(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-538521
(P2023-538521A)
(43)公表日　令和5年9月8日(2023.9.8)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*471/14*	*(2006.01)*	C07D	471/14	102	4C065
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00		4C072
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	4C084
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C086
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全583頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-507887(P2023-507887)
(86)(22)出願日　令和3年8月6日(2021.8.6)
(85)翻訳文提出日　令和5年3月31日(2023.3.31)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/044907
(87)国際公開番号　WO2022/032071
(87)国際公開日　令和4年2月10日(2022.2.10)
(31)優先権主張番号　63/063,113
(32)優先日　令和2年8月7日(2020.8.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　520096736
エイビーエム セラピューティックス コーポレイション
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ イーストゲイト モール ４４４５ スイート ２００
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
最終頁に続く

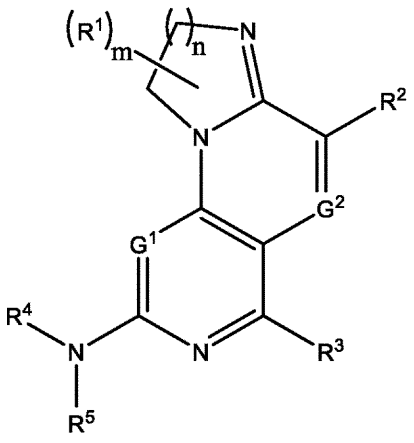
(54)【発明の名称】　キナーゼ阻害剤およびその使用

(57)【要約】
環状イミノピリミジン化合物およびそれらの二環式誘導体、該化合物を含む薬学的組成物、ならびに該化合物または組成物を使用する方法、例えば、がんもしくは腫瘍などの増殖障害、またはいくつかの態様ではMAPK、PDGFR、Src、PAK、c-Kit、EphA2、EphB4、FGFR、Axl、およびc-Metなどのキナーゼなどであるがそれに限定されないキナーゼの調節不全に関連する疾患もしくは障害を処置する方法を提供する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体:

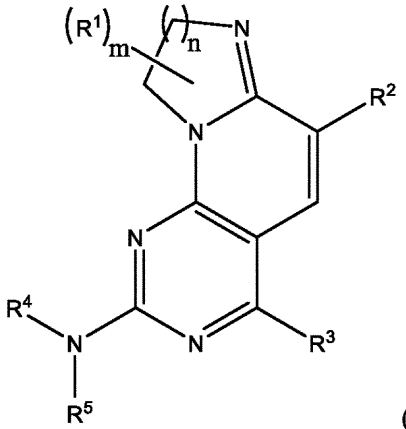


(I)

式中、
G^1はNまたはCR^aであり;
G^2はNまたはCR^bであり;
nは1または2であり;
mは0、1、2、または3であり;
R^aおよびR^bはそれぞれ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルアミノ、および置換されていてもよいアリールオキシからなる群より選択され;
各R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;
あるいは、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成し;
R^2は水素、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-O、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-S、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-SO_2、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール-O、置換されていてもよいアリール-S、置換されていてもよいアリール-SO_2、置換されていてもよいアリール-NR^a、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール-O、置換されていてもよいヘテロアリール-S、置換されていてもよいヘテロアリール-SO_2、置換されていてもよいヘテロアリール-NR^a、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル-O、置換されていてもよいシクロアルキル-S、置換されていてもよいシクロアルキル-SO_2、置換されていてもよいシクロアルキルNR^a、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル-O、置換されていてもよいヘテロシクリル-S、置換されていてもよいヘテロシクリル-SO_2、および置換されていてもよいヘテロシクリル-NR^aからなる群より選択され;
R^3は水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;
R^4は以下からなる群より選択され:
(i) 水素;
(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されて

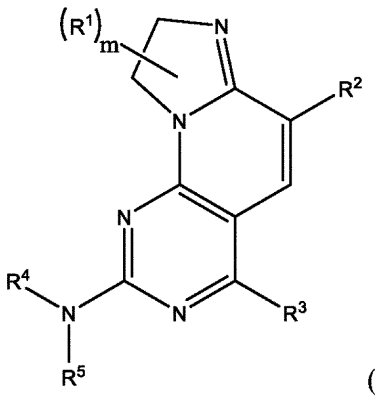
いてもよいC_1～C_6アルキル;
(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;
(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、アクリロイルアミノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;
(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;
(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに
(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);
R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;
あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成するが、
但し、R^2が2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニルである場合、
R^4は以下からなる群より選択され:
(i) 水素;
(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;
(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;
(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;
(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;
(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに
(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);
R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;
あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成する。
【請求項２】
G^1がNである、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、

もしくは同位体誘導体。
【請求項３】
G^1がCR^aである、請求項１記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。
【請求項４】
R^aが水素である、請求項３記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。
【請求項５】
G^2がＮである、請求項１～４のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。
【請求項６】
G^2がCR^bである、請求項１～４のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。
【請求項７】
R^bが水素である、請求項６記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。
【請求項８】
式(I-1a)の化合物である、請求項１記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体:

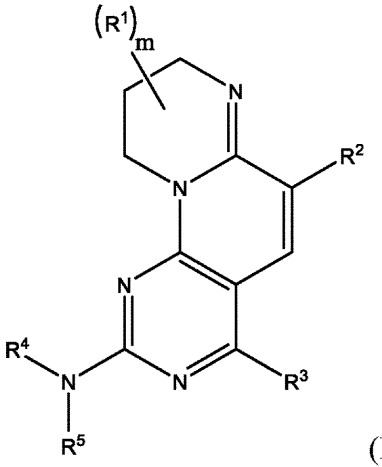


(I-1a)

式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、m、およびnは式(I)について定義の通りである。
【請求項９】
nが１である、請求項１～８のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。
【請求項１０】
nが２である、請求項１～８のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。
【請求項１１】
式(I-2a)もしくは(I-2b)の化合物である、請求項１記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体:



(I-2a)



(I-2b)

式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびmは式(I)について定義の通りである。

【請求項１２】

mが0である、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項１３】

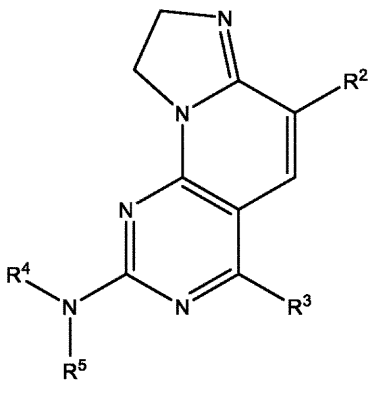
各mが1であり、R^1が独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項１４】

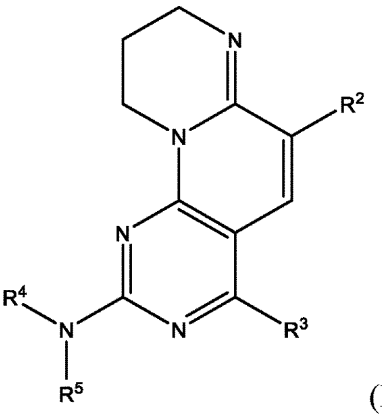
各mが2または3であり、各R^1が独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され; あるいは、2個のR^1基が、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成する、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項１５】

式(I-3a)もしくは(I-3b)の化合物である、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体:



(I-3a)



(I-3b)

式中、R^2、R^3、R^4、およびR^5は式(I)について定義の通りである。

【請求項１６】

R^2が水素である、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項１７】

R^2が、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、または置換されていてもよいC_2～C_6アルキニルである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項１８】

R^2が、置換されていてもよいアリールである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項２０】

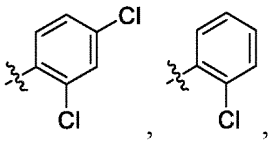
R^2が、置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

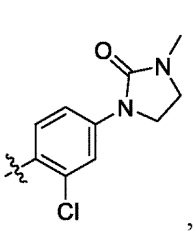
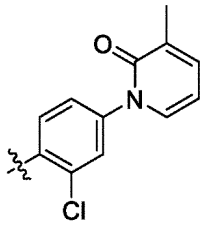
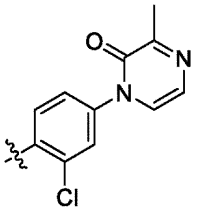
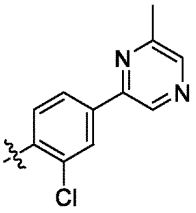
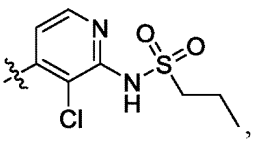
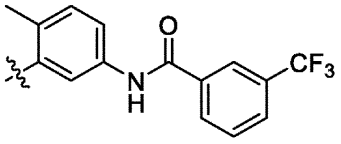
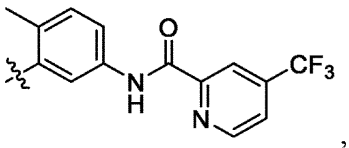
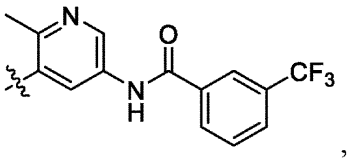
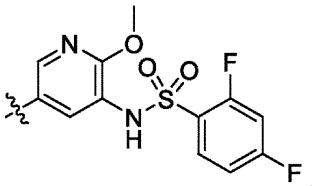
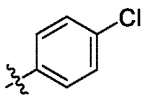
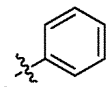
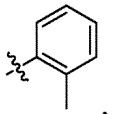
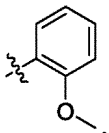
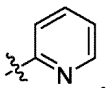
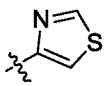
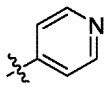
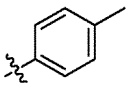
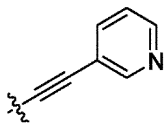
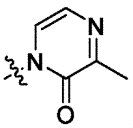
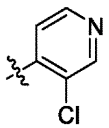
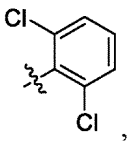
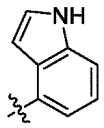
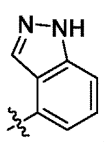
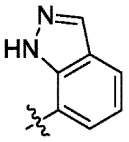
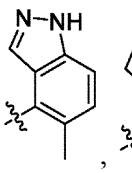
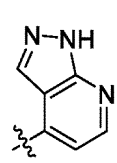
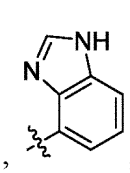
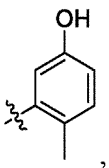
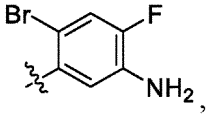
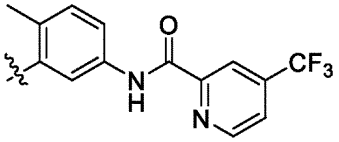
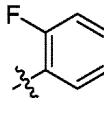
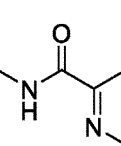
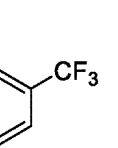
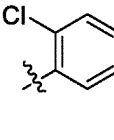
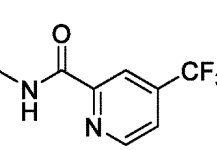
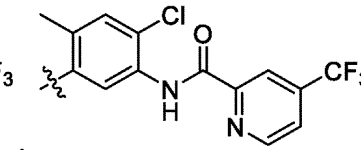
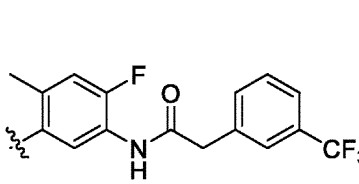
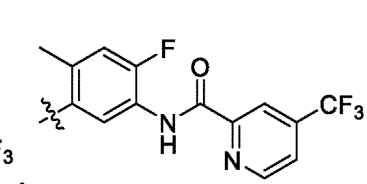
【請求項２１】

R^2が、置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項２２】

R^2が、H、


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

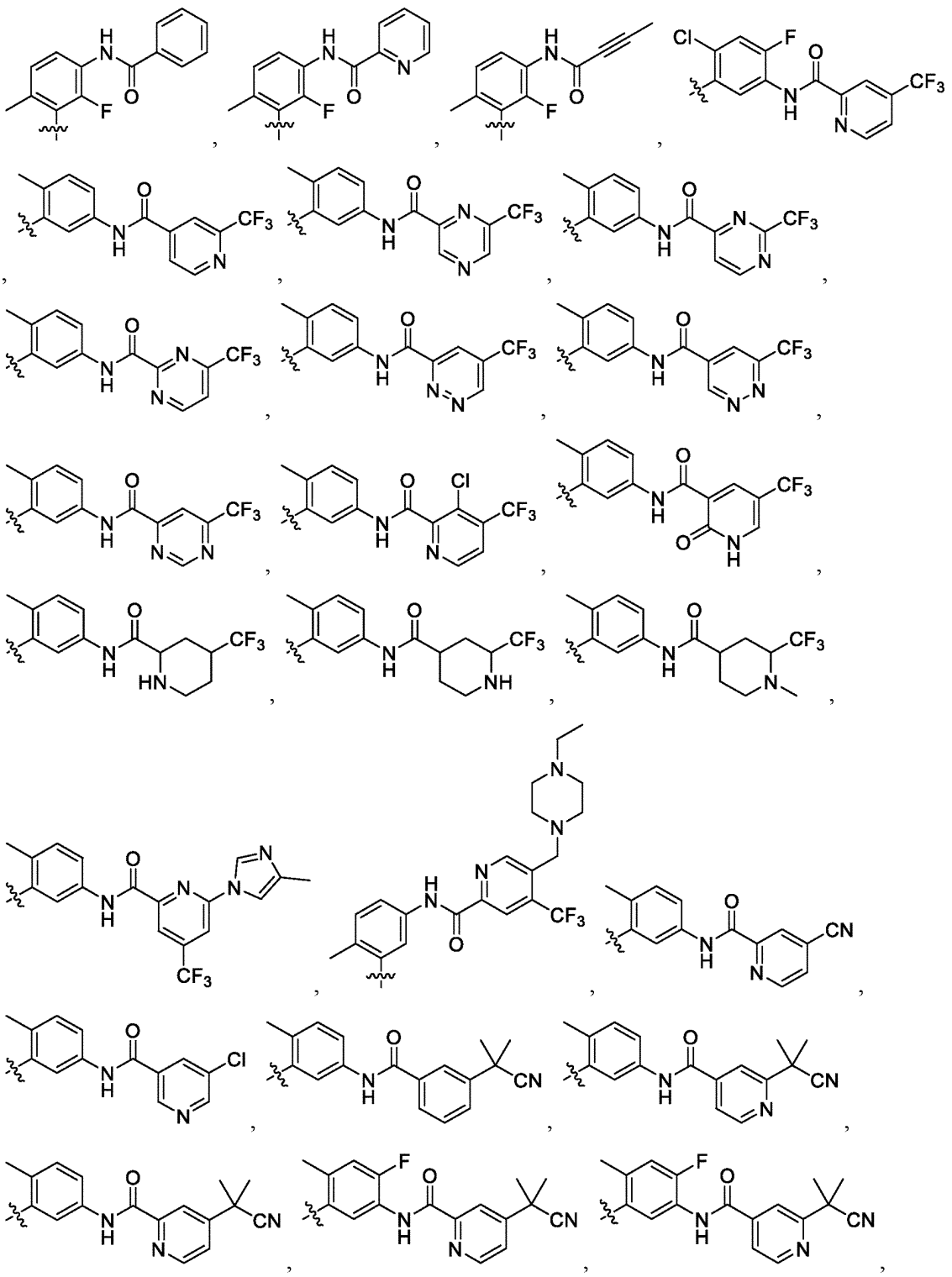
10

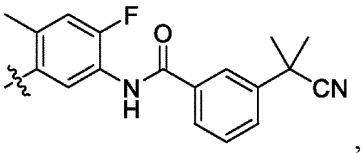
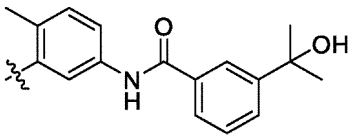
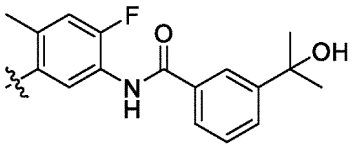
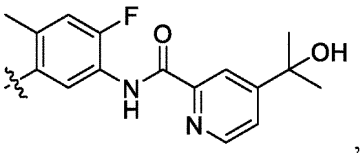
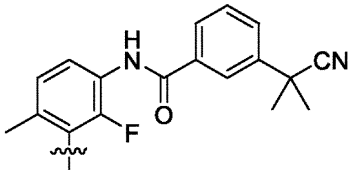
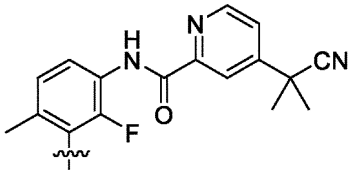
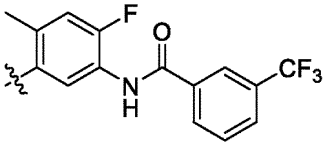
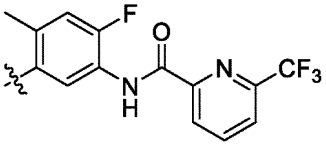
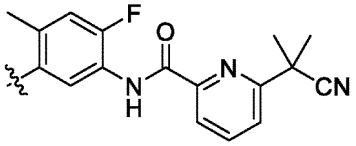
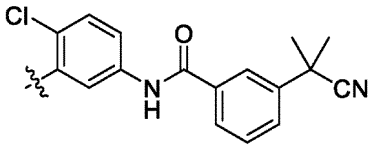
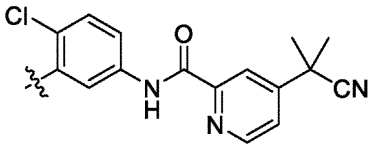
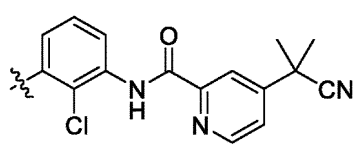
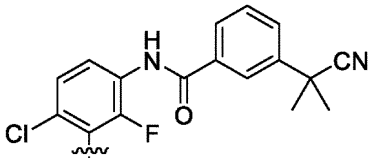
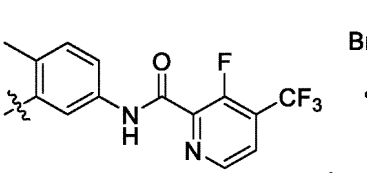
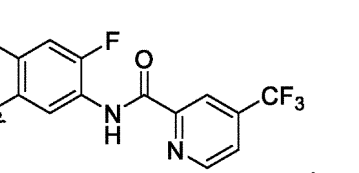
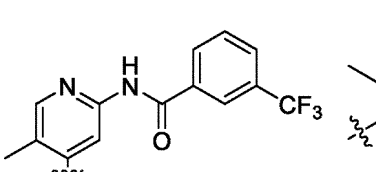
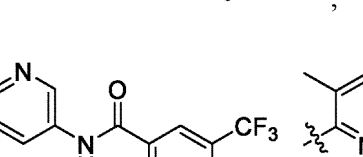
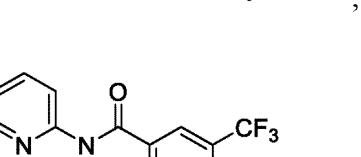
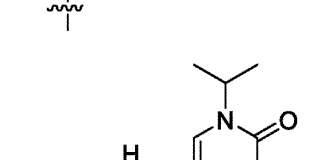
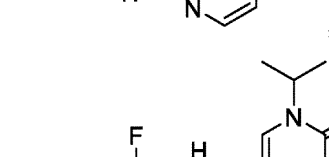
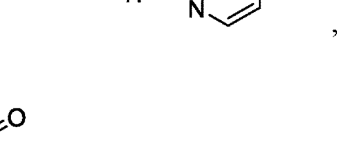
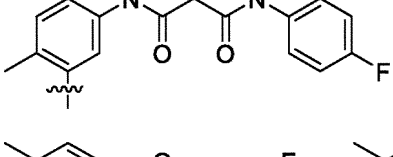
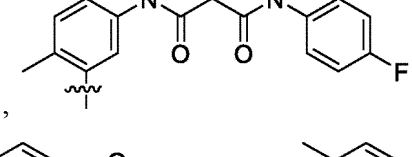
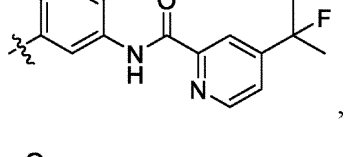
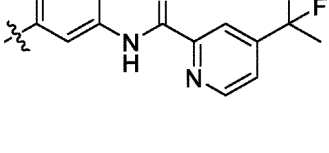
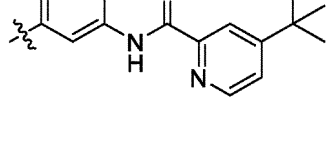
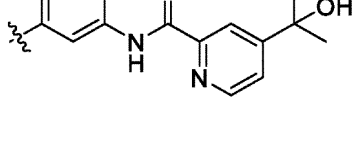
20

30

40

50




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

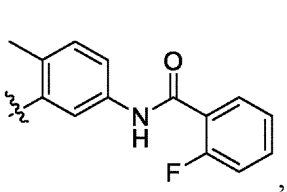
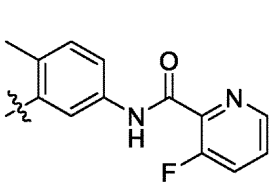
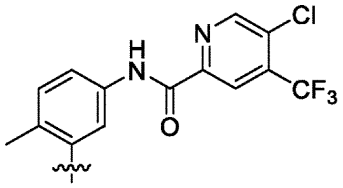
10

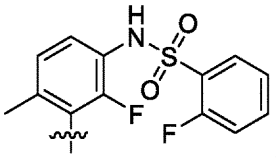
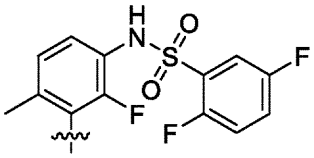
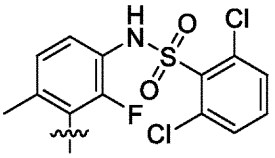
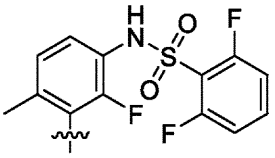
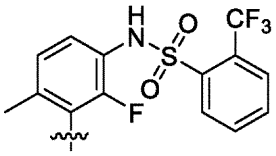
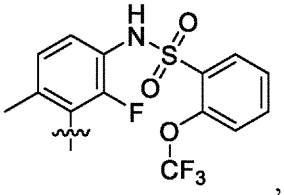
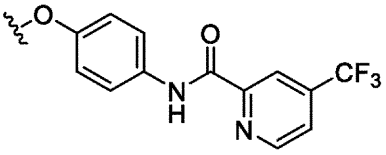
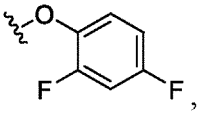
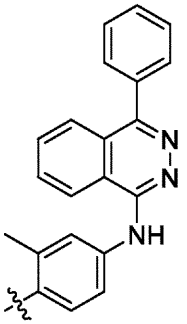
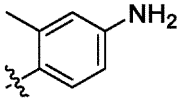
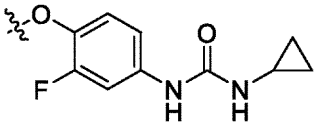
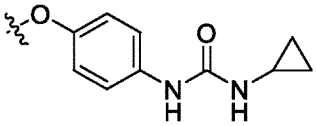
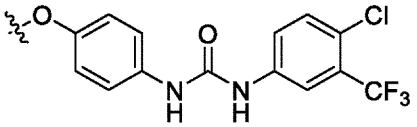
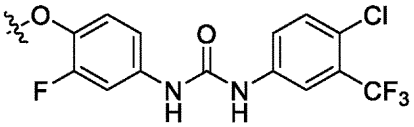
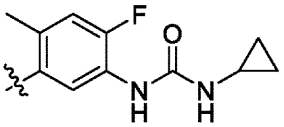
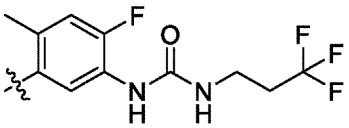
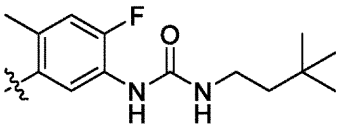
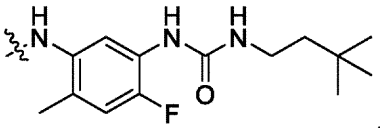
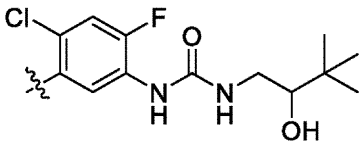
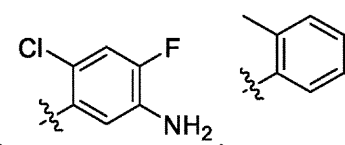
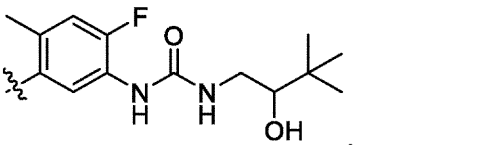
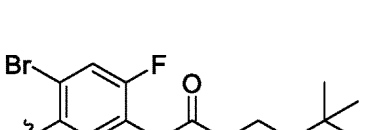
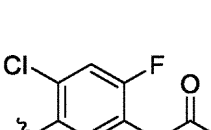
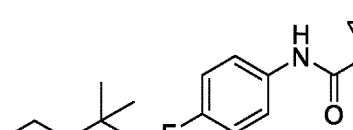
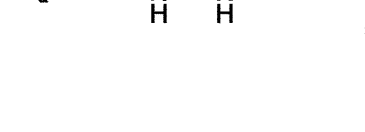
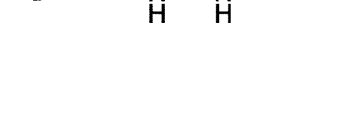
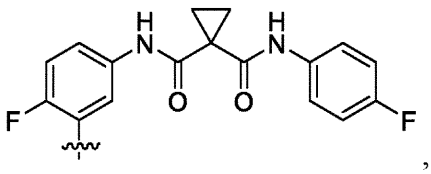
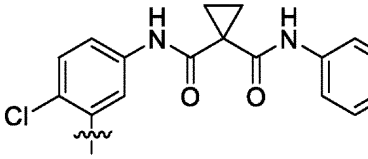
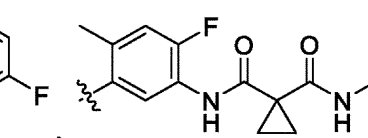
20

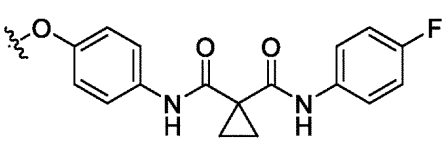
30

40

50


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,およびおよび

からなる群より選択される、請求項22記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項２３】

R^3が水素である、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項２４】

R^4が、置換されていてもよいヘテロシクリルで置換されていてもよいC_1～C_6アルキルである、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項２５】

R^4が、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項２６】

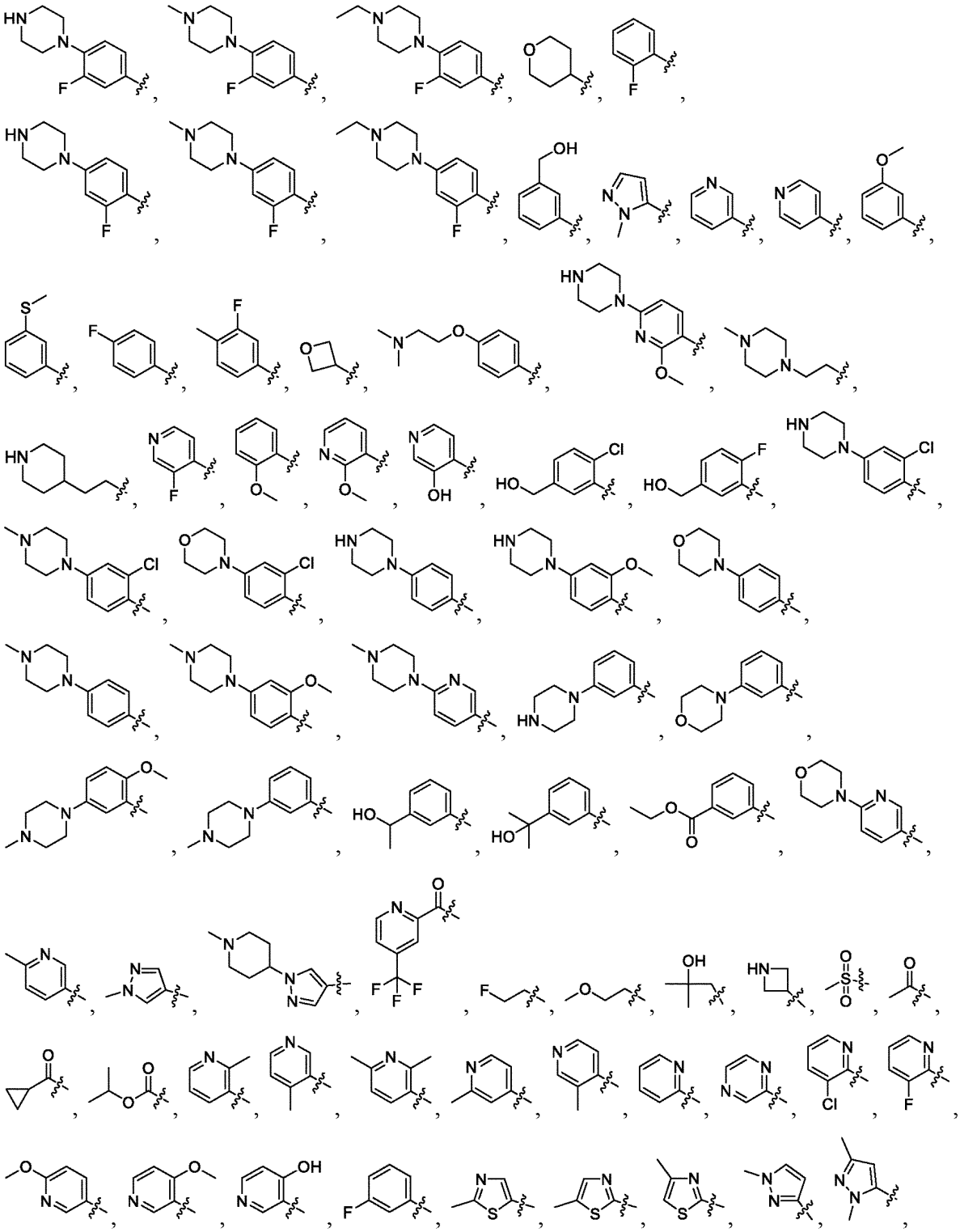
R^4が、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリールである、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

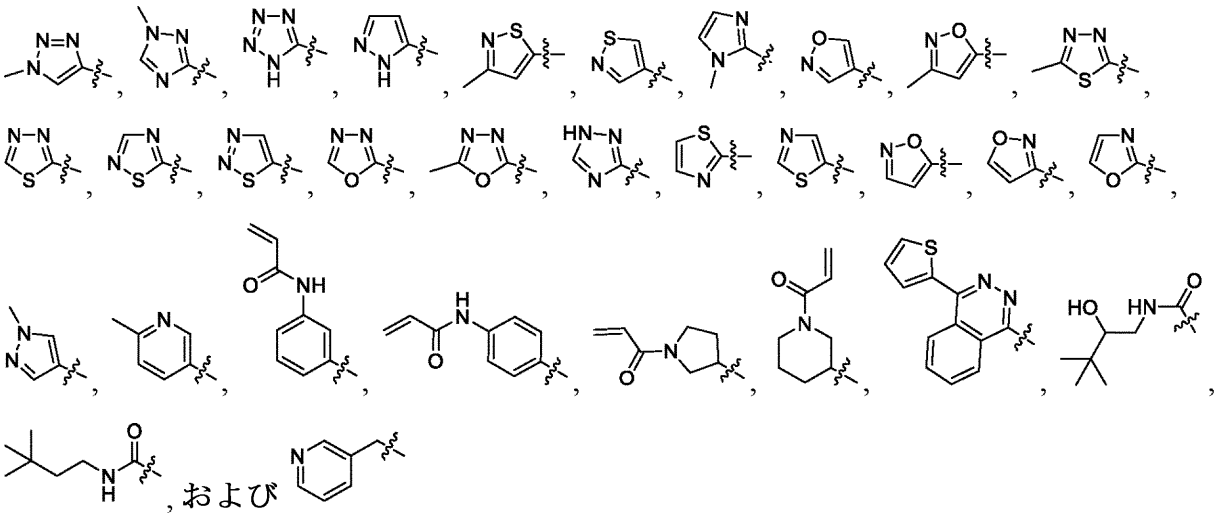
【請求項２７】

R^4が、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項２８】

R^4が水素、メチル、エチル、





からなる群より選択される、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項２９】

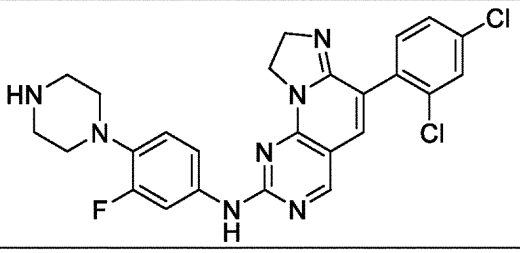
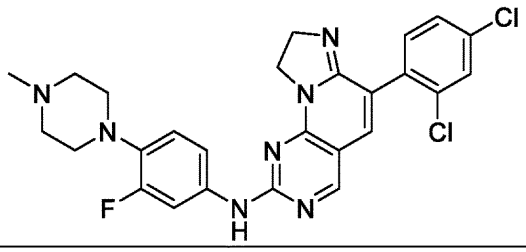
R^5が水素である、請求項1～28のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

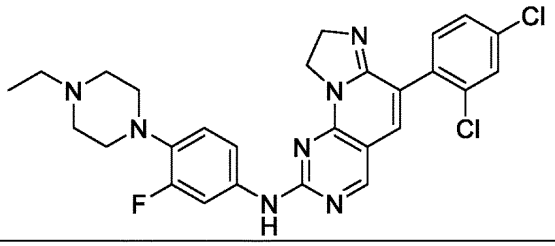
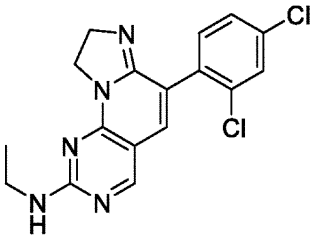
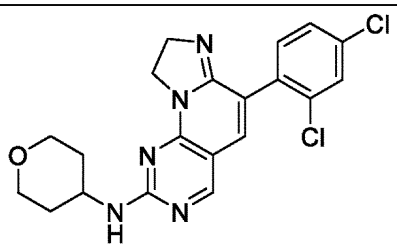
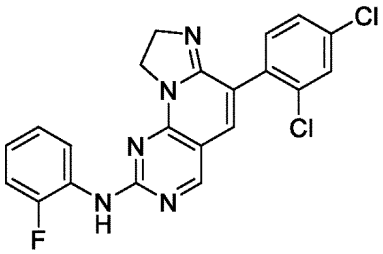
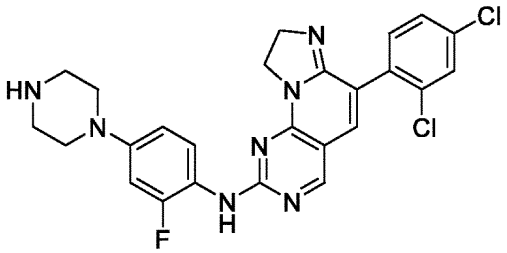
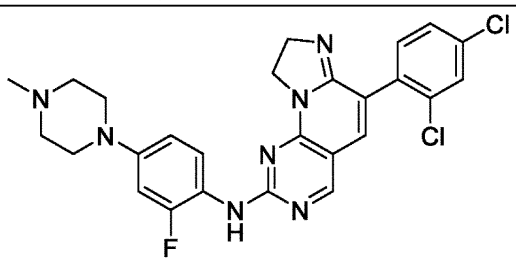
【請求項３０】

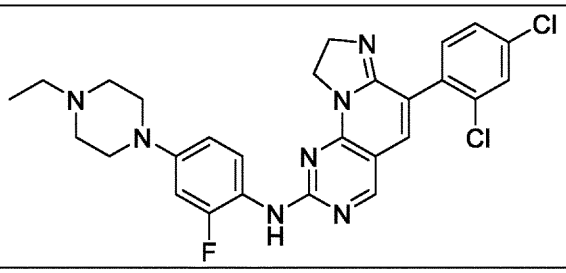
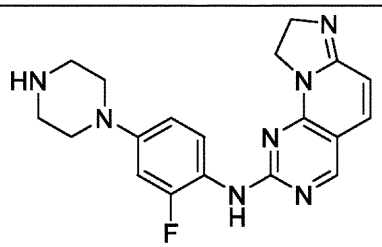
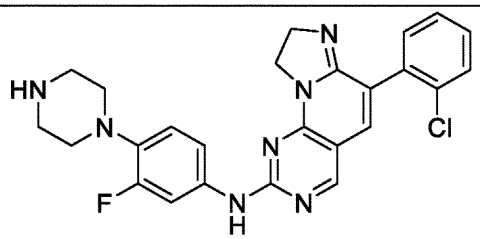
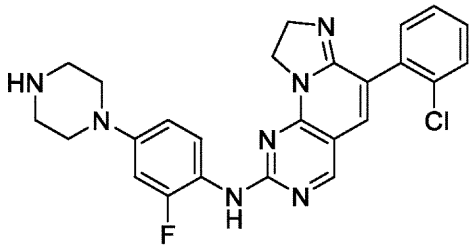
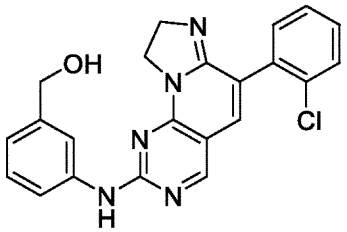
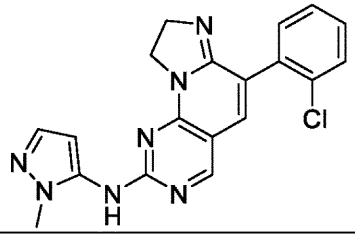
R^4およびR^5が、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルを形成する、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

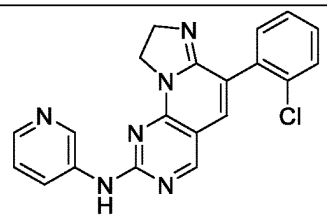
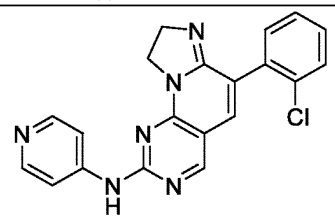
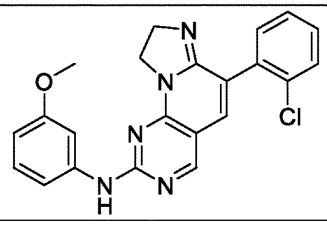
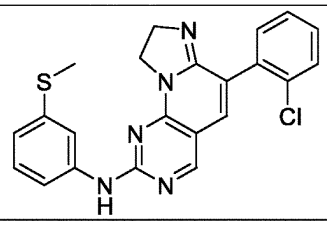
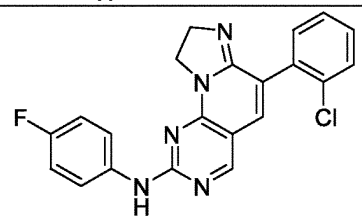
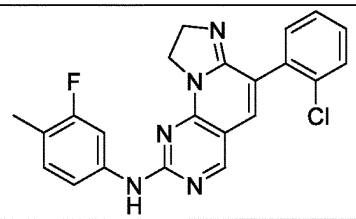
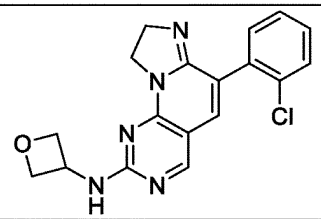
【請求項３１】

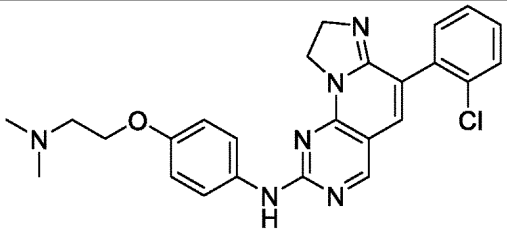
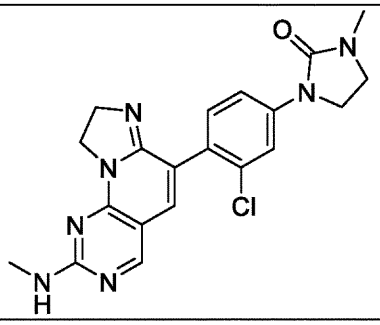
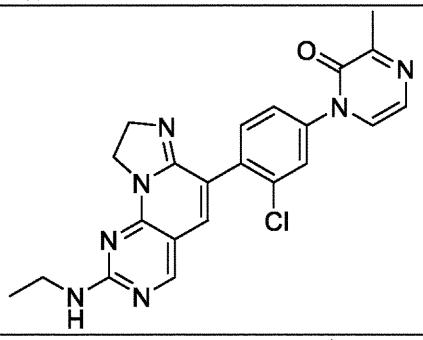
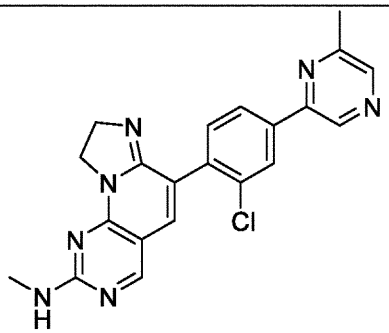
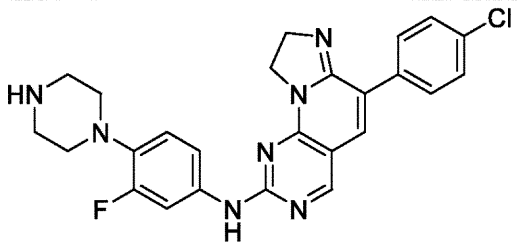
表1:

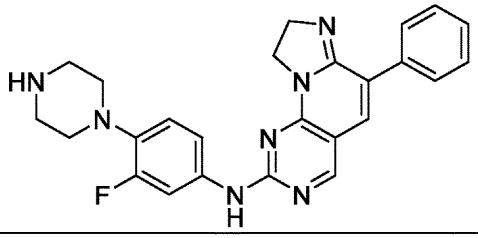
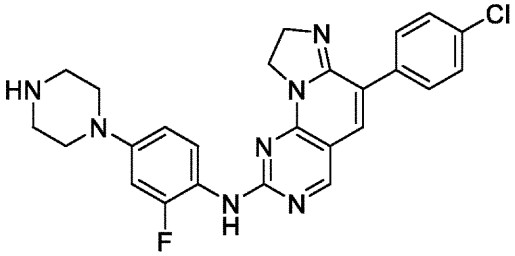
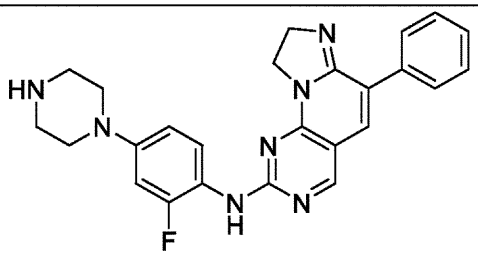
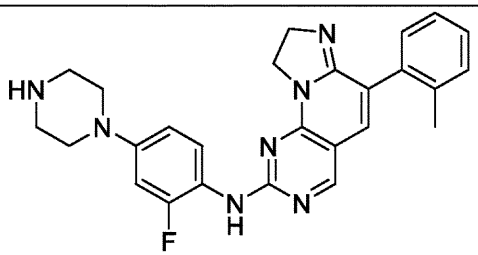
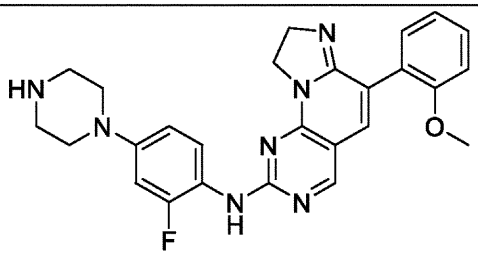
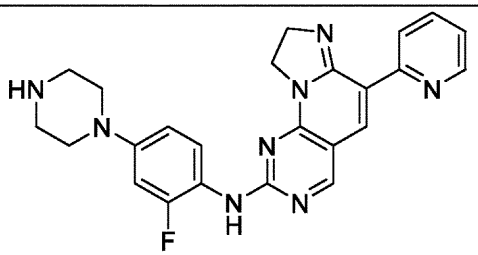
化合物番号	構造	化学名
1		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
2		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

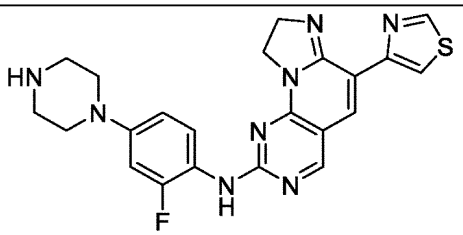
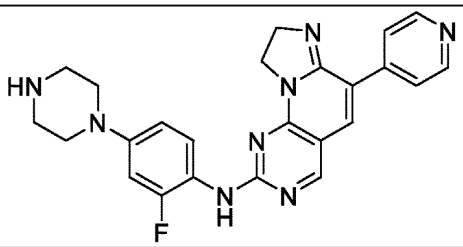
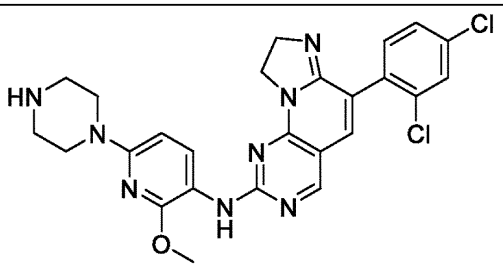
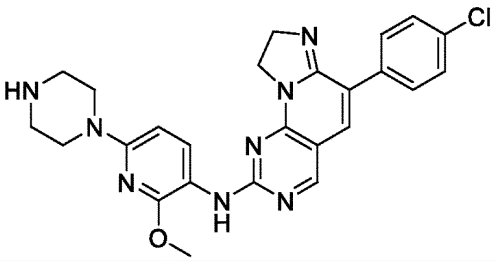
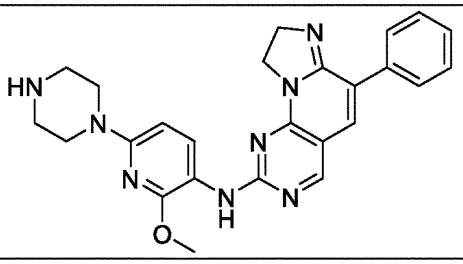
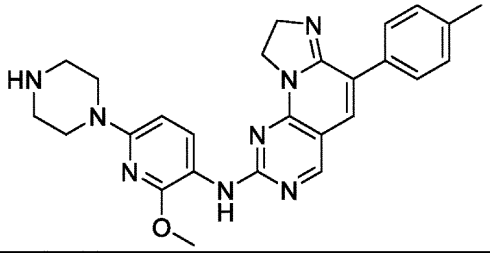
3		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
4		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
5		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
6		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
7		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
8		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

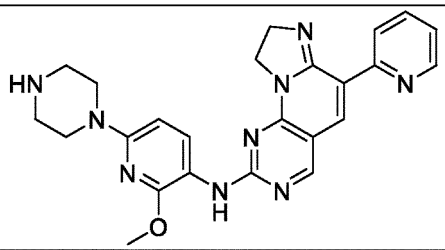
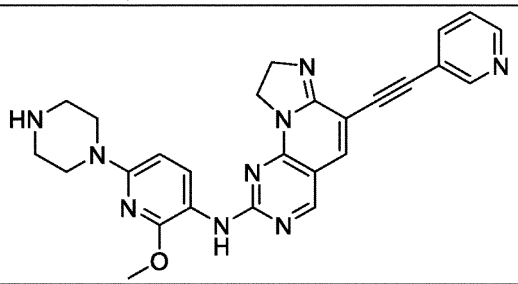
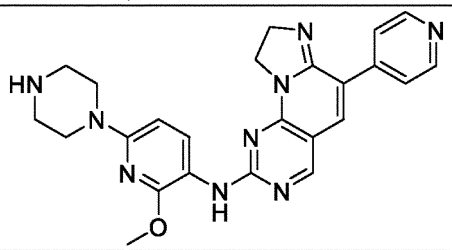
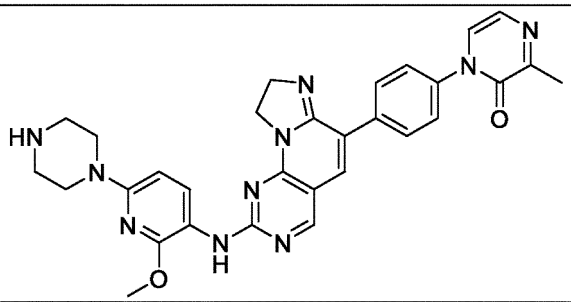
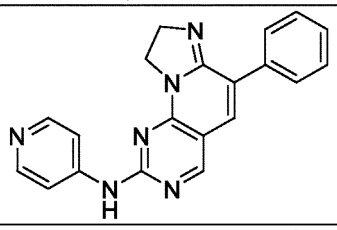
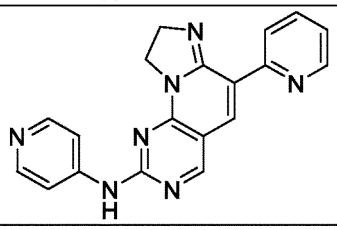
9		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
10		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
11		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
12		6-(2-クロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
13		(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノール
14		6-(2-クロロフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

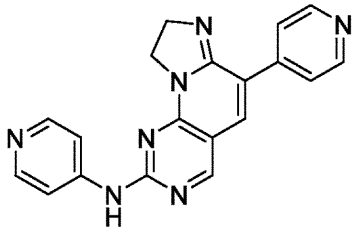
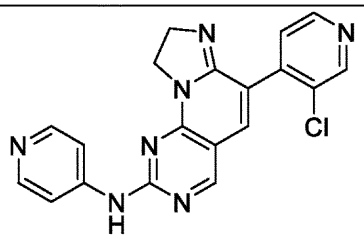
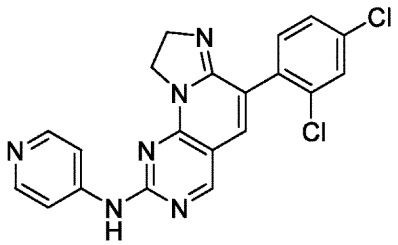
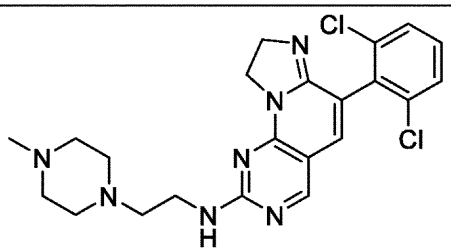
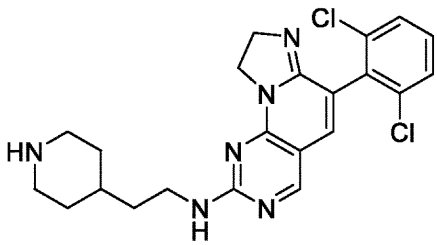
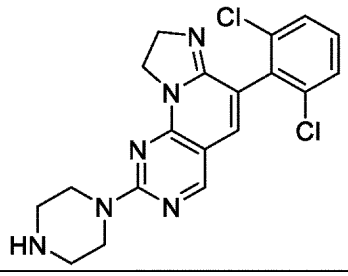
15		6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
16		6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
17		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
18		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(メチルチオ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
19		6-(2-クロロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
20		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
21		6-(2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

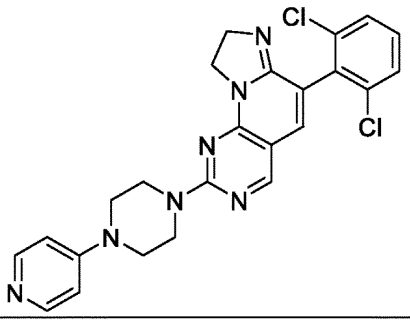
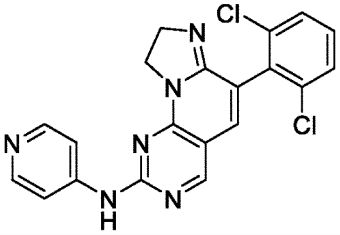
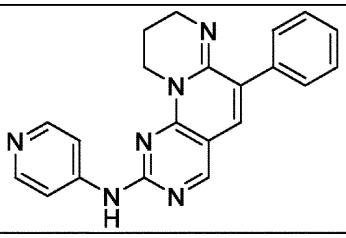
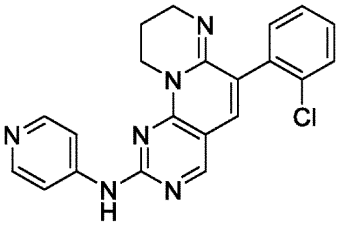
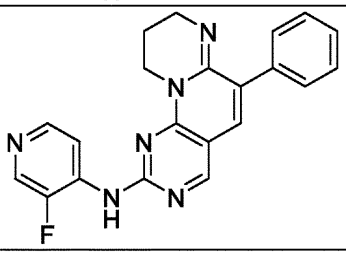
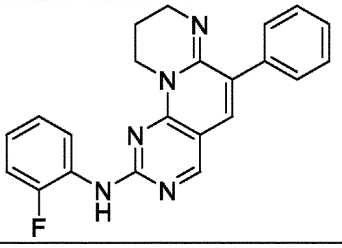
22		6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
23		1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン
24		1-(3-クロロ-4-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン
25		6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
26		6-(4-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

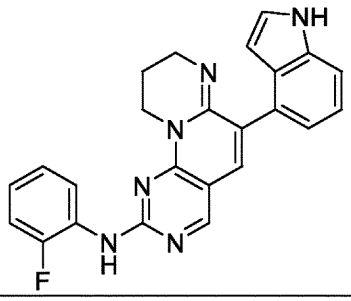
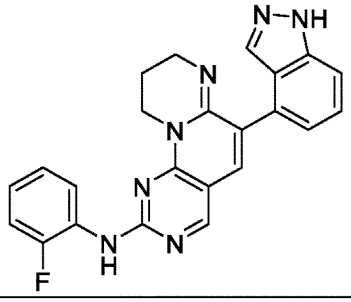
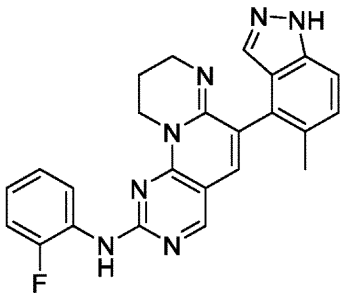
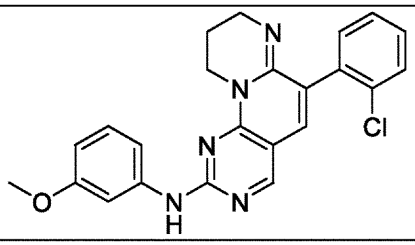
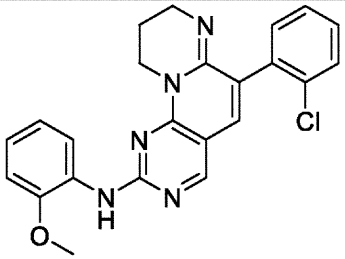
27		N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
28		6-(4-クロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
29		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
30		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(o-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
31		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
32		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

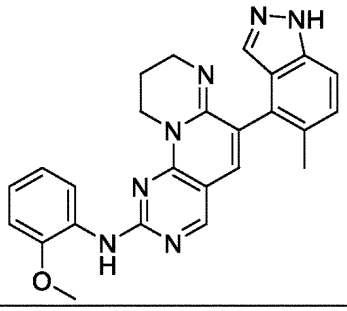
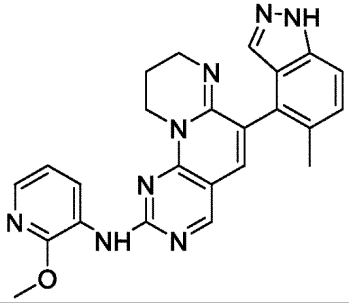
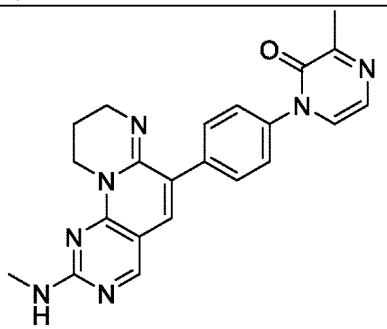
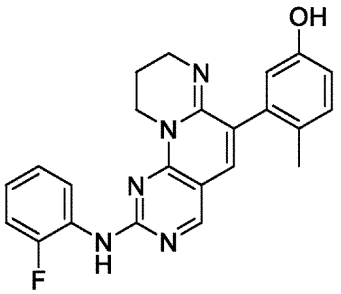
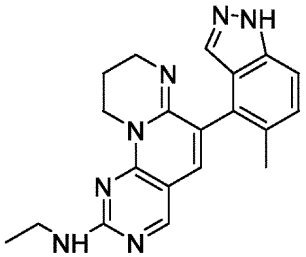
33		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(チアゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
34		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
35		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
36		6-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
37		N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
38		N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(p-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

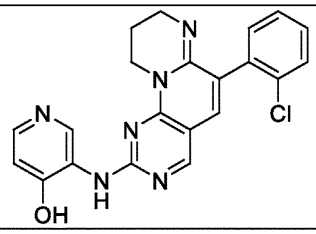
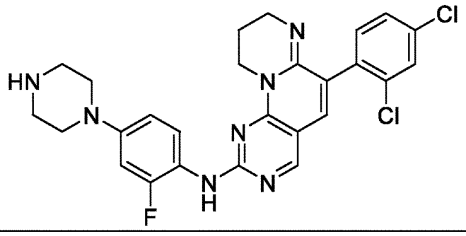
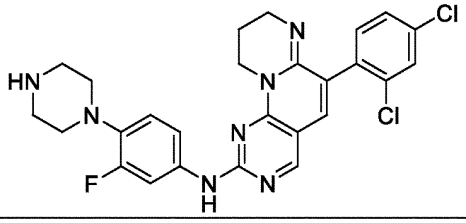
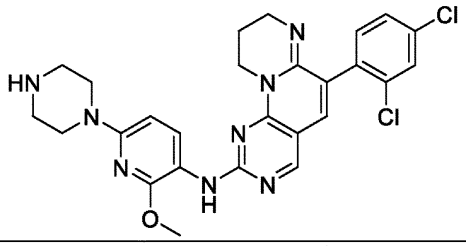
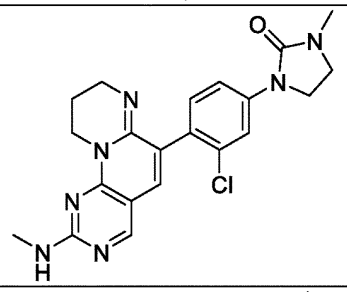
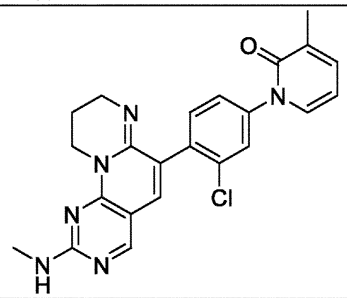
39		N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
40		N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルエチニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
41		N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
42		1-(4-(2-((2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン
43		6-フェニル-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
44		6-(ピリジン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

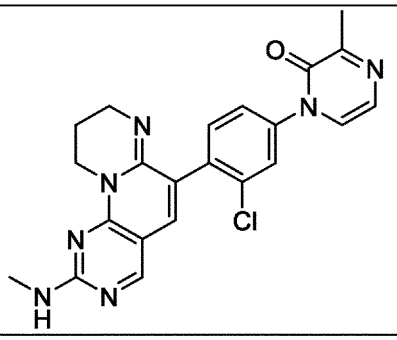
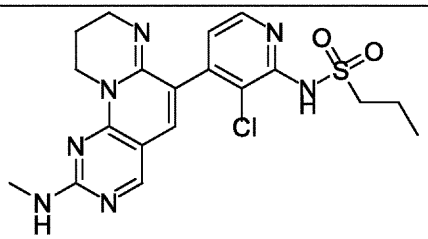
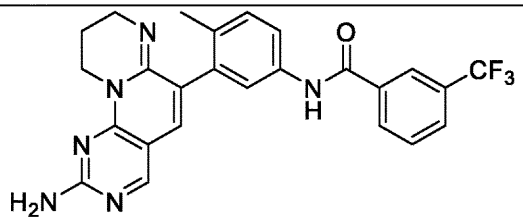
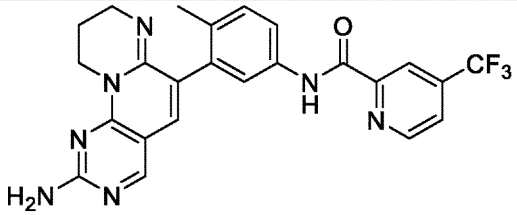
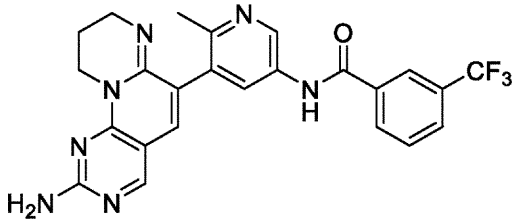
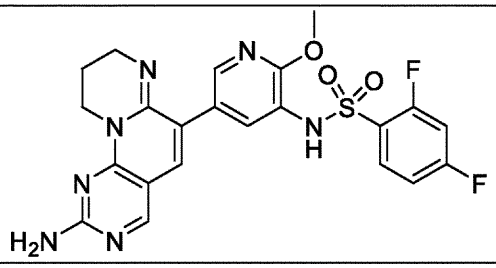
45		N,6-ジ(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
46		6-(3-クロロピリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
47		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
48		6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
49		6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
50		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン

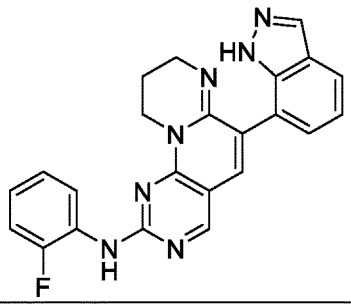
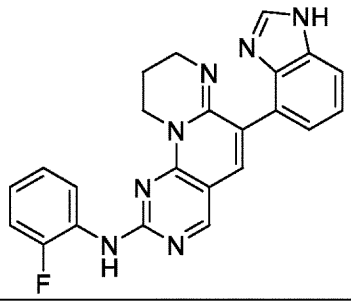
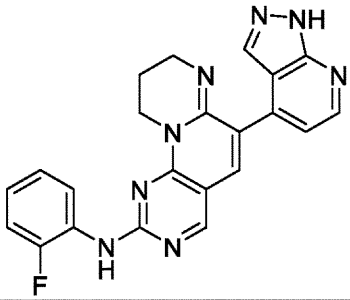
51		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン
52		6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
53		6-フェニル-N-(ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
54		6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
55		N-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
56		N-(2-フルオロフェニル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン

57		N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インドール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
58		N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
59		N-(2-フルオロフェニル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
60		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
61		6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン

62		N-(2-メトキシフェニル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
63		N-(2-メトキシピリジン-3-イル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
64		3-メチル-1-(4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン
65		3-(2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェノール
66		N-エチル-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン

67		3-((6-(2-クロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-オール
68		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
69		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
70		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
71		1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン
72		1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オン

73		1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン
74		N-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド
75		N-(3-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
76		N-(3-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
77		N-(5-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
78		N-(5-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

79		N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インダゾール-7-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
80		6-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
81		N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン

の化合物より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項３２】

表1もしくは表2の化合物より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体。

【請求項３３】

請求項1～32のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤または担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項３４】

請求項1～32のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、第2の予防剤または治療剤とを含む、組み合わせ。

【請求項３５】

対象におけるがんなどの増殖障害または腫瘍の処置および/または予防における使用のための、請求項1～32のいずれか一項記載の化合物。

【請求項３６】

増殖障害またはがんが、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸直腸、前立腺、膵臓、肺、外陰部、甲状腺の悪性腫瘍または良性腫瘍、肝がん、肉腫、膠芽腫、頭頸部がん、黒色腫、ならびに他の過形成状態、例えば良性皮膚過形成および良性前立腺肥大症からなる群より選択される、請求項35記載の化合物。

【請求項３７】

対象におけるがんなどの増殖障害または腫瘍を処置および/または予防するための方法であって、該対象に有効量の請求項1～32のいずれか一項記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、請求項33記載の薬学的組成物、または請求項34記載の組み合わせを投与する段階を含む、前記方法。

【請求項３８】
増殖障害またはがんが、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸直腸、前立腺、膵臓、肺、外陰部、甲状腺の悪性腫瘍または良性腫瘍、肝がん、肉腫、膠芽腫、頭頸部がん、黒色腫、ならびに他の過形成状態、例えば良性皮膚過形成および良性前立腺肥大症からなる群より選択される、請求項37記載の方法。
【請求項３９】
医薬の製造のための、請求項1～32のいずれか一項記載の化合物の使用。
【請求項４０】
MAPK、PDGFR、Src、PAK、c-Kit、EphA2、EphB4、FGFR、Axl、およびc-Metからなる群より選択される1つまたは複数のキナーゼの阻害に対して感受性がある増殖障害、がん、または腫瘍を有する対象において抗増殖効果を生じさせるための方法であって、該対象に有効量の請求項1～32のいずれか一項記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項33記載の薬学的組成物、または請求項34記載の組み合わせを投与する段階を含む、前記方法。
【請求項４１】
神経変性疾患の処置における使用のための、請求項1～32のいずれか一項記載の化合物。
【請求項４２】
神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病からなる群より選択される、請求項41記載の化合物。
【請求項４３】
対象において神経変性疾患を処置するための方法であって、該対象に有効量の請求項1～32のいずれか一項記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、請求項33記載の薬学的組成物、または請求項34記載の組み合わせを投与する段階を含む、前記方法。
【請求項４４】
神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病からなる群より選択される、請求項43記載の方法。
【請求項４５】
MAPK、PDGFR、Src、PAK、c-Kit、EphA2、EphB4、FGFR、Axl、およびc-Metからなる群より選択される1つまたは複数のキナーゼの活性を阻害するための方法であって、細胞と有効量の請求項1～32のいずれか一項記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、請求項33記載の薬学的組成物、または請求項34記載の組み合わせとをインビトロ、エクスビボ、またはインビボで接触させる段階を含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は2020年8月7日出願の米国仮出願第63/063,113号の優先権を主張するものであり、その内容全体が参照により組み入れられる。
【０００２】
分野
本開示は、化合物、該化合物を含む薬学的組成物、ならびに増殖障害、がん、もしくは腫瘍、またはいくつかの態様ではMAPK、PDGFR、Src、PAK、c-Kit、EphA2、EphB4、FGFR、Axl、およびc-Metキナーゼなどであるがそれに限定されないキナーゼの調節不全に関連する疾患もしくは障害の処置の方法または処置のための医薬における該化合物または組成物の使用に関する。
【０００３】
背景
本開示は、本明細書に記載の新規環状イミノピリミジンおよびそれらの二環式化合物、ならびにそれらの同位体誘導体、ならびに該化合物を含む薬学的組成物による、哺乳動物

、特にヒトにおける異常細胞増殖、例えばがん、より具体的には脳がんの処置に関する。さらに、本開示は、該化合物を調製する方法に関する。

【背景技術】

【０００４】

キナーゼは、高エネルギーリン酸供与分子から特定の基質へのリン酸基の移動を触媒する酵素である。このプロセスはリン酸化として知られており、ここで基質はリン酸基を獲得し、高エネルギーATP分子はリン酸基を供与する。このエステル転移反応によりリン酸化基質およびADPが生成される。

【０００５】

キナーゼは、それらが作用する基質によってタンパク質キナーゼ、脂質キナーゼ、炭水化物キナーゼという大まかな群に分類される。キナーゼは細菌からカビ、蠕虫、哺乳動物まで多様な種に見ることができる。500種を超える様々なキナーゼがヒトにおいて同定されている。

【０００６】

MAPキナーゼ(MAPK)は、多様な細胞外増殖シグナルに応答するセリン/スレオニンキナーゼのファミリーである。例えば、成長ホルモン、上皮増殖因子、血小板由来増殖因子、およびインスリンはいずれも、MAPK経路に関与しうる分裂促進刺激と見なされる。受容体レベルでのこの経路の活性化によって、Ras GTPアーゼがGDPをGTPと交換するシグナル伝達カスケードが開始される。次に、RasがRafキナーゼ(MAPKKKとしても知られる)を活性化し、RafキナーゼがMEK(MAPKK)を活性化する。MEKはMAPK(ERKとしても知られる)を活性化し、続いてMAPKは転写および翻訳を制御することができる。RAFおよびMAPKがいずれもセリン/スレオニンキナーゼである一方で、MAPKKはチロシン/スレオニンキナーゼである。

【０００７】

MAPK経路は、発がん能を有することから、臨床的に重要である。MAPK経路は、無制御な増殖および引き続く腫瘍形成を導きうる細胞プロセスに関与している。本経路内での変異により、いずれも様々な形態のがんに関与している細胞分化、細胞増殖、細胞生存、および細胞アポトーシスに対する該経路の制御効果が変化する。

【０００８】

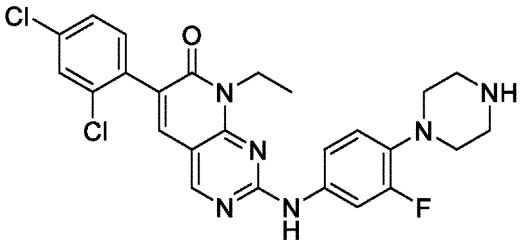
黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、神経膠腫、乳がん、および肺がんなどの一般的なヒトがんにおいて、これらのキナーゼがしばしば異常発現されることが知られている。また、脳がん、肺がん、黒色腫、結腸直腸がん、卵巣がん、および甲状腺乳頭がんなどの多くのヒトがんにおいて、キナーゼ活性を有するB-Rafが変異しかつ/または過度に活性化されることも示されている。

【０００９】

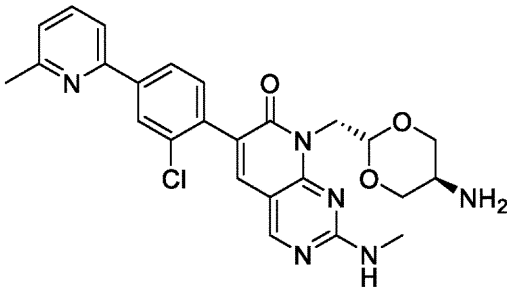
キナーゼの阻害は、哺乳動物がん細胞の増殖を妨害するために、したがって特定の形態のがんを処置するために有用な方法である。ピロロピリジン誘導体およびアニリノピリミジン誘導体などの様々な化合物がキナーゼ阻害特性を有することが示されている。多くの特許公報では特定の二環式誘導体、特にキナゾリノン誘導体に言及されている。

【００１０】

多様な化学構造を有するいくつかの化合物がEphA2阻害剤、Src阻害剤、およびPAK阻害剤として開発され、それらのうち2種(FRAX486およびG-5555)は強力なPAK1阻害剤として記載されている。例えば、FRAX486はPAK1酵素を低ナノモル範囲で阻害する。



FRAX486



G-5555

【００１１】

しかし、これらのキナーゼ阻害剤のうち多くは、構造的特徴が理由で低い薬物動態特性を示し、それらのうちいくつかは、P-糖タンパク質(P-gp)または乳がん耐性タンパク質(BCRP)などの能動輸送体の基質であり、細胞膜および脳に浸透する傾向が非常に小さい。したがって、血液脳関門(BBB)により保護される脳内の腫瘍またはがんの処置に使用するために好適ではない。

【００１２】

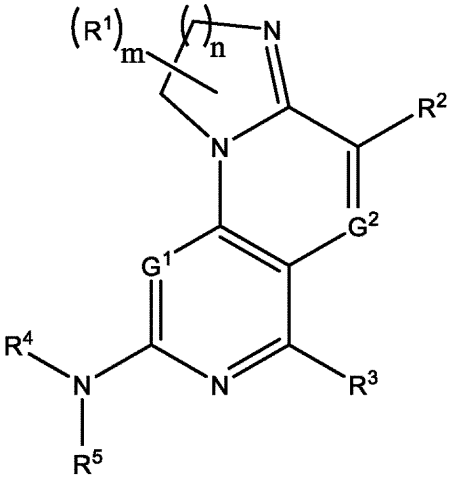
したがって、特定のキナーゼの選択的阻害剤である本開示の化合物は、哺乳動物における異常細胞増殖、特にがんの処置において有用である。さらに、これらの化合物は、良好な細胞膜浸透性を示し、したがって、哺乳動物における脳腫瘍を含む腫瘍またはがんを処置するために有用である。

【発明の概要】

【００１３】

概要

一局面では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体が提供される:



(I)

式中、

G^1はNまたはCR^aであり;

G^2はNまたはCR^bであり;

nは1または2であり;

mは0、1、2、または3であり;

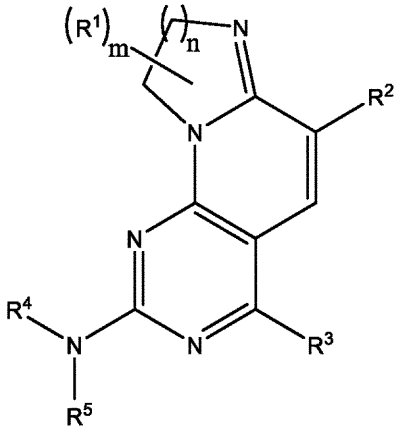
R^aおよびR^bはそれぞれ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルアミノ、および置換されていてもよいアリールオキシからなる群より選

択され;
各R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;
あるいは、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成し;
R^2は水素、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-O、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-S、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-SO_2、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール-O、置換されていてもよいアリール-S、置換されていてもよいアリール-SO_2、置換されていてもよいアリール-NR^a、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール-O、置換されていてもよいヘテロアリール-S、置換されていてもよいヘテロアリール-SO_2、置換されていてもよいヘテロアリール-NR^a、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル-O、置換されていてもよいシクロアルキル-S、置換されていてもよいシクロアルキル-SO_2、置換されていてもよいシクロアルキルNR^a、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル-O、置換されていてもよいヘテロシクリル-S、置換されていてもよいヘテロシクリル-SO_2、および置換されていてもよいヘテロシクリル-NR^aからなる群より選択され;
R^3は水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;
R^4は以下からなる群より選択され:
(i) 水素;
(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;
(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;
(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、アクリロイルアミノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;
(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;
(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに
(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);
R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;
あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成するが、
但し、R^2が2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニルである場合、
R^4は以下からなる群より選択され:

(i) 水素;
(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;
(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;
(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;
(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;
(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに
(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);
R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;
あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成する。

【００１４】

他の局面では、式(I-1a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体が提供される:

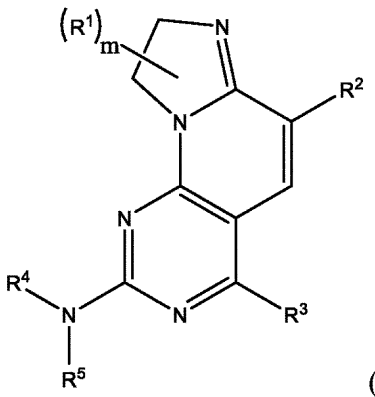


(I-1a)

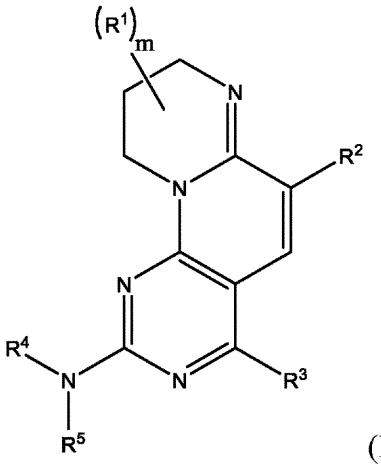
式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、m、およびnは式(I)について定義の通りである。

【００１５】

他の局面では、式(I-2a)もしくは(I-2b)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体が提供される:



(I-2a)

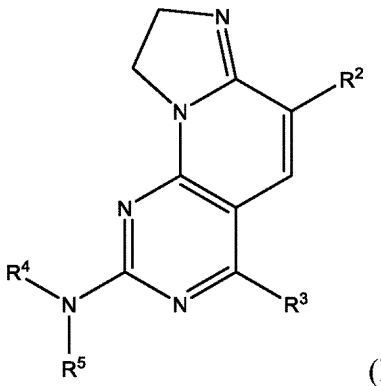


(I-2b)

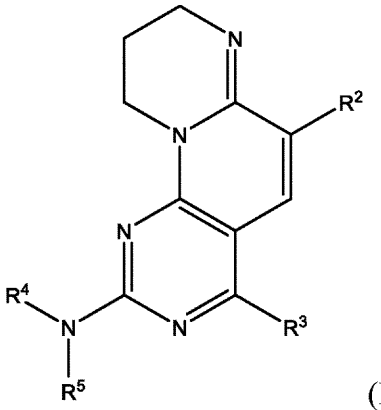
式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびmは式(I)について定義の通りである。

【００１６】

他の局面では、式(I-3a)もしくは(I-3b)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体が提供される:



(I-3a)



(I-3b)

式中、R^2、R^3、R^4、およびR^5は式(I)について定義の通りである。

【００１７】

いくつかの態様では、表1もしくは表2の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体が提供される。

【００１８】

いくつかの局面では、本明細書に記載の任意の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体と、薬学的に許容される希釈剤または担体とを含む、薬学的組成物が提供される。

【００１９】

いくつかの局面では、式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の少なくとも1つの化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、または同位体誘導体と、第2の予防剤または治療剤とを含む、組み合わせが提供される。

【００２０】

いくつかの局面では、対象におけるがんなどの増殖障害または腫瘍の処置および/または予防における使用のための、式(I)の化合物、例えば式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、または同位体誘導体が提供される。いくつかの態様では、増殖障害またはがんは、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸直腸、前立腺、膵臓、肺、外陰部、甲状腺の悪性腫瘍または良性腫瘍、肝がん、肉腫、膠芽腫、頭頸部がん、黒色腫、

ならびに他の過形成状態、例えば良性皮膚過形成および良性前立腺肥大症からなる群より選択される。

【００２１】

いくつかの局面では、対象におけるがんなどの増殖障害または腫瘍を処置および/または予防する方法であって、該対象に有効量の本明細書に示される任意の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体、あるいは本明細書に開示される任意の式の化合物を含む薬学的組成物、あるいは本明細書に開示される任意の式を含む組み合わせを投与する段階を含む方法が提供される。いくつかの態様では、増殖障害またはがんは、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸直腸、前立腺、膵臓、肺、外陰部、甲状腺の悪性腫瘍または良性腫瘍、肝がん、肉腫、膠芽腫、頭頸部がん、黒色腫、ならびに他の過形成状態、例えば良性皮膚過形成および良性前立腺肥大症からなる群より選択される。

【００２２】

いくつかの局面では、本開示は、医薬の製造のための、本明細書に記載の任意の式の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体の使用を提供する。

【００２３】

いくつかの局面では、本開示は、MAPK、PDGFR、Src、PAK、c-Kit、EphA2、EphB4、FGFR、Axl、およびc-Metなどの関連キナーゼの阻害に対して感受性がある増殖障害、がん、または腫瘍を有する対象において抗増殖効果または抗転移効果を生じさせるための方法であって、該対象に有効量の本明細書に示される任意の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体、あるいは本明細書に開示される任意の式の化合物を含む薬学的組成物、あるいは本明細書に開示される任意の式を含む組み合わせを投与する段階を含む方法を提供する。

