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン。

【2097】

【化718】



【2098】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体117[6-(3-ヨードフェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-d-4-アミン及び中間体174[(1S, 4S, 5R)-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン]を用いて調製して、(1S, 4S, 5R)-4-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(97mg、47%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{21}H_{17}N_5O_2$ の質量計算値、372.1; m/z 実測値、373.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.05(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.80(ddd, $J=7.8, 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.75(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.61(t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.43(dt, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.33(t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.14(s, 2H), 3.20-3.25(m, 1H), 3.02(s, 3H), 2.16-2.22(m, 1H), 1.09-0.88(m, 2H)。

【2099】

実施例276: (1R, 4R, 5S)-4-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン。

【2100】

10

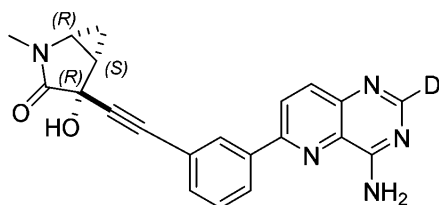
20

30

40

50

【化 7 1 9】



【2 1 0 1】

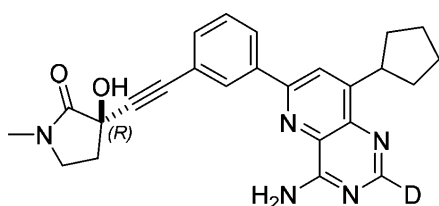
表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 1 1 7 [6-(3-ヨードフェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-2-d-4-アミン及び中間体 1 7 5 [(1R, 4R, 5S)-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン] を用いて調製して、(1R, 4R, 5S)-4-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (102mg、50%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{17}N_5O_2$ の質量計算値、372.1; m/z 実測値、373.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J=7.8, 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.09-0.88 (m, 2H)。

【2 1 0 2】

実施例 2 7 7: (R)-3-((3-(4-アミノ-8-シクロペンチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2 1 0 3】

【化 7 2 0】



【2 1 0 4】

バイアルを窒素でフラッシュし、実施例 8 [(R)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (125mg、0.34mmol)]、1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルシクロペンタンカルボキシレート (0.13g、0.52mmol)、及び [4,4'-ビス (1,1-ジメチルエチル)-2,2'-ビピリジン-N1,N1'] ビス [3,5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N] フェニル-C] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート (7.72mg、6.88 μ mol) を加えた。次いで、DMSO (2.55mL) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (0.106mL、1.38mmol) を加えた。反応混合物を、1000rpmの攪拌、3500rpmのファン、及び100%のLCDを備えた450nmの光反応器に4時間かけた。その後、追加の1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルシクロペンタンカルボキシレート (44.6mg、0.17mmol) を加え、得られた混合物を450nmの光反応器 (1000rpm攪拌、3500rpmのファン100%

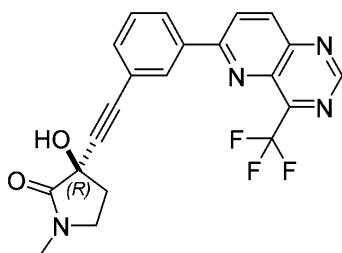
LCD) に 2 時間再びかけた。得られた混合物を分取逆相 HPLC (C18、10～100% MeCN/H₂O) によって直接精製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-シクロペンチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-エチニル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (25 mg、17%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₅H₂₄N₅O₂ の質量計算値、428.21; m/z 実測値、429.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (dt, J=7.0, 2.1 Hz, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 6.47 (br s, 1H), 4.00 (tt, J=9.5, 7.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=7.2, 5.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.21 (dt, J=12.8, 7.1 Hz, 1H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 4H)。

【2105】

実施例 278: (R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(トリフルオロメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン。

【2106】

【化 721】



【2107】

表題化合物を、実施例 221 に記載の類似の条件を用いて、中間体 178 [6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン]を用いて調製して、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(トリフルオロメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン (42.2 mg、15%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₁H₁₅F₃N₄O₂ の質量計算値、412.1; m/z 実測値、413.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 8.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.34-8.26 (m, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H)。

【2108】

実施例 279: (R)-6-((3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-カルボニトリル。

【2109】

10

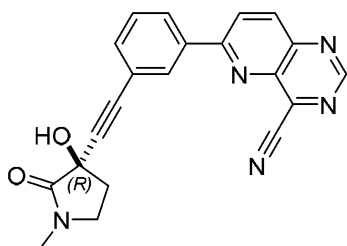
20

30

40

50

【化 7 2 2】



【 2 1 1 0 】

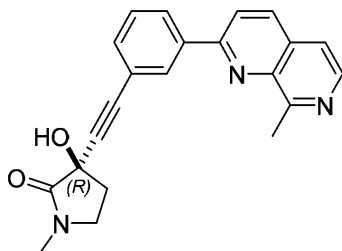
表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 179 [6-(3-ヨードフェニル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-カルボニトリル]を用いて調製して、(R)-6-(3-((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-カルボニトリル (14.4 mg、17%)を褐色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{15}N_5O_2$ の質量計算値、369.1; m/z 実測値、370.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.47-8.38 (m, 2H), 7.72-7.63 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H)。

【 2 1 1 1 】

実施例 280: (R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(8-メチル-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-オン。

【 2 1 1 2 】

【化 7 2 3】



【 2 1 1 3 】

表題化合物を、実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 180 [2-(3-ヨードフェニル)-8-メチル-1,7-ナフチリジン]を用いて調製して、(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(8-メチル-1,7-ナフチリジン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(45.9mg、30%)を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{19}N_3O_2$ の質量計算値、357.2; m/z 実測値、358.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.52-8.47 (m, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 8.37-8.33 (m, 2H), 7.77 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H)。

【 2 1 1 4 】

実施例 281: (1R, 4R, 5S) - 4 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド
[3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メ
チル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - オン。

【 2 1 1 5 】

10

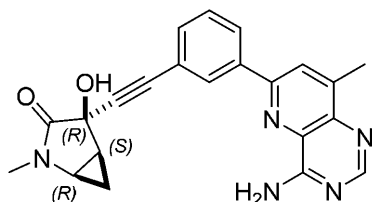
20

30

40

50

【化 7 2 4】



【2 1 1 6】

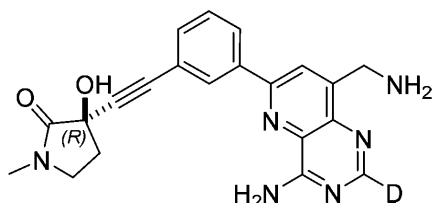
表題化合物を、実施例 2 2 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 1 8 1 [6-クロロ-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン) 及び中間体 1 8 2 [(1R, 4R, 5S)-4-ヒドロキシ-2-メチル-4-((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) エチニル)-2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-オン] を用いて調製して、(1R, 4R, 5S)-4-((3-(4-アミノ-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-オン (15 mg、15%) を黄色の固体として得た。MS (ESI): C₂₂H₁₉N₅O₂ の質量計算値、385.2; m/z 実測値、386.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49-8.44 (m, 1H), 8.44-8.40 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (br. s, 1H), 7.91 (br. s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.42 (br. s, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 1H), 0.68-0.61 (m, 1H)。

【2 1 1 7】

実施例 2 8 2: (R)-3-((3-(4-アミノ-8-(アミノメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2 1 1 8】

【化 7 2 5】



【2 1 1 9】

ステップ A: バイアルを N₂ でフラッシュし、実施例 8 [(R)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (200 mg、0.551 mmol)]、1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル (tert-ブトキシカルボニル) グリシネート (0.826 mmol)、及び [4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル)-2, 2'-ビピリジン-N1, N1'] ビス [3, 5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N] フェニル-C] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスファート (12.4 mg、11.0 μmol) を加えた。次いで、DMSO (3.06 mL、0.180 M) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (0.170 mL、2.20 mmol) を加えた。反応混合物を、1000 rpm の攪拌、3500 rpm のファン、及び 100% の LCD を備えた 450 nm の光反応器に 4 時間かけた。その後、追加の 1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル (tert-ブトキシカルボニル) グリシネート (

0.200 mmol)を加え、得られた混合物を450 nmの光反応器(1000 rpm 攪拌、3500 rpm、ファン、100% LCD)に2時間再びかけた。得られた混合物を逆相分取HPLC(C18、10% MeCN/H₂O 2分、10~25% MeCN/H₂O 2分、25~60% MeCN/H₂O 15分、60~100% MeCN/H₂O 4分)により精製して、tert-ブチル(R)-(4-アミノ-6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-8-イル-2-d)メチル)カルバメート(15.0 mg、5.57%)を白色固体として得た。MS(ESI):C₂₆H₂₇DN₆O₄の質量計算値、489.22;m/z実測値、490.0[M+H]⁺。

【2120】

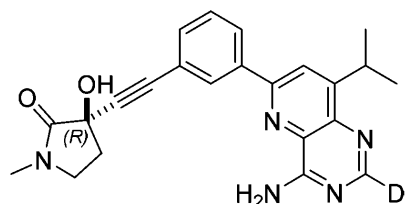
ステップB: HCl(ジオキサン中4M)(0.306 mL、4.0 M、1.23 mmol)の溶液に、tert-ブチル(R)-(4-アミノ-6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-8-イル-2-d)メチル)カルバメート(15.0 mg、30.6 μmol)を1,4-ジオキサン(0.31 mL)中、室温で2時間攪拌し、得られた混合物を逆相分取HPLC(C18、10-50% MeCN/H₂O、15分)で精製して、(R)-3-(3-(4-アミノ-8-(アミノメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(9.40 mg、78.8%)を白色固体として得た。MS(ESI):C₂₁H₁₉DN₆O₂の質量計算値、389.17;m/z実測値、390.1[M+H]⁺。

【2121】

実施例283: (R)-3-(3-(4-アミノ-8-イソプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2122】

【化726】



【2123】

ステップA: バイアルをN₂でフラッシュし、実施例8[(R)-3-(3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(200 mg、0.551 mmol)]、1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルイソブチレート(0.826 mmol)、及び[4,4'-ビス(1,1-ジメチルエチル)-2,2'-ビピリジン-N1,N1']ビス[3,5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N]フェニル-C]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスファート(12.4 mg、11.0 μmol)を加えた。次いで、DMSO(3.06 mL、0.180 M)を加え、続いてトリフルオロ酢酸(0.170 mL、2.20 mmol)を加えた。反応混合物を、1000 rpmの攪拌、3500 rpmのファン、及び100%のLCDを有する450 nmの光反応器に4時間かけた。その後、追加の1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルイソブチレート(46.6 mg、0.200 mmol)を加え、得られた混合物を450 nmの光反応器(1000 rpm攪拌、3500 rpm、ファン、100% LCD)に2時間再かけた。得られた材料を逆相分取HPLC(C18、10% MeCN/H₂O 2分、10~25% MeCN/H₂O 2分、25~60% MeCN/H₂O 15分

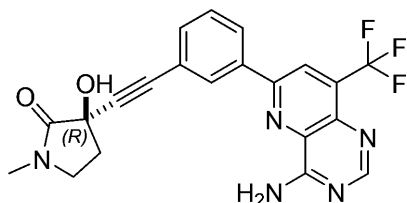
、60～100% MeCN/H₂O 4分)により精製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-イソプロピルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(22.0mg、9.93%)を白色固体として得た。MS(ESI): C₂₃H₂₂N₅O₂の質量計算値、402.19; m/z実測値、403.0 [M+H]⁺。

【2124】

実施例284: (R)-3-((3-(4-アミノ-8-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2125】

【化727】



【2126】

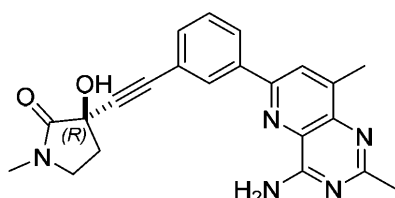
表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体183[6-クロロ-8-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(42mg、35%)を白色固体として得た。MS(ESI): C₂₁H₁₆F₃N₅O₂の質量計算値、427.1; m/z実測値、428.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(s, 1H), 8.59-8.46(m, 4H), 8.30(br. s, 1H), 7.62-7.52(m, 2H), 6.58(br. s, 1H), 3.54-3.46(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.48-2.39(m, 1H), 2.27-2.16(m, 1H)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ 60.75(s, 3F)。

【2127】

実施例285: (R)-3-((3-(4-アミノ-2,8-ジメチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2128】

【化728】



【2129】

表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体184[6-クロロ-2,8-ジメチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-2,8-ジメチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(23.3mg、17%)をピンク色の固体として得た。MS(ESI): C₂₂H₂₁N₅O₂の質量計算値、387.2; m/z実測値、388.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46-8.29(m, 3H), 7.98(b

10

20

30

40

50

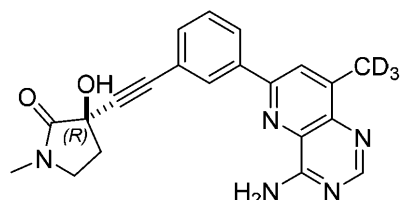
r. s, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 7.59–7.46 (m, 2H), 6.50 (br. s, 1H), 3.41–3.40 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.49–2.45 (m, 4H), 2.27–2.15 (m, 1H)。

【2130】

実施例286：(R)–3–((3–(4–アミノ–8–(メチル–d₃)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン。

【2131】

【化729】



【2132】

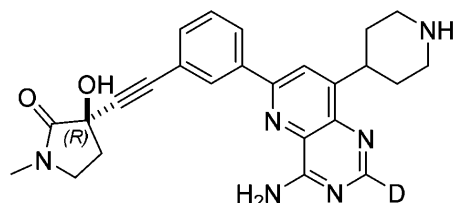
表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体185[6–クロロ–8–(メチル–d₃)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–4–アミン]を用いて調製して、(R)–3–((3–(4–アミノ–8–(メチル–d₃)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン(48.3mg、36%)を白色固体として得た。MS(ESI): C₂₁H₁₆D₃N₅O₂の質量計算値、376.2; m/z 実測値、377.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO–d₆) δ 8.49–8.34 (m, 4H), 8.13 (br. s, 1H), 7.92 (br. s, 1H), 7.59–7.49 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.43–3.39 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49–2.44 (m, 1H), 2.26–2.17 (m, 1H)。

【2133】

実施例287：(R)–3–((3–(4–アミノ–8–(ピペリジン–4–イル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル–2–d)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン。

【2134】

【化730】



【2135】

表題化合物を、実施例282に記載の類似の条件を用いて、1–(tert–ブツステップA中の4–(1, 3–ジオキソイソインドリン–2–イル)ピペリジン–1, 4–ジカルボキシレート)を用いて調製して、(R)–3–((3–(4–アミノ–8–(ピペリジン–4–イル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル–2–d)フェニル)エチニル)–3–ヒドロキシ–1–メチルピロリジン–2–オン(17.5mg、71.5%)を得た。MS(ESI): C₂₅H₂₅DN₆O₂の質量計算値、443.22; m/z 実測値、444.2 [M+H]⁺。

【2136】

10

20

30

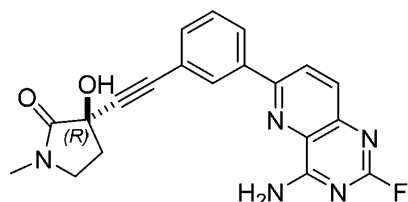
40

50

実施例 288: (R)-3-((3-(4-アミノ-2-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2137】

【化731】



10

【2138】

表題化合物を、実施例 221 に記載の類似の条件を用いて、中間体 186 [6-クロロ-2-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-2-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (23 mg、42%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{20}H_{16}FN_5O_2$ の質量計算値、377.1; m/z 実測値、378.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.50-8.42 (m, 3H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.51 (br s, 1H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H)。

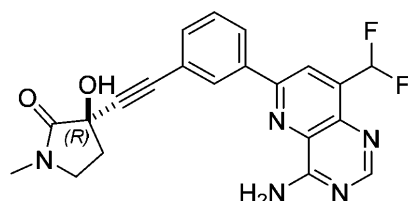
20

【2139】

実施例 289: (R)-3-((3-(4-アミノ-8-(ジフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2140】

【化732】



30

【2141】

表題化合物を、実施例 221 に記載の類似の条件を用いて、中間体 187 [6-クロロ-8-(ジフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-(ジフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (9.3 mg、12%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$ の質量計算値、409.1; m/z 実測値、410.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.54-8.41 (m, 4H), 8.23 (br s, 1H), 7.82-7.49 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H)。

40

【2142】

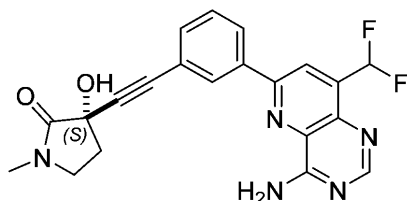
実施例 290: (S)-3-((3-(4-アミノ-8-(ジフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メ

50

チルピロリジン-2-オン。

【2143】

【化733】



10

【2144】

表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体187〔6-クロロ-8-(ジフルオロメチル)ピリド〔3,2-d〕ピリミジン-4-アミン〕及び中間体5〔(S)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン)を用いて調製して、(S)-3-((3-((4-アミノ-8-(ジフルオロメチル)ピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(8.3mg、10%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$ の質量計算値、409.1; m/z 実測値、410.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59(s, 1H), 8.54-8.41(m, 4H), 8.23(br s, 1H), 7.82-7.49(m, 3H), 6.50(s, 1H), 3.42-3.40(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.46-2.41(m, 1H), 2.26-2.16(m, 1H)。

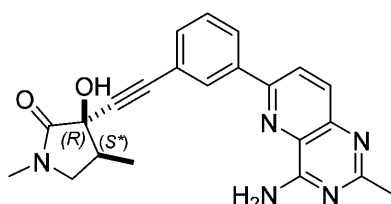
20

【2145】

実施例291: (3R, 4S*)-3-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1,4-ジメチルピロリジン-2-オン。

【2146】

【化734】



30

【2147】

表題化合物を、実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110〔6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド〔3,2-d〕ピリミジン-4-アミン〕及び中間体188〔(3R, 4S*)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1,4-ジメチルピロリジン-2-オン)を用いて調製して、(3R, 4S*)-3-((3-((4-アミノ-2-メチルピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1,4-ジメチルピロリジン-2-オン(77mg、80%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2; m/z 実測値、388.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.95(d, J=8.7Hz, 1H), 7.82-7.59(m, 2H), 7.43-7.27(m, 2H), 6.85-7.20(m, 2H), 3.40-3.45(m, 1H), 3.08-3.15(m, 1H), 3.00(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.52-2.65(m, 1H), 1.38(d, J=6.8Hz, 3H)。

40

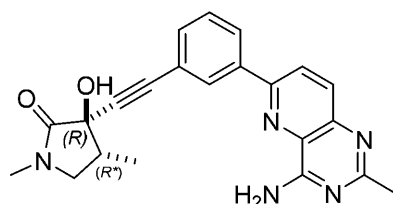
【2148】

50

実施例 292: (3R, 4R*)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン。

【2149】

【化735】



10

【2150】

実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 110 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン] 及び中間体 189 [(3R, 4R*)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(3R, 4R*)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン (79 mg、87%) を琥珀色の固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2; m/z 実測値、388.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01–7.90 (m, 1H), 7.80–7.68 (m, 1H), 7.56–7.62 (m, 1H), 7.42–7.33 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 3.61–3.46 (m, 1H), 3.16–3.22 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.65–2.75 (m, 4H), 1.28 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

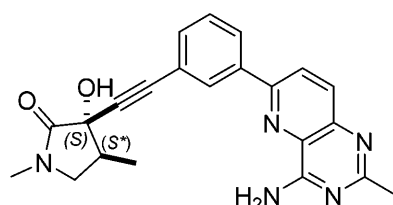
20

【2151】

実施例 293: (3S, 4S*)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン。

【2152】

【化736】



30

【2153】

実施例 1 に記載の類似の条件を用いて、中間体 110 [6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン] 及び中間体 190 [(3S, 4S*)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(3S, 4S*)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン (74 mg、81%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、387.2; m/z 実測値、388.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01–7.90 (m, 1H), 7.80–7.68 (m, 1H), 7.56–7.62 (m, 1H), 7.42–7.33 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 3.61–3.46 (m, 1H), 3.16–3.22 (m, 1H), 2.99 (s, 3H)

40

50

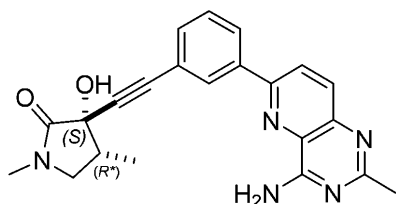
, 2.65–2.75 (m, 4H), 1.28 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【2154】

実施例294: (3S, 4R*)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン。

【2155】

【化737】



10

【2156】

実施例1に記載の類似の条件を用いて、中間体110[6-(3-ヨードフェニル)-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン]及び中間体191[(3S, 4R*)-3-エチニル-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン]を用いて調製して、(3S, 4R*)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン(41mg、51%)を白色固体として得た。MS(ESI): C₂₂H₂₁N₅O₂の質量計算値、387.2; m/z実測値、388.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.95(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.82–7.59(m, 2H), 7.43–7.27(m, 2H), 6.85–7.20(m, 2H), 3.40–3.45(m, 1H), 3.08–3.15(m, 1H), 3.00(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.52–2.65(m, 1H), 1.38(d, J=6.8 Hz, 3H)。

20

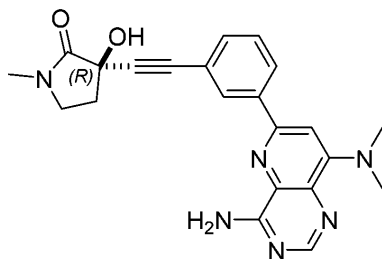
【2157】

実施例295: (R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(ジメチルアミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

30

【2158】

【化738】



40

【2159】

ステップA: 6-クロロ-ジメチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4, 8-ジアミン。トルエン(1mL)中の8-ブロモ-6-クロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.385mmol)の溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド(44mg、0.46mmol)、ジメチルアミン(0.23mL、0.46mmol、2.0Mメタノール溶液)、及び(2'-アミノ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)塩化パラジウム(II)ジシクロヘキシル(2', 4', 6'-トリイソプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン(30mg、0.039mmol)を加えた。混合物を85℃で4時間加熱し、次いで室温に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(1m