【００２４】

いくつかの局面では、神経変性疾患の処置における使用のための、式(I)の化合物、例えば式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、または同位体誘導体が提供される。いくつかの態様では、神経変性疾患は筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病からなる群より選択される。

【００２５】

いくつかの局面では、本開示は、対象において神経変性疾患を処置するための方法を提供する。いくつかの態様では、本方法は、対象に有効量の本明細書に示される任意の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体、あるいは本明細書に開示される任意の式の化合物を含む薬学的組成物、あるいは本明細書に開示される任意の式を含む組み合わせを投与する段階を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病からなる群より選択される。

【００２６】

さらに別の局面では、細胞中でMAPK、PDGFR、Src、PAK、c-Kit、EphA2、EphB4、FGFR、Axl、およびc-Metなどの1つまたは複数のキナーゼの活性を阻害するための方法であって、該細胞と有効量の本明細書に示される任意の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体、あるいは本明細書に開示される任意の式の化合物を含む薬学的組成物、あるいは本明細書に開示される任意の式を含む組み合わせとをインビトロ、エクスビボ、またはインビボで接触させる段階を含む方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【００２７】

詳細な説明

定義

別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。本明細書において言及されるすべての特許、出願、出願公報、および他の刊行物は、その全体が参照により組み入れられる。本節に記載の定義が、参照により本明細書に組み入れられる特許、出願、または他の刊行物に記載の定義に反するかまたはそれと一致しない場合、本節に記載の定義が、参照により本明細書に組み入れられる定義に優先する。

【００２８】

本明細書において使用される「1つの（a）」または「1つの（an）」は、「少なくとも1つ」または「1つもしくは複数」を意味する。

【００２９】

本明細書において使用される、「約」が付された本明細書中の値またはパラメータに対する言及は、当該の値またはパラメータそれ自体を対象とする態様を包含(および記述)する。例えば、「約X」に言及する記述は「X」に関する記述を含む。

【００３０】

別途明らかな指示がない限り、本明細書において使用される「個体」または「対象」は、ヒト、ウシ、霊長類、ウマ、イヌ、ネコ、ブタ、およびヒツジ動物を含むがそれに限定されない、哺乳動物を意図している。したがって、本明細書において提供される組成物および方法は、ヒト医療における用途、ならびに農業動物および家庭内ペットにおける用途を含む獣医学的状況における用途の両方を有する。個体は、がんなどの本明細書に記載の状態であると診断されているか、または該状態を有する疑いがある、ヒトでありうる。個体は、がんなどの本明細書に記載の状態に関連する1つまたは複数の症状を示す、ヒトでありうる。個体は、がんなどの本明細書に記載の状態に関連する変異遺伝子または異常遺伝子を有する、ヒトでありうる。個体は、がんなどの本明細書に記載の状態に遺伝的にもしくは他の理由で罹患しやすいか、または該状態を発生させる危険性がある、ヒトでありうる。

【００３１】

本明細書において使用される「処置」または「処置すること」とは、有益なまたは所望の臨床結果を含む結果を得るためのアプローチのことである。本発明において提供される組成物および方法に関して、有益なまたは所望の臨床結果としては以下のうち1つまたは複数が挙げられるがそれに限定されない: 状態により生じる1つもしくは複数の症状を減少させること、状態の程度を減弱させること、状態を安定化すること(例えば状態の悪化を予防するかもしくは遅延させること)、状態の広がり(例えば転移)を予防するかもしくは遅延させること、状態の進行を遅延もしくは鈍化させること、疾患状況を寛解させること、疾患の緩解(部分的であれ全面的であれ)を実現すること、疾患を処置するために必要な1つもしくは複数の他の薬物の用量を減少させること、状態を処置するために使用される別の薬物の効果を増強すること、状態を有する個体の生活の質を向上させること、および/または生存時間を延長すること。がんを処置する方法は、がんの病理学的結果の減少を包含する。本明細書に記載の方法は、これらの処置様相のうちいずれか1つまたは複数を想定する。

【００３２】

本明細書において使用される、「危険性がある」個体とは、がんなどの本明細書に記載の疾患または状態を発生させる危険性がある個体のことである。「危険性がある」個体は、検出可能な疾患を有することもあれば有さないこともあり、本明細書に記載の処置方法の前に検出可能な疾患を示したこともあれば示さなかったこともある。「危険性がある」とは、がんなどの本明細書に記載の疾患または状態の発生に相関する測定可能なパラメータである、1つまたは複数のいわゆる危険因子を、個体が有することを意味する。1つまたは複数のこれらの危険因子を有する個体は、疾患または状態を発生させる可能性が、これらの危険因子を有さない個体よりも高い。

【００３３】

本明細書において使用される「組み合わせ治療薬」とは、2つ以上の異なる化合物を含

む治療薬を意味する。したがって、一局面では、本明細書に詳述される化合物および別の化合物を含む組み合わせ治療薬が提供される。いくつかの変形では、組み合わせ治療薬は1つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤、薬学的に活性ではない化合物、および/または不活性物質を含んでもよい。様々な態様では、組み合わせ治療薬による処置は、本明細書において提供される1つの化合物の単独投与に比べて相加的な、さらには相乗的な(例えば相加的を超える)結果を生じさせうる。いくつかの態様では、個々の治療薬について一般的に使用される量に比べて少ない量の各化合物が、組み合わせ治療薬の一部として使用される。好ましくは、組み合わせ治療薬を使用することで、個々の化合物のうちいずれかを単独で使用する場合と同等以上の治療効果が実現される。いくつかの態様では、個々の化合物または治療薬について一般的に使用される量よりも少ない量(例えば低い用量または低頻度の投与スケジュール)の化合物を組み合わせ治療薬中で使用することで、同等以上の治療効果が実現される。好ましくは、少量の化合物を使用することで、該化合物に関連する1つまたは複数の副作用の数、重症度、頻度、および/または持続時間が減少する。

【００３４】

本明細書において使用される「有効量」という用語は、有効性および毒性に関するそのパラメータとの兼ね合いで、所与の治療形態において有効なはずである、本明細書において提供される化合物の量を意図している。当技術分野において理解されるように、有効量は1つまたは複数の用量でありうる。すなわち、所望の処置エンドポイントを実現するために1つの用量または複数の用量が必要でありうる。有効量は、1つまたは複数の治療剤を投与することに関して考慮されうるものであり、1つまたは複数の他の剤との組み合わせで望ましいまたは有益な結果が実現されうるかまたは実現される場合に、1つの剤は有効量で与えられるものと見なされうる。同時投与される化合物のうちいずれかに関する好適な用量は、該化合物の組み合わせ作用(例えば相加効果または相乗効果)が理由で低減されることがある。様々な態様では、有効量の組成物または治療薬によって(i) がん細胞の数を減少させること; (ii) 腫瘍サイズを減少させること; (iii) 末梢臓器へのがん細胞浸潤を阻害し、遅らせ、ある程度鈍化させ、好ましくは停止させること; (iv) 腫瘍転移を阻害すること(例えばある程度鈍化させ、好ましくは停止させること); (v) 腫瘍成長を阻害すること; (vi) 腫瘍の発生および/もしくは再発を予防するかもしくは遅延させること; ならびに/または(vii) がんに関連する1つもしくは複数の症状をある程度軽減することができる。様々な態様では、この量は、がんなどの本明細書に記載の疾患または状態の1つまたは複数の症状を寛解させ、緩和し、減少させ、かつ/または遅延させるために十分である。

【００３５】

当技術分野において理解されるように、「有効量」は1つまたは複数の用量でありうる。すなわち、所望の処置エンドポイントを実現するために1つの用量または複数の用量が必要でありうる。有効量は、1つまたは複数の治療剤を投与することに関して考慮されうるものであり、1つまたは複数の他の剤との組み合わせで望ましいまたは有益な結果が実現されうるかまたは実現される場合に、化合物またはその薬学的に許容される塩は有効量で与えられるものと見なされうる。

【００３６】

「治療有効量」とは、所望の治療結果(例えば、がんなどの本明細書に記載の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の重症度もしくは持続時間を減少させるか、その重症度を安定化するか、またはそれを除去すること)を生じさせるために十分な、化合物またはその塩の量を意味する。治療用途に関して、有益なまたは所望の結果としては、例えば、疾患(その合併症、および該疾患もしくは状態の発生中に現れる中間的な病理学的表現型を含む)により生じる1つもしくは複数の症状(生化学的、組織学的、および/もしくは行動学的)を減少させること、疾患もしくは状態の罹患者の生活の質を向上させること、疾患もしくは状態を処置するために必要な他の薬物の用量を減少させること、別の薬物の効果を増強すること、疾患もしくは状態の進行を遅延させること、ならびに/または患者

の生存時間を延長することが挙げられる。

【００３７】

個体ががん歴を有していて、手術(例えば外科的切除)、放射線療法、および化学療法を含むがそれに限定されない治療に概して(常にではないが)応答しているという臨床状況を指す、アジュバント状況において、予防有効量を含む有効量の化合物またはその薬学的に許容される塩を該個体に与えることができることが理解されよう。しかし、これらの個体は、がん歴が理由で、がんを発生させる危険性があると見なされる。「アジュバント状況」における処置または投与とは、後続の処置様式のことを指す。

【００３８】

本明細書において使用される「薬学的に許容される」または「薬理学的に許容される」とは、生物学的にまたは他の点で望ましくないということがない材料を意味する。例えば、患者に投与される薬学的組成物に、該材料を、有意な望ましくない生物学的効果、または該材料が含まれる該組成物の任意の他の成分との有害な相互作用を引き起こすことなく組み込むことができる。薬学的に許容される担体または賦形剤は、毒性試験および製造試験の要求基準を満たしていて、かつ/または米国食品医薬品局が作成する不活性成分ガイドに収載されていることが好ましい。

【００３９】

「薬学的に許容される塩」とは、遊離(非塩)化合物の生物活性の少なくとも一部を保持し、かつ薬物または医薬品として個体に投与可能な、塩のことである。これらの塩としては、例えば(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸によって形成されるかまたは酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸などの有機酸によって形成される酸付加塩; (2) 親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンによって置き換えられるかまたは有機塩基に配位する際に形成される塩が挙げられる。許容される有機塩基としてはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが挙げられる。許容される無機塩基としては水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。薬学的に許容される塩は、製造プロセスにおいてその場で調製されてもよく、遊離酸または遊離塩基の形態の本明細書において提供される精製化合物と好適な有機または無機の塩基または酸とを独自にそれぞれ反応させ、こうして形成された塩を後続の精製中に単離することで調製されてもよい。

【００４０】

本明細書において使用される「賦形剤」という用語は、本明細書において提供される化合物を有効成分として含む錠剤などの薬物または医薬品の製造において使用可能な不活性(inert)または不活性(inactive)物質を意味する。結合剤、崩壊剤、コーティング、圧縮/封入補助剤、クリームもしくはローション、潤滑剤、非経口投与用溶液、咀嚼錠用材料、甘味料もしくは調味料、懸濁化剤/ゲル化剤、または湿式造粒剤として使用される任意の物質を含むがそれに限定されない様々な物質が、賦形剤という用語に包含されうる。結合剤としては例えばカルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどが挙げられ; コーティングとしては例えば酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、腸溶コーティングなどが挙げられ; 圧縮/封入補助剤としては例えば炭酸カルシウム、ブドウ糖、果糖dc(dc = 「直接圧縮性」)、蜂蜜dc、乳糖(無水物または一水和物; 場合によってはアスパルテーム、セルロース、または結晶セルロースとの組み合わせで)、デンプンdc、ショ糖などが挙げられ; 崩壊剤としては例えばクロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが挙げられ; クリームまたはローションとしては例えばマルトデキストリン、カラギーナンなどが挙げられ; 潤滑剤としては例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられ; 咀嚼錠用材料としては例えばブドウ糖、果糖dc、乳糖(一水和物、場合によってはアスパルテームまたはセルロースとの組み合わせで)などが挙げられ; 懸濁化剤/ゲル化剤としては例えばカラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キ

サンタンガムなどが挙げられ; 甘味料としては例えばアスパルテーム、ブドウ糖、果糖dc、ソルビトール、ショ糖dcなどが挙げられ; 湿式造粒剤としては例えば炭酸カルシウム、マルトデキストリン、結晶セルロースなどが挙げられる。

【００４１】

「アルキル」とは、飽和直鎖または分岐一価炭化水素構造およびその組み合わせを意味し、かつそれらを含む。特定のアルキル基は、1～20個の炭素原子を有する基(「C_1～C_{20}アルキル」)である。より特定のアルキル基は、1～8個の炭素原子を有する基(「C_1～C_8アルキル」)または1～6個の炭素原子を有する基(「C_1～C_6アルキル」)である。特定数の炭素を有するアルキル残基が命名される場合、その数の炭素を有するすべての幾何異性体が包含および記述されるように意図されている。したがって、例えば、「ブチル」はn-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルを含むように意図されており; 「プロピル」はn-プロピルおよびイソプロピルを含む。この用語はメチル、t-ブチル、n-ヘプチル、オクチルなどの基によって例示される。

【００４２】

「シクロアルキル」とは、環状一価炭化水素構造を意味し、かつそれらを含む。シクロアルキルは1個の環からなってもよく(例えばシクロヘキシル)、複数の環からなってもよい(例えばアダマンチル)。2個以上の環を含むシクロアルキルは縮合環、スピロ環、もしくは架橋環、またはそれらの組み合わせでありうる。好ましいシクロアルキルは、3～13個の環状炭素原子を有する飽和環状炭化水素である。より好ましいシクロアルキルは、3～8個の環状炭素原子を有する飽和環状炭化水素(「C_3～C_8シクロアルキル」)である。シクロアルキル基の例としてはアダマンチル、デカヒドロナフタレニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

【００４３】

「アルケニル」とは、少なくとも1個のオレフィン性不飽和部位を有し(すなわち少なくとも1個の式C=Cの部分を有し)、かつ好ましくは2～10個の炭素原子、より好ましくは2～8個の炭素原子を有する、不飽和炭化水素基を意味する。アルケニルの例としては-CH_2-CH=CH-CH_3および-CH=CH-CH=CH_2が挙げられるがそれに限定されない。

【００４４】

「シクロアルケニル」とは、少なくとも1個のオレフィン性不飽和部位を有する(すなわち少なくとも1個の式C=Cの部分を有する)、シクロアルキルの範囲内の不飽和炭化水素基を意味する。シクロアルケニルは1個の環からなってもよく(例えばシクロヘキシル)、複数の環からなってもよい(例えばノルボルネニル)。より好ましいシクロアルケニルは、3～8個の環状炭素原子を有する不飽和環状炭化水素(「C_3～C_8シクロアルケニル」)である。シクロアルケニル基の例としてはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。

【００４５】

「アルキニル」とは、少なくとも1個のアセチレン性不飽和部位を有し(すなわち少なくとも1個の式

C≡C

の部分を有し)、かつ好ましくは2～10個の炭素原子、より好ましくは2～8個の炭素原子などを有する、不飽和炭化水素基を意味する。

【００４６】

「アルコキシ」という用語は-O-アルキル基を意味し、ここでOは分子の残りへの結合点であり、アルキルは上記定義の通りである。

【００４７】

「チオアルコキシ」という用語は-S-アルキル基を意味し、ここでSは分子の残りへの結合点であり、アルキルは上記定義の通りである。

【００４８】

「ハロアルキル」とは、1個または複数のハロ置換基、例えば1個、2個、または3個の

ハロ置換基を有するアルキル基を意味する。ハロアルキル基の例としては-CF_3、-(CH_2)F、-CHF_2、CH_2Br、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、および-CH_2CH_2Fが挙げられる。

【００４９】

「炭素環」、「炭素環式」、または「カルボシクリル」とは、３～１３個の環状炭素原子を有する１個の環または複数の縮合環を有する飽和または不飽和非芳香族環状炭化水素基を意味する。２個以上の環を含む炭素環は縮合環、スピロ環、もしくは架橋環、またはそれらの任意の組み合わせでありうる。縮合環系では、１個または複数の環はアリールでありうる。少なくとも１個の環が芳香環である２個以上の環を有する炭素環は、非芳香環位置または芳香環位置において親構造に接続されうる。１つの変形では、少なくとも１個の環が芳香環である２個以上の環を有する炭素環は、非芳香環位置において親構造に接続される。

【００５０】

「複素環」、「複素環式」、または「ヘテロシクリル」とは、１個の環または複数の縮合環を有し、かつ１～１０個の環状炭素原子および１～４個の窒素、硫黄、または酸素などの環状ヘテロ原子を有する、飽和または不飽和非芳香族基を意味する。２個以上の環を含む複素環は縮合環、スピロ環、もしくは架橋環、またはそれらの任意の組み合わせでありうる。縮合環系では、１個または複数の環はアリールまたはヘテロアリールでありうる。少なくとも１個の環が芳香環である２個以上の環を有する複素環は、非芳香環位置または芳香環位置において親構造に接続されうる。１つの変形では、少なくとも１個の環が芳香環である２個以上の環を有する複素環は、非芳香環位置において親構造に接続される。

【００５１】

「アリール」または「Ar」とは、１個の環を有する不飽和芳香族炭素環基(例えばフェニル)、または芳香環でも芳香環でなくてもよい複数の縮合環を有する不飽和芳香族炭素環基(例えばナフチルもしくはアントリル)を意味する。１つの変形では、アリール基は６～１４個の環状炭素原子を含む。少なくとも１個の環が非芳香環である２個以上の環を有するアリール基は、芳香環位置または非芳香環位置において親構造に接続されうる。１つの変形では、少なくとも１個の環が非芳香環である２個以上の環を有するアリール基は、芳香環位置において親構造に接続される。

【００５２】

「ヘテロアリール」または「HetAr」とは、１～１０個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄などのヘテロ原子を含むがそれに限定されない少なくとも１個の環状ヘテロ原子を有する、不飽和芳香族炭素環基を意味する。ヘテロアリール基は１つの環を有してもよく(例えばピリジル、フリル)、芳香環であってもなくてもよい複数の縮合環を有してもよい(例えばインドリジニル、ベンゾチエニル)。少なくとも１個の環が非芳香環である２個以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香環位置または非芳香環位置において親構造に接続されうる。１つの変形では、少なくとも１個の環が非芳香環である２個以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香環位置において親構造に接続される。

【００５３】

「ハロゲン」という用語は塩素、フッ素、臭素、またはヨウ素を表す。「ハロ」という用語はクロロ、フルオロ、ブロモ、またはヨードを表す。

【００５４】

「置換された」という用語は、特定の基または部分がアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、シアノ、アジド、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどの置換基を含むがそれに限定されない１個または複数の置換基を有することを意味する。「置換されていない」という用語は、特定の基が置換基を有さないことを意味する。「置換されていてもよい」という

用語は、特定の基が置換されていないかまたは1個もしくは複数の置換基で置換されていることを意味する。構造系を記述するために「置換された」という用語が使用される場合、置換は、系上の任意の結合価許容位置において生じるように意図されている。

【００５５】

「実質的に純粋な」化合物の組成物とは、該組成物が15％以下、好ましくは10％以下、より好ましくは5％以下、さらに好ましくは3％以下、最も好ましくは1％以下の、異なる立体化学形態の該化合物でありうる不純物を含むことを意味する。例えば、実質的に純粋な(S)化合物の組成物とは、該組成物が15％以下、または10％以下、または5％以下、または3％以下、または1％以下の該化合物の(R)体を含むことを意味する。

【００５６】

本明細書に示される任意の式は、該構造式で示される構造を有する化合物、および特定の変形または形態を表すように意図されている。特に、本明細書に示される任意の式の化合物、例えば式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)の化合物は、不斉中心を有することができ、したがって異なる鏡像異性形態で存在することができる。これらの立体異性体混合物は、物理化学的または光学的な差に基づいて、当業者に公知の方法、例えばクロマトグラフィーおよび/または分別結晶化によって、個々の立体異性体に分離されうる。ジアステレオマーおよび鏡像異性体を含むすべてのこれらの異性体は、本発明の一部と見なされる。前記一般式の化合物のすべての光学異性体および立体異性体、ならびに任意の比のその混合物は、当該の式の範囲内であると見なされる。したがって、本明細書に示される任意の式は、ラセミ体、1つまたは複数の鏡像異性形態、1つまたは複数のジアステレオ異性形態、1つまたは複数のアトロプ異性形態、および任意の比のその混合物を表すように意図されている。さらに、特定の構造は幾何異性体(すなわちシスおよびトランス異性体)として、互変異性体として、またはアトロプ異性体として存在しうる。さらに、本明細書に示される任意の式は、明示的に列挙されていない場合であっても、当該化合物の水和物、溶媒和物、非晶形、および多形のうちいずれか1つ、ならびにその混合物も指すように意図されている。いくつかの態様では、溶媒は水であり、溶媒和物は水和物である。

【００５７】

また、本明細書に示される任意の式は、当該化合物の非標識形態および同位体標識形態を表すように意図されている。同位体標識化合物は、1個または複数の原子が、選択された原子質量または原子質量数を有する原子で置き換えられていることを除けば、本明細書に示される式で示される構造を有する。本明細書に記載の化合物に組み込み可能な同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、例えばそれぞれ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、および^{125}Iが挙げられる。重水素(すなわち^{2}H)などの重同位体による置換は、代謝安定性の増加により得られる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加または所要投与量の減少を実現することができる。一般に、本明細書に記載の同位体標識化合物およびそのプロドラッグは、容易に入手可能な同位体標識試薬で非同位体標識試薬を置き換えて、以下に記載のスキームまたは実施例および調製例に開示される手順を行うことで調製することができる。

【００５８】

本明細書に示される任意の式に言及する場合、特定の変動要素について特定の部分をありうる種のリストより選択することは、他の箇所に出現する該変動要素について同じくその種を選択することを規定するようには意図されていない。言い換えれば、1つの変動要素が2回以上出現する場合、別途記載がない限り、特定のリストからの種の選択は、前記式中の他の箇所における同じ変動要素についての種の選択とは無関係である。

【００５９】

帰属および命名法に関する前述の解釈的説明によれば、本明細書における1つのセットに対する明示的な言及は、化学的に意味がある場合、また、別途指示がない限り、当該のセットの態様に対する独立した言及、および、明示的に言及される該セットのサブセット

の1つひとつのありうる態様に対する言及を示唆するものと理解される。

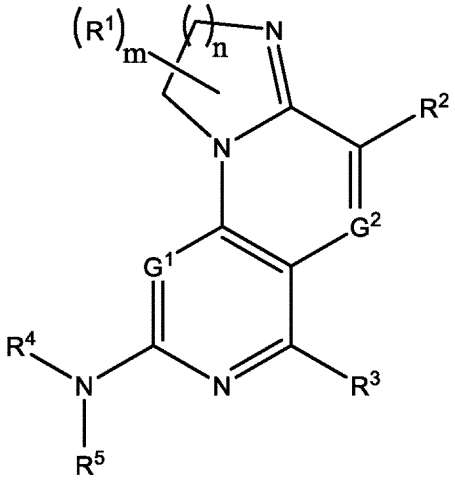
【００６０】

化合物

化合物およびその塩(例えば薬学的に許容される塩)が、概要および添付の特許請求の範囲を含む本明細書に詳述される。また、幾何異性体(シス/トランス)、E/Z異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物を含む任意の比のそれらの混合物を包含する、すべての立体異性体を含む、本明細書に記載のすべての化合物、本明細書に記載の化合物の塩および溶媒和物、ならびに該化合物を作製する方法の使用が提供される。本明細書に記載の任意の化合物を薬物と呼ぶこともある。

【００６１】

一局面では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体が提供される:



(I)

式中、

G^1はNまたはCR^aであり;

G^2はNまたはCR^bであり;

nは1または2であり;

mは0、1、2、または3であり;

R^aおよびR^bはそれぞれ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルアミノ、および置換されていてもよいアリールオキシからなる群より選択され;

各R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;

あるいは、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成し;

R^2は水素、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-O、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-S、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-SO_2、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール-O、置換されていてもよいアリール-S、置換されていてもよいアリール-SO_2、置換されていてもよいアリール-NR^a、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル-O、置換されていてもよいシクロアルキル-S、置換されていてもよいシクロアルキル-SO_2、置換されていてもよいシクロアルキルNR^a、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール-O、置換されていてもよいヘテロアリール-S、置換されていてもよいヘテロア

リール-SO_2、置換されていてもよいヘテロアリール-NR^a、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル-O、置換されていてもよいヘテロシクリル-S、置換されていてもよいヘテロシクリル-SO_2、および置換されていてもよいヘテロシクリル-NR^aからなる群より選択され;

R^3は水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;

R^4は以下からなる群より選択され:

(i) 水素;

(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;

(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;

(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、アクリロイルアミノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;

(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;

(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに

(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);

R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;

あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成するが、

但し、R^2が2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニルである場合、

R^4は以下からなる群より選択され:

(i) 水素;

(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;

(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;

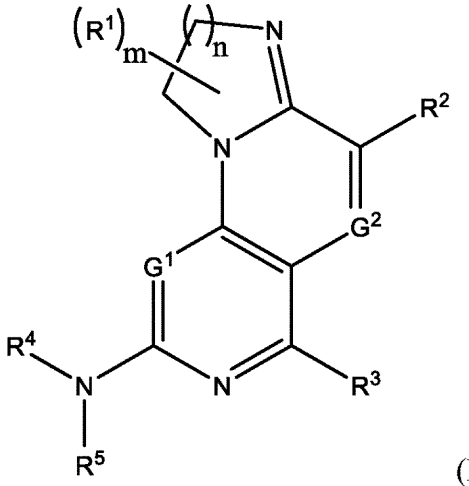
(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;

(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群よ

り選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;
(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに
(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);
R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;
あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成する。

【００６２】

いくつかの態様では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体が提供される:



(I)

式中、
G^1はNまたはCR^aであり;
G^2はNまたはCR^bであり;
nは1または2であり;
mは0、1、2、または3であり;
R^aおよびR^bはそれぞれ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルアミノ、および置換されていてもよいアリールオキシからなる群より選択され;
各R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;
あるいは、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成し;
R^2は水素、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-O、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-S、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-SO_2、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール-O、置換されていてもよいアリール-S、置換されていてもよいアリール-SO_2、置換されていてもよいアリール-NR^a、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル-O、置換されていてもよいシクロアルキル-S、置換されていてもよいシクロアルキル-SO_2、置換されていてもよいシクロアルキルNR^a、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール-O、置換されていてもよいヘテロアリール-S、置換されていてもよいヘテロアリール-SO_2、置換されていてもよいヘテロアリール-NR^a、置換されていてもよいヘテロ

シクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル-O、置換されていてもよいヘテロシクリル-S、置換されていてもよいヘテロシクリル-SO_2、および置換されていてもよいヘテロシクリル-NR^aからなる群より選択され;

R^3は水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;

R^4は以下からなる群より選択され:

(i) 水素;

(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;

(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;

(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、アクリロイルアミノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;

(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;

(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに

(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);

R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;

あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成するが、

但し、R^2が2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニルである場合、

R^4は以下からなる群より選択され:

(i) 水素;

(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;

(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;

(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;

(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;

(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに

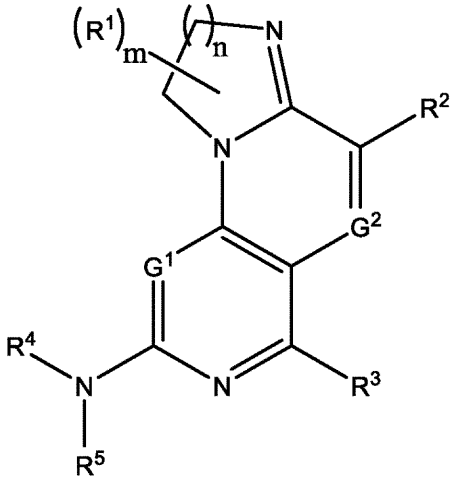
(vii) $-SO_2(C_1～C_6$アルキル);

R^5は水素、$C_1～C_6$アルキル、またはヘテロシクリルであり;

あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成する。

【００６３】

いくつかの態様では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体が提供される:



(I)

式中、

G^1はNまたはCR^aであり;

G^2はNまたはCR^bであり;

nは1または2であり;

mは0、1、2、または3であり;

R^aおよびR^bはそれぞれ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルコキシ、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキルアミノ、および置換されていてもよいアリールオキシからなる群より選択され;

各R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル、および置換されていてもよい$C_1～C_6$アルコキシからなる群より選択され;

あるいは、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成し;

R^2は水素、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル-O、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル-S、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル-SO_2、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル-NR^a、置換されていてもよい$C_2～C_6$アルケニル、置換されていてもよい$C_2～C_6$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル、置換されていてもよい$C_1～C_6$アルコキシ、置換されていてもよい$C_1～C_6$チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよい$C_2～C_6$アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよい$C_2～C_6$アルキニル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよい$C_1～C_6$アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよい$C_2～C_6$アルキニル)、NR^a

SO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール-O、置換されていてもよいアリール-S、置換されていてもよいアリール-SO_2、置換されていてもよいアリール-NR^a、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテ

ロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、
$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール-O、置換されていてもよいヘテロアリール-S、置換されていてもよいヘテロアリール-SO_2、置換されていてもよいヘテロアリール-NR^a、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル-O、置換されていてもよいシクロアルキル-S、置換されていてもよいシクロアルキル-SO_2、置換されていてもよいシクロアルキルNR^a、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル-O、置換されていてもよいヘテロシクリル-S、置換されていてもよいヘテロシクリル-SO_2、ならびに置換されていてもよいヘテロシクリル-NR^aからなる群より選択され;

R^3は水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;

R^4は以下からなる群より選択され:

(i) 水素;

(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;

(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;

(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、アクリロイルアミノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;

(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;

(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに

(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);

R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;

あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成するが、

但し、R^2が2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニルである場合、

R^4は以下からなる群より選択され:

(i) 水素;

(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;

(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;

(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;

(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;

(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに

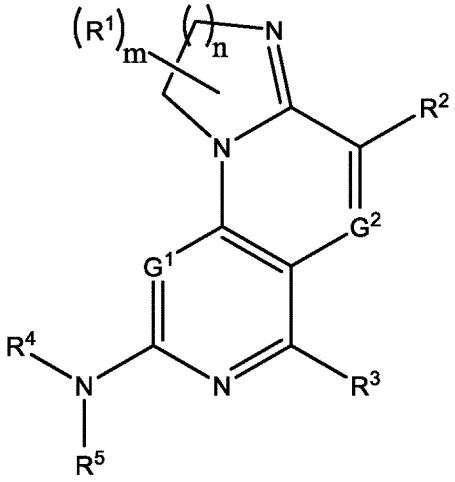
(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);

R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;

あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成する。

【００６４】

いくつかの態様では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体が提供される:



(I)

式中、

G^1はNまたはCR^aであり;

G^2はNまたはCR^bであり;

nは1または2であり;

mは0、1、2、または3であり;

R^aおよびR^bはそれぞれ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルアミノ、および置換されていてもよいアリールオキシからなる群より選択され;

各R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;

あるいは、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成し;

R^2は水素、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-O、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-S、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-SO_2、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^a

SO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール-O、置換されていてもよいアリール-S、置換されていてもよいアリール-SO_2、置換されていてもよいアリール-NR^a、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテ

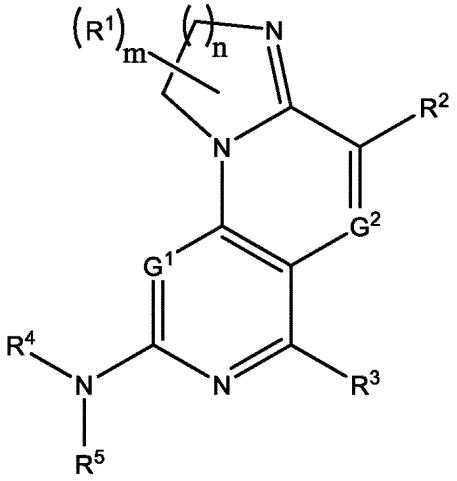
ロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、
$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール-O、置換されていてもよいヘテロアリール-S、置換されていてもよいヘテロアリール-SO_2、置換されていてもよいヘテロアリール-NR^a、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル-O、置換されていてもよいシクロアルキル-S、置換されていてもよいシクロアルキル-SO_2、置換されていてもよいシクロアルキルNR^a、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル-O、置換されていてもよいヘテロシクリル-S、置換されていてもよいヘテロシクリル-SO_2、ならびに置換されていてもよいヘテロシクリル-NR^aからなる群より選択され;

R^3は水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;
R^4は以下からなる群より選択され:
(i) 水素;
(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;
(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;
(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、アクリロイルアミノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;
(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;
(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに
(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);
R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;
あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成するが、
但し、R^2が2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニルである場合、
R^4は以下からなる群より選択され:
(i) 水素;
(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;
(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;
(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール;
(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;
(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル; ならびに
(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル);
R^5は水素、C_1～C_6アルキル、またはヘテロシクリルであり;
あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されてい

てもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成する。

【００６５】

いくつかの態様では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体が提供される:



(I)

式中、

G^1はNまたはCR^aであり;

G^2はNまたはCR^bであり;

nは1または2であり;

mは0、1、2、または3であり;

R^aおよびR^bはそれぞれ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルアミノ、および置換されていてもよいアリールオキシからなる群より選択され;

各R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;

あるいは、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成し;

R^2は水素、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-O、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-S、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-SO_2、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール-O、置換されていてもよいアリール-S、置換されていてもよいアリール-SO_2、置換されていてもよいアリール-NR^a、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール-O、置換されていてもよいヘテロアリール-S、置換されていてもよいヘテロアリール-SO_2、置換されていてもよいヘテロアリール-NR^a、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル-O、置換されていてもよいヘテロシクリル-S、置換されていてもよいヘテロシクリル-SO_2、および置換されていてもよいヘテロシクリル-NR^aからなる群より選択され;

R^3は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され;

R^4は以下からなる群より選択され:

(i) 水素;

(ii) 置換されていてもよいヘテロシクリルで置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;

(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および

置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル;

(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール; ならびに

(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール;

R^5は水素またはC_1～C_6アルキルであり;

あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルを形成する。

【００６６】

式(I)のいくつかの態様では、G^1はNである。いくつかの態様では、G^1はCR^aであり、ここでR^aは水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルアミノ、および置換されていてもよいアリールオキシからなる群より選択される。いくつかの態様では、G^1はCR^aであり、ここでR^aは水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される。いくつかの態様では、G^1はCHである。

【００６７】

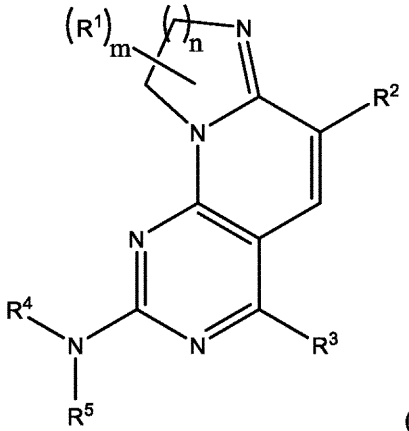
式(I)のいくつかの態様では、G^2はNである。いくつかの態様では、G^2はCR^bであり、ここでR^bは水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルアミノ、および置換されていてもよいアリールオキシからなる群より選択される。いくつかの態様では、G^2はCR^bであり、ここでR^bは水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される。いくつかの態様では、G^2はCHである。いくつかの態様では、G^2はCR^bであり、ここでR^bは置換されていてもよいC_1～C_6アルキルである。いくつかの態様では、G^2はCR^bであり、ここでR^bはC_1～C_6アルキルである。いくつかの態様では、G^2はCR^bであり、ここでR^bはメチルである。

【００６８】

式(I)のいくつかの態様では、G^1はNであり、G^2はNである。いくつかの態様では、G^1はCR^aであり、G^2はNである。特定の態様では、G^1はCHであり、G^2はNである。いくつかの態様では、G^1はNであり、G^2はCR^bである。特定の態様では、G^1はNであり、G^2はCHである。いくつかの態様では、G^1はNであり、G^2はCR^bであり、ここでR^bはC_1～C_6アルキルである。いくつかの態様では、G^1はNであり、G^2はCR^bであり、ここでR^bはメチルである。他の態様では、G^1はCR^aであり、G^2はCR^bである。いくつかの態様では、G^1はCHであり、G^2はCHである。

【００６９】

いくつかの態様では、式(I)の化合物は、式(I-1a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体である:



(I-1a)

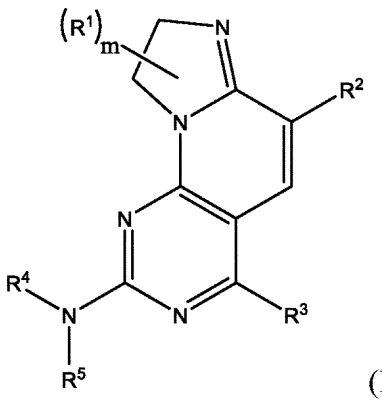
式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、m、およびnは式(I)について定義の通りである。

【００７０】

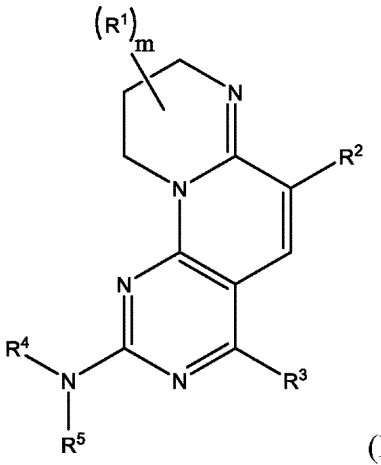
式(I)または(I-1a)のいくつかの態様では、nは1である。他の態様では、nは2である。

【００７１】

いくつかの態様では、式(I)の化合物は、式(I-2a)もしくは(I-2b)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体である:



(I-2a)



(I-2b)

式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびmは式(I)について定義の通りである。

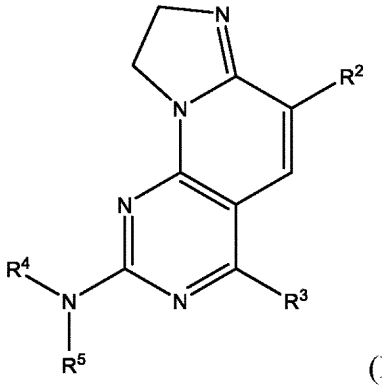
【００７２】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、または(I-2b)のいくつかの態様では、mは0である。いくつかの態様では、mは1である。いくつかの態様では、mは2である。他の態様では、mは3である。いくつかの態様では、mは1、2、または3である。いくつかの態様では、mは1であり、R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される。いくつかの態様では、mは1であり、R^1は置換されていてもよいC_1～C_6アルキルである。いくつかの態様では、mは1であり、R^1はC_1～C_6アルキルである。いくつかの態様では、mは1であり、R^1はメチルである。いくつかの態様では、mは2または3であり、各R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択され; あるいは、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成する。いくつかの態様では、mは2または3であり、各R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される。いくつかの態様では、mは2であり、各R^1は独立してハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6

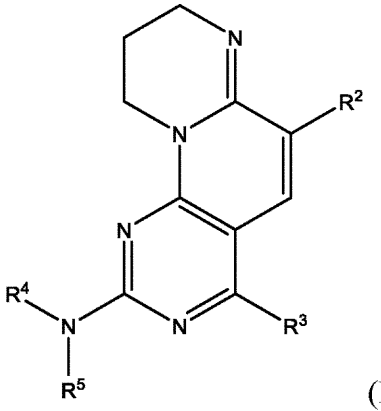
アルコキシからなる群より選択され; あるいは、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成する。いくつかの態様では、mは2であり、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になって、1個または複数のR^a基で置換されていてもよい4～7員炭素環または複素環を形成する。いくつかの態様では、mは2であり、2個のR^1基は、それらが接続されている炭素原子と一緒になってシクロペンタン環を形成する。

【００７３】

いくつかの態様では、式(I)の化合物は、式(I-3a)もしくは(I-3b)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは同位体誘導体である:



(I-3a)



(I-3b)

式中、R^2、R^3、R^4、およびR^5は式(I)について定義の通りである。

【００７４】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^3は水素である。いくつかの態様では、R^3は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される。いくつかの態様では、R^3は水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される。いくつかの態様では、R^3はハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、および置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される。いくつかの態様では、R^3は置換されていてもよいC_1～C_6アルキルである。いくつかの態様では、R^3はC_1～C_6アルキルである。いくつかの態様では、R^3はメチルである。

【００７５】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^2は水素、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-O、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-S、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-SO_2、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール-O、置換されていてもよいアリール-S、置換されていてもよいアリール-SO_2、置換されていてもよいアリール-NR^a、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール-O、置換されていてもよいヘテロアリール-S、置換されていてもよいヘテロアリール-SO_2、置換されていてもよいヘテロアリール-NR^a、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル-O、置換されていてもよいヘテロシクリル-S、置換されていてもよいヘテロシクリル-SO_2、および置換されていてもよいヘテロシクリル-NR^aからなる群より選択される。いくつかの態様では、R^2は水素、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-O、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-S、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-SO_2、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル-NR^a、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換さ

れていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていて

もよいアリール-O、置換されていてもよいアリール-S、置換されていてもよいアリール-SO_2、置換されていてもよいアリール-NR^a、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、NR^aCO-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCO-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、$CONR^a$-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aSO_2-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、SO_2NR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいシクロアルキル)、NR^aCONR^a-(置換されていてもよいヘテロシクリル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいC_1～C_6アルキル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいヘテロアリール)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置

換されていてもよいC_2～C_6アルキニル)、NR^aCO-シクロアルキレン-$CONR^a$-(置換されていてもよいシクロアルキル)、および(置換されていてもよいヘテロシクリル)からなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール-O、置換されていてもよいヘテロアリール-S、置換されていてもよいヘテロアリール-SO_2、置換されていてもよいヘテロアリール-NR^a、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル-O、置換されていてもよいシクロアルキル-S、置換されていてもよいシクロアルキル-SO_2、置換されていてもよいシクロアルキルNR^a、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル-O、置換されていてもよいヘテロシクリル-S、置換されていてもよいヘテロシクリル-SO_2、ならびに置換されていてもよいヘテロシクリル-NR^aからなる群より選択される。いくつかの態様では、R^2は水素、置換されていてもよいC_2～C_6アルキニル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。いくつかの態様では、R^2は水素である。いくつかの態様では、R^2は置換されていてもよいC_2～C_6アルキニルである。いくつかの態様では、R^2は、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルで置換されたC_2～C_6アルキニルである。いくつかの態様では、R^2は、C_6～C_{14}アリール、5～12員ヘテロアリール、または3～12員ヘテロシクリルで置換されたC_2～C_6アルキニルである。いくつかの態様では、R^2は、5～6員ヘテロアリールで置換されたC_2～C_6アルキニルである。

【００７６】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^2は置換されていてもよいアリールである。いくつかの態様では、R^2は置換されていてもよいC_6～C_{14}アリールである。特定の態様では、R^2はフェニルまたはナフチルである。いくつかの態様では、R^2は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の置換基で置換されたアリールである。いくつかの態様では、R^2は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、置換されていてもよい5～12員ヘテロアリール、および置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の置換基で置換されたC_6～C_{14}アリールである。特定の態様では、R^2は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、置換されていてもよい5～12員ヘテロアリール、および置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の置換基で置換されたフェニルである。いくつかの態様では、R^2は、1個または2個のハロ基で置換されたC_6～C_{14}アリールである。特定の態様では、R^2は、1個または2個のハロ基で置換されたフェニルである。いくつかの態様では、R^2は、クロロで置換されたフェニルである。いくつかの態様では、R^2は、2個のクロロ基で置換されたフェニルである。いくつかの態様では、R^2は、ハロ置換基ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、置換されていてもよい5～12員ヘテロアリール、および置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルからなる群より選択されるさらなる置換基で置換されたC_6～C_{14}アリールである。いくつかの態様では、R^2は、ハロおよび置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールで置換されたフェニルである。他の態様では、R^2は、ハロおよび置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリルで置換されたフェニルである。特定の態様では、R^2は、クロロ、ならびにオキソおよびC_1～C_6アルキルより選択される1個または複数の基で置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリルで置換された、フェニルである。他の態様では、R^2は、クロロ、ならびにオキソおよびC_1～C_6アルキルより選択される1個または複数の基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールで置換された、フェニルである。いくつかの態様では、R^2は、C_1～C_6アルキルで置換されたC_6～C_{14}アリールである。特定の態様では、R^2は、C_1～C_6アルキルで置換されたフェニル、例えばメチルで置換されたフェニルである。いくつかの態様では、R^2は、C_1～C_6アルコキシで置換されたC_6～C_{14}アリールである。いくつかの態様では、R^2は、C_1～C_6アルコキシで置換されたフェニル、例えばメトキシで置換されたフェニルである。いくつかの態様では、R^2は

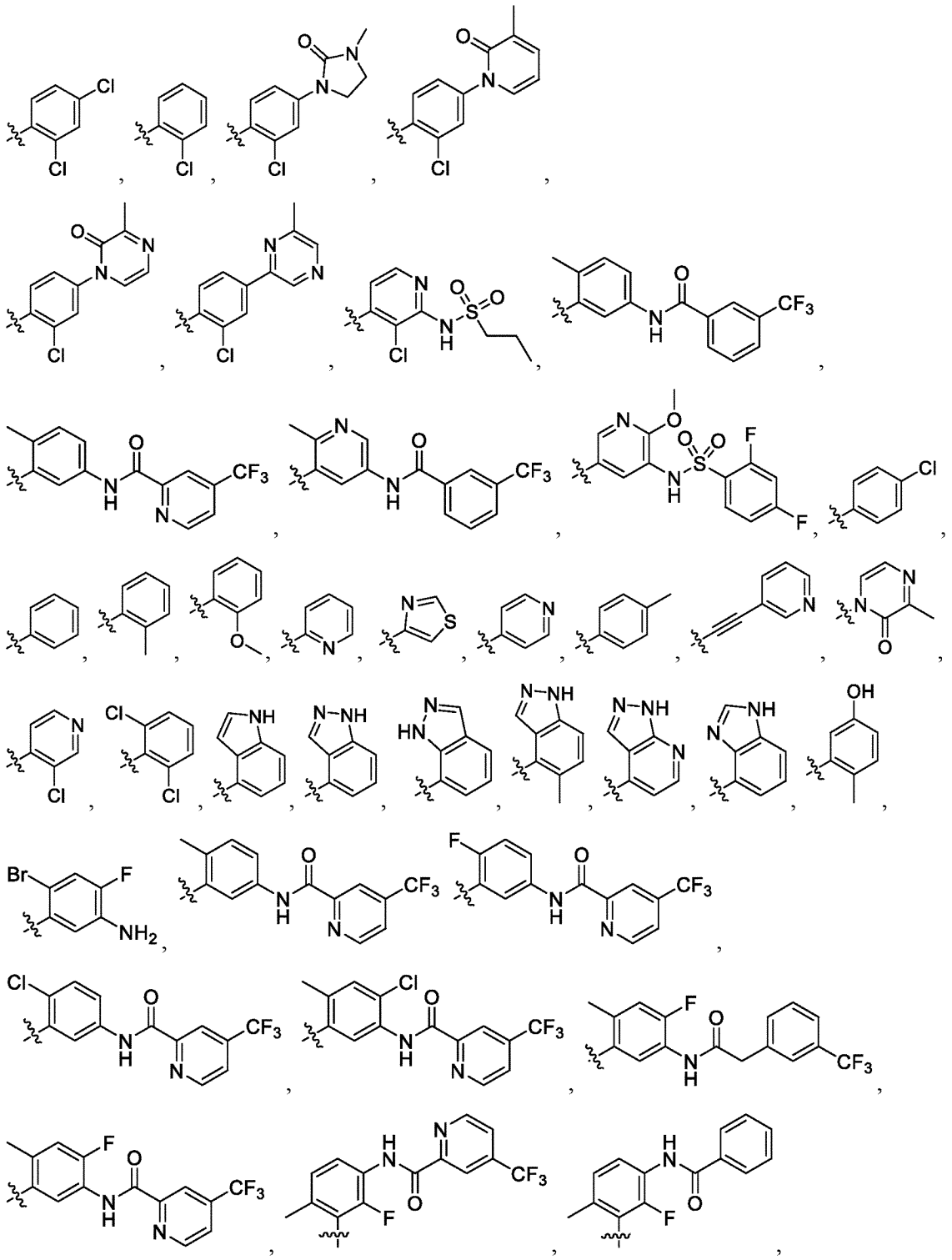
、ヒドロキシルで置換されたC_6～C_{14}アリールである。いくつかの態様では、R^2は、ヒドロキシルで置換されたフェニルである。他の態様では、R^2は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、およびヒドロキシルより選択される1個または複数の基で置換されたC_6～C_{14}アリールである。

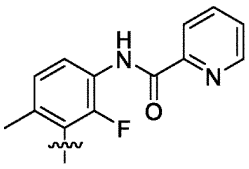
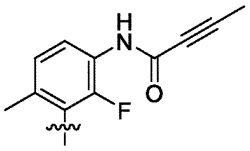
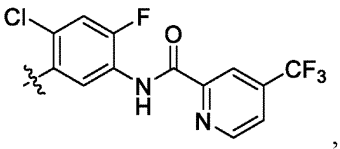
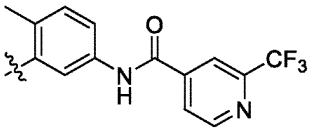
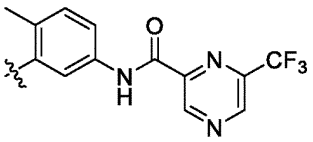
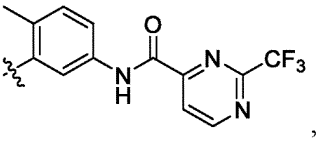
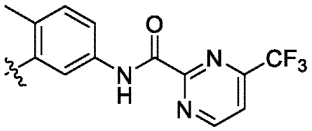
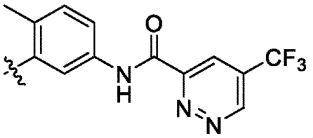
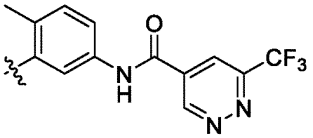
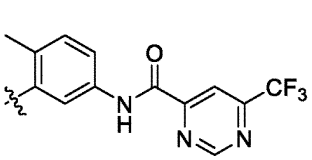
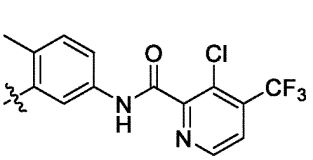
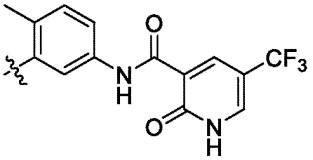
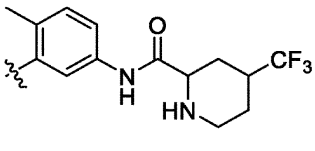
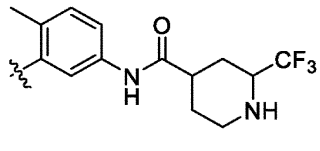
【００７７】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^2は置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^2は置換されていてもよい5～12員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^2は置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^2は非置換5～6員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^2は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^2は、C_1～C_6アルキルで置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^2は置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの態様では、R^2は置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルである。いくつかの態様では、R^2は置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリルである。いくつかの態様では、R^2は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、およびオキソからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリルである。

【００７８】

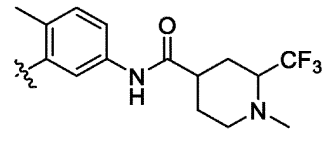
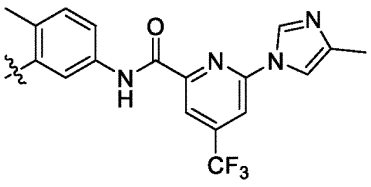
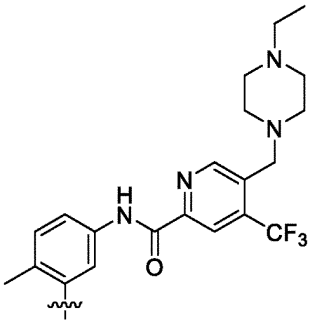
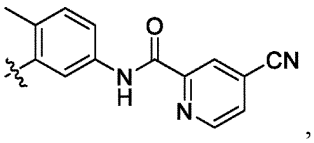
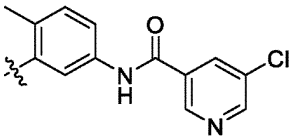
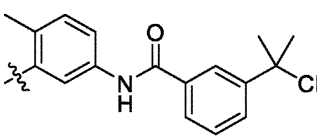
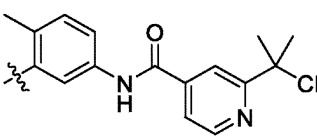
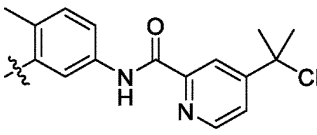
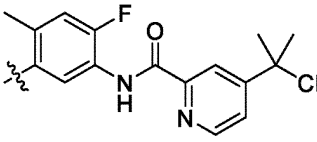
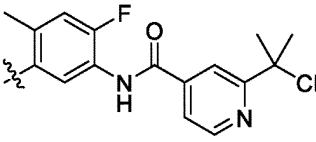
式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^2はH、




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

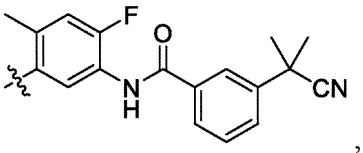
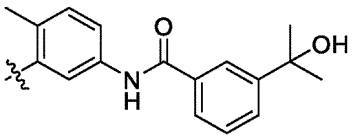
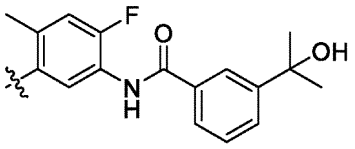
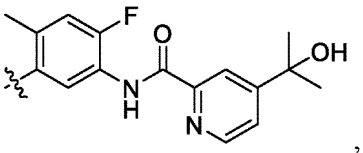
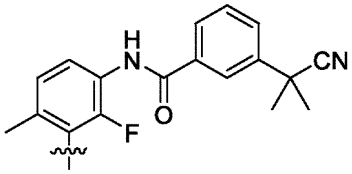
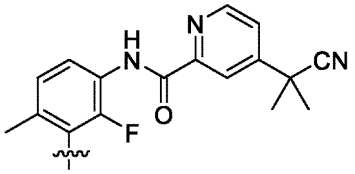
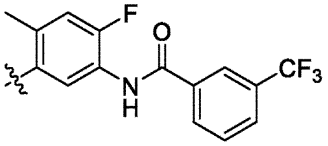
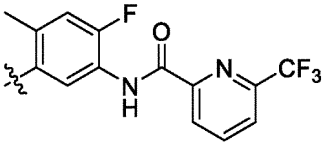
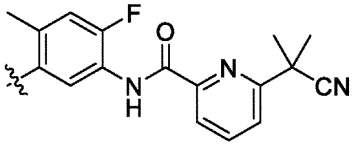
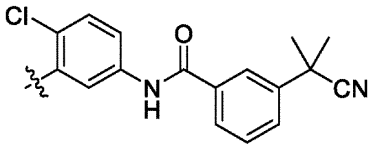
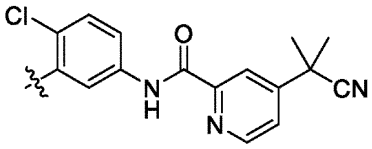
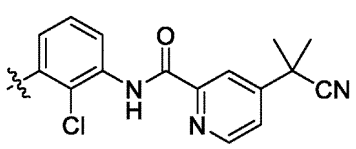
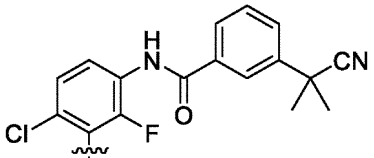
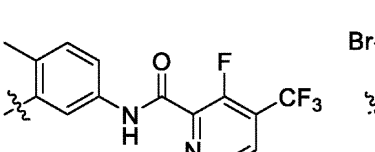
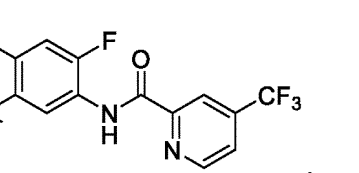
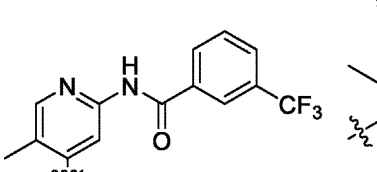
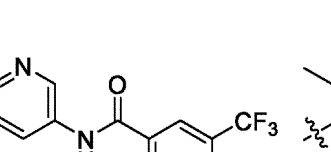
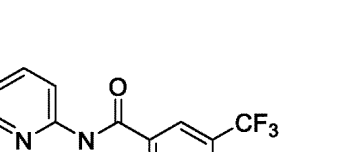
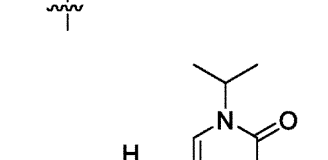
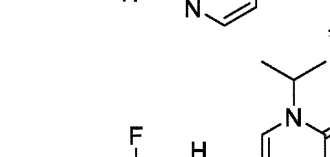
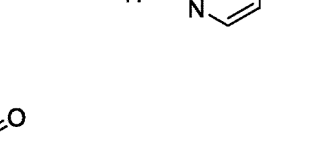
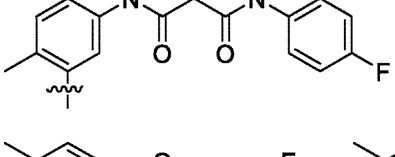
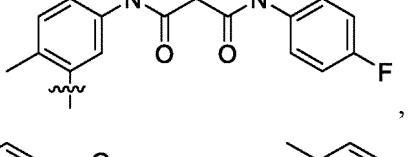
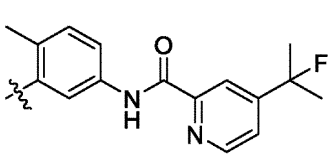
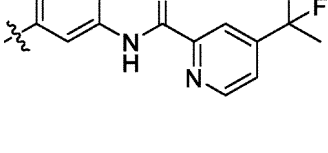
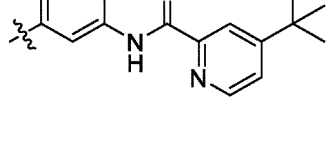
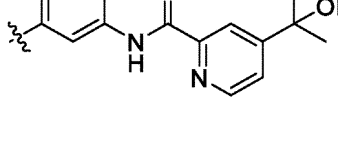
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

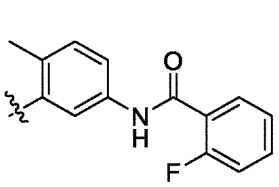
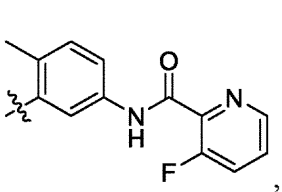
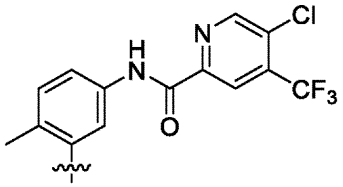
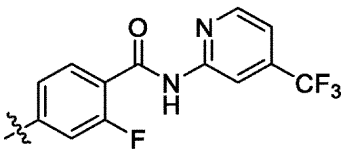
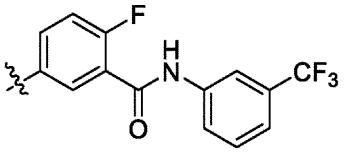
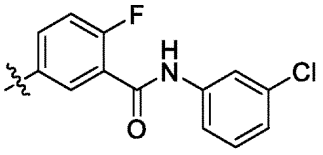
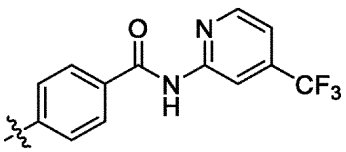
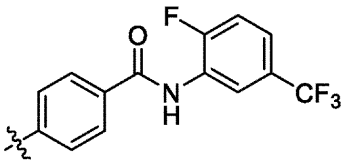
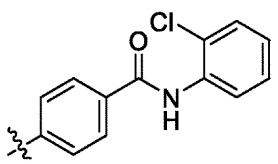
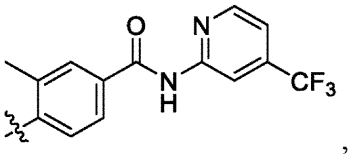
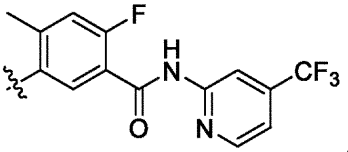
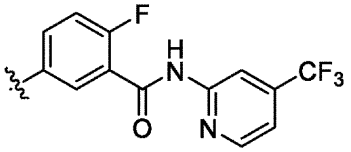
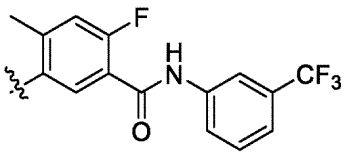
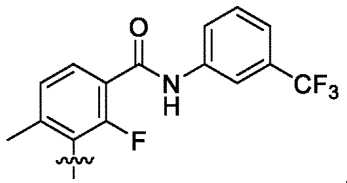
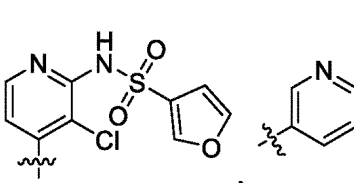
,

,

,

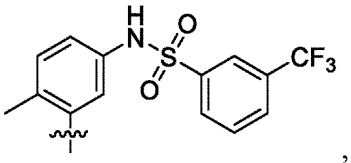
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

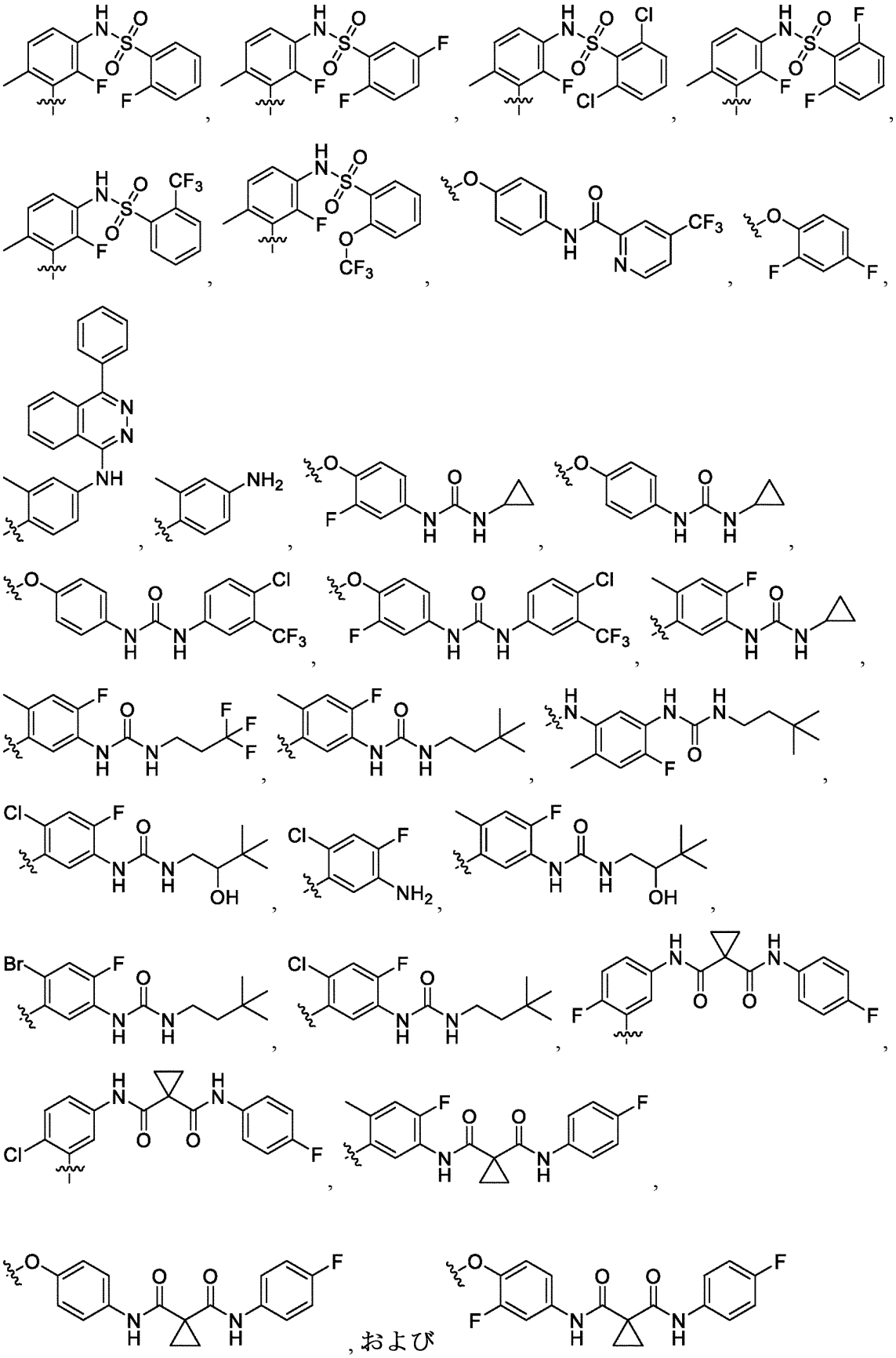
,

,

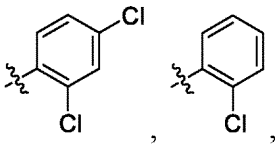
,

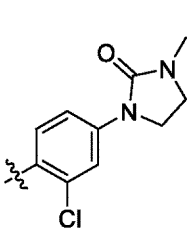
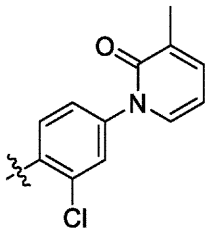
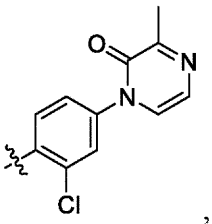
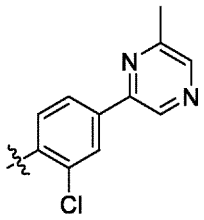
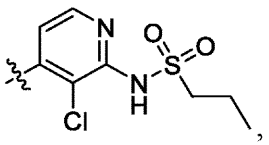
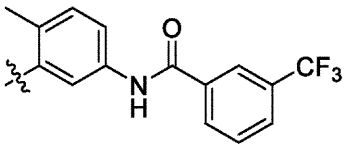
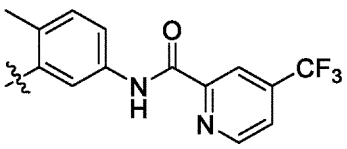
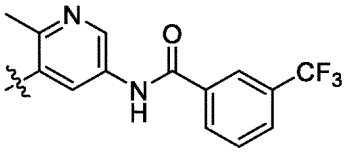
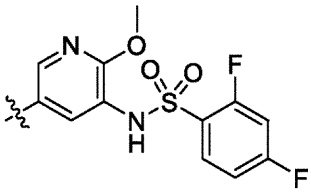
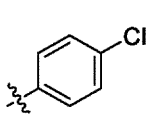
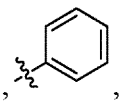
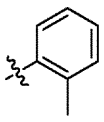
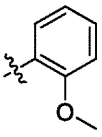
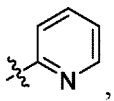
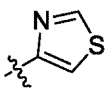
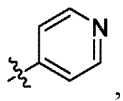
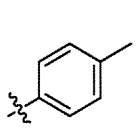
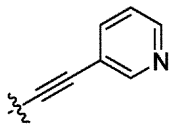
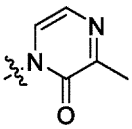
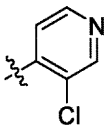
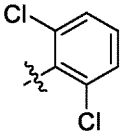
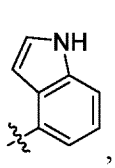
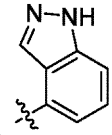
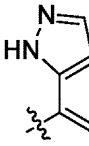
,

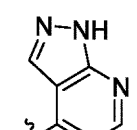
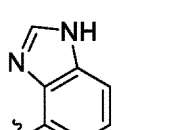
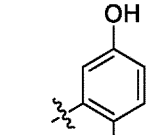
,

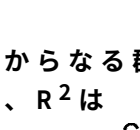
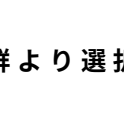
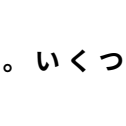


からなる群より選択される。いくつかの態様では、R^2はH、



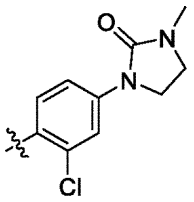




、および

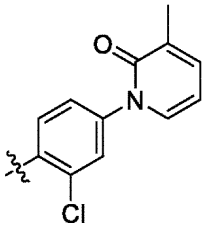
からなる群より選択される。いくつかの態様では、R^2はHである。いくつかの態様では、R^2は