50

L) に注ぎ、酢酸エチル (3 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣を FCC ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 0~5% 2M NH_3) で精製して、6-クロロ-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4, 8-ジアミン (64 mg、74%) を白色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_5$ の質量計算値、223.1; m/z 実測値、224.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.36 (s, 6H)。

【2160】

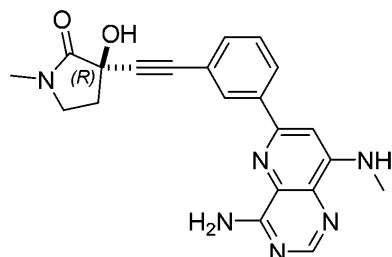
ステップ B: (R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(ジメチルアミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。密閉可能なバイアルに、6-クロロ-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4, 8-ジアミン (39.0 mg、0.18 mmol)、中間体 4 [(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン (60 mg、0.17 mmol)]、トリ-tert-ブチルホスフィン (35.0 mg、0.17 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) (80.0 mg、0.88 mmol)、フッ化カリウム (61.0 mg、1.10 mmol)、及びジオキサン/ H_2O (1.4 mL/0.5 mL) の溶液を加えた。混合物を窒素で 10 分間脱気し、次いで 90°C で加熱した。1.5 時間後、混合物を室温に冷却し、 H_2O (1 mL) で分配した。混合物を酢酸エチル (3 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮乾固し、得られた残渣を FCC (5~10% 勾配、 MeOH/DCM) で精製して、(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(ジメチルアミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (10 mg、14%) を白色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ の質量計算値、402.2; m/z 実測値、403.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.37-8.24 (m, 2H), 8.22-8.09 (m, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.37 (s, 6H), 2.94 (s, 3H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H)。

【2161】

実施例 296: (R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(メチルアミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【2162】

【化 739】



【2163】

ステップ A: 6-クロロ-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4, 8-ジアミン。表題化合物を、実施例 295 に記載の類似の条件を用いて、ステップ A のメチルアミンを用いて調製して、6-クロロ-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4, 8-ジアミン (23 mg、28%) を白色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClO}_5$ の質量計算値、209.0; m/z 実測値、210.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【2164】

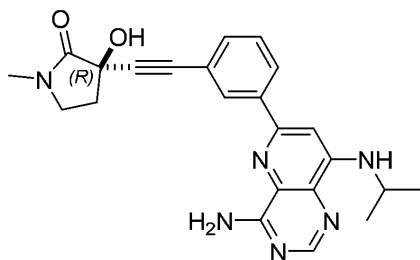
ステップB：(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(メチルアミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。密閉可能なバイアルに、6-クロロ-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4, 8-ジアミン(38.0mg、0.18mmol)、中間体4[(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン(93.0mg、0.27mmol)]、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(15mg、0.02mmol)、 K_2CO_3 (0.41mL、0.81mmol、 H_2O 中2M)及びジオキサン/EtOH(1mL/1mL)を加えた。混合物を窒素で10分間脱気し、170℃で10分間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(2mL)及び H_2O (2mL)に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した(2mL×3)。合わせた有機物を、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得られた残渣をFCC(0~5%勾配、MeOH/DCM中2M NH_3)によって精製して、(30mg、43%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{21}H_{20}N_6O_2$ の質量計算値、388.2; m/z 実測値、389.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 8.24-8.19(m, 1H), 8.14-8.06(m, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.47-7.42(m, 1H), 7.02(s, 1H), 3.52-3.45(m, 2H), 3.04(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.65-2.58(m, 1H), 2.37-2.29(m, 1H)。

【2165】

実施例297：(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(イソプロピルアミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【2166】

【化740】



【2167】

ステップA：6-クロロ-イソプロピルイリド[3, 2-d]ピリミジン-4, 8-ジアミン。 CH_3CN (1mL)中の6, 8-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.46mmol)の溶液に、イソプロピルアミン(41.0mg、0.70mmol)を加えた。混合物を150℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、 H_2O (10mL)を加えた。得られた固体を濾過により回収し、真空下で乾燥して、6-クロロ-イソプロピルイリド[3, 2-d]ピリミジン-4, 8-ジアミン(80mg、72%)を得た。MS(ESI): $C_{10}H_{12}ClN_5$ の質量計算値、237.1; m/z 実測値、238.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.28(s, 1H), 6.64(s, 1H), 3.82(hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.31(d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

【2168】

ステップB：(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(イソプロピルアミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オンを、ステップBの実施例296に記載の類似の条件を用いて調製して、(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(イソプロピルアミノ)ピ

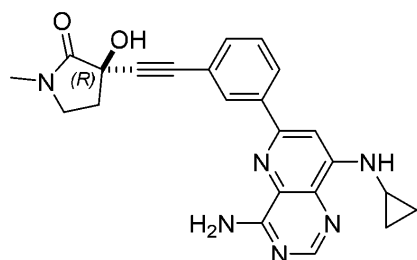
リド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (41 mg、29%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{24}N_6O_2$ の質量計算値、416.2 ; m/z 実測値、417.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.55-7.39 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 1H), 1.35 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

【2169】

実施例 298 : (R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(シクロプロピルアミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【2170】

【化741】



【2171】

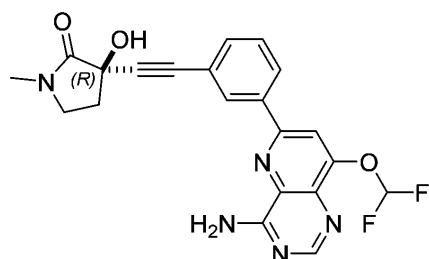
表題化合物を、実施例 295 に記載の類似の条件を用いて、ステップ A のシクロプロピルアミンを用いて調製して、(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(シクロプロピルアミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (21 mg、18%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{22}N_6O_2$ の質量計算値、414.2 ; m/z 実測値、415.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.20 (m, 2H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.57-3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.71-0.62 (m, 2H)。

【2172】

実施例 299 : (R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(ジフルオロメトキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【2173】

【化742】



【2174】

ステップ A : 6-クロロ-8-(ジフルオロメトキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。フラスコに DMA (1 mL) 中の中間体 194 [6, 8-ジクロロピリ

ド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン、(100 mg、0.51 mmol) の溶液を入れ、続いて酢酸セシウム (107 mg、0.56 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を 100℃ で 16 時間加熱した後、混合物を室温に冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液 (2 mL) を加え、DCM で抽出した (3 mL × 2)。合わせた有機層を濃縮乾固して、4-アミノ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-8-オール (100 mg、0.509 mmol) を得、これを DMA (1 mL)、Cs₂CO₃ (497 mg、1.50 mmol) 及びエチルブロモジフルオロ酢酸 (158 mg、0.763 mmol) に加えた。この混合物を 70℃ で加熱した。16 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液 (2 mL) を加えた。混合物を DCM で抽出し (3 mL × 2)、合わせた有機層を濃縮乾固した。得られた残渣を FCC (MeOH/DCM 中 0~5% 2M NH₃) で精製し、6-クロロ-8-(ジフルオロメトキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (20 mg、16%) を得た。MS (ESI): C₈H₅ClF₂N₄O の質量計算値、246.0; m/z 実測値、247.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.71-7.15 (m, 2H)。

【2175】

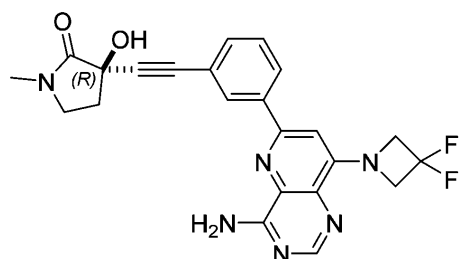
ステップ B: (R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(ジフルオロメトキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(ジフルオロメトキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オンを、実施例 12 に記載の類似の条件を用いて、6-クロロ-8-(ジフルオロメトキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン及び中間体 4 [(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン] を用いて調製して、(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(ジフルオロメトキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (10 mg、29%) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₁H₁₇F₂N₅O₃ の質量計算値、425.1; m/z 実測値、426.1 [M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71-7.41 (m, 3H), 3.57-3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H)。

【2176】

実施例 300: (R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【2177】

【化 743】



【2178】

表題化合物を、実施例 297 に記載の類似の条件を用いて、ステップ A において 3,3-ジフルオロアゼチジンを用いて調製して、(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8

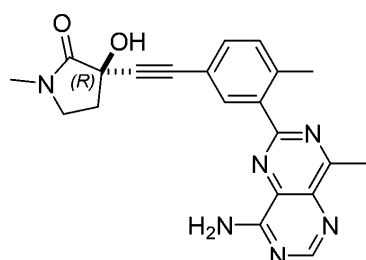
－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル〕フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン（４５ｍｇ、３４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ₂₃Ｈ₂₀Ｆ₂Ｎ₆Ｏ₂の質量計算値、４５０．２；ｍ／ｚ実測値、４５１．１〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。¹Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤ₃ＯＤ）δ ８．３１－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．２０－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，４Ｈ），３．５４－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２５（ｍ，１Ｈ）。

【２１７９】

実施例３０１：（Ｒ）－３－〔２－〔３－（８－アミノ－４－メチル－ピリミド〔５，４－ｄ〕ピリミジン－２－イル）－４－メチル－フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン。

【２１８０】

【化７４４】



【２１８１】

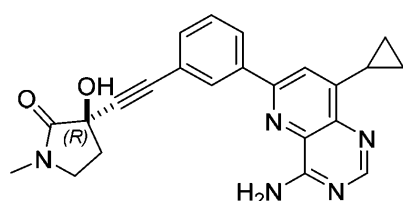
表題化合物を、実施例６に記載の類似の条件を用い、中間体６（Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－メチル－３－（（４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エチニル）ピロリジン－２－オン〕及び中間体２４〔６－クロロ－８－メチルピリミド〔５，４－ｄ〕ピリミジン－４－アミン〕を用いて調製して、（Ｒ）－３－〔２－〔３－（８－アミノ－４－メチル－ピリミド〔５，４－ｄ〕ピリミジン－２－イル）－４－メチル－フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン（７０ｍｇ、２４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ₂₁Ｈ₂₀Ｎ₆Ｏ₂の質量計算値、３８８．２；ｍ／ｚ実測値、３８９．１〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。¹Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ ８．６０（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｓ，２Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），３．５２－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８６（ｍ，６Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２９（ｍ，１Ｈ）。

【２１８２】

実施例３０２：（Ｒ）－３－（（３－（４－アミノ－８－シクロプロピルピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン。

【２１８３】

【化７４５】



【２１８４】

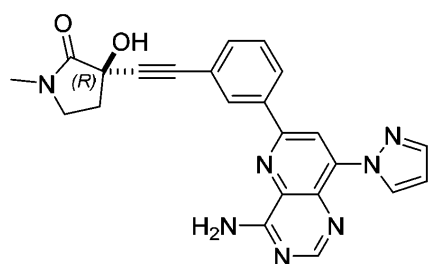
表題化合物を、実施例 6 に記載の類似の条件を用いて、中間体 195 [6-クロロ-8-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン] を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン (63 mg、74%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{23}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、399.2; m/z 実測値、400.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.18-8.09 (m, 1H), 8.01 (ddd, $J=7.9, 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.36 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J=13.0, 6.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J=13.0, 7.8, 7.0$ Hz, 1H), 1.20 (ddd, $J=8.5, 4.1, 2.3$ Hz, 2H), 0.99-0.91 (m, 2H)。

【2185】

実施例 303: (R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-ピラゾール-1-イル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【2186】

【化 746】



【2187】

ステップ A: 6-クロロ-8-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン。6, 8-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (150 mg、0.70 mmol) の DMA (1 mL) 溶液に、ピラゾール (72 mg、1.5 mmol) 及び Cs_2CO_3 (0.7 g、2.1 mmol) を加えた。混合物を 70°C で 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、 H_2O (10 mL) を加えた。得られた固体を濾過により回収し、真空下で乾燥して、6-クロロ-8-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (108 mg、55%) を白色の固体として得、次のステップで直接使用した。MS (ESI): $C_{10}H_7ClN_6$ の質量計算値、246.0; m/z 実測値、247.0 $[M+H]^+$ 。

【2188】

ステップ B: (R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-ピラゾール-1-イル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-ピラゾール-1-イル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オンを、実施例 12 に記載の類似の条件を用いて、6-クロロ-8-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンを用いて調製して、(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-ピラゾール-1-イル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (31 mg、18%) を白色の固体として得た。MS (ESI): $C_{23}H_{19}N_7O_2$ の質量計算値、425.2; m/z 実測値、426.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.48 (dd, $J=2.7, 0.6$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (s,

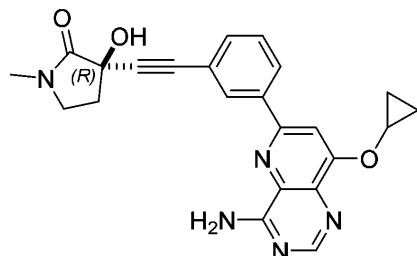
1 H), 8.42 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.35–8.22 (m, 1H), 7.90 (dd, J=1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.63–7.50 (m, 2H), 6.63 (dd, J=2.7, 1.7 Hz, 1H), 3.55–3.42 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.70–2.57 (m, 1H), 2.41–2.27 (m, 1H)。

【2189】

実施例304：(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(シクロプロポキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【2190】

【化747】



【2191】

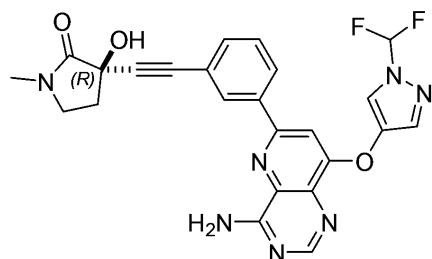
表題化合物を、実施例303に記載の類似の条件で、ステップAでシクロプロピルアルコールを利用して調製して、(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(シクロプロポキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン(45mg、26%)を白色の固体とし得た。MS(ESI)：C₂₃H₂₁N₅O₃の質量計算値、415.2；m/z実測値、416.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.46–8.33 (m, 1H), 7.72–7.62 (m, 1H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.27–7.20 (m, 1H), 7.17–7.00 (m, 3H), 4.11–3.98 (m, 1H), 3.53–3.34 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.47–2.34 (m, 1H), 1.20–1.09 (m, 1H), 0.99–0.90 (m, 1H), 0.86–0.78 (m, 1H), 0.75–0.58 (m, 1H)。

【2192】

実施例305：(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]オキシ-ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【2193】

【化748】



【2194】

表題化合物を、実施例303に記載の類似の条件で、ステップAにおいて1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-オールを利用して調製して、(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]オキシ-

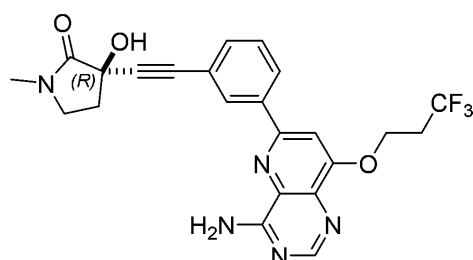
ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (110mg、70%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{24}H_{19}F_2N_7O_3$ の質量計算値、491.2 ; m/z 実測値、492.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.80-8.65 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.11-7.00 (broad, 1H), 6.77 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H)。

【2195】

実施例306 : (R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【2196】

【化749】



【2197】

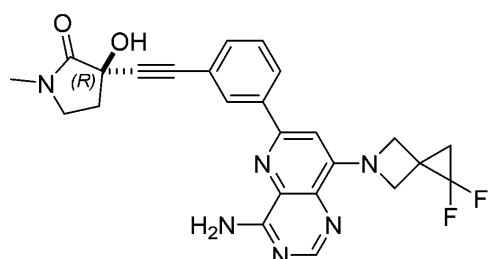
表題化合物を、実施例303に記載の類似の条件で、中間体197 [6-クロロ-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン] を利用して調製して、(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (10mg、44%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{20}F_3N_5O_3$ の質量計算値、471.2 ; m/z 実測値、472.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.71-7.45 (m, 2H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.10-6.93 (m, 2H), 6.56-6.34 (broad, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.36 (q, $J=8.4, 7.9$ Hz, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H)。

【2198】

実施例307 : (R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(2,2-ジフルオロ-5-アザスピロ [2.3] ヘキサン-5-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン。

【2199】

【化750】



【2200】

表題化合物を、実施例297に記載の類似の条件を用いて、ステップAの1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.3]ヘキサンを用いて調製して、(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(2,2-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(65mg、27%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$ の質量計算値、476.2; m/z 実測値、477.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.28(s, 1H), 7.84-7.45(m, 3H), 7.32-7.11(m, 3H), 7.11-6.77(broad, 1H), 6.09(s, 1H), 4.68-4.29(m, 4H), 3.49-3.36(m, 2H), 2.92(s, 3H), 2.61-2.50(m, 1H), 2.44-2.27(m, 1H), 1.60-1.44(m, 2H)。

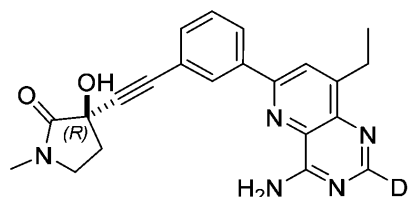
10

【2201】

実施例308: (R)-3-((3-(4-アミノ-8-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びトリフルオロ酢酸塩。

【2202】

【化751】



20

【2203】

実施例8を含むバイアルに、[(R)-3-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(0.30g、0.83mmol)]を加え、DMSO(3.3mL)で20分間窒素でスパージして、溶液を調製した。この溶液に1,3-ジオキソインドリン-2-イルプロピオネート(0.27g、1.24mmol)、続いて[4,4'-ビス(1,1-ジメチルエチル)-2,2'-ビピリジン-N1,N1']ビス[3,5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N]フェニル-C]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(0.02g、0.02mmol)及びトリフルオロ酢酸(0.25mL、3.30mmol)を加えた。次いで、密封したバイアルを青色LED(450nm)の下で4時間、室温で照射した。この後、追加量の1,3-ジオキソインドリン-2-イルプロピオネート(0.20g)を、加え、青色LED(450nm)下で更に2時間照明した。得られた混合物を分取逆相HPLC(Welch Xtimate C18 10 μ m、250 $\times$ 50mm; 移動相: [水(0.1% TFA)-ACN]; B%: 10%~60%, 20分、100%5分。検出、 λ =220~254nmのUV)に直接注入して、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロアセテート(16mg、4%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{22}H_{20}DN_5O_2$ の質量計算値、388.2; m/z 実測値、389.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.10(d, J =0.9Hz, 1H), 7.74-7.69(m, 1H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.58-7.49(m, 1H), 3.47(dd, J =7.5, 5.5Hz, 2H), 2.94-2.88(m, 5H), 2.58(dt, J =12.9, 5.5Hz, 1H), 2.32(dt, J =12.9, 7.5Hz, 1H), 1.23(t, J =7.5Hz, 3H)。(R)-3-((3-(4-アミノ-8-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒド

30

40

50

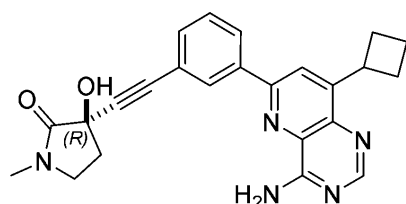
ロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロ酢酸は、それぞれの遊離塩基、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンに、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロ酢酸を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルとの間で分配することにより、変換することが可能である。分配後、次いで有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、濃縮乾固する。

【2204】

実施例309：(R)-3-((3-(4-アミノ-8-シクロブチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2205】

【化752】



【2206】

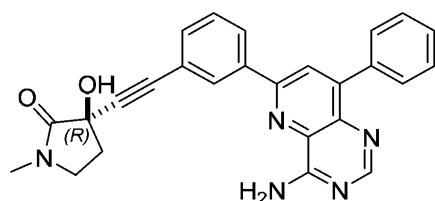
表題化合物を、実施例221に記載の類似の条件を用いて、中間体198[6-クロロ-8-シクロブチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン]を用いて調製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-シクロブチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン(48.0mg、40%)を白色固体として得た。MS(ESI): $C_{24}H_{23}N_5O_2$ の質量計算値、413.2; m/z 実測値、414.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.54-8.44(m, 2H), 8.41(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.11(br s, 1H), 7.91(br s, 1H), 7.60-7.49(m, 2H), 6.51(s, 1H), 4.44-4.32(m, 1H), 3.48-3.40(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.49-2.46(m, 1H), 2.44-2.30(m, 4H), 2.27-2.17(m, 1H), 2.16-2.03(m, 1H), 1.97-1.85(m, 1H)。

【2207】

実施例310：(R)-3-((3-(4-アミノ-8-フェニルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【2208】

【化753】



【2209】

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-フェニルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、中間体199[6-クロロ-8-フェニルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミ

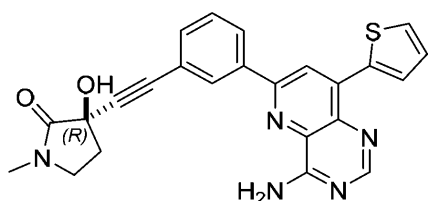
ン] を利用して、実施例 6 に記載された類似の条件を使用して調製し、分離逆相 HPLC (Welch Xtimate C18 10 μ m, 250 x 50 mm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 60%, 20 分、100% 5 分。検出、 $\lambda = 220 \sim 254$ nm の UV) により精製して、(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - フェニルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及びそのトリフルオロ酢酸 (50 mg, 82%) を透明な残渣として得た。MS (ESI): $C_{26}H_{21}N_5O_2$ の質量計算値、435.2; m/z 実測値、436.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (ddd, $J = 7.9, 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 6H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.61 (dt, $J = 13.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.34 (dt, $J = 13.0, 7.4$ Hz, 1H)。

【2210】

実施例 311: (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (チオフェン - 2 - イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【2211】