である。いくつかの態様では、R^2は

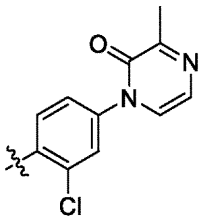
である。いくつかの態様では、R^2は



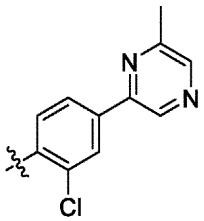
である。いくつかの態様では、R^2は



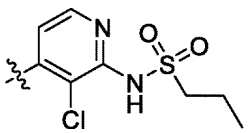
である。いくつかの態様では、R^2は



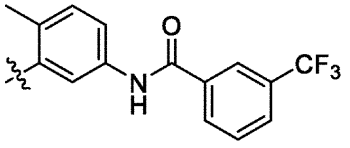
である。いくつかの態様では、R^2は



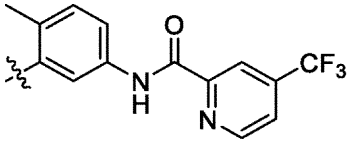
である。いくつかの態様では、R^2は



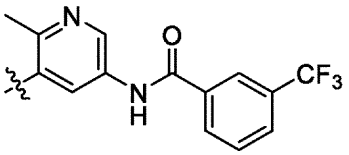
である。いくつかの態様では、R^2は



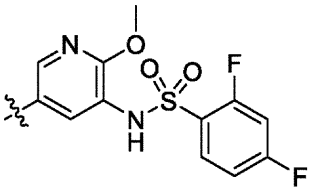
である。いくつかの態様では、R^2は



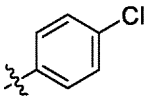
である。いくつかの態様では、R^2は



である。いくつかの態様では、R^2は



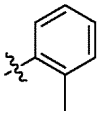
である。いくつかの態様では、R^2は



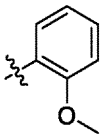
である。いくつかの態様では、R^2は



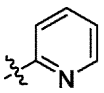
である。いくつかの態様では、R^2は



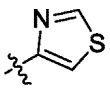
である。いくつかの態様では、R^2は



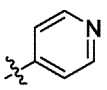
である。いくつかの態様では、R^2は



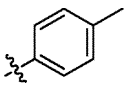
である。いくつかの態様では、R^2は



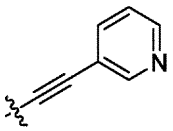
である。いくつかの態様では、R^2は



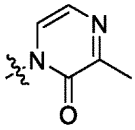
である。いくつかの態様では、R^2は



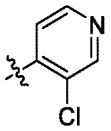
である。いくつかの態様では、R^2は



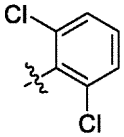
である。いくつかの態様では、R^2は



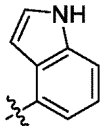
である。いくつかの態様では、R^2は



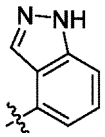
である。いくつかの態様では、R^2は



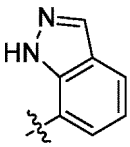
である。いくつかの態様では、R^2は



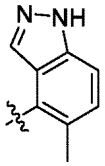
である。いくつかの態様では、R^2は



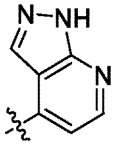
である。いくつかの態様では、R^2は



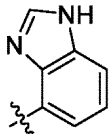
である。いくつかの態様では、R^2は



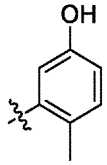
である。いくつかの態様では、R^2は



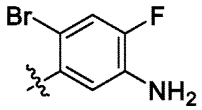
である。いくつかの態様では、R^2は



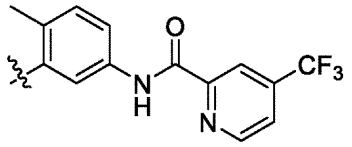
である。いくつかの態様では、R^2は



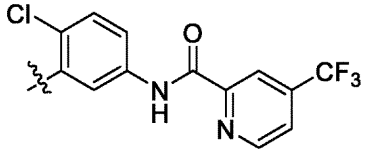
である。いくつかの態様では、R^2は



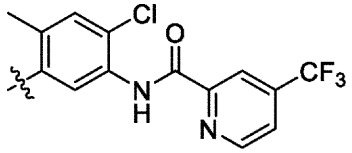
である。いくつかの態様では、R^2は



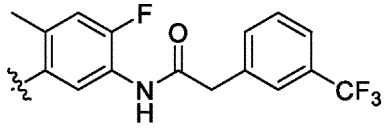
である。いくつかの態様では、R^2は



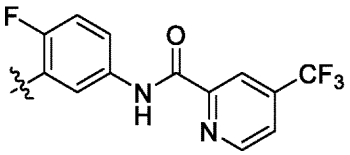
である。いくつかの態様では、R^2は



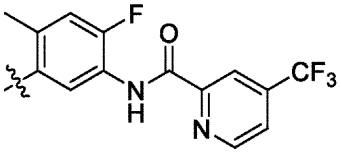
である。いくつかの態様では、R^2は



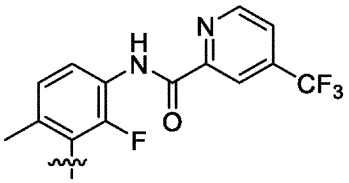
である。いくつかの態様では、R^2は



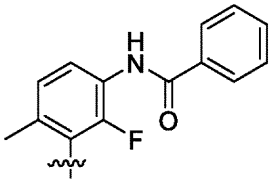
である。いくつかの態様では、R^2は



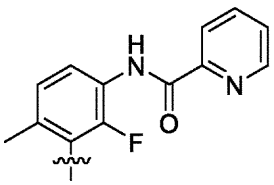
である。いくつかの態様では、R^2は



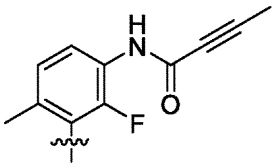
である。いくつかの態様では、R^2は



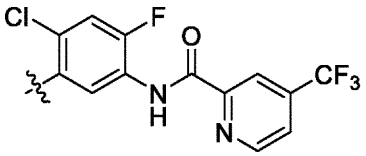
である。いくつかの態様では、R^2は



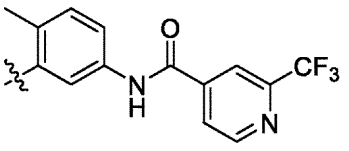
である。いくつかの態様では、R^2は



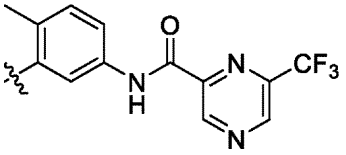
である。いくつかの態様では、R^2は



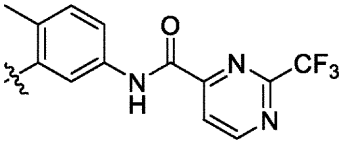
である。いくつかの態様では、R^2は



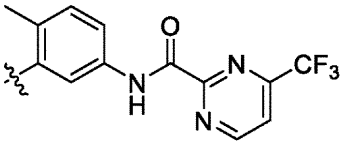
である。いくつかの態様では、R^2は



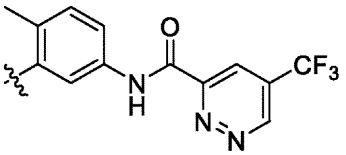
である。いくつかの態様では、R^2は



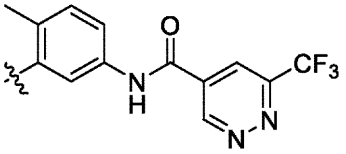
である。いくつかの態様では、R^2は



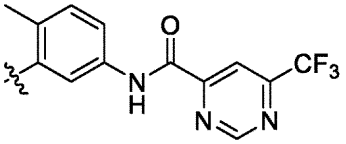
である。いくつかの態様では、R^2は



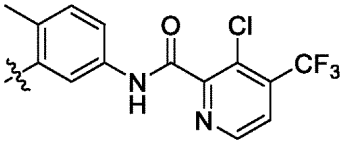
である。いくつかの態様では、R^2は



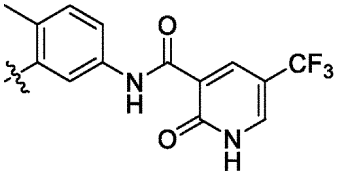
である。いくつかの態様では、R^2は



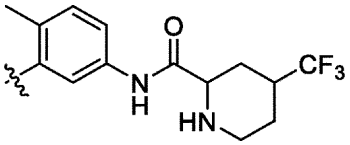
である。いくつかの態様では、R^2は



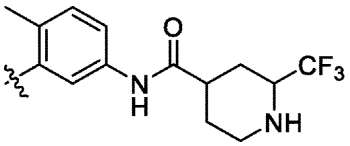
である。いくつかの態様では、R^2は



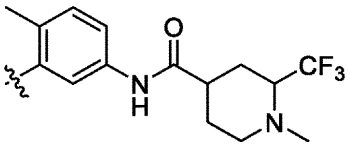
である。いくつかの態様では、R^2は



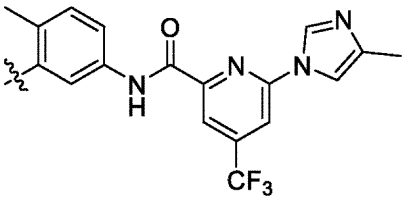
である。いくつかの態様では、R^2は



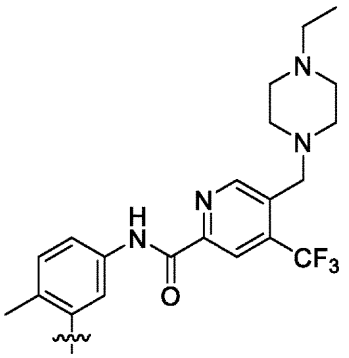
である。いくつかの態様では、R^2は



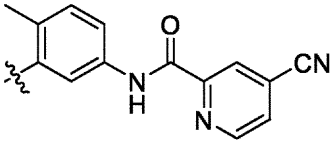
である。いくつかの態様では、R^2は



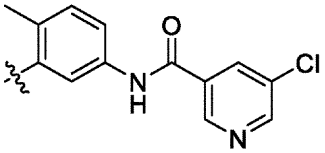
である。いくつかの態様では、R^2は



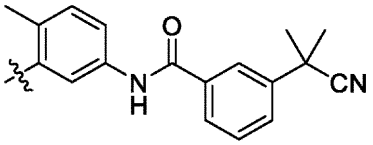
である。いくつかの態様では、R^2は



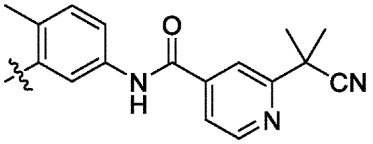
である。いくつかの態様では、R^2は



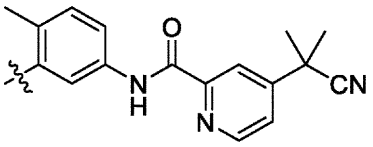
である。いくつかの態様では、R^2は



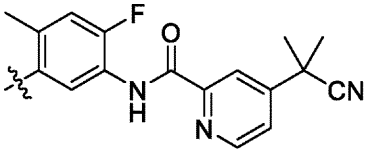
である。いくつかの態様では、R^2は



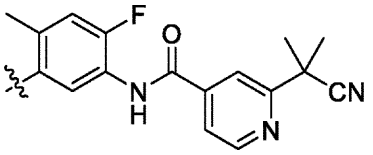
である。いくつかの態様では、R^2は



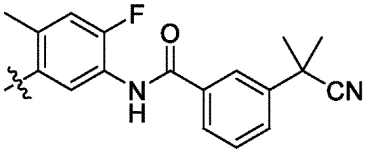
である。いくつかの態様では、R^2は



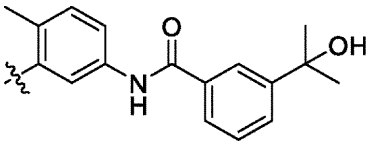
である。いくつかの態様では、R^2は



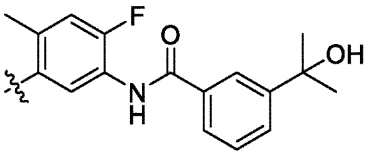
である。いくつかの態様では、R^2は



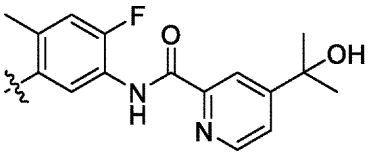
である。いくつかの態様では、R^2は



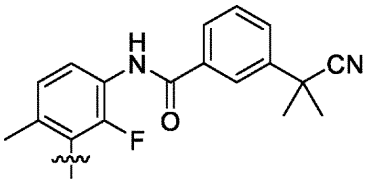
である。いくつかの態様では、R^2は



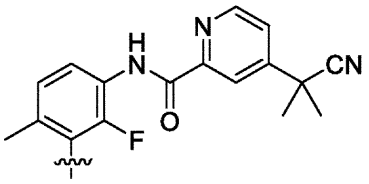
である。いくつかの態様では、R^2は



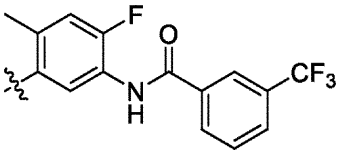
である。いくつかの態様では、R^2は



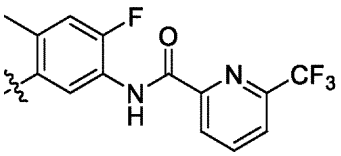
である。いくつかの態様では、R^2は



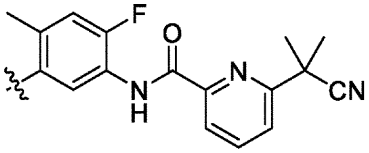
である。いくつかの態様では、R^2は



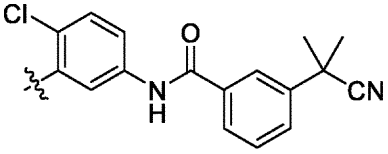
である。いくつかの態様では、R^2は



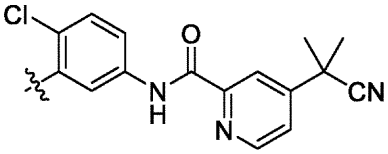
である。いくつかの態様では、R^2は



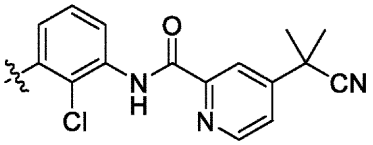
である。いくつかの態様では、R^2は



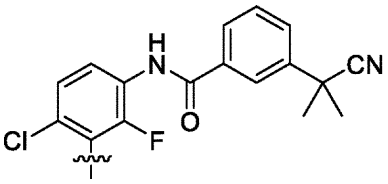
である。いくつかの態様では、R^2は



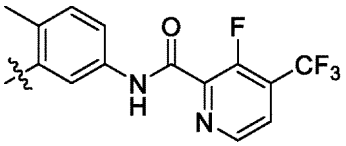
である。いくつかの態様では、R^2は



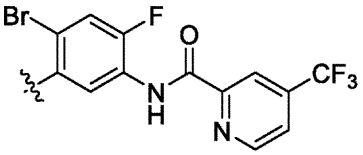
である。いくつかの態様では、R^2は



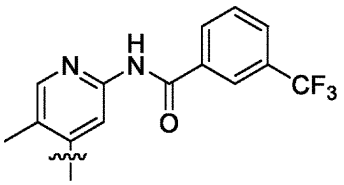
である。いくつかの態様では、R^2は



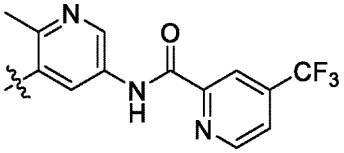
である。いくつかの態様では、R^2は



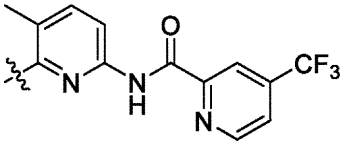
である。いくつかの態様では、R^2は



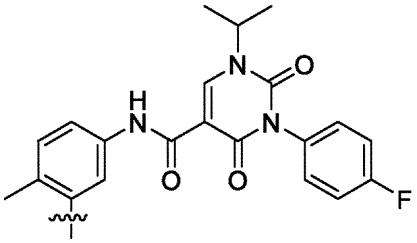
である。いくつかの態様では、R^2は



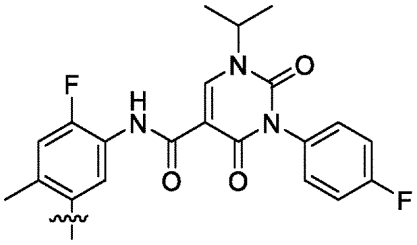
である。いくつかの態様では、R^2は



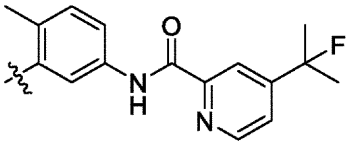
である。いくつかの態様では、R^2は



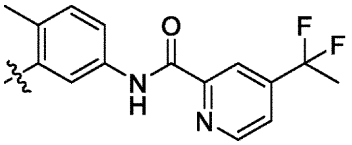
である。いくつかの態様では、R^2は



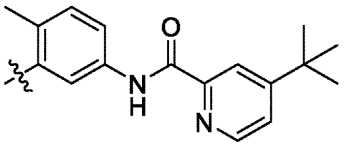
である。いくつかの態様では、R^2は



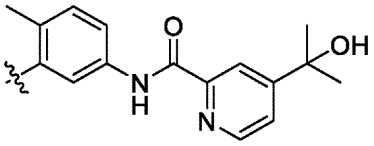
である。いくつかの態様では、R^2は



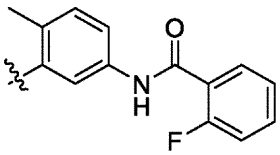
である。いくつかの態様では、R^2は



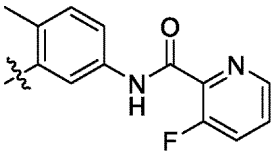
である。いくつかの態様では、R^2は



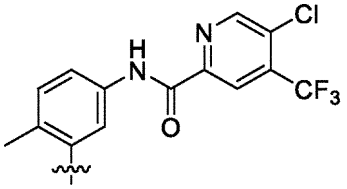
である。いくつかの態様では、R^2は



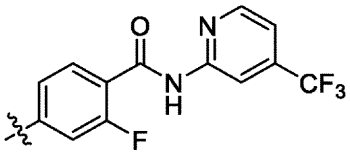
である。いくつかの態様では、R^2は



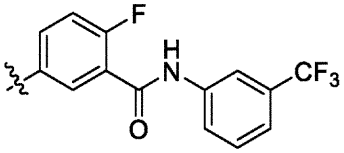
である。いくつかの態様では、R^2は



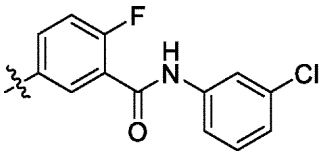
である。いくつかの態様では、R^2は



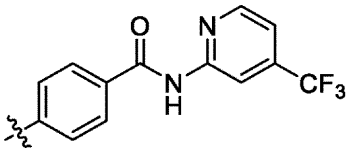
である。いくつかの態様では、R^2は



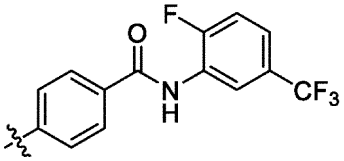
である。いくつかの態様では、R^2は



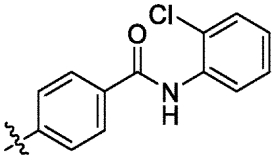
である。いくつかの態様では、R^2は



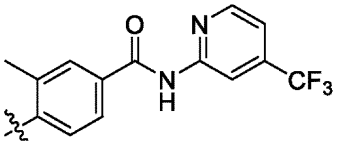
である。いくつかの態様では、R^2は



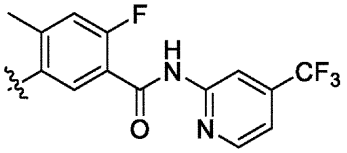
である。いくつかの態様では、R^2は



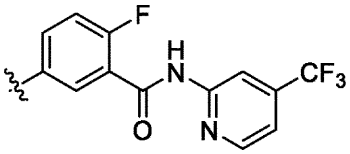
である。いくつかの態様では、R^2は



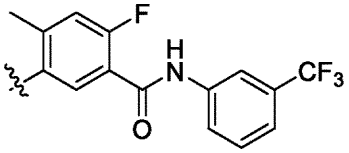
である。いくつかの態様では、R^2は



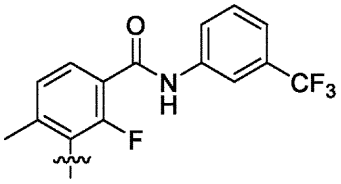
である。いくつかの態様では、R^2は



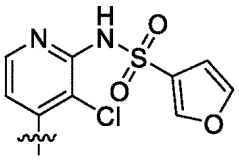
である。いくつかの態様では、R^2は



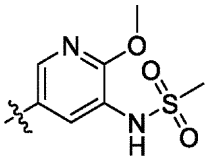
である。いくつかの態様では、R^2は



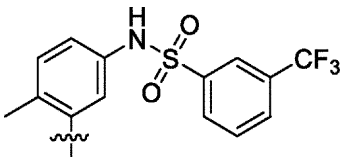
である。いくつかの態様では、R^2は



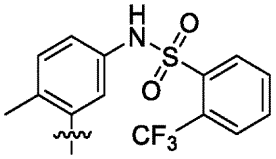
である。いくつかの態様では、R^2は



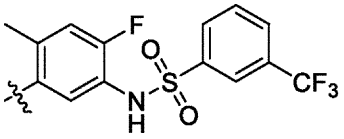
である。いくつかの態様では、R^2は



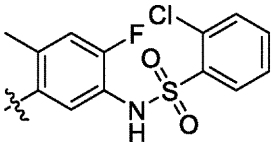
である。いくつかの態様では、R^2は



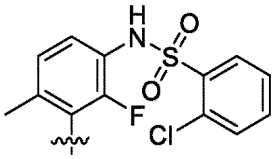
である。いくつかの態様では、R^2は



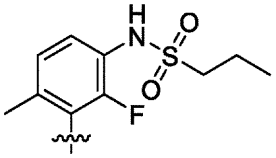
である。いくつかの態様では、R^2は



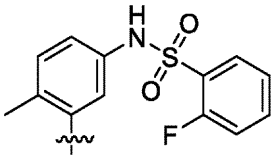
である。いくつかの態様では、R^2は



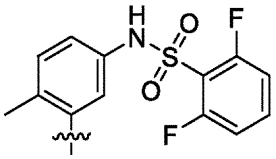
である。いくつかの態様では、R^2は



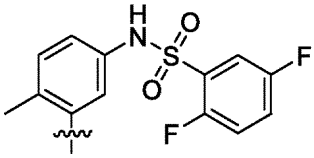
である。いくつかの態様では、R^2は



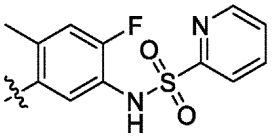
である。いくつかの態様では、R^2は



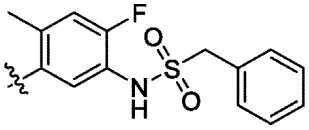
である。いくつかの態様では、R^2は



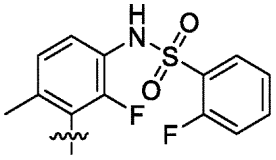
である。いくつかの態様では、R^2は



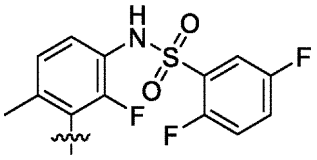
である。いくつかの態様では、R^2は



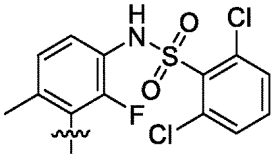
である。いくつかの態様では、R^2は



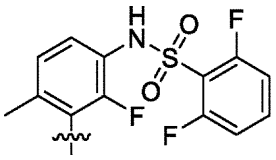
である。いくつかの態様では、R^2は



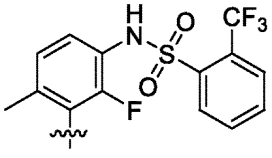
である。いくつかの態様では、R^2は



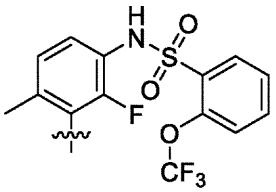
である。いくつかの態様では、R^2は



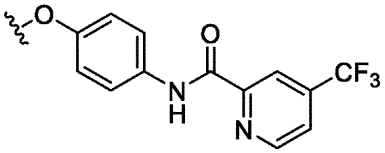
である。いくつかの態様では、R^2は



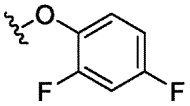
である。いくつかの態様では、R^2は



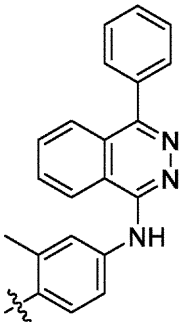
である。いくつかの態様では、R^2は



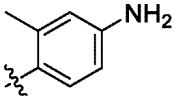
である。いくつかの態様では、R^2は



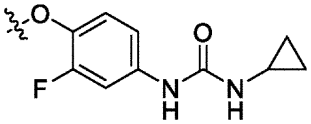
である。いくつかの態様では、R^2は



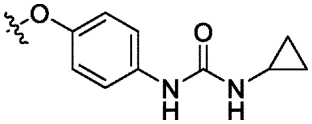
である。いくつかの態様では、R^2は



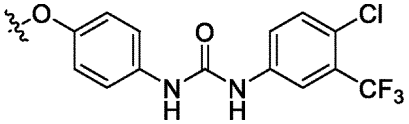
である。いくつかの態様では、R^2は



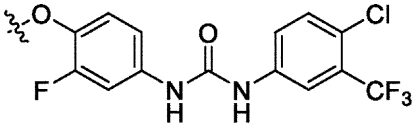
である。いくつかの態様では、R^2は



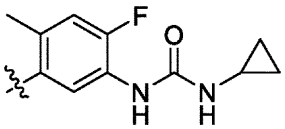
である。いくつかの態様では、R^2は



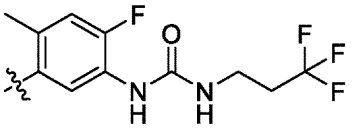
である。いくつかの態様では、R^2は



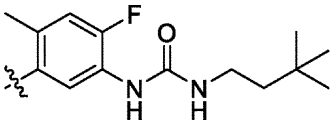
である。いくつかの態様では、R^2は



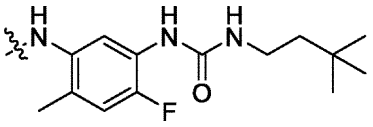
である。いくつかの態様では、R^2は



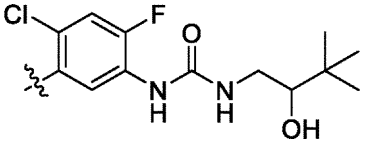
である。いくつかの態様では、R^2は



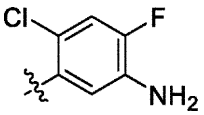
である。いくつかの態様では、R^2は



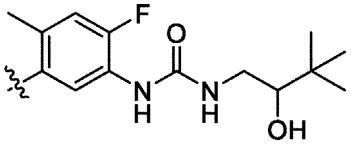
である。いくつかの態様では、R^2は



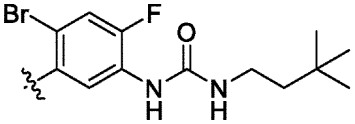
である。いくつかの態様では、R^2は



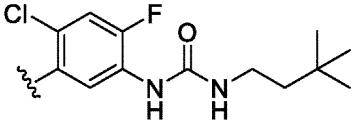
である。いくつかの態様では、R^2は



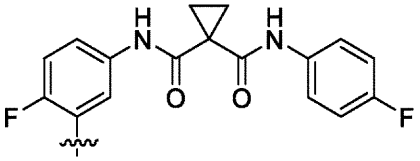
である。いくつかの態様では、R^2は



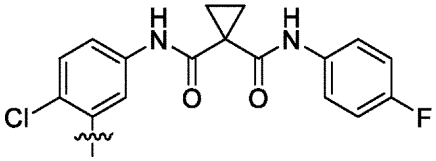
である。いくつかの態様では、R^2は



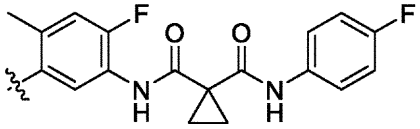
である。いくつかの態様では、R^2は



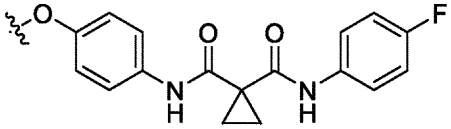
である。いくつかの態様では、R^2は



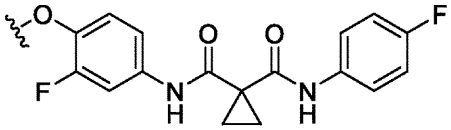
である。いくつかの態様では、R^2は



である。いくつかの態様では、R^2は



である。いくつかの態様では、R^2は



である。

【００７９】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^4は以下からなる群より選択される：(i) 水素；(ii) ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル；(iii) ハロゲン、ヒドロキシル、アクリロイル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル；(iv) ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)O(C_1～C_6アルキル)、アクリロイルアミノ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール；(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール；(vi) C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、-NRa(C_1～C_6アルコキシ)、および置換されていてもよいヘテロアリールで置換されたカルボニル；ならびに(vii) -SO_2(C_1～C_6アルキル)。いくつかの態様では、R^4は以下からなる群より選択される：(i) 水素；(ii) 置換されていてもよいヘテロシクリルで置換されてい

てもよいC_1～C_6アルキル; (iii) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリル; (iv) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいアリール; ならびに(v) ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリール。

【００８０】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^4は水素である。

【００８１】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^4は、置換されていてもよいヘテロシクリルで置換されていてもよいC_1～C_6アルキルである。

【００８２】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^4は、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの態様では、R^4は3～12員ヘテロシクリルである。いくつかの態様では、R^4は3～12員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの態様では、R^4はオキセタニルまたはテトラヒドロピラニルである。いくつかの態様では、R^4は3-オキセタニルまたは4-テトラヒドロピラニルである。いくつかの態様では、R^4は3-オキセタニルである。いくつかの態様では、R^4は4-テトラヒドロピラニルである。

【００８３】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^4は、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいC_6～C_{14}アリールである。いくつかの態様では、R^4は、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいフェニルである。いくつかの態様では、R^4は、ハロゲンで置換されていてもよいフェニルである。いくつかの態様では、R^4は、フルオロで置換されたフェニルである。いくつかの態様では、R^4は、ヒドロキシルで置換されていてもよいフェニルである。いくつかの態様では、R^4は、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルで置換されたフェニルである。いくつかの態様では、R^4は、C_1～C_6アルキルで置換されていて、ヒドロキシルでさらに置換されている、フェニルである。いくつかの態様では、R^4は、ハロならびにヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルからなる群より選択される1個のさらなる置換基で置換されたC_6～C_{14}アリールである。いくつかの態様では、R^4は、ハロならびにヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよい5～6員ヘテロシ

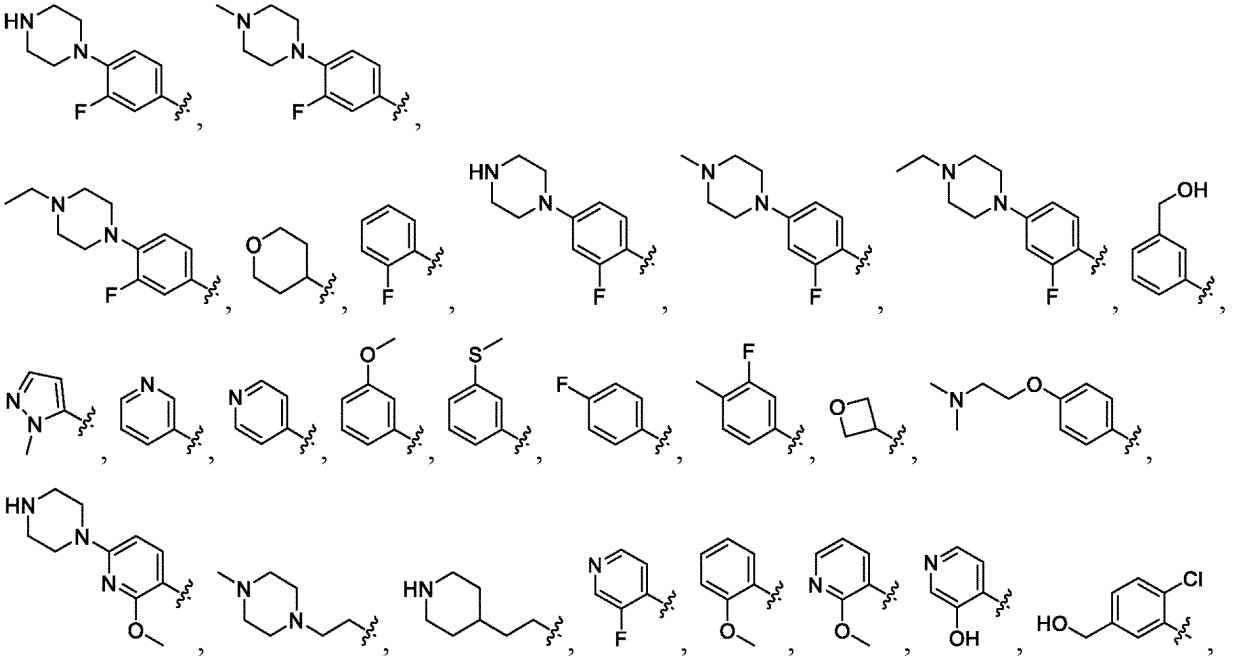
クリルからなる群より選択される1個のさらなる置換基で置換されたフェニルである。いくつかの態様では、R^4は、フルオロおよび置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールで置換されたフェニルである。特定の態様では、R^4は、フルオロおよび置換されていてもよいピペラジニルで置換されたフェニルである。いくつかの態様では、R^4は、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシで置換されたC_6～C_{14}アリールである。いくつかの態様では、R^4は、-N(C_1～C_6アルキル)$_2$で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシで置換されたC_6～C_{14}アリールである。いくつかの態様では、R^4は、C_1～C_6アルコキシまたはC_1～C_6チオアルコキシで置換されたフェニルである。

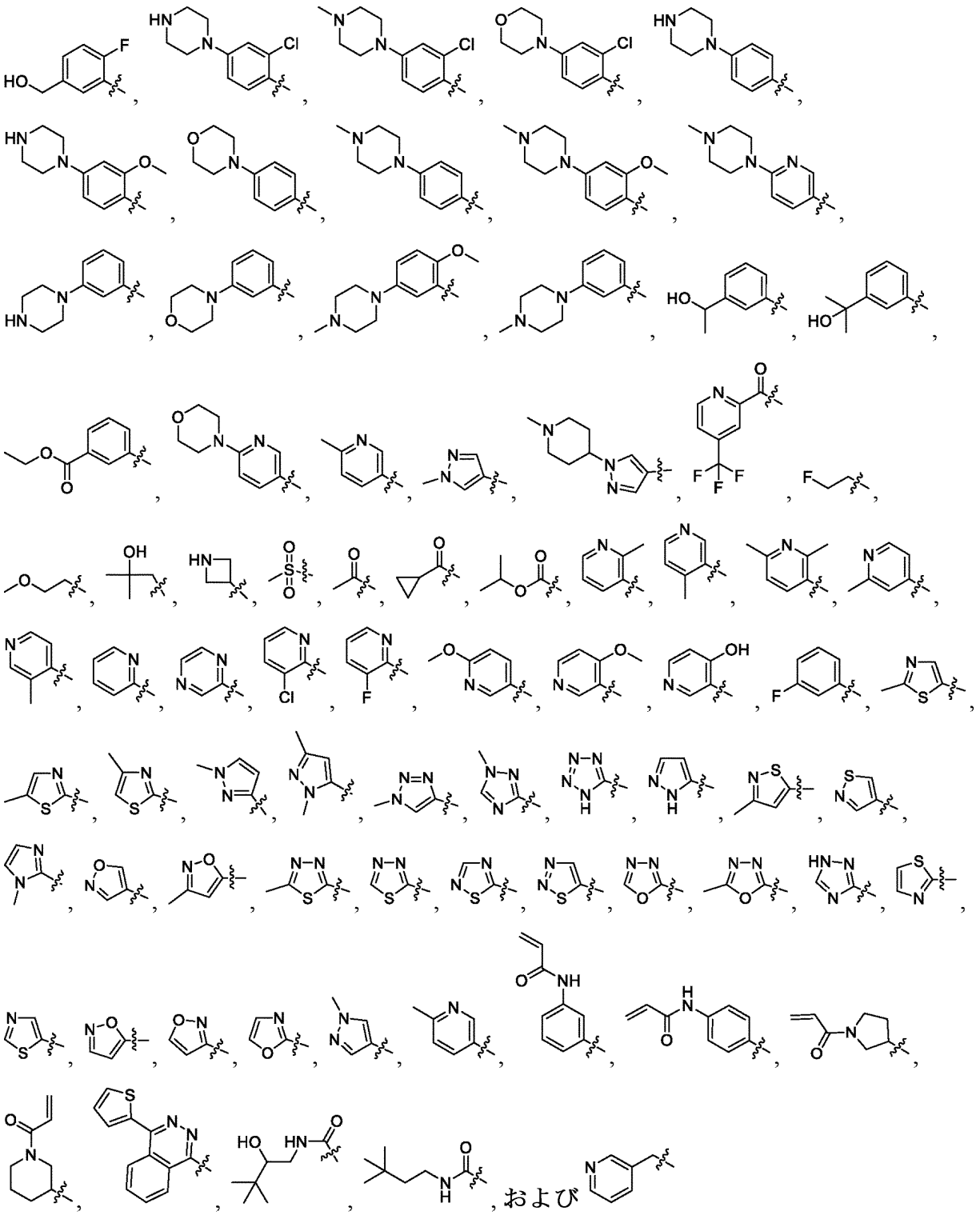
【００８４】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^4は、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよいヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^4は、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ、置換されていてもよいC_1～C_6チオアルコキシ、および置換されていてもよい3～12員ヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよい5～12員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^4は、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、および置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリルからなる群より選択される1個または複数の基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^4は、ハロで置換された5～6員ヘテロアリールである。特定の態様では、R^4は、ハロで置換されたピリジルである。いくつかの態様では、R^4はピリジルである。いくつかの態様では、R^4は、C_1～C_6アルキルで置換された5～6員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^4は、C_1～C_6アルコキシで置換された5～6員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、R^4は、C_1-ヒドロキシルで置換された5～6員ヘテロアリールである。

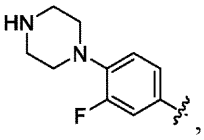
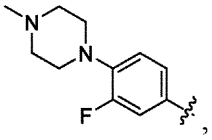
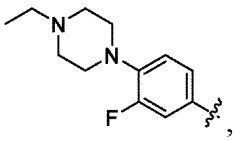
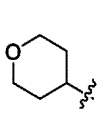
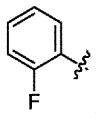
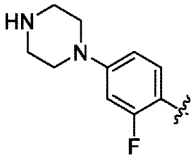
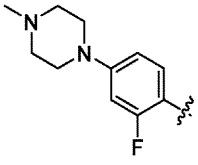
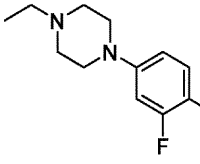
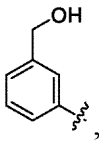
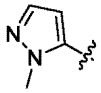
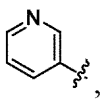
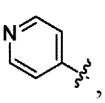
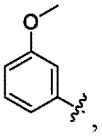
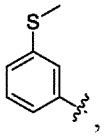
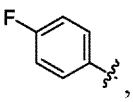
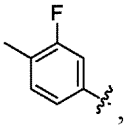
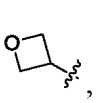
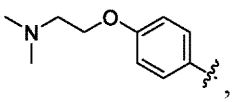
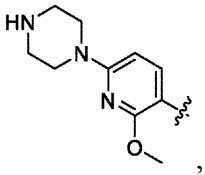
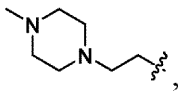
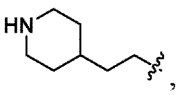
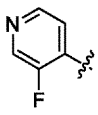
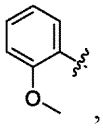
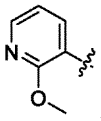
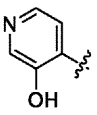
【００８５】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^4は水素、メチル、エチル、

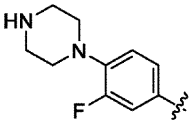




からなる群より選択される。いくつかの態様では、R^4は水素、メチル、エチル、


























, および

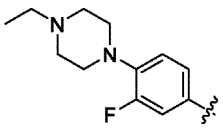
からなる群より選択される。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



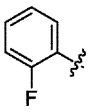
である。いくつかの態様では、R^4は



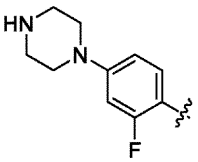
である。いくつかの態様では、R^4は



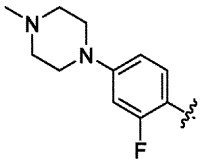
である。いくつかの態様では、R^4は



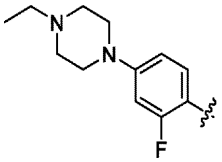
である。いくつかの態様では、R^4は



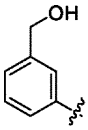
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



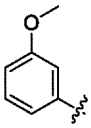
である。いくつかの態様では、R^4は



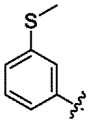
である。いくつかの態様では、R^4は



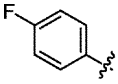
である。いくつかの態様では、R^4は



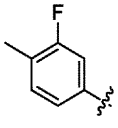
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



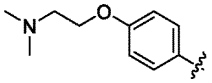
である。いくつかの態様では、R^4は



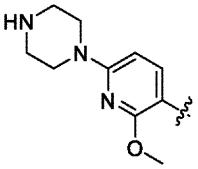
である。いくつかの態様では、R^4は



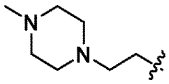
である。いくつかの態様では、R^4は



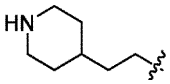
である。いくつかの態様では、R^4は



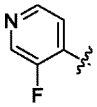
である。いくつかの態様では、R^4は



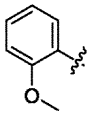
である。いくつかの態様では、R^4は



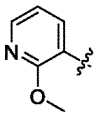
である。いくつかの態様では、R^4は



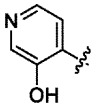
である。いくつかの態様では、R^4は



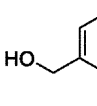
である。いくつかの態様では、R^4は



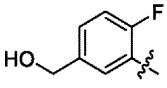
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は

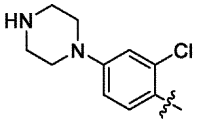


である。いくつかの態様では、R^4は

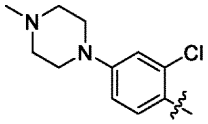


である。いくつかの態様では、R^4は

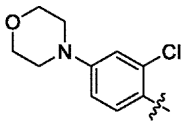
である。いくつかの態様では、R^4は



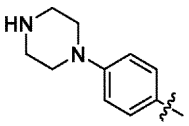
である。いくつかの態様では、R^4は



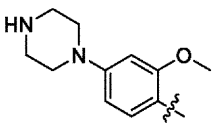
である。いくつかの態様では、R^4は



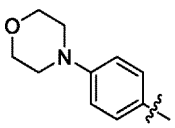
である。いくつかの態様では、R^4は



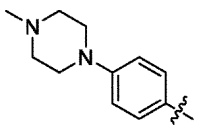
である。いくつかの態様では、R^4は



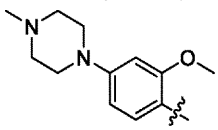
である。いくつかの態様では、R^4は



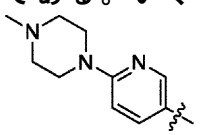
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



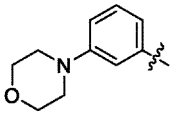
である。いくつかの態様では、R^4は



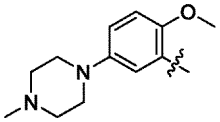
である。いくつかの態様では、R^4は



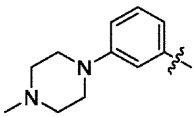
である。いくつかの態様では、R^4は



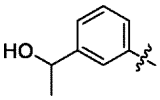
である。いくつかの態様では、R^4は



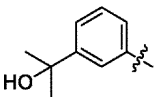
である。いくつかの態様では、R^4は



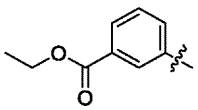
である。いくつかの態様では、R^4は



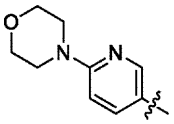
である。いくつかの態様では、R^4は



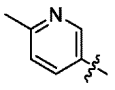
である。いくつかの態様では、R^4は



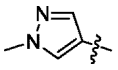
である。いくつかの態様では、R^4は



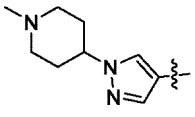
である。いくつかの態様では、R^4は



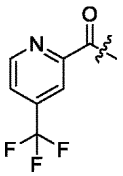
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



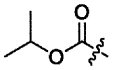
である。いくつかの態様では、R^4は



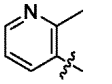
である。いくつかの態様では、R^4は



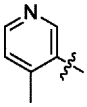
である。いくつかの態様では、R^4は



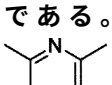
である。いくつかの態様では、R^4は



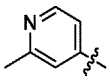
である。いくつかの態様では、R^4は



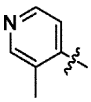
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



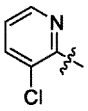
である。いくつかの態様では、R^4は



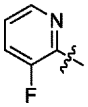
である。いくつかの態様では、R^4は



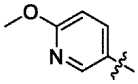
である。いくつかの態様では、R^4は



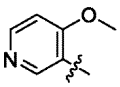
である。いくつかの態様では、R^4は



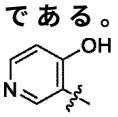
である。いくつかの態様では、R^4は



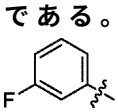
である。いくつかの態様では、R^4は



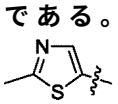
である。いくつかの態様では、R^4は



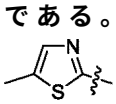
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は

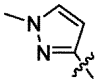


である。いくつかの態様では、R^4は

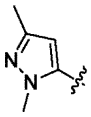
である。いくつかの態様では、R^4は



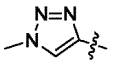
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



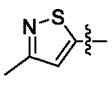
である。いくつかの態様では、R^4は



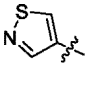
である。いくつかの態様では、R^4は



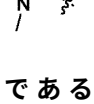
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



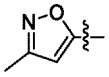
である。いくつかの態様では、R^4は



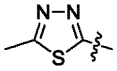
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



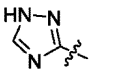
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は

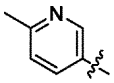


である。いくつかの態様では、R^4は

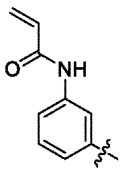
である。いくつかの態様では、R^4は



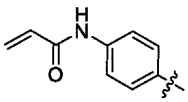
である。いくつかの態様では、R^4は



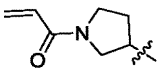
である。いくつかの態様では、R^4は



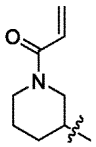
である。いくつかの態様では、R^4は



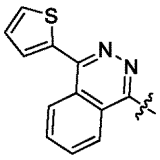
である。いくつかの態様では、R^4は



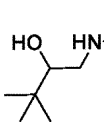
である。いくつかの態様では、R^4は



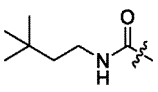
である。いくつかの態様では、R^4は



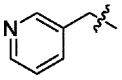
である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



である。いくつかの態様では、R^4は



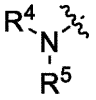
である。

【００８６】

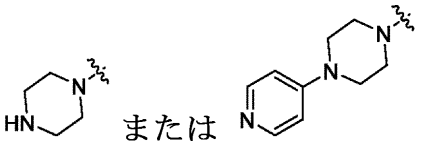
式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^5は水素である。いくつかの態様では、R^5はC_1～C_6アルキルである。いくつかの態様では、R^5はメチルである。いくつかの態様では、R^5はヘテロシクリルである。いくつかの態様では、R^5は3-オキセタニルである。

【００８７】

式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルを形成する。いくつかの態様では、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって置換または非置換5～6員ヘテロシクリルを形成する。特定の態様では、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、5～6員ヘテロアリールで置換されていてもよいピペラジニルを形成する。式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)のいくつかの態様では、



は



である。いくつかの態様では、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロアリールを形成する。いくつかの態様では、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいピラゾールを形成する。いくつかの態様では、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロアリールを形成する。いくつかの態様では、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素と一緒になって5-アミノ-1H-ピラゾール-1-イルを形成する。

【００８８】

式(I)に関して本明細書に詳述される任意の態様は、適切であれば、式(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、および(I-3b)にも同等に適用される。また、式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)の任意の変動要素に関する記述と、任意の他の変動要素に関する1つまたは複数の記述とを、適切であれば、変動要素のあらゆる組み合わせが具体的かつ個々に列挙される場合と同様に組み合わせることができることが理解されよう。例えば、R^2に関するあらゆる記述と、G^1、G^2、R^1、R^3、R^4、R^5、m、およびnに関するあらゆる記述とを、あらゆる組み合わせが具体的かつ個々に列挙される場合と同様に組み合わせることができる。同様に、R^4に関するあらゆる記述と、G^1、G^2、R^1、R^2、R^3、R^5、m、およびnに関するあらゆる記述とを、あらゆる記述が具体的かつ個々に列挙される場合と同様に組み合わせることができる。

【００８９】

1つの変形では、本明細書に示される式の化合物は、以下の構造的特徴のうち1つまたは複数を含む: (i) G^1がNである; (ii) G^2がCHである; (iii) mが0である; (iv) R^3が水素である; および(v) R^5が水素である。

【００９０】

いくつかの態様では、式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、および(I-3b)の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される。

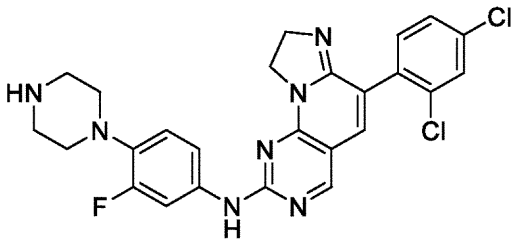
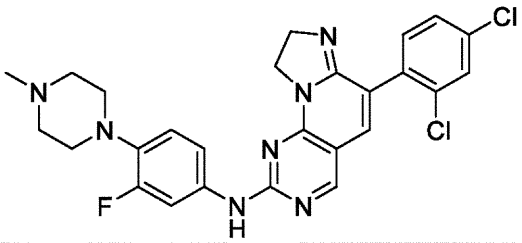
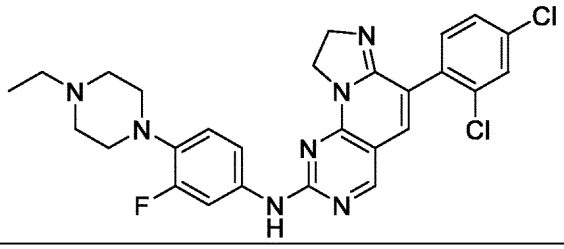
【００９１】

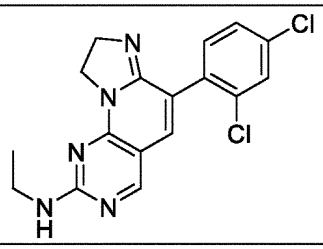
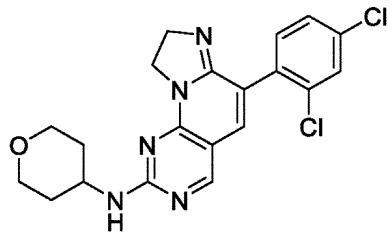
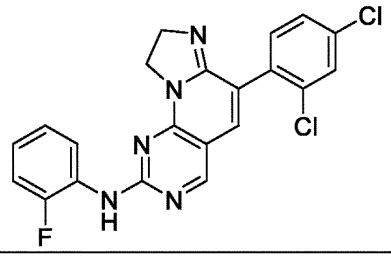
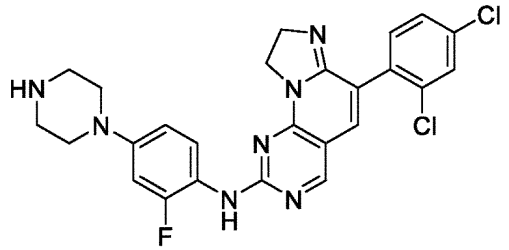
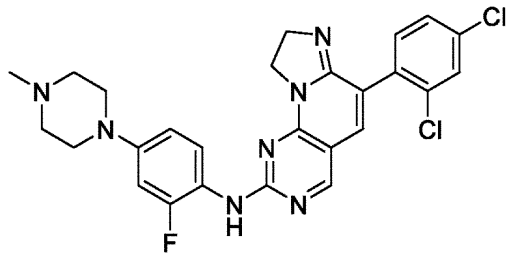
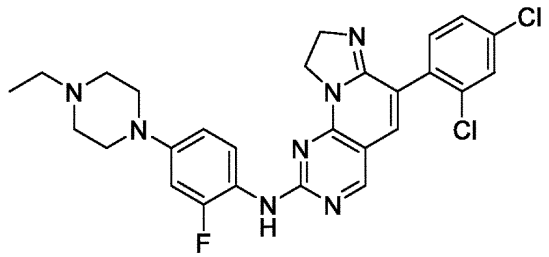
いくつかの態様では、表1に記載の化合物およびその塩、ならびにその使用が本明細書

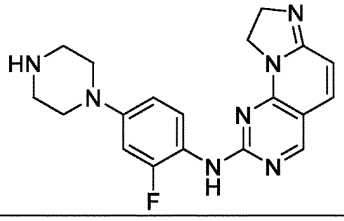
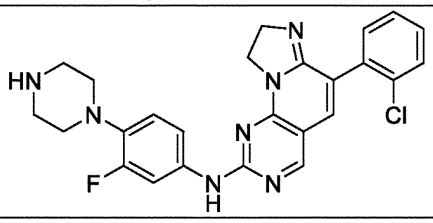
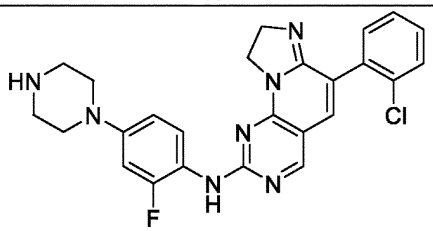
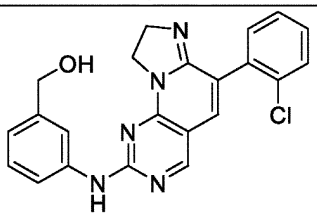
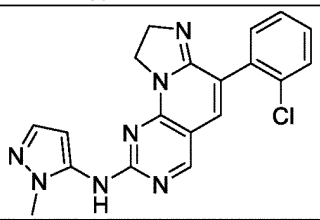
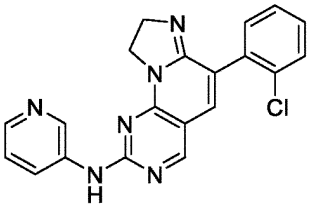
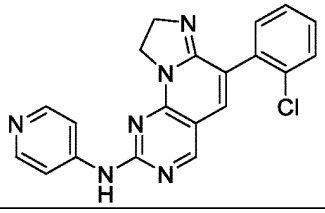
において提供される。

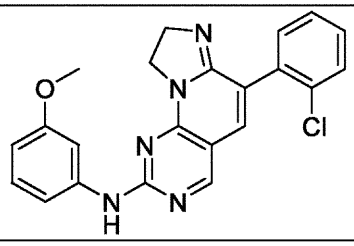
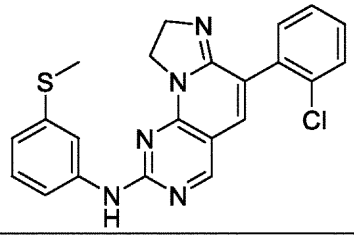
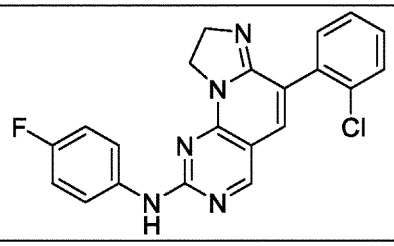
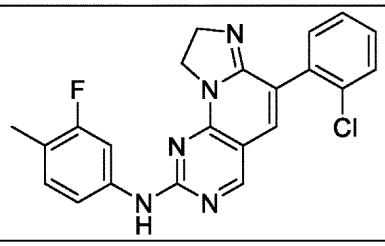
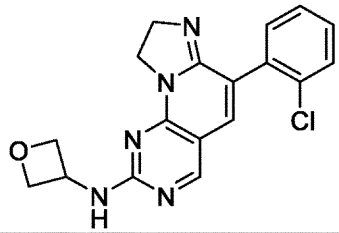
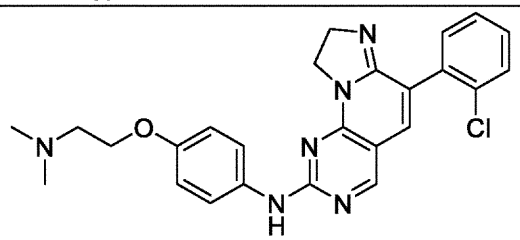
【００９２】

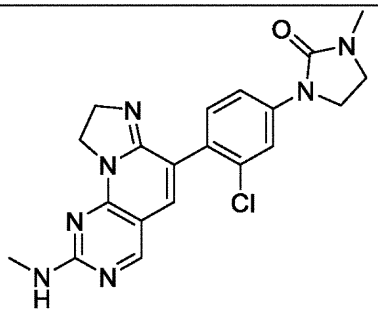
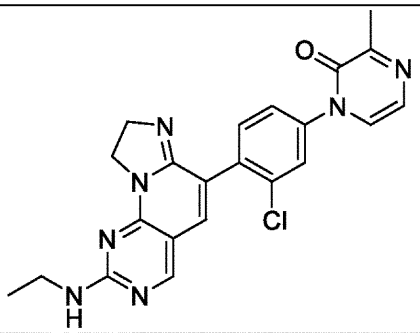
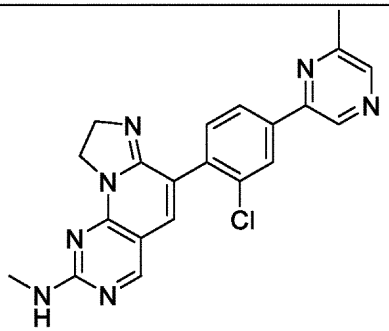
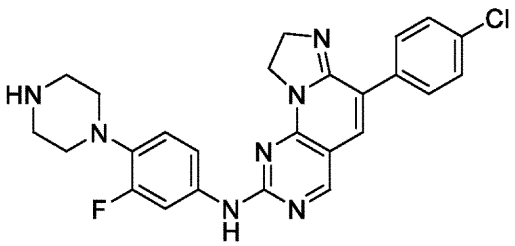
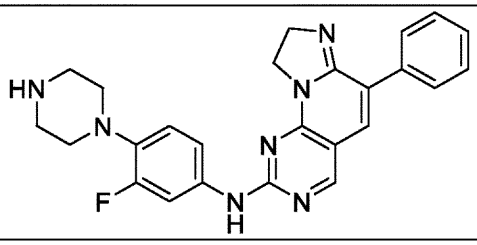
【表１】

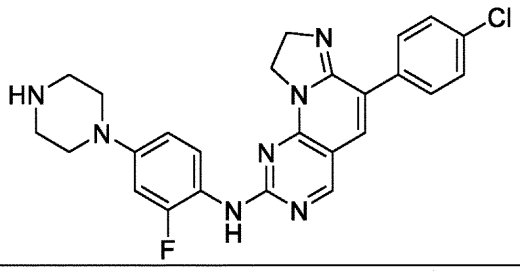
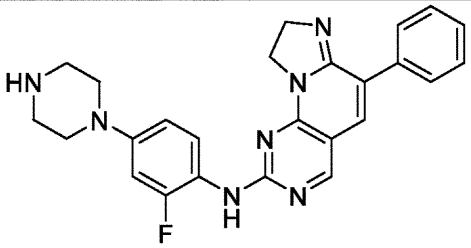
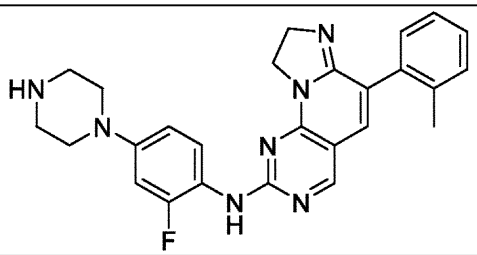
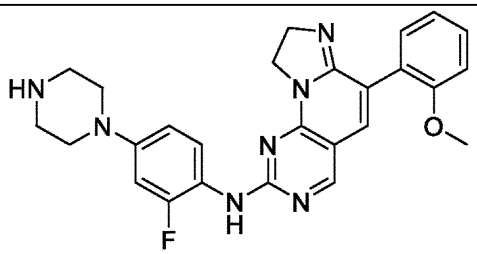
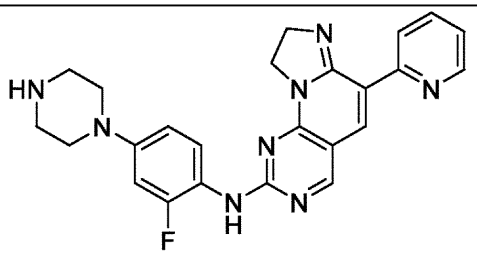
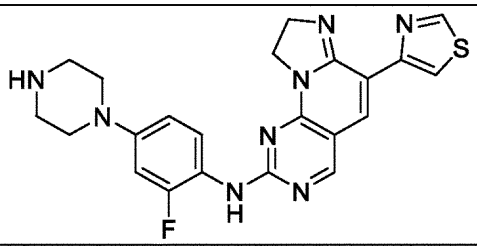
化合物番号	構造	化学名
1		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
2		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
3		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

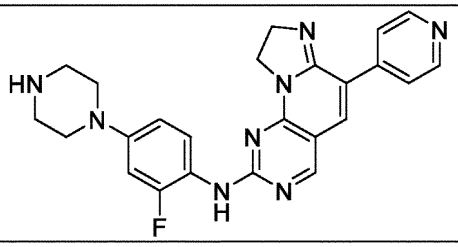
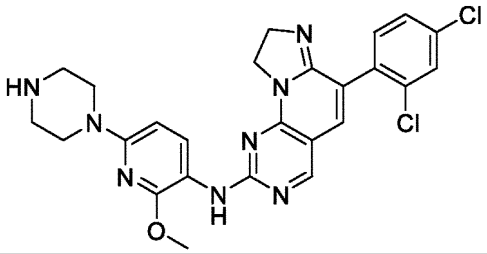
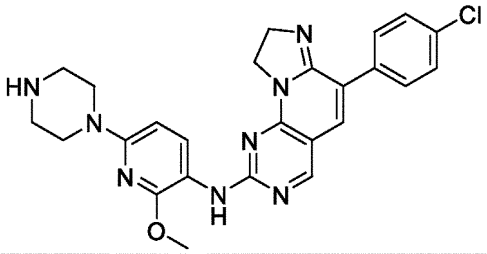
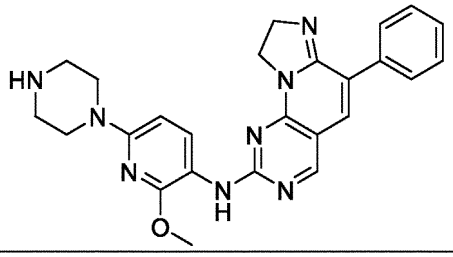
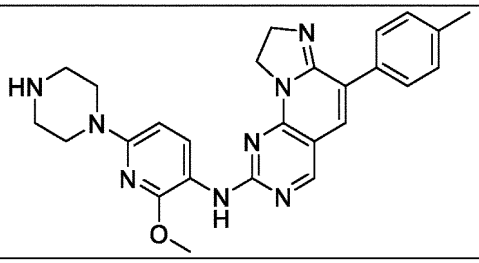
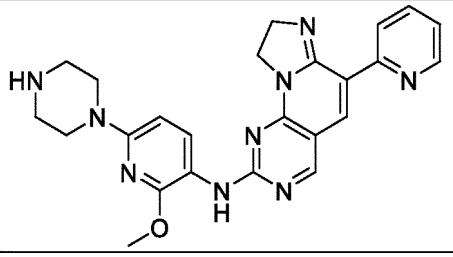
4		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
5		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
6		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
7		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
8		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
9		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

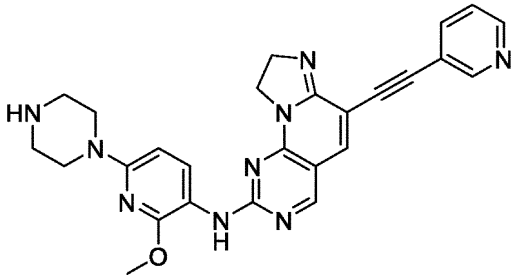
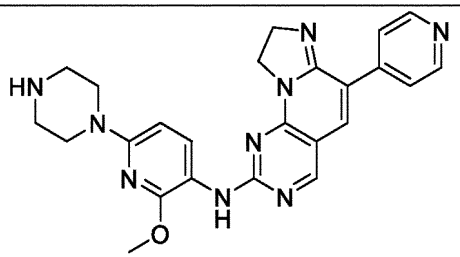
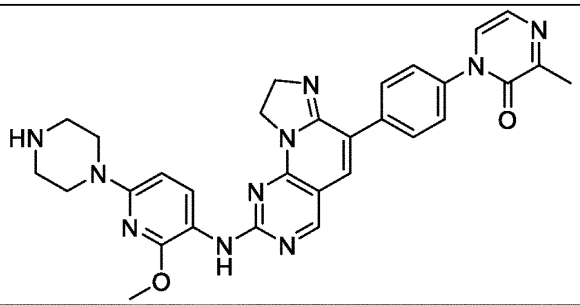
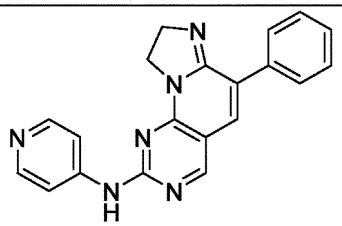
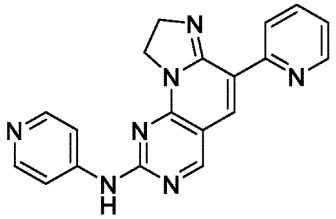
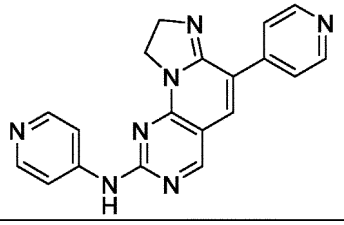
10		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
11		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
12		6-(2-クロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
13		(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノール
14		6-(2-クロロフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
15		6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
16		6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

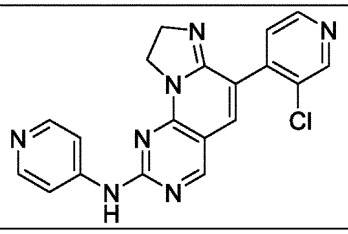
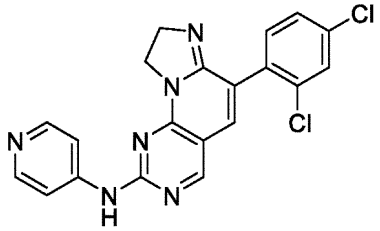
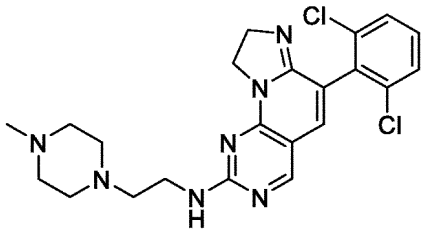
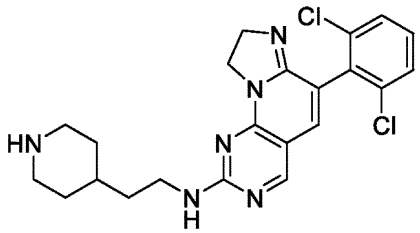
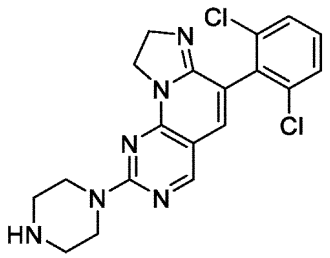
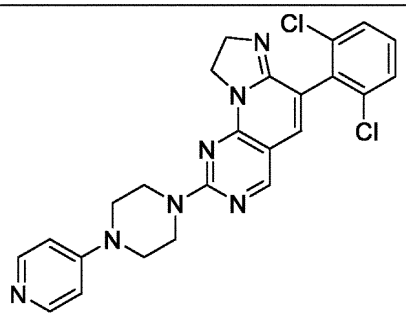
17		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
18		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(メチルチオ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
19		6-(2-クロロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
20		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
21		6-(2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
22		6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

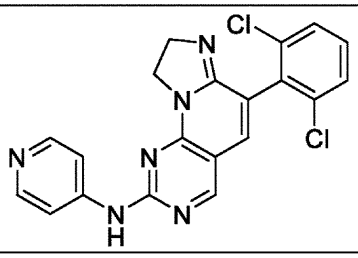
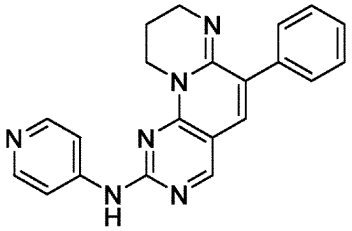
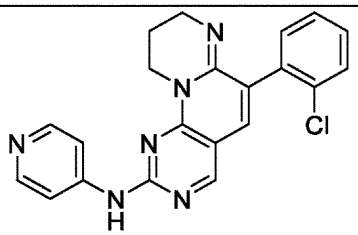
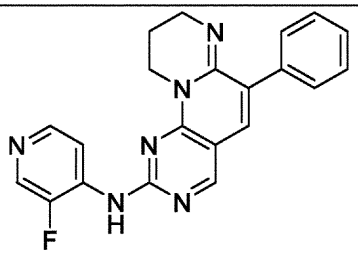
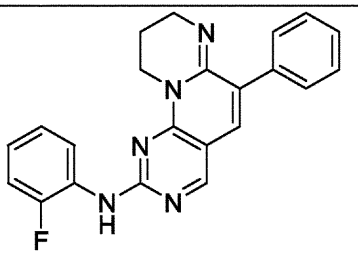
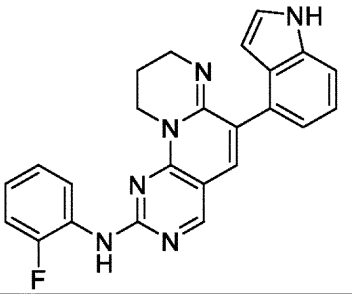
23		1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン
24		1-(3-クロロ-4-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン
25		6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
26		6-(4-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
27		N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

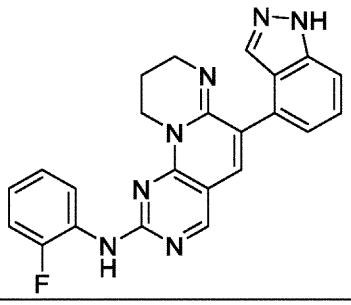
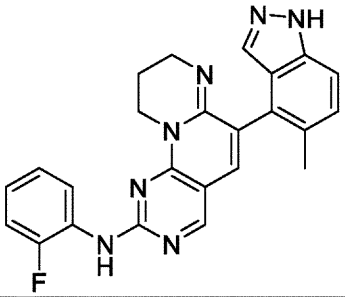
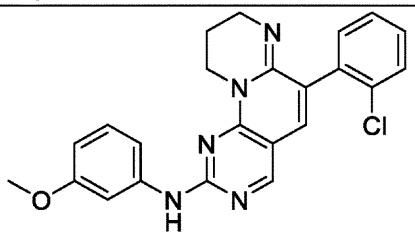
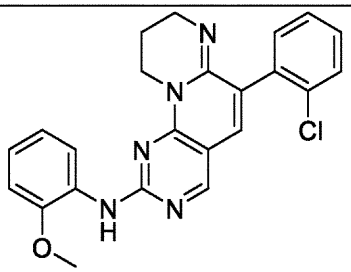
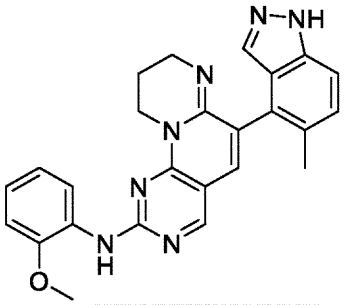
28		6-(4-クロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
29		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
30		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(o-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
31		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
32		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
33		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(チアゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

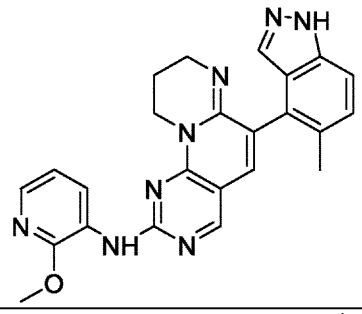
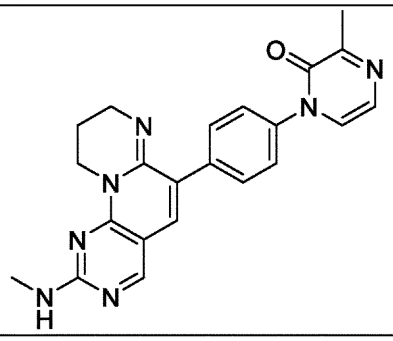
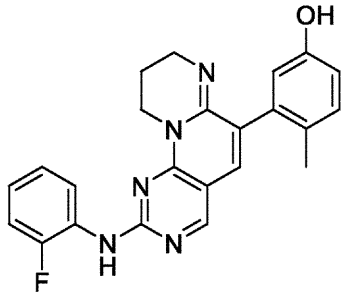
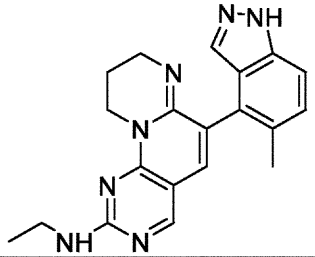
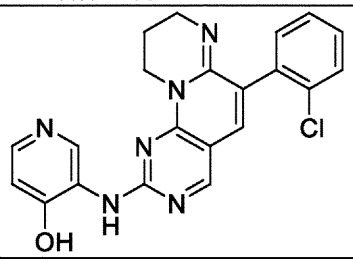
34		N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
35		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
36		6-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
37		N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
38		N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(p-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
39		N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

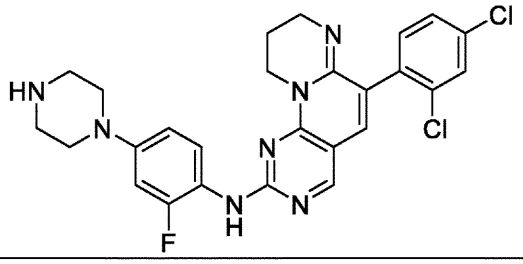
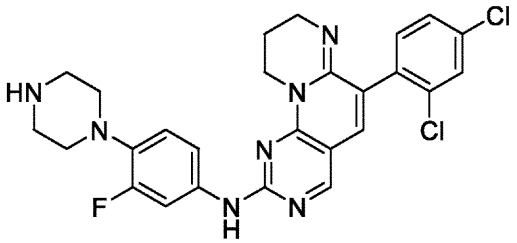
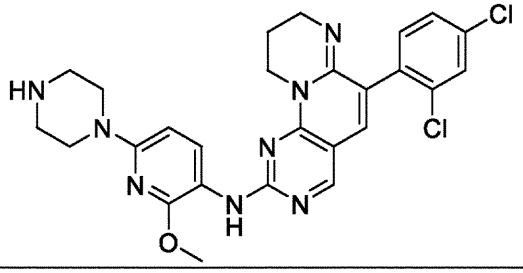
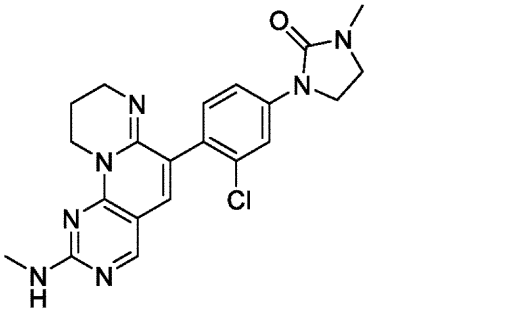
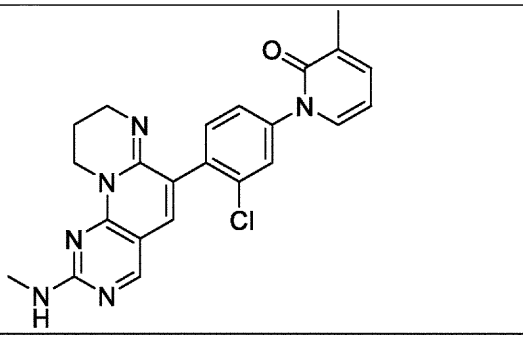
40		N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルエチニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
41		N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
42		1-(4-(2-((2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン
43		6-フェニル-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
44		6-(ピリジン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
45		N,6-ジ(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

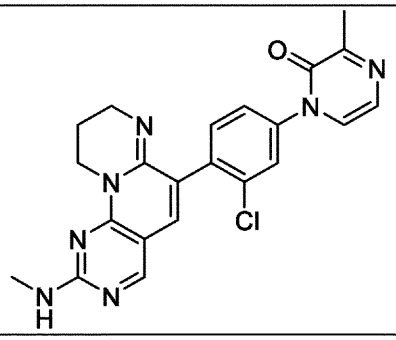
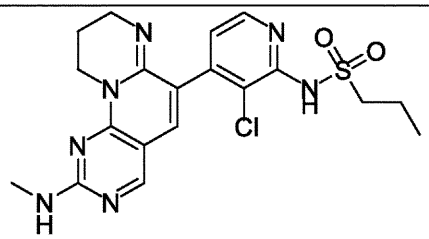
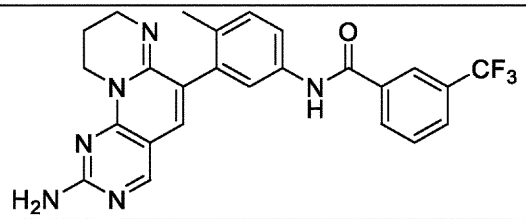
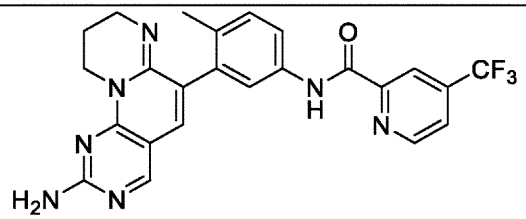
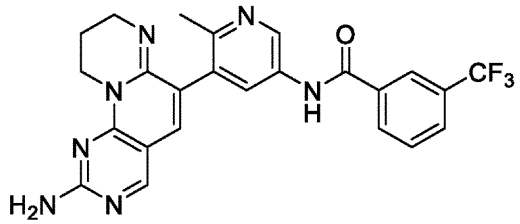
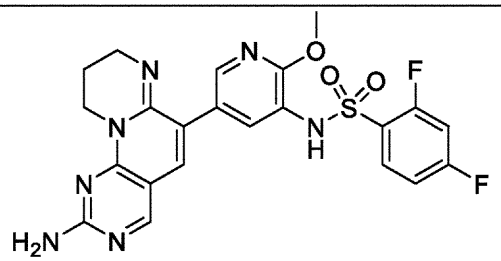
46		6-(3-クロロピリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
47		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
48		6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
49		6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
50		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン
51		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン

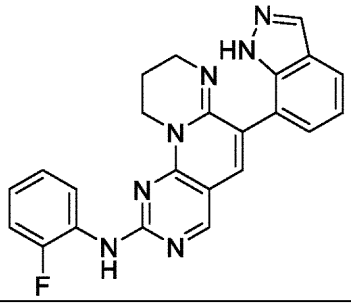
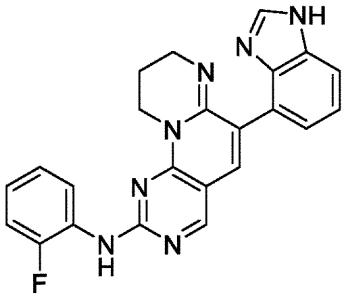
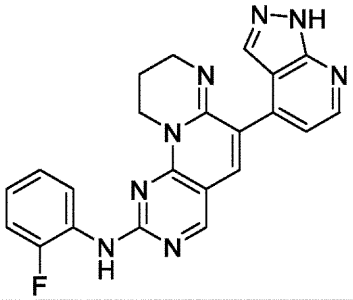
52		6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
53		6-フェニル-N-(ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
54		6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
55		N-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
56		N-(2-フルオロフェニル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
57		N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インドール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン

58		N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
59		N-(2-フルオロフェニル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
60		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
61		6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
62		N-(2-メトキシフェニル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン

63		N-(2-メトキシピリジン-3-イル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
64		3-メチル-1-(4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン
65		3-(2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェノール
66		N-エチル-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
67		3-((6-(2-クロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-オール

68		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
69		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
70		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
71		1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン
72		1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オン

73		1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン
74		N-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド
75		N-(3-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
76		N-(3-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
77		N-(5-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
78		N-(5-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

79		N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インダゾール-7-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
80		6-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン
81		N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン

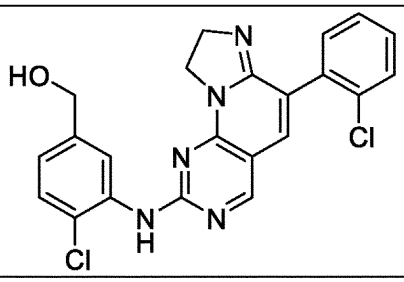
およびその薬学的に許容される塩。

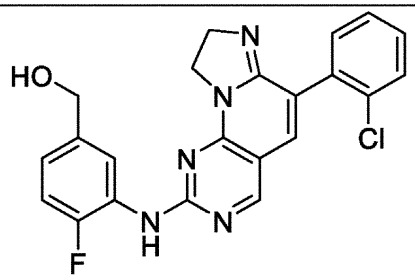
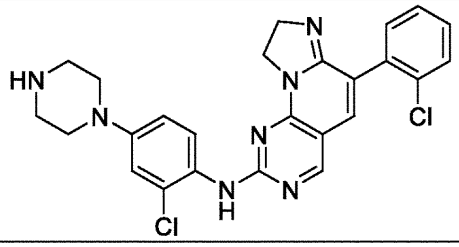
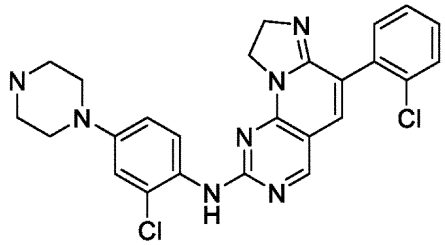
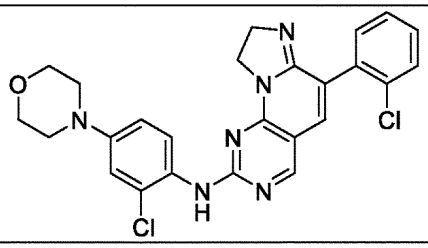
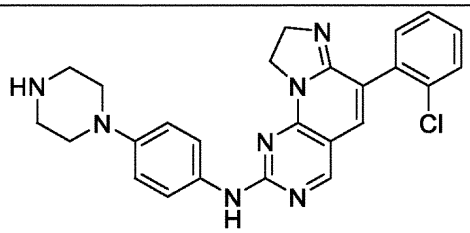
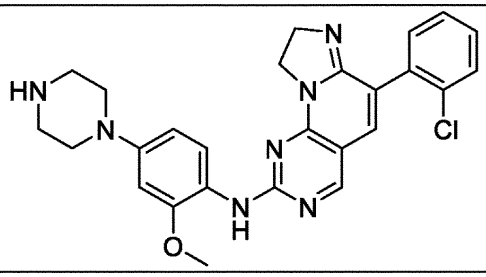
【００９３】

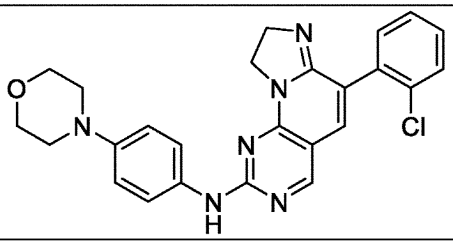
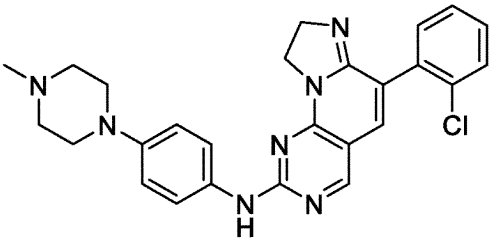
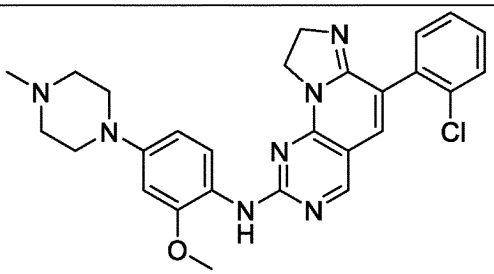
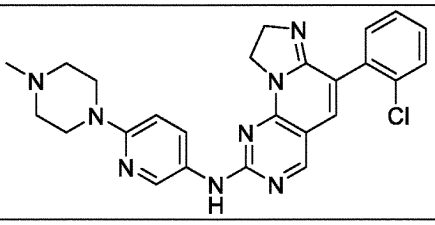
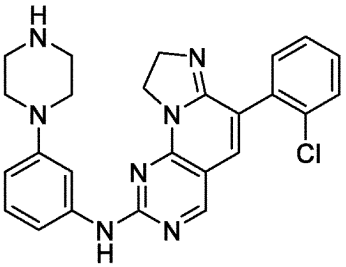
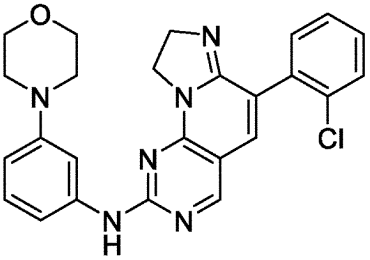
いくつかの態様では、表2に記載の化合物およびその塩、ならびにその使用が本明細書において提供される。

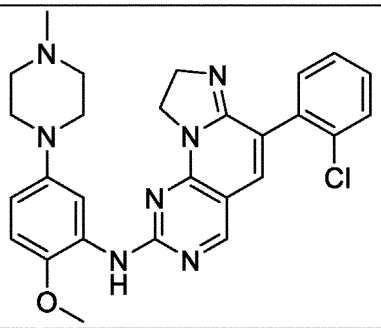
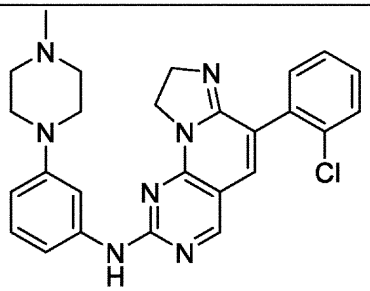
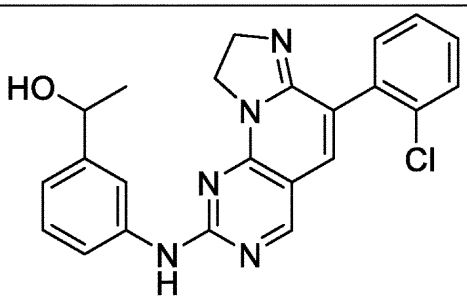
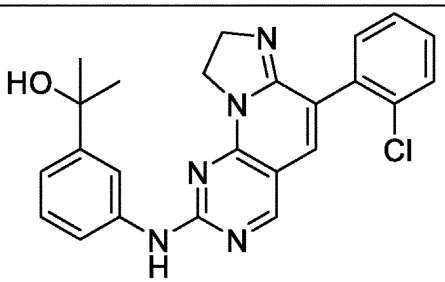
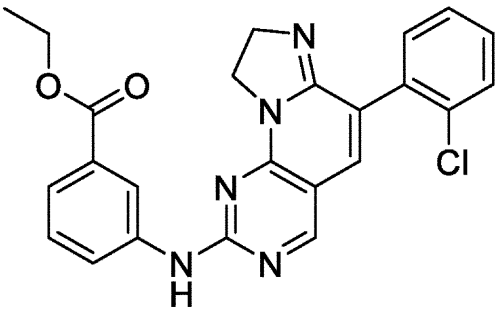
【００９４】

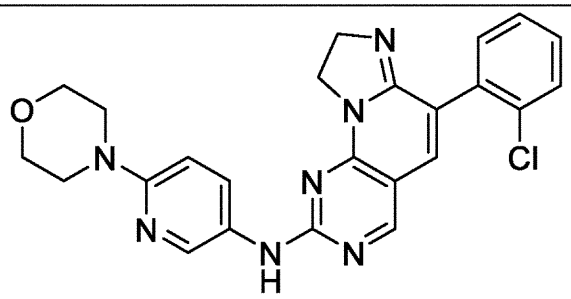
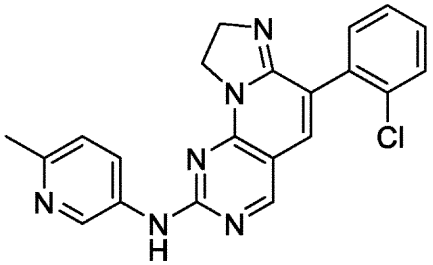
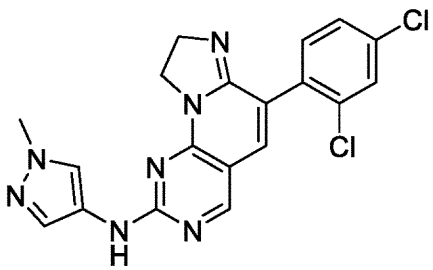
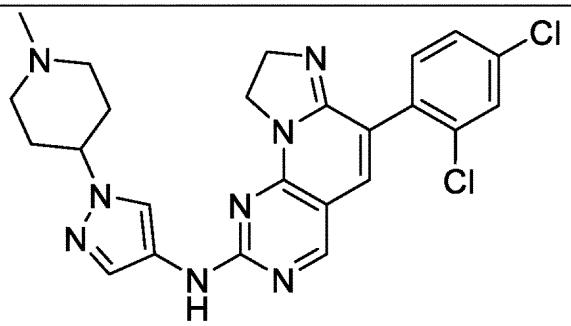
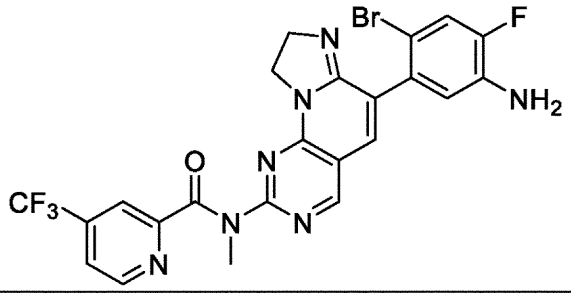
【表２】

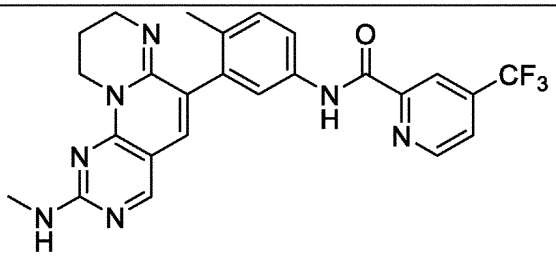
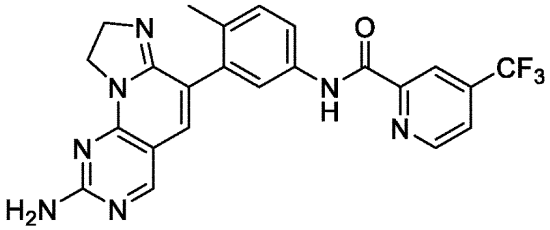
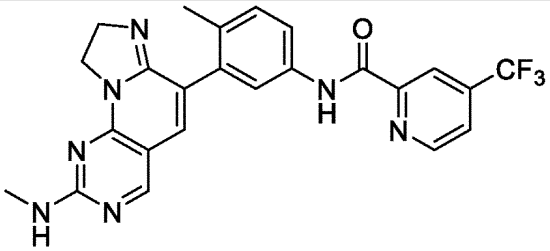
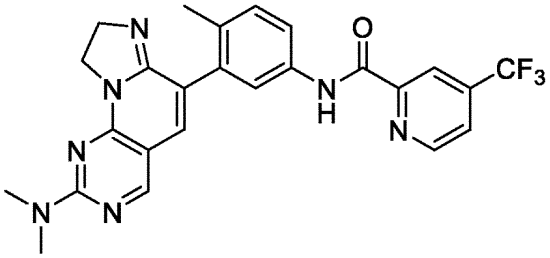
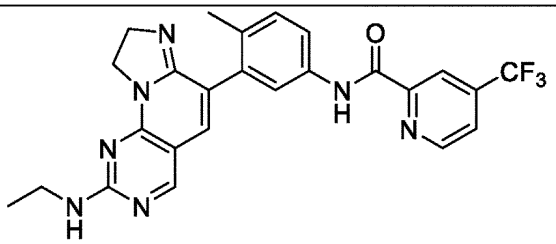
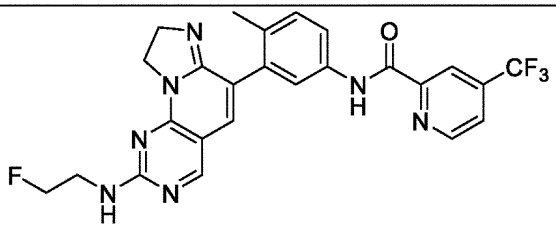
化合物番号	構造	化学名
82		(4-クロロ-3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノール

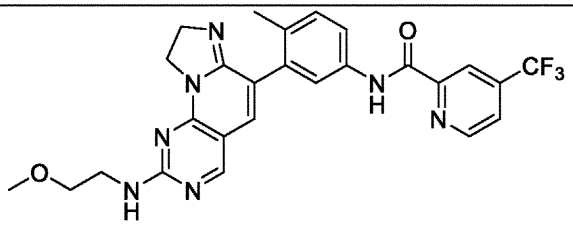
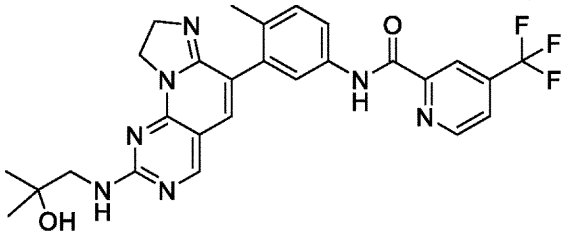
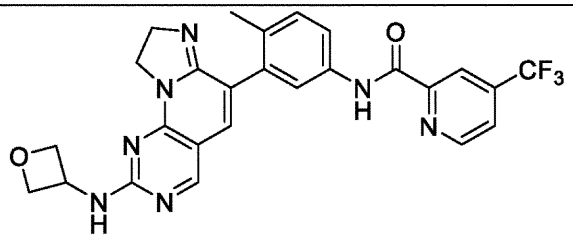
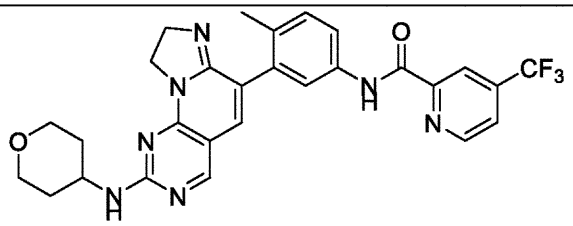
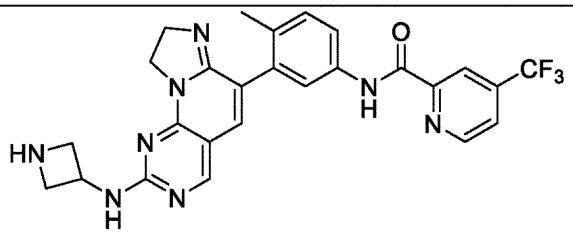
83		(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)メタノール
84		N-(2-クロロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
85		N-(2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
86		N-(2-クロロ-4-モルホリノフェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
87		6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
88		6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

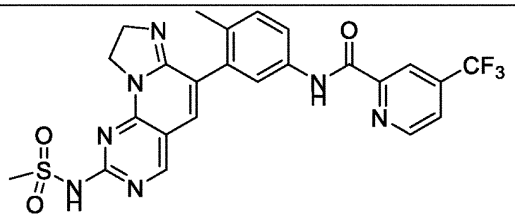
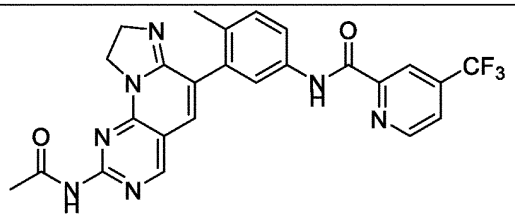
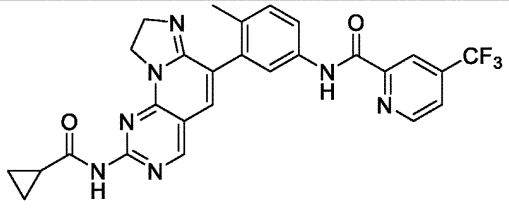
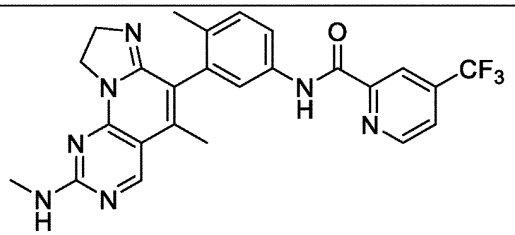
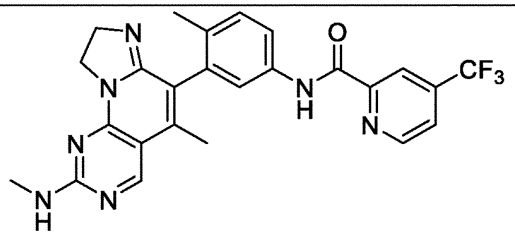
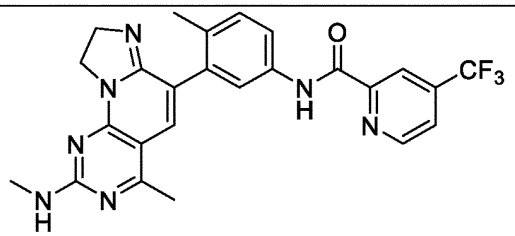
89		6-(2-クロロフェニル)-N-(4-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
90		6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
91		6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
92		6-(2-クロロフェニル)-N-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
93		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
94		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

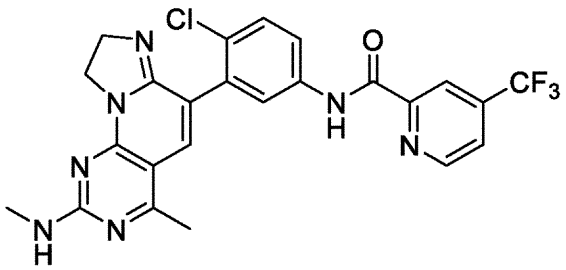
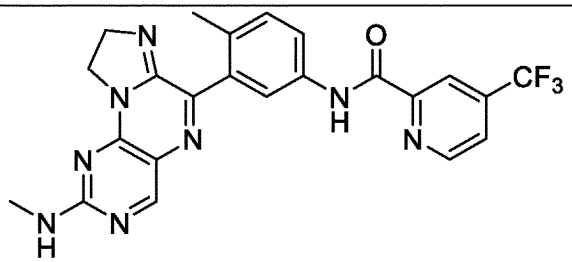
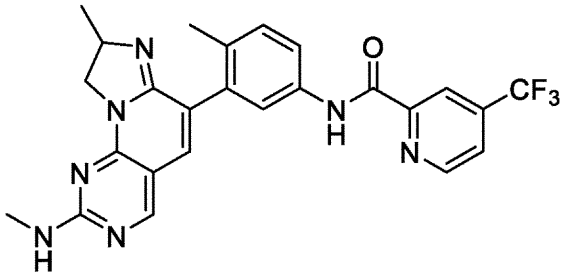
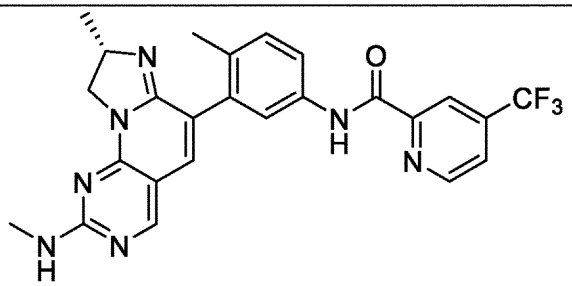
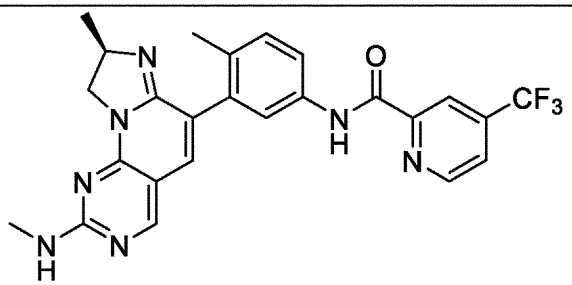
95		6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
96		6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
97		1-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)エタン-1-オール
98		2-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパン-2-オール
99		エチル 3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾエート

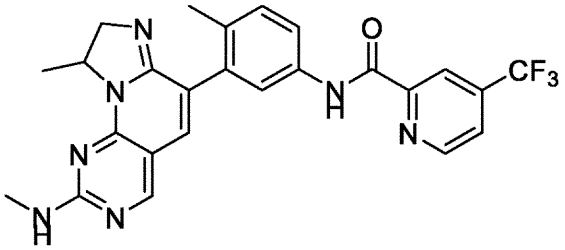
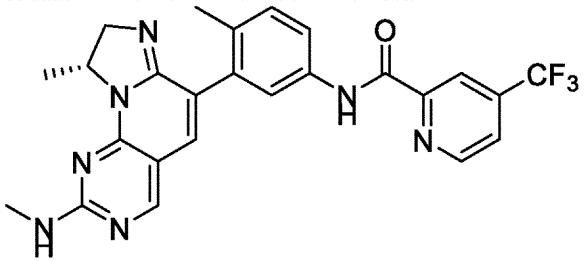
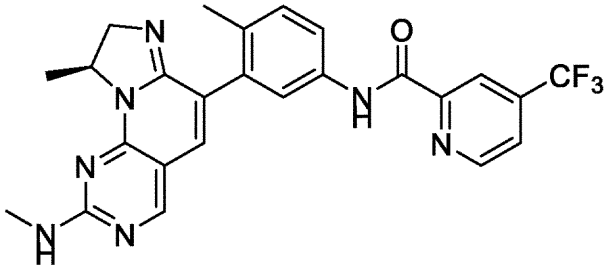
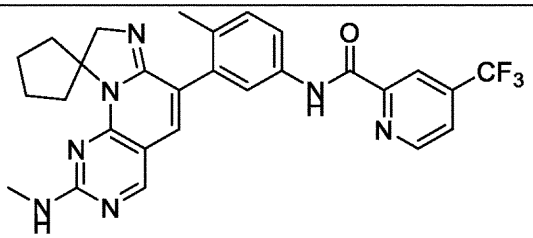
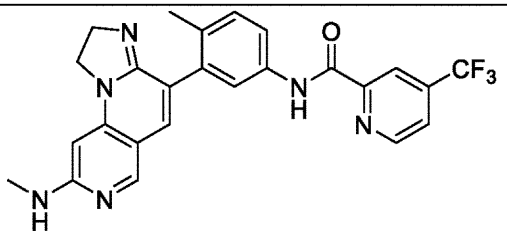
100		6-(2-クロロフェニル)-N-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
101		6-(2-クロロフェニル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
102		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
103		6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
104		N-(6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

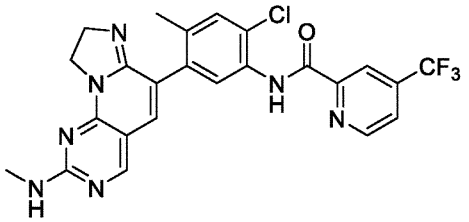
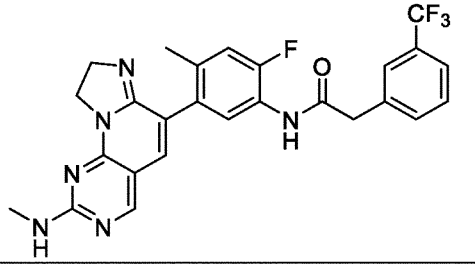
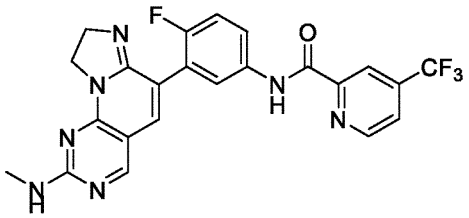
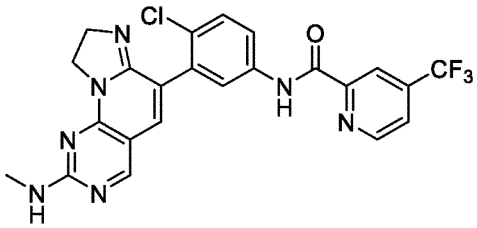
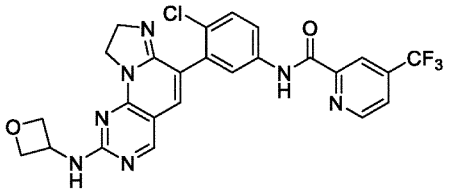
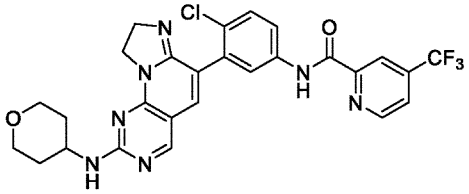
105		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
106		N-(3-(2-アミノ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
107		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
108		N-(3-(2-(ジメチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
109		N-(3-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
111		N-(3-(2-((2-フルオロエチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

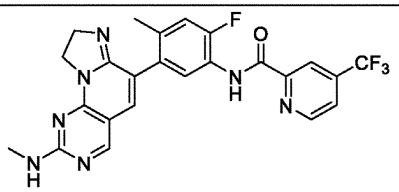
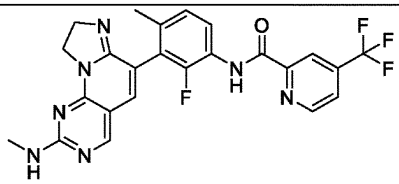
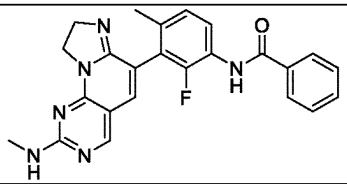
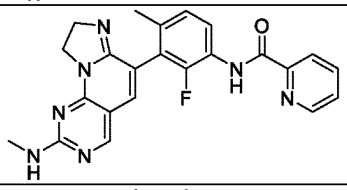
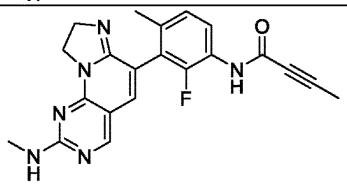
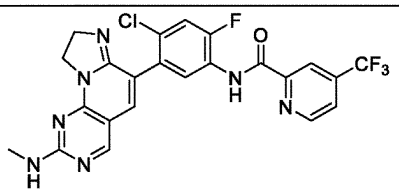
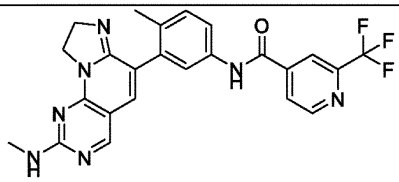
112		N-(3-(2-((2-メトキシエチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
113		N-(3-(2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
114		N-(4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
115		N-(4-メチル-3-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
116		N-(3-(2-(アゼチジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

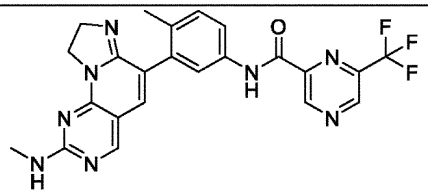
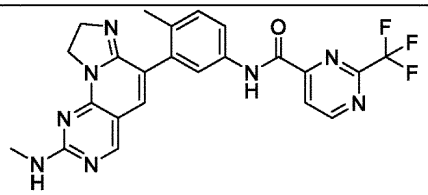
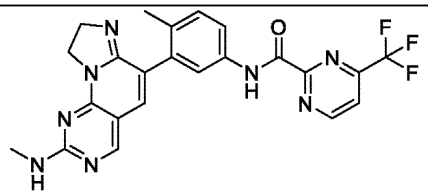
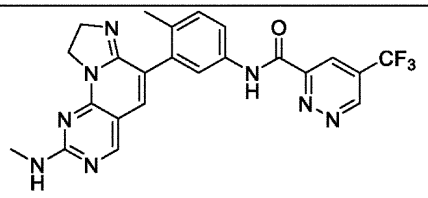
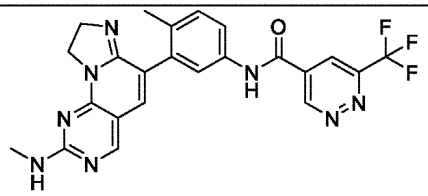
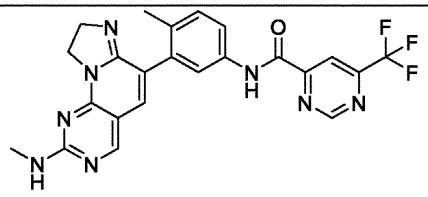
117		N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルホンアミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
118		N-(3-(2-アセトアミド-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
119		N-(3-(2-(シクロプロパンカルボキサミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
120		N-(4-メチル-3-(5-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
121		N-(4-フルオロ-3-(5-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
122		N-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

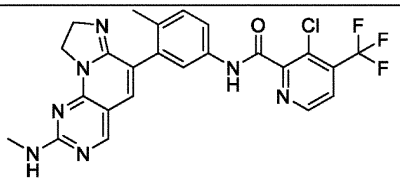
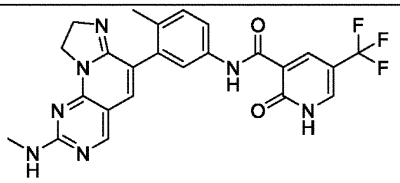
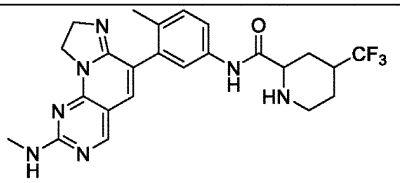
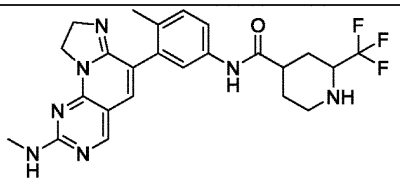
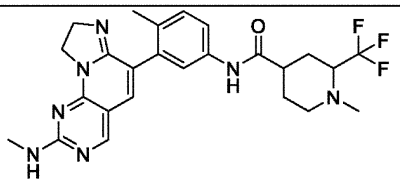
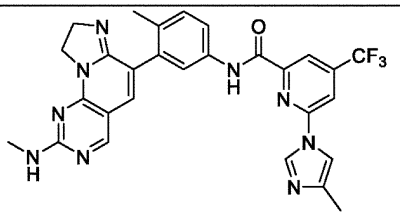
123		N-(4-クロロ-3-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
124		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[2,1-h]プテリジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
125		N-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
126		(S)-N-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
127		(R)-N-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

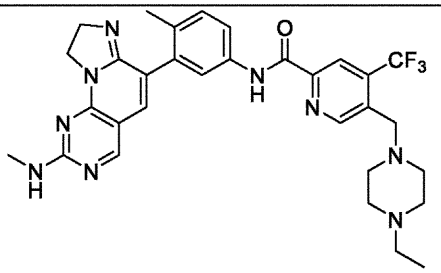
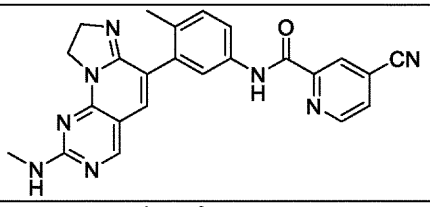
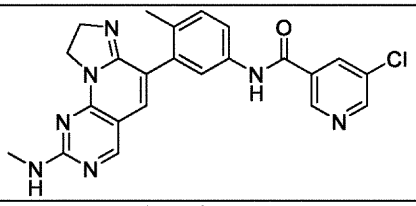
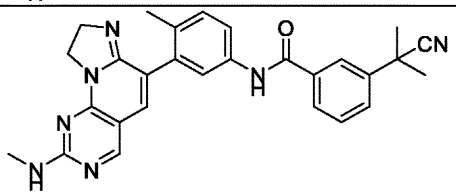
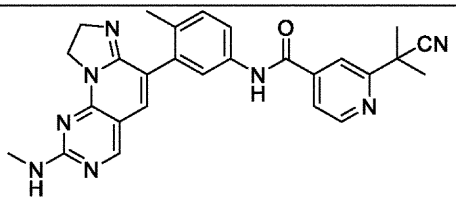
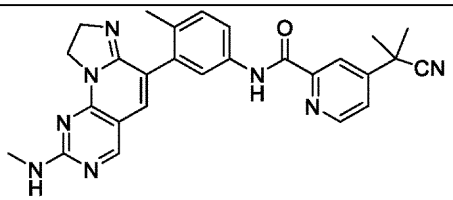
128		N-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
129		(R)-N-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
130		(S)-N-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
131		N-(4-メチル-3-(2'-(メチルアミノ)-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン]-6'-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
132		N-(4-メチル-3-(8-(メチルアミノ)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a][1,6]ナフチリジン-4-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

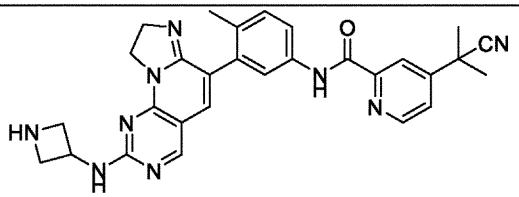
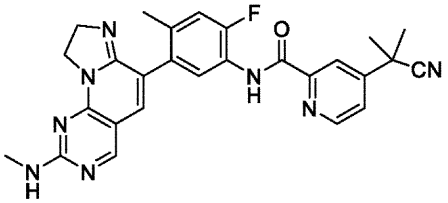
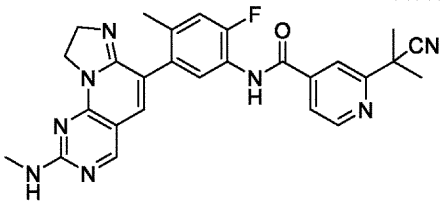
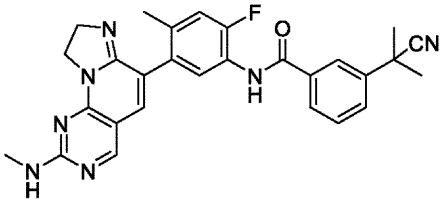
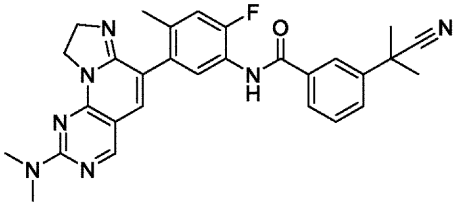
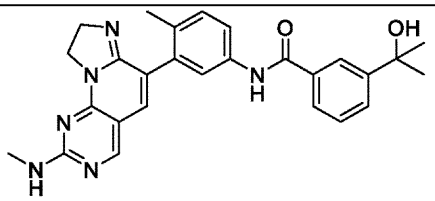
133		N-(2-クロロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
134		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド
135		N-(4-フルオロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
136		N-(4-クロロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
137		N-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
138		N-(4-クロロ-3-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

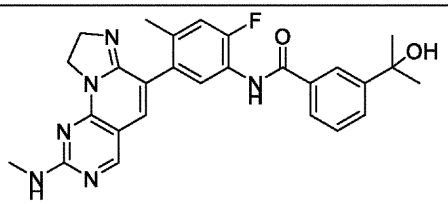
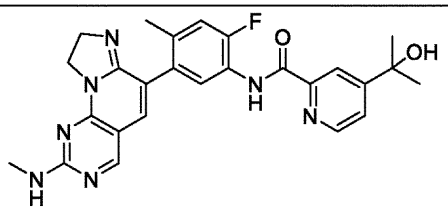
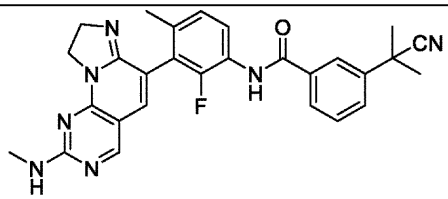
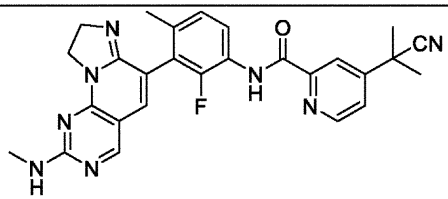
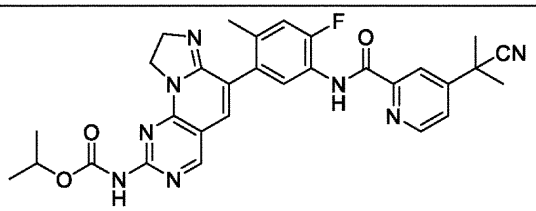
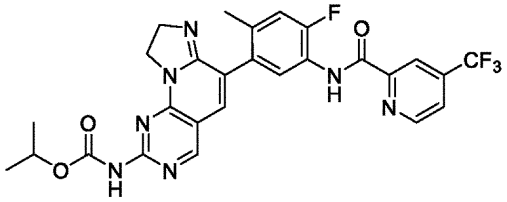
139		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
140		N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
141		N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド
142		N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
143		N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタ-2-インアミド
144		N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
145		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド

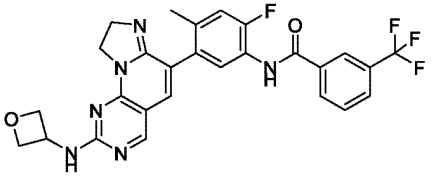
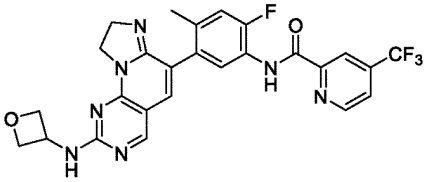
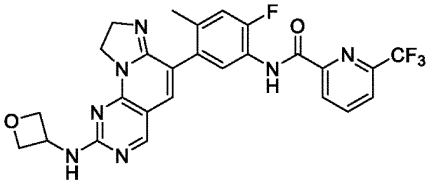
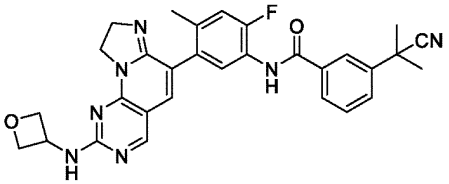
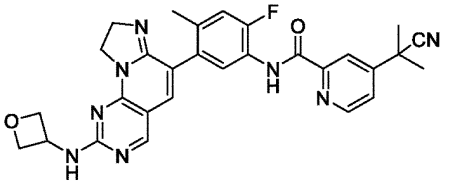
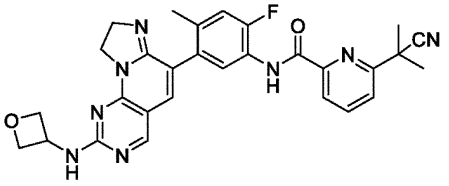
146		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキサミド
147		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド
148		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-カルボキサミド
149		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-カルボキサミド
150		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルボキサミド
151		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド

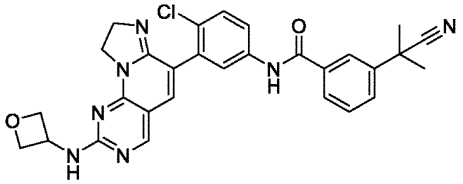
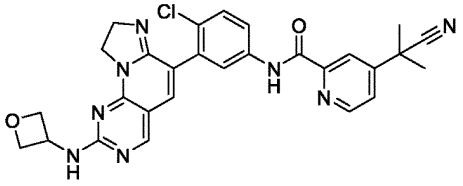
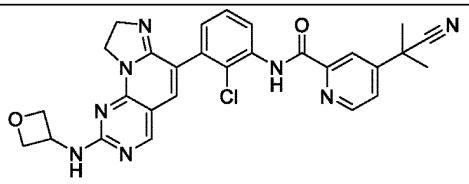
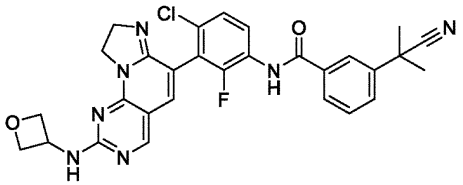
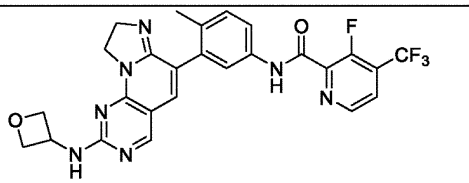
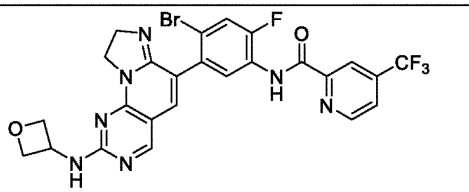
152		3-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
153		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド
154		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキサミド
155		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド
156		1-メチル-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド
157		6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

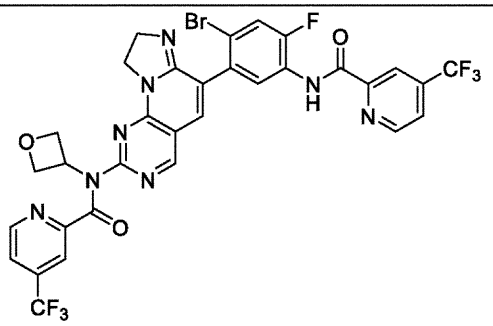
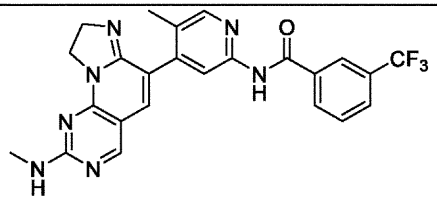
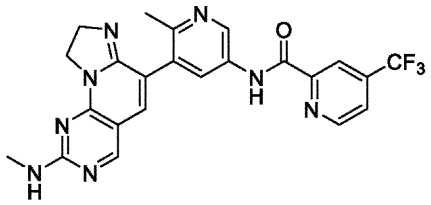
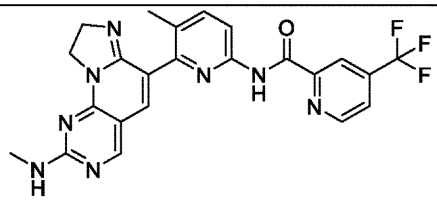
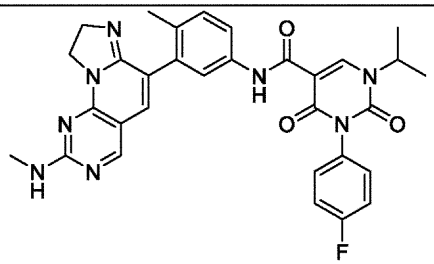
158		5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
159		4-シアノ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
160		5-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ニコチンアミド
161		3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド
162		2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)イソニコチンアミド
163		4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド

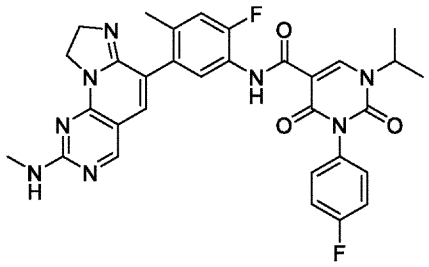
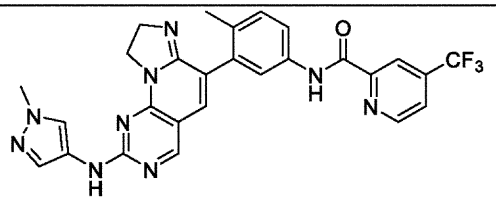
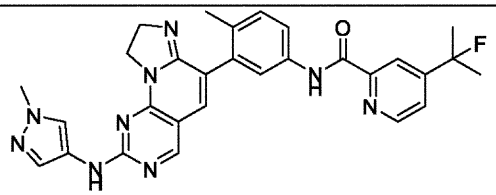
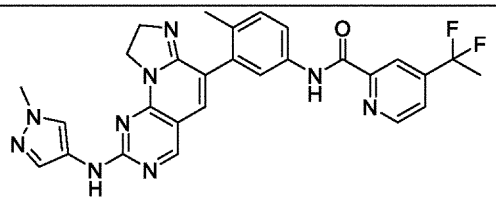
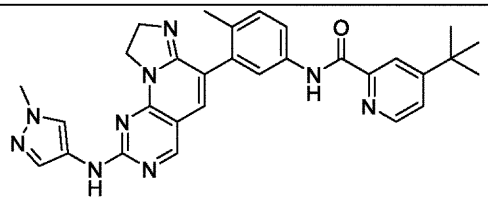
164		N-(3-(2-(アゼチジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド
165		4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
166		2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)イソニコチンアミド
167		3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド
168		3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(5-(2-(ジメチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ベンズアミド
170		3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド

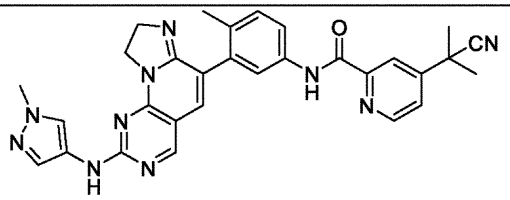
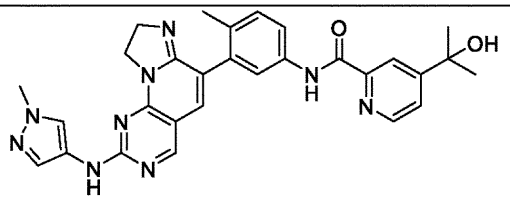
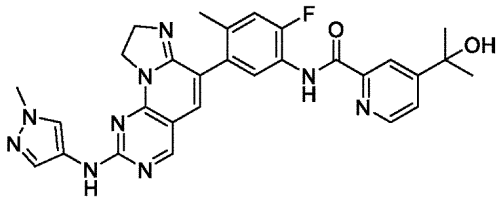
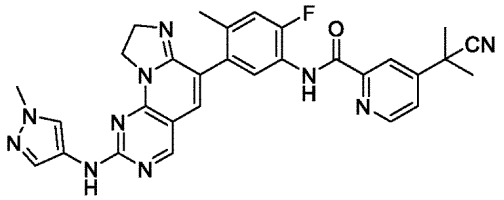
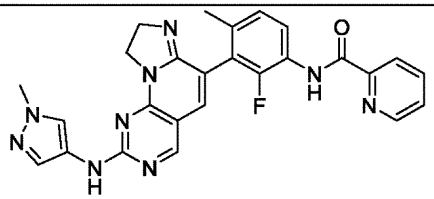
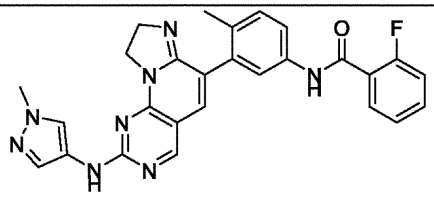
171		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド
172		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリンアミド
173		3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド
174		4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
175		イソプロピル (6-(5-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート
176		イソプロピル (6-(4-フルオロ-2-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート

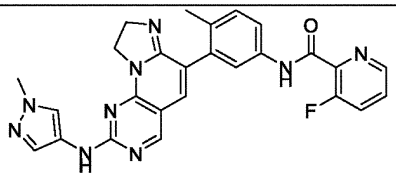
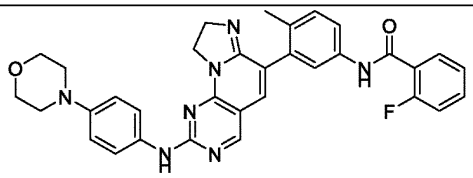
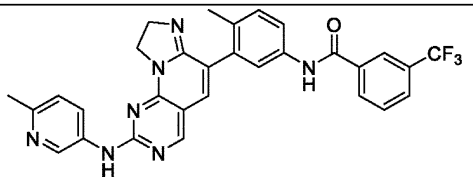
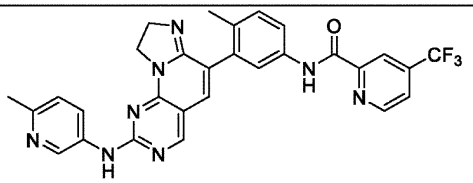
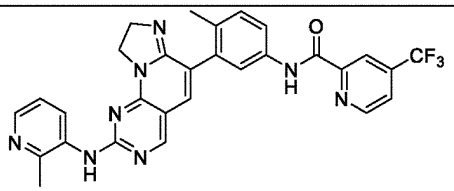
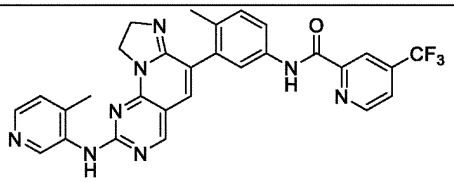
177		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
178		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
179		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
180		3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド
181		4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
182		6-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド

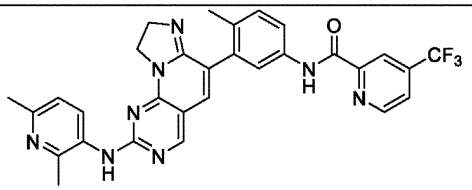
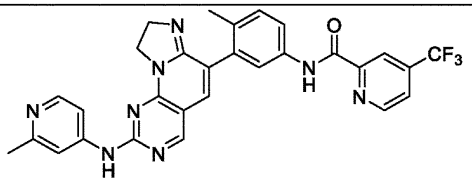
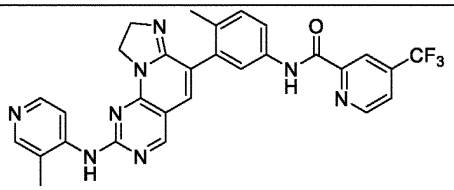
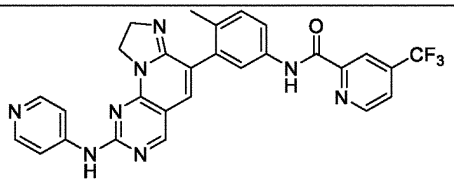
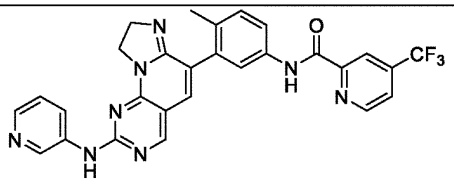
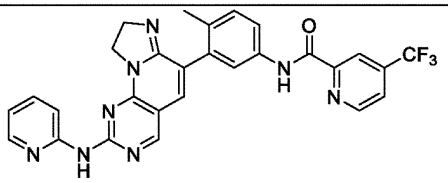
183		N-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-シアノプロパン-2-イル)ベンズアミド
184		N-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド
185		N-(2-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド
186		N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-シアノプロパン-2-イル)ベンズアミド
187		3-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
188		N-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

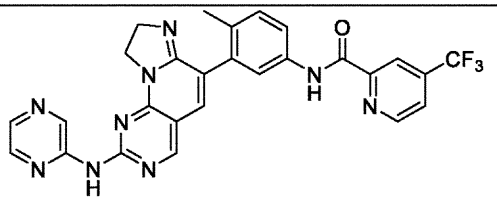
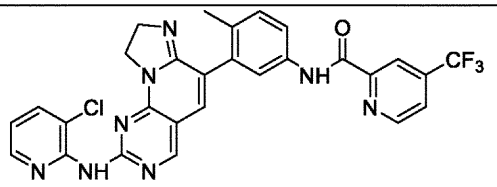
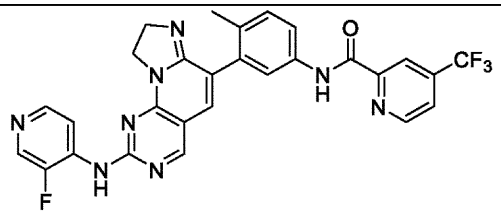
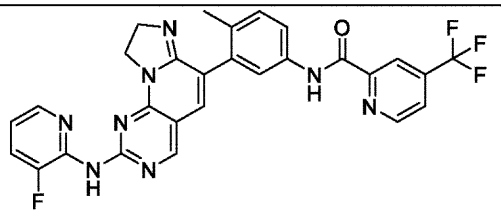
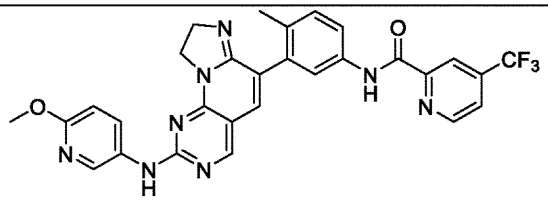
189		N-(6-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N-(オキセタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
190		N-(5-メチル-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
191		N-(6-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
192		N-(5-メチル-6-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
193		3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド

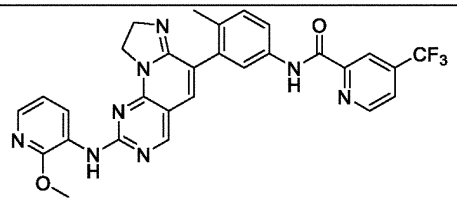
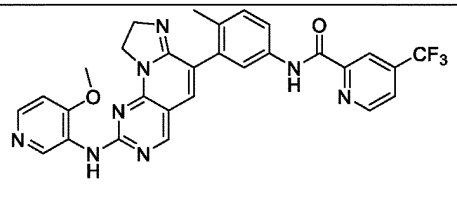
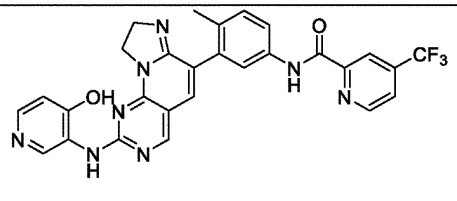
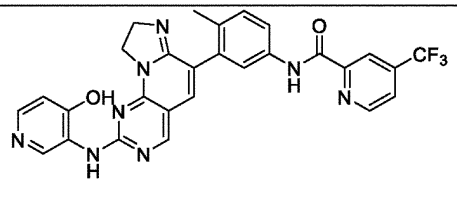
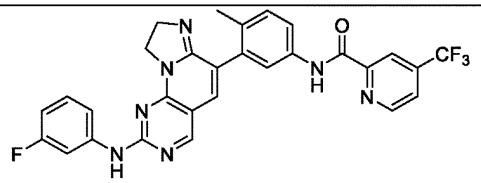
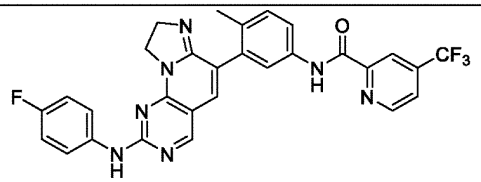
194		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド
195		N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
196		4-(2-フルオロプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
197		4-(1,1-ジフルオロエチル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
198		4-(tert-ブチル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド

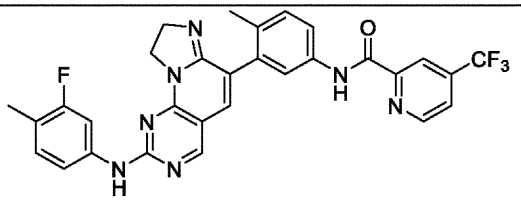
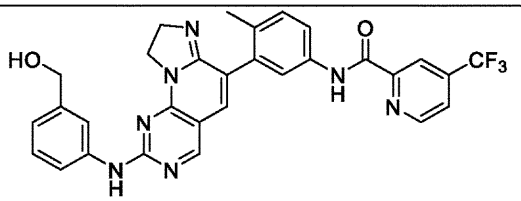
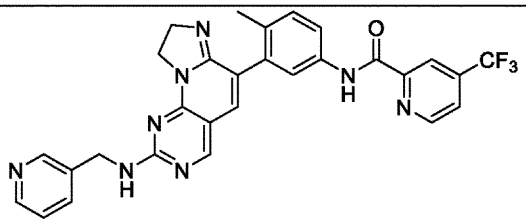
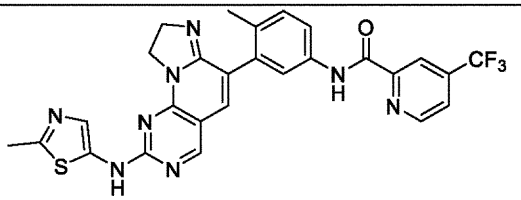
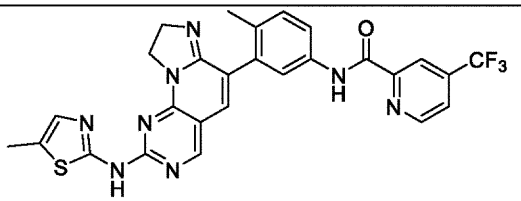
199		4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
200		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
201		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリンアミド
202		4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
203		N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
204		2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド

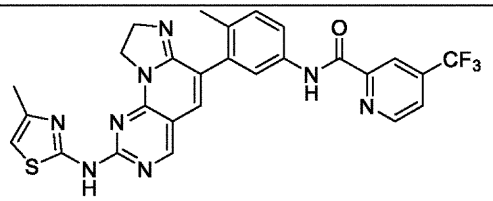
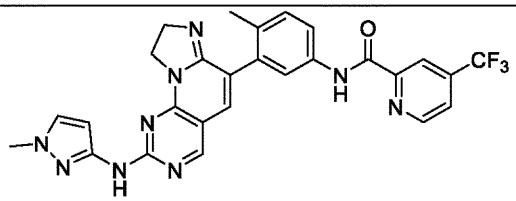
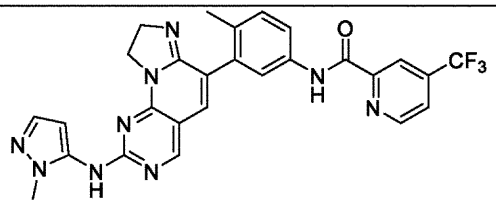
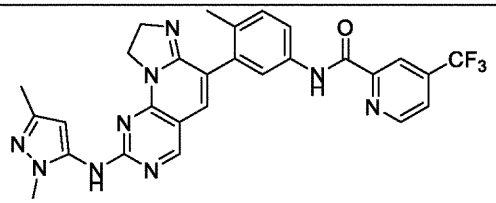
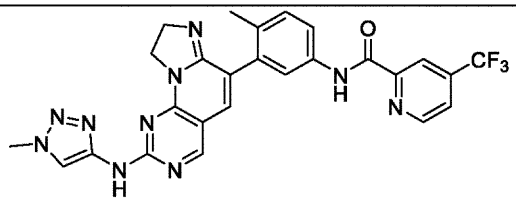
205		3-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド
206		2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((4-モルホリノフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド
207		N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
208		N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
209		N-(4-メチル-3-(2-((2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
210		N-(4-メチル-3-(2-((4-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

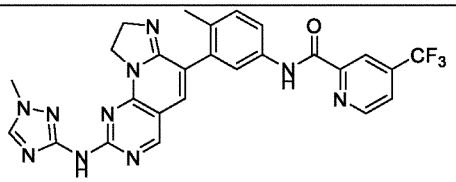
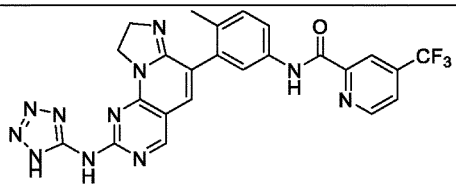
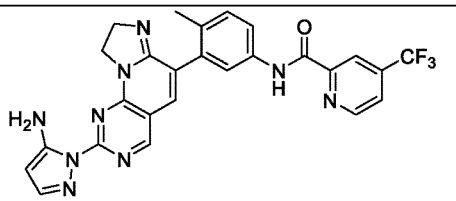
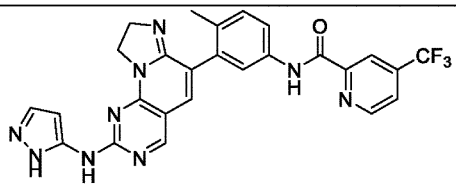
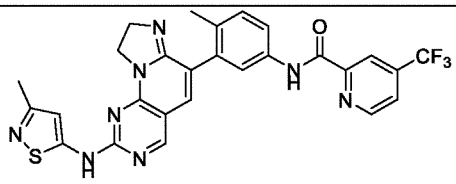
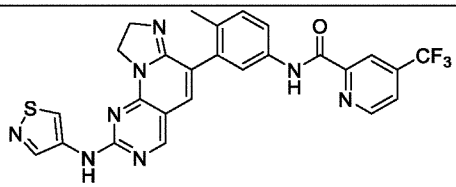
211		N-(3-(2-((2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
212		N-(4-メチル-3-(2-((2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
213		N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
214		N-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
215		N-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
216		N-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

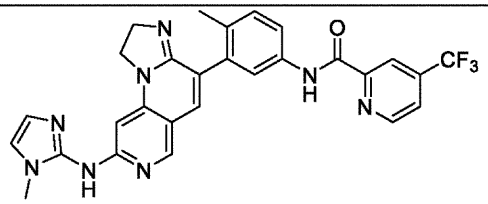
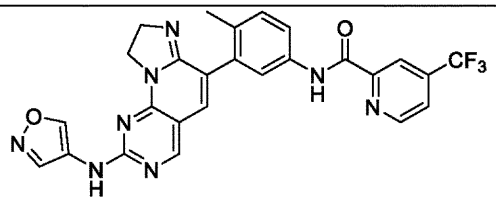
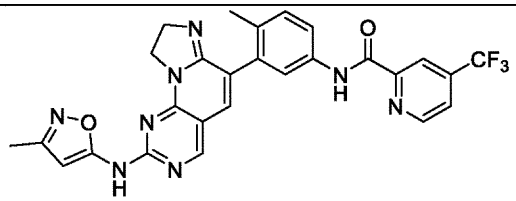
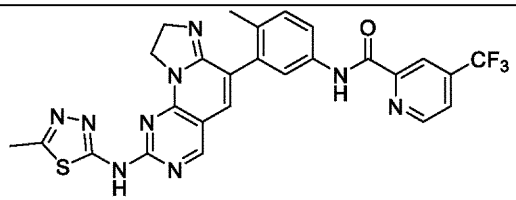
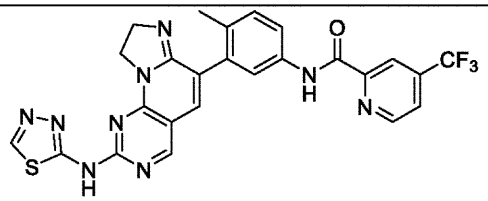
217		N-(4-メチル-3-(2-(ピラジン-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
218		N-(3-(2-((3-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
219		N-(3-(2-((3-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
220		N-(3-(2-((3-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
221		N-(3-(2-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

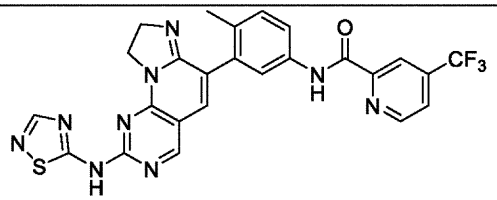
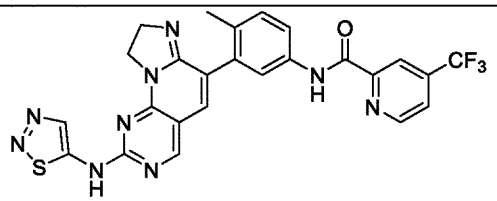
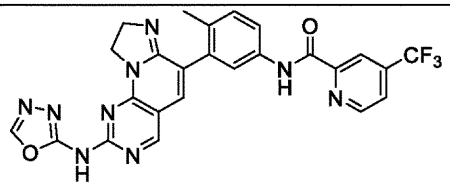
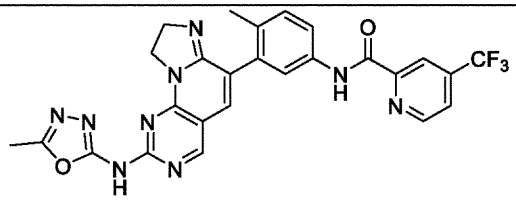
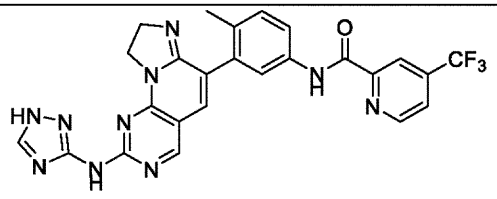
222		N-(3-(2-((2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
223		N-(3-(2-((4-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
224		N-(3-(2-((4-ヒドロキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
225		N-(3-(2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
226		N-(3-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
227		N-(3-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

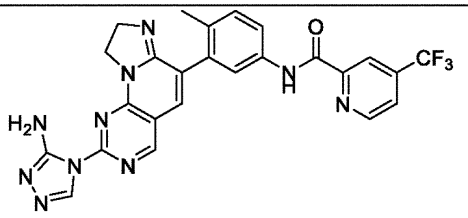
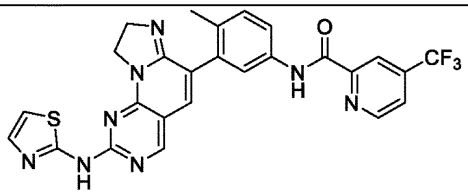
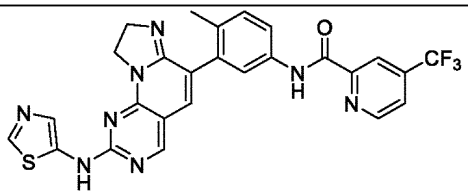
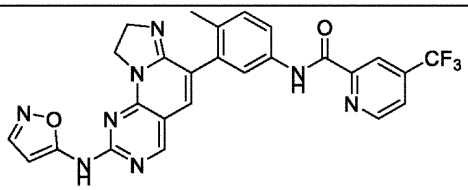
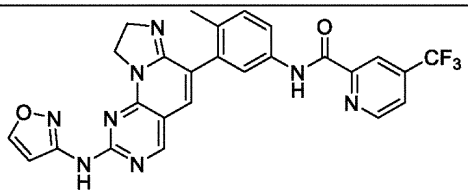
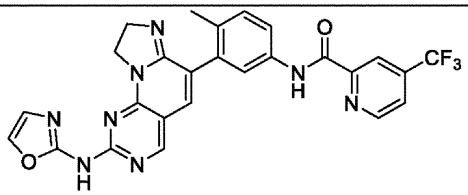
228		N-(3-(2-((3-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
229		N-(3-(2-((3-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
230		N-(4-メチル-3-(2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
231		N-(4-メチル-3-(2-((2-メチルチアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
232		N-(4-メチル-3-(2-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

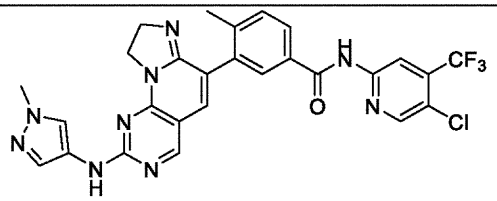
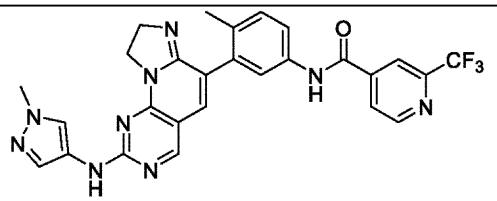
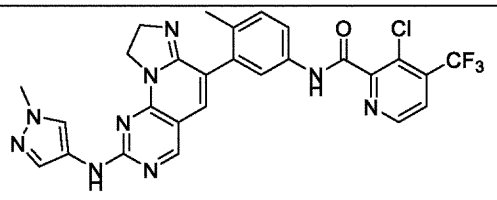
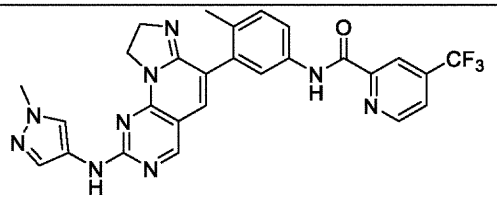
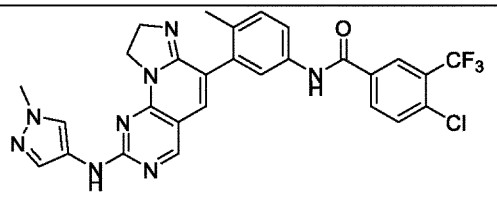
233		N-(4-メチル-3-(2-((4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
234		N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
235		N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
236		N-(3-(2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
237		N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

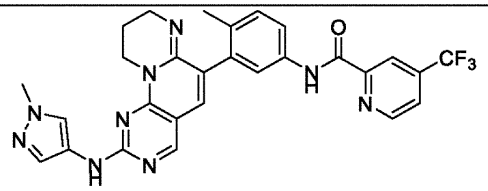
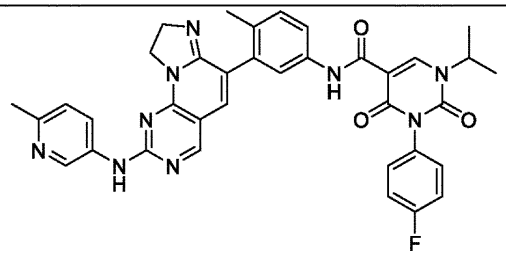
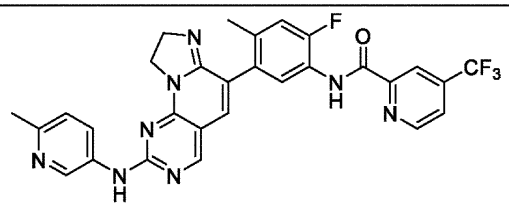
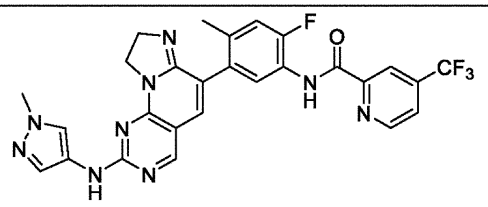
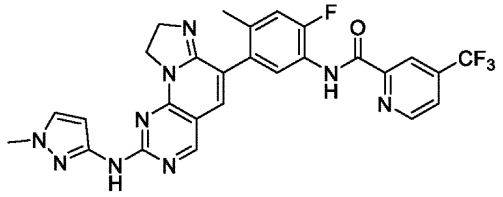
238		N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
239		N-(3-(2-((1H-テトラゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
240		N-(3-(2-((1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
241		N-(3-(2-(5-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
242		N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
243		N-(3-(2-(イソチアゾール-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

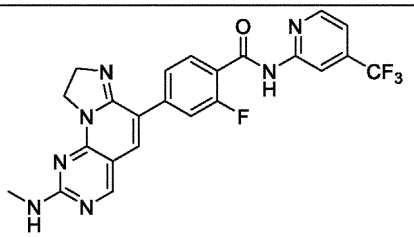
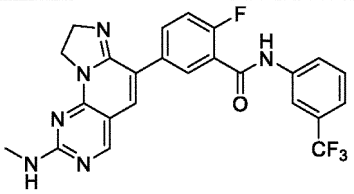
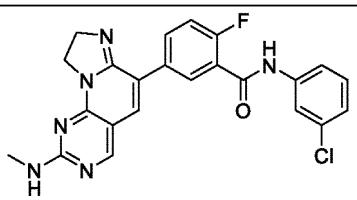
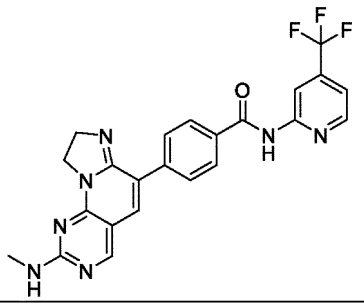
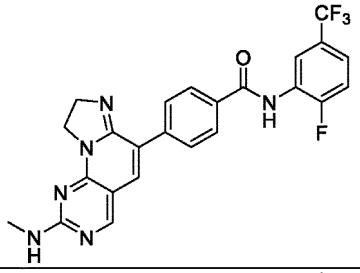
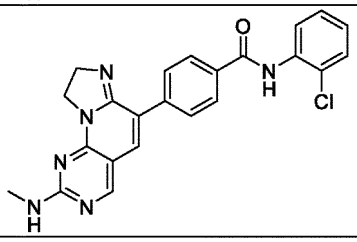
244		N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
245		N-(3-(2-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
246		N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
247		N-(4-メチル-3-(2-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
248		N-(3-(2-((1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

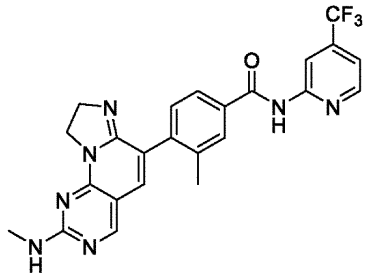
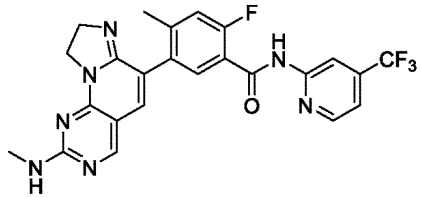
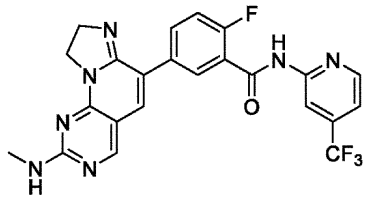
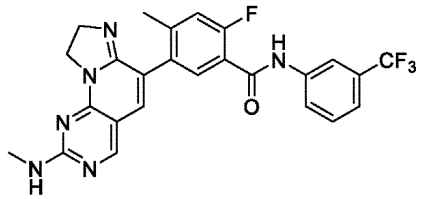
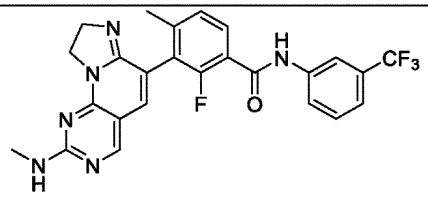
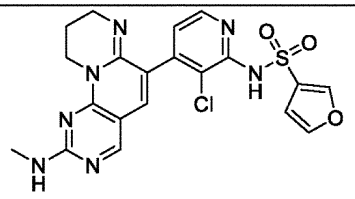
249		N-(3-(2-((1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
250		N-(3-(2-((1,2,3-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
251		N-(3-(2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
252		N-(4-メチル-3-(2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
253		N-(3-(2-((1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

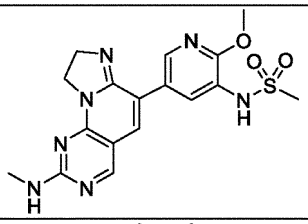
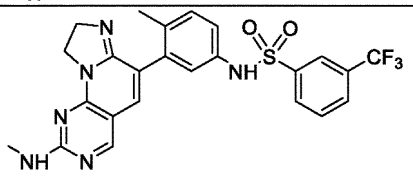
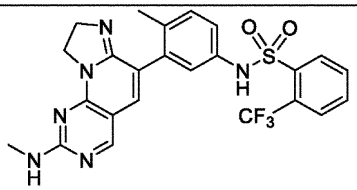
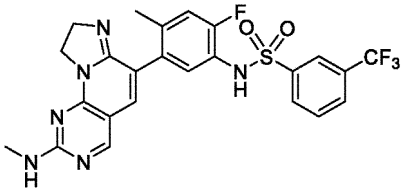
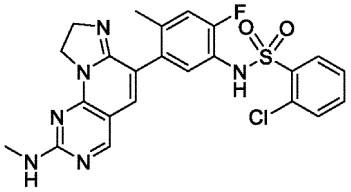
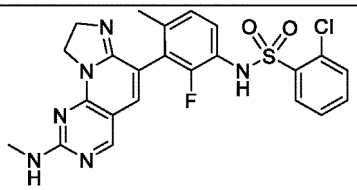
254		N-(3-(2-((1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
255		N-(4-メチル-3-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
256		N-(4-メチル-3-(2-(チアゾール-5-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
257		N-(3-(2-(イソオキサゾール-5-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
258		N-(3-(2-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
259		N-(4-メチル-3-(2-(オキサゾール-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

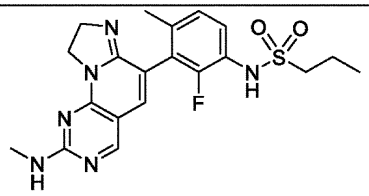
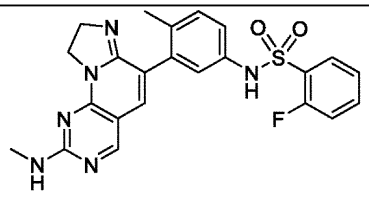
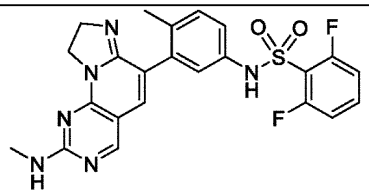
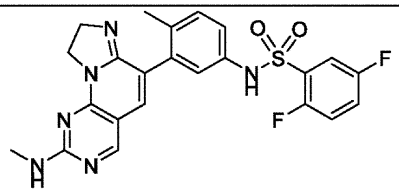
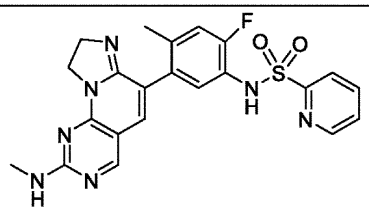
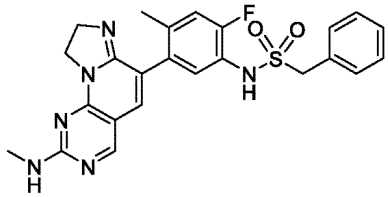
260		N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド
261		N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド
262		3-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
263		5-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
264		4-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

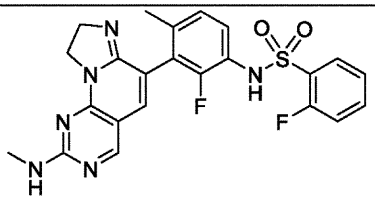
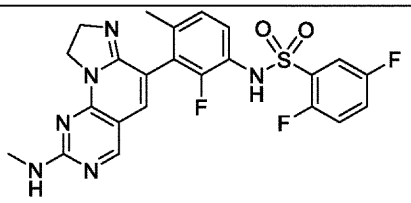
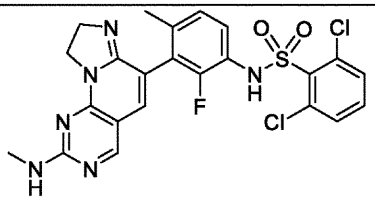
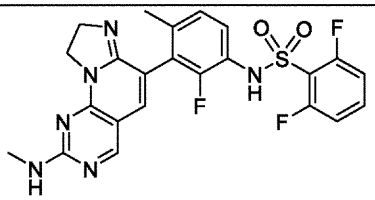
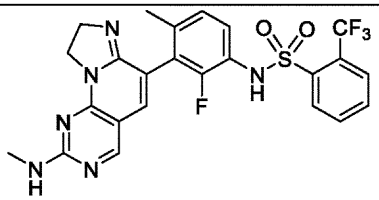
265		N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
266		3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド
267		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
268		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
269		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

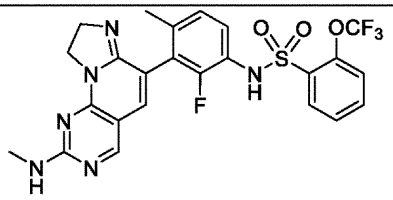
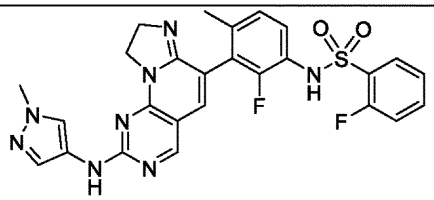
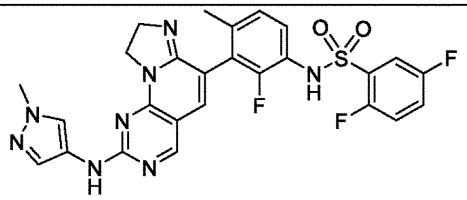
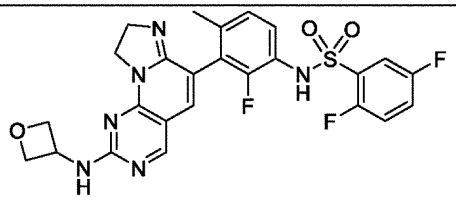
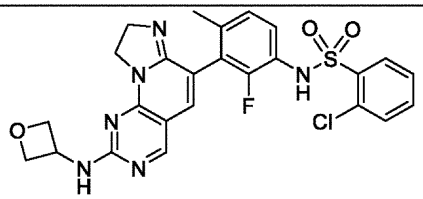
270		2-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド
271		2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
272		N-(3-クロロフェニル)-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド
273		4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド
274		N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド
275		N-(2-クロロフェニル)-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド

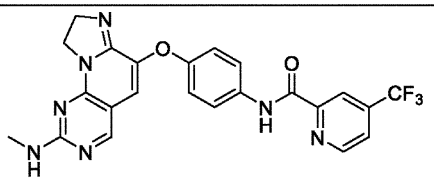
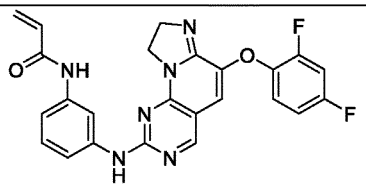
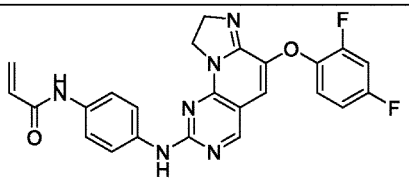
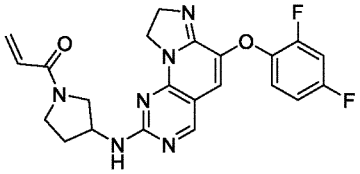
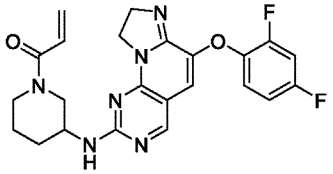
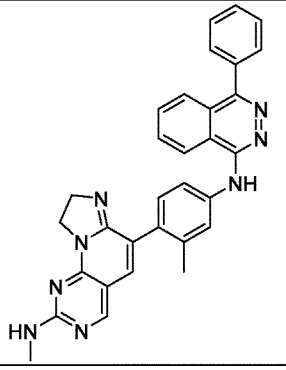
276		3-メチル-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド
277		2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド
278		2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド
279		2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
280		2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
281		N-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)フラン-3-スルホンアミド

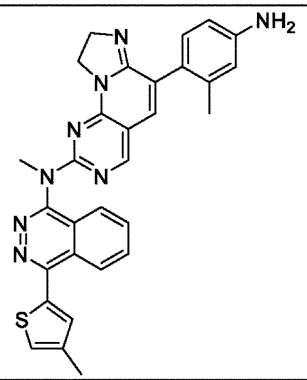
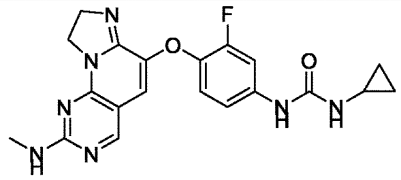
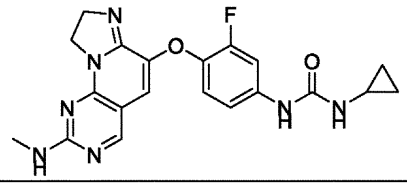
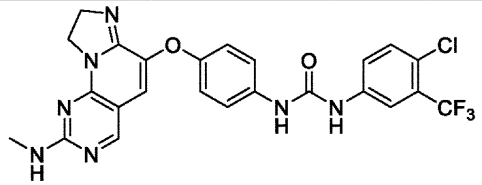
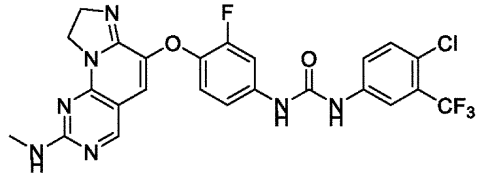
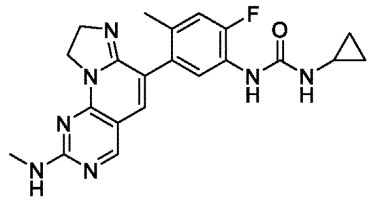
282		N-(2-メトキシ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド
283		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
284		N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
285		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
286		2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
287		2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

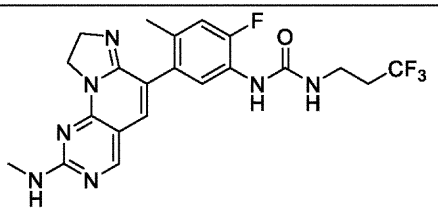
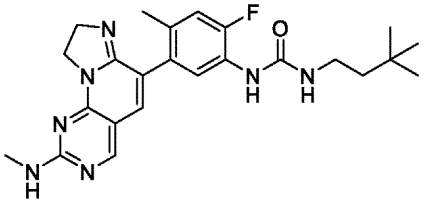
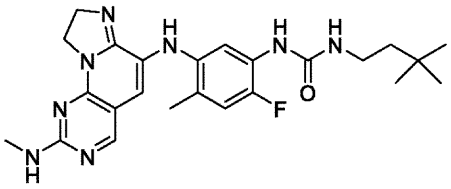
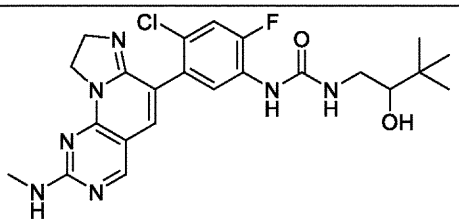
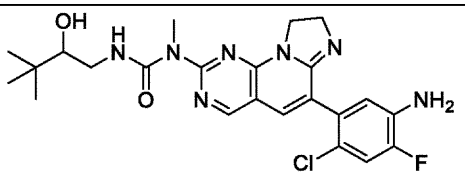
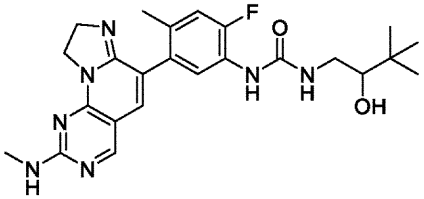
288		N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
289		2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
290		2,6-ジフルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
291		2,5-ジフルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
292		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピリジン-2-スルホンアミド
293		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

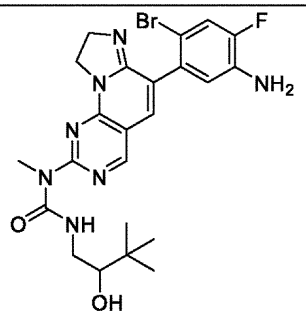
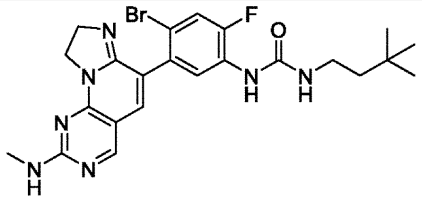
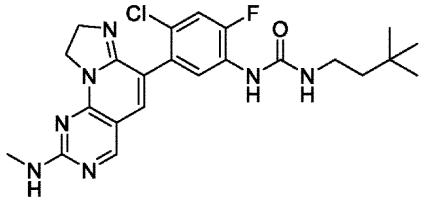
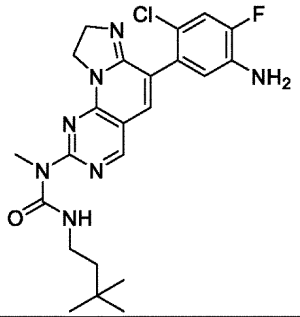
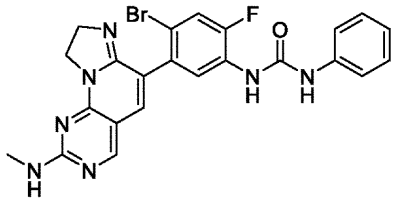
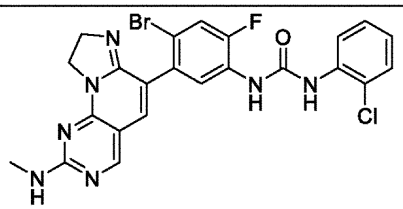
294		2-フルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
295		2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
296		2,6-ジクロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
297		2,6-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
298		N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