【化 754】



【2212】

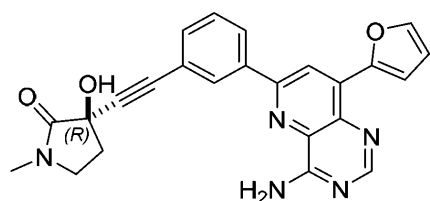
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (チオフェン - 2 - イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オンを、実施例 6 に記載の類似の条件を用いて、中間体 200 [6 - クロロ - 8 - (チオフェン - 2 - イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 4 - アミントリフルオロ酢酸塩] を用いて調製した。次いで、分取逆相 HPLC (Welch Xtimate C18 10 μ m, 250 x 50 mm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 60%, 20 分、100% 5 分。検出、 $\lambda = 220 \sim 254$ nm の UV) により精製して、(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (チオフェン - 2 - イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及びそのトリフルオロ酢酸 (29 mg, 66%) を白色の固体として得た。MS (ESI): $C_{24}H_{19}N_5O_2S$ の質量計算値、441.1; m/z 実測値、442.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.54 - 8.50 (m, 1H), 8.49 - 8.47 (m, 1H), 8.42 - 8.40 (m, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 7.2, 5.7$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.63 (dt, $J = 13.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.36 (dt, $J = 13.3, 7.2$ Hz, 1H)。

【2213】

実施例 312: (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (フラン - 2 - イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【2214】

【化 7 5 5】



【2 2 1 5】

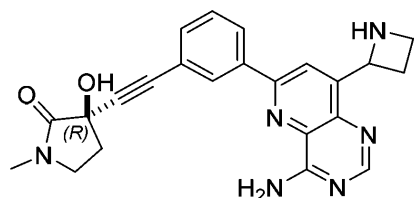
(R)-3-((3-((4-amino-8-((furan-2-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)ethynyl)phenyl)ethynyl)-1-methylpyrrolidin-2-yl)propanoic acid、実施例 6 に記載の類似の条件を用いて、中間体 201 [6-クロロ-8-(チオフェン-2-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミントリフルオ酢酸塩]を用いて調製した。次いで、分取逆相 HPLC (Welch Xtimate C18 10 μ m, 250 $\times$ 50 mm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 60%, 20 分、100% 5 分。検出、 λ = 220 ~ 254 nm の UV) により精製して、(R)-3-((3-((4-amino-8-((thiophen-2-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)ethynyl)phenyl)ethynyl)-1-methylpyrrolidin-2-yl)propanoic acid (17 mg, 63%) を白色の固体として得た。MS (ESI): C₂₄H₁₉N₅O₃ の質量計算値、425.2; m/z 実測値、426.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.35 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 7.3, 5.6 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.63 (dt, J = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 2.36 (dt, J = 12.9, 7.3 Hz, 1H)。

【2 2 1 6】

実施例 313: (3R)-3-((3-((4-amino-8-((azetidin-2-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)ethynyl)phenyl)ethynyl)-1-methylpyrrolidin-2-yl)propanoic acid、及びそのトリフルオ酢酸塩。

【2 2 1 7】

【化 7 5 6】



【2 2 1 8】

中間体 202 [tert-ブチル 2-(4-amino-6-(3-((R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-8-イル-2-d)アゼチジン-1-カルボキシレート] 及び DCM (1, 8 mL) を含む 20 mL バイアルに TFA (0, 1.8 mL) を室温に加えた。溶液を 2 時間攪拌した後、TFA (0.20 mL) を追加した。3 時間後、混合物を濃縮乾固した。得られた残渣を、分取逆相 HPLC (Welch Xtimate C18 10 μ m, 250 $\times$ 50 mm; 移動相: 水 [0.1% TFA] - ACN; B%: 10% ~ 60%, 20 分、100% 5 分。検出、 λ = 220 ~ 254 nm の UV) により精製して、(3R)-3-((3-((4-amino-8-((azetidin-2-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)ethynyl)phenyl)ethynyl)-1-methylpyrrolidin-2-yl)propanoic acid

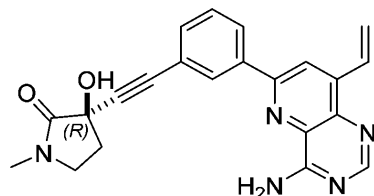
ーメチルピロリジン-2-オントリフルオロ酢酸エステルをジアステレオマー混合物 (20 mg、21%) として白色固体として得た。MS (ESI): $C_{23}H_{21}DN_6O_2$ の質量計算値、415.2; m/z 実測値、416.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.48–8.39 (m, 1H), 8.34–8.30 (m, 2H), 7.62–7.51 (m, 2H), 6.22–6.15 (m, 1H), 4.34 (qd, $J=9.4, 3.7$ Hz, 1H), 4.08 (td, $J=10.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.53–3.45 (m, 2H), 3.28–3.17 (m, 1H), 3.01 (ddt, $J=8.8, 7.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.96–2.93 (m, 3H), 2.67–2.58 (m, 1H), 2.39–2.29 (m, 1H)。 (3R)-3-((3-(4-アミノ-8-(アゼチジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロアセテートは、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配することにより、それぞれの遊離塩基に変換される。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、濃縮乾固して、(3R)-3-((3-(4-アミノ-8-(アゼチジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを得る。

【2219】

実施例314: (R)-3-((3-(4-アミノ-8-ビニルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及びそのトリフルオロ酢酸塩。

【2220】

【化757】



【2221】

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-ビニルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、実施例6に記載の類似の条件を用いて、中間体203 [6-クロロ-8-ビニルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン]を用いて調製した。次いで、分取逆相HPLC (Welch Xtimate C18 10 μ m, 250 $\times$ 50 mm; 移動相: 水 (0.1% TFA) - ACN); B%: 10%~60%、20分、100% 5分。検出、 $\lambda=220\sim254$ nmのUV)により精製して、(R)-3-((3-(4-アミノ-8-ビニルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オントリフルオロ酢酸 (30 mg、80%) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{22}H_{19}N_5O_2$ の質量計算値、385.2; m/z 実測値、386.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56–8.52 (m, 1H), 8.43–8.35 (m, 1H), 7.64 (dt, $J=7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=17.4, 11.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=7.3, 5.6$ Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.64–2.57 (m, 1H), 2.34 (dt, $J=13.0, 7.7$ Hz, 1H)。

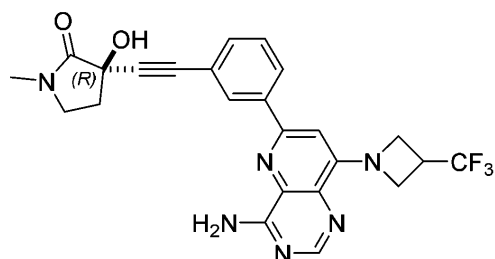
【2222】

実施例315: (R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-[3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]

エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン。

【 2 2 2 3 】

【 化 7 5 8 】



10

【 2 2 2 4 】

表題化合物を、実施例 2 9 7 に記載の類似の条件を用いて、3 - (トリフルオロメチル) アゼチジンを用いて調製して、(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - [3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン (4 2 mg、2 2 %) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$ の質量計算値、4 8 2 . 2 ; m/z 実測値、4 8 3 . 1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (5 0 0 MHz, CD_3OD) δ 8 . 3 1 - 8 . 2 0 (m, 2 H) , 8 . 2 0 - 8 . 1 3 (m, 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 3 7 (m, 2 H) , 6 . 9 1 (s, 1 H) , 4 . 7 4 - 4 . 6 5 (m, 2 H) , 4 . 5 8 - 4 . 4 2 (m, 2 H) , 3 . 7 0 - 3 . 5 7 (m, 1 H) , 3 . 5 5 - 3 . 4 4 (m, 2 H) , 2 . 9 4 (s, 3 H) , 2 . 6 7 - 2 . 5 4 (m, 1 H) , 2 . 3 6 - 2 . 2 6 (m, 1 H) 。

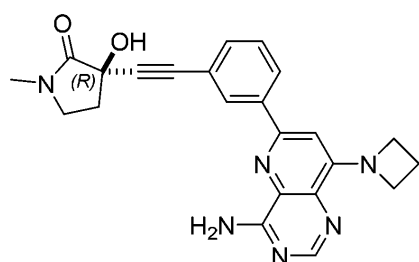
20

【 2 2 2 5 】

実施例 3 1 6 : (R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン。

【 2 2 2 6 】

【 化 7 5 9 】



30

【 2 2 2 7 】

表題化合物を実施例 2 9 7 に記載の類似の条件を用いて、アゼチジンを用いて調製して、(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン (4 5 mg、3 9 %) を白色固体として得た。MS (ESI) : $C_{23}H_{22}N_6O_2$ の質量計算値、4 1 4 . 2 ; m/z 実測値、4 1 5 . 1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (5 0 0 MHz, CD_3OD) δ 8 . 3 1 - 8 . 2 0 (m, 2 H) , 8 . 2 0 - 8 . 1 3 (m, 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 3 7 (m, 2 H) , 6 . 9 1 (s, 1 H) , 4 . 7 4 - 4 . 6 5 (m, 2 H) , 4 . 5 8 - 4 . 4 2 (m, 2 H) , 3 . 7 0 - 3 . 5 7 (m, 1 H) , 3 . 5 5 - 3 . 4 4 (m, 2 H) , 2 . 9 4 (s, 3 H) , 2 . 6 7 - 2 . 5 4 (m, 1 H) , 2 . 3 6 - 2 . 2 6 (m, 1 H) 。

40

【 2 2 2 8 】

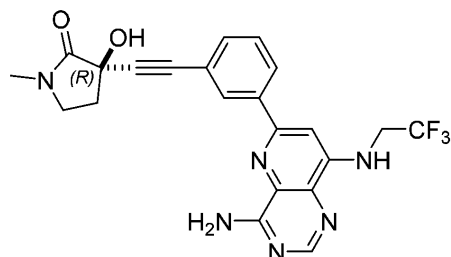
実施例 3 1 7 : (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオ

50

ロエチル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン。

【2229】

【化760】



10

【2230】

(R)-3-((3-((4-amino-8-((2,2,2-trifluoroethyl) amino) pyridin-3-yl) phenyl) ethynyl)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-one)を、実施例297に記載の類似の条件を用いて、2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンを用いて調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$ の質量計算値、456.15; m/z 実測値、457.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24-8.17 (m, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 1H)。

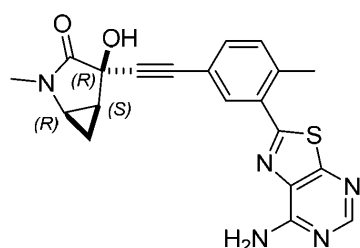
20

【2231】

実施例318: (1R, 4R, 5S)-4-((3-((7-aminothiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-methylphenyl) ethynyl)-4-hydroxy-2-methyl-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-one)。

【2232】

【化761】



30

【2233】

(1R, 4R, 5S)-4-((3-((7-aminothiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-methylphenyl) ethynyl)-4-hydroxy-2-methyl-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-one)を、実施例10に記載の類似の条件を用いて、中間体9 [2-((5-ヨード-2-メチルフェニル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-アミン)] 及び中間体175 [(1R, 4R, 5S)-4-エチニル-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン]を用いて調製した。MS (ESI): $C_{20}H_{17}N_5O_2S$ の質量計算値、391.11; m/z 実測値、392.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 1H)。

40

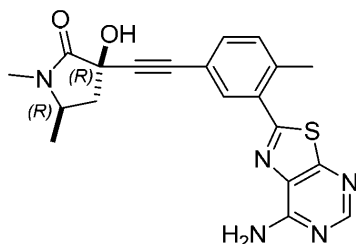
50

【2234】

実施例319：(3R, 5R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン。

【2235】

【化762】



10

【2236】

(3R, 5R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オンを、実施例10に記載の類似の条件を用いて、中間体9 [2 - (5 - ヨード - 2 - メチルフェニル) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 7 - アミン] 及び中間体168 [(3R, 5R) - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン] を用いて調製した。MS (ESI) : C₂₀H₁₉N₅O₂Sの質量計算値、393.13 ; m/z 実測値、394.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

20

【2237】

本発明の化合物を生物学的アッセイで試験した。アッセイの結果を「生物学的アッセイの結果」と題する表2に示す。結果は、得られた値の平均として示される。

30

【2238】

アッセイ1

組換えヒトNF - カッパB誘導キナーゼの自己リン酸化の阻害 (NIK / MAP3K14) 活性 (AlphaScreen (登録商標))

NIK / MAP3K14自己リン酸化活性を、AlphaScreen (登録商標) (αscreen) フォーマット (Perkin Elmer) を使用して測定した。試験した全ての化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、アッセイ緩衝液で更に希釈した。最終DMSO濃度は、アッセイで0.7% (v/v) であった。アッセイ緩衝液は、1mM EGTA (エチレンジグリコール四酢酸)、1mM DTT (ジチオスレイトール)、0.1mM Na₃VO₄、5mM MgCl₂及び0.01% Tween (登録商標) 20を含む50mM Tris pH7.5であった。アッセイは、384ウェル Proxiplates (Perkin Elmer) で実施した。インキュベーションは、化合物、5μM アデノシン - 5' - トリリン酸 (ATP)、及び1nM NIK / MAP3K14で構成された。インキュベーションは、GSTタグ付きNIK / MAP3K14酵素の添加によって開始し、25℃で2時間実行され、抗ホスホ - IKK Ser176 / 180抗体を含有する停止緩衝液の添加によって終了した。Protein A Acceptor及びGlutathione - Donorビーズを加えてから、EnVision (登録商標) Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer) を用いて読み取った。ウェルで得られたシグナルを、高 (完全な酵素活性、0.7% DMSO) 及び低コントロール (酵素活性なし、0.7% DMSO、ATPなし) を

40

50

用いて正規化した。IC₅₀は、Log₁₀化合物濃度に対する対照の阻害率にシグモイド曲線を当てはめることにより決定した。

【2239】

アッセイ2

L363 (NIK転座型多発性骨髄腫) 細胞におけるp-IKK α レベルに及ぼす化合物の影響

試験した全ての化合物をDMSOに溶解し、Echo対応プレートで1:3希釈で11点連続希釈した。プレートの12列目と24列目には100%DMSOを添加し、高シグナルと低シグナルの対照とした。この化合物プレートを用いて、20nLの化合物又はDMSOをGreiner 384ウェルTCプレート(781080)にスポットした。セルアッセイでは、最終DMSO濃度は0.3%(v/v)であった。ヒトL363細胞(ATCC)を、GlutaMax、非必須アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム及び10%ウシ胎児血清を添加したRPMI1640培地で培養した。細胞を、加湿された5%CO₂雰囲気インキュベータ内で、37℃で1mL当たり0.2×10⁶細胞から1mL当たり2×10⁶細胞の密度で日常的に維持した。細胞を週に2回継代して、低密度を得た。アッセイ前日、細胞をHBSS(Hank's Balanced Salt Solution)で2回洗浄し、ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)+0.5% IgG及びプロテアーゼフリーBSA(Jackson Immuno Research Laboratories)、+/-250ng/mL組換えヒトB細胞活性化因子(BAFF/BlyS/TNFSF13B)中に再懸濁し、湿潤5%CO₂雰囲気中37℃にて一晩インキュベーション(BAFFあり/なしバルク刺激)した。翌日、DMEM+/-250ng/mL BAFF+/-10 μ M MG132で細胞濃度を1×10⁷細胞/mLに調整し、化合物又はDMSOスポットの384ウェルTCプレートに10 μ L/ウェルでプレートティングした。播種した細胞を、加湿した5%CO₂雰囲気下で37℃で6時間インキュベートした。6時間後、プレートをインキュベータから取り出し、プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤を含む2.5 μ Lの5倍溶解緩衝液を添加し、続いてプレートシェーカー上で室温で15分間振とうすることにより細胞溶解を達成した。このインキュベーションの最後に、溶解した細胞を順次処理し、1プレート/2インキュベーション懸濁細胞アッセイ(AlphaLISA SureFire Ultra p-IKK α (Ser176/180)アッセイキット(Perkin Elmer)の製造元のプロトコルに従って、受容体及びドナービーズミックスと共にインキュベートした。EnVision(登録商標) Multilabel Plate Reader(Perkin Elmer)を使用してプレートを読み取った。1回の実験において、各化合物の濃度応答曲線を二重に作成した。試験ウェルで得られたシグナルを、高シグナル(BAFF刺激細胞、DMSO、MG132)及び低シグナル(非刺激細胞、DMSO)対照を用いて正規化した。阻害率対Log₁₀化合物濃度のプロットにシグモイド曲線を当てはめて、IC₅₀を決定した。

【2240】

以下の表2は、NIK阻害に関する本発明の特定の化合物のIC₅₀データを提供する。

【2241】

10

20

30

40

50

【表 2－1】

表 2－生物学的アッセイの結果

実施例	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)
1	≤0.5	3.7
2	160	>5000
3	0.7	28
4	0.8	5.4
5	230	1560
6	0.6	12
7	170	2300
8	≤0.5	3.3
9	72	670
10	≤0.5	8.1
11	83	2060
12	≤0.5	3
13	≤0.5	2.8
14	≤0.5	18
15	0.9	50
16	0.7	57
17	≤0.5	5.9
18	0.9	61
19	≤0.5	9.9
20	1.2	55
21	22	590
22	4.3	480
23	10	260
24	260	4030
25	2.1	180
26	1.2	58
27	7.8	240
28	≤0.5	0.7
29	4.1	45
30	60	1190
31	23	550
32	≤0.5	12
33	4.5	620
34	≤0.5	52
35	15	700
36	1.9	200
37	0.6	35

10

20

30

40

【2 2 4 2】

50

【表 2 - 2】

(表 2 の続き)

実施例	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)
38	0. 7	40
39	≤ 0. 5	9
40	0. 7	210
41	68	>5000
42	1. 3	29
43	0. 9	60
44	43	nt
45	≤ 0. 5	17
46	2030	nt
47	42	1600
48	≤ 0. 5	16
49	2. 5	130
50	≤ 0. 5	17
51	1. 0	480
52	2. 5	110
53	2. 0	49
54	10	280
55	≤ 0. 5	29
56	2. 0	36
57	1. 3	35
58	0. 7	15
59	740	>5000
60	0. 8	27
61	4. 0	170
62	≤ 0. 5	22
63	1. 4	140
64	31	730
65	1. 0	48
66	≤ 0. 5	4. 5
67	11	350
68	55	>5000
69	1. 0	150
70	26	2210
71	4220	>5000
72	8. 0	910
73	1730	>5000
74	56	2950
75	1. 3	84

10

20

30

40

【 2 2 4 3】

50

【表 2 - 3】

(表 2 の続き)

実施例	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)
76	2. 3	66
77	> 5000	> 5000
78	840	> 5000
79	590	> 5000
80	28	4000
81	11	1980
82	31	2000
83	≤ 0. 5	3. 2
84	≤ 0. 5	5. 5
85	0. 7	6. 1
86	≤ 0. 5	7. 7
87	≤ 0. 5	6
88	4. 7	400
89	2. 3	590
90	≤ 0. 5	70
91	≤ 0. 5	17
92	6. 6	480
93	≤ 0. 5	6. 5
94	≤ 0. 5	4. 2
95	0. 8	28
96	29	> 5000
97	0. 8	46
98	1. 5	38
99	≤ 0. 5	12
100	≤ 0. 5	6. 1
101	1. 2	26
102	≤ 0. 5	11
103	≤ 0. 5	5. 8
104	1. 3	280
105	0. 6	64
106	14	1450
107	52	> 5000
108	7. 6	> 5000
109	13	> 5000
110	≤ 0. 5	11
111	1. 2	160
112	≤ 0. 5	4. 8
113	≤ 0. 5	92

10

20

30

40

【 2 2 4 4】

50

【表 2 - 4】

(表 2 の続き)

実施例	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)
114	≤0.5	120
115	≤0.5	42
116	0.9	47
117	≤0.5	33
118	≤0.5	1.5
119	0.7	43
120	≤0.5	21
121	0.7	42
122	≤0.5	2.3
123	≤0.5	4
124	≤0.5	7.7
125	≤0.5	18
126	0.9	820
127	≤0.5	12
128	0.6	28
129	≤0.5	12
130	0.7	58
131	≤0.5	47
132	46	730
133	6.8	400
134	≤0.5	150
135	5.7	140
136	0.7	60
137	≤0.5	9.3
138	≤0.5	9.6
139	2.9	22
140	≤0.5	6.2
141	16	2450
142	350	>5000
143	420	>5000
144	2290	>5000
145	3.6	280
146	≤0.5	2.7
147	≤0.5	14
148	1.4	370
149	≤0.5	17
150	4.7	320
151	0.7	28

10

20

30

40

【2 2 4 5】

50

【表 2 - 5】

(表 2 の続き)

実施例	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)
152	3. 8	200
153	0. 8	47
154	620	>5000
155	≤0. 5	6. 1
156	1. 1	16
157	3790	>5000
158	1930	>5000
159	1. 3	130
160	2. 4	19
161	7. 0	78
162	>5000	>5000
163	350	>5000
164	0. 7	78
165	120	>5000
166	4700	>5000
167	12	3470
168	2. 2	4. 2
169	1210	>5000
170	0. 8	22
171	4. 0	180
172	20	400
173	12	180
174	830	>5000
175	2. 4	230
176	1. 4	81
177	5. 1	66
178	18	820
179	1170	>5000
180	410	>5000
181	>5000	>5000
182	1. 2	74
183	≤0. 5	6. 6
184	≤0. 5	9. 9
185	11	1520
186	710	>5000
187	3. 8	190
188	1. 0	23
189	1. 8	71

10

20

30

40

【 2 2 4 6 】

50

【表 2 - 6】

(表 2 の続き)

実施例	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)
190	1830	>5000
191	15	2980
192	1110	>5000
193	2370	>5000
194	1.0	8.3
195	21	1130
196	4.4	250
197	6.3	380
198	1310	>5000
199	1590	>5000
200	29	3190
201	4030	>5000
202	1.0	280
203	1.2	100
204	21	1060
205	4880	>5000
206	3.5	160
207	180	>5000
208	≤0.5	12
209	110	>5000
210	0.8	45
211	2.2	>5000
212	0.7	59
213	18	1080
214	320	>5000
215	16	900
216	≤0.5	8.5
217	0.9	77
218	78	>5000
219	240	>5000
220	1.3	65
221	630	>5000
222	4.2	390
223	190	>5000
224	250	>5000
225	6.1	600
226	42	1400