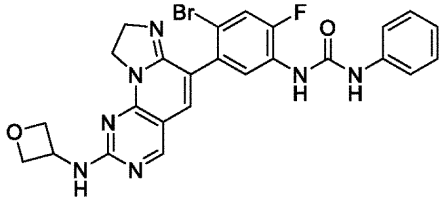
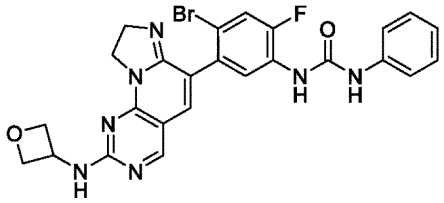
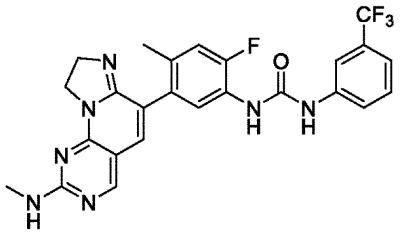
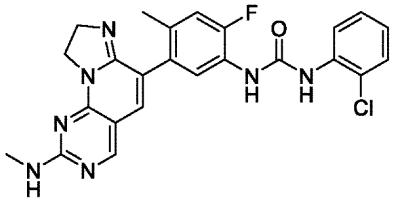
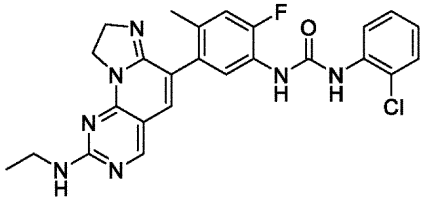
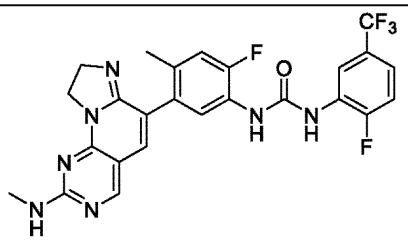
299		N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド
300		2-フルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
301		2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
302		2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
303		2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

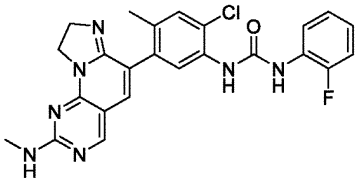
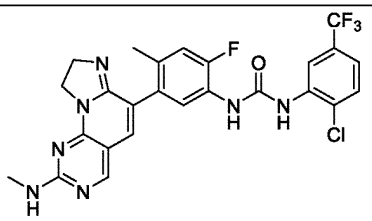
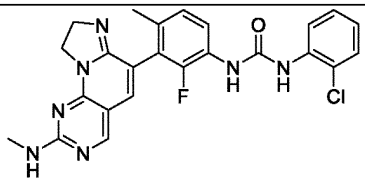
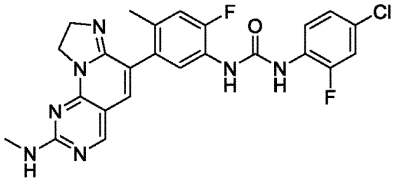
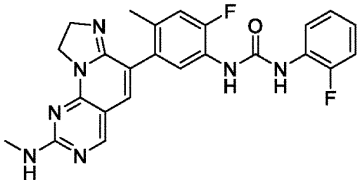
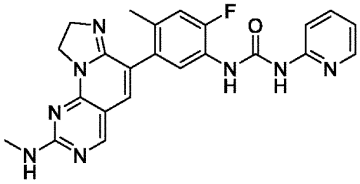
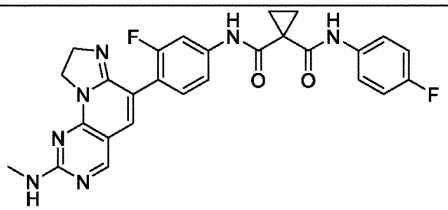
304		N-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
305		N-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド
306		N-(4-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド
307		1-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
308		1-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
309		N-メチル-6-(2-メチル-4-((4-フェニルフタラジン-1-イル)アミノ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

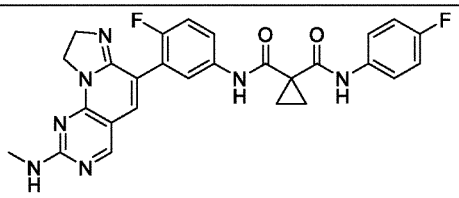
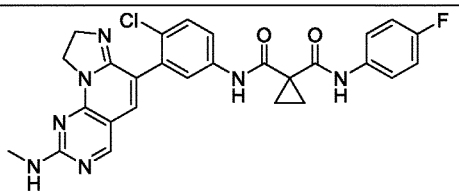
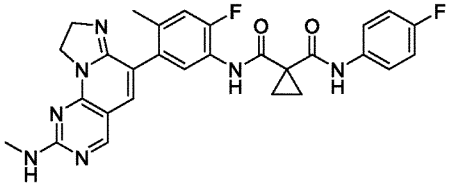
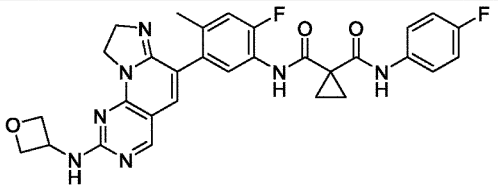
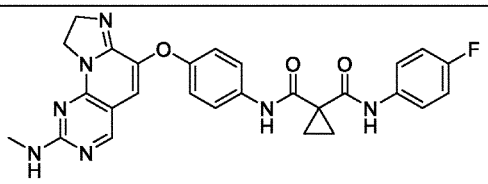
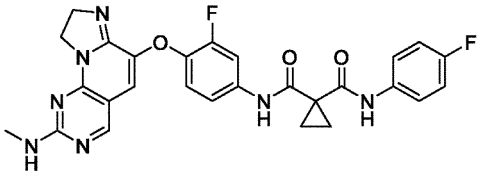
310		6-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-N-(4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
311		1-シクロプロピル-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素
312		1-シクロプロピル-3-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素
313		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素
314		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素
315		1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素

316		1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素
317		1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素
318		1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)フェニル)尿素
319		1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)尿素
320		1-(6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)-1-メチル尿素
321		1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)尿素

322		1-(6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)-1-メチル尿素
323		1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素
324		1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素
325		1-(6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-(3,3-ジメチルブチル)-1-メチル尿素
326		1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-フェニル尿素
327		1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素

328		1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-フェニル尿素
329		1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素
330		1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素
331		1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素
332		1-(2-クロロフェニル)-3-(5-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素
333		1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素

334		1-(2-クロロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)尿素
335		1-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素
336		1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素
337		1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素
338		1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)尿素
339		1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(ピリジン-2-イル)尿素
340		N-(3-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

341		N-(4-フルオロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
342		N-(4-クロロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
343		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
344		N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
345		N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
346		N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

およびその薬学的に許容される塩。

【００９５】

本明細書に示される任意の式または化合物、例えば式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、もしくは(I-3b)、または表1もしくは表2の化合物は、該構造式で示される構造を有する化合物、および特定の変形または形態を表すように意図されている。特に、本明細書に示される任意の式の化合物は不斉中心を有することができ、したがって異なる鏡像異性形態またはジアステレオ異性形態で存在することができる。前記一般式の化合物のすべての光学異性体および立体異性体、ならびに任意の比のその混合物は、当該の式の範囲内であると見なされる。したがって、本明細書に示される任意の式は、ラセミ体、1つま

たは複数の鏡像異性形態、1つまたは複数のジアステレオ異性形態、1つまたは複数のアトロプ異性形態、および任意の比のその混合物を表すように意図されている。また、表1または表2の化合物が特定の立体化学配置により示される場合、該化合物の任意の代替立体化学配置、および任意の比の該化合物の立体異性体の混合物が、本明細書において提供される。例えば、表1または表2の化合物が「S」立体化学配置にある立体中心を有する場合、立体中心が「R」立体化学配置にある該化合物の鏡像異性体も本明細書において提供される。同様に、表1または表2の化合物が「R」立体化学配置にある立体中心を有する場合、「S」立体化学配置にある該化合物の鏡像異性体も本明細書において提供される。また、「S」立体化学配置および「R」立体化学配置の両方を有する該化合物の混合物が提供される。さらに、表1または表2の化合物が2個以上の立体中心を有する場合、該化合物の任意の鏡像異性体またはジアステレオマーが提供される。さらに、特定の構造は幾何異性体(すなわちシスおよびトランス異性体)として、互変異性体として、またはアトロプ異性体として存在しうる。さらに、表1または表2の任意の化合物は、ラセミ体、1つまたは複数の鏡像異性形態、1つまたは複数のジアステレオ異性形態、1つまたは複数のアトロプ異性形態、および任意の比のその混合物を表すように意図されている。さらに、特定の構造は幾何異性体(すなわちシスおよびトランス異性体)として、互変異性体として、またはアトロプ異性体として存在しうる。さらに、本明細書に示される任意の式、例えば式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、または(I-3b)は、明示的に列挙されていない場合であっても、当該化合物の水和物、溶媒和物、および非晶形、ならびにその混合物を指すように意図されている。いくつかの態様では、溶媒は水であり、溶媒和物は水和物である。

【００９６】

本明細書に示される化合物は、塩が示されていないとしても、塩として存在してもよく、当業者が十分に理解しているように、本明細書において提供される組成物および方法は、本明細書に示される化合物のすべての塩および溶媒和物、ならびに該化合物の非塩形態および非溶媒和物形態を包含するものと理解されよう。いくつかの態様では、本明細書において提供される化合物の塩は薬学的に許容される塩である。

【００９７】

1つの変形では、本明細書における化合物は、個体への投与用に調製される合成化合物である。別の変形では、化合物を実質的に純粋な形態で含む、組成物が提供される。別の変形では、本明細書に詳述される化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物が提供される。別の変形では、化合物を投与する方法が提供される。この精製形態、薬学的組成物、および化合物を投与する方法は、本明細書に詳述される任意の化合物またはその形態に好適である。

【００９８】

本明細書に示されるG^1、G^2、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、m、およびnの任意の変形または態様と、G^1、G^2、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、m、およびnのあらゆる他の変形または態様とを、各組み合わせが個々にかつ具体的に記述される場合と同様に組み合わせることができる。

【００９９】

組成物

また、本明細書に開示および/または記載の化合物、および1つまたは複数のさらなる薬物、医薬品、補助剤、担体、賦形剤などを含む、組成物、例えば薬学的組成物が提供される。好適な薬物および医薬品としては本明細書に記載のものが挙げられる。いくつかの態様では、薬学的組成物は、薬学的に許容される賦形剤または補助剤と、本明細書に記載の少なくとも1つの化学的実体とを含む。薬学的に許容される賦形剤の例としてはマンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ゼラチン、ショ糖、および炭酸マグネシウムが挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、本開示は、上記の化合物と少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤との混合物を含む、

薬学的組成物を提供する。いくつかの態様では、本明細書に記載の1つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物、例えば薬学的組成物が提供される。

【０１００】

いくつかの態様では、式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的に許容される組成物が提供される。いくつかの局面では、組成物は、本明細書に記載の化合物の調製において使用可能な合成中間体を含みうる。本明細書に記載の組成物は任意の他の好適な活性剤または不活性剤を含みうる。

【０１０１】

本明細書に記載の任意の組成物は、滅菌されていることもあれば、滅菌された成分を含むこともある。滅菌は当技術分野において公知の方法により実現可能である。本明細書に記載の任意の組成物は、実質的に純粋な1つまたは複数の化合物を含みうる。

【０１０２】

また、本明細書に記載の薬学的組成物と、本明細書に記載の疾患または状態に罹患した患者を処置するために該組成物を使用するための説明書とを含む、包装済み薬学的組成物が提供される。

【０１０３】

薬学的製剤

本開示はまた、薬学的に許容される担体と共に製剤化された本明細書に記載の1つまたは複数の化合物を含む、組成物、例えば薬学的組成物を提供する。本発明の薬学的組成物は、組み合わせ治療薬として投与されてもよく、すなわち、他の剤と組み合わせてもよい。例えば、組み合わせ治療薬は、本明細書に記載の化合物と少なくとも1つの他の活性剤との組み合わせを含みうる。

【０１０４】

薬学的に許容される担体は、生理学的に適合性のあるすべての担体、賦形剤、安定剤、溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含みうる。好ましくは、担体は静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄、または表皮投与(例えば注射または注入による)に好適である。投与経路に応じて、有効化合物、すなわち本明細書に記載の化合物を、該化合物を不活性化しうる酸および他の自然条件の作用から該化合物を保護する材料中にコーティングすることができる。

【０１０５】

許容される担体、賦形剤、または安定剤は、投与すべき標準的な投与量および濃度でレシピエントに対して無毒であり、リン酸、クエン酸、および他の有機酸などの緩衝液; アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤; 保存料(例えばオクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド; 塩化ヘキサメトニウム; 塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム; フェノール、ブチルアルコール、もしくはベンジルアルコール; メチルパラベンもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン; カテコール; レゾルシノール; シクロヘキサノール; 3-ペンタノール; およびm-クレゾール); 低分子量(約10残基未満)ポリペプチド; 血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質; ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー; グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸; グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む単糖、二糖、および他の炭水化物; EDTAなどのキレート剤; ショ糖、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトールなどの糖; ナトリウムなどの塩形成対イオン; 金属複合体(例えばZn-タンパク質複合体); ならびに/またはTWEEN(商標)もしくはポリエチレングリコール(PEG)などの非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【０１０６】

本発明の薬学的組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される塩を含みうる。薬学的に許容される塩は、親化合物の所望の生物活性を保持し、かつ望ましくない毒性効果を付

与しない。このような塩の例としては酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸などの無毒の無機酸、ならびに脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などの無毒の有機酸に由来する塩が挙げられる。塩基付加塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属、およびN,N'ジベンジルエチレンジアミン、N-メチルグルカミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、プロカインなどの無毒の有機アミンに由来する塩が挙げられる。

【０１０７】

本発明の薬学的組成物は、薬学的に許容される抗酸化剤を含んでもよい。薬学的に許容される抗酸化剤の例としては(1) アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤; (2) パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、α-トコフェロールなどの油溶性抗酸化剤; および(3) クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。本発明の薬学的組成物中で使用可能である好適な水性および非水性担体の例としては水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)、およびそれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。適当な流動性を、例えばレシチンなどのコーティング材料の使用、分散液剤の場合の必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により維持することができる。

【０１０８】

本明細書に記載の化合物の任意の好適な製剤を調製することができる。一般的にはRemington's Pharmaceutical Sciences, (2000) Hoover, J. E. editor, 20 th edition, Lippincott Williams and Wilkins Publishing Company, Easton, Pa., pages 780-857を参照。製剤は、適切な投与経路に好適であるように選択される。化合物が安定な無毒の酸性塩または塩基性塩を形成する上で十分に塩基性または酸性である場合、塩としての該化合物の投与が適切でありうる。薬学的に許容される塩の例としては、生理学的に許容されるアニオンを形成する酸によって形成される有機酸付加塩、例えばトシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、α-ケトグルタル酸塩、およびα-グリセロリン酸塩がある。

塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩、および炭酸塩を含む好適な無機塩も形成可能である。薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知の標準的手順を使用して、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物、および生理学的に許容されるアニオンを生じさせる好適な酸によって得られる。カルボン酸のアルカリ金属(例えばナトリウム、カリウム、もしくはリチウム)またはアルカリ土類金属(例えばカルシウム)塩も作製される。

【０１０９】

想定される化合物が薬理学的組成物として投与される場合、該化合物は薬学的に許容される賦形剤および/または担体との混合物として製剤化されうるものと想定される。例えば、想定される化合物は、中性化合物または薬学的に許容される塩として経口投与されることもあれば、生理食塩水溶液として静脈内投与されることもある。リン酸、重炭酸、またはクエン酸などの従来の緩衝液をこの目的で使用することができる。当然、当業者は、特定の投与経路用の数多くの製剤を得るために、本明細書の教示の範囲内で製剤を改変することができる。特に、想定される化合物を、水または他の媒体中での溶解性が向上するように改変することができ、これは例えば、十分に当技術分野における通常の技能の範囲内であるわずかな改変(塩の調製、エステル化など)によって容易に達成可能である。患者における有益な効果を最大化するように本化合物の薬物動態を管理するために、特定の化合物の投与経路および投与レジメンを改変することも、十分に当技術分野における通常の技能の範囲内である。

【０１１０】
本明細書に記載の式I～IIIを有する化合物は、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、グリセロール、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒に概して可溶性である。一態様では、本発明は、式I～IIIを有する化合物と薬学的に許容される担体とを混合することで調製される製剤を提供する。一局面では、製剤は、a) 記載される化合物を水溶性有機溶媒、非イオン性溶媒、水溶性脂質、シクロデキストリン、トコフェロールなどのビタミン、脂肪酸、脂肪酸エステル、リン脂質、またはそれらの組み合わせに溶解させることで溶液を得る工程; およびb) 1～10%炭水化物溶液を含む生理食塩水または緩衝液を加える工程を含む方法を使用して調製可能である。1つの例では、炭水化物はブドウ糖を含む。本方法を使用して得られる薬学的組成物は安定であり、動物用途および臨床用途に有用である。

【０１１１】
本方法における使用のための水溶性有機溶媒の実例としてはポリエチレングリコール(PEG)、アルコール、アセトニトリル、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。アルコールの例としてはメタノール、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、またはプロピレングリコールが挙げられるがそれに限定されない。

【０１１２】
本方法における使用のための水溶性非イオン性界面活性剤の実例としてはCREMOPHOR(登録商標)EL、ポリエチレングリコール修飾CREMOPHOR(登録商標)(ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート35)、硬化CREMOPHOR(登録商標)RH40、硬化CREMOPHOR(登録商標)RH60、PEG-スクシネート、ポリソルベート20、ポリソルベート80、SOLUTOL(登録商標)HS(ポリエチレングリコール660 12-ヒドロキシステアレート)、ソルビタンモノオレエート、ポロキサマー、LABRAFIL(登録商標)(エトキシ化杏仁油)、LABRASOL(登録商標)(カプリル-カプロイル マクロゴール-8-グリセリド)、GELUCIRE(登録商標)(グリセロールエステル)、SOFTIGEN(登録商標)(PEG 6カプリル酸グリセリド)、グリセリン、グリコール-ポリソルベート、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。

【０１１３】
本方法における使用のための水溶性脂質の実例としては植物油(vegetable oils)、トリグリセリド、植物油(plant oils)、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。脂質油の例としてはヒマシ油、ポリオキシルヒマシ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油、ピーナッツ油、ハッカ油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油、硬化植物油、硬化大豆油、ヤシ油トリグリセリド、パーム核油、およびそれらの硬化形態、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。

【０１１４】
本方法における使用のための脂肪酸および脂肪酸エステルの実例としてはオレイン酸、モノグリセリド、ジグリセリド、PEGのモノ酢酸エステルもしくはジ酢酸エステル、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。

【０１１５】
本方法における使用のためのシクロデキストリンの実例としてはα-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、またはスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンが挙げられるがそれに限定されない。

【０１１６】
本方法における使用のためのリン脂質の実例としては大豆ホスファチジルコリンまたはジステアロイルホスファチジルグリセロール、およびそれらの硬化形態、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。

【０１１７】

当業者は、特定の投与経路用の数多くの製剤を得るために、本明細書の教示の範囲内で製剤を改変することができる。特に、化合物を、水または他の媒体中での溶解性が向上するように改変することができる。患者における有益な効果を最大化するように本化合物の薬物動態を管理するために、特定の化合物の投与経路および投与レジメンを改変することも、十分に当技術分野における通常の技能の範囲内である。

【０１１８】

薬物組み合わせ

本態様の方法は、有効量の本開示の少なくとも1つの例示的化合物を投与する段階を含み、該化合物は1つまたは複数のさらなる治療剤との組み合わせで投与されてもよい。いくつかの態様では、さらなる治療剤は、対象におけるがんなどの増殖障害または腫瘍を処置するために有用であることが知られている。いくつかの態様では、さらなる治療剤は、神経変性障害を処置するために有用であることが知られている。

【０１１９】

さらなる有効成分は、本開示の少なくとも1つの例示的化合物とは別の薬学的組成物として投与されてもよく、本開示の少なくとも1つの例示的化合物と共に1つの薬学的組成物に含まれてもよい。さらなる有効成分は、本開示の少なくとも1つの例示的化合物の投与と同時に、その前に、またはその後に投与可能である。

【０１２０】

投与量および剤形

疾患の予防または処置に関して、本明細書に記載の化合物の適切な投与量は、処置すべき疾患の種類、疾患の重症度および経過(化合物を予防目的で投与する場合であれ、治療目的で投与する場合であれ)、送達様式、以前の治療、ならびに対象の臨床歴に依存する。本明細書に記載の化合物は、一度に、または一連の処置にわたって、好適に対象に投与される。疾患の種類および重症度によるが、通常の一日投与量は、上記で言及した要因に応じて約0.0001mg/kg～100mg/kg以上の範囲でありうる。数日以上にわたる反復投与では、状態に応じて、望まれる疾患症状の抑制が生じるまで処置が持続する。

【０１２１】

例えば、投与量は0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重、もしくは10mg/kg体重、または1～10mg/kgの範囲内でありうる。処置レジメンは週1回、2週に1回、3週に1回、4週に1回、月1回、3ヶ月に1回、または3～6ヶ月に1回の投与を含みうる。他の態様では、投与頻度を非持続放出製剤に比べて低下させるであろう持続放出製剤が投与される。

【０１２２】

一般に、1つの剤形を生成するために担体材料と組み合わせ可能な有効成分の量は、対象に対して有毒であることなく治療効果を生じさせる本組成物の量である。一般に、この量は、薬学的に許容される担体との組み合わせでの有効成分の約0.01パーセント～約99パーセント、好ましくは有効成分の約0.1パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約1パーセント～約30パーセントの範囲である。

【０１２３】

投与

本明細書に記載の組成物を、1つまたは複数の投与経路を通じて、当技術分野において公知の多様な方法のうち1つまたは複数を使用して投与することができる。当業者が理解するように、投与経路および/または投与様式は所望の結果に応じて異なる。本明細書に記載の化合物および組成物の投与経路としては経口、舌下、頬側、鼻腔内、局所、直腸、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊椎、または他の非経口投与経路、例えば注射もしくは注入が挙げられる。本明細書において使用される「非経口投与」という語句は、通常は注射による、経腸投与および局所投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外、および胸骨内の注射および注入が挙げられるがそれに限定されない。

【０１２４】
処置方法
本明細書の化合物および薬学的組成物を任意の好適な目的に使用することができる。例えば、本化合物を治療および/または試験において使用することができる。
【０１２５】
本明細書の化合物および薬学的組成物を、個体においてがんなどの増殖障害、または腫瘍を処置および/または予防するために使用することができる。いくつかの態様では、個体においてがんなどの増殖障害、または腫瘍を処置または予防する方法であって、それを必要とする該個体に式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む方法が提供される。いくつかの態様では、がんなどの増殖障害、または腫瘍を処置または予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、該対象に治療有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの化学的実体を投与する段階を含む方法が提供される。
【０１２６】
いくつかの態様では、式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩は、MAPK、PDGFR、Src、PAK、c-Kit、EphA2、EphB4、FGFR、Axl、およびc-Metからなる群より選択される1つまたは複数のキナーゼの阻害剤であり、したがって、いずれも哺乳動物、特にヒトにおける抗増殖剤または抗転移剤(例えば抗がん剤)としての治療用途に適応している。特に、本発明の化合物は、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸直腸、前立腺、膵臓、肺、外陰部、甲状腺の悪性腫瘍および良性腫瘍、肝がん、肉腫、膠芽腫、頭頸部がん、黒色腫、ならびに他の過形成状態、例えば良性皮膚過形成(例えば乾癬)および良性前立腺肥大症(例えばBPH)などの、多様なヒト過剰増殖障害の予防および処置において有用である。さらに、本発明の化合物は、これらの障害により生じる脳転移に対する活性を有しうると予想される。
【０１２７】
いくつかの態様では、式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩は、様々なキナーゼに関連する異常な発現、リガンド/受容体相互作用、活性化、またはシグナル伝達事象が関与しているさらなる障害の処置においても有用でありうる。これらの障害としては、チロシンキナーゼの異常な機能、発現、活性化、またはシグナル伝達が関与している神経細胞性、グリア細胞性、アストロサイト性、視床下部性、ならびに他の腺性、マクロファージ性、上皮性、間質性、および胞胚腔性の障害を挙げることができる。
【０１２８】
また、対象におけるがんなどの増殖障害、または腫瘍の処置用の医薬の製造における、式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩の使用が、本明細書において提供される。
【０１２９】
いくつかの態様では、増殖障害またはがんは、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸直腸、前立腺、膵臓、肺、外陰部、甲状腺の悪性腫瘍または良性腫瘍、肝がん、肉腫、膠芽腫、頭頸部がん、黒色腫、ならびに他の過形成状態、例えば良性皮膚過形成(例えば乾癬)および良性前立腺肥大症(例えばBPH)からなる群より選択される。いくつかの態様では、式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物は、これらの障害により生じる脳転移に対する活性を有しうる。
【０１３０】
また、MAPK、PDGFR、Src、PAK、c-Kit、EphA2、EphB4、FGFR、Axl、およびc-Metなどの1つまたは複数のキナーゼの活性を阻害するための方法であって、それを必要とする個体に治療有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの化学的実体を投与する段階を含む方法が提供される。いくつかの態様では、細胞中でMAPK、PDGFR、Src、PAK、c-Kit、EphA2、EphB4、FGFR、Axl、およびc-Metなどの1つまたは複数のキ

ナーゼを阻害する方法であって、該細胞と本明細書に記載の少なくとも1つの化学的実体、例えば式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩とを接触させる段階を含む方法が提供される。さらに、個体のMAPK、PDGFR、Src、PAK、c-Kit、EphA2、EphB4、FGFR、Axl、およびc-Metなどの1つまたは複数のキナーゼの活性を阻害するための医薬の製造における、本明細書に記載の少なくとも1つの化学的実体、例えば式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩の使用が、本明細書において提供される。

【０１３１】

また、対象におけるがんなどの増殖障害または腫瘍を処置および/または予防するための方法であって、それを必要とする個体に治療有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの化学的実体、例えば式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む方法が提供される。さらに、対象における増殖障害、がん、または腫瘍を処置および/または予防するための医薬の製造における、本明細書に記載の少なくとも1つの化学的実体、例えば式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩の使用が、本明細書において提供される。

【０１３２】

一態様では、処置または予防すべき疾患または状態は、がんなどの異常細胞増殖である。「がん」という用語は、前がん状態、非悪性がん、低悪性度がん、高悪性度がん、および悪性がんを意味する。任意の組織型のがんが、本明細書に開示の化合物による処置または予防について想定される。例示的ながんの種類としては細胞がん、リンパ腫、芽腫、肉腫、白血病、およびリンパ系腫瘍が挙げられる。より具体的には、特定の態様では、がんは扁平細胞がん(例えば扁平上皮細胞がん)、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺腺がん、および肺扁平上皮がんを含む肺がん、腹膜がん、肝細胞がん、胃腸がんを含む胃がん、膵がん、膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝がん(liver cancer)、膀胱がん、肝細胞腫、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がんまたは子宮がん、唾液腺がん、腎がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝がん(hepatic carcinoma)、肛門がん、陰茎がん、ならびに頭頸部がんである。

【０１３３】

がんを処置することを必要とする個体において該処置を行う方法であって、該個体に治療有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を投与する段階による方法が、本明細書において提供される。また、がんの処置を必要とする個体における該処置のための医薬の製造における、本明細書に記載の化合物または組成物の使用が、本明細書において提供される。また、がんの処置を必要とする個体における該処置のための、本明細書に記載の化合物または組成物の使用が、本明細書において提供される。また、がんの処置を必要とする個体における該処置における使用のための、本明細書に記載の化合物または組成物が、本明細書において提供される。

【０１３４】

別の態様では、処置または予防すべき疾患または状態は神経変性疾患である。例示的な神経変性疾患の種類としては、神経変性過程の結果として生じる、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病が挙げられるがそれに限定されない。

【０１３５】

いくつかの態様では、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性疾患を処置または予防する方法であって、それを必要とする個体に式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、または表1もしくは表2の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む方法が提供される。いくつかの態様では、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病

、およびハンチントン病などの神経変性疾患を処置または予防する方法であって、対象に治療有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの化学的実体を投与する段階を含む方法が提供される。

【０１３６】

神経変性疾患を処置することを必要とする個体において該処置を行う方法であって、該個体に治療有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を投与する段階による方法が、本明細書において提供される。また、神経変性疾患の処置を必要とする個体における該処置のための医薬の製造における、本明細書に記載の化合物または組成物の使用が、本明細書において提供される。また、神経変性疾患の処置を必要とする個体における該処置のための、本明細書に記載の化合物または組成物の使用が、本明細書において提供される。また、神経変性疾患の処置を必要とする個体における該処置における使用のための、本明細書に記載の化合物または組成物が、本明細書において提供される。

【０１３７】

一局面では、本明細書に記載の化合物または組成物と使用説明書とを含むキットが、本明細書において提供される。いくつかの態様では、キットは、がんの処置を必要とする個体における該処置における使用のための説明書を含んでもよい。他の態様では、キットは、神経変性疾患の処置を必要とする個体における該処置における使用のための説明書を含んでもよい。キットは、本化合物または組成物の投与において使用可能な任意の材料または機器、例えばバイアル、シリンジ、または点滴静注バッグをさらに含んでもよい。キットは滅菌包装を含んでもよい。

【０１３８】

一般的合成方法

ここで式(I)の化合物を、以下のそれらの一般的調製に関する例示的合成スキーム、および以下の具体例を参照して説明する。当業者であれば、本明細書における様々な化合物を得る上で、所望の生成物を得るために最終的に望まれる置換基が適宜保護ありまたは保護なしで反応スキームを通じて持ち越されるように、出発原料を好適に選択することができることを認識するであろう。あるいは、反応スキームを通じて保有可能であり、所望の置換基に適宜置き換え可能な、好適な基を、最終的に望まれる置換基の代わりに使用することが必要であるかまたは望ましいことがある。さらに、当業者であれば、反応条件から特定の官能基(アミノ基、カルボキシ基、または側鎖基)を保護するために保護基を使用することができること、および、当該の基が標準的条件下で適宜除去されることを認識するであろう。別途指定がない限り、変動要素は式(I)に関して上記で定義した通りである。

【０１３９】

化合物の特定の鏡像異性体を得ることが望ましい場合、鏡像異性体を分離または分割するために好適な任意の従来の手順を使用して、対応する鏡像異性体混合物からこれを達成することができる。したがって、例えば、ジアステレオ異性誘導体を、鏡像異性体混合物、例えばラセミ体と適切なキラル化合物との反応により生成することができる。次にジアステレオマーを任意の好都合な手段、例えば結晶化により分離し、所望の鏡像異性体を回収することができる。別の分割プロセスでは、ラセミ体をキラル高速液体クロマトグラフィーを使用して分離することができる。あるいは、所望であれば、特定の鏡像異性体を、上記方法のうち1つにおいて適切なキラル中間体を使用することで得ることができる。

【０１４０】

化合物の特定の異性体を得るか、または反応生成物を精製することが望ましい場合、クロマトグラフィー、再結晶、および他の従来の分離手順を中間体または最終生成物に使用してもよい。

【０１４１】

本明細書に記載の化合物を調製する一般的方法を、以下に例示される方法に示す。本明細書に示されるスキーム中の変動しうる基は、式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、(I-3b)の化合物、またはその任意の変形について定義の通りである。本明細書に記載の他の化合物も同様の方法により調製することができる。

【０１４２】

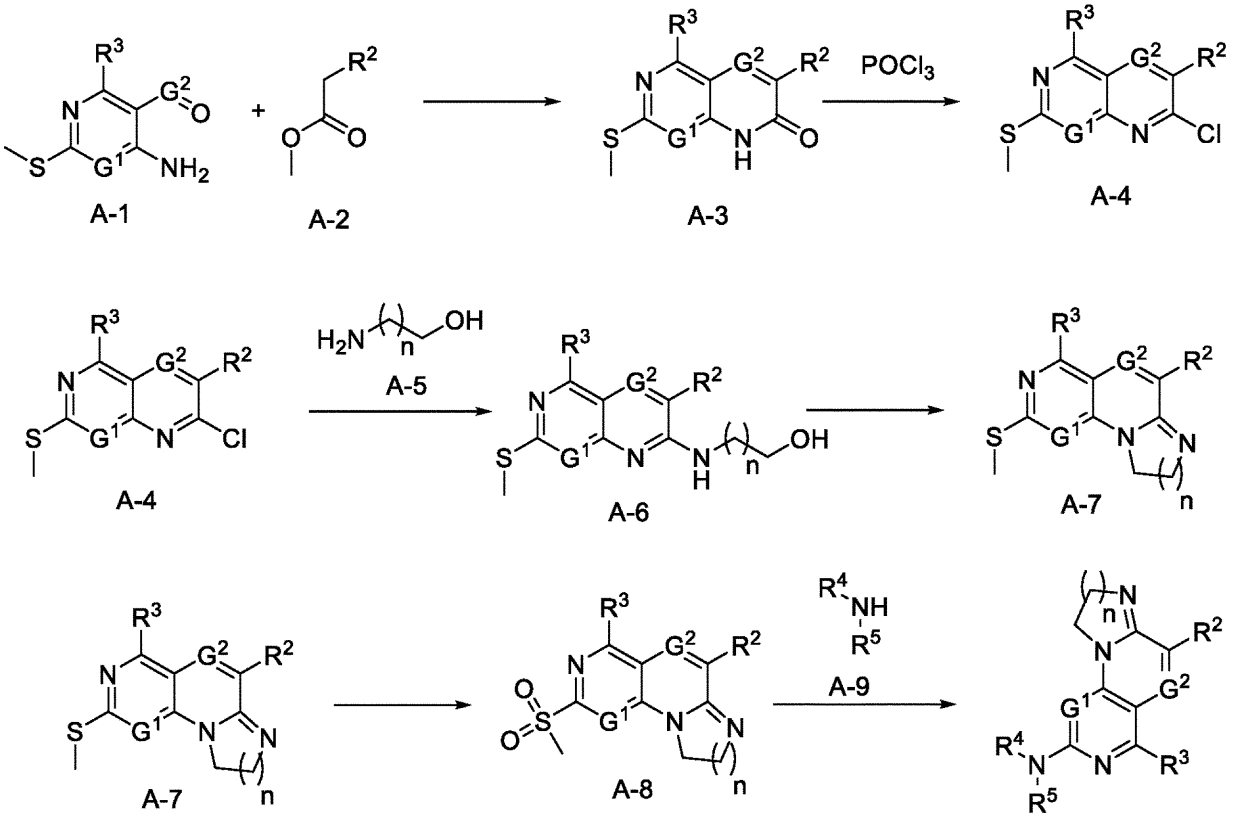
Ｂ１などの本発明の化合物を調製するために参照可能な一般的合成方法はClaudi F. et al, J. Org. Chem. 1974, 39, p. 3508に示されている。特定の出発原料を当業者に公知の方法に従って調製することができ、合成に関する特定の改変を当業者に公知の方法に従って行うことができる。2-アルキル-1-イミノキナゾリンを調製するための標準的手順はBartra Sanmarti, M. et al., WO2011/076813に示されている。

【０１４３】

いくつかの態様では、式(I)の化合物は、スキームＡに示す手順により合成される。

【０１４４】

スキームＡ



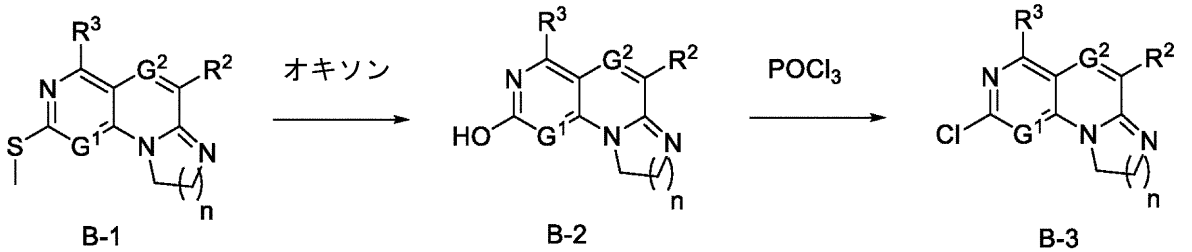
式中、G^1、G^2、R^2、R^3、R^4、R^5、およびnは式(I)、または本明細書に詳述されるその任意の変形について定義の通りである。特定の例は以下の実施例の節に示されている。

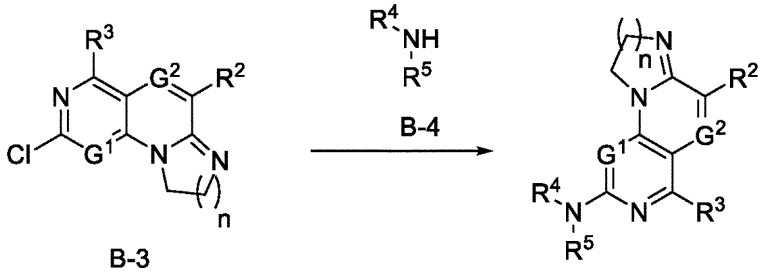
【０１４５】

いくつかの態様では、式(I)の化合物は、スキームＢに示す手順により合成される。

【０１４６】

スキームＢ





式中、G^1、G^2、R^2、R^3、R^4、R^5、およびnは式(I)、または本明細書に詳述されるその任意の変形について定義の通りである。特定の例は以下の実施例の節に示されている。

【０１４７】

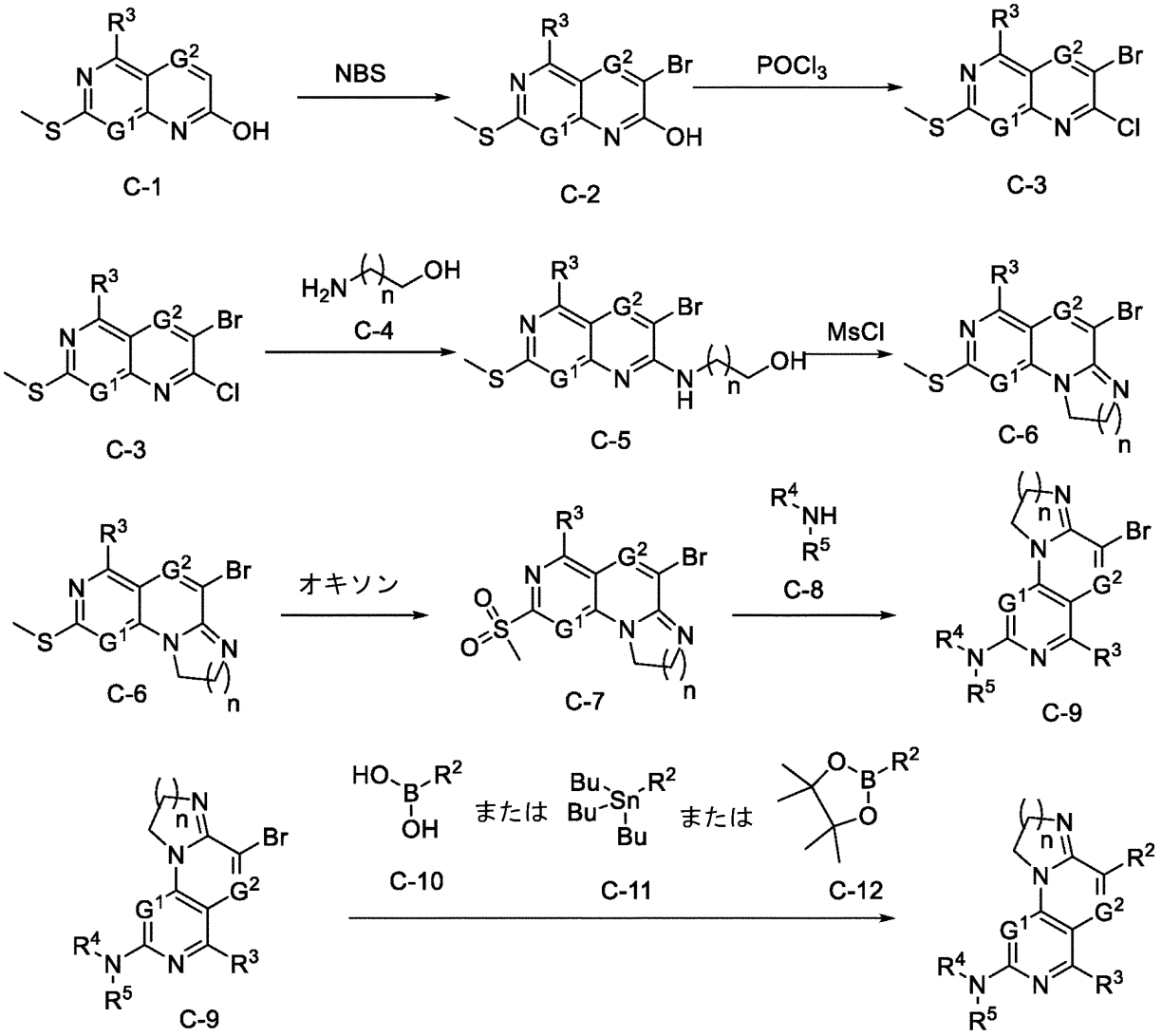
その合成が上記で具体的に記載されていない出発原料は、市販されているか、または当業者に周知の方法を使用して調製可能である。

【０１４８】

いくつかの態様では、式(I)の化合物は、スキームCに示す手順により合成される。

【０１４９】

スキームC



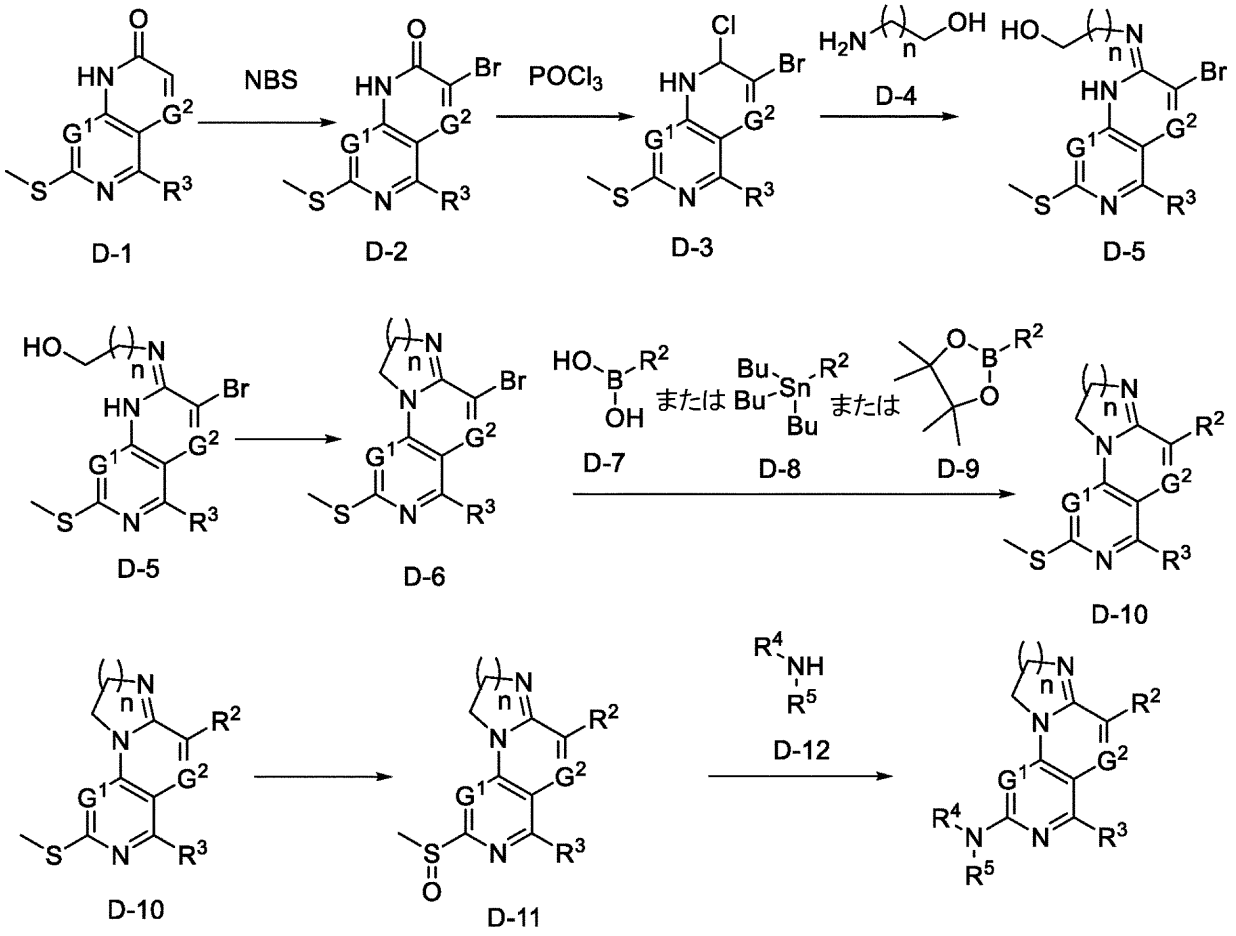
式中、G^1、G^2、R^2、R^3、R^4、R^5、およびnは式(I)、または本明細書に詳述されるその任意の変形について定義の通りである。特定の例は以下の実施例の節に示されている。

【０１５０】

いくつかの態様では、式(I)の化合物は、スキームDに示す手順により合成される。

【０１５１】

スキームD



式中、G^1、G^2、R^2、R^3、R^4、R^5、およびnは式(I)、または本明細書に詳述されるその任意の変形について定義の通りである。特定の例は以下の実施例の節に示されている。

【実施例】

【０１５２】

以下の実施例を、本明細書に示される組成物、使用、および方法を限定するためではなく例示するために提示する。当業者であれば、式(I)、(I-1a)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3a)、もしくは(I-3b)の他の化合物、またはその塩を評価するために、好適な出発原料および試薬の選択によって、以下の合成反応および合成スキームを改変することができることを認識するであろう。化合物は上記の一般的方法を使用して調製される。

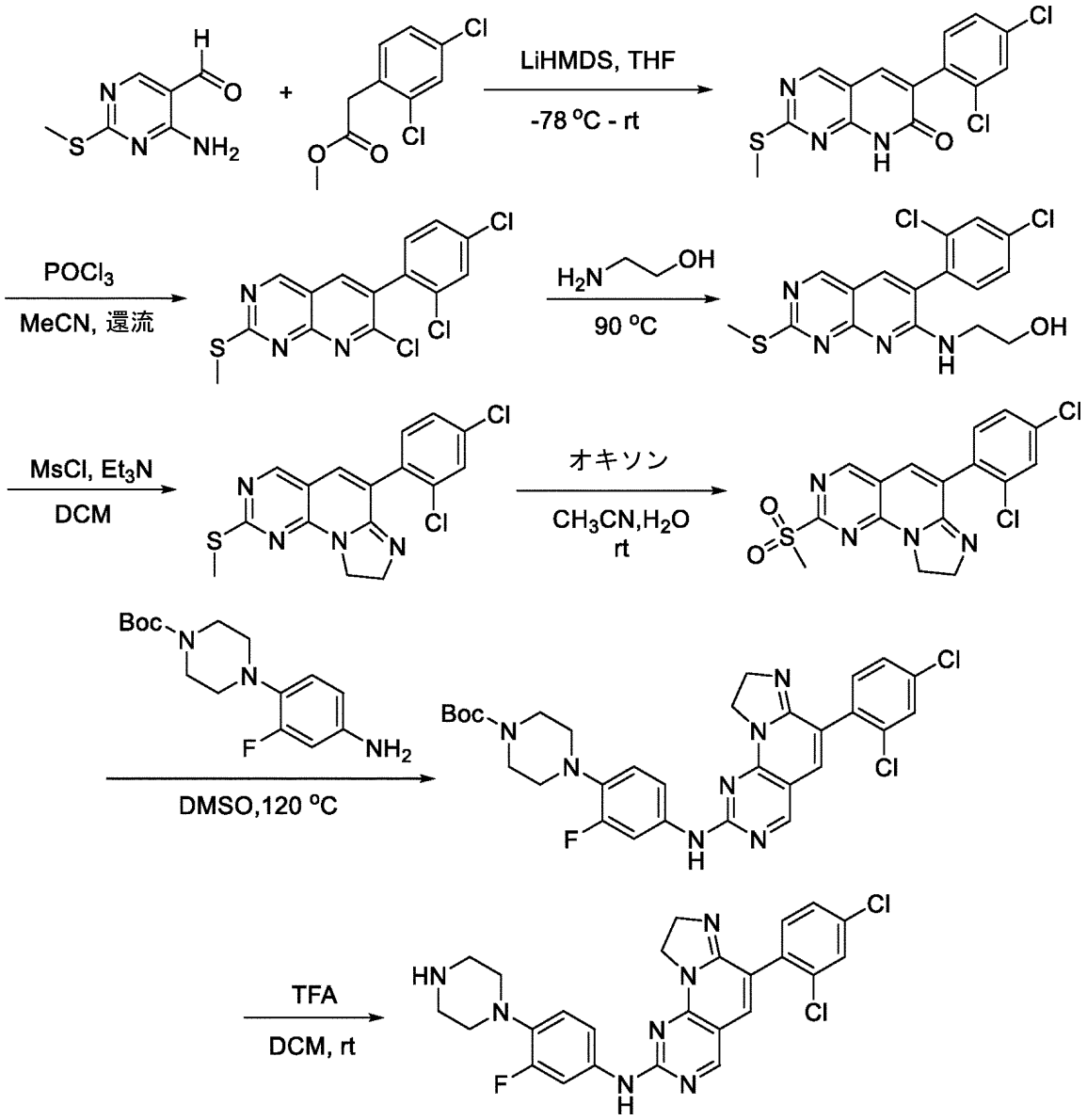
【０１５３】

実施例を通じて以下の化学的略語を使用する: ACN(アセトニトリル)、DCM(ジクロロメタン)、DIEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)、DMF(ジメチルホルムアミド)、DMAP(4-ジメチルアミノピリジン)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、Et_3N(トリエチルアミン)、EtOAc(酢酸エチル)、^1H NMR(プロトン核磁気共鳴)、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)、i-PrOH(イソプロピルアルコール)、KOAc(酢酸カリウム)、LCMS(液体クロマトグラフィー質量分析)、LiHMDS(リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)、m-CPBA(メタ-クロロ過安息香酸)、MeI(ヨウ化メチル)、MeOH(メタノール)、MsCl(塩化メタンスルホニル)、NMP(N-メチル-2-ピロリドン)、$Pd_2(dba)_3$(トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、$Pd(dppf)Cl_2$(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド)、PE(石油エーテル)、SEMCl(2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド)、THF(テトラヒドロフラン)、TLC(薄層クロマトグラフィー)、およびTFA(トリフルオロ酢酸)。

【０１５４】

実施例1

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物1)の調製



【０１５５】

工程１

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成

4-アミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド(2.0g、11.8mmol)のTHF(100mL)溶液にLiHMDS(30mL)を-78℃で滴下した。反応混合物を-70℃で2時間攪拌した。次にメチル 2-(2,4-ジクロロフェニル)アセテート(5.4g、24.8mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物にNH_4Cl水溶液(30mL)を加え、固体を濾過し、減圧乾燥させて6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(2.0g、収率50%)を白色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 338.0。

【０１５６】

工程２

7-クロロ-6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(2

.0g、5.91mmol)のCH_3CN(40mL)溶液に$POCl_3$(18.0g, 0.12mol)を加えた。混合物をN_2下、100℃で16時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して7-クロロ-6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(2.2g、粗生成物)を白色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS (M+H^+) m/z: 355.9。

【0157】

工程3

2-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成

7-クロロ-6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(2.2g、粗生成物、工程2から)および2-アミノエタン-1-オール(20mL)の溶液をN_2下、90℃で2時間攪拌した。混合物を水(100mL)に加え、濾過して2-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(2.1g、粗生成物)を白色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS (M+H^+) m/z: 381.0。

【0158】

工程4

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

2-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(1.0g、2.62mmol)およびEt_3N(794mg、7.86mmol)のDCM(40mL)溶液に塩化メタンスルホニル(450mg、3.93mmol)をN_2下、0℃で加えた。反応混合物をN_2下、室温で16時間攪拌した。混合物をDCM(30mLx3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 80:1)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(615mg、収率65%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 363.0。

【0159】

工程5

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(200mg、0.55mmol)のCH_3CN(5mL)およびH_2O(5mL)溶液にオキソン(507mg、0.82mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、30℃で48時間攪拌した。混合物を1N NaOH水溶液でpH = 7～8に調整し、DCM(10mLx3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、分取TLC(PE/EtOAc = 1:1)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(45mg、収率21%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 395.0。

【0160】

工程6

tert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(45mg、0.11mmol)のDMSO(3mL)溶液にtert-ブチル 4-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(33mg、0.11mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、120℃で1時間攪拌した。混合物を水に加え、EtOAc(10mLx3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 1:1)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン

-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(40mg、収率57%)を黒色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 610.2。

【0161】

工程7

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

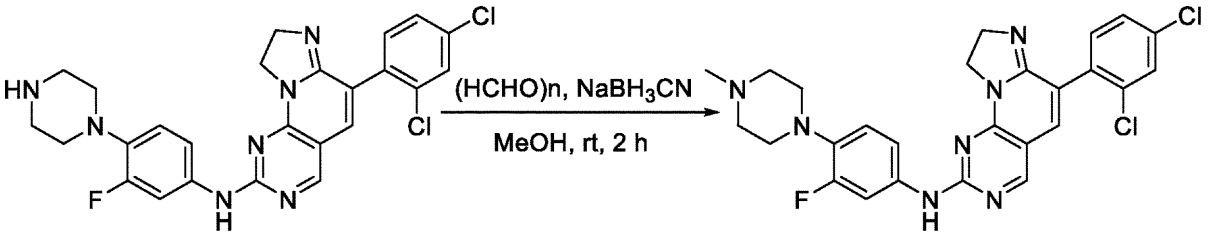
tert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(40mg、0.065mmol)のDCM(1mL)溶液にTFA(1mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中MeCN)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(8.0mg、収率24%、TFA塩)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.98 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 -7.48 (m, 3H), 7.14 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.92-4.86 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 510.3.

【0162】

実施例2

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物2)の調製



【0163】

工程1

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、0.039mmol)のMeOH(2mL)溶液にパラホルムアルデヒド(2mg、0.078mmol)を加えた。15分間撹拌後、$NaBH_3CN$(7mg、0.078mmol)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を分取HPLC(0.1% TFA/CH_3CN/H_2O)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(4.8mg、収率22%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9.06 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H), 7.16 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.80-4.66 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.66-3.46 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.88 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 524.2.

【0164】

実施例3

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物3)の調製



【０１６５】

工程1

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

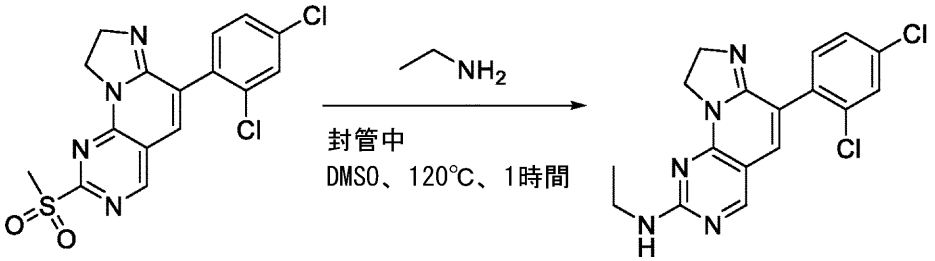
6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(22mg、0.043mmol)のMeOH(2mL)溶液にアセトアルデヒド(0.1mL、0.086mmol)を加えた。15分間攪拌後、$NaBH_3CN$(8mg、0.086mmol)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を分取HPLC(0.1% TFA/CH_3CN/H_2O)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(4.3mg、収率18%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.66-7.53 (m, 3H), 7.15 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.76-4.60 (m, 2H), 4.09 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.26-3.96 (m, 8H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 538.2.

【０１６６】

実施例4

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物4)の調製



【０１６７】

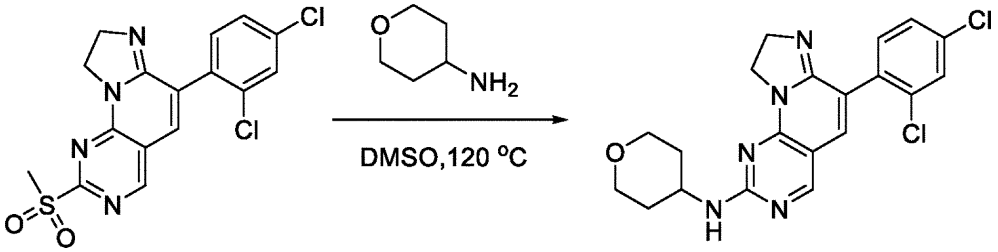
工程1

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、0.20mmol)のDMF(4mL)溶液にエタンアミン(2mL、1M THF溶液)を加えた。混合物を封管中、120℃で1時間攪拌した。残渣を分取HPLC(0.1% TFA/CH_3CN/H_2O)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(53mg、収率56%、TF

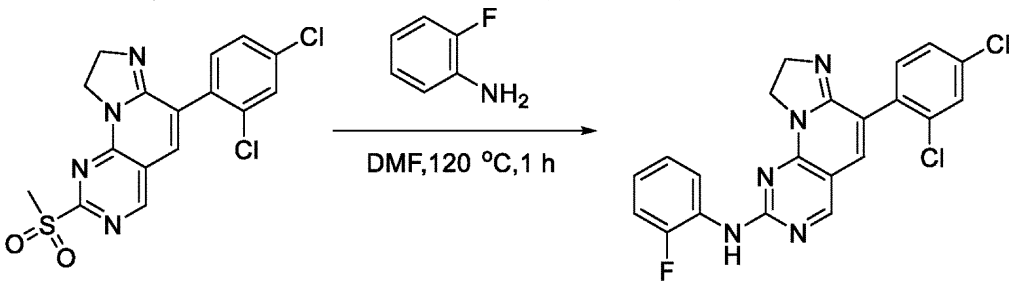
A塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.92 (d, J = 31.6 Hz,
1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz,
1H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 3H). LCMS
(M+H$^+$) m/z: 360.1.

【０１６８】
実施例5
6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物5)の調製



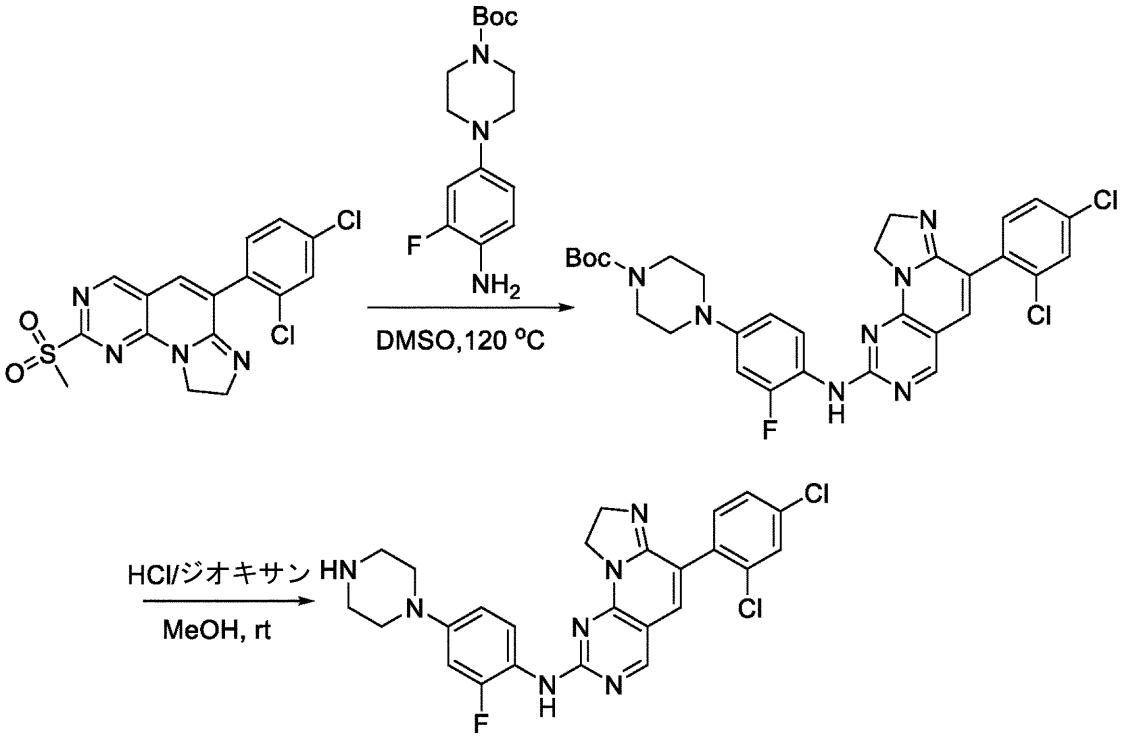
【０１６９】
工程1
6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、0.20mmol)のDMF(4mL)溶液にテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(24mg、0.24mmol)を加えた。混合物をN_2下、120℃で1時間撹拌した。残渣を分取HPLC(0.1% TFA/CH_3CN/H_2O)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40.48mg、収率39%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz,
DMSO-d_6): δ 8.93 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4,
2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 3H), 3.94-3.89 (m, 2H),
3.47-3.38 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 416.1.

【０１７０】
実施例6
6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物6)の調製



【０１７１】
工程１
6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(90mg、0.22mmol)のDMF(3mL)溶液に2-フルオロアニリン(30mg、0.27mmol)を加えた。混合物をN_2下、120℃で1時間攪拌した。残渣を分取HPLC(0.1% TFA/CH_3CN/H_2O)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(17mg、収率18%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 426.1.

【０１７２】
実施例7
6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物7)の調製



【０１７３】
工程１
tert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成
6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.2g、3.16mmol)のDMSO(10mL)溶液にtert-ブチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(744mg、2.53mmol

)を加えた。反応混合物をN_2下、120℃で2時間撹拌した。混合物を水に加え、EtOAc(10mLx3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、分取TLC(EtOAc)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(410mg、収率26%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 610.3。

【0174】

工程2

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

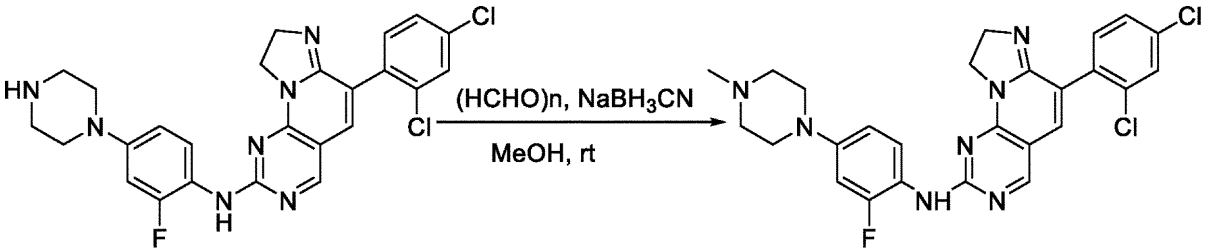
tert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(410mg、0.67mmol)のMeOH(2mL)溶液にHCl/ジオキサン(5mL、3M)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を濃縮して粗生成物(380mg)を得て、粗生成物のうち80mgを分取HPLC(0.1% TFA/CH_3CN/H_2O)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(37.1mg、収率46%、TFA塩)を黄褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02-8.93 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 6.98 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.40 (m, 2H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 510.2.

【0175】

実施例8

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物8)の調製



【0176】

工程1

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

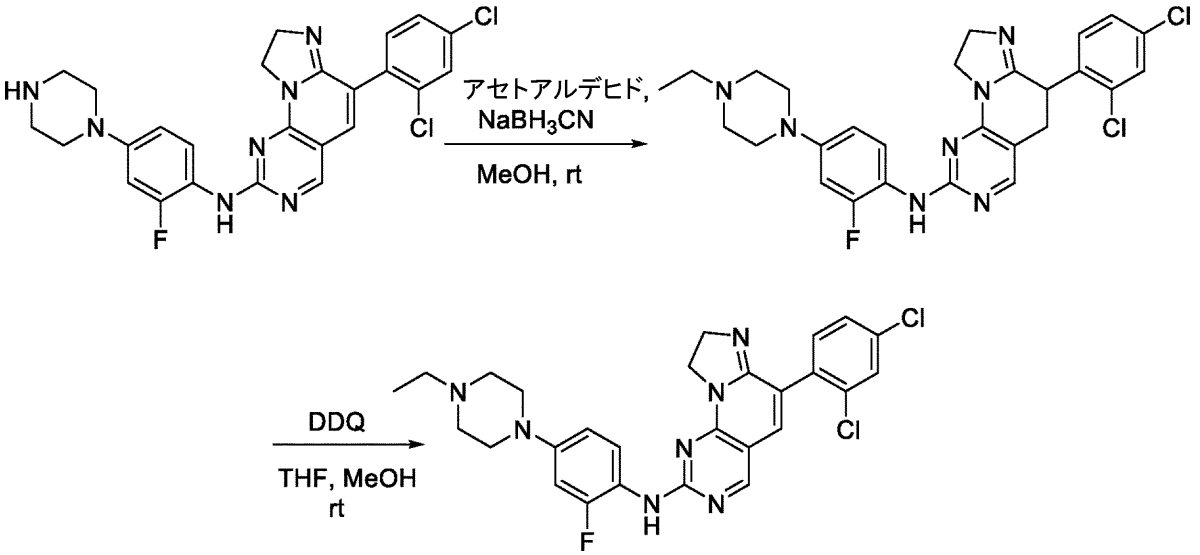
6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(65mg、0.12mmol)のMeOH(3mL)溶液にパラホルムアルデヒド(7mg、0.25mmol)を加えた。15分間撹拌後、$NaBH_3CN$(16mg、0.25mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で1時間撹拌した。残渣を分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(31.3mg、収率47%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03-8.96 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (br, 1H), 6.99 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.66-4.48 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.88 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 524.2.

【０１７７】

実施例9

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物9)の調製



【０１７８】

工程1

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-5,6,8,9-テトラヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.15mmol)のMeOH(3mL)溶液にアセトアルデヒド(0.1mL、5M THF溶液)を加えた。15分間撹拌後、$NaBH_3CN$(20mg、0.31mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% HCl、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-5,6,8,9-テトラヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(25mg、収率30%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 540.2。

【０１７９】

工程2

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

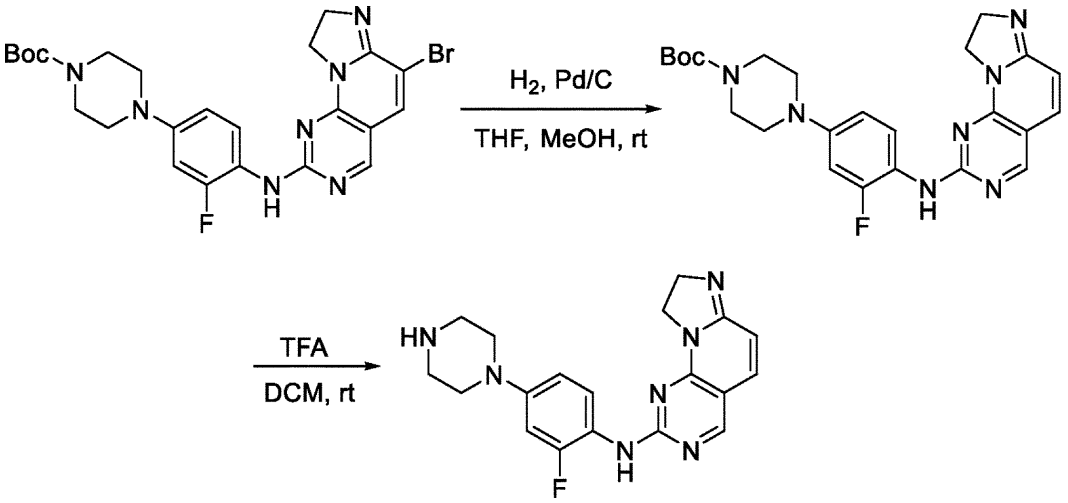
6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-5,6,8,9-テトラヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(22mg、0.040mmol)のMeOH(1mL)およびTHF(2mL)溶液にDDQ(28mg、0.12mmol)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(5.5mg、収率25%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03-8.92 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (br, 1H), 7.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.66-4.50 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.24-2.99 (m, 8H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 538.3.

【０１８０】

実施例１０

Ｎ-(２-フルオロ-４-(ピペラジン-１-イル)フェニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミン(化合物１０)の調製



【０１８１】

工程１

tert-ブチル ４-(４-((８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-イル)アミノ)-３-フルオロフェニル)ピペラジン-１-カルボキシレートの合成

tert-ブチル ４-(４-((６-ブロモ-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-イル)アミノ)-３-フルオロフェニル)ピペラジン-１-カルボキシレート(５０ｍｇ、０.０９ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(５.０ｍＬ)およびＴＨＦ(５.０ｍＬ)溶液にＰｄ/Ｃ(５ｍｇ)を加えた。混合物をＨ$_2$下、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧濃縮した。残渣を精製せずに次の工程に使用した。

【０１８２】

工程２

Ｎ-(２-フルオロ-４-(ピペラジン-１-イル)フェニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミンの合成

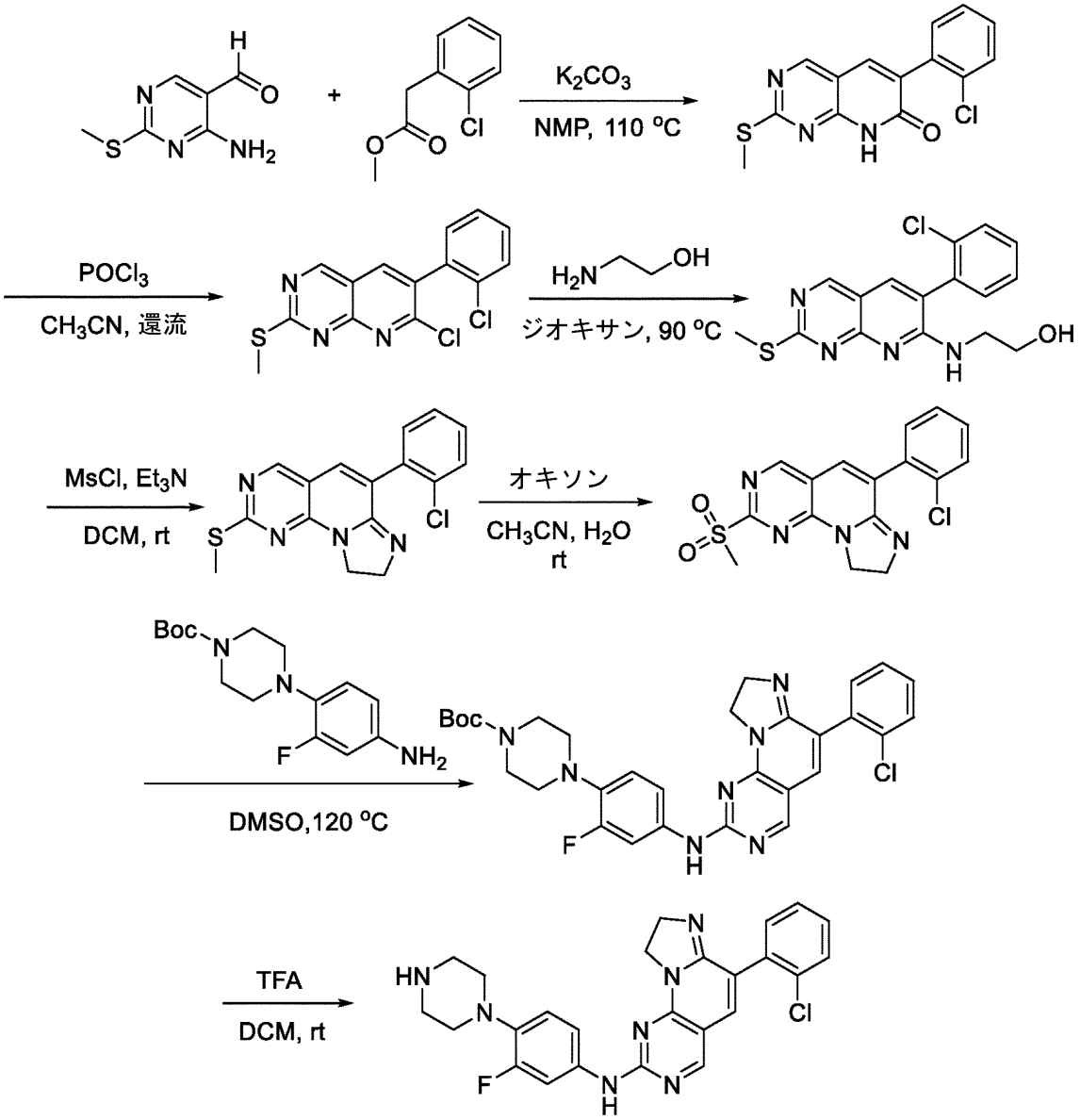
tert-ブチル ４-(４-((８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-イル)アミノ)-３-フルオロフェニル)ピペラジン-１-カルボキシレート(３８ｍｇ、０.０８ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液にＴＦＡ(２ｍＬ)を加えた。混合物をＮ$_2$下、室温で２時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ ＴＦＡ、Ｈ$_2$Ｏ中ＣＨ$_3$ＣＮ)で精製してＮ-(２-フルオロ-４-(ピペラジン-１-イル)フェニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミン(１５ｍｇ、収率５０％、ＴＦＡ塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.58 (br, 1H), 10.04 (br, 1H), 9.10-8.90 (m, 3H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 4H), 3.26-3.25 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 366.1.

【０１８３】

実施例１１

6-(2-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物１１)の調製



【０１８４】

工程１

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成

4-アミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド(10g、59.2mmol)のNMP(130mL)溶液にメチル 2-(2-クロロフェニル)アセテート(22g、118.3mmol)およびK_2CO_3(25g、181.2mmol)を加えた。反応混合物を110℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水に滴下し、1時間攪拌した。固体を濾過し、減圧乾燥させて6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(16.0g、収率86%)を白色固体として得た。

【０１８５】

工程２

7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(3.0g

、26.4mmol)のCH_3CN(80mL)溶液に$POCl_3$(80mL)を加えた。混合物を100℃で16時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(8.0g、粗生成物、収率86%)を白色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 322.0

【0186】

工程3

2-((6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成

7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(8.0g、24.8mmol)および2-アミノエタノール(20mL)の溶液をN_2下、90℃で2時間撹拌した。混合物を水(100mL)に注ぎ、濾過して2-((6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(8.0g、収率93%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 347.1。

【0187】

工程4

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

2-((6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(8.0g、23.1mmol)およびEt_3N(11.7g、115.5mmol)のDCM(200mL)溶液にMsCl(8.0g、69.4mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水に滴下し、1時間撹拌した。固体を濾過し、減圧乾燥させて6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(6.5g、収率86%)を黄褐色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 329.0。

【0188】

工程5

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(3.0g、9.15mmol)のCH_3CN(50mL)およびH_2O(50mL)溶液にオキソン(8.40g、13.7mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、30℃で16時間撹拌した。混合物を1N NaOH水溶液でpH = 7～8に調整し、DCM(200mLx3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンを得て、これを精製せずに次の工程に使用した。CMS ($M+H^+$) m/z: 361.0。

【0189】

工程6

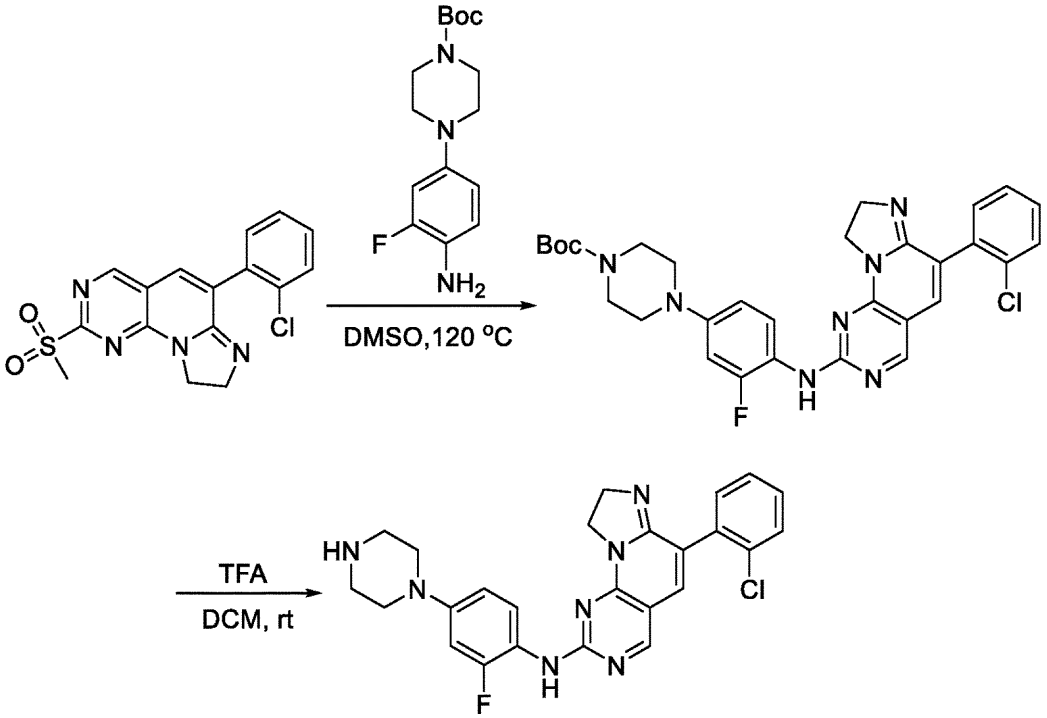
tert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(500mg、1.39mmol)のDMSO(10mL)溶液にtert-ブチル 4-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、0.68mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、120℃で1時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(80mLx3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 20:1)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、収率8%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 576.2

【0190】

工程7
6-(2-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
tert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.10mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、収率84%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85 (br, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.93 (br, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.15 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.80-4.72 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 4H), 3.24-3.22 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 476.1.

【0191】
実施例12
6-(2-クロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物12)の調製



【0192】
工程1
tert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(500mg、1.39mmol)のDMSO(10mL)溶液にtert-ブチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、0.68mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、120℃で1時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(80

mLx3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 20:1)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(38mg、収率5%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 576.3。

【0193】

工程2

6-(2-クロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

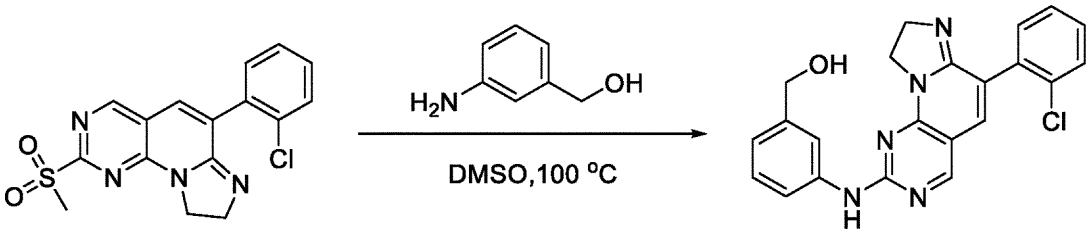
tert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(38mg、0.10mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(15mg、収率50%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.12 (br, 2H), 8.89-8.86 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 4H), 7.98 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 4H). LCMS (M+H^+) m/z: 476.1.

【0194】

実施例13

(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノール(化合物13)の調製



【0195】

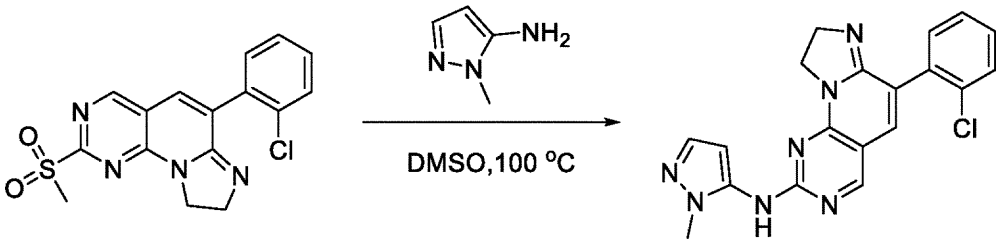
工程1

(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノールの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、0.22mmol)のDMSO(2mL)溶液に(3-アミノフェニル)メタノール(41mg、0.33mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波下、100℃で1時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(20mLx3)で抽出し、ブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノール(8.2mg、収率10%、TFA塩)を黄色固体として得た。

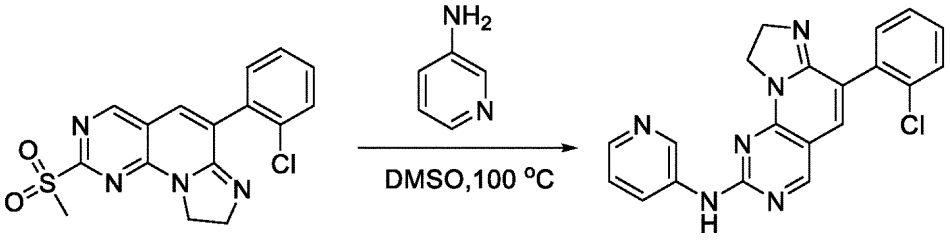
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.40-7.38 (m, 2H), 4.63-4.60 (m, 4H), 4.18-4.16 (m, 2H). LCMS (M+H^+) m/z: 404.1.

【０１９６】
実施例１４
6-(2-クロロフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物１４)の調製



【０１９７】
工程１
6-(2-クロロフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(１００mg、0.28mmol)のＤＭＳＯ(５mL)溶液に1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(３５mg、0.36mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波下、１００℃で0.5時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(２０mLx3)で抽出し、ブライン(１０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(5.2mg、収率５%、ＴＦＡ塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 4H), 6.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 378.1.

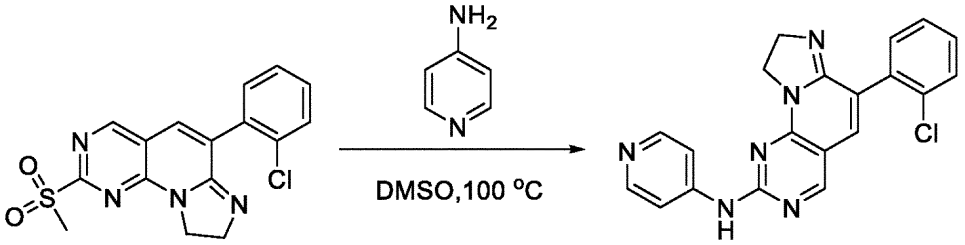
【０１９８】
実施例１５
6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物１５)の調製



【０１９９】
工程１
6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(６０mg、0.17mmol)のＤＭＳＯ(２mL)溶液にピリジン-3-アミン(１９mg、0.20mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波下、１００℃で２０分間攪拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(２０mLx3)で抽出し、ブライン(１０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]

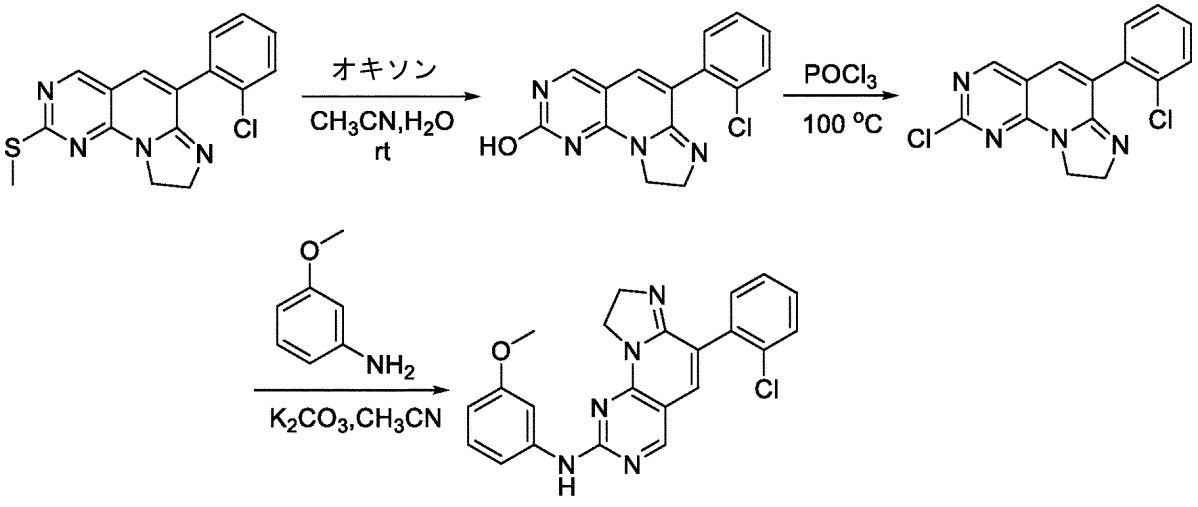
ピリミジン-2-アミン(4.2mg、収率7%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.55 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98-7.97 (m, 2H), 7.71-7.57 (m, 4H), 5.05 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.37 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 375.1.

【0200】
実施例16
6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物16)の調製



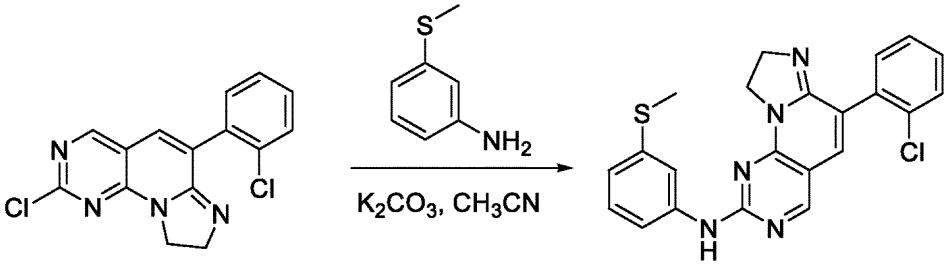
【0201】
工程1
6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(60mg、0.17mmol)のDMSO(2mL)溶液にピリジン-4-アミン(19mg、0.20mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波下、100℃で20分間撹拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(20mLx3)で抽出し、ブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(4.2mg、収率7%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.47 (s, 3H), 8.51 (s, 1H), 7.70-7.57 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.05-5.02 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 375.1.

【0202】
実施例17
6-(2-クロロフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物17)の調製



【０２０３】
工程１
6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-オールの合成
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(2.5g、7.62mmol)のCH_3CN(35mL)およびH_2O(35mL)溶液にオキソン(7.0g、11.4mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、30℃で16時間撹拌した。混合物を1N NaOH水溶液でpH = 8～9に調整し、固体を濾過して6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-オール(2.0g、収率93%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 299.1。
【０２０４】
工程２
2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成
6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-オール(2.0g、6.69mmol)の$POCl_3$(30mL)溶液を100℃で3時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.6g、粗生成物、収率80%)を白色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 316.9。
【０２０５】
工程３
6-(2-クロロフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(0.2g、0.63mmol)および3-メトキシアニリン(0.15g、1.26mmol)およびK_2CO_3(0.17g、1.26mmol)のCH_3CN(10mL)溶液をマイクロ波下、150℃で30分間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、収率20%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.67 (br, 1H), 10.07 (br, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.73-4.70 (m, 2H), 4.08-4.07 (m, 2H), 3.77 (s, 3H). LCMS (M+H^+) m/z: 404.1.

【０２０６】
実施例18
6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(メチルチオ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物18)の調製



【０２０７】
工程１

6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(メチルチオ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

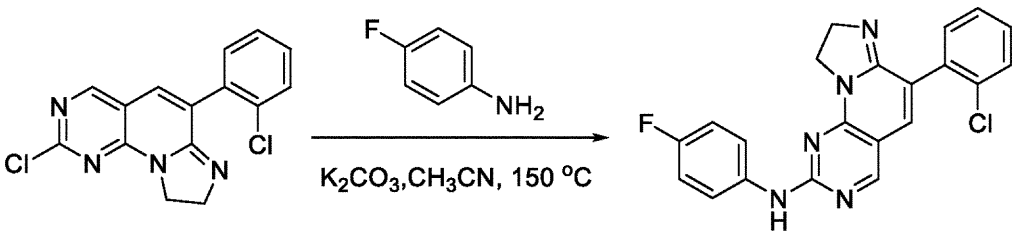
2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(0.2g、0.63mmol)および3-(メチルチオ)アニリン(0.18g、1.26mmol)およびK_2CO_3(0.17g、1.26mmol)のCH_3CN(10mL)溶液をマイクロ波下、150℃で30分間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(メチルチオ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、収率19%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.99 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 420.4.

【0208】

実施例19

6-(2-クロロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物19)の調製



【0209】

工程1

6-(2-クロロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

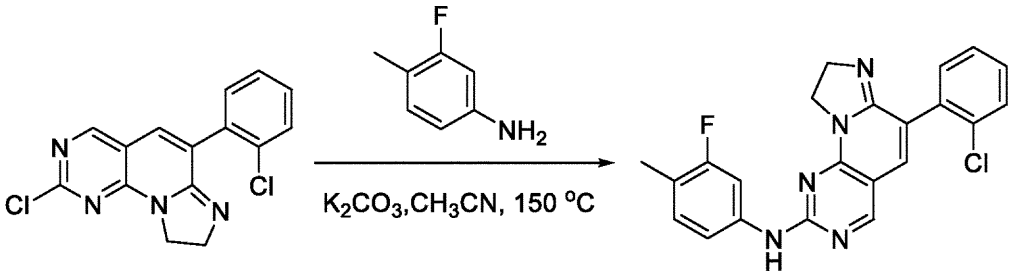
2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(0.2g、0.63mmol)および4-フルオロアニリン(0.14g、1.26mmol)およびK_2CO_3(0.17g、1.26mmol)のCH_3CN(10mL)溶液をマイクロ波下、150℃で30分間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、収率15%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.81 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.97-7.81 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.75-4.72 (m, 2H), 4.03-4.00 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 392.0.

【0210】

実施例20

6-(2-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物20)の調製



【０２１１】

工程１

6-(2-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(0.2g、0.63mmol)および3-フルオロ-4-メチルアニリン(0.24g、1.26mmol)およびK_2CO_3(0.17g、1.26mmol)のCH_3CN(10mL)溶液をマイクロ波下、150℃で30分間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、収率15%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ

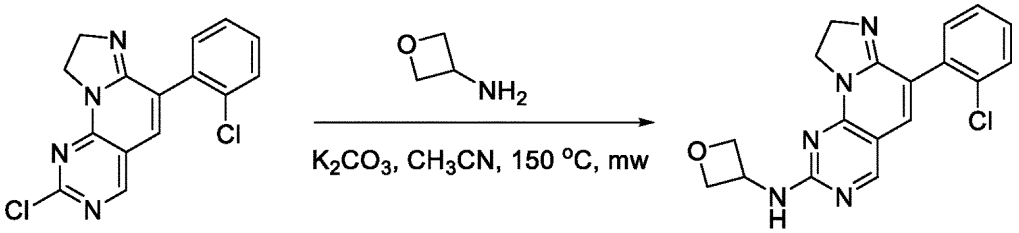
9.99 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

LCMS ($M+H^+$) m/z: 406.1.

【０２１２】

実施例２１

6-(2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物２１)の調製



【０２１３】

工程１

6-(2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(150mg、0.47mmol)、オキセタン-3-アミン(186mg、2.36mmol)のCH_3CN(5mL)中混合物にK_2CO_3(0.325g、2.36mmol)を加えた後、マイクロ波中、150℃で0.5時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して溶媒を除去した後、分取HPLC(0.1% NH_3HCl)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(6.4mg、収率5%)を白色固体として得た。

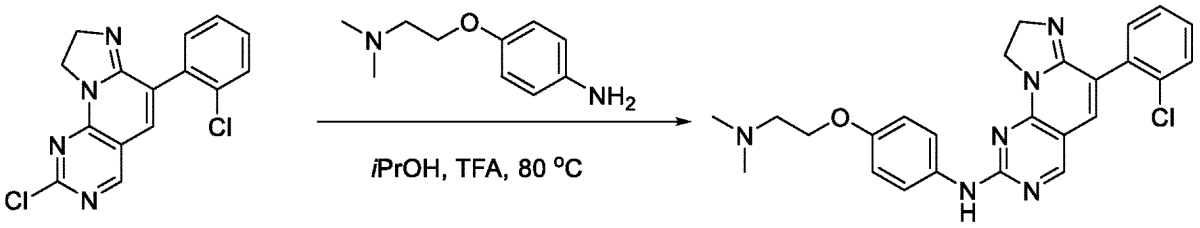
^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 5.13-5.08 (m, 2H), 4.76-4.68 (m, 3H), 4.20 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 9.6 Hz, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 354.0.

【０２１４】

実施例２２

6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物２２)の調製



【０２１５】

工程１

6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

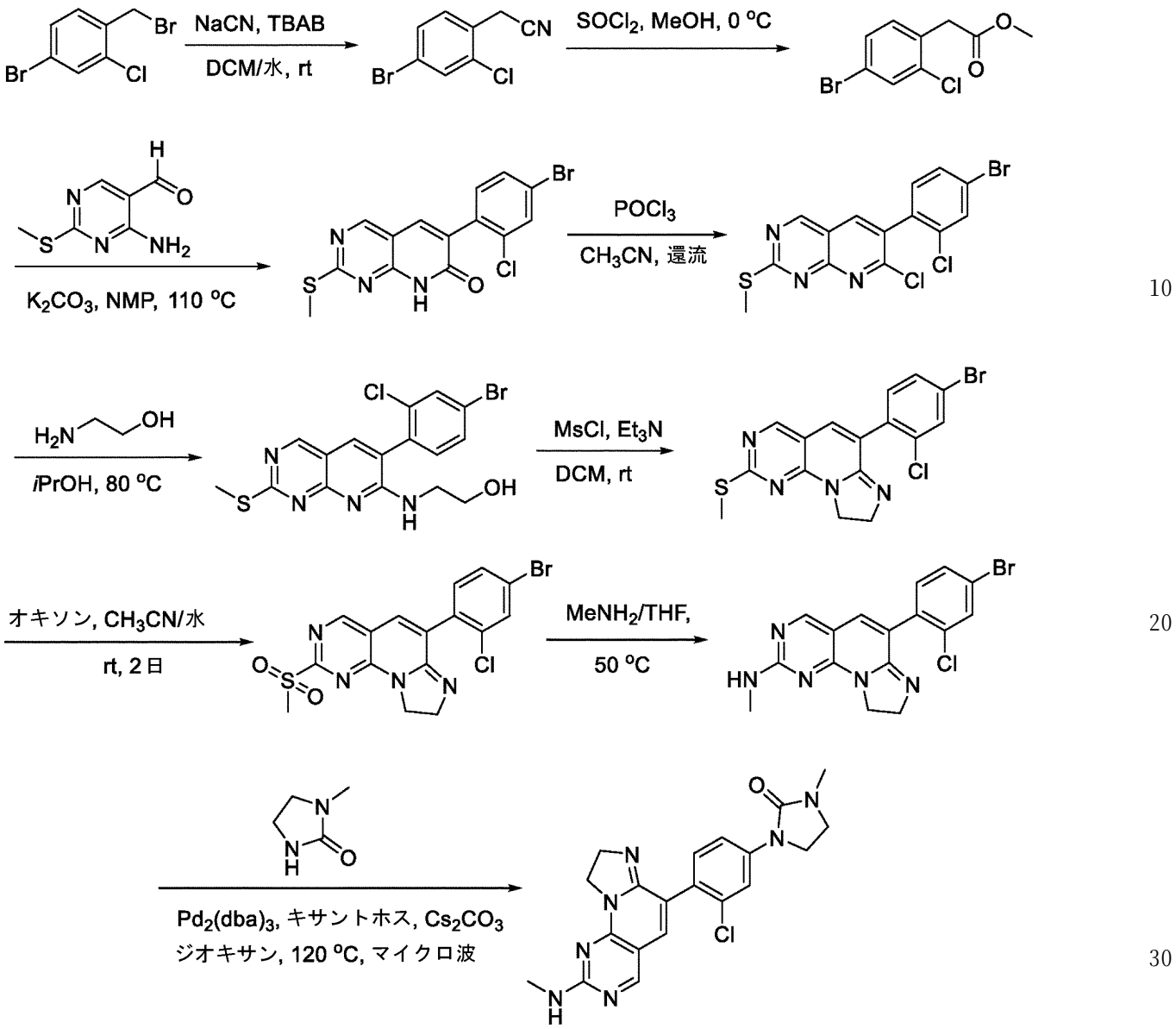
4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)アニリン(60mg、0.31mmol)、TFA(0.5mL)、および2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.31mmol)のiPrOH(5mL)溶液を80℃で6時間撹拌した。次に、混合物を水(30mL)で希釈した後、EtOAc(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を水(30mLx2)およびブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。混合物を分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(2.8mg、収率2%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 2H), 4.87-4.85 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.00 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 461.2.

【０２１６】

実施例２３

1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン(化合物２３)の調製



【０２１７】

工程１

２-(４-ブロモ-２-クロロフェニル)アセトニトリルの合成

４-ブロモ-１-(ブロモメチル) -２-クロロベンゼン(１０.０ｇ、３５.６ｍｍｏｌ)およびＴＢＡＢ(１.０５ｇ、３.２６ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３７.５ｍＬ)および水(３７.５ｍＬ)溶液にＮａＣＮ(２.４３ｇ、４９.６ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で１８時間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃ(５０ｍＬｘ３)で抽出し、ブライン(５００ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ/ＥｔＯＡｃ = ２:１)で精製して２-(４-ブロモ-２-クロロフェニル)アセトニトリル(７.４ｇ、収率９０％)を白色固体として得た。

【０２１８】

工程２

メチル ２-(４-ブロモ-２-クロロフェニル)アセテートの合成

２-(４-ブロモ-２-クロロフェニル)アセトニトリル(７.４ｇ、３２ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(７５ｍＬ)溶液に$SOCl_2$(３７ｍＬ)を０℃で滴下した。混合物を室温で終夜攪拌した。次に溶媒を除去し、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬｘ３)で抽出し、ブライン(５００ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ/ＥｔＯＡｃ = ４:１)で精製してメチル ２-(４-ブロモ-２-クロロフェニル)アセテート(７.５ｇ、収率８４％)を無色油状物として得た。Ｌ

CMS (M+H$^+$) m/z: 262.9。

【0219】

工程3

6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成

メチル 2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)アセテート(6.0g、22.9mmol)、4-アミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド(3.8g、22.9mmol)、およびK_2CO_3(6.3g、46mmol)のNMP(60mL)溶液をN_2下、110℃で16時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、濾過して6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(6.6g、収率75%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 381.9。

【0220】

工程4

6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン

6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(6.6g、17.4mmol)の$POCl_3$(10mL)およびCH_3CN(30mL)溶液を90℃で2時間撹拌した。溶媒を除去して粗生成物6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(6.0g、収率86%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 400.2。

【0221】

工程5

2-((6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成

6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(6.0g、15mmol)のiPrOH(5mL)溶液に2-アミノエタノール(5mL)を加えた。反応混合物をN_2下、80℃で16時間撹拌した。混合物を濾過して2-((6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(3.8g、収率60%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 425.0。

【0222】

工程6

6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

2-((6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(3.8g、8.9mmol)およびEt_3N(1.8g、18mmol)のDCM(5mL)溶液にMsCl(2g、18mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌した。溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20:1)で精製して6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(2.5g、収率69%)を黄色固体として得た。LCMS (M-H$^+$) m/z: 407.1。

【0223】

工程7

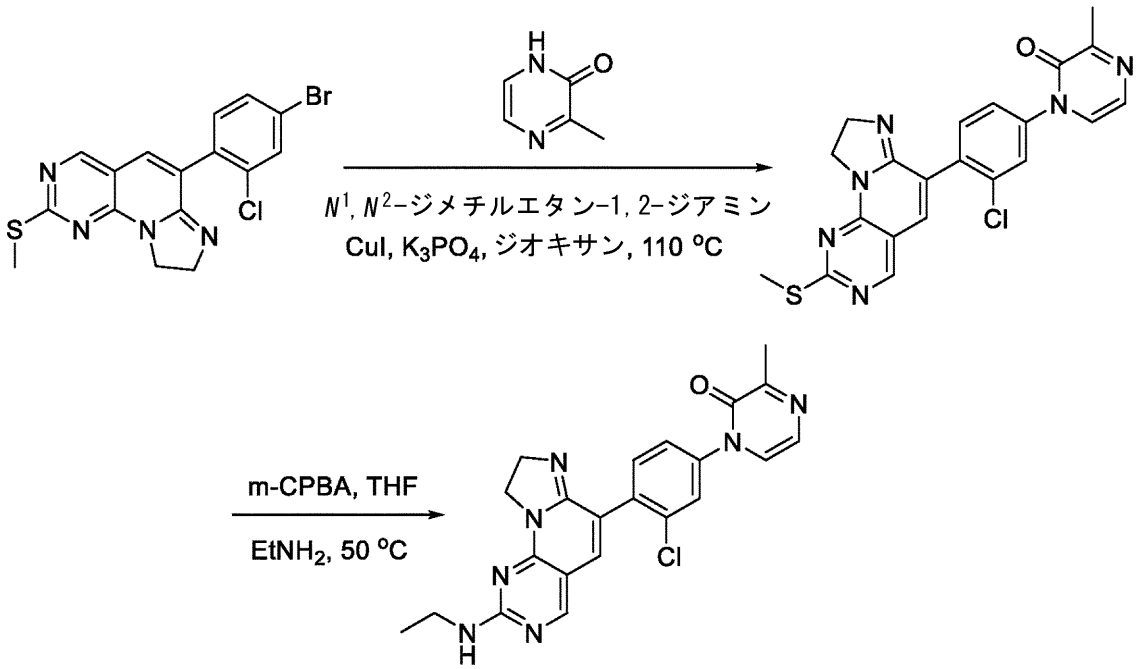
6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.3g、3.2mmol)のCH_3CN(15mL)および水(15mL)溶液にオキソン(4.0g、6.4mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で48時間撹拌した。混合物をEtOAc(30mLx3)で抽出し、NH_4Cl水溶液(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(800mg、収率57%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 439.0。

【０２２４】
工程８
6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(800mg、1.8mmol)のTHF(8mL)溶液にCH_3NH_2 THF溶液(5mL)を加えた。混合物をN_2下、50℃で2時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(650mg、収率92%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 390.0。

【０２２５】
工程９
1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オンの合成
6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、0.05mmol)、1-メチルイミダゾリジン-2-オン(10mg、0.1mmol)，$Pd_2(dba)_3$(4.5mg、0.005mmol)、キサントホス(5.8mg、0.01mmol)、およびCs_2CO_3(32.5mg、0.1mmol)のジオキサン(2mL)溶液をN_2下、マイクロ波照射によって120℃で2時間撹拌した。混合物を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン(5mg、収率25%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.88-8.77 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 2H), 4.15 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 410.2.

【０２２６】
実施例２４
1-(3-クロロ-4-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン(化合物２４)の調製



【０２２７】

工程１

1-(3-クロロ-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オンの合成

6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.24mmol)、3-メチルピラジン-2(1H)-オン(50mg、0.48mmol)、CuI(10mg、0.048mmol)、K_3PO_4(194mg、0.72mmol)、およびN^1,N^2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(8.4mg、0.096mmol)のジオキサン(5mL)溶液をN_2下、110℃で18時間撹拌した。混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製して1-(3-クロロ-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン(10mg、収率10%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 437.1。

【０２２８】

工程２

1-(3-クロロ-4-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オンの合成

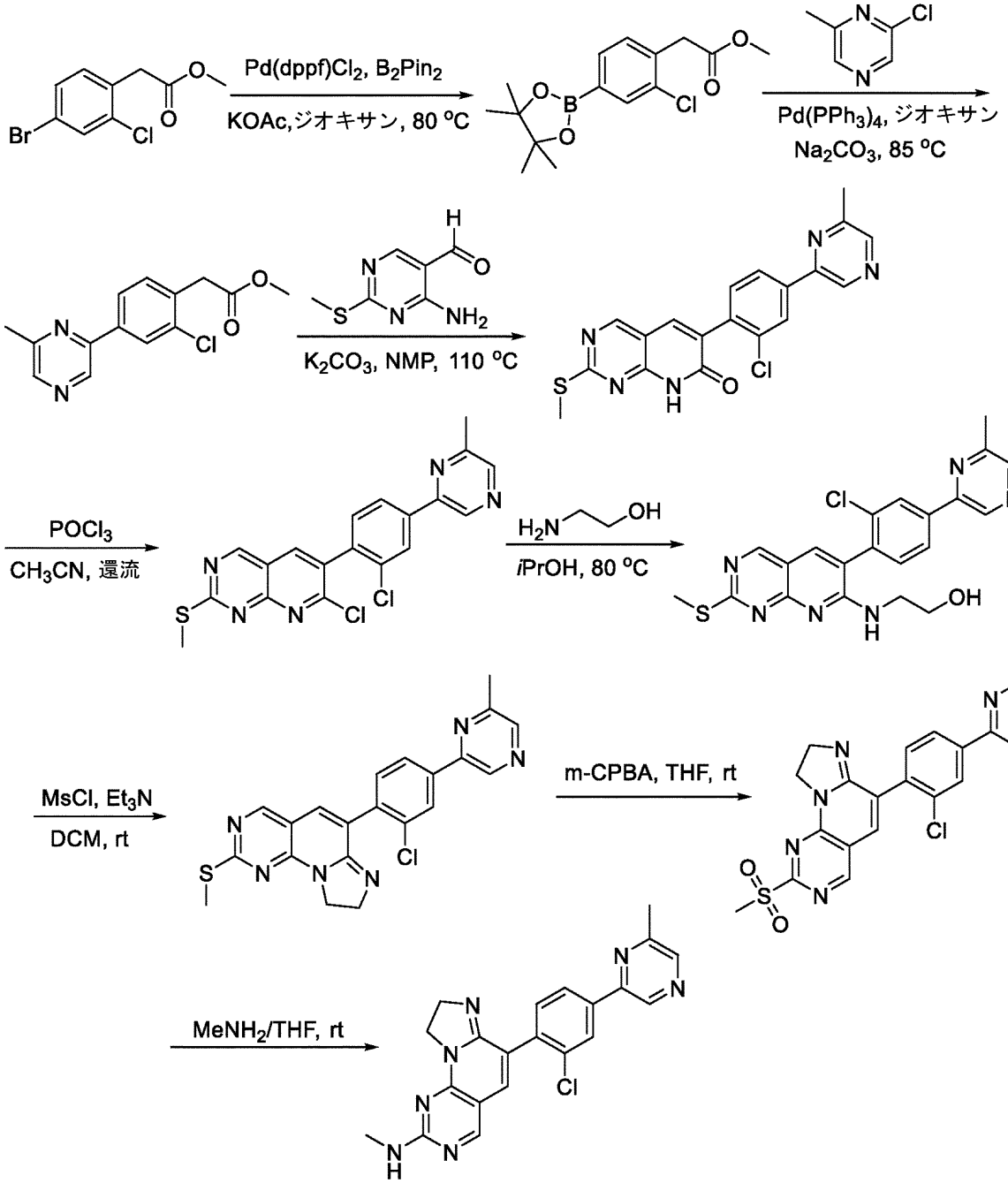
1-(3-クロロ-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン(10mg、0.022mmol)のTHF(10mL)溶液にm-CPBA(10mg、0.057mmol)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。次に$EtNH_2$ THF溶液(1mL)を加え、混合物を50℃で2時間撹拌した。混合物を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA/CH_3CN/H_2O)で精製して1-(3-クロロ-4-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン(3.0mg、収率30%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.90-8.82 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.79-4.77 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.32-1.24 (m, 3H). LCMS (M+H^+) m/z: 434.1.

【０２２９】

実施例２５

６-(２-クロロ-４-(６-メチルピラジン-２-イル)フェニル)-Ｎ-メチル-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミン(化合物２５)の調製



【０２３０】

工程１

メチル ２-(２-クロロ-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)フェニル)アセテートの合成

メチル ２-(４-ブロモ-２-クロロフェニル)アセテート(２.０ｇ、７.６ｍｍｏｌ)、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)(２.１３ｇ、８.３８ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(５００ｍｇ、０.６８ｍｍｏｌ)、およびＫＯＡｃ(２.２ｇ、２２.４ｍｍｏｌ)のジオキサン(２０ｍＬ)溶液を８０℃で４時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ(５０ｍＬｘ３)で抽出し、ブライン(５００ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ/ＥｔＯＡｃ

= 20:1)で精製してメチル 2-(2-クロロ-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)フェニル)アセテート(2.0g、収率84%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 311.4。

【0231】

工程2

メチル 2-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)アセテートの合成

メチル 2-(2-クロロ-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)フェニル)アセテート(1.7g、5.5mmol)、2-クロロ-6-メチルピラジン(650mg、5.0mmol)、Pd(PPh$_3$)$_4$(557mg、0.5mmol)、およびNa$_2$CO$_3$(1.06g、10mmol)のジオキサン(20mL)および水(2mL)溶液を85℃で18時間撹拌した。混合物をEtOAc(50mLx3)で抽出し、ブライン(500mL)で洗浄し、Na$_2$SO$_4$で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 20:1)で精製してメチル 2-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)アセテート(600mg、収率40%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 277.1。

【0232】

工程3

6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成

メチル 2-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)アセテート(600mg、2.17mmol)、4-アミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド(366mg、2.17mmol)、およびK$_2$CO$_3$(603mg、4.34mmol)のNMP(10mL)溶液をN$_2$下、110℃で16時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、濾過して6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(300mg、収率35%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 396.1。

【0233】

工程4

7-クロロ-6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン

6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(300mg、0.76mmol)のPOCl$_3$(2mL)およびCH$_3$CN(6mL)溶液を90℃で2時間撹拌した。溶媒を除去して粗生成物7-クロロ-6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(270mg、収率86%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 414.1。

【0234】

工程5

2-((6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成

7-クロロ-6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(250mg、0.60mmol)のi-PrOH(5mL)溶液に2-アミノエタノール(0.5mL)を加えた。反応混合物をN$_2$下、80℃で16時間撹拌した。混合物を濾過して2-((6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(200mg、収率76%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 439.2。

【0235】

工程6

6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

2-((6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(50mg、0.114mmol)およびEt$_3$N(35mg、0.342mmol)のDCM(5mL)溶液にMsCl(26mg、0.228mmol)を0℃で加えた

。反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20:1)で精製して6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(40mg、収率83%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 421.1。

【0236】

工程7

6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(20mg、0.047mmol)のTHF(2mL)溶液にm-CPBA(19mg、0.095mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で20分間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(20mg、収率90%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 453.1。

【0237】

工程8

6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

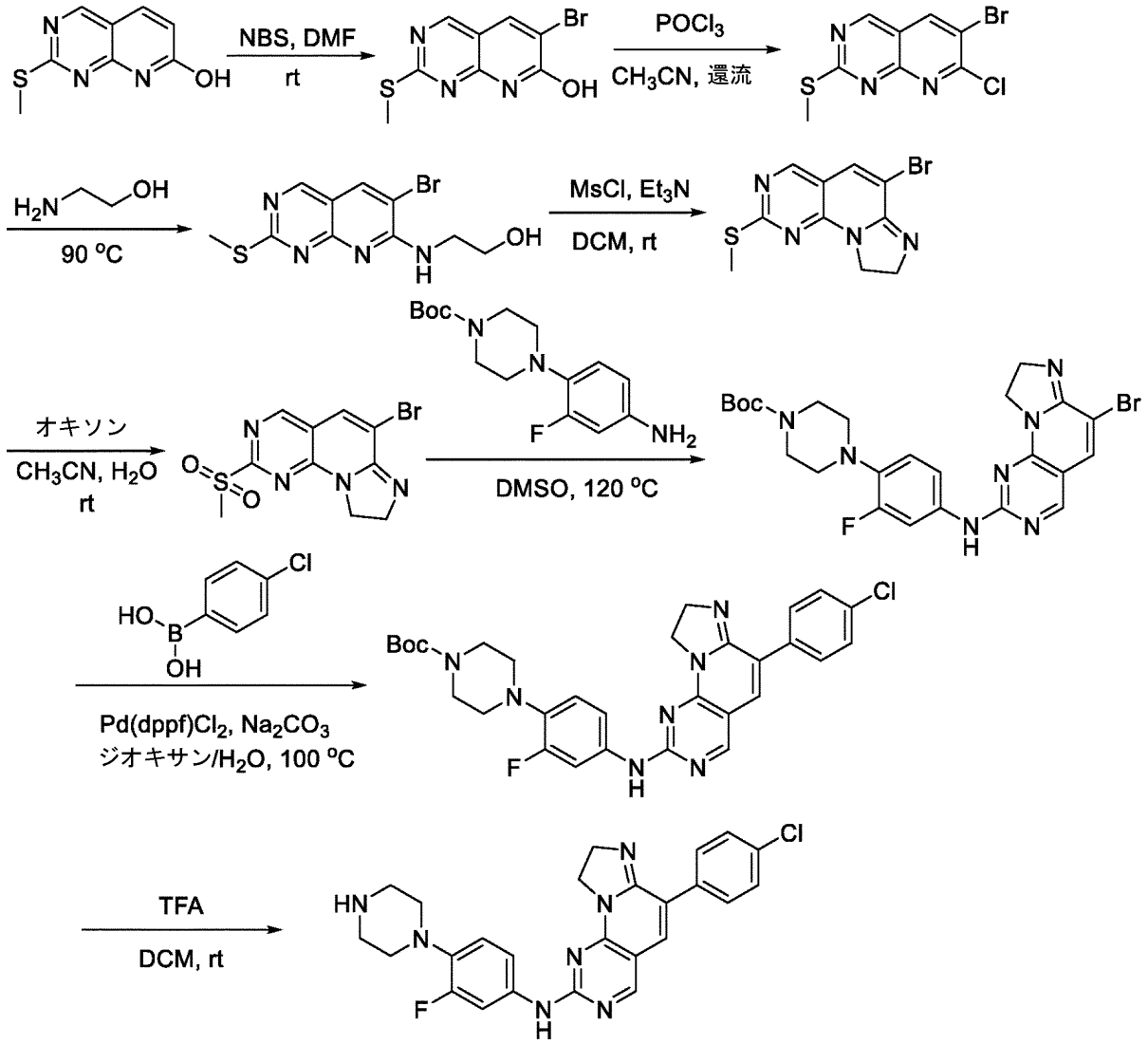
6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(20mg、0.044mmol)のTHF(8mL)溶液にCH_3NH_2 THF溶液(5mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で0.5時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(8mg、収率40%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.00 (s, 1H), 8.92-8.81 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 404.1.

【0238】

実施例26

6-(4-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物26)の調製



【０２３９】

工程１

6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オールの合成

2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オール(8.0g、41.45mmol)のDMF(200mL)溶液にNBS(7.75g、43.52mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、1時間攪拌した。固体を濾過し、減圧乾燥させて6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オール(9.6g、収率85%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 272.0

【０２４０】

工程２

6-ブロモ-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オール(9.6g、35.3mmol)のCH_3CN(100mL)溶液に$POCl_3$(100mL)を加えた。混合物を100℃で16時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して6-ブロモ-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(9.8g、粗生成物、収率86%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 289.9

【０２４１】

工程３

2-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成

6-ブロモ-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(5.1g、17.59mmol)

および2-アミノエタノール(10mL)の溶液をN_2下、90℃で2時間撹拌した。混合物を水(100mL)に加え、濾過して2-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(4.2g、収率76%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 315.0

【0242】

工程4

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

2-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(4.2g、13.3mmol)およびEt_3N(4.03g、39.9mmol)のDCM(100mL)溶液にMsCl(3.1g、26.6mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で16時間撹拌した。反応混合物をDCM(60mLx3)で抽出し、ブライン(30mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 60:1)で精製して6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(2.3g、収率59%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 297.0。

【0243】

工程5

6-ブロモ-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.2g、4.04mmol)のCH_3CN(50mL)およびH_2O(50mL)溶液にオキソン(3.70g、6.06mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、30℃で16時間撹拌した。混合物を1N NaOH水溶液でpH = 7～8に調整し、DCM(100mLx3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物6-ブロモ-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンを得て、精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 329.0。

【0244】

工程6

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(360mg、1.09mmol)のDMSO(10mL)溶液にtert-ブチル 4-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(324mg、1.09mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、120℃で1時間撹拌した。混合物を水中に加え、EtOAc(80mLx3)で抽出し、ブライン(30mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 20:1)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(130mg、収率22%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 544.1

【0245】

工程7

tert-ブチル 4-(4-((6-(4-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、(4-クロロフェニル)ボロン酸(52mg、0.33mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(10.0mg、0.01mmol)、およびNa_2CO_3(23mg、0.22mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-(4-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(45mg、収率71%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 576.3。

【0246】

工程8

6-(4-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

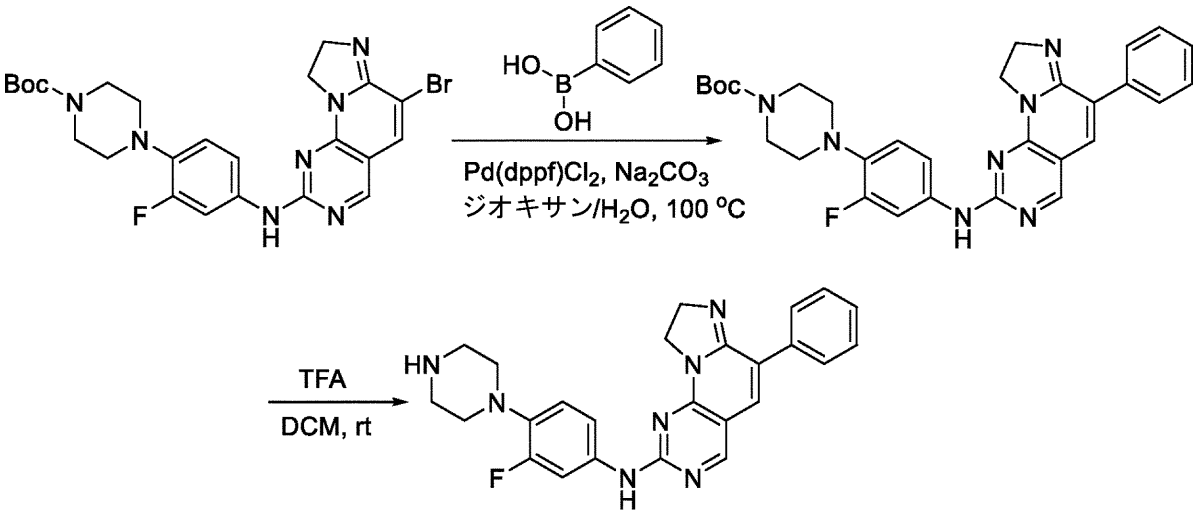
tert-ブチル 4-(4-((6-(4-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(45mg、0.078mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(4-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、収率50%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.79 (br, 1H), 10.26 (br, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.90 (br, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 5H), 7.14 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.69-4.64 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 4H), 3.20-3.15 (m, 4H). LCMS (M+H^+) m/z: 476.1.

【0247】

実施例27

N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物27)の調製



【0248】

工程1

tert-ブチル 4-(2-フルオロ-4-((6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、フェニルボロン酸(40mg、0.33mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(18.0mg、0.02mmol)、およびNa_2CO_3(35mg、0.33mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間撹拌し

た。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(2-フルオロ-4-((6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(40mg、収率62%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 542.4。

【0249】

工程2

N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

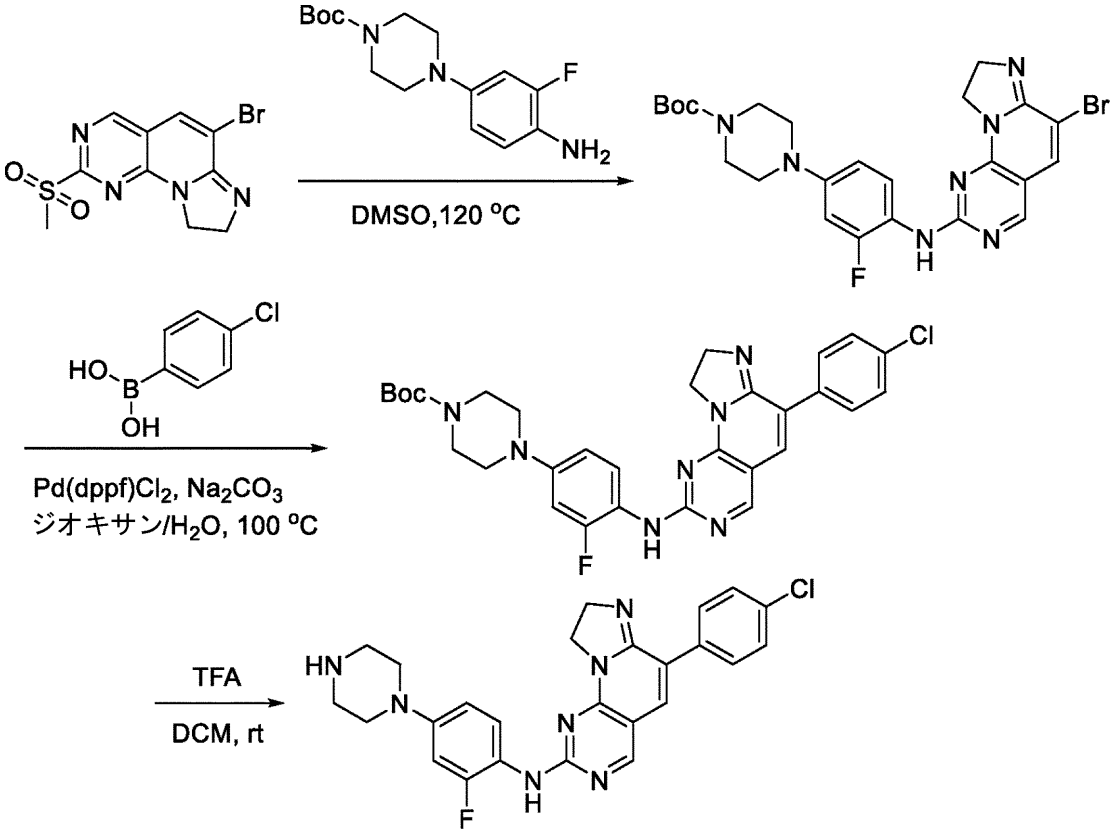
tert-ブチル 4-(2-フルオロ-4-((6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(40mg、0.07mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、収率61%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.58-7.48(m, 6H), 7.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 4H). LCMS (M+H^+) m/z: 442.1.

【0250】

実施例28

6-(4-クロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物28)の調製



【0251】

工程1

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(700mg、2.13mmol)のDMSO(20mL)溶液にtert-ブチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(600mg、2.02mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、120℃で1時間攪拌した。混合物を水中に加え、EtOAc(80mLx3)で抽出し、ブライン(30mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 60:1)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(300mg、収率25%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 544.1

【0252】

工程2

tert-ブチル 4-(4-((6-(4-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、(4-クロロフェニル)ボロン酸(52mg、0.33mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(10.0mg、0.01mmol)、およびNa_2CO_3(23mg、0.22mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-(4-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(30mg、収率71%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 576.3。

【0253】

工程3

6-(4-クロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

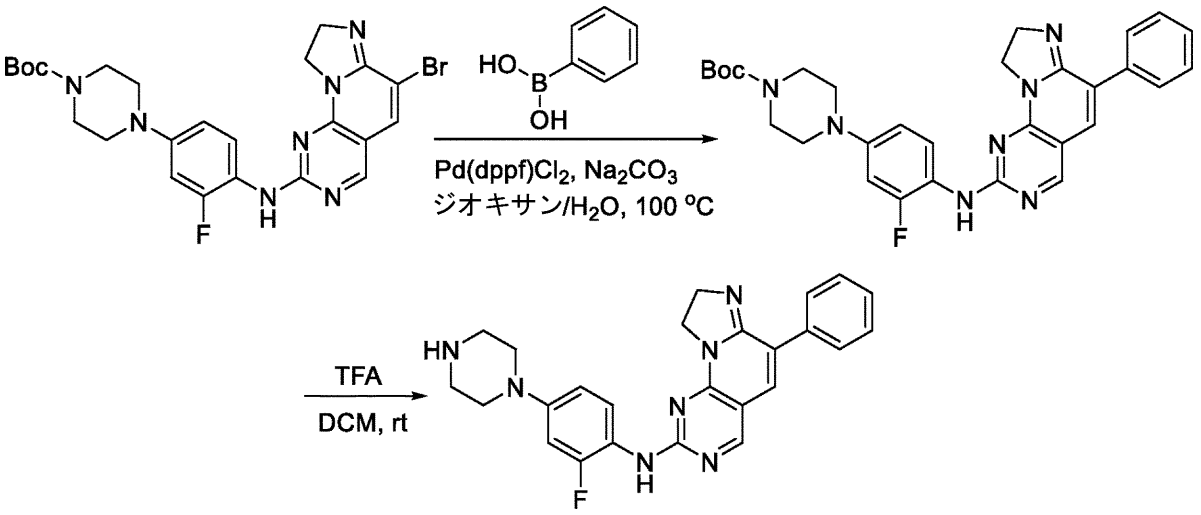
tert-ブチル 4-(4-((6-(4-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(30mg、0.05mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(4-クロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(11mg、収率48%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.93 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.59-7.54 (m, 4H), 6.96-6.89 (m, 2H), 4.86-4.66 (m, 2H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.38-3.30 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 476.1.

【0254】

実施例29

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物29)の調製



【０２５５】

工程１

tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、フェニルボロン酸(48mg、0.33mmol)、$Pd(dppf)Cl_2.DCM$(20.0mg、0.02mmol)、およびNa_2CO_3(23mg、0.22mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(35mg、収率50%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 542.3。

【０２５６】

工程２

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

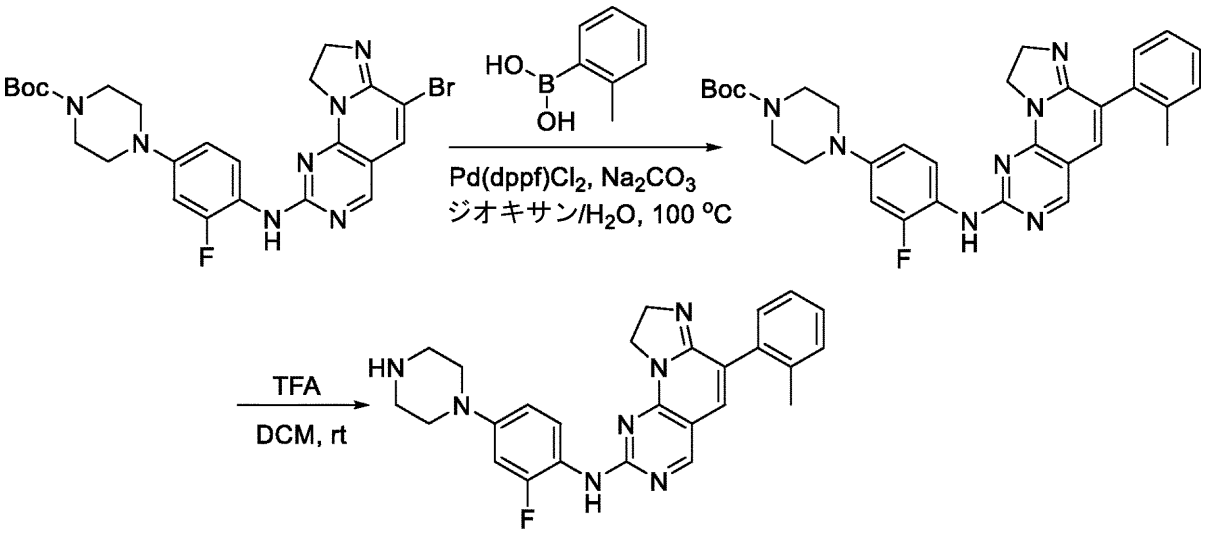
tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(35mg、0.06mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(15mg、収率58%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.93 (br, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.57-7.52 (m, 5H), 6.86-6.71 (m, 2H), 4.86-4.71 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 4H), 3.40-3.38 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 442.2.

【０２５７】

実施例30

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(o-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物30)の調製



【０２５８】

工程１

tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(o-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、o-トリルボロン酸(45mg、0.33mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(16.0mg、0.02mmol)、およびNa_2CO_3(23mg、0.22mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(o-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(35mg、収率57%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 556.4。

【０２５９】

工程２

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(o-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(o-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(35mg、0.06mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(o-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(16mg、収率56%、TFA塩)を黄色固体として得た。

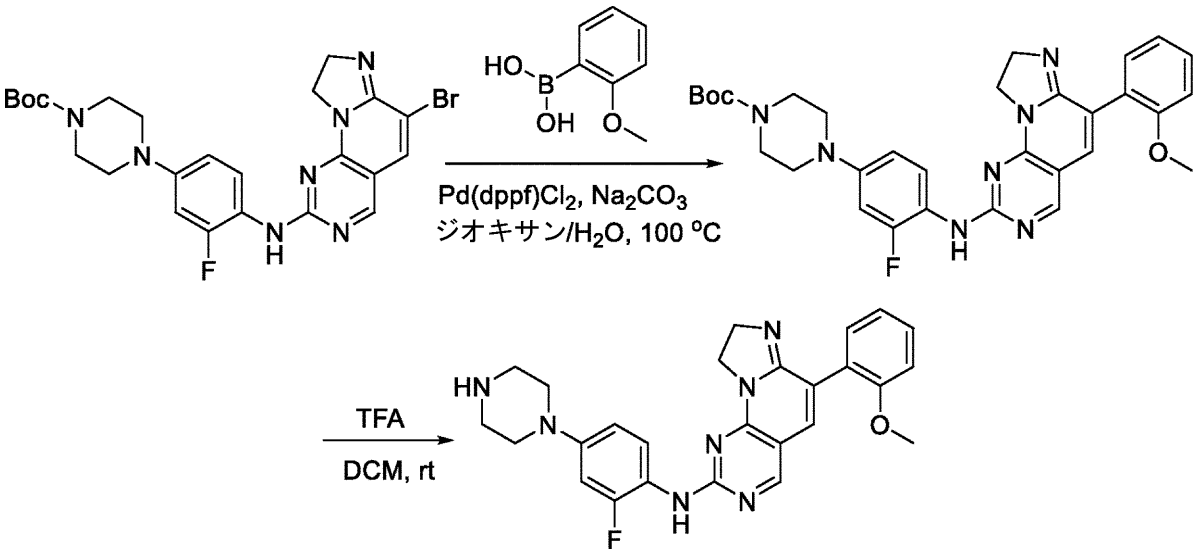
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.03 (br, 2H), 8.92 (br, 3H), 8.06 (br, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 4H), 3.25-3.23 (m, 4H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H^+) m/z: 456.2.

【０２６０】

実施例３１

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-8,9-ジヒド

ロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物31)の調製



【０２６１】

工程1

tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(2-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、(2-メトキシフェニル)ボロン酸(50mg、0.33mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(16.0mg、0.02mmol)、およびNa_2CO_3(23mg、0.22mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(2-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(35mg、収率58%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 572.3。

【０２６２】

工程2

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(2-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(35mg、0.06mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(23mg、収率56%、TFA塩)を黄色固体として得た。

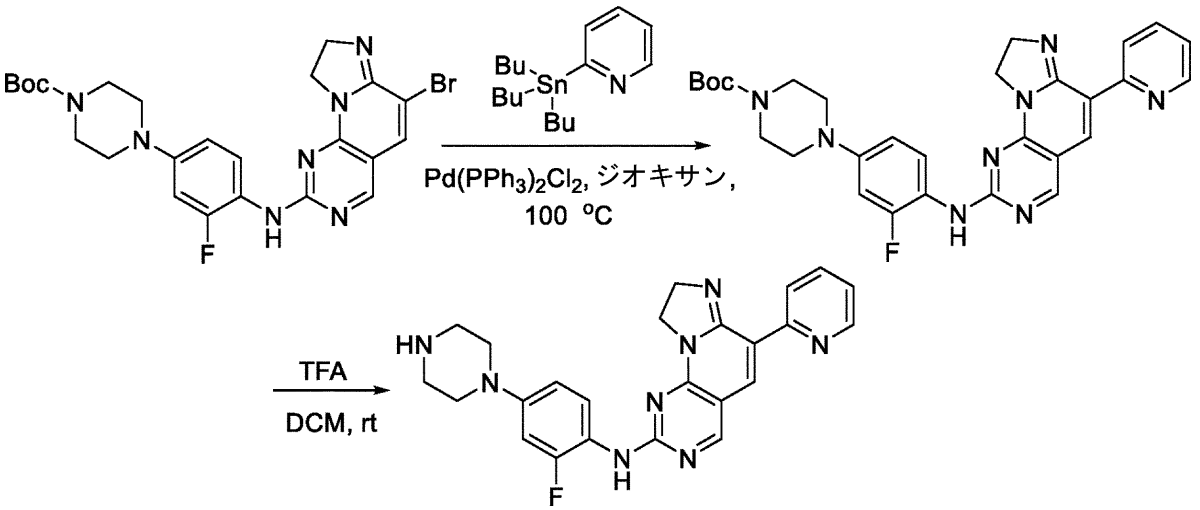
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.12 (br, 1H), 9.87 (br, 1H), 8.97-8.90 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 13.6, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 4H), 3.25-3.23 (m, 4H).

LCMS (M+H^+) m/z: 472.2.

【０２６３】

実施例３２

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物３２)の調製



【０２６４】

工程１

tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン(122mg、0.33mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(16.0mg、0.023mmol)のジオキサン(10mL)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(30mg、収率35%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 543.3。

【０２６５】

工程２

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

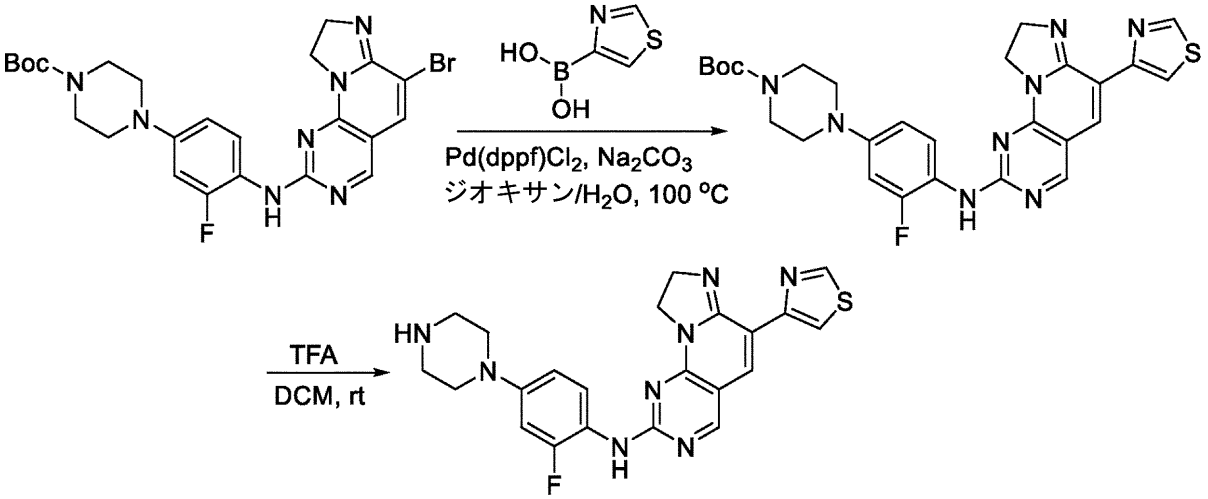
tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(38mg、0.07mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(12mg、収率37%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96-10.83 (m, 1H), 10.30-10.25 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.07-8.92 (m, 3H), 8.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.53-7.32 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 4H), 3.41-3.39 (m, 4H). LCMS (M+H^+) m/z: 443.2.

【０２６６】

実施例３３

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(チアゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物３３)の調製



【０２６７】

工程１

tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(チアゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(50mg、0.10mmol)、チアゾール-4-イルボロン酸(30mg、0.32mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(18.0mg、0.02mmol)、およびNa_2CO_3(35mg、0.33mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(チアゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(30mg、収率20%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 549.2。

【０２６８】

工程２

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(チアゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

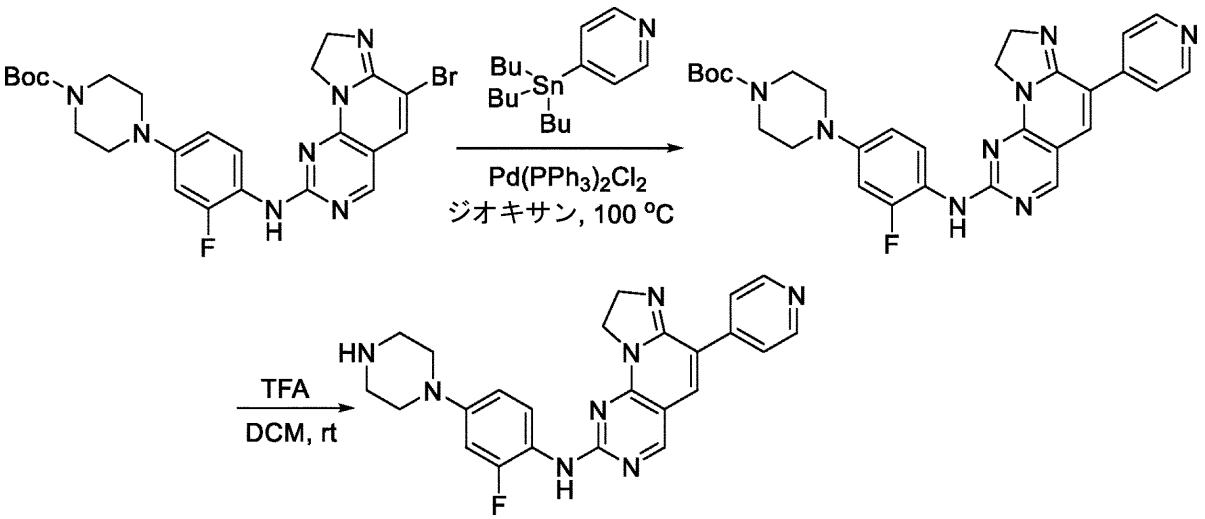
tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(チアゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(30mg、0.06mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(チアゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(8mg、収率25%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.20 (s, 1H), 8.96 (br, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (br, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 4.88-4.68 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 449.1.

【０２６９】

実施例34

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物34)の調製



【0270】

工程1

tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、4-(トリブチルスタンニル)ピリジン(122mg、0.33mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(16.0mg、0.023mmol)のジオキサン(10mL)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(15mg、収率15%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 543.2。

【0271】

工程2

N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

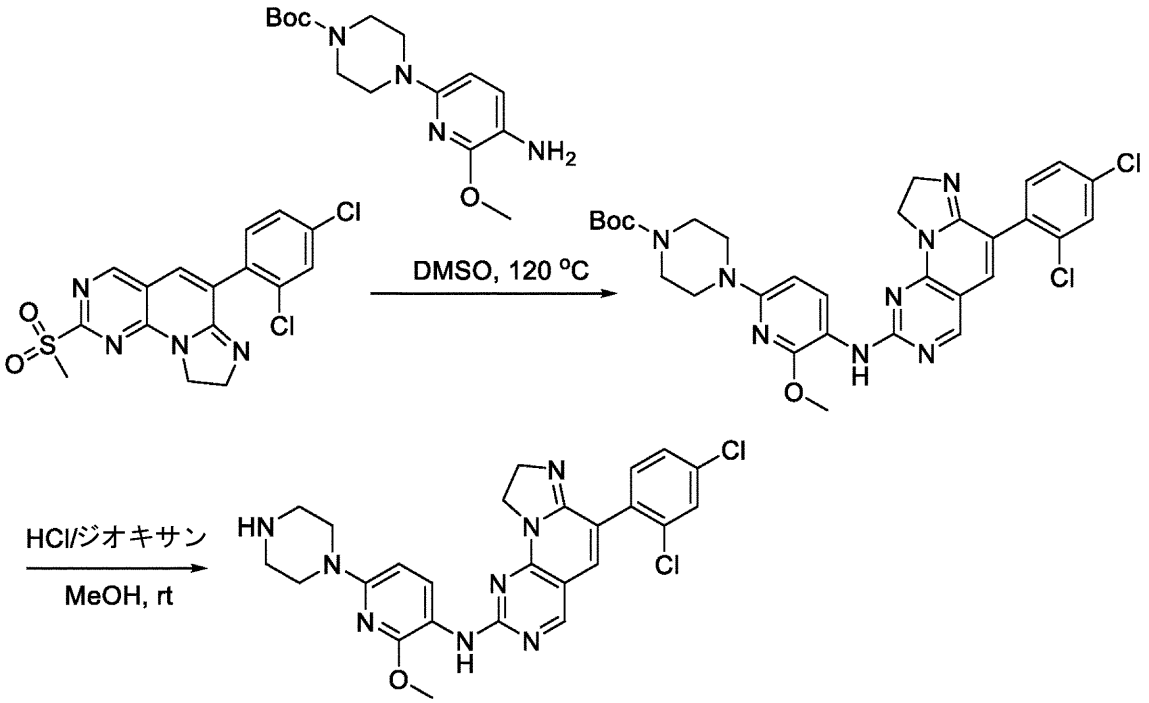
tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-((6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(15mg、0.03mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(12mg、収率30%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.99 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 3H), 6.96-6.89 (m, 2H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 443.2.

【0272】

実施例35

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物35)の調製



【０２７３】

工程1

tert-ブチル 4-(5-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、0.20mmol)のDMSO(3mL)溶液にtert-ブチル 4-(5-アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(62mg、0.20mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、120℃で2時間攪拌した。混合物を水に加え、EtOAc(10mLx3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、分取TLC(EtOAc)で精製してtert-ブチル 4-(5-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(25mg、収率19%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 623.3。

【０２７４】

工程2

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

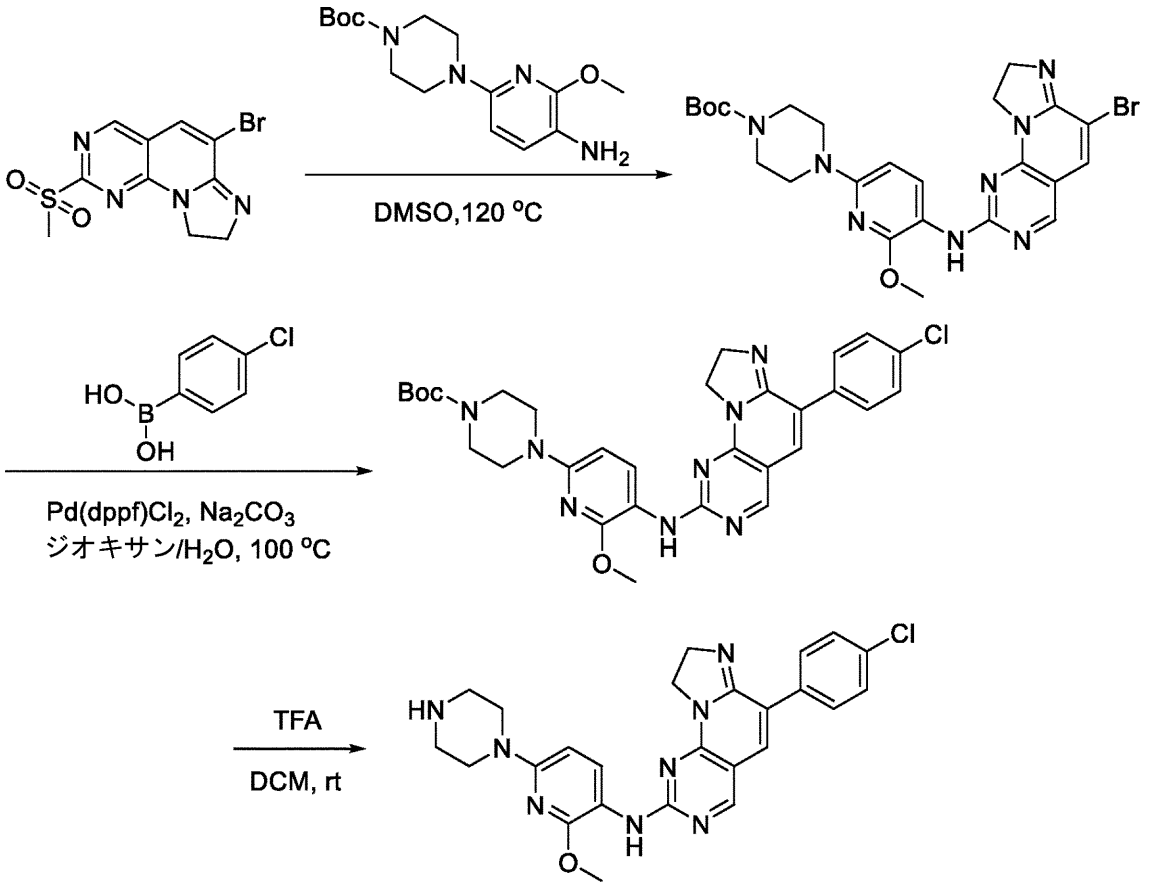
tert-ブチル 4-(5-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(25mg、0.040mmol)のMeOH(1mL)溶液にHCl/ジオキサン(2mL、3M)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA/CH_3CN/H_2O)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(13.4mg、収率50%、TFA塩)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99-8.88 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76-4.40 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.26-3.20 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 523.3.

【０２７５】

実施例３６

6-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物３６)の調製



【０２７６】

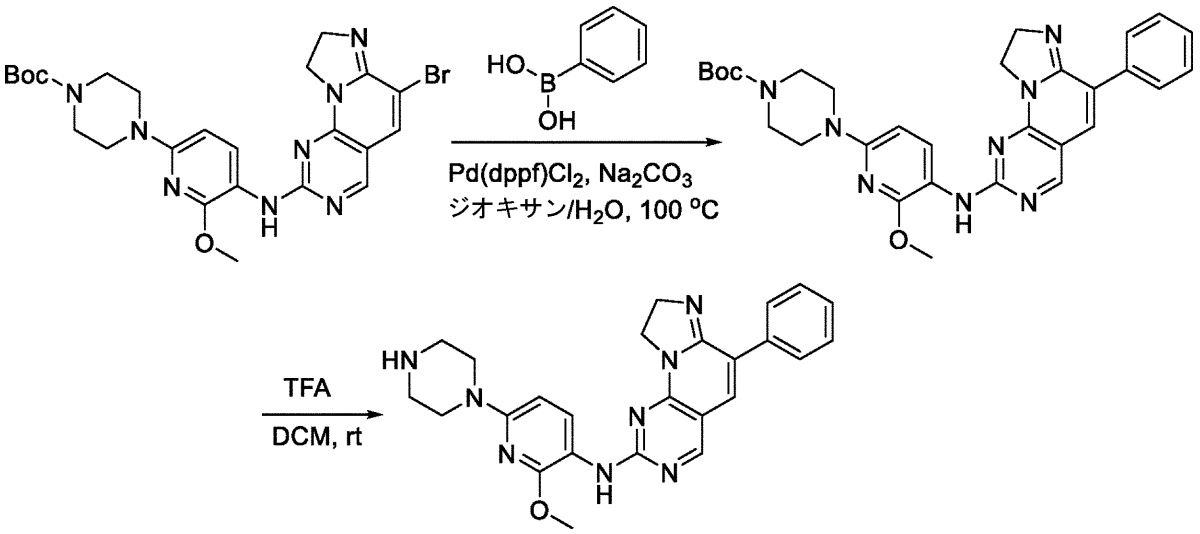
工程１

tert-ブチル 4-(5-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(３００mg、０.９１mmol)のDMSO(１０mL)溶液にtert-ブチル 4-(5-アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(２８０mg、０.９１mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、１２０℃で１時間撹拌した。混合物を水中に加え、EtOAc(８０mLx３)で抽出し、ブライン(３０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = ６０:１)で精製してtert-ブチル 4-(5-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(２００mg、収率４０%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$-Boc) m/z: ４５７.２

【０２７７】
工程2
tert-ブチル 4-(5-((6-(4-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成
tert-ブチル 4-(5-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、(4-クロロフェニル)ボロン酸(50mg、0.33mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(18.0mg、0.02mmol)、およびNa_2CO_3(35mg、0.33mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(5-((6-(4-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(40mg、収率62%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 589.3。
【０２７８】
工程3
6-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
tert-ブチル 4-(5-((6-(4-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(40mg、0.07mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(25mg、収率48%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.11 (br, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.97-8.90 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (br, 1H), 7.65 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72-3.47 (m, 4H), 3.25-3.23 (m, 4H). LCMS (M+H^+) m/z: 489.1.

【０２７９】
実施例37
N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物37)の調製



【０２８０】

工程１

tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(5-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、フェニルボロン酸(27mg、0.22mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(18.0mg、0.02mmol)、およびNa_2CO_3(35mg、0.33mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(38mg、収率62%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 555.4。

【０２８１】

工程２

N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(45mg、0.08mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、収率67%、TFA塩)を黄色固体として得た。

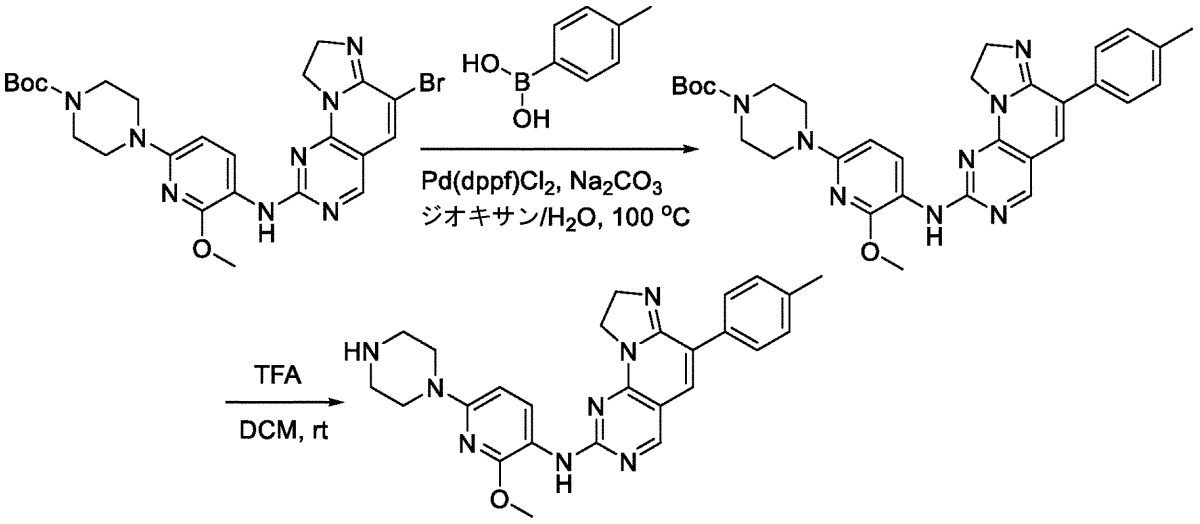
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.06 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.97-8.90 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (br, 1H), 7.60-7.51 (m, 5H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.63-4.46 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.25-3.23 (m, 4H).

LCMS (M+H^+) m/z: 455.2.

【０２８２】

実施例38

N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(p-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物38)の調製



【０２８３】

工程1

tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(p-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(5-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、p-トリルボロン酸(50mg、0.32mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(18.0mg、0.02mmol)、およびNa_2CO_3(35mg、0.33mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(p-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(48mg、収率62%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 569.4。

【０２８４】

工程2

N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(p-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

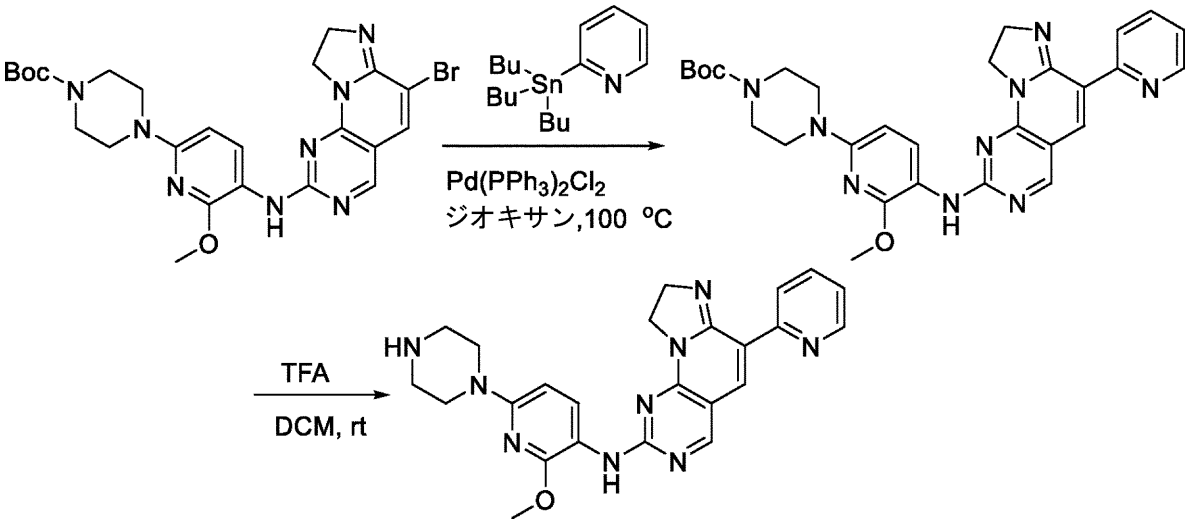
tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(p-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(48mg、0.09mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(p-トリル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、収率57%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.05 (br, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.08-8.98 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (br, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.25-3.23 (m, 4H), 2.40 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 469.2.

【０２８５】

実施例３９

N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物３９)の調製



【０２８６】

工程１

tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(5-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(45mg、0.08mmol)、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン(90mg、0.24mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(10.0mg、0.014mmol)のジオキサン(10mL)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg、収率42%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 556.2

【０２８７】

工程２

N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

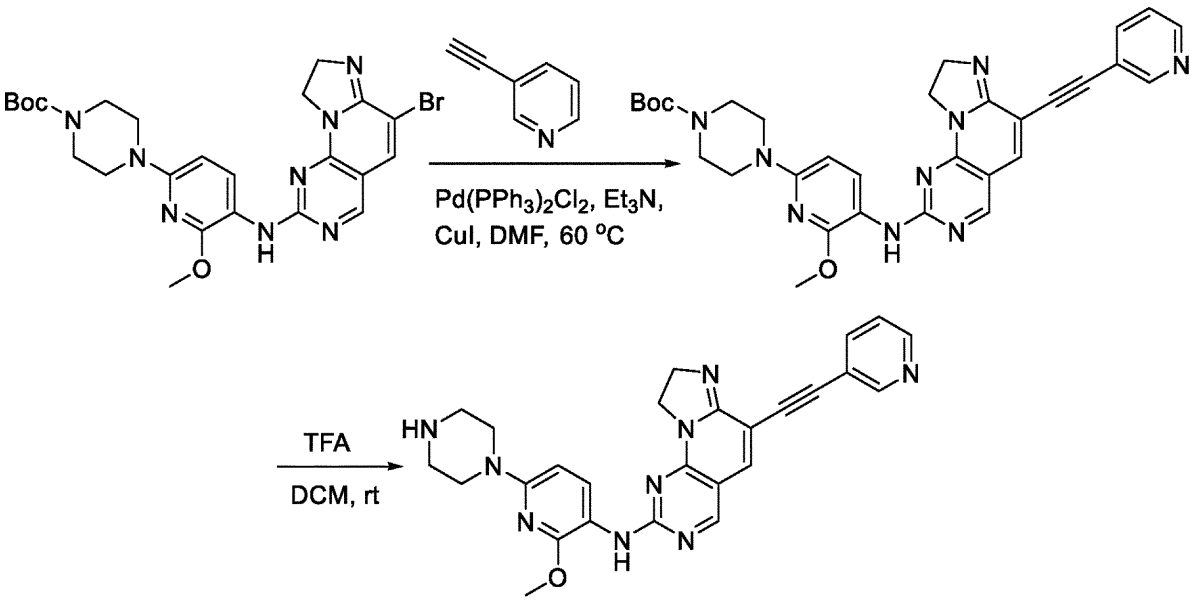
tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg、0.04mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(2mg、収率7%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.94-8.91 (m, 2H), 8.71-8.70 (m, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.52-6.49 (m, 1H), 4.72-4.70 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 456.2.

【０２８８】

実施例４０

N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルエチニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物４０)の調製



【０２８９】

工程１

tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(ピリジン-3-イルエチニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(5-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、3-エチニルピリジン(13mg、0.13mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(10.0mg、0.014mmol)、Et_3N(0.5mL)、CuI(5mg、0.03mmol)のDMF(10mL)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、60℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(ピリジン-3-イルエチニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(15mg、収率18%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 580.3。

【０２９０】

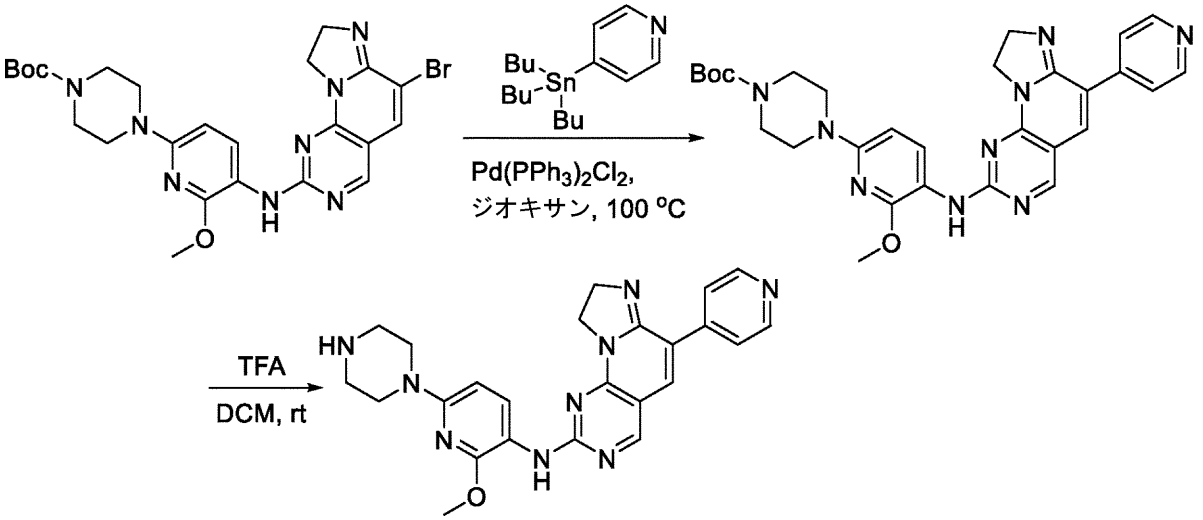
工程２

N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルエチニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(ピリジン-3-イルエチニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(15mg、0.04mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルエチニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(5mg、収率7%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.90-8.83
(m, 2H), 8.63 (br, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.50-6.48 (m, 1H), 4.73-4.70 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 480.1.