10

20

30

40

【2 2 4 7】

50

【表 2 - 7】

(表 2 の続き)

実施例	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)
227	23	540
228	4. 8	300
229	110	1910
230	15	350
231	340	>5000
232	5. 7	210
233	520	>5000
234	1800	>5000
235	2950	>5000
236	57	1370
237	9. 2	240
238	34	73
239	1. 5	69
240	21	570
241	56	930
242	7. 4	320
243	14	670
244	4. 9	240
245	40	1190
246	23	3790
247	850	>5000
248	3340	>5000
249	7. 3	470
250	7. 9	130
251	86	560
252	31	>2000
253	0. 4	5. 1
254	230	1330
255	0. 7	15
256	350	4150
257	44	2460
258	210	450
259	39	65
260	110	2740
261	0. 7	7. 7
262	7. 9	220
263	600	4350
264	74	660

10

20

30

40

【 2 2 4 8 】

50

【表 2 - 8】

(表 2 の続き)

実施例	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)
265	1.9	28
266	680	3700
267	385	2825
268	65	585
269	990	3850
270	26	1000
271	4.2	44
272	59	1960
273	2.7	27
274	1930	>5000
275	300	>5000
276	≤0.5	8.9
277	0.7	13
278	170	>5000
279	1510	>5000
280	45	720
281	0.9	7.7
282	5.6	205
283	0.6	1.4
284	0.7	2.8
285	1.7	12
286	0.9	3.1
287	44	>5000
288	0.9	16
289	1.4	nt
290	nt	nt
291	54	1390
292	22	660
293	>5000	>5000
294	390	2460
295	3.1	18
296	≤0.5	6.9
297	1.9	31
298	0.8	24
299	1.7	12
300	1.2	39
301	4.5	48

10

20

30

40

【2 2 4 9】

50

【表 2 - 9】

(表 2 の続き)

実施例	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)
302	≤0.5	4.5
303	0.9	11
304	0.6	15
305	2.2	64
306	1.9	26
307	1.6	40
308	6.8	190
309	≤0.5	9.7
310	0.7	13
311	≤0.5	3.6
312	0.8	11
313	3.1	231
314	2.9	14
315	5.0	nt
316	0.9	9.5
317	0.6	nt
318	1.0	nt
319	1.5	nt

10

20

nt は、化合物が試験されなかったことを示す。

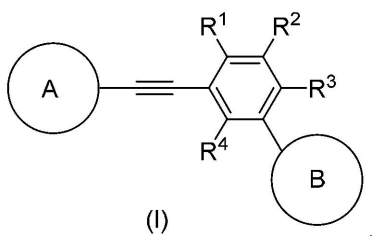
本発明は次の実施態様を含む。

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

30

【化 1】



式中、

R¹ は、H 又は -CH₃ であり、

40

R² は、H 又は -CH₃ であり、

R³ は、H、-C₁₋₅ アルキル、-OCH₃、又は -O-C₁₋₃ ハロアルキルであり、

R⁴ は、H、又は -CH₃ であり、

部分

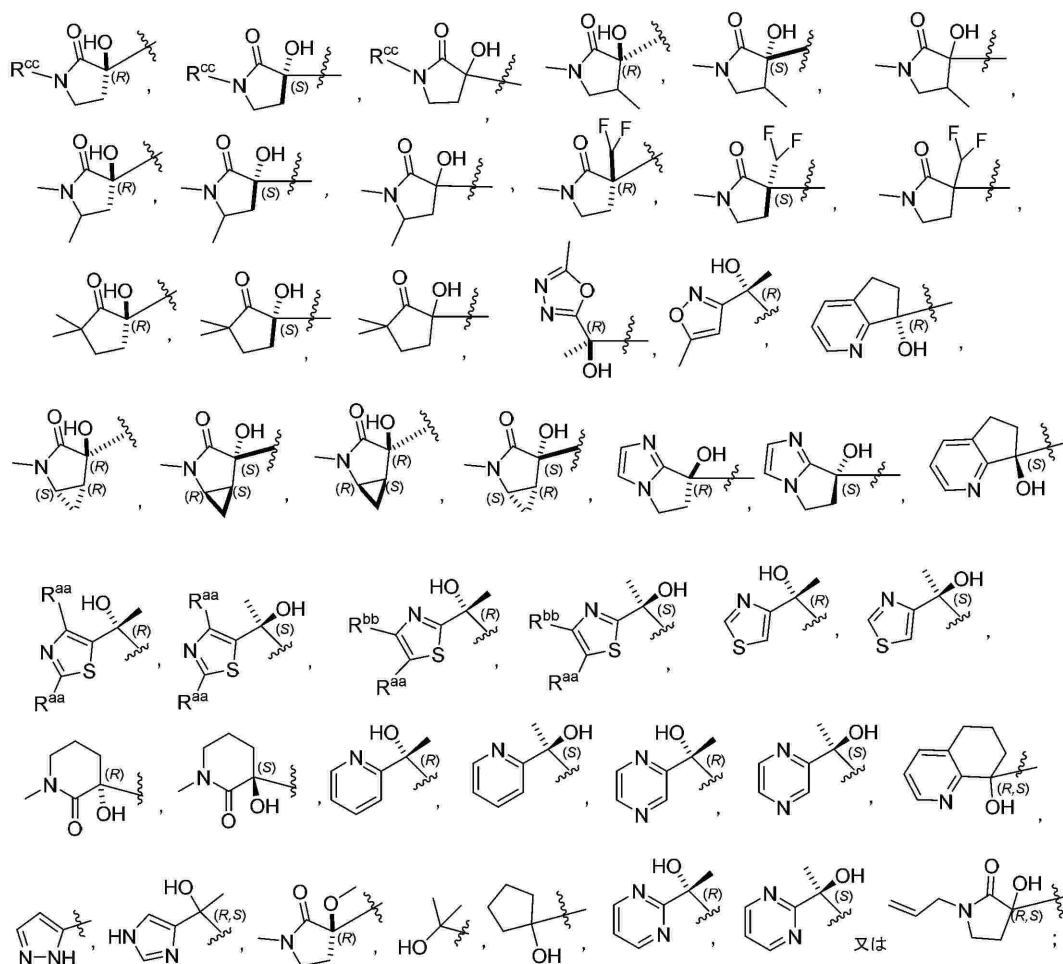
【化 2】



50

は、

【化 3】



10

20

であり、

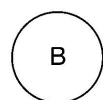
R^{aa}は、H又は-CH₃であり、

R^{bb}は、H、-CH₃、又は-CF₃であり、

R^{cc}は、-CH₃、-CD₃、又は-CH₂CF₃であり、

部分

【化 4】

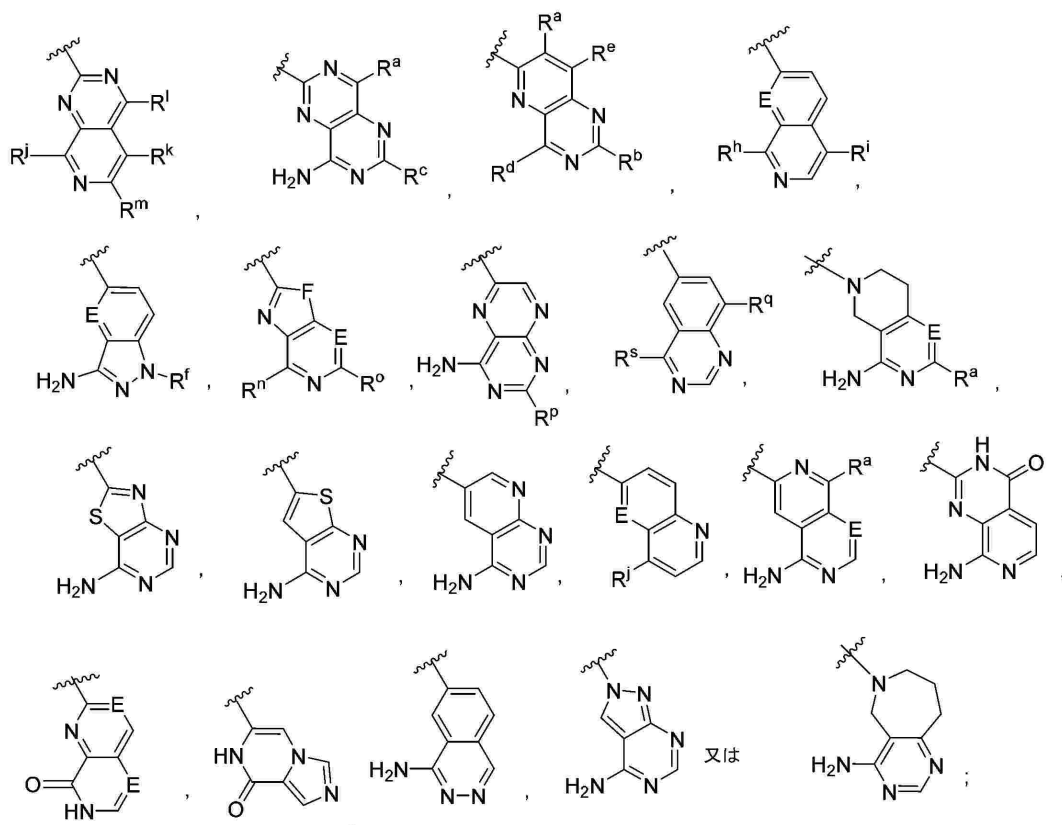


は、

40

50

【化5】



10

20

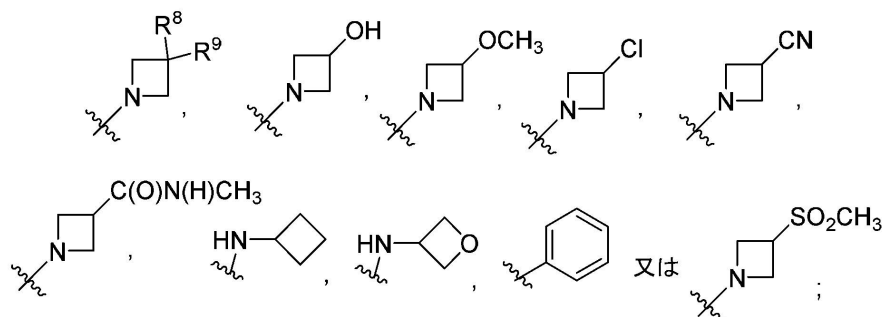
であり、

E は、N 又は CH であり、F は、O、S、NH、又は NCH₃ であり、R^a は、H 又は -CH₃ であり、R^b は、H、D、-OH、F、-C₁-C₅ アルキル、-CH₂OCH₃、-C₁-C₅ ハロアルキル、-NH₂、シクロプロピル、又は -CH₂OH であり、

30

R^c は、H、D、又は CH₃ であり、R^d は、H、-CN、-CF₃、-C₁-C₅ アルキル、-C₃-C₆ シクロアルキル、-O-C₁-C₃ アルキル、-N(R⁶)R⁷、

【化6】



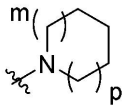
40

であり、

式中、

R⁶ は、H 又は -C₁-C₃ アルキル であり、R⁷ は、H、-C₁-C₃ アルキル、-SO₂CH₃、-COCH₃、-C₁-C₄ ハロアルキル、若しくは -CH₂CN であるか、又は R⁶ 及び R⁷ は、それらが結合している窒素と一緒に、

50

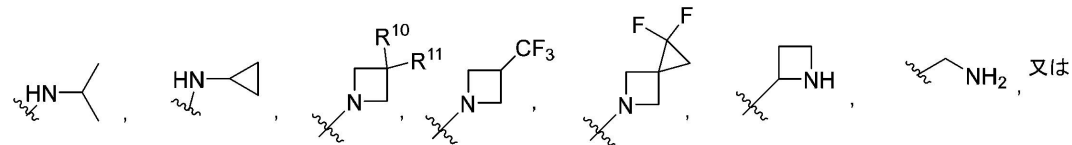
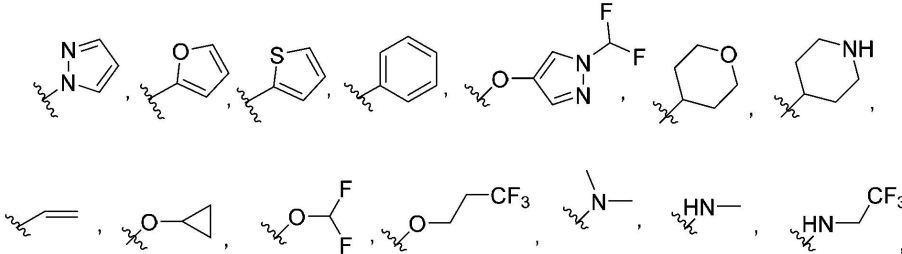
部分【化 7】

を形成し、式中、 m は、0又は1であり、 p は、0又は1であり、

R^8 は、H、F、又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^9 は、H、F、又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^e は、H、 $-CD_3$ 、Br、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、

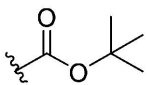
【化 8】

1～3つの R^g 基で置換された $-C_1-C_5$ アルキルであり、式中、 R^g は $-NH_2$ 、又はFであり、

R^{10} は、H又はFであり、

R^{11} は、H又はFであり、

R^f は、H、 $-CH_3$ 、又は

【化 9】

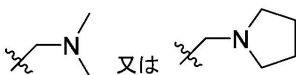
であり、

R^h は、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、又は

【化 10】

であり、

R^i は、H、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、Br、

【化 11】

であり、

R^j は、 $-NH_2$ 又は

10

20

30

40

50

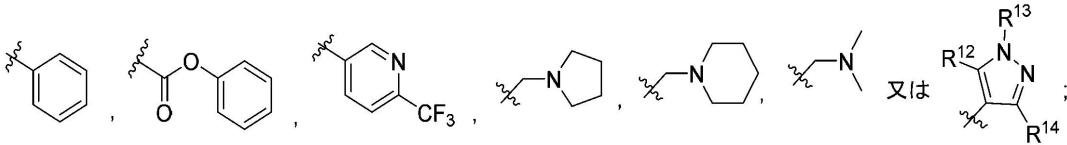
【化 1 2】



であり、

 R^k は、H、 $-CF_3$ 、I、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、

【化 1 3】

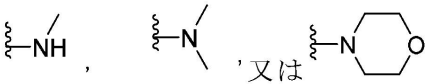


10

であり、

 R^{12} は、H又は $-CH_3$ であり、 R^{13} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3CN$ 、又は $-(CH_2)_2NH_2$ であり、 R^{14} は、H又は $-CH_3$ であり、 R^L は、H、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、

【化 1 4】



20

であり、

 R^m は、H又は $-CH_3$ であり、 R^n は、 $-NH_2$ であり、 R^o は、H又は $-CH_3$ であり、 R^p は、H又は $-CH_3$ であり、 R^q は、H、 $-CN$ 、F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、 R^s は、 $-NH_2$ 又は

30

【化 1 5】



であり、

但し、部分

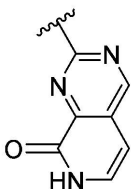
【化 1 6】



40

が

【化 1 7】



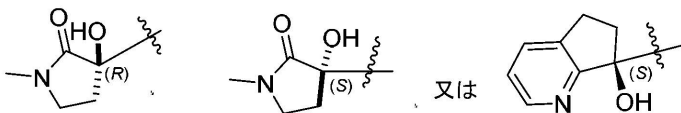
50

であり、各 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が H である場合、部分
【化 18】



は

【化 19】



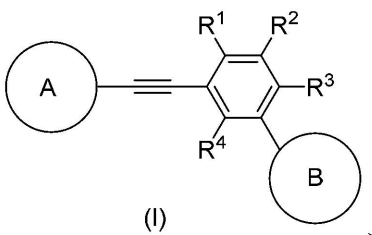
10

であることを条件とする、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

【化 20】



20

式中、

R^1 は、H 又は $-CH_3$ であり、

R^2 は、H 又は $-CH_3$ であり、

R^3 は、H、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-OCH_3$ 、又は $-O-C_1-C_3$ ハロアルキルで
あり、

R^4 は、H、又は $-CH_3$ であり、

部分

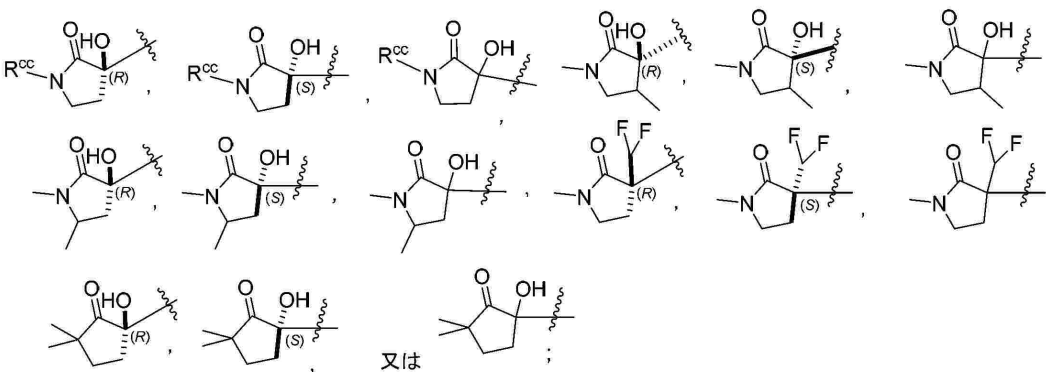
30

【化 21】



は、

【化 22】



40

であり、

R^{CC} は、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、又は $-CH_2CF_3$ であり、

50

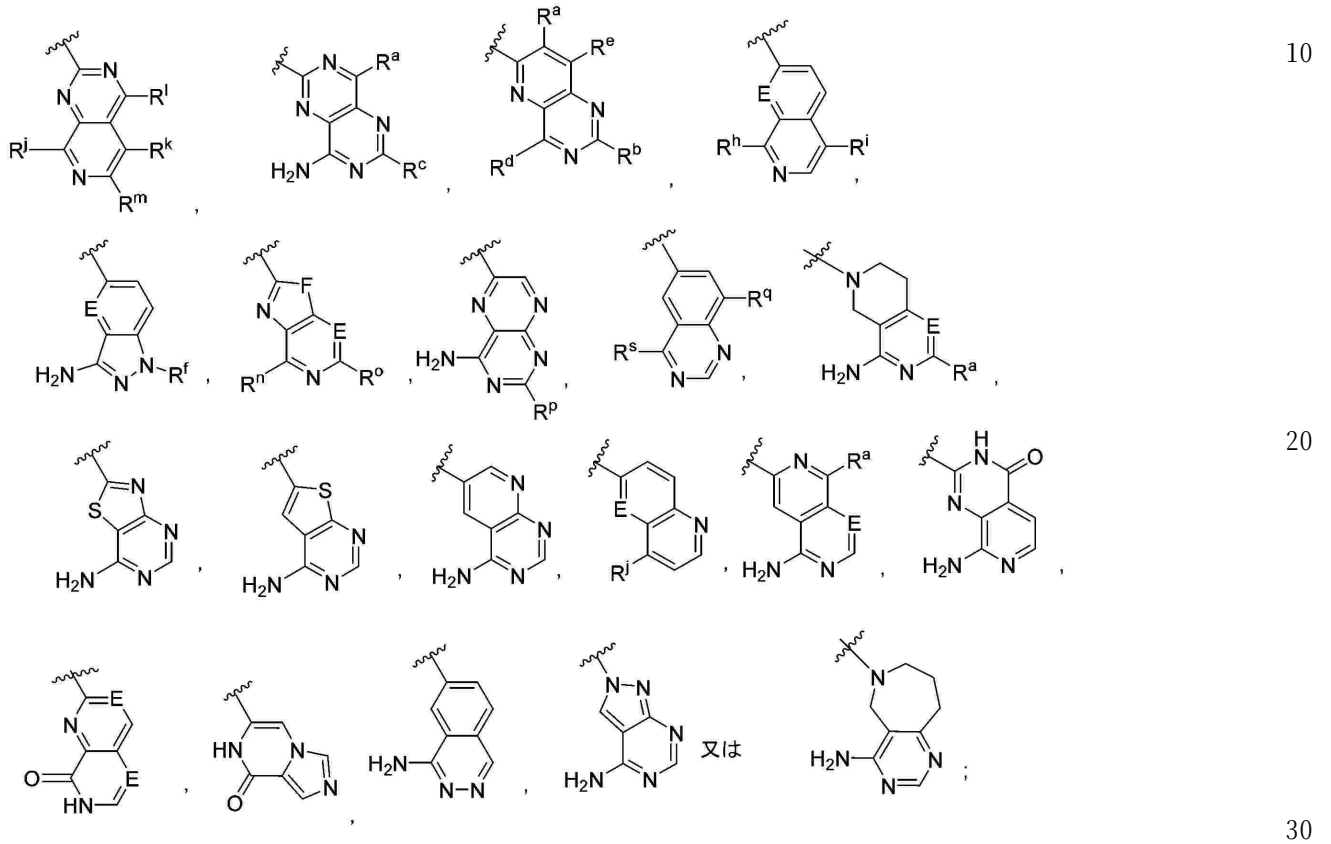
部分

【化 2 3】

B

は、

【化 2 4】

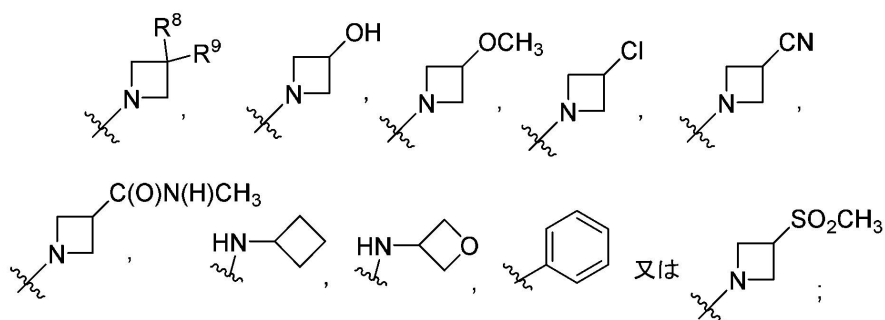


であり、

E は、N 又は CH であり、

F は、O、S、NH、又は NCH₃ であり、R^a は、H 又は -CH₃ であり、R^b は、H、D、-OH、F、-C₁-C₅ アルキル、-CH₂OCH₃、-C₁-C₅ ハロアルキル、-NH₂、シクロプロピル、又は -CH₂OH であり、R^c は、H、D、又は CH₃ であり、R^d は、H、-CN、-CF₃、-C₁-C₅ アルキル、-C₃-C₆ シクロアルキル、-O-C₁-C₃ アルキル、-N(R⁶)R⁷、