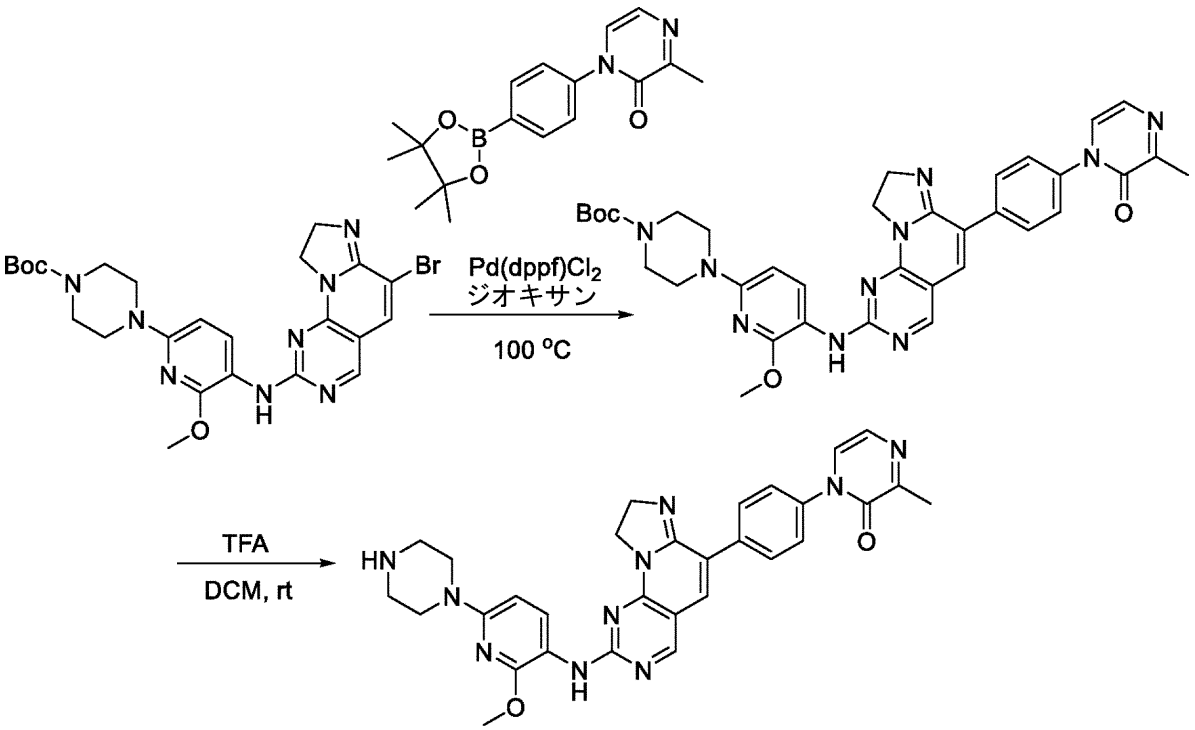
【０２９１】
実施例４１
N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物４１)の調製



【０２９２】
工程１
tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成
tert-ブチル 4-(5-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)、4-(トリブチルスタンニル)ピリジン(119mg、0.32mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(10.0mg、0.014mmol)のジオキサン(10mL)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg、収率42%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 556.2
【０２９３】
工程２
N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg、0.04mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(2mg、

収率7%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.97-8.95 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84-3.81 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 456.1.

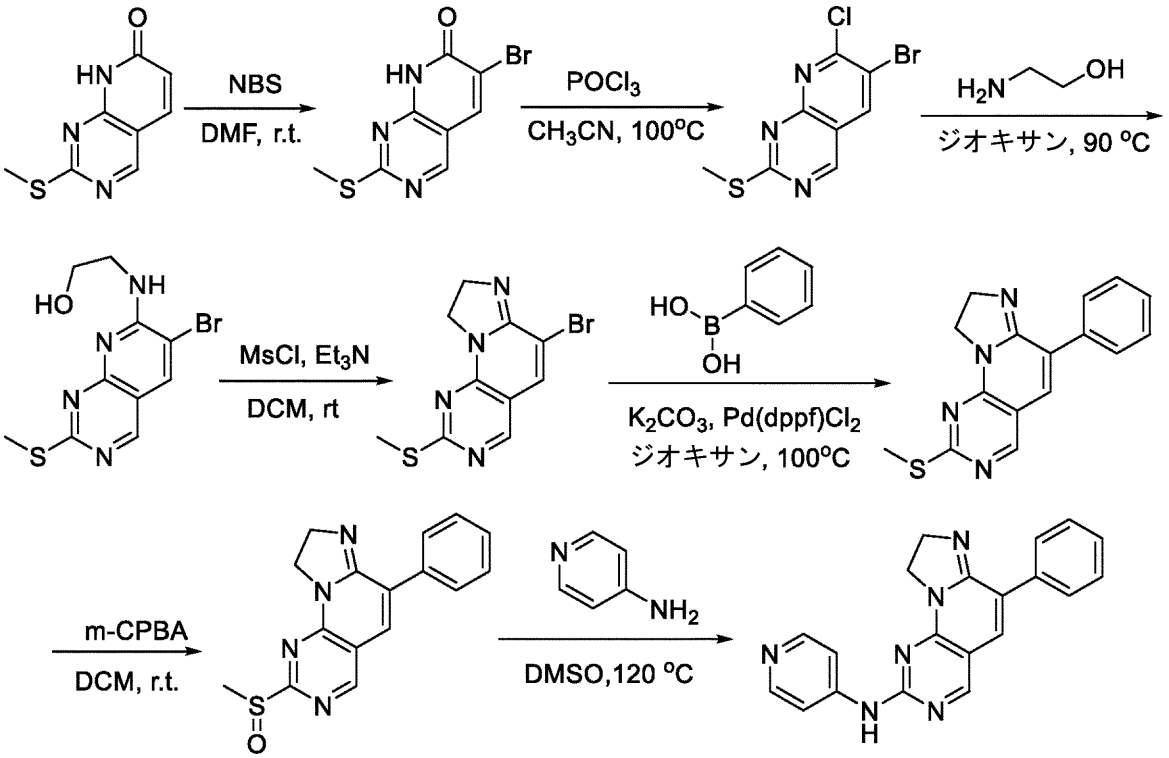
【0294】
実施例42
1-(4-(2-((2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン(化合物42)の調製



【0295】
工程1
tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(4-(3-メチル-2-オキソピラジン-1(2H)-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成
tert-ブチル 4-(5-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(70mg、0.13mmol)、3-メチル-1-(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)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン(78mg、0.26mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(18.0mg、0.02mmol)、およびNa_2CO_3(35mg、0.33mmol)のジオキサン/H_2O(10mL、v/v = 5/1)中混合物を室温でN_2により3回掃流および脱気した後、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/CH_3OH = 30:1)で精製してtert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(4-(3-メチル-2-オキソピラジン-1(2H)-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(38mg、収率52%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 663.4。
【0296】

工程2
1-(4-(2-((2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オンの合成
tert-ブチル 4-(6-メトキシ-5-((6-(4-(3-メチル-2-オキソピラジン-1(2H)-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(38mg、0.06mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して1-(4-(2-((2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン(18mg、収率57%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR
(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.27 (br, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.99-8.91 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 7.92-7.69 (m, 5H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.72-3.3.70 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).
LCMS ($M+H^+$) m/z: 563.2.

【0297】
実施例43
6-フェニル-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物43)の調製



【0298】
工程1
6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成
2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(5.0g、24.84mmol)およびNBS(4.86g、27.32mmol)の混合物をDMF(200mL)に溶解させた。混合物を室温で5時

間撹拌した。混合物をH_2O(300mL)中に加え、濾過して6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(3.0g、収率37%)を白色固体として得た。

【0299】

工程2

6-ブロモ-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

CH_3CN(24mL)に溶解した6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(2.5g、9.19mmol)の混合物に$POCl_3$(6mL)を加えた。混合物を100℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮して6-ブロモ-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(3.0g、粗生成物)を褐色固体として得た。

【0300】

工程3

2-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成

6-ブロモ-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(3.0g、10.32mmol)および2-アミノエタン-1-オール(3.15g、51.62mmol)の混合物をジオキサン(30mL)に溶解させた。混合物を90℃で1時間撹拌した。混合物をEtOAc(50mLx2)で抽出した。有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して2-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(3.0g、粗生成物)を黄色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。

【0301】

工程4

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

2-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(3.0g、9.52mmol)およびEt_3N(4.82g、47.59mmol)のDCM(30mL)中混合物にMsCl(3.27g、28.55mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。混合物をH_2O(50mL)中に加え、濾過して6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(2.0g、粗生成物)を黄色固体として得た。

【0302】

工程5

2-(メチルチオ)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(300mg、1.01mmol)、フェニルボロン酸(182mg、1.51mmol)、Pd(dppf)Cl_2(30mg)、およびK_2CO_3(419mg、3.03mmol)のジオキサン(30mL)溶液を100℃で2時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/PE = 1:1、v/v)で精製して2-(メチルチオ)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、収率30%)を黄色固体として得た。

【0303】

工程6

2-(メチルスルフィニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

2-(メチルチオ)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、0.27mmol)およびm-CPBA(70mg、0.4mmol)のDCM(10mL)溶液を室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮して2-(メチルスルフィニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(130mg、粗生成物)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【0304】

工程7

6-フェニル-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

2-(メチルスルフィニル)-6-フェニル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(130mg、0.43mmol)およびピリジン-4-アミン(40mg、0.43mmol)のDMSO(3mL)中混合物を120℃で1時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3、水中CH_3CN)で2回精製して6-フェニル-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(26.6mg、収率36%)を黄色固体として得た。

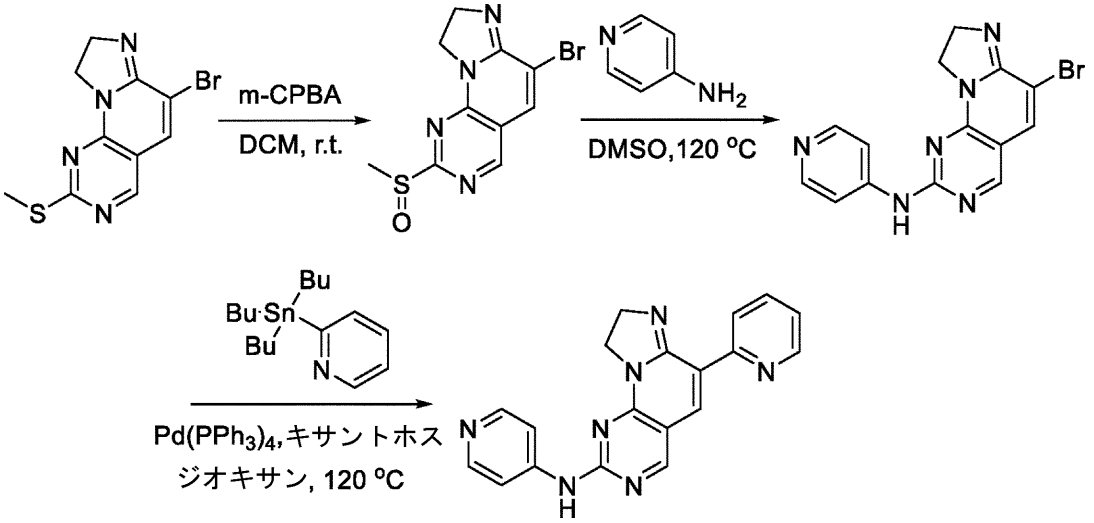
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.27-4.22 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H).

LCMS ($M+H^+$) m/z: 341.0.

【0305】

実施例44

6-(ピリジン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物44)の調製



【0306】

工程1

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(400mg、1.35mmol)およびm-CPBA(465mg、2.69mmol)のDCM(30mL)溶液を室温で10分間撹拌した。反応液を濃縮して6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、粗生成物)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【0307】

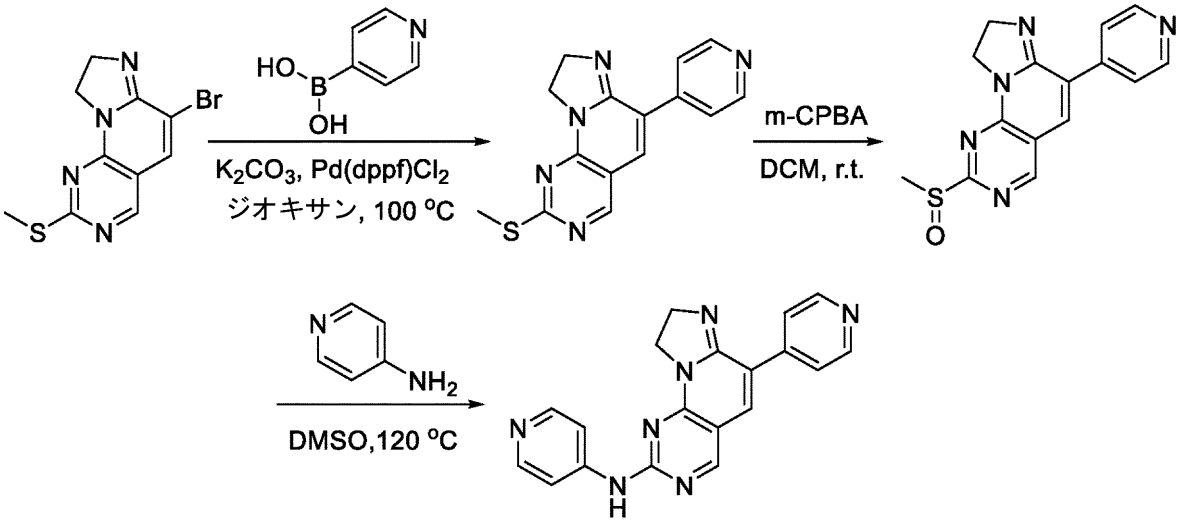
工程2

6-ブロモ-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(600mg、1.92mmol)およびピリジン-4-アミン(180mg、1.92mmol)のDMSO(6mL)中混合物を120℃で1時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中MeCN)で精製して6-ブロモ-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、収率15%)を黄色固体として得た。

【０３０８】
工程３
6-(ピリジン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(45mg、0.13mmol)、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン(97mg、0.26mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(10mg)、およびキサントホス(10mg)のジオキサン(3mL)溶液を120℃で16時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製して6-(ピリジン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(9.9mg、収率22%、ギ酸塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32
(s, 1H), 8.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.65-8.64 (m, 2H), 8.44-8.34 (m, 3H), 8.22 (s, 2H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 342.2.

【０３０９】
実施例45
N,6-ジ(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物45)の調製



【０３１０】
工程１
2-(メチルチオ)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成
6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(300mg、1.01mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(185mg、1.51mmol)、Pd(dppf)Cl_2(30mg)、およびK_2CO_3(419mg、3.03mmol)のジオキサン(30mL)溶液を100℃で2時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/PE = 1:1、v/v)で精製して2-(メチルチオ)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、収率40%)を黄色固体として得た。
【０３１１】
工程２
2-(メチルスルフィニル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成
2-(メチルチオ)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3

-d]ピリミジン(40mg、0.14mmol)およびm-CPBA(71mg、0.41mmol)のDCM(10mL)溶液を室温で10分間撹拌した。反応液を濃縮して2-(メチルスルフィニル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、粗生成物)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【0312】

工程3

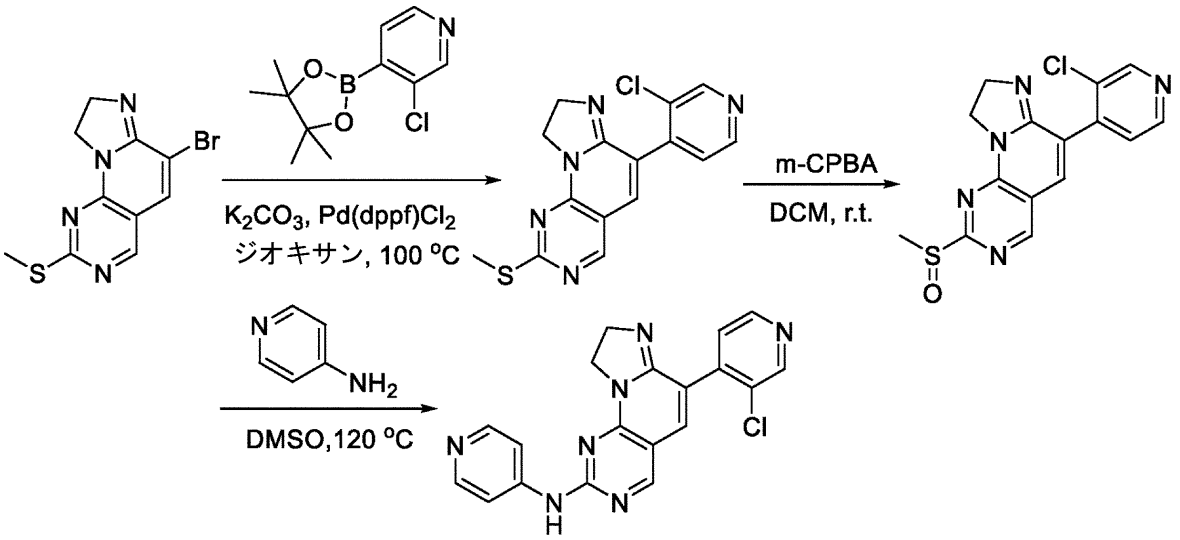
N,6-ジ(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

2-(メチルスルフィニル)-6-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、0.26mmol)およびピリジン-4-アミン(24mg、0.26mmol)のDMSO(3mL)中混合物を120℃で1時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製してN,6-ジ(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(12.2mg、収率14%)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68-8.60 (m, 3H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.95-7.90 (m, 3H), 6.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20-4.03 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 342.1.

【0313】

実施例46

6-(3-クロロピリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物46)の調製



【0314】

工程1

6-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(150mg、0.5mmol)、3-クロロ-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)ピリジン(181mg、0.76mmol)、Pd(dppf)Cl_2(30mg)、およびK_2CO_3(209mg、1.51mmol)のジオキサン(30mL)溶液を100℃で6時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20:1、v/v)で精製して6-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、収率48%)を黄色固体として得た。

【0315】

工程2

6-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(70mg、0.21mmol)およびm-CPBA(55mg、0.32mmol)のDCM(10mL)溶液を室温で10分間撹拌した。反応液を濃縮して6-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(120mg、粗生成物)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【0316】

工程3

6-(3-クロロピリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

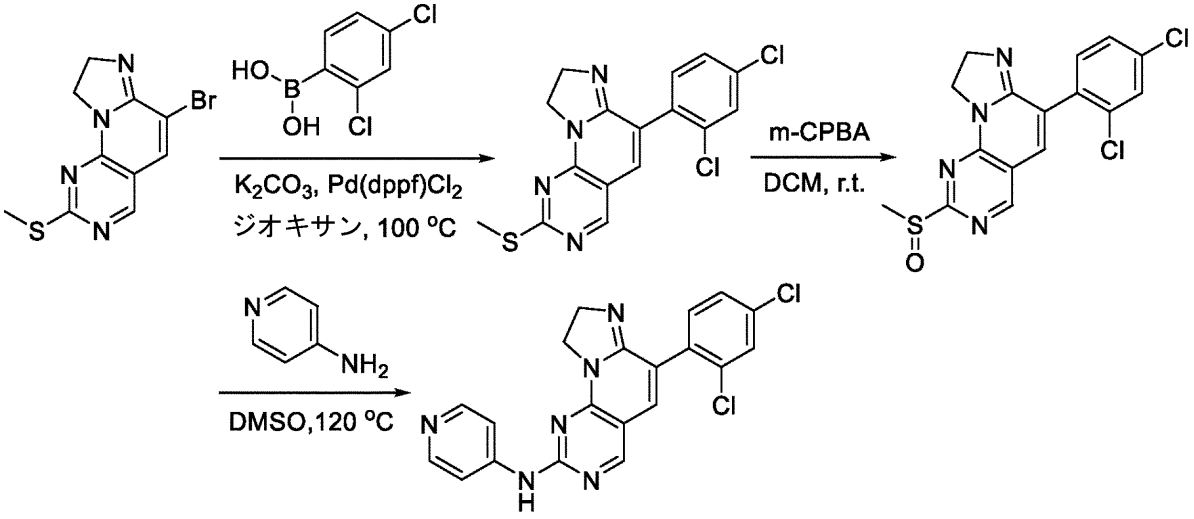
6-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(120mg、0.35mmol)およびピリジン-4-アミン(33mg、0.35mmol)のDMSO(3mL)中混合物を70℃で1時間撹拌した。反応をLCMSでモニタリングしたところ、完了したことが示された。混合物を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製して6-(3-クロロピリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(33.8mg、収率26%、ギ酸塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (br, 1H), 9.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.78-8.74 (m, 2H), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 9.6 Hz, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 376.2.

【0317】

実施例47

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物47)の調製



【0318】

工程1

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(300mg、1.01mmol)、(2,4-ジクロロフェニル)ボロン酸(288mg、1.51mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(30mg)、およびK_2CO_3(419mg、3.03mmol)のジオキサン(30mL)溶

液を100℃で2時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/PE = 1:1、v/v)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、収率30%)を黄色固体として得た。

【0319】

工程2

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(70mg、0.19mmol)およびm-CPBA(50mg、0.29mmol)のDCM(10mL)溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、粗生成物)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【0320】

工程3

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

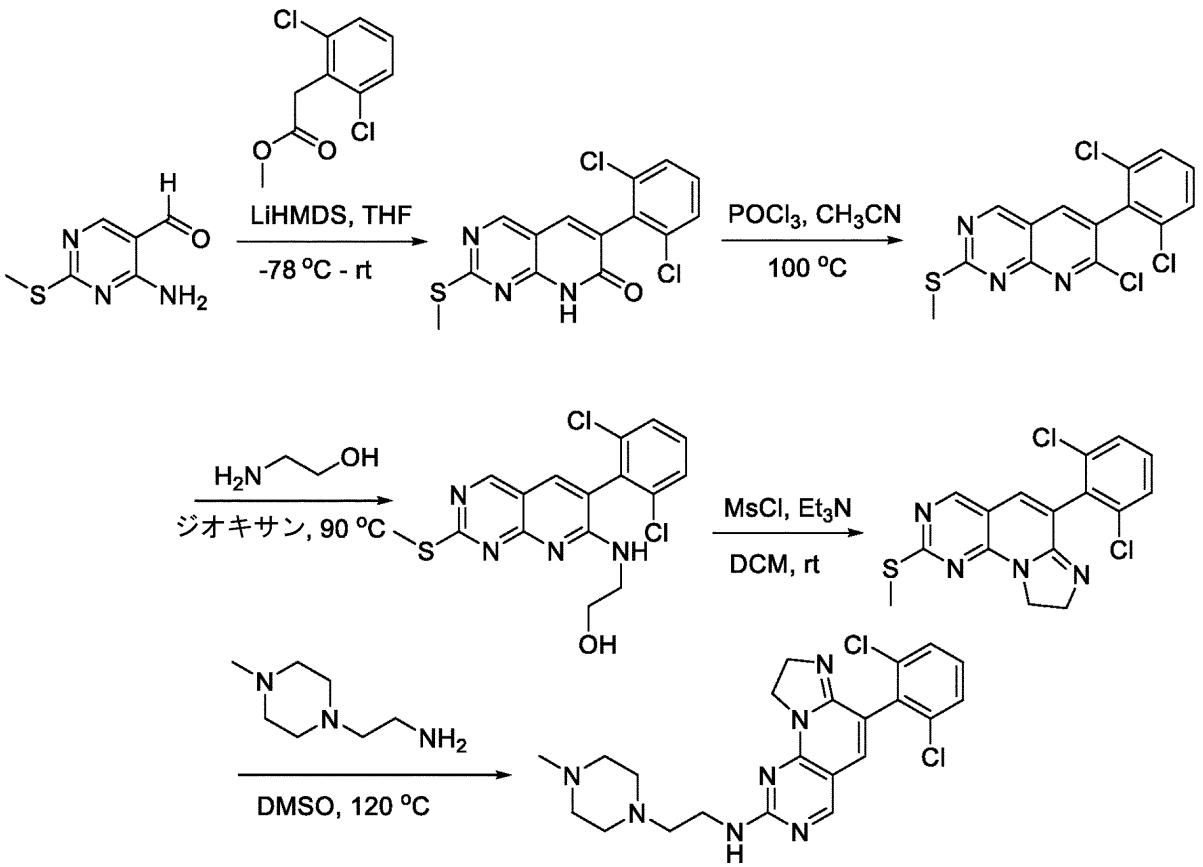
6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.26mmol)およびピリジン-4-アミン(25mg、0.26mmol)のDMSO(3mL)中混合物を120℃で1時間攪拌した。混合物を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(38.5mg、収率36%、ギ酸塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 9.6 Hz, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 409.0.

【0321】

実施例48

6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物48)の調製



【０３２２】

工程１

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成

メチル 2-(2,6-ジクロロフェニル)アセテート(4.38g、20mmol)のTHF(60mL)溶液にLiHMDS(40mL、40mmol)を-78℃で滴下した。混合物を-78℃で3時間攪拌した。次に4-アミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド(3.38g、20mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物にNH_4Cl水溶液(30mL)を加えた。混合物をEtOAc(50mLx2)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/PE = 1/1、v/v)で精製して6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(2.2g、収率32%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 337.9。

【０３２３】

工程２

7-クロロ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(2.2g、6.4mmol)のCH_3CN(25mL)溶液に$POCl_3$(10mL)を加えた。混合物を100℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮して粗材料を得た。粗材料をEtOAc(20mLx2)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/PE = 1/4、v/v)で精製して7-クロロ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.5g、収率65%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 355.8。

【０３２４】

工程３

2-((6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成

7-クロロ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(712mg、2mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)溶液に2-アミノエタン-1-オール(366mg、6mmol)を加えた。混合物を90℃で16時間攪拌した。混合物をEtOAc(10mLx2)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1、v/v)で精製して2-((6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(705mg、収率92%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 381.0。

【0325】

工程4

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

2-((6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(705mg、1.85mmol)のDCM(30mL)溶液にEt_3N(2.6g、25.9mmol)およびMsCl(1.47g、12.9mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をDCM(10mLx2)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1、v/v)で精製して6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(640mg、収率95%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 363.0。

【0326】

工程5

6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(50mg、0.14mmol)のDMSO(3mL)溶液に2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-アミン(40mg、0.28mmol)を加えた。混合物を120℃で16時間攪拌した。混合物をEtOAc(10mLx2)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(10mM NH_4HCO_3)で精製して6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(5.6mg、収率9%)を黄色固体として得た。

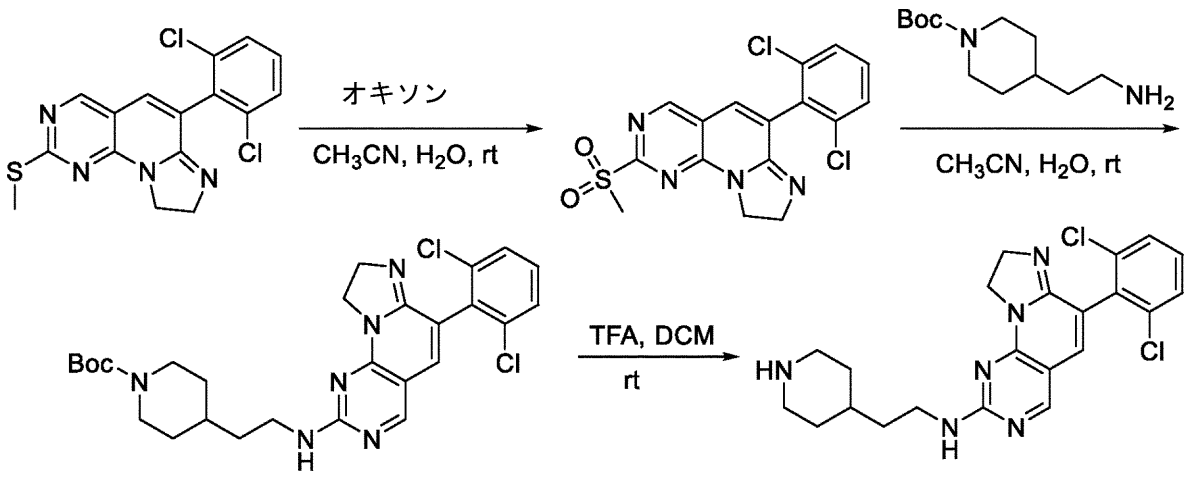
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.70-2.53 (m, 10H), 2.32 (s, 3H).

LCMS (M+H$^+$) m/z: 458.0.

【0327】

実施例49

6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物49)の調製



【０３２８】

工程１

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(２００mg、0.82mmol)のCH_3CN(３mL)およびH_2O(３mL)溶液にオキソン(５０９mg、0.83mmol)を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を次の反応に直接使用する。LCMS（$M+H^+$）m/z: ３９４.９。

【０３２９】

工程２

tert-ブチル 4-(2-((6-(2,6-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(２００mg、0.5mmol)のCH_3CN(３mL)およびH_2O(３mL)溶液にtert-ブチル 4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(３４２mg、1.5mmol)を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物をEtOAc(１０mLx２)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(１０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = １０/１、v/v)で精製してtert-ブチル 4-(2-((6-(2,6-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(６８mg、収率２５%)を黄色油状物として得た。LCMS（$M+H^+$）m/z: ５４３.３。

【０３３０】

工程３

6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

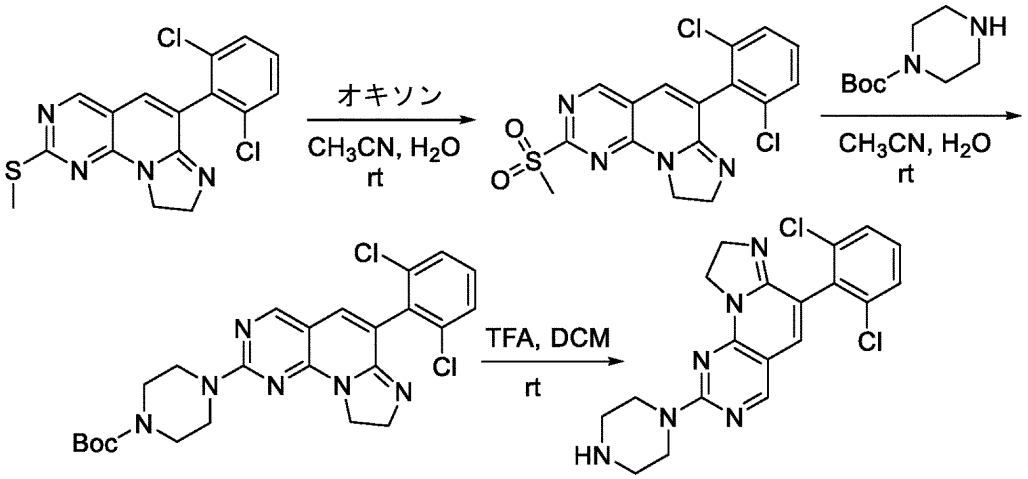
tert-ブチル 4-(2-((6-(2,6-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(６８mg、0.13mmol)のDCM(２mL)溶液にTFA(１mL)を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮して粗材料を得た。粗材料を分取HPLC(0.１%ギ酸、水中CH_3CN)で精製して6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(１１.５mg、収率２０%、ギ酸塩)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77-8.73 (m, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.73-7.67 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 3H), 1.50-1.45 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 443.0.

【０３３１】

実施例５０

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(化合物５０)の調製



【０３３２】

工程１

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(１５０mg、0.41mmol)のCH_3CN(３mL)およびH_2O(３mL)溶液にオキソン(３８６mg、0.63mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を次の反応に直接使用する。LCMS ($M+H^+$) m/z: ３９４.９。

【０３３３】

工程２

tert-ブチル 4-(6-(2,6-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(１５０mg、0.38mmol)のCH_3CN(３mL)およびH_2O(３mL)中混合物にtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート(２１２mg、1.14mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をEtOAc(１０mLx２)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(１０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1、v/v)で精製してtert-ブチル 4-(6-(2,6-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(６０mg、収率３１%)を黄色油状物として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: ５０１.０。

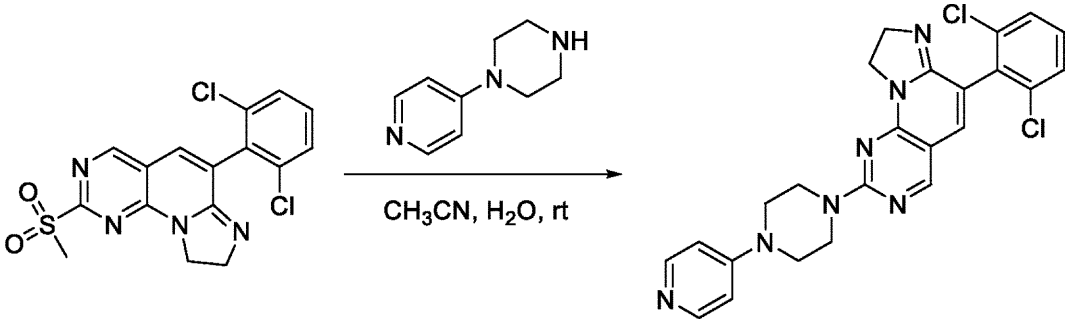
【０３３４】

工程３

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]

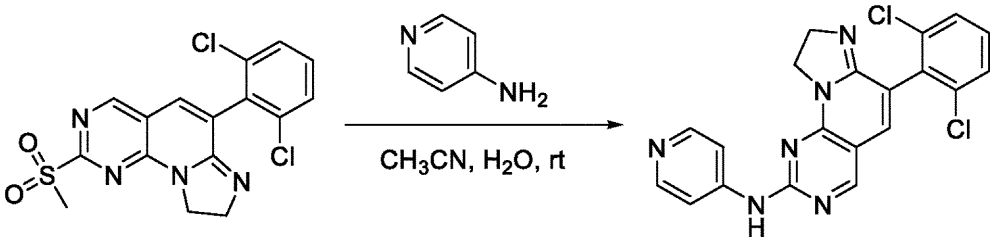
ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成
tert-ブチル 4-(6-(2,6-ジクロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.11mmol)のDCM(1mL)溶液にTFA(1mL)を加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮して粗材料を得た。粗材料を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製して6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(9.4mg、収率17%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 2H), 4.25-4.22 (m, 4H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 401.0.

【0335】
実施例51
6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(化合物51)の調製



【0336】
工程1
6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成
6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(300mg、0.76mmol)のCH_3CN(3mL)およびH_2O(3mL)溶液に1-(ピリジン-4-イル)ピペラジン(371mg、2.28mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。粗材料を分取HPLC(10mM NH_4HCO_3)で精製して6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(19.0mg、収率5%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.40 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 4H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 478.0.

【0337】
実施例52
6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物52)の調製



【０３３８】

工程１

6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

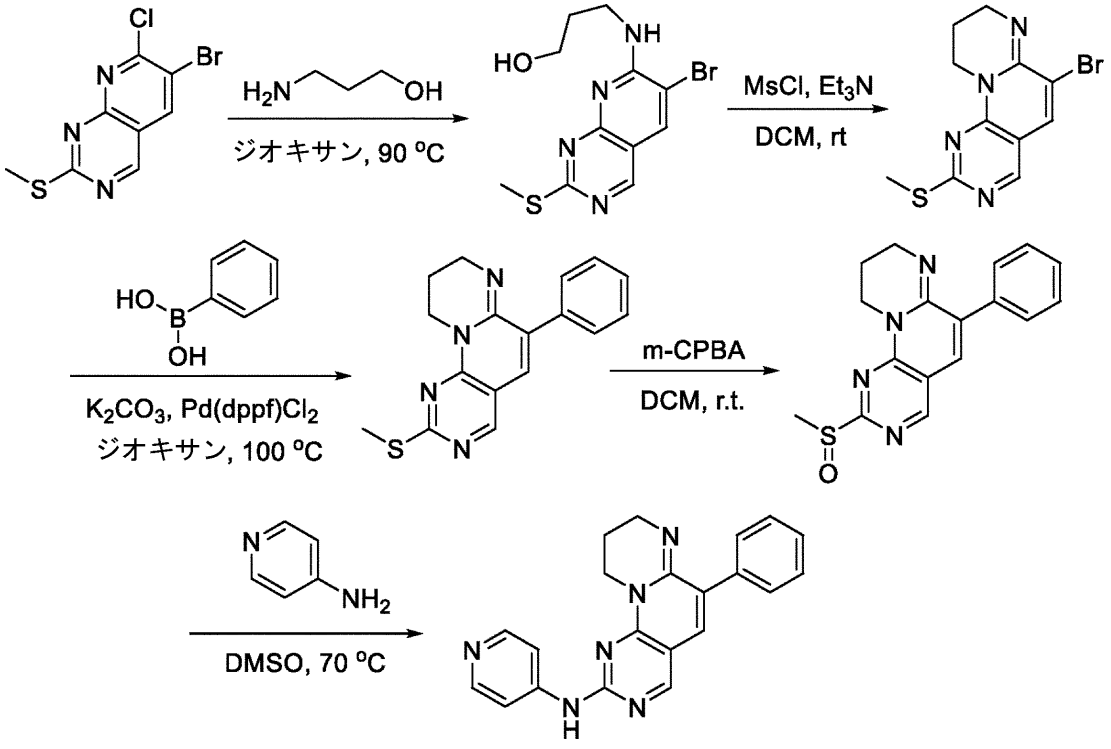
6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(３００ｍｇ、０.７６ｍｍｏｌ)のCH_3CN(３ｍＬ)およびH_2O(３ｍＬ)溶液にピリジン-4-アミン(２１４ｍｇ、２.２８ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で１６時間攪拌した。混合物を濃縮して粗材料を得た。粗材料を分取ＨＰＬＣ(１０ｍＭ NH_4HCO_3)で精製して6-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(１０.２ｍｇ、収率３%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01-9.96 (m, 3H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 4.22 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 9.2 Hz, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 409.0.

【０３３９】

実施例５３

6-フェニル-N-(ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物５３)の調製



【０３４０】

工程１

3-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)プロパン-1-オールの合成

6-ブロモ-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(6.5g、22.37mmol)および3-アミノプロパン-1-オール(8.4g、111.85mmol)の混合物をジオキサン(30ml)に溶解させた。混合物を90℃で1時間撹拌した。混合物をEtOAc(50mLx2)で抽出した。有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/PE = 3:1、v/v)で精製して3-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)プロパン-1-オール(5.0g、収率68%)を黄色固体として得た。

【0341】

工程2

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

3-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)プロパン-1-オール(2.0g、6.07mmol)およびEt_3N(3mL)の混合物をDCM(30mL)に溶解させた後、MsCl(1mL)を加えた。混合物を室温で5時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/PE = 3:1、v/v)で精製して6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(1.2g、収率63%)を黄色固体として得た。

【0342】

工程3

2-(メチルチオ)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(200mg、0.64mmol)、フェニルボロン酸(117mg、0.96mmol)、Pd(dppf)Cl_2(30mg)、およびK_2CO_3(266mg、1.92mmol)のジオキサン(30mL)溶液を100℃で2時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 10:1、v/v)で精製して2-(メチルチオ)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(150mg、収率70%)を黄色固体として得た。

【0343】

工程4

2-(メチルスルフィニル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

2-(メチルチオ)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(50mg、0.16mmol)およびm-CPBA(112mg、0.62mmol)のDCM(15mL)溶液を室温で10分間撹拌した。反応液を濃縮して2-(メチルスルフィニル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(150mg、粗生成物)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【0344】

工程5

6-フェニル-N-(ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

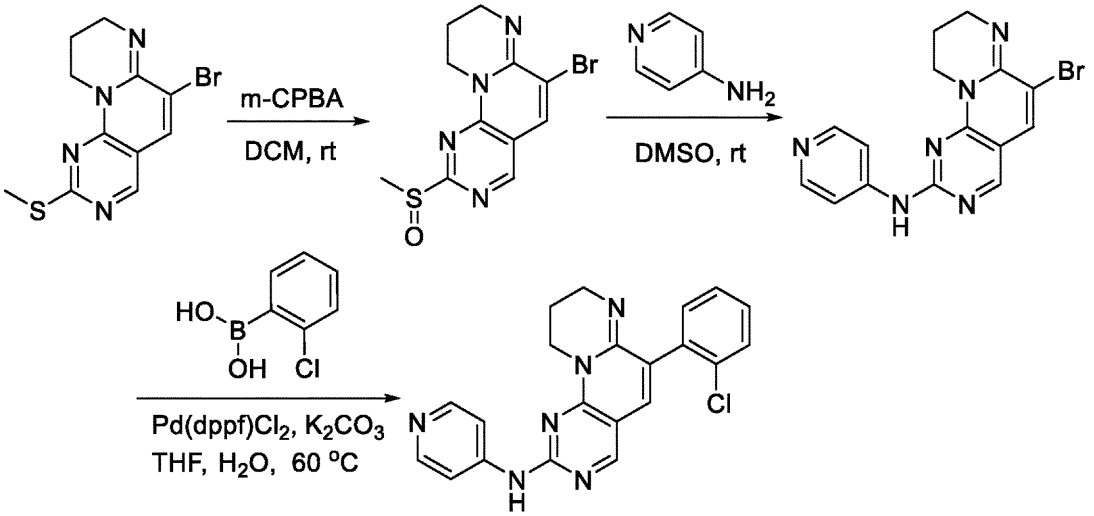
2-(メチルスルフィニル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(150mg、0.46mmol)およびピリジン-4-アミン(44mg、0.46mmol)のDMSO(3mL)中混合物を70℃で1時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3)および(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製して6-フェニル-N-(ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(5.4mg、収率0.03%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.84-8.82 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.43-7.31 (m, 5H), 6.66-6.61 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.92 (s, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 354.6.

【０３４５】

実施例５４

６-(２-クロロフェニル)-Ｎ-(ピリジン-４-イル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(化合物５４)の調製



【０３４６】

工程１

６-ブロモ-２-(メチルスルフィニル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジンの合成

６-ブロモ-２-(メチルチオ)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン(２００ｍｇ、０.６４ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(５ｍＬ)中混合物にｍ-ＣＰＢＡ(３３２ｍｇ、１.９３ｍｍｏｌ)を室温で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮してＤＣＭを除去し、粗生成物６-ブロモ-２-(メチルスルフィニル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン(２４１ｍｇ)を得て、これを次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ３２６.８。

【０３４７】

工程２

６-ブロモ-Ｎ-(ピリジン-４-イル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミンの合成

６-ブロモ-２-(メチルスルフィニル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン(２４１ｍｇ、０.７４ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(４ｍＬ)溶液にピリジン-４-アミン(８３ｍｇ、０.８８ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ(０.１％ギ酸、水中CH_3CN)で精製して６-ブロモ-Ｎ-(ピリジン-４-イル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(６０ｍｇ、収率２３％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ３５６.５。

【０３４８】

工程３

６-(２-クロロフェニル)-Ｎ-(ピリジン-４-イル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミンの合成

６-ブロモ-Ｎ-(ピリジン-４-イル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(２０ｍｇ、０.０６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２ｍＬ)溶液に(２-クロロフェニル)ボロン酸(

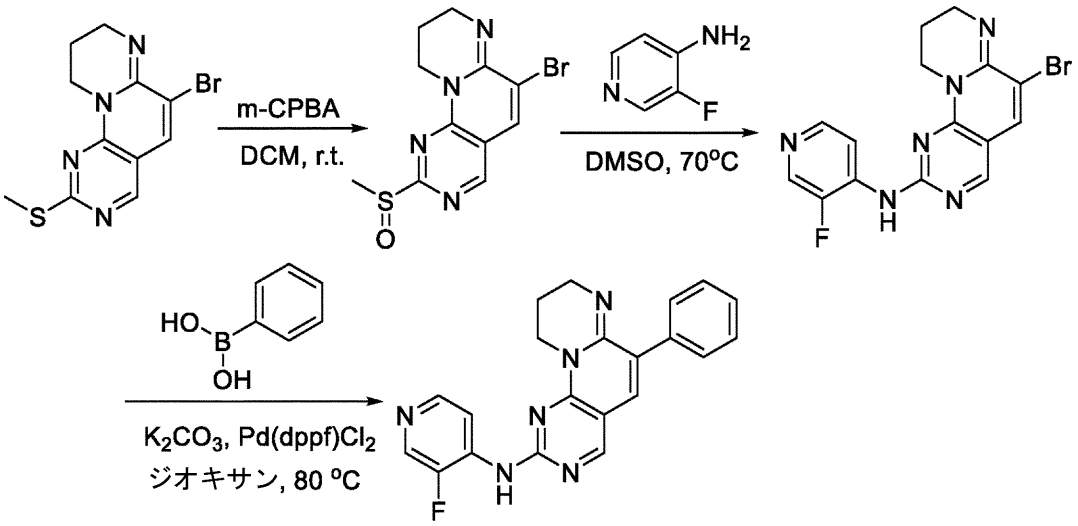
12mg、0.072mmol)、Pd(dppf)Cl_2(2mg、0.003mmol)、K_2CO_3(26mg、0.18mmol)、およびH_2O(0.2mL)を加えた。混合物を60℃で2時間撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(6.2mg、収率29%、ギ酸塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 389.0.

【0349】

実施例55

N-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物55)の調製



【0350】

工程1

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(150mg、0.48mmol)およびm-CPBA(169mg、0.96mmol)のDCM(80mL)溶液を室温で10分間撹拌した。反応液を濃縮して6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(400mg、粗生成物)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【0351】

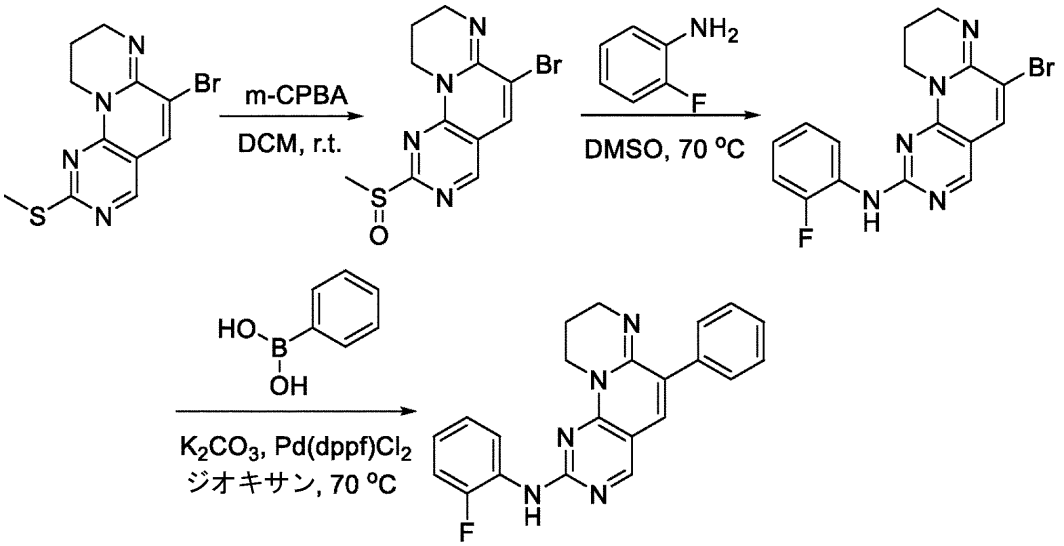
工程2

6-ブロモ-N-(3-フルオロピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(400mg、1.22mmol)および3-フルオロピリジン-4-アミン(137mg、1.22mmol)のDMSO(5mL)中混合物を70℃で5時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3)で精製して6-ブロモ-N-(3-フルオロピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(41mg、2工程の収率23%)を黄色固体として得た。

【０３５２】
工程３
N-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-N-(3-フルオロピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(36mg、0.09mmol)、フェニルボロン酸(17mg、0.14mmol)、Pd(dppf)Cl_2(5mg)、およびK_2CO_3(39mg、0.28mmol)のジオキサン(20mL)溶液を70℃で2時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3)で2回精製してN-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(6.4mg、収率18%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 5H), 6.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 373.1.

【０３５３】
実施例56
N-(2-フルオロフェニル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物56)の調製



【０３５４】
工程１
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成
6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(300mg、0.96mmol)およびm-CPBA(333mg、1.93mmol)のDCM(100mL)溶液を室温で10分間撹拌した。反応液を濃縮して6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(500mg、粗生成物)を得て、これを次の工程に直接使用した。
【０３５５】
工程２
6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリ

ミジン(500mg、1.53mmol)および2-フルオロアニリン(849mg、7.64mmol)のDMSO(5mL)中混合物を70℃で8時間攪拌した。混合物を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製して6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(80mg、2工程の収率22%)を黄色固体として得た。

【0356】

工程3

N-(2-フルオロフェニル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(30mg、0.08mmol)、フェニルボロン酸(15mg、0.12mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(5mg)、およびK_2CO_3(33mg、0.24mmol)のジオキサン(2mL)溶液を70℃で2時間攪拌した。混合物を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)および(0.1% NH_4HCO_3)で精製してN-(2-フルオロフェニル)-6-フェニル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(8.4mg、収率28%)を黄色固体として得た。

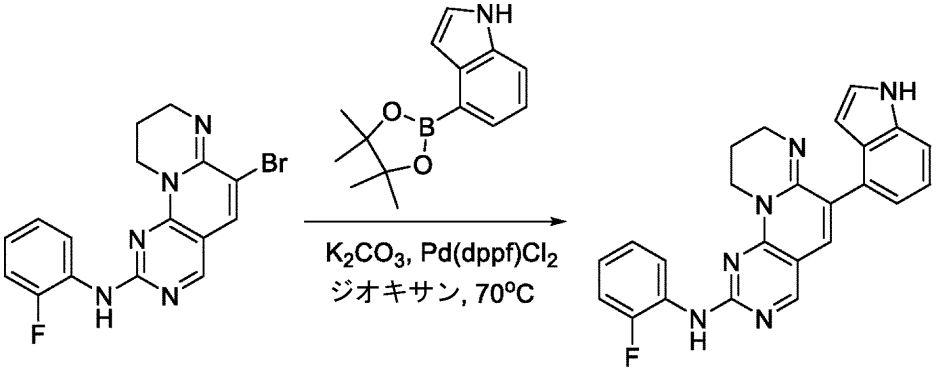
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

9.22 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.36-7.13 (m, 7H), 4.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 372.1.

【0357】

実施例57

N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インドール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物57)の調製



【0358】

工程1

N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インドール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

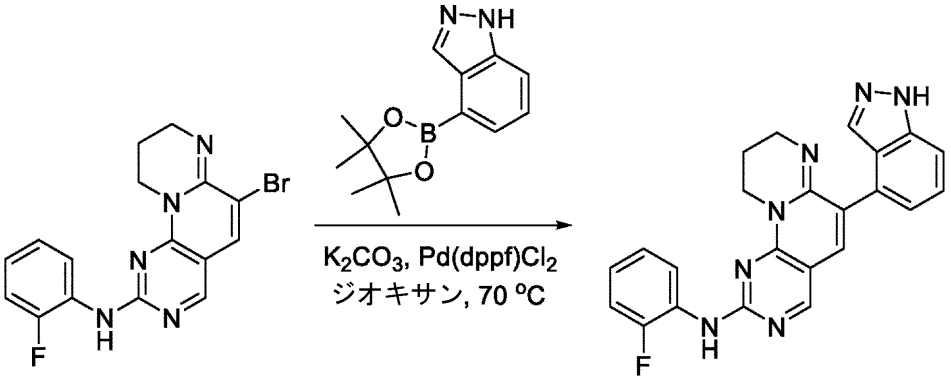
6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(30mg、0.08mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(29mg、0.12mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(5mg)、およびK_2CO_3(33mg、0.24mmol)のジオキサン(2mL)溶液を70℃で2時間攪拌した。混合物を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製してN-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インドール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(13mg、収率28%、ギ酸塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 411.1.

【０３５９】

実施例５８

Ｎ-(２-フルオロフェニル)-６-(１Ｈ-インダゾール-４-イル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(化合物５８)の調製



【０３６０】

工程１

Ｎ-(２-フルオロフェニル)-６-(１Ｈ-インダゾール-４-イル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミンの合成

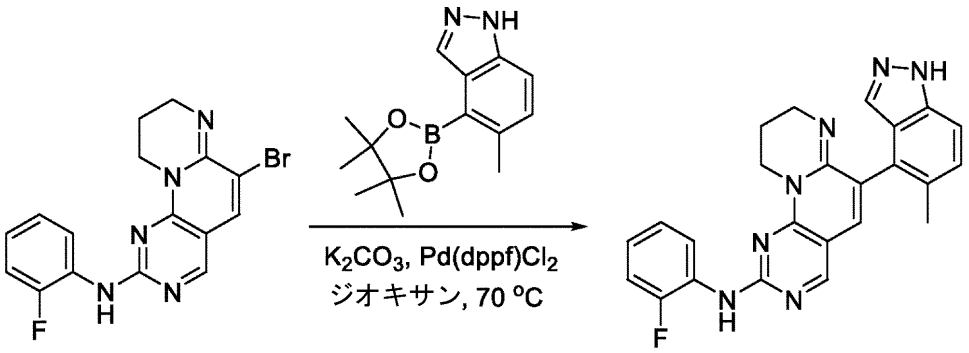
６-ブロモ-Ｎ-(２-フルオロフェニル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(２０ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)、４-(４,４,５,５-テトラメチル-１,３,２-ジオキサボロラン-２-イル)-１Ｈ-インダゾール(２０ｍｇ、０.０８ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(５ｍｇ)、およびK_2CO_3(２２ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)のジオキサン(２ｍＬ)溶液を７０℃で２時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ(０.１％ギ酸、水中CH_3CN)で精製してＮ-(２-フルオロフェニル)-６-(１Ｈ-インダゾール-４-イル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(４.１ｍｇ、収率１９％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 5H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 412.0.

【０３６１】

実施例５９

Ｎ-(２-フルオロフェニル)-６-(５-メチル-１Ｈ-インダゾール-４-イル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(化合物５９)の調製



【０３６２】

工程１

N-(2-フルオロフェニル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

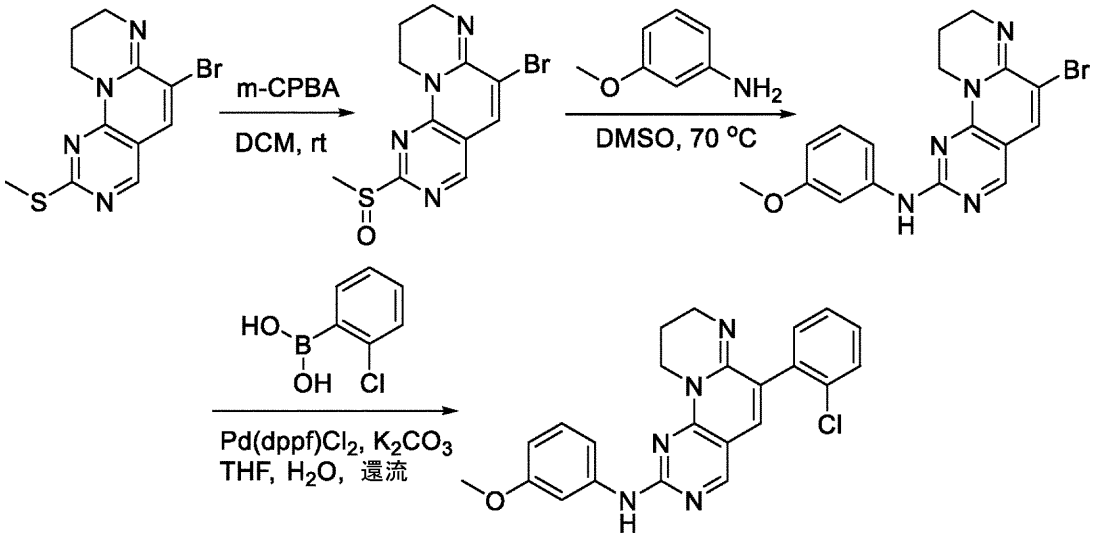
6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(40mg、0.11mmol)、5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール(40mg、0.16mmol)、Pd(dppf)Cl_2(5mg)、およびK_2CO_3(44mg、0.32mmol)のジオキサン(20mL)溶液を70℃で2時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3)で2回精製してN-(2-フルオロフェニル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(7.7mg、収率17%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 4.64-4.60 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.24 (s, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 426.1.

【０３６３】

実施例60

6-(2-クロロフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物60)の調製



【０３６４】

工程１

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(1

00mg、0.3mmol)のDCM(4mL)中混合物にm-CPBA(165mg、0.9mmol)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮してDCMを除去し、粗生成物6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(242mg)を得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 327.0。

【0365】

工程2

6-ブロモ-N-(3-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(242mg、粗生成物、0.3mmol)、3-メトキシベンゼンアミン(184mg、1.5mmol)のDMSO(4mL)中混合物を70℃で2時間攪拌した後、LCMSにより検出したところ、反応は40%完了していた。反応混合物をHPLCで精製して6-ブロモ-N-(3-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(26mg、2工程の収率22%)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 386.0。

【0366】

工程3

6-(2-クロロフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

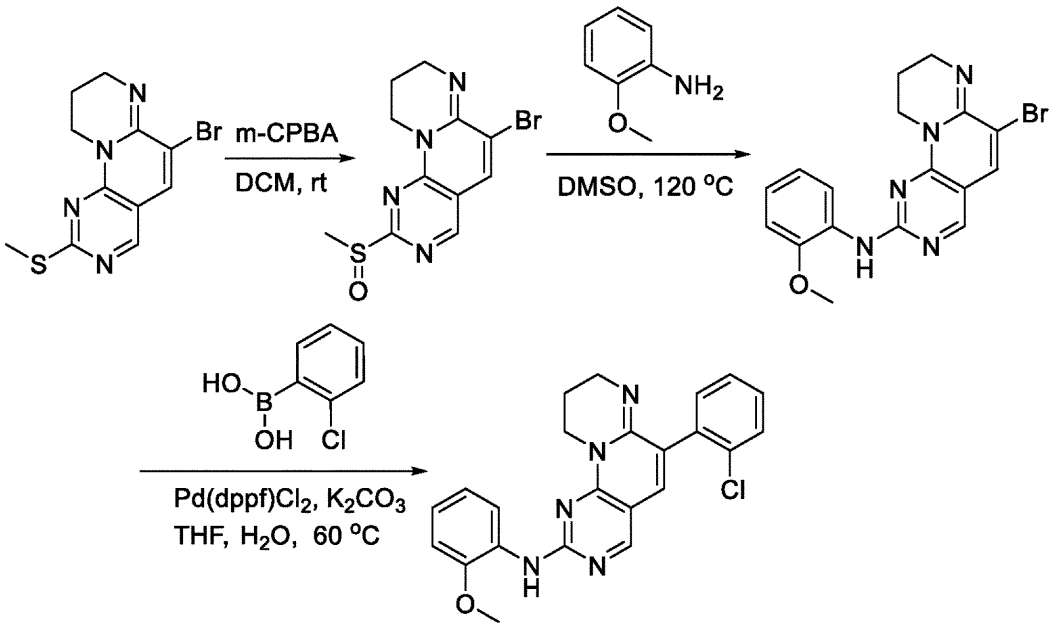
6-ブロモ-N-(3-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(24mg、0.06mmol)、2-クロロフェニルボロン酸(12mg、0.08mmol)、K_2CO_3(25mg、0.18mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(5mg、0.006mmol、10mol%)の混合物をN_2保護下でTHF(3mL)およびH_2O(0.5mL)に懸濁させ、反応混合物を3～5時間還流させた。反応溶液を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(3.6mg、ギ酸塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.81 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 8.0, 2.0, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.38-3.37 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 418.1.

【0367】

実施例61

6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物61)の調製



【０３６８】

工程１

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(200mg、0.64mmol)のDCM(5mL)中混合物にm-CPBA(332mg、1.93mmol)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮してDCMを除去し、粗生成物6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(230mg)を得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 327.0。

【０３６９】

工程２

6-ブロモ-N-(2-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(230mg、0.7mmol)のDMSO(4mL)溶液に2-メトキシアニリン(129mg、1.05mmol)を加えた。混合物を120℃で2時間攪拌した。混合物をEtOAc(10mLx2)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 1/1、v/v)で精製して6-ブロモ-N-(2-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(43mg、収率15.9%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 385.9。

【０３７０】

工程３

6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-(2-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(20mg、0.05mmol)のTHF(2mL)溶液に(2-クロロフェニル)ボロン酸(10mg、0.06mmol)、Pd(dppf)Cl_2(2mg、0.002mmol)、K_2CO_3(20mg、0.15mmol)、およびH_2O(0.2mL)を加えた。混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物をEtOAc(10mLx2)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1%ギ酸、水

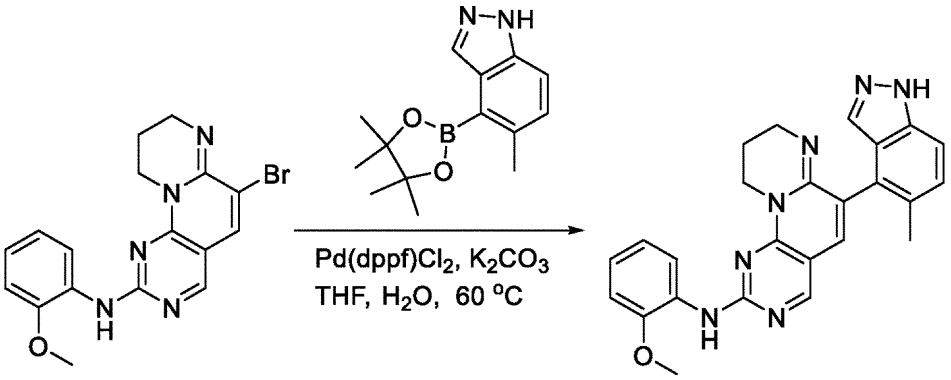
中CH_3CN)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(4.2mg、収率20%、ギ酸塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.46-2.44 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 418.0.

【0371】

実施例62

N-(2-メトキシフェニル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物62)の調製



【0372】

工程1

N-(2-メトキシフェニル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

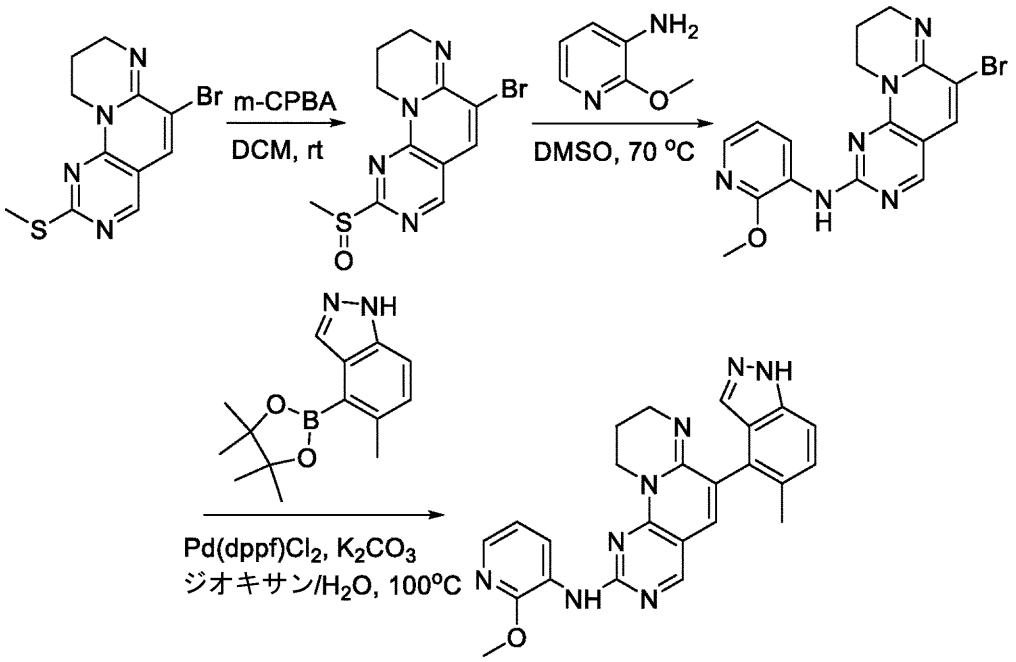
6-ブロモ-N-(2-メトキシフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(23mg、0.06mmol)のTHF(2mL)溶液に5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール(18mg、0.07mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(3mg、0.003mmol)、K_2CO_3(25mg、0.18mmol)、およびH_2O(0.2mL)を加えた。混合物を60℃で16時間撹拌した。混合物をEtOAc(10mLx2)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製してN-(2-メトキシフェニル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(5.1mg、収率20%、ギ酸塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10-6.94 (m, 3H), 4.58-4.54 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 5H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 438.1.

【0373】

実施例63

N-(2-メトキシピリジン-3-イル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物63)の調製



【０３７４】

工程１

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(100mg、0.32mmol)、m-CPBA(61mg、0.35mmol)のDCM(20mL)溶液を室温で30分間撹拌した。室温で濃縮後、残渣である6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 326.5。

【０３７５】

工程２

6-ブロモ-N-(2-メトキシピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(60mg、0.18mmol)のDMSO(5mL)溶液に2-メトキシピリジン-3-アミン(34mg、0.27mmol)を加えた。反応混合物を70℃で16時間撹拌した。反応溶液を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)で精製して6-ブロモ-N-(2-メトキシピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(20mg、2工程の収率16%)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 387.1。

【０３７６】

工程３

N-(2-メトキシピリジン-3-イル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-(2-メトキシピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(20mg、0.05mmol)、5-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-インダゾール(20mg、0.08mmol)、およびK_2CO_3(21mg、0.15mmol)のジオキサン(3mL)およびH_2O(0.3mL)の混合溶媒中溶液にPd(dppf)Cl_2(4mg、0.01mmol)を加えた。添加および窒素ガス下での脱気の後、反応混合物を100℃で16時間撹拌した。反応溶液を分取HPLCで直接精製して生成物を得たが、純度が十分ではなかった。さらなる精製を分取HPLC(0.1%ギ酸、水中CH_3CN)により再度行ってN-(2-メトキシピリジン-3-イル)-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-

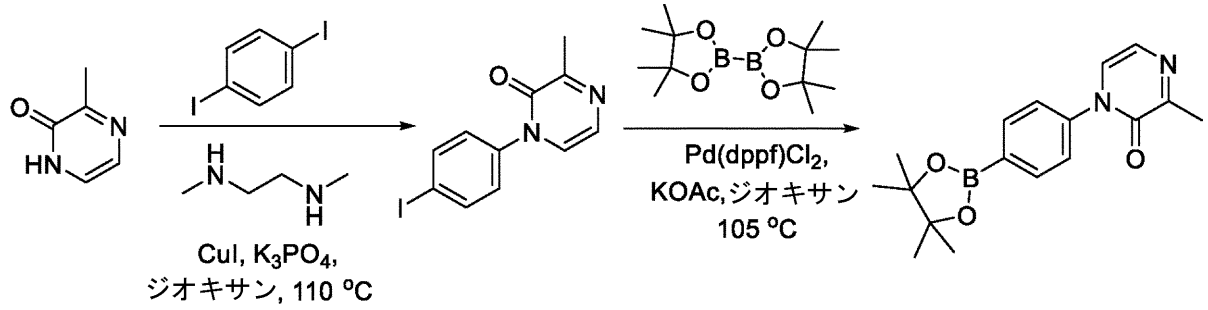
9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(1.5mg、純度100%、ギ酸塩)を黄色固体として得た。

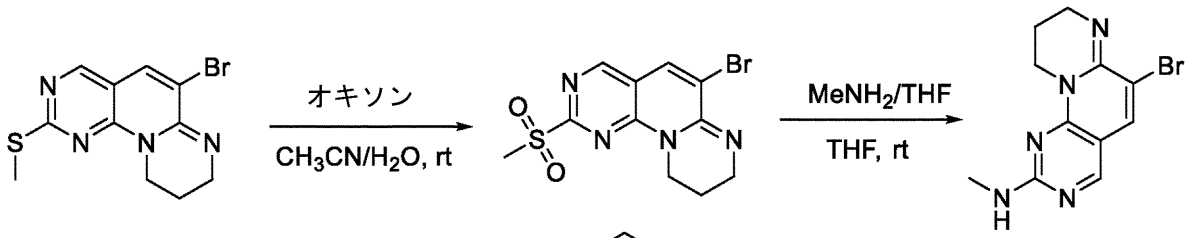
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.00 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.70-4.68 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 5H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 439.1.

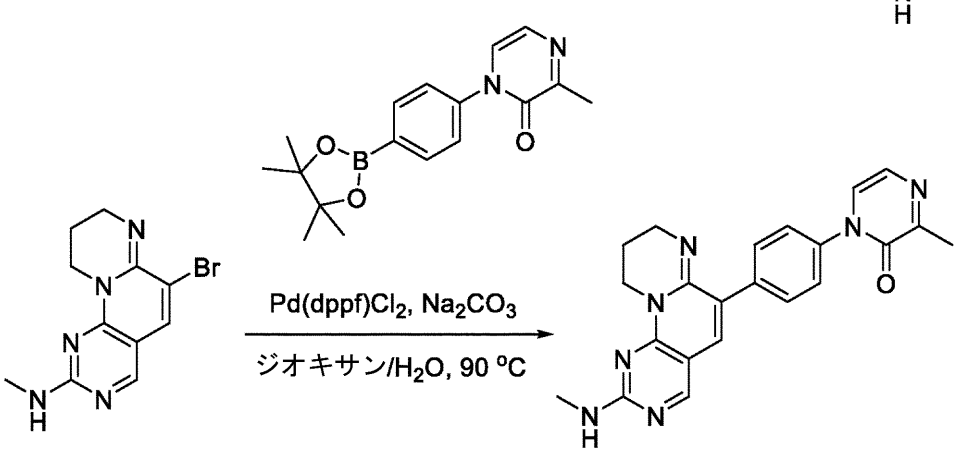
【0377】

実施例64

3-メチル-1-(4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン(化合物64)の調製







【0378】

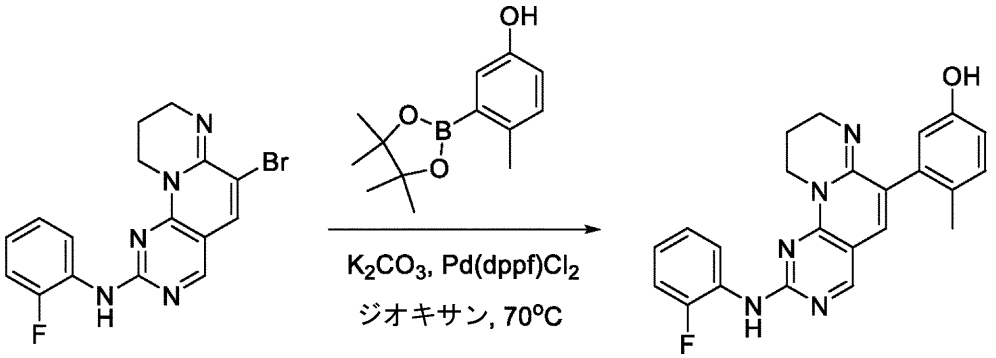
工程1

1-(4-ヨードフェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オンの合成

3-メチルピラジン-2(1H)-オン(500mg、4.54mmol)のジオキサン(15mL)溶液にCuI(130mg、0.68mmol)、K_3PO_4(962mg、4.54mmol)、N^1,N^2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(120mg、1.36mmol)、および1,4-ジヨードベンゼン(643mg、2.27mmol)を加え、室温でN_2により3回掃流および脱気し、混合物を110℃で18時間攪拌した。溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 3:1)で精製して1-(4-ヨードフェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン(280mg、収率47%)を得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 313.0

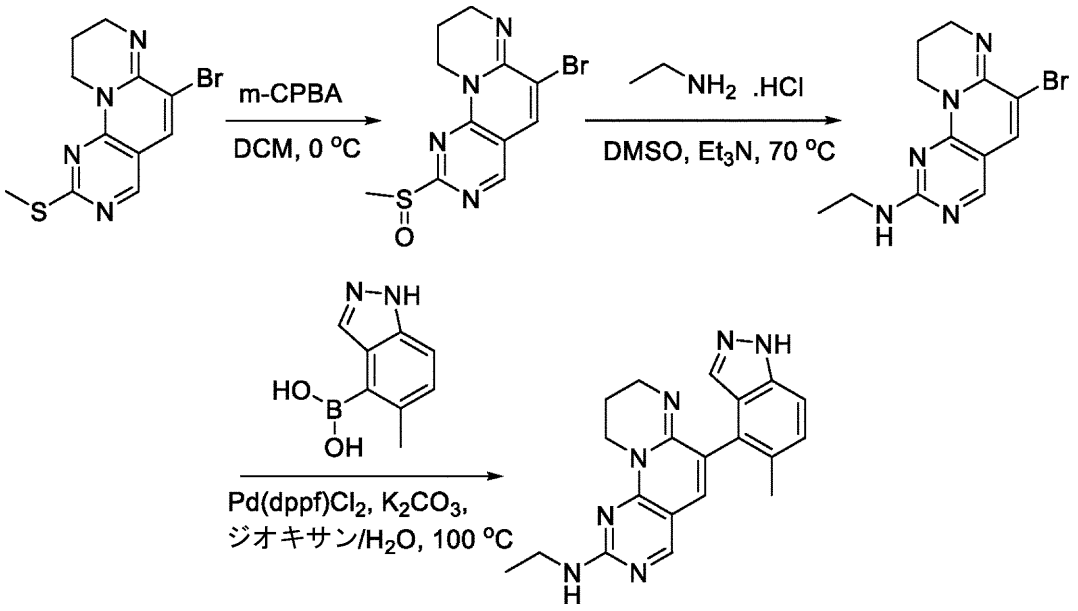
【０３７９】
工程2
3-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピラジン-2(1H)-オンの合成
1-(4-ヨードフェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン(280mg、1.05mmol)のジオキサン(15mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(150mg、0.205mmol)、KOAc(300mg、3.1mmol)、および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(536mg、2.1mmol)を加え、室温でN_2により3回掃流および脱気し、混合物を105℃で18時間攪拌した。溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 3:1)で精製して3-メチル-1-(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)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン(250mg、収率76%)を得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 313.3
【０３８０】
工程3
6-ブロモ-2-(メチルスルホニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成
6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(700mg、2.2mmol)およびオキソン(3.47g、5.65mmol)のCH_3CN(10mL)および水(10mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-ブロモ-2-(メチルスルホニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(粗生成物、1.1g)を得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 343.0
【０３８１】
工程4
6-ブロモ-N-メチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-2-(メチルスルホニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(1.1g、3.2mmol)のTHF(10mL)中混合物に$MeNH_2$ THF溶液(5mL、2M)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20:1)で精製して6-ブロモ-N-メチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(220mg、収率23%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 294.0
【０３８２】
工程5
3-メチル-1-(4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)ピラジン-2(1H)-オンの合成
6-ブロモ-N-メチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(40mg、0.136mmol)のジオキサン/H_2O(5mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(10mg、0.013mmol)、Na_2CO_3(30mg、0.272mmol)、および3-メチル-1-(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)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン(51mg、0.168mmol)を加え、室温でN_2により3回掃流および脱気し、混合物を90℃で18時間攪拌した。混合物を水(50mL)で希釈した後、EtOAc(50mLx3)で抽出した。反応混合物を減圧濃縮して溶媒を除去した後、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して3-メチル-1-(4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン(10mg、収率18%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 4H), 7.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.69-4.66 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.28 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 400.1.

【０３８３】
実施例６５
3-(2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェノール(化合物６５)の調製



【０３８４】
工程１
3-(2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェノールの合成
6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(30mg、0.08mmol)、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)フェノール(28mg、0.12mmol)、Pd(dppf)Cl_2(5mg)、およびK_2CO_3(33mg、0.24mmol)のジオキサン(2mL)溶液を70℃で2時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で2回直接精製して3-(2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェノール(7.0mg、収率22%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 2H). LCMS (M+H^+) m/z: 402.0.

【０３８５】
実施例６６
N-エチル-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物６６)の調製



【０３８６】

工程１

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(100mg、0.3mmol)のDCM(4mL)溶液にm-CPBA(163mg、0.9mmol)を加えた。混合物を0℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮してDCMを除去し、6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(粗生成物、242mg)を得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 327.0。

【０３８７】

工程２

6-ブロモ-N-エチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(242mg、粗生成物)、エタンアミン塩酸塩(58mg、0.9mmol)、Et_3N(165mg、1.5mmol)のDMSO(4mL)中混合物を70℃で3時間攪拌した。反応混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で精製して6-ブロモ-N-エチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(38mg、収率41%)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 308.0。

【０３８８】

工程３

N-エチル-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

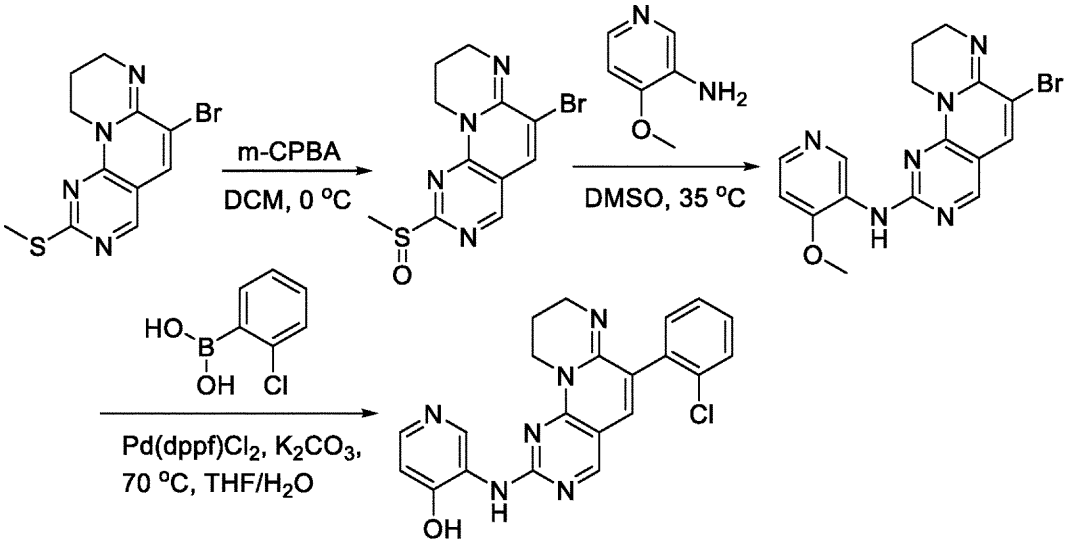
6-ブロモ-N-エチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(28mg、0.09mmol)、5-メチル-1H-インダゾール-4-イルボロン酸(19mg、0.12mmol)、K_2CO_3(37mg、0.27mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(7mg、10mol%)をN_2下で1,4-ジオキサン(2mL)およびH_2O(0.5mL)に懸濁させた。反応混合物を3～5時間還流させた。反応混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で精製してN-エチル-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(4.9mg、収率15%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 360.1.