【化 2 5】



であり、

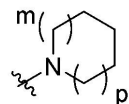
式中、

R^6 は、H 又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^7 は、H、 $-C_1-C_3$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-C_1-C_4$ ハロアルキル、若しくは $-CH_2CN$ であるか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、

部分

【化 2 6】



10

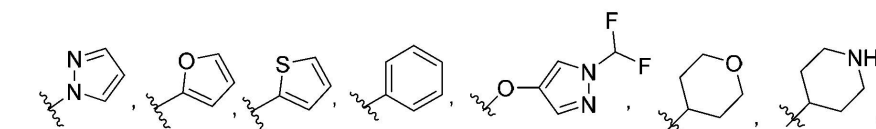
を形成し、式中、m は、0 又は 1 であり、p は、0 又は 1 であり、

R^8 は、H、F、又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

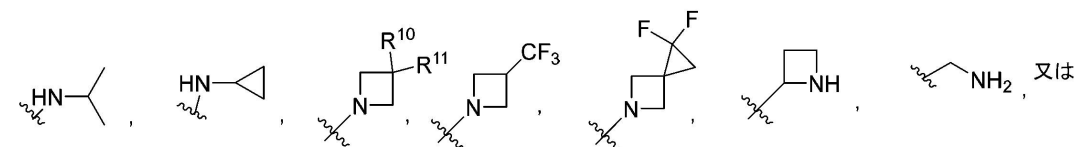
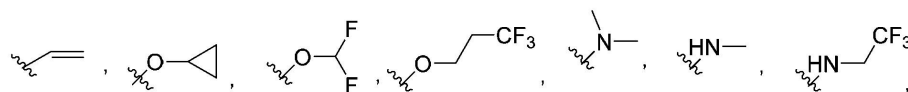
R^9 は、H、F、又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、

R^e は、H、 $-CD_3$ 、Br、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、

【化 2 7】



20



30

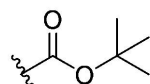
1 ~ 3 つの R^g 基で置換された $-C_1-C_5$ アルキルであり、式中、 R^g は $-NH_2$ 、又は F であり、

R^{10} は、H 又は F であり、

R^{11} は、H 又は F であり、

R^f は、H、 $-CH_3$ 、又は

【化 2 8】



であり、

R^h は、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、又は

【化 2 9】



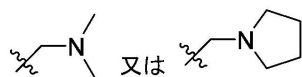
であり、

R^i は、H、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、Br、

40

50

【化 3 0】



であり、

 R^j は、 $-NH_2$ 又は

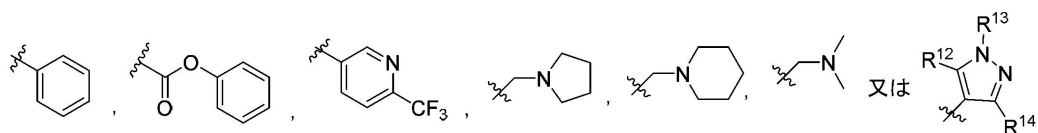
【化 3 1】



であり、

 R^k は、 H 、 $-CF_3$ 、 I 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、

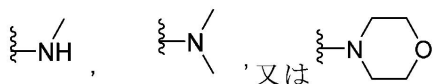
【化 3 2】



であり、

 R^{12} は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3CN$ 、又は $-(CH_2)_2NH_2$ であり、 R^{14} は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^l は、 H 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、

【化 3 3】



であり、

 R^m は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^n は、 $-NH_2$ であり、 R^o は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^p は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^q は、 H 、 $-CN$ 、 F 、 Cl 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、 R^s は、 $-NH_2$ 又は

【化 3 4】



であり、

但し、部分

【化 3 5】



が

10

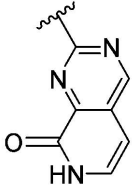
20

30

40

50

【化 3 6】

であり、各 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が H である場合、部分

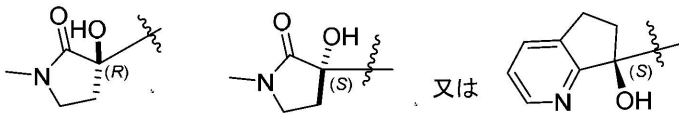
【化 3 7】



10

は

【化 3 8】



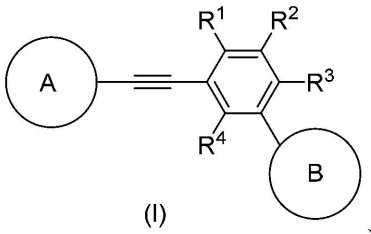
であることを条件とする、化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 3】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

【化 3 9】



30

式中、

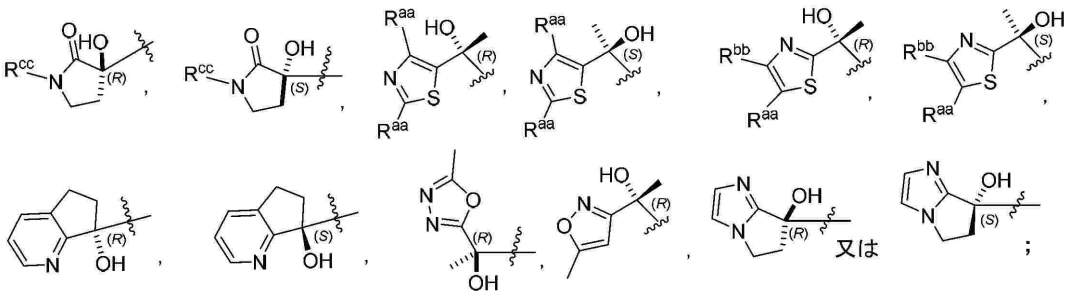
部分

【化 4 0】



は、

【化 4 1】



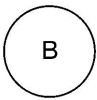
40

であり、

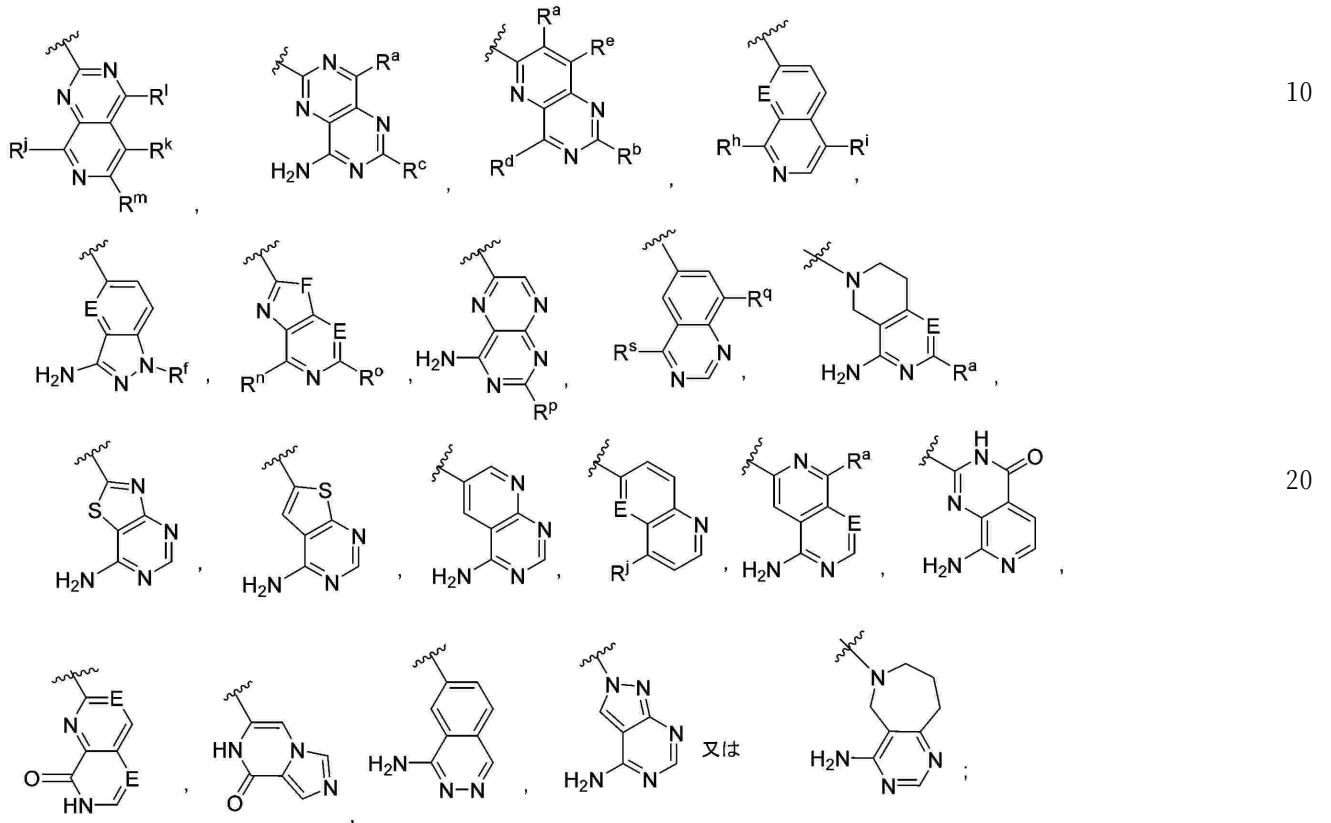
部分

50

【化 4 2】

は、

【化 4 3】

であり、但し、前記部分

【化 4 4】

が

【化 4 5】

であり、各 R¹、R²、R³ 及び R⁴ が H である場合、部分

【化 4 6】



10

20

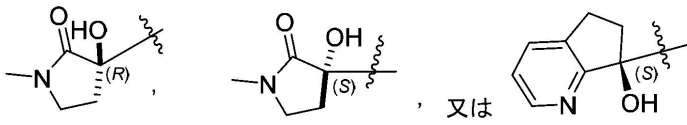
30

40

50

は、

【化 4 7】

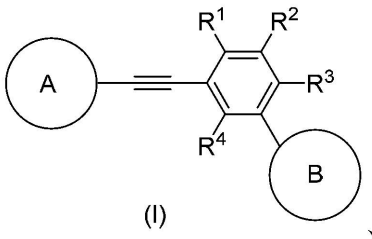


であることを条件とする、化合物又はその薬学的に許容される塩。

〔請求項 4〕

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

【化 4 8】



式中、

部分

【化 4 9】



は、

10

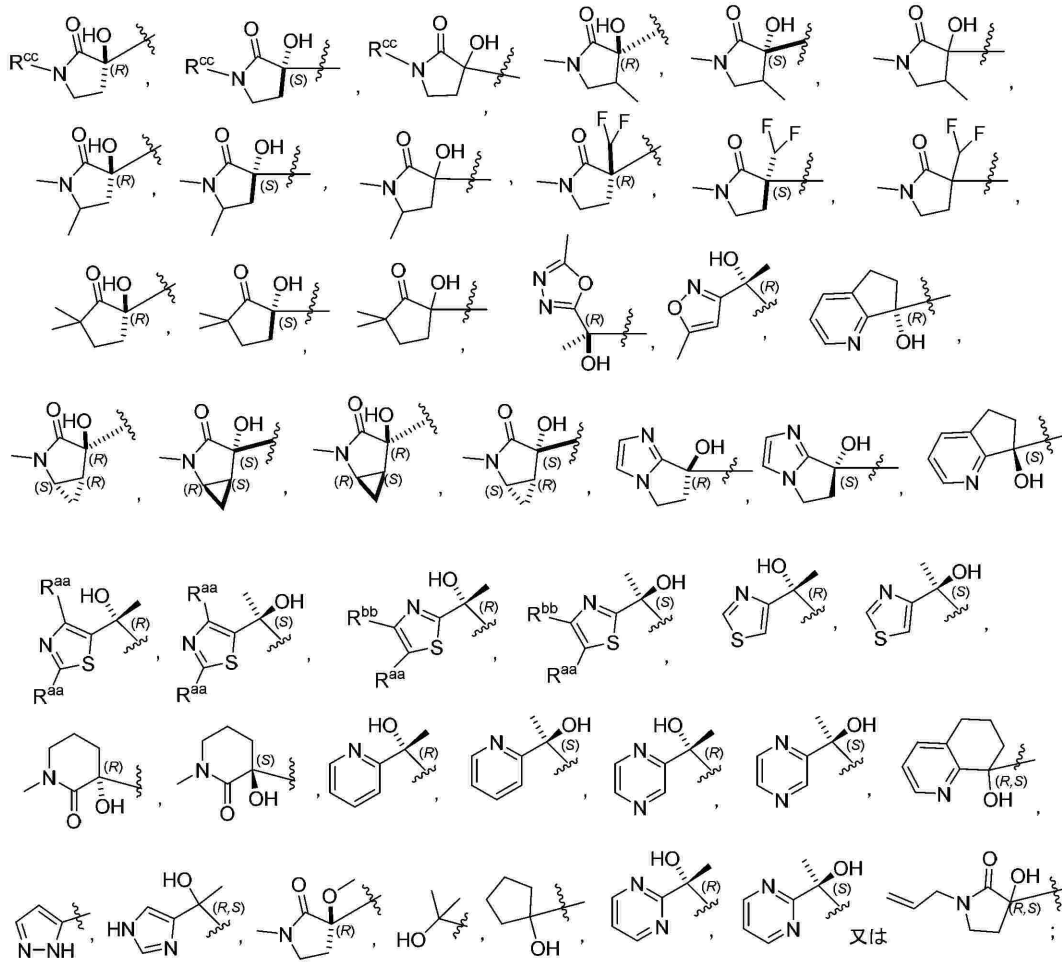
20

30

40

50

【化 5 0】



10

であり、
部分

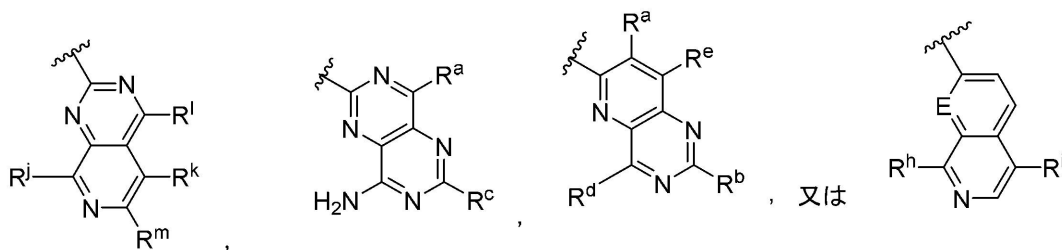
【化 5 1】



30

は、

【化 5 2】



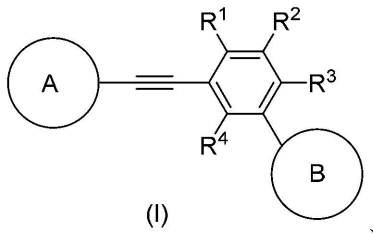
40

である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

【化 5 3】



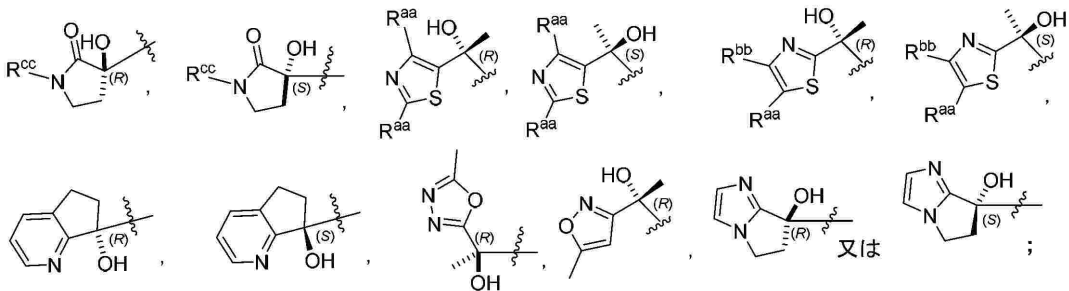
式中、
部分

【化 5 4】



は、

【化 5 5】



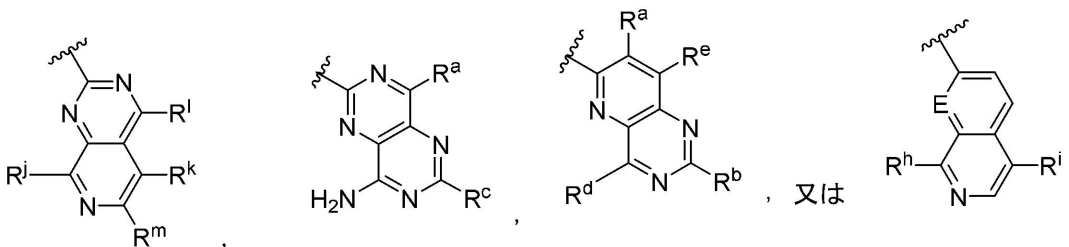
であり、
部分

【化 5 6】



は、

【化 5 7】



である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

10

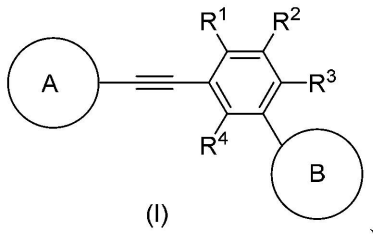
20

30

40

50

【化 5 8】



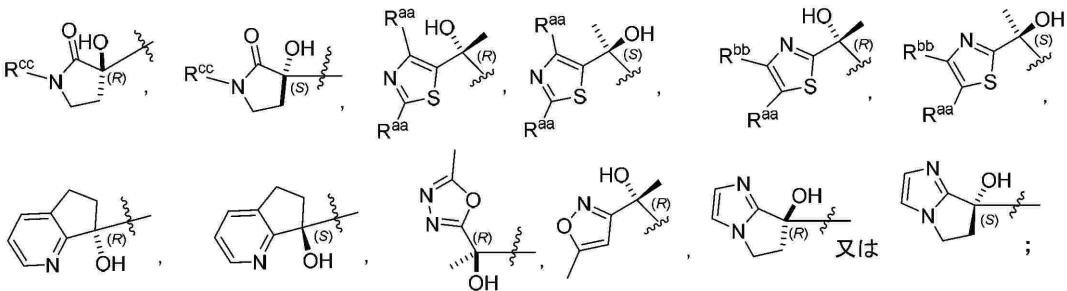
式中、
部分

【化 5 9】



は、

【化 6 0】



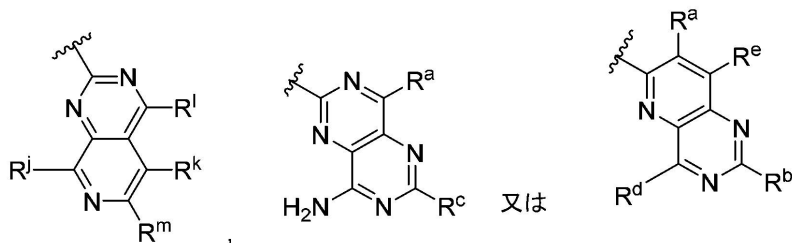
であり、
部分

【化 6 1】



は、

【化 6 2】



である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

10

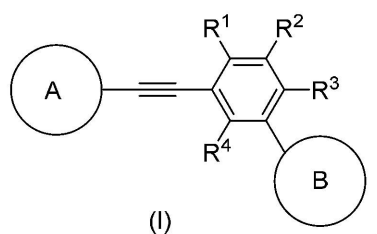
20

30

40

50

【化 6 3】



式中、

R¹はHであり、

R²はHであり、

R³はHであり、

R⁴はHであり、

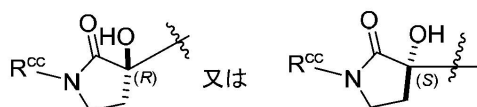
部分

【化 6 4】



は、

【化 6 5】



であり、

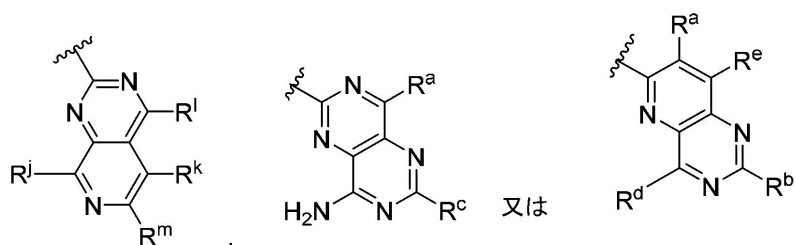
部分

【化 6 6】



は、

【化 6 7】

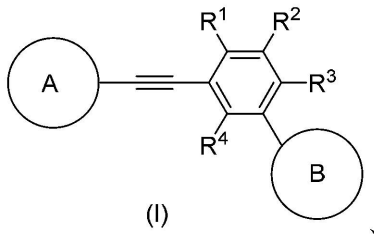


である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 8]

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

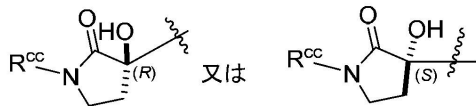
【化 6 8】

式中、R¹はHであり、R²はHであり、R³は、H又はC₁－C₅アルキルであり、R⁴はHであり、部分

【化 6 9】

は、

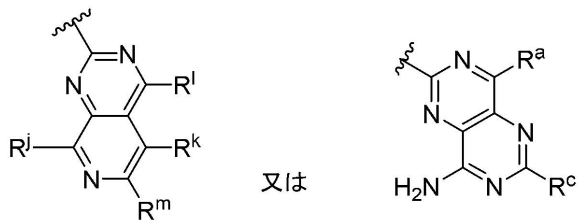
【化 7 0】

であり、部分

【化 7 1】

は、

【化 7 2】

である、化合物又はその薬学的に許容される塩。〔請求項 9〕請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって

10

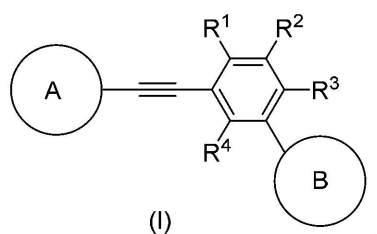
20

30

40

50

【化 7 3】



式中、

R¹はHであり、

R²はHであり、

R³は、H又はC₁ - C₅アルキルであり、

R⁴はHであり、

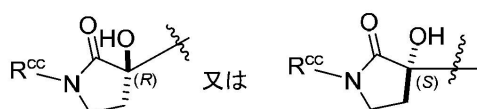
部分

【化 7 4】



は、

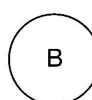
【化 7 5】



であり、

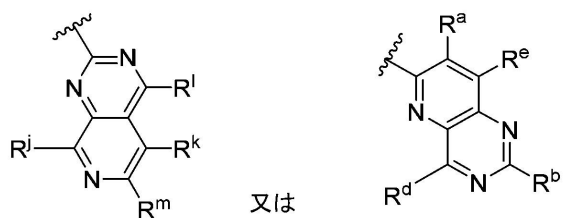
部分

【化 7 6】



は、

【化 7 7】



である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 10]

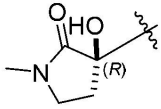
請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、部分

【化 7 8】



は

【化 7 9】



である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、部分

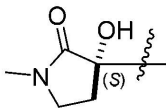
【化 8 0】



10

は

【化 8 1】



である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、部分

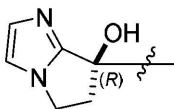
【化 8 2】



20

は

【化 8 3】



である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、部分

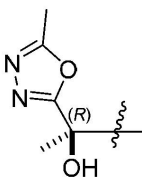
【化 8 4】



30

は

【化 8 5】



である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

50

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、部分

【化 8 6】



は

【化 8 7】



10

である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

式中、部分

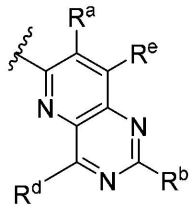
【化 8 8】



20

は

【化 8 9】



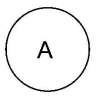
30

である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、部分

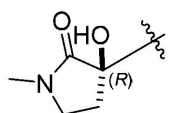
【化 9 0】



40

は

【化 9 1】



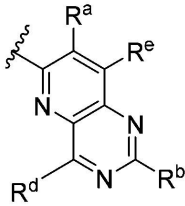
であり、部分

50

【化 9 2】

は

【化 9 3】



10

である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、部分

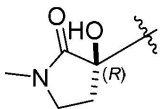
【化 9 4】



20

は

【化 9 5】

であり、部分

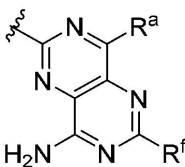
【化 9 6】



30

は

【化 9 7】



40

である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル)
フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル)
フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル)
- 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 -

50

オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - イル) - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノプテリジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 2 (1H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - エトキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジ

10

20

30

40

50

ン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-(3-(4-(メチルアミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)ピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-8-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン、

10

(S)-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチニル]フェニル]-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン、

(R)-4-[3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]-2-チアゾール-2-イル-ブト-3-イン-2-オール、

1-[2-[3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]シクロペンタノール、

(R)-4-[3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブタ-3-イン-2-オール、

4-[3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]-2-メチル-ブタ-3-イン-2-オール、

20

(R)-3-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)フェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-4-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-5-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

30

(R)-3-(5-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-6-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

40

(R)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5, 6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オール、

(S)-7-[2-[3-(8-アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]エチニル]-5, 6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オール、

(R)-2-[3-[2-(7-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロシクロペンタ[[b]ピリジン-7-イル)エチニル]フェニル]-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン、

(R)-4-(3-(8-アミノ-4-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-(3-(8-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 4-d]

50

ピリミジン-2-イル) フェニル) -2- (チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) -4- (3- (8-アミノ-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -2- (チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) -4- (3- (8-アミノ-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -2- (チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) -7- [2- [3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -5-メチル-フェニル] エチニル] -5, 6-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) -3- ((3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メトキシフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-イソブチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -8-アミノ-2- (3- ((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4 (3H) -オン、

(R) -3- ((3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (8-アミノ-4-モルホリノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (8-アミノ-4- (ジメチルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- (4-アミノ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -7- ((3- (8-アミノ-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) -7- ((3- (8-アミノ-4- (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) -7- ((3- (8-アミノ-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) -7- ((3- (8-アミノ-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(S) -7- [2- [3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R) -3- [2- [3- (8-アミノ-5-メチル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

(S) -3- [2- [3- (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

(R) - 4 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 -
チアゾール - 2 - イル - ブト - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 -
メチルフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル
] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル
] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル)
フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロ
リジン - 2 - オン、

10

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル)
フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロ
リジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 -
メチルフェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ
- 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 -
メチルフェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン
- 7 - オール、

20

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジ
ン - 2 - イル) - 5 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピ
ロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル
] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン -
2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 -
(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブト - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 -
(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブト - 3 - イン - 2 - オール、

30

(R) - 7 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル
] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル
] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 -
メチルフェニル) - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 -
オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 -
イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d₃) ピロリジン - 2 -
オン、

40

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 -
イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [1, 2 - a] イミダ
ゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (メチルアミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 -
オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジ
ン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダ
ゾール - 7 - オール、

50

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブト - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブト - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブト - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 4 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - ブロモピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノフタラジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - イソプロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 8 - アミノ - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - ヨードピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - クロロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブト - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブト - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブト - 3 - イン - 2 - オール、

2 - (3 - ((1H - ピラゾール - 5 - イル) エチニル) フェニル) - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル

10

20

30

40

50

ル) - 2 - (チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、
 (R) - 3 - ((3 - (4-アミノピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェ
 ニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-8-メチルキナゾリン-6-イル) フェニル) エ
 チニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (4-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)
 フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (8-アミノ-5-ブromo-1, 7-ナフチリジン-2-イ
 ル) フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (4-アミノ-8-フルオロ-キナゾリン-6-イル) フェ
 ニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-8-メトキシキナゾリン-6-イル) フェニル)
 エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-8- (トリフルオロメチル) キナゾリン-6-イ
 ル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4-アミノチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) フェ
 ニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-8-クロロキナゾリン-6-イル) フェニル) エ
 チニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 8-アミノ-2- [3 - [2 - (3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ
 ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] - 1, 7-ナフチリジン-5-カルボニト
 リル、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (5-アミノ-2, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル
] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (8-アミノ-5-メチル-1, 7-ナフチリジン-2-イ
 ル) フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - ((3 - (8-アミノ-5-フェニルピリド [3, 4-d] ピリミジン-
 2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - [8-アミノ-5- (1-メチルピラゾール-4-イル) ピ
 リド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1
 -メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - [8-アミノ-5- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチル
 プロピル) ピラゾール-4-イル] ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェ
 ニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - [8-アミノ-5- (1H-ピラゾール-4-イル) ピリド
 [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メ
 チル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - [8-アミノ-5- (3, 5-ジメチル-1-1H-ピラゾ
 ール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル] -
 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - 4-アミノ-6- (3 - ((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリ
 ジン-3-イル) エチニル) フェニル) キナゾリン-8-カルボニトリル、
 (R) - 3 - [2 - [3 - [8-アミノ-5- (5-メチル-1H-ピラゾール-4-
 イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル] - 3-ヒド
 ロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、
 (R) - フェニル 8-アミノ-2- [3 - [2 - (3-ヒドロキシ-1-メチル-2-
 オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] ピリド [3, 4-d] ピリミジ
 ン-5-カルボキシレート、
 (R) - 3 - ((3 - (8-アミノ-5-エチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2
 -イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - イソブチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 2 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 2 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチル - シクロペンタノン、
(S) - 2 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 2 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチル - シクロペンタノン、
(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [1 - (2 - アミノエチル) ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ジメチルアミノメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - メチル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4, 5 - ジメチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 4 - [4 - [8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - イル] ピラゾール - 1 - イル] ブタンニトリル、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノオキサゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 8 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、
(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1 - ピペリジルメチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 7 - [2 - [3 - (4 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、
(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - プテリジン 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 -

10

20

30

40

50

オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - ネオペンチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((5 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 7 - ((3 - (8 - アミノピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 , 6 - ジメチルピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

ラセミ - 8 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル - 6 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] インダゾール - 1 - カルボキシレート、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (フルオロメチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ジメチルアミノメチル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - シクロプロピルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 , 7 - ジメチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (7 - アミノ - 5 - メチル - チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 7 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

1 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] シクロペンタノール、

50

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) -
4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 -
イン - 2 - オール、
(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 -
イン - 2 - オール、
(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) -
4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
1 - アリル - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン -
6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、
ラセミ - 1 - アリル - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、
(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 -
d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン、
(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
ラセミ - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル) - 2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
(R) - 3 - ((3 - (2, 4 - ジアミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル
) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェ
ニル) エチニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェ
ニル) エチニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (メトキシメチル) ピリド [3, 2 - d] ピ
リミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン -
2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェ
ニル) エチニル) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (フルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピ
リミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d₃) ピ
ロリジン - 2 - オン、

10

20

30

40

50

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 4 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - エチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - ヒドロキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 4 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

10

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

20

(R) - 6 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

30

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

((R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - c] アゼピン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (ペリジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (エチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ((3 - (4 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

50

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ((3 - (4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) イソキノリン - 7 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (シクロブチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アセトアミド、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 2 - ((6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) アセトニトリル、

30

(R) - 3 - ((3 - (4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 1 - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3 - クロロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (3 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 1 - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N - メチルアゼチジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジ

50

ン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン-1-イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (5 - ブロモ-8-メチル-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 , 8 - ジメチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) - 8-メチル-1, 7-ナフチリジン-5-カルボニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (5 , 8 - ジメチル-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8-ブロモピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8-ブロモピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ-1-メチル-3 - ((3 - (4 - フェニルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) - 2-メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-4-イル) アセトアミド、

(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-4-イル-2-d) アセトアミド、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル) - 4-メチルフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(3 R , 5 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3 R , 5 S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3 S , 5 S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3 S , 5 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3 R , 5 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-2-メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3 S , 5 S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-2-メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン

10

20

30

40

50

ー2-オン、

(3S、5R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3R、5S) - 3 - ((3 - (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(R) - N - (6 - (3 - ((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-2-d) メタンシルホンアミド、

(R) - 3 - ((3 - (4-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3-ヒドロキシ-3 - ((3 - (4-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 1-メチルピロリジン-2-オン、

(1R、4R、5S) - 4 - ((3 - (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(1S、4S、5R) - 4 - ((3 - (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(1S、4S、5R) - 4 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(1R、4R、5S) - 4 - ((3 - (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-8-シクロペンチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3-ヒドロキシ-1-メチル-3 - ((3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(R) - 6 - (3 - ((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3-ヒドロキシ-1-メチル-3 - ((3 - (8-メチル-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(1R、4R、5S) - 4 - ((3 - (4-アミノ-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-8 - (アミノメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-8-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4-アミノ-8 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 , 8 - ジメチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (メチル - d₃) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - フルオロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (ジフルオロメチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (ジフルオロメチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(3 R , 4 S^{*}) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

20

(3 R , 4 R^{*}) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(3 S , 4 S^{*}) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(3 S , 4 R^{*}) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (ジメチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (メチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (イソプロピルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (シクロプロピルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (ジフルオロメトキシ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 4 - メチル - ピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

50

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロプロピルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - ピラゾール - 1 - イル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (シクロプロポキシ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - [1 - (ジフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] オキシ - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (2 , 2 - ジフルオロ - 5 - アザスピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - エチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロブチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - フェニルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (チオフェン - 2 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (フラン - 2 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

30

(3 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (アゼチジン - 2 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ビニルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - [3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(1 R , 4 R , 5 S) - 4 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - オン、

(3 R , 5 R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 -

50

イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、及び

それらの薬学的に許容される塩から選択される、化合物。

[請求項 19]

前記化合物が、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノプテリジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

40

(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 2 (1 H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジ

50

ン-5-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-エトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-(ジメチルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-(アゼチジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-(メチルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル-2-d)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] -7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン、

(S)-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] -7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン、

(R)-4-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル) フェニル] -2-チアゾール-2-イル-ブト-3-イン-2-オール、

1-[2-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] シクロペンタノール、

(R)-4-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル) フェニル] -2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

4-[3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル) フェニル] -2-メチル-ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(8-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(8-アミノ-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((5-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(8-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(8-アミノ-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2

10

20

30

40

50

-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル)
 フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、
 (S) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル)
 フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、
 (R) - 2 - [3 - [2 - (7 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [[b]
 ピリジン - 7 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン -
 8 - オン、
 (R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 -
 イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d]
 ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2
 - オール、
 (R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 -
 イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 -
 イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル)
 - 5 - メチル - フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン -
 7 - オール、
 (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4
 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4
 - イソブチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 8 - アミノ - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリ
 ジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 (3 H) -
 オン、
 (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4
 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリ
 ジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - モルホリノピリド [3, 4 - d] ピリミジン
 - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 4 - d] ピ
 リミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン -
 2 - オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2
 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2
 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン
 - 7 - オール、
 (R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4 - d
] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペン
 タ [b] ピリジン - 7 - オール、
 (R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2
 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン
 - 7 - オール、
 (R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2
 - イル) フェニル) エチニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン
 - 7 - オール、
 (S) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル)

10

20

30

40

50

フェニル] エチニル] - 5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8-アミノ-5-メチル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) - 4-メチル-フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

10

(R) - 4 - [3 - (1-アミノ-7-イソキノリル) - 4-メチル-フェニル] - 2-チアゾール-2-イル-ブト-3-イン-2-オール、

(R) - 4 - (3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) - 4-メチルフェニル) - 2- (チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1-アミノ-7-イソキノリル) - 4-メチル-フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (1-アミノ-7-イソキノリル) - 4-メチル-フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1- (トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

20

(R) - 3 - [2 - [3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-2-オン、

(R) - 4 - (3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) - 4-メチルフェニル) - 2- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) - 7 - ((3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) - 4-メチルフェニル) エチニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

30

(R) - 3 - [2 - [3 - (8-アミノ-5-メチル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) - 5-メチル-フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1-アミノ-7-イソキノリル) - 4-メチル-フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-2-オン、

(R) - 4 - [3 - (1-アミノ-7-イソキノリル) - 4-メチル-フェニル] - 2- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ブト-3-イン-2-オール、

40

(R) - 4 - [3 - (1-アミノ-7-イソキノリル) - 4-メチル-フェニル] - 2- (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブト-3-イン-2-オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (1-アミノ-7-イソキノリル) - 4-メチル-フェニル] エチニル] - 5, 6-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (1-アミノ-7-イソキノリル) - 4-メチル-フェニル] エチニル] - 5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R) - 4 - (3 - (8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) - 4-メチルフェニル) - 2- (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R) - 3 - ((3 - (8-アミノ-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2

50

－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－(メチル－d₃) ピロリジン－2－オン、

(R)－7－((3－(8－アミノ－4－メチルピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル) エチニル) －6, 7－ジヒドロ－5H－ピロロ [1, 2－a] イミダゾール－7－オール、

(R)－3－((3－(8－アミノ－4－(メチルアミノ) ピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－7－[2－[3－(8－アミノ－5－メチル－ピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル] エチニル] －5, 6－ジヒドロピロロ [1, 2－a] イミダゾール－7－オール、

(R)－3－[2－[3－(8－アミノ－5－メチル－ピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル] エチニル] －3－ヒドロキシ－1－(トリジュウテリオメチル) ピロリジン－2－オン、

(R)－4－[3－(8－アミノ－1, 7－ナフチリジン－2－イル) フェニル] －2－(5－メチル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル) ブト－3－イン－2－オール、

(R)－4－[3－(8－アミノ－1, 7－ナフチリジン－2－イル) フェニル] －2－(5－メチルイソオキサゾール－3－イル) ブト－3－イン－2－オール、

(R)－4－[3－(8－アミノ－1, 7－ナフチリジン－2－イル) フェニル] －2－チアゾール－2－イル－ブト－3－イン－2－オール、

(R)－7－[2－[3－(8－アミノ－1, 7－ナフチリジン－2－イル) フェニル] エチニル] －5, 6－ジヒドロピロロ [1, 2－a] イミダゾール－7－オール、

(R)－3－[2－[3－(8－アミノ－4－メチル－ピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル] エチニル] －3－ヒドロキシ－1－(2, 2, 2－トリフルオロエチル) ピロリジン－2－オン、

(R)－4－(3－(4－アミノピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) －2－(チアゾール－2－イル) ブタ－3－イン－2－オール、

(R)－3－((3－(8－アミノ－5－ブロモピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－4－(3－(4－アミノピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) －2－(5－メチルイソオキサゾール－3－イル) ブタ－3－イン－2－オール、

(R)－3－[2－[3－(4－アミノフタラジン－6－イル) フェニル] エチニル] －3－ヒドロキシ－1－メチル－ピロリジン－2－オン、

(R)－4－(3－(4－アミノピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) －2－(5－メチル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル) ブタ－3－イン－2－オール、

(R)－3－((3－(8－アミノ－4－イソプロピルピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－3－[2－[3－[8－アミノ－5－(トリフルオロメチル) ピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル] フェニル] エチニル] －3－ヒドロキシ－1－メチル－ピロリジン－2－オン、

(R)－8－アミノ－2－(3－((3－ヒドロキシ－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4－d] ピリミジン－5－カルボニトリル、

(R)－3－((3－(7－アミノチアゾロ [5, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－3－((3－(8－アミノ－5－ヨードピリド [3, 4－d] ピリミジン－2－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - クロロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 -
イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチ
ルイソオキサゾール - 3 - イル) ブト - 3 - イン - 2 - オール、
(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール
- 2 - イル - ブト - 3 - イン - 2 - オール、
(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチ
ル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブト - 3 - イン - 2 - オール、
2 - (3 - ((1H - ピラゾール - 5 - イル) エチニル) フェニル) - 4 - メチルピリ
ド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン、
(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニ
ル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェ
ニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エ
チニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル)
フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - プロモ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イ
ル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - フルオロ - キナゾリン - 6 - イル) フェ
ニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) フェニル)
エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 6 - イ
ル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノチアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) フェ
ニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - クロロキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エ
チニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ -
ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - カルボニト
リル、
(R) - 3 - [2 - [3 - (5 - アミノ - 2, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル
] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イ
ル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - フェニルピリド [3, 4 - d] ピリミジン -
2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) ピ
リド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1
- メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル -
プロピル) ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニ
ル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド
[3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メ
チル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (3, 5 - ジメチル - 1 - 1H - ピラゾ
ール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] -

10

20

30

40

50

3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-4-アミノ-6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)エチル)フェニル)キナゾリン-8-カルボニトリル、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-フェニル 8-アミノ-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)エチル]フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-5-カルボキシレート、

(R)-3-(3-(8-アミノ-5-エチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノ-5-イソブチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-2-[2-[3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチル]-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-シクロペンタノン、

(S)-2-[2-[3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチル]-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-シクロペンタノン、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[1-(2-アミノエチル)ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(ジメチルアミノメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]エチル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-4-(3-(8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-(3-(8-アミノ-4,5-ジメチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-メトキシフェニル)エチル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-4-[4-[8-アミノ-2-[3-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)エチル]フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-5-イル]ピラゾール-1-イル]ブタンニトリル、

(R)-3-(3-(4-アミノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(7-アミノオキサゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-8-イル)フェニル)エチル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-7-(3-(8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-(1-ピペリジルメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]エチル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-

10

20

30

40

50

ピロリジン-2-オン、

(R)-7-[2-[3-(4-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル]-5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R)-3-[2-[3-[8-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-2-メチル-プテリジン 6-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d)-4-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(8-アミノ-5-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((5-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-5-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-7-((3-(8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R)-3-((3-(8-アミノ-4, 6-ジメチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-((3-(4-アミノ-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6(5H)-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d)-4-メトキシフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-4-メトキシフェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール

10

20

30

40

50

ル、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

ラセミ - 8 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

10

(R) - 3 - (3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン - 2 - イル - 6 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] インダゾール - 1 - カルボキシレート、

(R) - 3 - (3 - (4 - アミノ - 2 - (フルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ジメチルアミノメチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - (3 - (4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1H - インダゾール - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - (3 - (4 - アミノ - 2 - シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - (3 - (4 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - (3 - (8 - アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - (3 - (4 - アミノ - 2, 7 - ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

40

(R) - 3 - (3 - (4 - アミノ - 2H - ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

50

(R) - 3 - [2 - [3 - (7 - アミノ - 5 - メチル - チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

1 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] シクロペンタノール、

10

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

30

1 - アリル - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、

ラセミ - 1 - アリル - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 2 - オン、

40

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

ラセミ - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (2 , 4 - ジアミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェ

50

ニル) エチニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (メトキシメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (フルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d₃) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 4 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - エチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - ヒドロキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 4 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 6 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7H - イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

((R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 6H - プリミド [5, 4 - c] アゼピン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル)
ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オ
ン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3 , 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 ,
2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピ
ロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (エチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 -
イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ((3 - (4 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)
ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 1 - メチルピロ
リジン - 2 - オン、

10

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (オキセタン - 3 - イルア
ミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン -
2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ((3 - (4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)
ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 1 - メチルピロリ
ジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジ
ン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オ
ン、

20

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3
2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル
ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 2 -
イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) イソキノリン - 7 - イル) フェ
ニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル) フェニル
エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (シクロブチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン
- 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
- イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 -
メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン -
3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アセトア
ミド、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 -
d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリ
ジン - 2 - オン、

40

(R) - 2 - ((6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン
- 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ
アセトニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) ピリド [3 , 2
- d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロ
リジン - 2 - オン、

(R) - 1 - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン -
3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アゼチジ
ン - 3 - カルボニトリル、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) フェニ

50

ル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - (3 - クロロアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d]
ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジ
ン - 2 - オン、
(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (3 - (メチルスルホニル
) アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチ
ニル) ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 1 - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン -
3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N - メ
チルアゼチジン - 3 - カルボキサミド、
(R) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジ
ン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オ
ン、
(S) - 3 - ((3 - (8 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジ
ン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オ
ン、
(R) - 3 - ((3 - (5 - ブロモ - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル)
フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4, 8 - ジメチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル
) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イ
ル) エチニル) フェニル) - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - カルボニトリル、
(R) - 3 - ((3 - (5, 8 - ジメチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニ
ル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ブロモピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6
- イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ブロモピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6
- イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)
ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ -
1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)
ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ -
1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - フェニルピリド [3, 2 -
d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、
(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン -
3 - イル) エチニル) フェニル) - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イ
ル) アセトアミド、
(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン -
3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル - 2 - d)
アセトアミド、
(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4
- メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(3 R, 5 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イ
ル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2
- オン、
(3 R, 5 S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イ
ル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2
- オン、

10

20

30

40

50

(3 S、5 S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(3 S、5 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(3 R、5 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(3 S、5 S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

10

(3 S、5 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(3 R、5 S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - N - (6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル - 2 - d) メタンスルホンアミド、

20

(R) - 3 - ((3 - (4 - シクロプロピルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ((3 - (4 - イソプロピルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(1 R、4 R、5 S) - 4 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - オン、

30

(1 S、4 S、5 R) - 4 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - オン、

(1 S、4 S、5 R) - 4 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - オン、

(1 R、4 R、5 S) - 4 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - オン、

40

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロペンチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(1 R、4 R、5 S) - 4 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3, 2 - d]

50

ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザ
 ビシクロ [3, 1, 0] ヘキサン-3-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8- (アミノメチル) ピリド [3, 2-d] ピリ
 ミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリ
 ジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジ
 ン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン
 -2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8- (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d
] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジ
 ン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-2, 8-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジ
 ン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オ
 ン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8- (メチル-d₃) ピリド [3, 2-d] ピリ
 ミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2
 -オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8- (ピペリジン-4-イル) ピリド [3, 2-
 d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチ
 ルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-2-フルオロピリド [3, 2-d] ピリミジン-
 6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8- (ジフルオロメチル) ピリド [3, 2-d]
 ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジ
 ン-2-オン、

(S) -3- ((3- (4-アミノ-8- (ジフルオロメチル) ピリド [3, 2-d]
 ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジ
 ン-2-オン、

(3R, 4S*) -3- ((3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリ
 ミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジ
 ン-2-オン、

(3R, 4R*) -3- ((3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリ
 ミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジ
 ン-2-オン、

(3S, 4S*) -3- ((3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリ
 ミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジ
 ン-2-オン、

(3S, 4R*) -3- ((3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリ
 ミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジ
 ン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- [4-アミノ-8- (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d
] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリ
 ジン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- [4-アミノ-8- (メチルアミノ) ピリド [3, 2-d]
 ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジ
 ン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- [4-アミノ-8- (イソプロピルアミノ) ピリド [3, 2-
 d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピ
 ロリジン-2-オン、

(R) -3- [2- [3- [4-アミノ-8- (シクロプロピルアミノ) ピリド [3,

10

20

30

40

50

2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-
ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(ジフルオロメトキシ)ピリド[3, 2-
-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピ
ロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-
イル)ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロ
キシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-4-メチル-ピリミド[5, 4-d] ピリミ
ジン-2-イル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-
ピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-シクロプロピルピリド[3, 2-d] ピリミ
ジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-
オン、

(R)-3-[2-[3-(4-アミノ-8-ピラゾール-1-イル-ピリド[3, 2-
-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピ
ロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(シクロプロポキシ)ピリド[3, 2-
d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロ
リジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール
-4-イル] オキシ-ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル
] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ
)ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ
-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-(2, 2-ジフルオロ-5-アザスピロ
[2. 3] ヘキサ-5-イル)ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル
] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-エチルピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-
-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-
オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-シクロブチルピリド[3, 2-d] ピリミジ
ン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オ
ン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-フェニルピリド[3, 2-d] ピリミジン-
6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-(チオフエン-2-イル)ピリド[3, 2-
d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリ
ジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-(フラン-2-イル)ピリド[3, 2-d]
ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン
-2-オン、

(3R)-3-((3-(4-アミノ-8-(アゼチジン-2-イル)ピリド[3, 2-
-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メ
チルピロリジン-2-オン、

(R)-3-((3-(4-アミノ-8-ビニルピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-
-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-[4-アミノ-8-[3-(トリフルオロメチル)アゼチジ
ン-1-イル]ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3

10

20

30

40

50

ーヒドロキシー１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(R)－３－〔２－〔３－〔４－アミノ－８－（アゼチジン－１－イル）ピリド〔３，
２－d〕ピリミジン－６－イル〕フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－
ピロリジン－２－オン、及び

それらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項１８に記載の化合物。

〔請求項２０〕

前記化合物が、

(R)－３－〔２－〔３－（８－アミノピリド〔３，４－d〕ピリミジン－２－イル）
フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(S)－３－〔２－〔３－（８－アミノピリド〔３，４－d〕ピリミジン－２－イル）
フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(R)－３－〔２－〔３－（４－アミノピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）
－４－メチル－フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－
オン、

(R)－３－（（３－（８－アミノ－４－メチルピリミド〔５，４－d〕ピリミジン－
２－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(S)－３－（（３－（８－アミノ－４－メチルピリミド〔５，４－d〕ピリミジン－
２－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（４－アミノ－２－メチルピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６
－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(S)－３－（（３－（４－アミノ－２－メチルピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６
－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（４－アミノピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル－２－
d）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(S)－３－（（３－（４－アミノピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル－２－
d）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（７－アミノチアゾロ〔５，４－d〕ピリミジン－２－イル）－
４－メチルフェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(S)－３－（（３－（７－アミノチアゾロ〔５，４－d〕ピリミジン－２－イル）－
４－メチルフェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（４－アミノピリド〔３，２－d〕ピリミジン－６－イル）フェ
ニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－〔２－〔３－（４－アミノピリミド〔５，４－d〕ピリミジン－６－イル
）フェニル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（８－アミノ－６－メチルピリミド〔５，４－d〕ピリミジン－
２－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オン、

(R)－３－〔２－〔３－（４－アミノプテリジン－６－イル）フェニル〕エチニル〕
－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(R)－３－〔２－〔３－（４－アミノキナゾリン－６－イル）フェニル〕エチニル〕
－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(R)－７－〔２－〔３－（８－アミノピリド〔３，４－d〕ピリミジン－２－イル）
フェニル〕エチニル〕－５，６－ジヒドロピロロ〔１，２－a〕イミダゾール－７－オー
ル、

(R)－４－〔３－（８－アミノピリド〔３，４－d〕ピリミジン－２－イル）フェニ
ル〕－２－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ブタ－３－イン－
２－オール、

(R)－３－〔２－〔３－（８－アミノ－１，７－ナフチリジン－２－イル）フェニ
ル〕エチニル〕－３－ヒドロキシ－１－メチル－ピロリジン－２－オン、

(R)－３－（（３－（８－アミノ－３，４－ジヒドロ－２，７－ナフチリジン－２（
１H）－イル）フェニル）エチニル）－３－ヒドロキシ－１－メチルピロリジン－２－オ

10

20

30

40

50

ン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - メチルピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - エトキシピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、及び

それらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

[請求項 21]

前記化合物が、

(3 R, 5 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリミド [5, 4 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - エチルピリド [3, 4 - d]) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d]) ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - エチルピリド [3, 4 - d]) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - エチルピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d]) ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d]) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

20

30

40

50

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ-5-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8-シクロペンチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノキナゾリン-6-イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) - 4-メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H) -イル) - 4-メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8 - (メチル-d₃) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び

それらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

〔請求項 22〕

前記化合物が、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ-8 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ-4-メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ-5-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-8 - (メチル-d₃) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、及び

それらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 21 に記載の化合物。

〔請求項 23〕

前記化合物が、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ-8 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6

10

20

30

40

50

－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、
(S)－3－((3－(8－アミノ－4－メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン－
2－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、
(S)－3－((3－(4－アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル－2－
d) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、
(R)－3－((3－(8－アミノ－5－クロロピリド[3, 4-d]ピリミジン－2－
イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、
及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項21に記載の化合物。

[請求項24]

前記化合物が、

(R)－3－((3－(4－アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル－2－
d) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、及び
その薬学的に許容される塩から選択される、請求項21に記載の化合物。

[請求項25]

前記化合物が、

(R)－3－[2－[3－[4－アミノ－8－(メチルアミノ)ピリド[3, 2-d]
ピリミジン－6－イル] フェニル] エチニル] －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジ
ン－2－オン、及び
その薬学的に許容される塩から選択される、請求項21に記載の化合物。

[請求項26]

前記化合物が、

(R)－3－((3－(4－アミノ－2－メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－
イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、及び
その薬学的に許容される塩から選択される、請求項21に記載の化合物。

[請求項27]

前記化合物が、

(S)－3－((3－(8－アミノ－4－メチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン－
2－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、
及び

その薬学的に許容される塩から選択される、請求項21に記載の化合物。

[請求項28]

前記化合物が、

(S)－3－((3－(4－アミノピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル－2－
d) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、及び
その薬学的に許容される塩から選択される、請求項21に記載の化合物。

[請求項29]

前記化合物が、

(R)－3－((3－(8－アミノ－5－クロロピリド[3, 4-d]ピリミジン－2－
イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、及び
その薬学的に許容される塩から選択される、請求項21に記載の化合物。

[請求項30]

前記化合物が、

(R)－3－[2－[3－(8－アミノピリド[3, 4-d]ピリミジン－2－イル)
フェニル] エチニル] －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、及び
その薬学的に許容される塩から選択される、請求項21に記載の化合物。

[請求項31]

前記化合物が、

(R)－3－((3－(4－アミノ－8－(メチル-d₃)ピリド[3, 2-d]ピリ
ミジン－6－イル) フェニル) エチニル) －3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－
オン、及び

10

20

30

40

50

その薬学的に許容される塩から選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

〔請求項 3 2〕

請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を含む、医薬組成物。

〔請求項 3 3〕

請求項 1 8 に記載の少なくとも 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を含む、医薬組成物。

〔請求項 3 4〕

請求項 2 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を含む、医薬組成物。

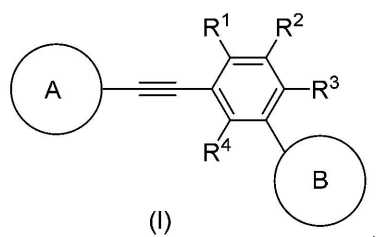
〔請求項 3 5〕

請求項 2 2 に記載の少なくとも 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を含む、医薬組成物。

〔請求項 3 6〕

N I K 活性によって媒介される疾患、障害、若しくは医学的状态に罹患しているか、又はそれと診断された対象を治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、有効量の少なくとも 1 つの式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み

【化 9 8】



式中、

R^1 は、H 又は $-CH_3$ であり、

R^2 は、H 又は $-CH_3$ であり、

R^3 は、H、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-OCH_3$ 、又は $-O-C_1-C_3$ ハロアルキルであり、

R^4 は、H、又は $-CH_3$ であり、

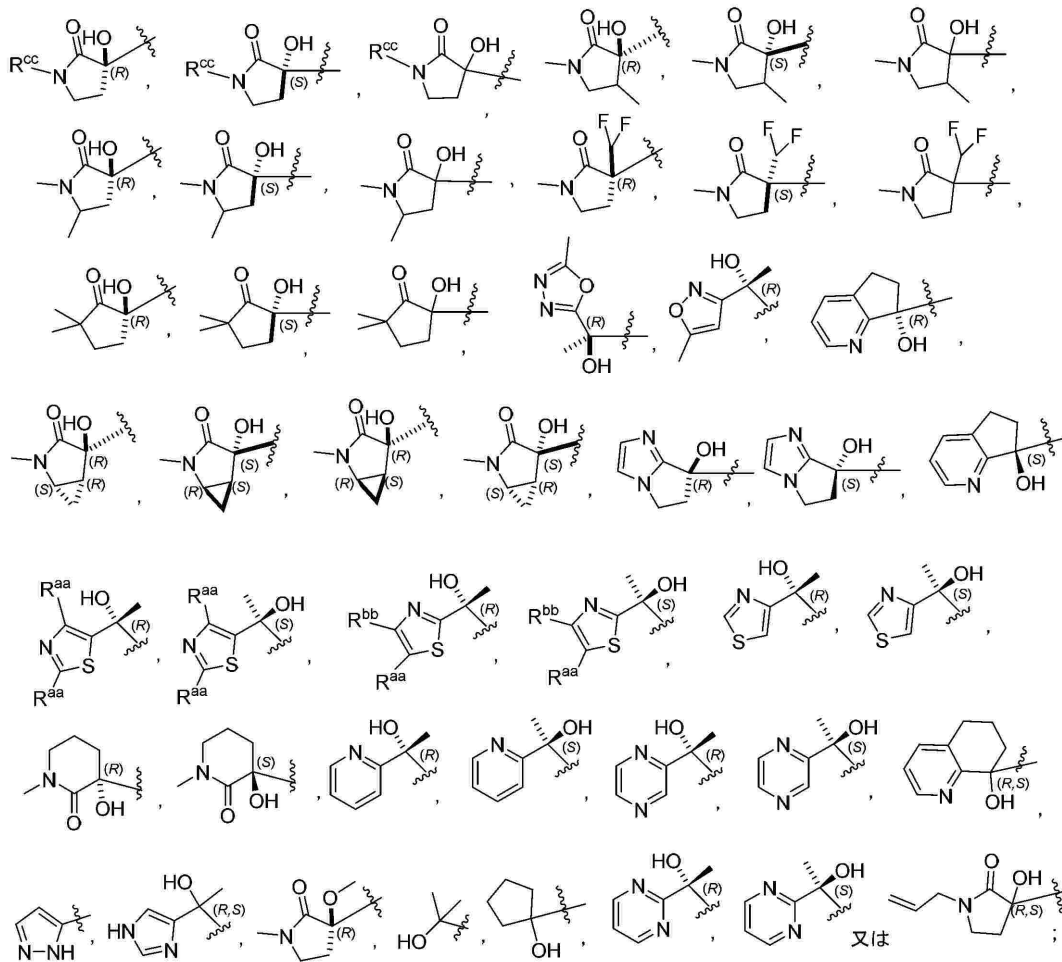
部分

【化 9 9】



は、

【化100】



10

20

であり、

R^{aa}は、H又は-CH₃であり、R^{bb}は、H、-CH₃、又は-CF₃であり、R^{cc}は、-CH₃、-CD₃、又は-CH₂CF₃であり、

部分

【化101】



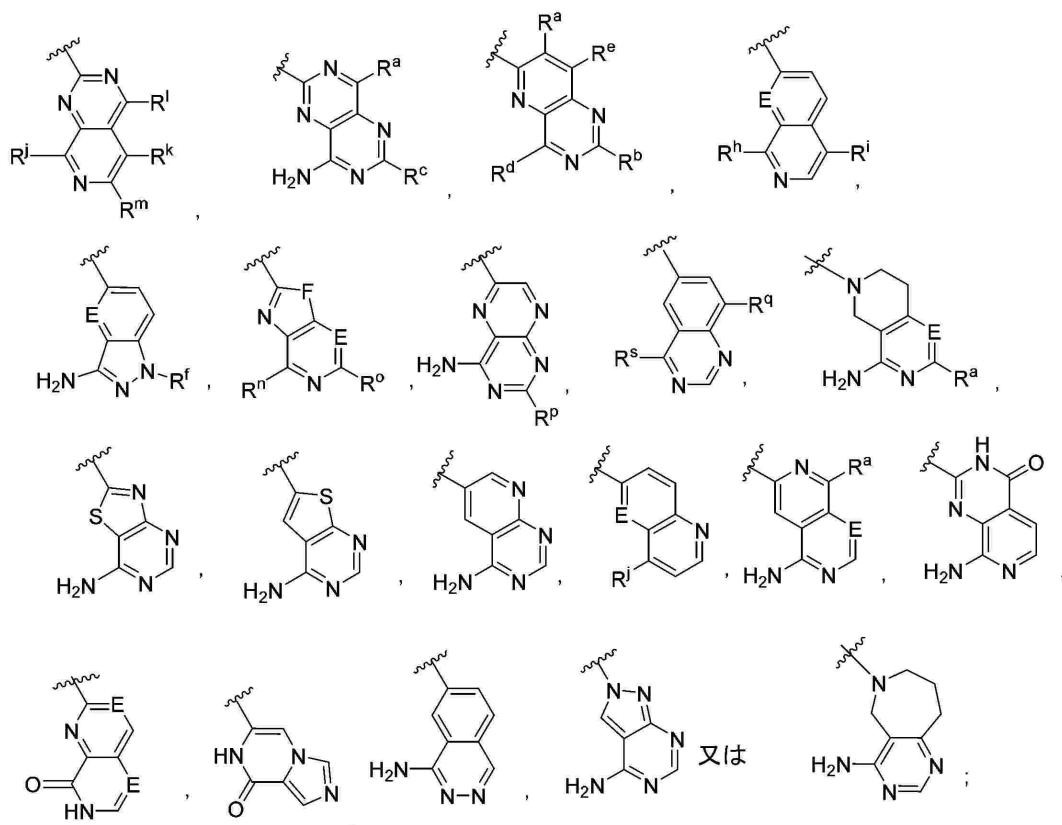
は、

30

40

50

【化102】



10

20

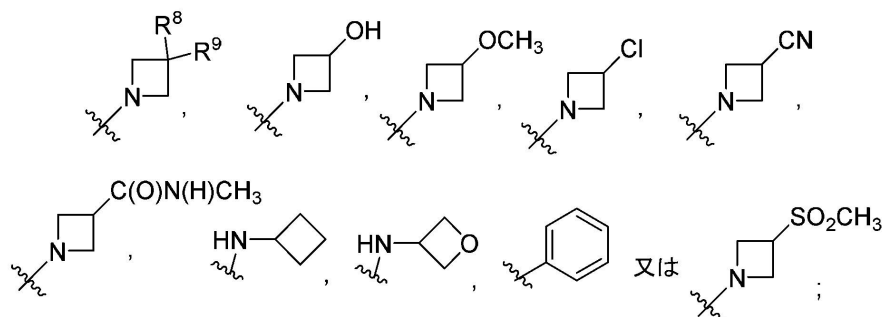
であり、

E は、N又はCHであり、F は、O、S、NH、又はNCH₃であり、R^a は、H又は-CH₃であり、R^b は、H、D、-OH、F、-C₁-C₅アルキル、-CH₂OCH₃、-C₁-C₅ハロアルキル、-NH₂、シクロプロピル、又は-CH₂OHであり、

30

R^c は、H、D、又はCH₃であり、R^d は、H、-CN、-CF₃、-C₁-C₅アルキル、-C₃-C₆シクロアルキル、-O-C₁-C₃アルキル、-N(R⁶)R⁷、

【化103】



40

であり、

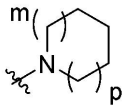
式中、

R⁶ は、H又は-C₁-C₃アルキルであり、R⁷ は、H、-C₁-C₃アルキル、-SO₂CH₃、-COCH₃、-C₁-C₄ハロアルキル、若しくは-CH₂CNであるか、又はR⁶及びR⁷は、それらが結合している窒素と一緒に、

50

部分

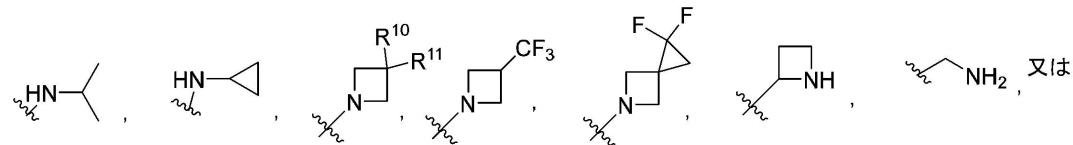
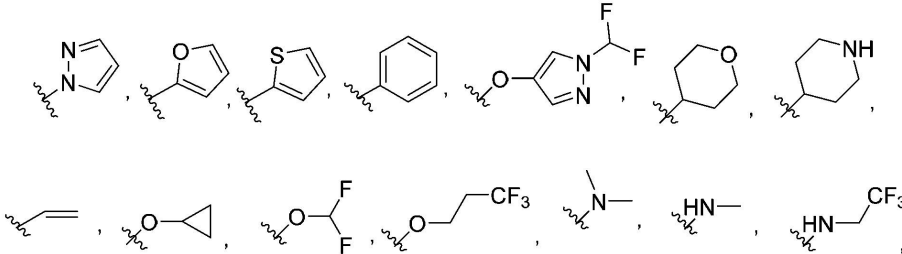
【化104】



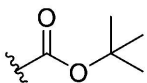
を形成し、式中、mは、0又は1であり、pは、0又は1であり、

 R^8 は、H、F、又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、 R^9 は、H、F、又は $-C_1-C_3$ アルキルであり、 R^e は、H、 $-CD_3$ 、Br、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、

【化105】

1～3つの R^g 基で置換された $-C_1-C_5$ アルキルであり、式中、 R^g は $-NH_2$ 、又はFであり、 R^{10} は、H又はFであり、 R^{11} は、H又はFであり、 R^f は、H、 $-CH_3$ 、又は

【化106】



であり、

 R^h は、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、又は

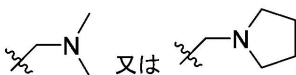
【化107】



であり、

 R^i は、H、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、Br、

【化108】



であり、

 R^j は、 $-NH_2$ 又は

10

20

30

40

50

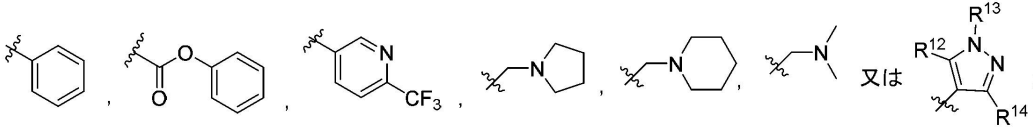
【化 1 0 9】



であり、

 R^k は、 H 、 $-CF_3$ 、 I 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、

【化 1 1 0】

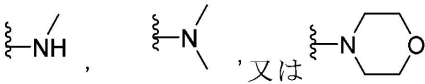


10

であり、

 R^{12} は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3CN$ 、又は
 $-(CH_2)_2NH_2$ であり、 R^{14} は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^L は、 H 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、

【化 1 1 1】



20

であり、

 R^m は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^n は、 $-NH_2$ であり、 R^o は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^p は、 H 又は $-CH_3$ であり、 R^q は、 H 、 $-CN$ 、 F 、 Cl 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、 R^s は、 $-NH_2$ 又は

30

【化 1 1 2】



であり、

但し、部分

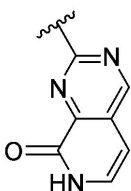
【化 1 1 3】



40

が

【化 1 1 4】

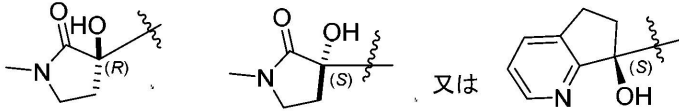


50

であり、各 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が H である場合、部分
【化 1 1 5】



は
【化 1 1 6】



10

であることを条件とする、方法。

〔請求項 3 7〕

前記疾患、障害、又は医学的状态が、癌、炎症性障害、自己免疫障害、免疫皮膚障害、及び代謝障害から選択される、請求項 3 6 に記載の方法。

〔請求項 3 8〕

前記疾患、障害、又は医学的状态が、SLE、RA、GVHD、移植片拒絶、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、掌蹠膿疱症、化膿性汗腺炎、肥満及び糖尿病から選択される、請求項 3 7 に記載の方法。

20

〔請求項 3 9〕

NIK 活性によって媒介される疾患、障害、若しくは病状に罹患しているか、又はそれと診断された対象を治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

30

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

40

(S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - イル) - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

50

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノプテリジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5, 6 - ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール - 7 - オール、
(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 2 (1H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1 - メチル - ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1H - ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - エトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ((3 - (4 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) ピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
(R) - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7H - ピリド [3, 4-d] ピリミジン - 8 - オン、
(S) - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 7H - ピリド [3, 4-d] ピリミジン - 8 - オン、
(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブト - 3 - イン - 2 - オール、
1 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] シクロペンタノール、
(R) - 4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
4 - [3 - (8 - アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - メチル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((5 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(S) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 2 - [3 - [2 - (7 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル) エチニル] フェニル] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチル - フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - イソブチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 8 - アミノ - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - モルホリノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (ジメチルアミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノ - 6 - メチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(S) - 7 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 5 , 6 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] イミダゾール - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブト - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリル) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 7 - ((3 - (8 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジ

10

20

30

40

50

ン-2-イル)-5-メチル-フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R)-3-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチル-フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-2-オン、

(R)-4-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチル-フェニル]-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ブト-3-イン-2-オール、

(R)-4-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチル-フェニル]-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブト-3-イン-2-オール、

(R)-7-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチル-フェニル] エチニル]-5, 6-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R)-7-[2-[3-(1-アミノ-7-イソキノリル)-4-メチル-フェニル] エチニル]-5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R)-4-(3-(8-アミノピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブタ-3-イン-2-オール；

(R)-3-((3-(8-アミノ-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-(メチル-d₃) ピロリジン-2-オン、

(R)-7-((3-(8-アミノ-4-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R)-3-((3-(8-アミノ-4-(メチルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-7-[2-[3-(8-アミノ-5-メチル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル]-5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-5-メチル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(トリジュウテリオメチル) ピロリジン-2-オン、

(R)-4-[3-(8-アミノ-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル]-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ブト-3-イン-2-オール、

(R)-4-[3-(8-アミノ-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル]-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブト-3-イン-2-オール、

(R)-4-[3-(8-アミノ-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル]-2-チアゾール-2-イル-ブト-3-イン-2-オール、

(R)-7-[2-[3-(8-アミノ-1, 7-ナフチリジン-2-イル) フェニル] エチニル]-5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R)-3-[2-[3-(8-アミノ-4-メチル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル] エチニル]-3-ヒドロキシ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-2-オン、

(R)-4-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(チアゾール-2-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-((3-(8-アミノ-5-ブロモピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-4-(3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ブタ-3-イン-2-オール、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノフタラジン - 6 - イル) フェニル] エチニル]
- 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル)
- 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン -
2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - イソプロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジ
ン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリド [3, 4
- d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピ
ロリジン - 2 - オン、

(R) - 8 - アミノ - 2 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリ
ジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - カルボニ
トリル;

(R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェ
ニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - ヨードピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2
- イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - クロロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2
- イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチ
ルイソオキサゾール - 3 - イル) ブト - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール
- 2 - イル - ブト - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - [3 - (4 - アミノキナゾリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (5 - メチ
ル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブト - 3 - イン - 2 - オール、

2 - (3 - ((1H - ピラゾール - 5 - イル) エチニル) フェニル) - 4 - メチルピリ
ド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニ
ル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェ
ニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メチルキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エ
チニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル)
フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - ブロモ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イ
ル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - フルオロ - キナゾリン - 6 - イル) フェ
ニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) フェニル)
エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 6 - イ
ル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノチアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) フェ
ニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - クロロキナゾリン - 6 - イル) フェニル) エ
チニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ
ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - カルボニ

10

20

30

40

50

リル；

(R) - 3 - [2 - [3 - (5 - アミノ - 2 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (8 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 7 - ナフチリジン - 2 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - フェニルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (3 , 5 - ジメチル - 1 - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - アミノ - 6 - (3 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) キナゾリン - 8 - カルボニトリル；

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - フェニル 8 - アミノ - 2 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - カルボキシレート、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - エチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 5 - イソブチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 2 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 2 - ヒドロキシ - 5 , 5 - ジメチル - シクロペンタノン、

(S) - 2 - [2 - [3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 2 - ヒドロキシ - 5 , 5 - ジメチル - シクロペンタノン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - [1 - (2 - アミノエチル) ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ジメチルアミノメチル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (4 - アミノ - 8 - メチル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 4 - (3 - (8 - アミノピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 , 5 - ジメチルピリド [3 , 4 - d] ピリミジ

10

20

30

40

50

ン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3- ((3- (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 4-メトキシフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 4- [4- [8-アミノ-2- [3- [2- (3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル) エチニル] フェニル] ピリド [3, 4-d] ピリミジン-5-イル] ピラゾール-1-イル] ブタンニトリル；

(R) - 3- ((3- (4-アミノチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3- ((3- (7-アミノオキサゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3- ((3- (6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-8-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 7- ((3- (8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) - 3- [2- [3- [8-アミノ-5- (1-ピペリジルメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 7- [2- [3- (4-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル] - 5, 6-ジヒドロピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-オール、

(R) - 3- [2- [3- [8-アミノ-5- [6- (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 3- [2- [3- (4-アミノ-2-メチル-プテリジン6-イル) フェニル] エチニル] - 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 3- ((3- (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) - 4-メチルフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3- ((3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) - 4-メチルフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3- ((3- (8-アミノ-5-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3- ((5- (7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) - 2-メチルフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3- ((3- (7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) - 5-メチルフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) - 3- ((3- (7-アミノチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) - 2-メチルフェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 7- ((3- (8-アミノピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール、

(R) - 3- ((3- (8-アミノ-4, 6-ジメチルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) エチニル) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(S) - 4- (3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) - 2- (2-メチルチアゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オール

10

20

30

40

50

ル、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メトキシフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

ラセミ - 8 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール、

(S) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ブター - 3 - イン - 2 - オール、

(R) - 3 - ((3 - (8 - アミノ - 4 - メチルピリミド [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル - 6 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - [3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] フェニル] インダゾール - 1 - カルボキシレート、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (フルオロメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [8 - アミノ - 5 - (ジメチルアミノメチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - (3 - アミノ - 1H - インダゾール - 5 - イル) フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - シクロプロピルピリド [3, 2 - d] ピリミ

10

20

30

40

50

ジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2,7-ジメチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、

(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-[2-[3-(7-アミノ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-7-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-オール、

(R)-7-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-7-オール、

1-[2-[3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル]エチニル]シクロペンタノール、

(S)-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(8-アミノピリミド[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メチルフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-3-(3-(4-アミノ-7-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R)-4-[3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-2-(2-ピリジル)ブタ-3-イン-2-オール、

(S)-4-[3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-2-(2-ピリジル)ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、

(S)-4-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ブタ-3-イン-2-オール、

(R)-3-(3-(7-アミノチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

1-アリル-3-(3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン

10

20

30

40

50

- 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、
 ラセミ - 1 - アリル - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
 - イル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
 - イル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 -
 d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
 - イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
 - イル) フェニル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 ラセミ - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 -
 イル) フェニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 3 - ((3 - (2 , 4 - ジアミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル
) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェ
 ニル) エチニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (S) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェ
 ニル) エチニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (メトキシメチル) ピリド [3 , 2 - d] ピ
 リミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン -
 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェ
 ニル) エチニル) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - (フルオロメチル) ピリド [3 , 2 - d] ピ
 リミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d₃) ピ
 ロリジン - 2 - オン、
 (S) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 4 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - エチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - ヒドロキシピリド [3 , 2 - d] ピリミジン
 - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 4 - [3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6
 - イル) フェニル] - 2 - チアゾール - 4 - イル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 4 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 -
 イル) フェニル) - 2 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタ
 - 3 - イン - 2 - オール、
 (R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェ
 ニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 -
 d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチ
 ルピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 3 - [2 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル
) - 4 - メチル - フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (トリジュウテリオメチ
 ル) ピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 4 - [3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4
 - メチル - フェニル] - 2 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン

10

20

30

40

50

－ 2－オール、

（R）－ 6－〔 3－〔 2－（ 3－ヒドロキシ－ 1－メチル－ 2－オキソピロリジン－ 3－イル）エチニル〕フェニル〕－ 7H－イミダゾ〔 1， 5－ a〕ピラジン－ 8－オン、

（R）－ 3－（（ 3－（ 8－アミノ－ 1， 5－ナフチリジン－ 2－イル）フェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－（（ 3－（ 4－アミノ－ 7， 8－ジヒドロピリド〔 4， 3－ d〕ピリミジン－ 6（ 5H）－イル）－ 4－メチルフェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 6－（ 3－（（ 3－ヒドロキシ－ 1－メチル－ 2－オキソピロリジン－ 3－イル）エチニル）フェニル）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 4（ 3H）－オン、

10

（R）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチル－ 3－（（ 3－（ 4－（ピロリジン－ 1－イル）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）ピロリジン－ 2－オン、

（（ R）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチル－ 3－（（ 3－（ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）ピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－（（ 3－（ 4－アミノ－ 5， 7， 8， 9－テトラヒドロ－ 6H－ピリミド〔 5， 4－ c〕アゼピン－ 6－イル）フェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチル－ 3－（（ 3－（ 4－（ピペリジン－ 1－イル）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）ピロリジン－ 2－オン、

20

（R）－ 3－（（ 3－（ 4－（ 3， 3－ジメチルアゼチジン－ 1－イル）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－（（ 3－（ 4－（エチルアミノ）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－ヒドロキシ－ 3－（（ 3－（ 4－（ 3－ヒドロキシアゼチジン－ 1－イル）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチル－ 3－（（ 3－（ 4－（オキセタン－ 3－イルアミノ）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）ピロリジン－ 2－オン、

30

（R）－ 3－ヒドロキシ－ 3－（（ 3－（ 4－（ 3－メトキシアゼチジン－ 1－イル）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（S）－ 3－（（ 3－（ 4－（アゼチジン－ 1－イル）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－（（ 3－（ 4－（ 3， 3－ジフルオロアゼチジン－ 1－イル）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

40

（R）－ 3－（（ 3－（ 8－（アゼチジン－ 1－イル）－ 1， 7－ナフチリジン－ 2－イル）フェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－（（ 3－（ 1－（アゼチジン－ 1－イル）イソキノリン－ 7－イル）フェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－（（ 3－（ 4－（アゼチジン－ 1－イル）キノリン－ 6－イル）フェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－（（ 3－（ 4－（シクロブチルアミノ）ピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6－イル）フェニル）エチニル）－ 3－ヒドロキシ－ 1－メチルピロリジン－ 2－オン、

（R）－ 3－（（ 3－（ 4－アミノ－ 2－メチルピリド〔 3， 2－ d〕ピリミジン－ 6

50

－イル)－4－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－N－(6－(3－((3－ヒドロキシ－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン－4－イル)アセトアミド、

(R)－3－((3－(4－(3－フルオロアゼチジン－1－イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－2－((6－(3－((3－ヒドロキシ－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン－4－イル)アミノ)アセトニトリル、

(R)－3－((3－(4－((2, 2-ジフルオロエチル)アミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－1－(6－(3－((3－ヒドロキシ－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン－4－イル)アゼチジン－3－カルボニトリル、

(R)－3－((3－(4－(アゼチジン－1－イル)キナゾリン－6－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－3－((3－(4－(3-クロロアゼチジン－1－イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－3－ヒドロキシ－1－メチル－3－((3－(4－(3－(メチルスルホニル)アゼチジン－1－イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル)フェニル)エチニル)ピロリジン－2－オン、

(R)－1－(6－(3－((3－ヒドロキシ－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル)エチニル)フェニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン－4－イル)－N－メチルアゼチジン－3－カルボキサミド、

(R)－3－((3－(8－(アゼチジン－1－イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン－2－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(S)－3－((3－(8－(アゼチジン－1－イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン－2－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－3－((3－(5-ブロモ－8-メチル－1, 7-ナフチリジン－2－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－3－((3－(4, 8-ジメチルピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－2－(3－((3－ヒドロキシ－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル)エチニル)フェニル)－8-メチル－1, 7-ナフチリジン－5-カルボニトリル、

(R)－3－((3－(5, 8-ジメチル－1, 7-ナフチリジン－2－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－3－((3－(4-アミノ－8-ブロモピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(S)－3－((3－(4-アミノ－8-ブロモピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(R)－3－((3－(4-アミノ－8-(テトラヒドロ－2H-ピラン－4－イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン－6－イル)フェニル)エチニル)－3－ヒドロキシ－1－メチルピロリジン－2－オン、

(S)－3－((3－(4-アミノ－8-(テトラヒドロ－2H-ピラン－4－イル)

10

20

30

40

50

ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-ヒドロキシ-1-メチル-3-((3-(4-フェニルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(R) -N-(6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) -2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アセトアミド、

(R) -N-(6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-2-d) アセトアミド、

(S) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -4-メチルフェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(3R, 5R) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3R, 5S) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3S, 5S) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3S, 5R) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3R, 5R) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3S, 5S) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3S, 5R) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3R, 5S) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、

(R) -N-(6-(3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-2-d) メタンシルホンアミド；

(R) -3-((3-(4-シクロプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -4-(トリフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-ヒドロキシ-3-((3-(4-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -1-メチルピロリジン-2-オン、

(1R, 4R, 5S) -4-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-オン、

(1S, 4S, 5R) -4-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d]

10

20

30

40

50

ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザ
ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(1 S, 4 S, 5 R) -4- ((3- (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-
6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシ
クロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(1 R, 4 R, 5 S) -4- ((3- (4-アミノピリド [3, 2-d] ピリミジン-
6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザビシ
クロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8-シクロペンチルピリド [3, 2-d] ピリミ
ジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジ
ン-2-オン、

(R) -3-ヒドロキシ-1-メチル-3- ((3- (4- (トリフルオロメチル) ピ
リド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(R) -6- (3- ((3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イ
ル) エチニル) フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-カルボニトリル、

(R) -3-ヒドロキシ-1-メチル-3- ((3- (8-メチル-1, 7-ナフチリ
ジン-2-イル) フェニル) エチニル) ピロリジン-2-オン、

(1 R, 4 R, 5 S) -4- ((3- (4-アミノ-8-メチルピリド [3, 2-d]
ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -4-ヒドロキシ-2-メチル-2-アザ
ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8- (アミノメチル) ピリド [3, 2-d] ピリ
ミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリ
ジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8-イソプロピルピリド [3, 2-d] ピリミジ
ン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジ
ン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8- (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d]
] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジ
ン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-2, 8-ジメチルピリド [3, 2-d] ピリミジ
ン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オ
ン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8- (メチル-d₃) ピリド [3, 2-d] ピリ
ミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2
-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8- (ピペリジン-4-イル) ピリド [3, 2-d]
] ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチ
ルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-2-フルオロピリド [3, 2-d] ピリミジン-
6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3- ((3- (4-アミノ-8- (ジフルオロメチル) ピリド [3, 2-d]
] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジ
ン-2-オン、

(S) -3- ((3- (4-アミノ-8- (ジフルオロメチル) ピリド [3, 2-d]
] ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジ
ン-2-オン、

(3 R, 4 S*) -3- ((3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリ
ミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジ
ン-2-オン、

(3 R, 4 R*) -3- ((3- (4-アミノ-2-メチルピリド [3, 2-d] ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3S, 4S*) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン、

(3S, 4R*) -3-((3-(4-アミノ-2-メチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1, 4-ジメチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(ジメチルアミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(メチルアミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(イソプロピルアミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(シクロプロピルアミノ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(ジフルオロメトキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-(8-アミノ-4-メチル-ピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2-イル) -4-メチル-フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-シクロプロピルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-(4-アミノ-8-ピラゾール-1-イル-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル) フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(シクロプロポキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル] オキシ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-[2-[3-[4-アミノ-8-(2, 2-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル] フェニル] エチニル] -3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -3-((3-(4-アミノ-8-エチルピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル-2-d) フェニル) エチニル) -3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - シクロブチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - フェニルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (チオフェン - 2 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (フラン - 2 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

(3 R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - (アゼチジン - 2 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル - 2 - d) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ビニルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - [3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 3 - [2 - [3 - [4 - アミノ - 8 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] エチニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

20

(R) - 3 - ((3 - (4 - アミノ - 8 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(1 R , 4 R , 5 S) - 4 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - オン、

(3 R , 5 R) - 3 - ((3 - (7 - アミノチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン、及び

30

それらの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物の有効量を投与することを含む、方法。

[請求項 40]

前記疾患、障害、又は医学的状态が、癌、炎症性障害、自己免疫障害、免疫皮膚障害、及び代謝障害から選択される、請求項 39 に記載の方法。

[請求項 41]

前記疾患、障害、又は医学的状态が、SLE、RA、GVHD、移植片拒絶、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、掌蹠膿疱症、化膿性汗腺炎、肥満及び糖尿病から選択される、請求項 40 に記載の方法。

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)
C 0 7 D 513/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)
C 0 7 D 401/10 (2006.01)
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
C 0 7 D 417/10 (2006.01)
C 0 7 D 413/10 (2006.01)
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)
C 0 7 D 403/10 (2006.01)
A 6 1 K 31/502 (2006.01)
C 0 7 D 495/04 (2006.01)
C 0 7 D 498/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/416 (2006.01)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
C 0 7 D 403/14 (2006.01)

F I

A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10
C 0 7 D 471/04 1 1 6
A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 19/02
C 0 7 D 487/04 1 4 8
C 0 7 D 513/04 3 0 1
C 0 7 D 487/04 1 4 7
A 6 1 K 31/517
C 0 7 D 519/00 3 1 1
C 0 7 D 471/04 1 1 3
C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
A 6 1 K 31/437
C 0 7 D 401/10
A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 471/04 1 0 7 K
C 0 7 D 417/10
C 0 7 D 413/10
C 0 7 D 487/04 1 3 8
A 6 1 K 31/4375
C 0 7 D 403/10
A 6 1 K 31/502
C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z
C 0 7 D 498/04 1 0 1
C 0 7 D 487/04 1 4 4
A 6 1 K 31/416
C 0 7 D 519/00 3 0 1
A 6 1 K 31/4985
C 0 7 D 487/04 1 5 0
A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 403/14

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (72)発明者 バーベイ, ジェイ. ケント
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 1 9 4 7 7, スプリング ハウス, マッキーン ロード 1 4 0 0
- (72)発明者 チャイ, ウェンイン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, メリーフィールド ロー 3 2 1 0
- (72)発明者 エクルス, ウェンディ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, メリーフィールド ロー 3 2 1 0
- (72)発明者 ハック, マイケル ディー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, メリーフィールド ロー 3 2 1 0
- (72)発明者 ハーマン, アーロン ディー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, メリーフィールド ロー 3 2 1 0
- (72)発明者 ジョーンズ, ウィリアム エム.
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 1 9 4 7 7, スプリング ハウス, マッキーン ロード 1 4 0 0
- (72)発明者 クローチュク, ポール ジェイ.
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 1 9 4 7 7, スプリング ハウス, マッキーン ロード 1 4 0 0
- (72)発明者 クリューター, ケビン ディー.

-
- (72)発明者 アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 02476，アーリントン，ファウンテン ロード 15
レブサック，アレク ディー。
- (72)発明者 アメリカ合衆国，カリフォルニア州 92121，サン ディエゴ，メリーフィールド ロー 3210
ビペル，ダニエル ジェイ。
- (72)発明者 アメリカ合衆国，カリフォルニア州 92121，サン ディエゴ，メリーフィールド ロー 3210
ロピラ，アレクサンダー アール。
- (72)発明者 アメリカ合衆国，カリフォルニア州 92121，サン ディエゴ，メリーフィールド ロー 3210
ウォーリン，ロナルド エル。
- 審査官 宮田 透
- (56)参考文献 特表2016-531127 (JP, A)
特表2016-533385 (JP, A)
国際公開第2018/037058 (WO, A1)
特表2011-525915 (JP, A)
特表2014-508183 (JP, A)
中国特許出願公開第109810110 (CN, A)
特表2015-523402 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D、A61K、A61P
CAplus/REGISTRY (STN)