【０３８９】

実施例６７

3-((6-(2-クロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-オール(化合物６７)の調製



【０３９０】

工程１

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(150mg、0.5mmol)のDCM(4mL)溶液にm-CPBA(130mg、0.75mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮してDCMを除去し、6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(粗生成物、290mg)を得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS ($M+H^+$) m/z: 327.0。

【０３９１】

工程２

6-ブロモ-N-(4-メトキシピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(290mg、粗生成物、0.5mmol)、4-メトキシピリジン-3-アミン(186mg、1.5mmol)のDMSO(4mL)中混合物を35℃で0.5時間撹拌した。反応混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で精製して6-ブロモ-N-(4-メトキシピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(42mg、2工程の収率22%)を得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 387.0。

【０３９２】

工程３

3-((6-(2-クロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-オールの合成

6-ブロモ-N-(4-メトキシピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(24mg、0.06mmol)、(2-クロロフェニル)ボロン酸(12mg

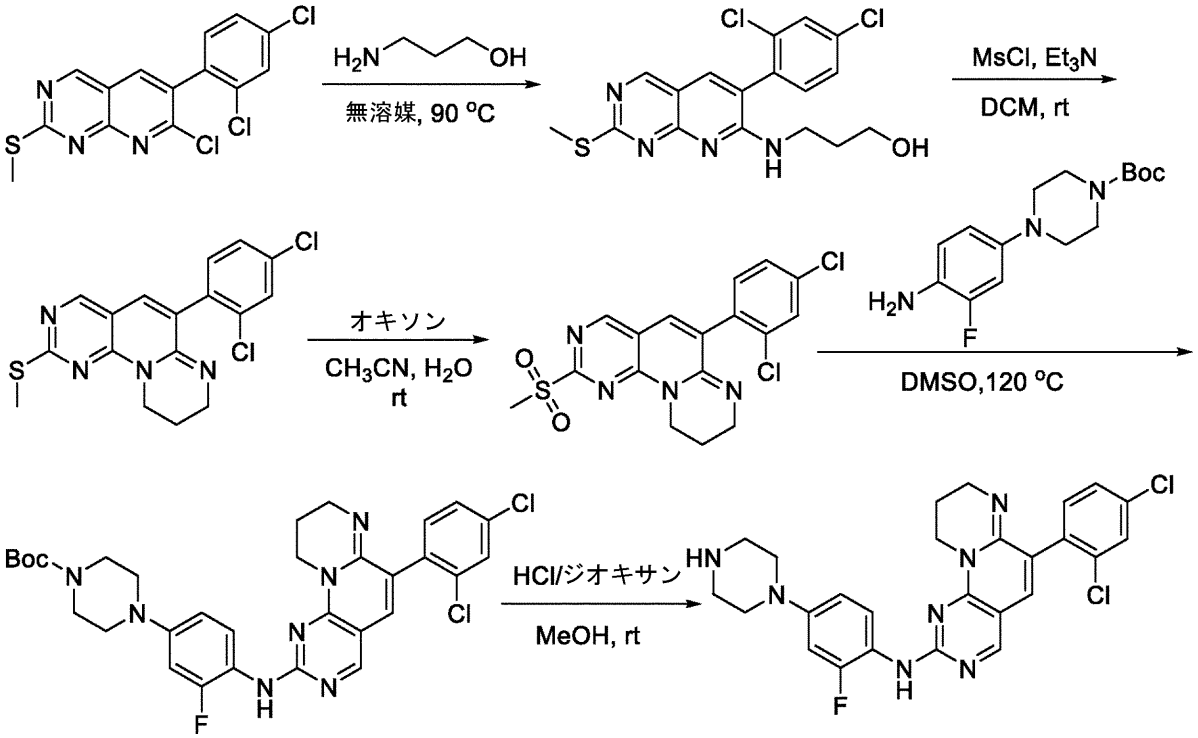
、0.08mmol)、K_2CO_3(25mg、0.18mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(5mg、10mol%)をN_2保護下でTHF(2mL)およびH_2O(0.5mL)に懸濁させた。反応混合物を3～5時間還流させた。反応混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で精製して3-((6-(2-クロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-オール(8.5mg、収率34%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.95 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 4H), 6.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 405.

【0393】

実施例68

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物68)の調製



【0394】

工程1

3-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)プロパン-1-オールの合成

7-クロロ-6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(5.5g、15.4mmol)および3-アミノプロパン-1-オール(20mL)の溶液をN_2下、90℃で2時間攪拌した。混合物を水(100mL)に加え、濾過して3-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)プロパン-1-オール(6.8g、粗生成物)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 395.1。

【0395】

工程2

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

3-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)プロパン-1-オール(6.7g、16.9mmol)およびEt_3N(5.1g、7.86mmol)のDCM(

70mL)溶液にMsCl(2.91g、25.3mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で16時間撹拌した。混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20:1)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(9.2g、粗生成物)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 377.1。

【0396】

工程3

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(2.0g、5.30mmol)のCH_3CN(10mL)およびH_2O(10mL)溶液にオキソン(3.2g、5.30mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% HCl)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(500mg、収率23%)を白色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 409.1。

【0397】

工程4

tert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(150mg、0.36mmol)のDMSO(3mL)溶液にtert-ブチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(86mg、0.29mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、120℃で2時間撹拌した。混合物を水に加え、EtOAc(10mL x3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、分取TLC(MeOH/DCM = 1:20)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(10mg、収率4%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 624.3。

【0398】

工程5

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(10mg、0.016mmol)のMeOH(1mL)溶液にHCl/ジオキサン(2mL、3M)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(4.5mg、収率54%、TFA塩)を黄色固体として得た。

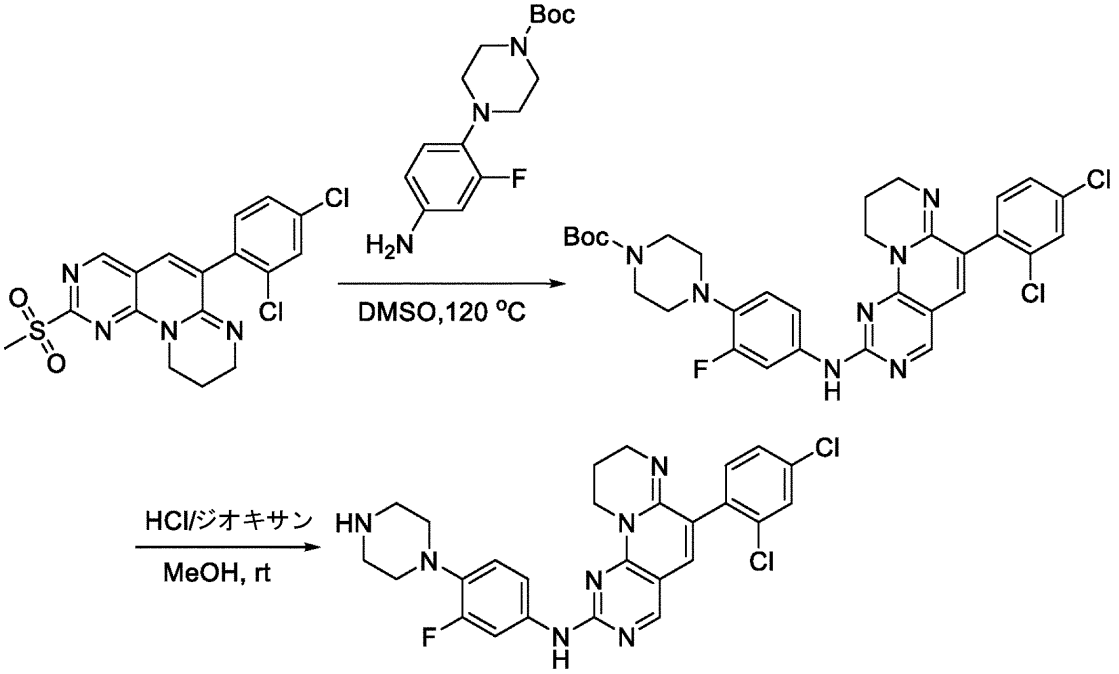
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.96 (br, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 6.99 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44-4.26 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 6H), 3.26-3.25 (m, 4H), 2.20-2.05 (m, 2H). LCMS (M+H^+) m/z: 524.2.

【0399】

実施例69

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9,10-ジ

ヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物69)の調製



【０４００】

工程1

tert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(170mg、0.42mmol)のDMSO(4mL)溶液にtert-ブチル 4-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(122mg、0.42mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、120℃で2時間攪拌した。混合物を水に加え、EtOAc(10mLx3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH = 20:1)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(10mg、収率4%)を黒色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 624.1。

【０４０１】

工程2

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

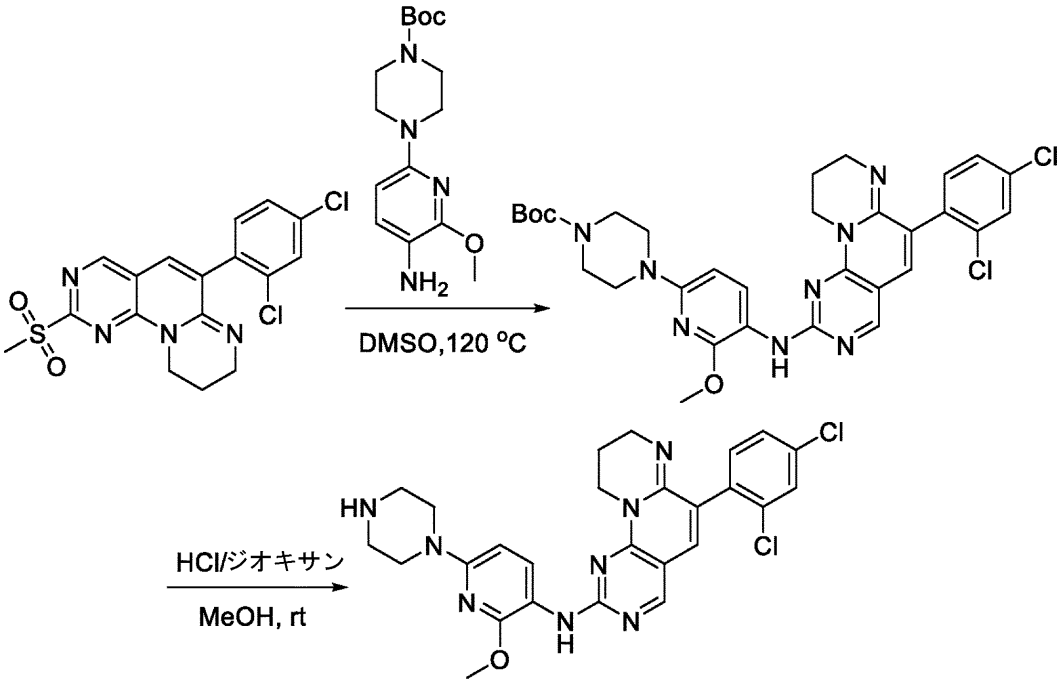
tert-ブチル 4-(4-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(10mg、0.016mmol)のMeOH(1mL)溶液にHCl/ジオキサン(3mL、3M)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。残渣を濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(8.1mg、収率67%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.17 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.62-4.46 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 8H), 2.29-2.10 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 524.2.

【０４０２】

実施例７０

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物７０)の調製



【０４０３】

工程１

tert-ブチル 4-(5-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(１７０mg、0.42mmol)のDMSO(4mL)溶液にtert-ブチル 4-(5-アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(１２８mg、0.42mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、１２０℃で2時間撹拌した。混合物を水に加え、EtOAc(１０mLx3)で抽出し、ブライン(５０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH = 20:1)で精製してtert-ブチル 4-(5-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(１００mg、粗生成物)を黒色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 637.3。

【０４０４】

工程２

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

tert-ブチル 4-(5-((6-(2,4-ジクロロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カル

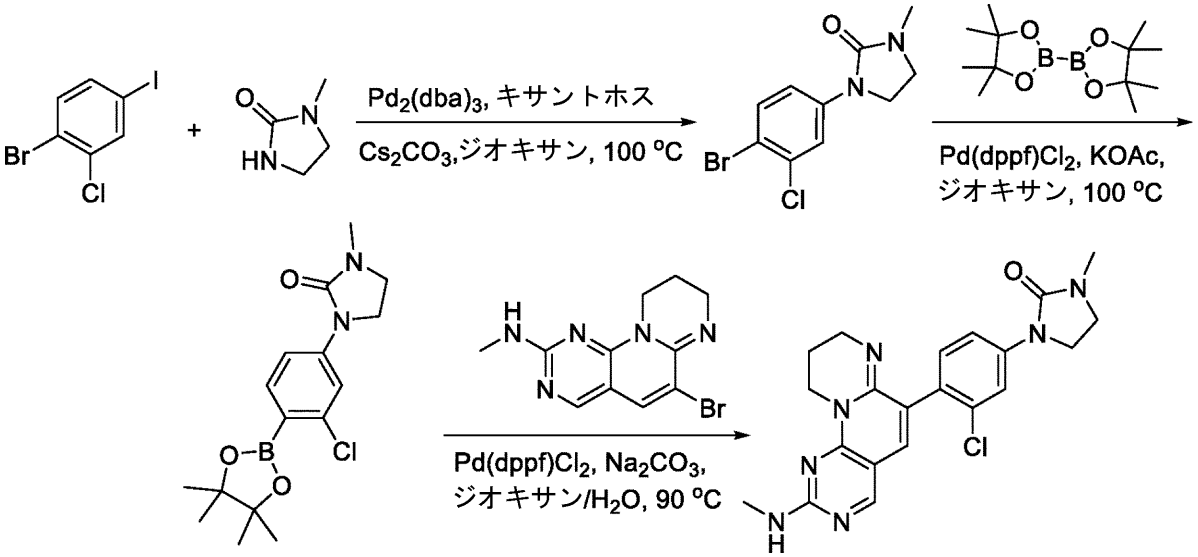
ボキシレート(100mg、粗生成物)のMeOH(2mL)溶液にHCl/ジオキサン(3mL、3M)を加えた。混合物をN_2下、室温で2時間撹拌した。残渣を濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(3.8mg、収率3%、TFA塩)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00-8.80 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (br, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79-3.70 (m, 4H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 4H), 2.14-2.09 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 537.2.

【0405】

実施例71

1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン(化合物71)の調製



【0406】

工程1

1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オンの合成

1-メチルイミダゾリジン-2-オン(1.0g、10.0mmol)のジオキサン(10mL)溶液に$Pd_2(dba)_3$(91.5mg、1mmol)、Cs_2CO_3(6.5g、20mmol)、キサントホス(1.156g、2mmol)および1-ブロモ-2-クロロ-4-ヨードベンゼン(6.34g、20mmol)を加え、室温でN_2により3回掃流および脱気し、混合物を100℃で4時間撹拌した。混合物を水(50mL)で希釈した後、EtOAc(50mLx3)で抽出した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 3:1)で精製して1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン(1.3g、収率86%)を得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 290.6。

【0407】

工程2

1-(3-クロロ-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)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オンの合成

1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン(1.0g、10.0mmol)のジオキサン(10mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(1.3g、4.49mmol)、KOAc(1.32g、13.4mmol)、および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)(3.4g、13.4mmol)を加え、室温でN_2により3回掃流および脱気し、混合物を100℃

で18時間攪拌した。混合物を水(50mL)で希釈した後、EtOAc(50mLx3)で抽出した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 3:1)で精製して1-(3-クロロ-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)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン(250mg、収率21%)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 337.5

【0408】

工程3

1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オンの合成

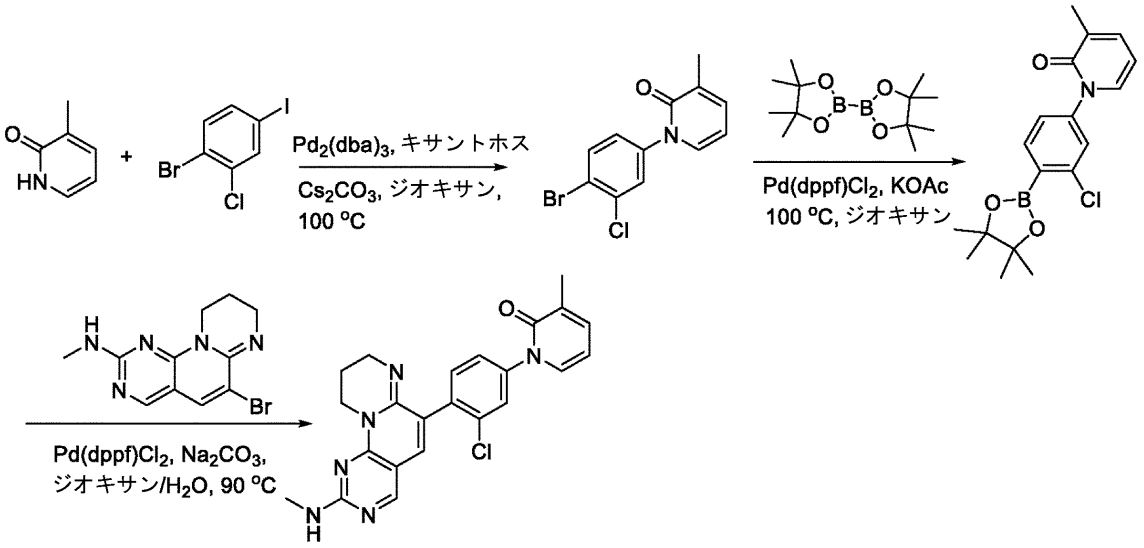
1-(3-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン(150mg、0.44mmol)のジオキサン/H_2O(5mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(32mg、0.044mmol)、Na_2CO_3(140mg、1.32mmol)、および6-ブロモ-N-メチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(131mg、0.44mmol)を加え、室温でN_2により3回掃流および脱気し、混合物を100℃で18時間攪拌した。混合物を水(50mL)で希釈した後、EtOAc(50mLx3)で抽出した。反応混合物を減圧濃縮して溶媒を除去した後、分取HPLC(0.1% HCl)で精製して1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン(15.2mg、収率10%、HCl塩)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.82 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70-4.57 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.38-3.20 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 424.1.

【0409】

実施例72

1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物72)の調製



【0410】

工程1

1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

3-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.1g、10mmol)のジオキサン(10mL)溶液に$Pd_2(dba)_3$(460mg、0.5mmol)、Cs_2CO_3(3.25g、10mmol)、キサントホス(578mg、1mmol)および1-ブロモ-2-クロロ-4-ヨードベンゼン(1.59g、5mmol)を加え、室温でN_2により3回掃流および脱気し、混合物を100℃で4時間攪拌した。混合物を水(50mL)で

希釈した後、EtOAc(50mLx3)で抽出した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 3:1)で精製して1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オン(613mg、収率41%)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 297.9。

【0411】

工程2

1-(3-クロロ-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)フェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オン(613mg、2.05mmol)のジオキサン(10mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(150mg、0.205mmol)、KOAc(401mg、4.1mmol)、および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)(1.56g、6.15mmol)を加え、室温でN_2により3回掃流および脱気し、混合物を100℃で18時間攪拌した。混合物を水(50mL)で希釈した後、EtOAc(50mLx3)で抽出した。残渣を分取HPLCで精製して1-(3-クロロ-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)フェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オン(320mg、収率21%)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 345.7。

【0412】

工程3

1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

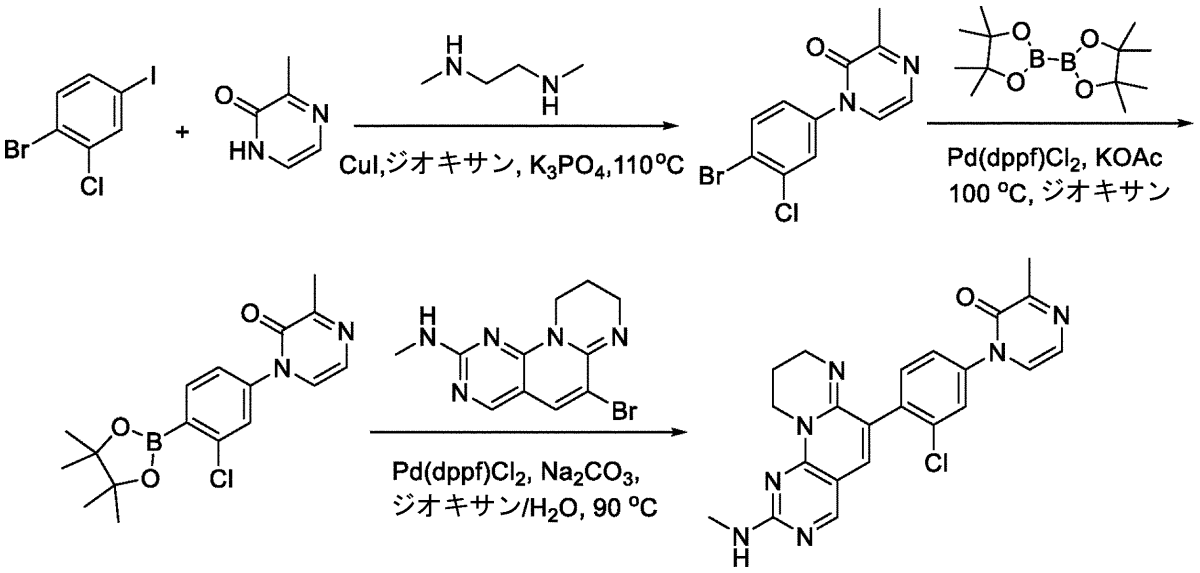
1-(3-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オン(100mg、0.34mmol)のジオキサン/H_2O(5mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(25mg、0.034mmol)、Cs_2CO_3(331mg、1.02mmol)、および6-ブロモ-N-メチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(140mg、0.40mmol)を加え、室温でN_2により3回掃流および脱気し、混合物を100℃で18時間攪拌した。混合物を水(50mL)で希釈した後、EtOAc(50mLx3)で抽出した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去した後、分取HPLC(0.1% TFA、H_2O中CH_3CN)で精製して1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オン(4.2mg、収率3%、TFA塩)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.78-4.61 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.18 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 433.1.

【0413】

実施例73

1-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン(化合物73)の調製



【０４１４】

工程１

１-(４-ブロモ-３-クロロフェニル)-３-メチルピラジン-２(１Ｈ)-オンの合成

３-メチルピラジン-２(１Ｈ)-オン(５００ｍｇ、４.５４ｍｍｏｌ)のジオキサン(１５ｍＬ)溶液にＣｕＩ(１３０ｍｇ、０.６８ｍｍｏｌ)、K_3PO_4(９６２ｍｇ、４.５４ｍｍｏｌ)、N^1,N^2-ジメチルエタン-１,２-ジアミン(１２０ｍｇ、１.３６ｍｍｏｌ)、および１-ブロモ-２-クロロ-４-ヨードベンゼン(７１７ｍｇ、２.２７ｍｍｏｌ)を加え、室温でN_2により３回掃流および脱気し、混合物を１１０℃で１８時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ/ＥｔＯＡｃ = １:１)で精製して１-(４-ブロモ-３-クロロフェニル)-３-メチルピラジン-２(１Ｈ)-オン(２２０ｍｇ、収率３２％)を得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ２９９.０

【０４１５】

工程２

１-(３-クロロ-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)フェニル)-３-メチルピラジン-２(１Ｈ)-オンの合成

１-(４-ブロモ-３-クロロフェニル)-３-メチルピラジン-２(１Ｈ)-オン(２２０ｍｇ、０.７３ｍｍｏｌ)のジオキサン(１０ｍＬ)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(１５０ｍｇ、０.２０５ｍｍｏｌ)、ＫＯＡｃ(３０１ｍｇ、３.１ｍｍｏｌ)、および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)(３６０ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)を加え、室温でN_2により３回掃流および脱気し、混合物を１００℃で１８時間攪拌した。混合物を水(５０ｍＬ)で希釈した後、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬｘ３)で抽出した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して１-(３-クロロ-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)フェニル)-３-メチルピラジン-２(１Ｈ)-オン(２５０ｍｇ、収率９９％)を得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ３４７.１

【０４１６】

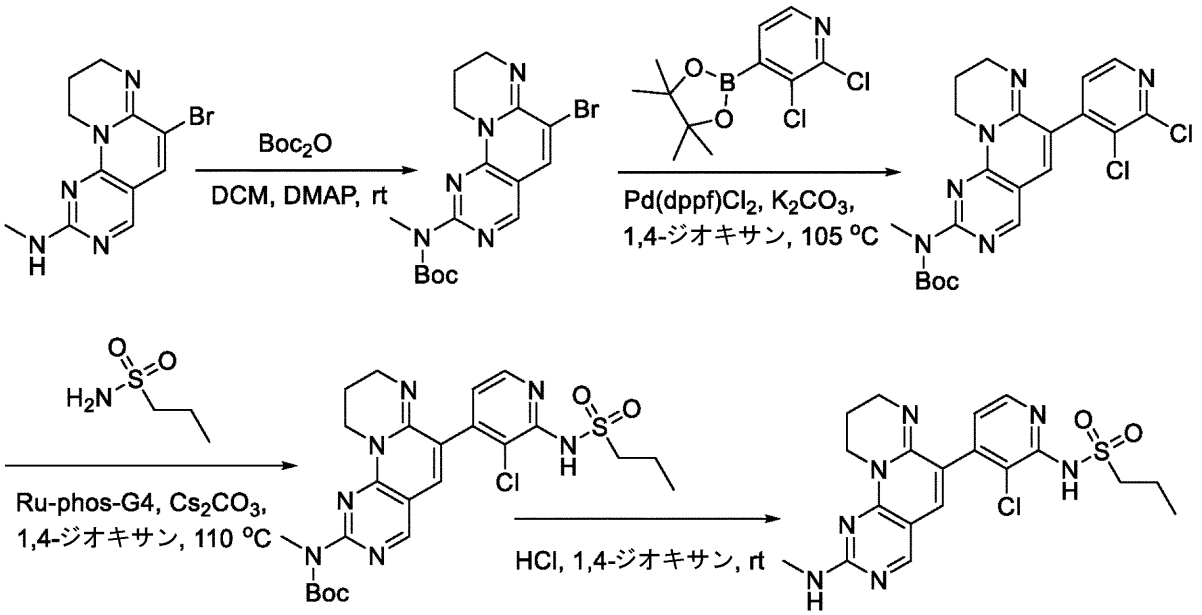
工程３

１-(３-クロロ-４-(２-(メチルアミノ)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-６-イル)フェニル)-３-メチルピラジン-２(１Ｈ)-オンの合成

１-(３-クロロ-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)フェニル)-３-メチルピラジン-２(１Ｈ)-オン(７１ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)のジオキサン/H_2O(５ｍＬ/１ｍＬ)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(１２.４ｍｇ、０.０１７ｍｍｏｌ)、Na_2CO_3(３６ｍｇ、０.３４ｍｍｏｌ)、および６-ブロモ-Ｎ-メチル-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(５０ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ)を加え、室温でN_2により３回掃流および脱気し、混合物を１００℃で１８時間攪拌した。混合物を水(５０ｍＬ)で希釈した後、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬｘ３)で抽出した。反応混合物を減圧濃縮して溶媒を除去した後、分取ＨＰＬＣ(０.１％ ＴＦＡ、H_2O中CH_3CN)で精製して１-(３-クロロ-４-(２-(メチルアミノ)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ'

]ジピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチルピラジン-2(1H)-オン(2.4mg、収率3%、TFA塩)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.88-8.78 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.76-4.61 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.30-2.27 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z : 434.1.

【0417】
実施例74
N-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド(化合物74)の調製



【0418】
工程1
tert-ブチル (6-ブロモ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメートの合成
6-ブロモ-N-メチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(60mg、0.2mmol)、Boc_2O(86mg、0.4mmol)、DMAP(122mg、1.0mmol)のDCM(5mL)溶液を25℃で18時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15:1)で精製してtert-ブチル (6-ブロモ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(68mg、収率86%)を橙色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 394.0。
【0419】
工程2
tert-ブチル (6-(2,3-ジクロロピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメートの合成
tert-ブチル (6-ブロモ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(68mg、0.17mmol)、2,3-ジクロロ-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)ピリジン(56mg、0.20mmol)、K_2CO_3(70mg、0.51mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(12mg、20mol%)をN_2保護下で1,4-ジオキサン(1mL)および水(0.1mL)に懸濁させた。反応混合物を105℃で3～5時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、シリカに乾式添加し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15:1)で精製してtert-ブチル (6-(2,3-ジクロロピリ

ジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(46mg、収率58%)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 461.0。

【0420】

工程3

tert-ブチル (6-(3-クロロ-2-(プロピルスルホンアミド)ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル (6-(2,3-ジクロロピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(46mg、0.1mmol)、プロパン-1-スルホンアミド(18mg、0.15mmol)、Cs_2CO_3(97mg、0.3mmol)、およびRu-phos-G4(18mg、0.02mmol)をN_2保護下で1,4-ジオキサン(2mL)に懸濁させた。反応混合物を18時間還流させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製してtert-ブチル (6-(3-クロロ-2-(プロピルスルホンアミド)ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(24mg、収率44%)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 548.0。

【0421】

工程4

N-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミドの合成

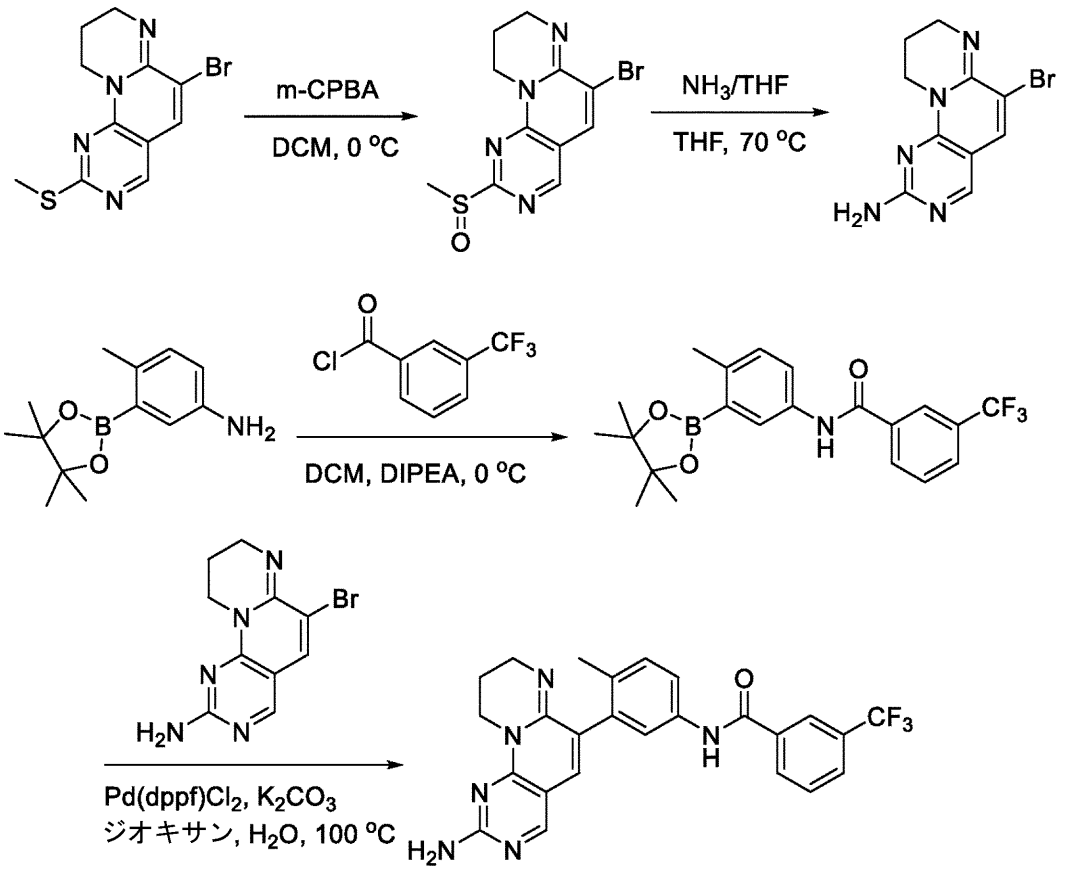
tert-ブチル (6-(3-クロロ-2-(プロピルスルホンアミド)ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(24mg、0.044mmol)の1,4-ジオキサン(1.0mL)溶液に4N HCl 1,4-ジオキサン飽和溶液(2mL)を加えた。添加後、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド(9.2mg、収率46%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.66-8.60 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 8.00-7.70 (m, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 4.40-4.21 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.00-0.92 (m, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 448.0.

【0422】

実施例75

N-(3-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物75)の調製



【０４２３】

工程１

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(500mg、1.6mmol)のDCM(5mL)溶液にm-CPBA(550mg、3.2mmol)を加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮して6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(501mg)を黄色固体として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 326.9。

【０４２４】

工程２

6-ブロモ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(501mg、1.5mmol)のNH_3/THF(10mL)中混合物を70℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮して粗材料を得て、これを分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で精製して6-ブロモ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(130mg、収率31%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 280.0。

【０４２５】

工程３

N-(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)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

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(140mg、0.5mmol)のDCM(10mL)溶液に3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(117mg、0.5mmol)およびDIPEA(194mg、1.5mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した。混合物を濃縮して粗材料を得た。粗材料をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 20/1、v/v)で精製してN-(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)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(124mg、収率61%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 406.0。

【0426】

工程4

N-(3-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

6-ブロモ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(30mg、0.11mmol)のジオキサン(5mL)溶液にN-(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)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(55mg、0.13mmol)、Pd(dppf)Cl_2(5mg、0.006mmol)、K_2CO_3(46mg、0.33mmol)、およびH_2O(0.5mL)を加えた。混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して粗材料を得た。粗材料を分取HPLC(0.1%ギ酸、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(3-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(15.5mg、収率30%、ギ酸塩)を白色固体として得た。

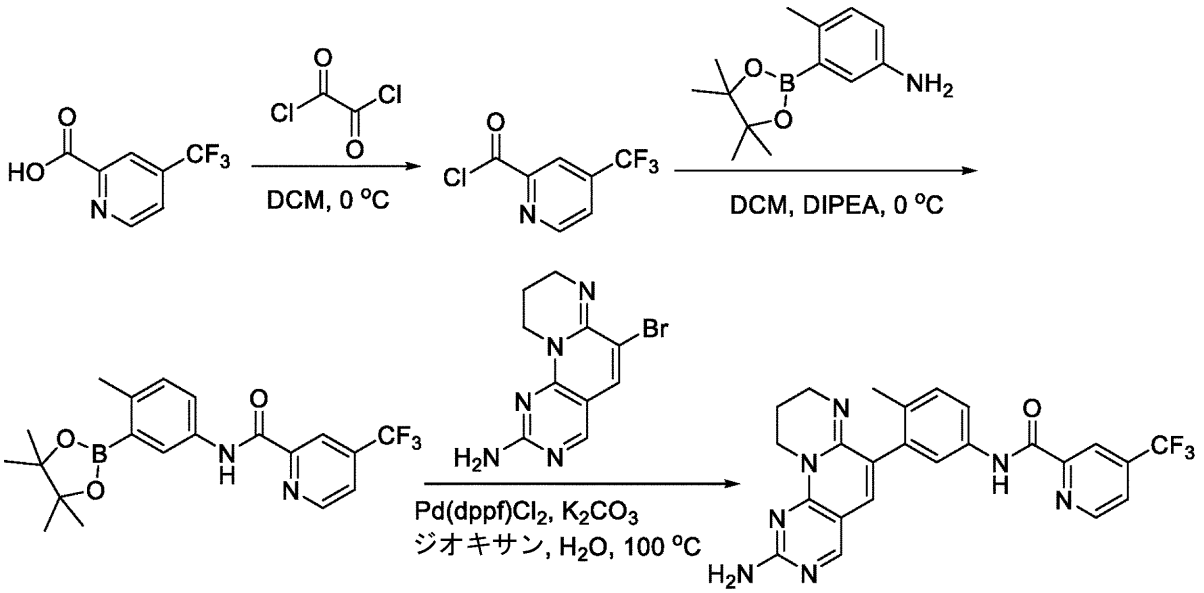
^{1}HNMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.42-3.81 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 479.0.

【0427】

実施例76

N-(3-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物76)の調製



【0428】

工程1

4-(トリフルオロメチル)ピコリノイルクロリドの合成

4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(191mg、1mmol)のDCM(5mL)溶液に二塩化オキサリル(254mg、2mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮して4-(トリフルオロメチル)ピコリノイルクロリド(200mg、粗生成物)を黄色油状物とし

て得た。

【０４２９】

工程2

N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

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(224mg、0.96mmol)のDCM(10mL)溶液に4-(トリフルオロメチル)ピコリノイルクロリド(200mg、0.96mmol)およびDIPEA(370mg、2.87mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮して粗材料を得た。粗材料をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 20/1、v/v)で精製してN-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(160mg、収率41%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 407.0。

【０４３０】

工程3

N-(3-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

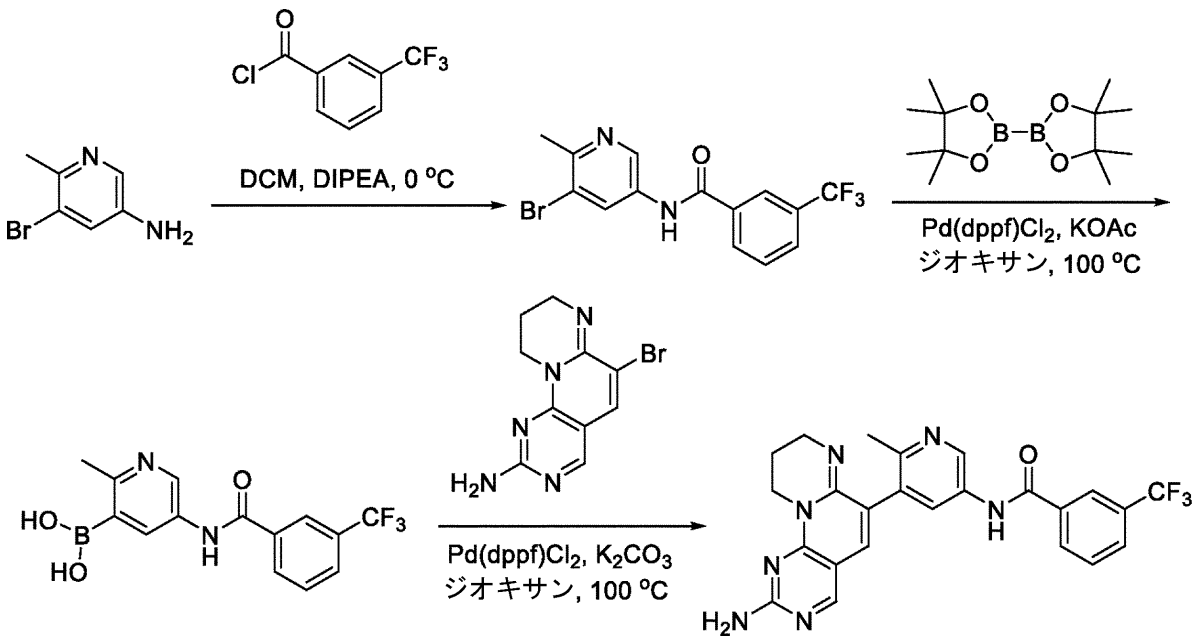
6-ブロモ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(30mg、0.11mmol)のジオキサン(5mL)溶液にN-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(53mg、0.13mmol)、Pd(dppf)Cl$_2$(5mg、0.006mmol)、K$_2$CO$_3$(46mg、0.33mmol)、およびH$_2$O(0.5mL)を加えた。混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して粗材料を得て、これを分取HPLC(0.1%ギ酸、H$_2$O中CH$_3$CN)で精製してN-(3-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(11.7mg、収率22%、ギ酸塩)を白色固体として得た。

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.76 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.93-1.91 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 480.0.

【０４３１】

実施例77

N-(5-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物77)の調製



【０４３２】

工程１

Ｎ-(５-ブロモ-６-メチルピリジン-３-イル)-３-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

５-ブロモ-６-メチルピリジン-３-アミン(３００ｍｇ、１.６ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液に３-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(３３４ｍｇ、１.６ｍｍｏｌ)およびＤＩＰＥＡ(３３０ｍｇ、２.５６ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して粗材料を得た。粗材料をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ/ＥｔＯＡｃ = ３:１、ｖ/ｖ)で精製してＮ-(５-ブロモ-６-メチルピリジン-３-イル)-３-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(３３１ｍｇ、収率５８％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ３５８.９。

【０４３３】

工程２

(２-メチル-５-(３-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピリジン-３-イル)ボロン酸の合成

Ｎ-(５-ブロモ-６-メチルピリジン-３-イル)-３-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(１００ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ)のジオキサン(５ｍＬ)溶液に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)(８６ｍｇ、０.３４ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(１０ｍｇ、０.０１４ｍｍｏｌ)、およびＫＯＡｃ(８３ｍｇ、０.８４ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物(２-メチル-５-(３-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピリジン-３-イル)ボロン酸を得て、これを次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ３２５.０。

【０４３４】

工程３

Ｎ-(５-(２-アミノ-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-６-イル)-６-メチルピリジン-３-イル)-３-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

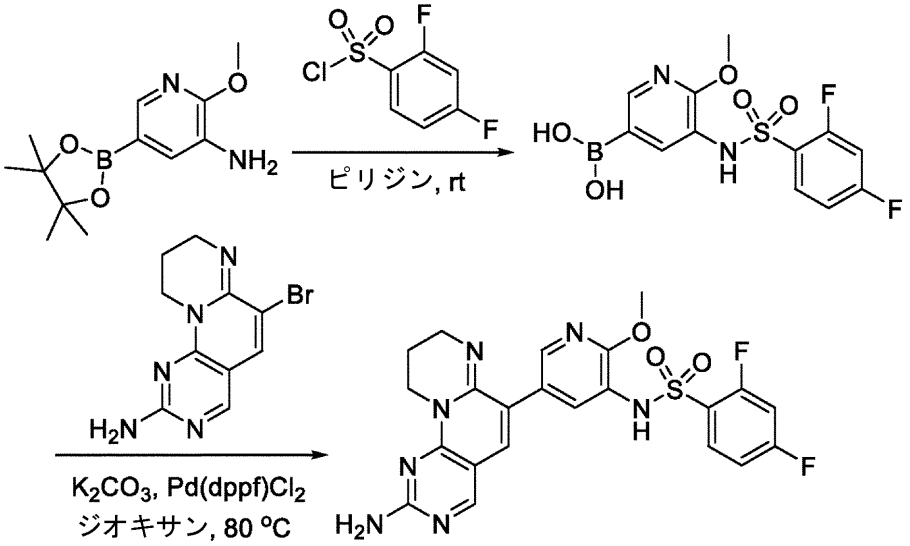
(２-メチル-５-(３-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピリジン-３-イル)ボロン酸(３０ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)のジオキサン(５ｍＬ)溶液に６-ブロモ-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(４２ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(５ｍｇ、０.００６ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(４６ｍｇ、０.３３ｍｍｏｌ)、およびH_2O(０.５ｍＬ)を加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮して粗材料を得た。粗材料を分取ＨＰＬＣ(０.１％ ＴＦＡ、H_2O中CH_3CN)で精製してＮ-(５-(２-アミノ-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-６-イル)-６-メチルピリジン-３-イル)-３-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(５.６ｍｇ、収率１１％、ＴＦＡ塩)を黄色固体として得た。

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.88-8.85 (m, 2H), 8.33-8.22 (m, 3H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 3H), 4.49-4.42 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 480.0.

【０４３５】

実施例７８

N-(5-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(化合物７８)の調製



【０４３６】

工程１

(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルホンアミド)-6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸の合成

2-メトキシ-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)ピリジン-3-アミン(１００mg、０.４mmol)、2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(１０２mg、０.４８mmol)のピリジン(５mL)溶液を室温で１６時間撹拌した。混合物を分取HPLC(０.１％NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で精製して(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルホンアミド)-6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(６０mg、収率４４％)を黄色固体として得た。

【０４３７】

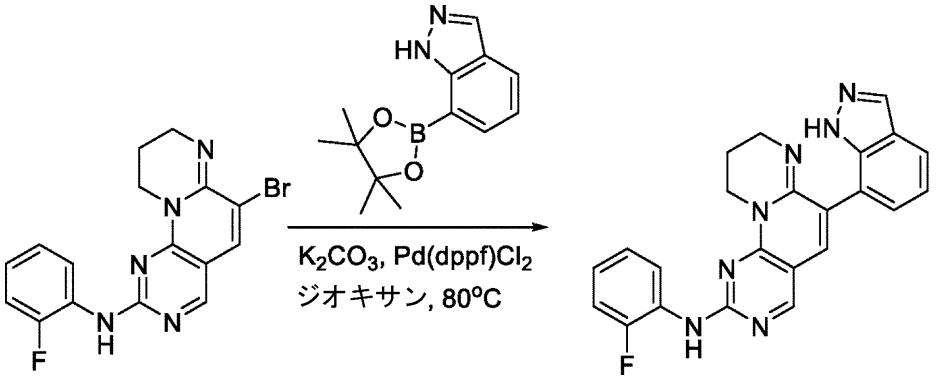
工程２

N-(5-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドの合成

6-ブロモ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(３０mg、０.１１mmol)、(5-((2,4-ジフルオロフェニル)スルホンアミド)-6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(４８mg、０.１４mmol)、Pd(dppf)Cl_2(５mg)、およびK_2CO_3(４４mg、０.３２mmol)のジオキサン(２０mL)溶液を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を分取HPLC(０.１％ギ酸、H_2O中CH_3CN)で精製してN-(5-(2-アミノ-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(９.５mg、収率１８％、ギ酸塩)を黄色固体として得た。

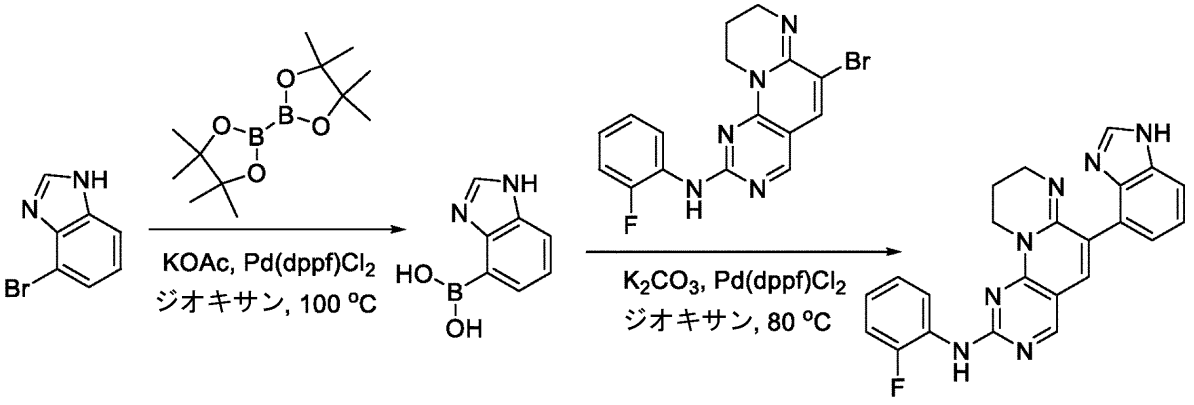
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.06 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35-4.33 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H).LCMS (M+H$^+$) m/z: 500.1.

【０４３８】
実施例７９
N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インダゾール-7-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物７９)の調製



【０４３９】
工程１
N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インダゾール-7-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(40mg、0.11mmol)、7-(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-インダゾール(40mg、0.16mmol)、Pd(dppf)Cl_2(5mg)、およびK_2CO_3(44mg、0.34mmol)のジオキサン(20mL)溶液を80℃で16時間攪拌した。混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3)で2回精製して生成物を得たが、純度が十分ではなかった。分取TLC(DCM/MeOH = 2:1)でさらに精製してN-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-インダゾール-7-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(6.1mg、収率14%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.67 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.10 (m, 6H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.37-3.36 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 412.1.

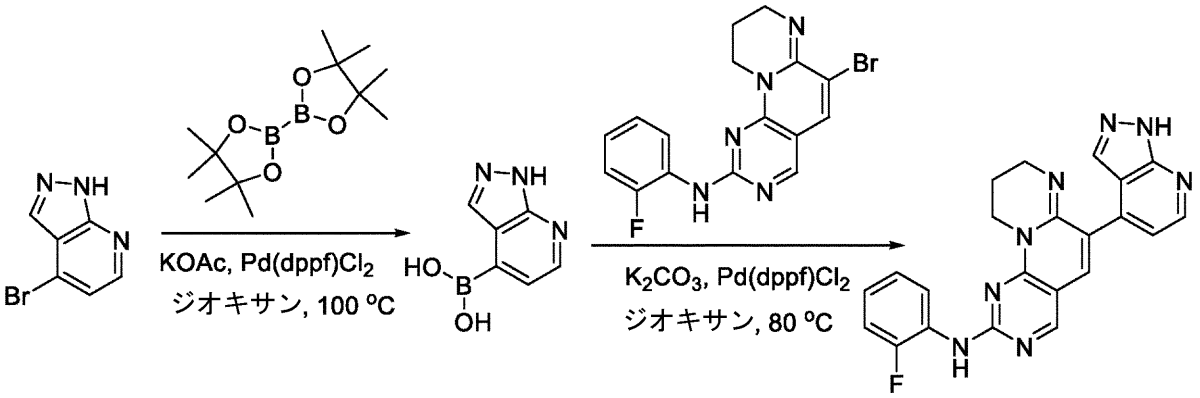
【０４４０】
実施例８０
6-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(化合物８０)の調製



【０４４１】
工程１
(１Ｈ-ベンゾ[ｄ]イミダゾール-４-イル)ボロン酸の合成
４-ブロモ-１Ｈ-ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２００ｍｇ、１.０２ｍｍｏｌ)、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)(５１６ｍｇ、２.０３ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(２０ｍｇ)、およびＫＯＡｃ(２００ｍｇ、２.０３ｍｍｏｌ)のジオキサン(１０ｍＬ)溶液を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ(０.１％ NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で精製して(１Ｈ-ベンゾ[ｄ]イミダゾール-４-イル)ボロン酸(３０ｍｇ、収率１８％)を白色固体として得た。

【０４４２】
工程２
６-(１Ｈ-ベンゾ[ｄ]イミダゾール-４-イル)-Ｎ-(２-フルオロフェニル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミンの合成
６-ブロモ-Ｎ-(２-フルオロフェニル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(３０ｍｇ、０.０８ｍｍｏｌ)、(１Ｈ-ベンゾ[ｄ]イミダゾール-４-イル)ボロン酸(２０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(５ｍｇ)、およびK_2CO_3(３３ｍｇ、０.２４ｍｍｏｌ)のジオキサン(２ｍＬ)溶液を８０℃で５時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ(０.１％ NH_4HCO_3)および分取ＴＬＣ(ＤＣＭ/ＭｅＯＨ = ３:１)で精製して６-(１Ｈ-ベンゾ[ｄ]イミダゾール-４-イル)-Ｎ-(２-フルオロフェニル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(１.８ｍｇ、収率５％)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.98 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.32-7.11 (m, 6H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H).
LCMS ($M+H^+$) m/z: 412.1.

【０４４３】
実施例８１
Ｎ-(２-フルオロフェニル)-６-(１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-４-イル)-９,１０-ジヒドロ-８Ｈ-ピリド[１,６-ａ:２,３-ｄ']ジピリミジン-２-アミン(化合物８１)の調製



【０４４４】
工程１
(１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-４-イル)ボロン酸の合成
４-ブロモ-１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン(２００ｍｇ、１.０１ｍｍｏｌ)、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)(１２８２ｍｇ、５.０５ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(１００ｍｇ)、およびＫＯＡｃ(５９５ｍｇ、６.０６ｍｍｏｌ)のジオキサン(１０ｍＬ)溶液を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ(０.１％ NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で精製

して(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ボロン酸(30mg、収率18%)を白色固体として得た。

【0445】

工程2

N-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

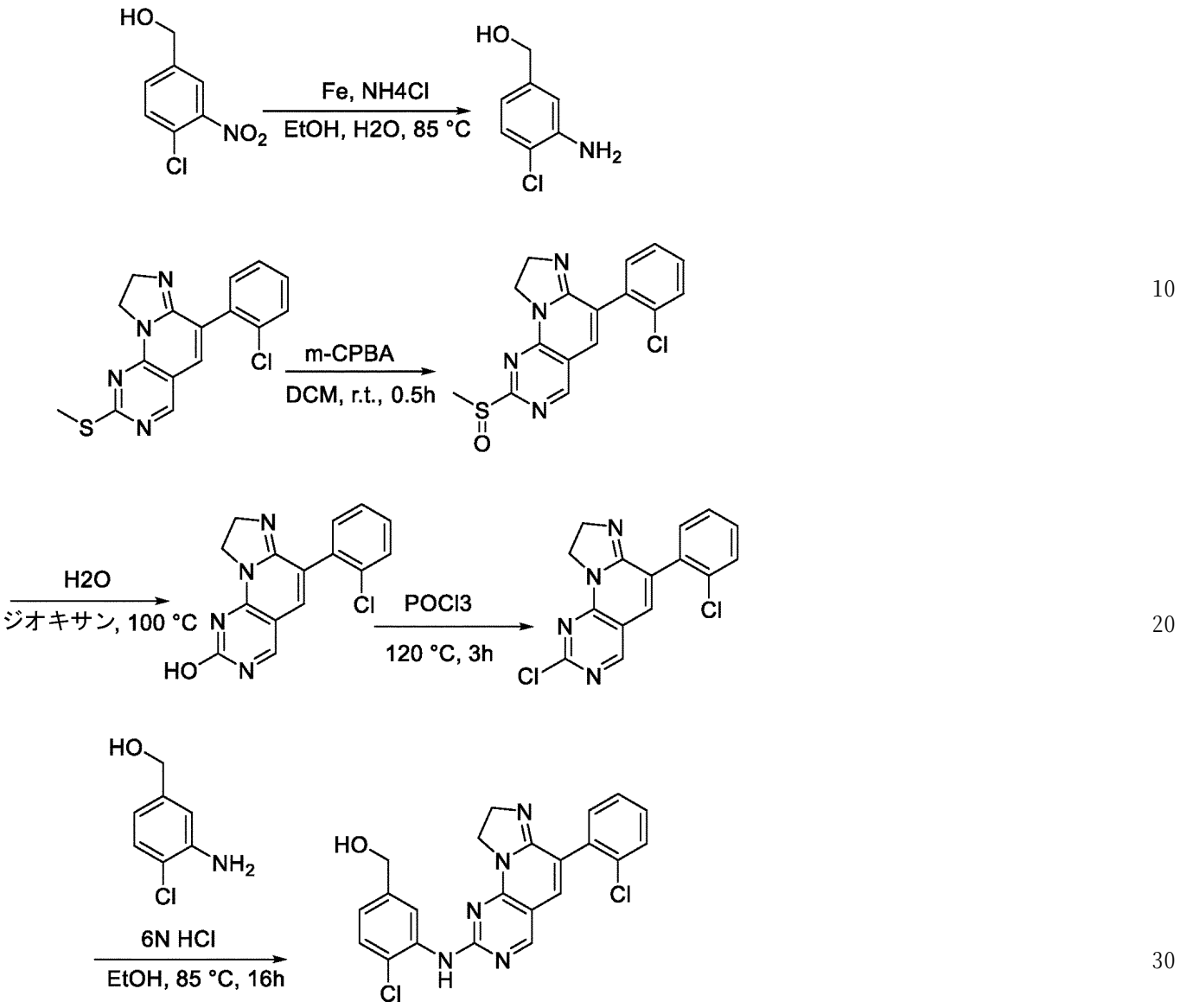
6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(30mg、0.08mmol)、(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ボロン酸(20mg、0.12mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(5mg)、およびK_2CO_3(33mg、0.24mmol)のジオキサン(2mL)溶液を80℃で5時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3、H_2O中CH_3CN)で精製して生成物を得たが、純度が十分ではなかった。分取TLC(DCM/MeOH = 3:1)でさらに精製してN-(2-フルオロフェニル)-6-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(0.8mg、収率3%)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.54 (br, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 4H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 413.1.

【0446】

実施例82

(4-クロロ-3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノール(化合物82)の調製



【０４４７】

工程１

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(300mg、0.91mmol、1.0当量)、m-CPBA(394mg、2.28mmol、2.5当量)のDCM(50mL)中混合物を25℃で0.2時間撹拌した。反応をLCMSでモニタリングした。混合物を減圧濃縮して粗生成物(600mg)を黄色固体として得た。粗生成物6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンを次の工程に使用した。LCMS（$M+H^+$）m/z: 345.0。

【０４４８】

工程２

6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-オールの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(600mg、1.74mmol、1.0当量)のジオキサン(10mL)およびH_2O(1mL)中混合物を100℃で1時間撹拌した。反応をLCMSでモニタリングした。混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィ

ー(DCM:MeOH = 10:1、v/v)で精製して6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-オール(120mg)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 298.9。

【0449】

工程3

2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-オール(120mg、0.4mmol、1.0当量)の$POCl_3$(15mL)中混合物を120℃で5時間撹拌した。反応をLCMSでモニタリングした。混合物を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をEA(50mL)とH_2O(30mL)との間で分配し、水相をEA(50mL)で2回抽出した。有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(120mg)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 317.1。

【0450】

工程4

(3-アミノ-4-クロロフェニル)メタノールの合成

(4-クロロ-3-ニトロフェニル)メタノール(1.0g、5.33mmol、1.0当量)、Fe粉末(1.2g、21.32mmol、4.0当量)、およびNH_4Cl(1.7g、31.99mmol、6.0当量)のEtOH(30mL)およびH_2O(10mL)中混合物を85℃で2時間撹拌した。反応をLCMSでモニタリングした。混合物を濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。H_2O(10mL)を加え、析出物を濾過して生成物(3-アミノ-4-クロロフェニル)メタノール(500mg)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 158.1。

【0451】

工程5

(4-クロロ-3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノールの合成

2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(50mg、0.09mmol、1.0当量)、(3-アミノ-4-クロロフェニル)メタノール(75mg、0.45mmol、3.0当量)およびHCl(6N、0.3mL)のEtOH(10mL)中混合物を85℃で2時間撹拌した。反応をLCMSでモニタリングした。混合物を分取HPLC(0.1% FA)で精製して(4-クロロ-3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノール(55.7mg)を黄色固体として得た。

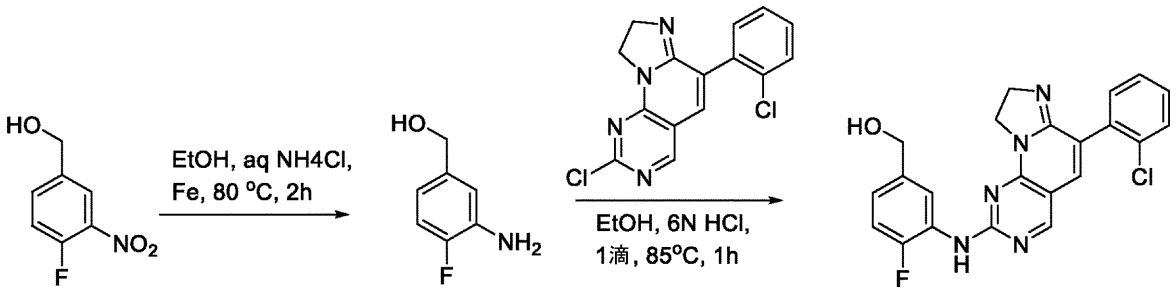
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 5H), 7.25 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.38-5.35 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 4H), 4.06-4.01 (m, 2H).

LCMS (M+H$^+$) m/z: 438.0.

【0452】

実施例83

(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)メタノール(化合物83)の調製



【０４５３】

工程１

(3-アミノ-4-フルオロフェニル)メタノールの合成

(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)メタノール(４００ｍｇ、２.３ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１０ｍＬ)溶液にＦｅ(２５８ｍｇ、４.６ｍｍｏｌ)およびNH_4Cl(水溶液、３６９ｍｇ、６.９ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、ＥＡ(２０ｍＬｘ３)で抽出した。有機層を濃縮して(3-アミノ-4-フルオロフェニル)メタノール(３１０ｍｇ、収率９５.５％)を濃緑色固体として得た。

【０４５４】

工程２

(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)メタノールの合成

(3-アミノ-4-フルオロフェニル)メタノール(１８ｍｇ、０.１２６ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(３ｍＬ)中混合物に2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(４０ｍｇ、０.１２６ｍｍｏｌ)およびＨＣｌ(６ｍｏｌ/Ｌ、１滴)を加えた。混合物を８５℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)メタノール(２７.１ｍｇ、収率５１％)を黄色固体として得た。

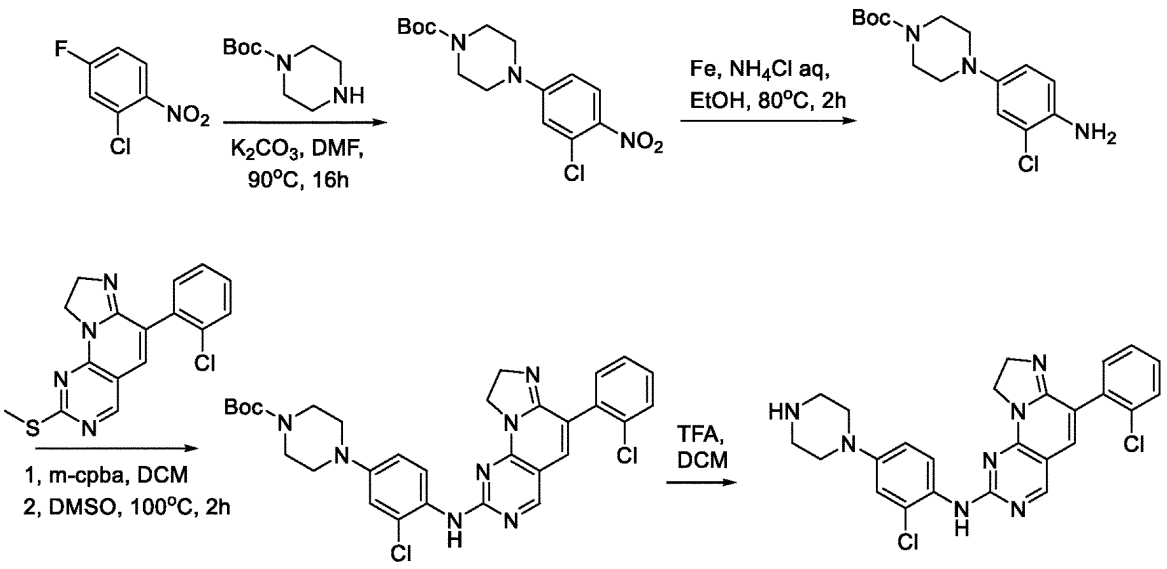
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):

δ 9.32 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 421.7.

【０４５５】

実施例８４

N-(2-クロロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物８４)の調製



【０４５６】

工程１

tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

2-クロロ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン(1.75g、10mmol)、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート(2.42mg、15mmol)、およびK_2CO_3(4.14g、30mmol)の混合物をDMF(20mL)中に加えた。反応液を100℃で16時間撹拌した。反応をLCMSで検出したところ、反応は完了していた。反応液をフラッシュ(PE:EA = 3:1)で精製してtert-ブチル 4-(3-クロロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.26g)を白色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 342.0。

【０４５７】

工程２

tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(680mg、2mmol)、Fe(330mg、6.0mmol)の混合物をNH_4Cl水溶液(3.0mL)およびEtOH(6mL)中に加えた。反応液を80℃で1時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応液を濾過し、EA(50mL)で2回抽出した。一緒にした有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して生成物tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(520mg)を灰色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 312.0。

【０４５８】

工程３

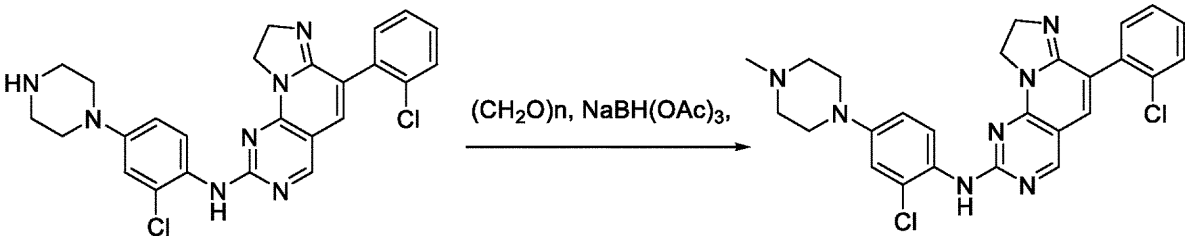
tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.3mmol)およびm-CPBA(130mg、0.75mmol)の混合物をDCM(3mL)中に加えた後、混合物を25℃で0.5時間撹拌した。反応液を濃縮し、反応混合物にtert-ブチル 4-(4-アミノ-3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(466mg、1.5mmol)のDMSO(0.5mL)溶液を加えた。反応液を100℃で2時間撹拌した。反応液を水で希釈し、EAで抽出した。一緒にした有機相を濃縮し、残渣をフラッシュ(DCM:MeOH = 10:1)で精製してtert-ブチル 4-(3-クロロ-4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(74mg)を灰色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 591.9。

【０４５９】

工程4
N-(2-クロロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(74mg、1.25mmol)のDCM(4.0mL)溶液にTFA(2.0mL)を加えた。反応液を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をHPLC(0.5% TFA)で精製してN-(2-クロロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(52mg)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.14 (s, 2H), 8.94-8.90 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (br, 2H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.25-3.24 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 492.0.

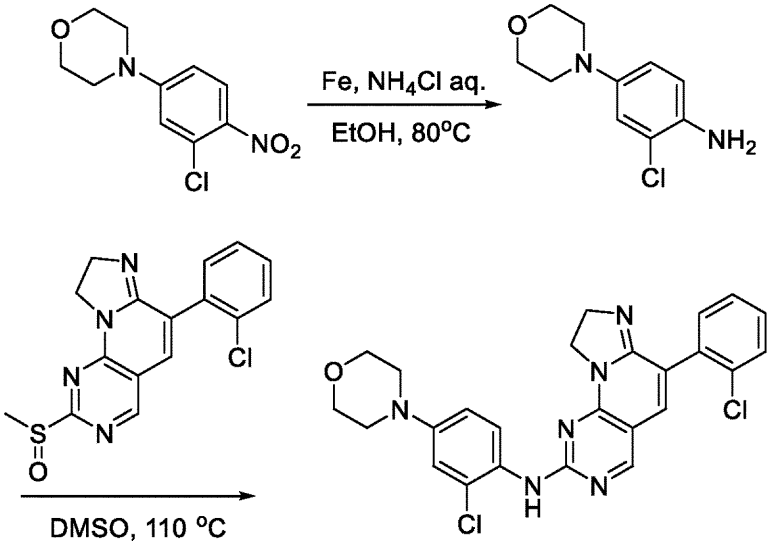
【0460】
実施例85
N-(2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物85)の調製



【0461】
工程1
N-(2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
N-(2-クロロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(25mg、0.05mmol)の混合物をTHF(4.0mL)中に加えた後、反応混合物に$(CH_2O)_n$(13mg)および$NaBH(OAc)_3$(32mg、0.015mmol)を加えた。反応液を25℃で5時間攪拌した。反応をLCMSで検出したところ、反応は完了していた。反応液を水(10mL)に注ぎ、$NaHCO_3$水溶液でpH=11に調整し、EA(15mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、HPLCで精製して生成物N-(2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(13.5mg)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.51-7.37 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.24 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 506.0.

【0462】
実施例86

N-(2-クロロ-4-モルホリノフェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物86)の調製



【0463】

工程1

2-クロロ-4-モルホリノアニリンの合成

4-(3-クロロ-4-ニトロフェニル)モルホリン(363mg、1.5mmol)のEtOH(5mL)溶液にFe粉末(168mg、3.0mmol)および飽和NH_4Cl水溶液(1mL)を加え、反応混合物を80℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮して黄色固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(DCM:MeOH = 10:1)で精製して2-クロロ-4-モルホリノアニリン(360mg、収率85%)を灰色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 213.1。

【0464】

工程2

N-(2-クロロ-4-モルホリノフェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、粗生成物)のDMSO(8滴)溶液に2-クロロ-4-モルホリノアニリン(360mg、1.7mmol)を加えた。混合物を110℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製してN-(2-クロロ-4-モルホリノフェニル)-6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(9.5mg)を黄色固体として得た。

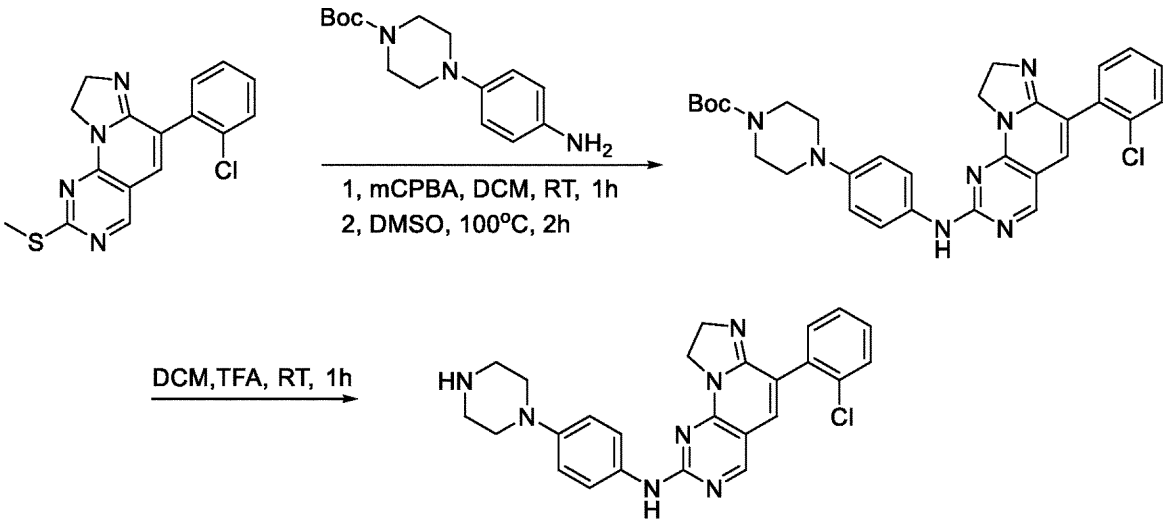
^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (br, 1H), 8.28 (br, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.27 (br, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 493.0.

【0465】

実施例87

6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物87)の調製



【０４６６】

工程１

tert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(１００mg、0.30mmol)のＤＣＭ(2mL)中混合物にm-CPBA(１５５mg、0.90mmol)を室温で加え、２０分間攪拌した。混合物を濃縮し、tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(４１６mg、1.5mmol)およびＤＭＳＯ(0.2mL)を加えた。反応混合物を１００℃で2時間攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 13:1)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(１２０mg、収率７１.７%)を濃緑色油状物として得た。ＬＣＭＳ(M+H$^+$) m/z: ５９１.８。

【０４６７】

工程２

6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(１２０mg、0.22mmol)のＤＣＭ(６mL)溶液にＴＦＡ(３mL)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣにより反応をモニタリングした。濃縮して粗材料を得て、ｐＨを７に調整した。粗材料を分取ＨＰＬＣで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(５５.４mg、収率５５.０%)を褐色固体として得た。

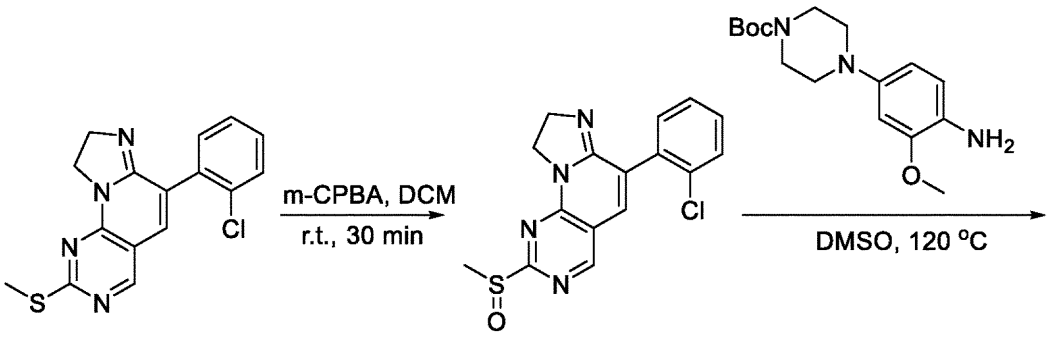
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

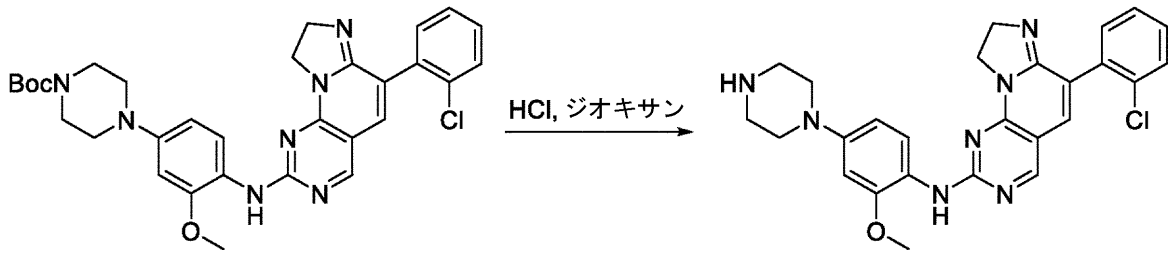
δ 10.67 (br, 1H), 10.10 (br, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.32- 3.32 (m, 4H), 3.26-3.25 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 458.0.

【０４６８】

実施例８８

6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物８８)の調製





【０４６９】

工程１

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(400mg、1.2mmol)のDCM(8mL)溶液にm-CPBA(416mg、2.4mmol)を加え、反応混合物を0℃で15分間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンを黄色固体(400mg、粗生成物)として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 344.9。

【０４７０】

工程２

tert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、粗生成物)のDMSO(8滴)溶液にtert-ブチル 4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(460mg、1.5mmol)を加えた。混合物を120℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(DCM:MeOH = 20:1)で精製してtert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(45mg)を黄色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 588.0。

【０４７１】

工程３

6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

tert-ブチル 4-(4-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリ

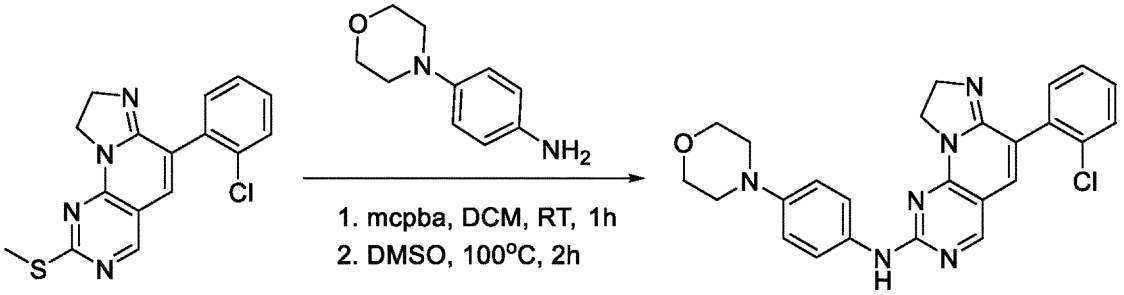
ド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(45mg、0.08mmol)のジオキサン(1mL)溶液にHCl(4Mジオキサン溶液)(1mL)を加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(25.1mg)を赤色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 3H), 7.84 (br, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (s, 4H), 3.07 (s, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 488.0.

【0472】

実施例89

6-(2-クロロフェニル)-N-(4-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物89)の調製



【0473】

工程1

6-(2-クロロフェニル)-N-(4-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

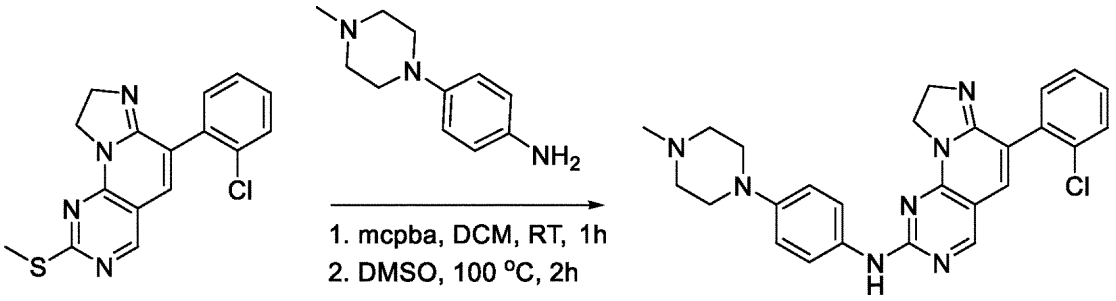
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.30mmol)のDCM(2mL)中混合物にm-CPBA(155mg、0.90mmol)を室温で加え、反応混合物を20分間攪拌した。混合物を濃縮し、4-モルホリノアニリン(267mg、1.5mmol)のDMSO(0.2mL)溶液を加えた。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(4-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(86.5mg、収率62.8%)を赤色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 4.8 Hz, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 458.9.

【0474】

実施例90

6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物90)の調製



【０４７５】

工程１

6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.3mmol)およびm-CPBA(130mg、0.75mmol)のDCM(3mL)中混合物を25℃で0.5時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応液を濃縮し、反応混合物に4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(286mg、1.5mmol)のDMSO(0.5mL)溶液を加えた。反応液を100℃で2時間撹拌した。HPLC(0.5% FA)で精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(54.2mg)を黄色固体として得た。

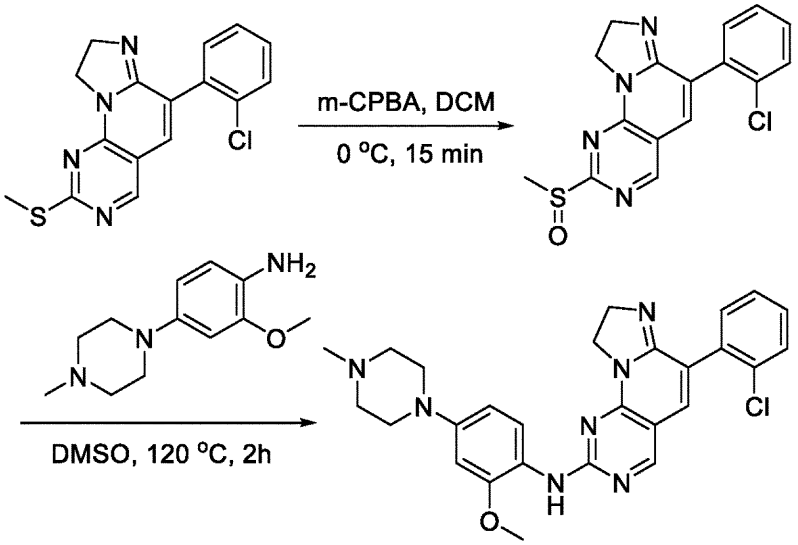
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 4H), 2.49-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

LCMS (M+H$^+$) m/z: 472.0.

【０４７６】

実施例９１

6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物９１)の調製



【０４７７】

工程１

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(400mg、1.2mmol)のDCM(8mL)溶液にm-CPBA(416mg、2.4mmol)を加え、反応混合物を0℃で15分間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して黄色固体(400mg、粗生成物)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H+) m/z: 362.0。

【0478】

工程2

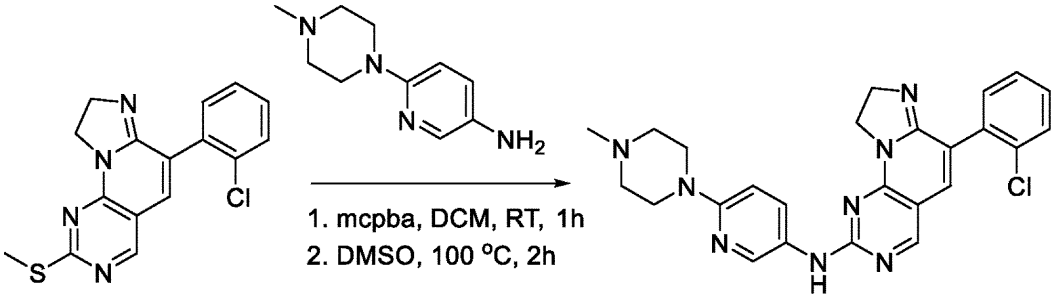
6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、粗生成物)のDMSO(8滴)溶液に2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(330mg、1.5mmol)を加えた。混合物を120℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(36.5mg)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.31 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.77 (br, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 3.21-3.08 (m, 4H), 2.54-2.52 (m, 4H), 2.27 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 502.1.

【0479】

実施例92

6-(2-クロロフェニル)-N-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物92)の調製



【0480】

工程1

6-(2-クロロフェニル)-N-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

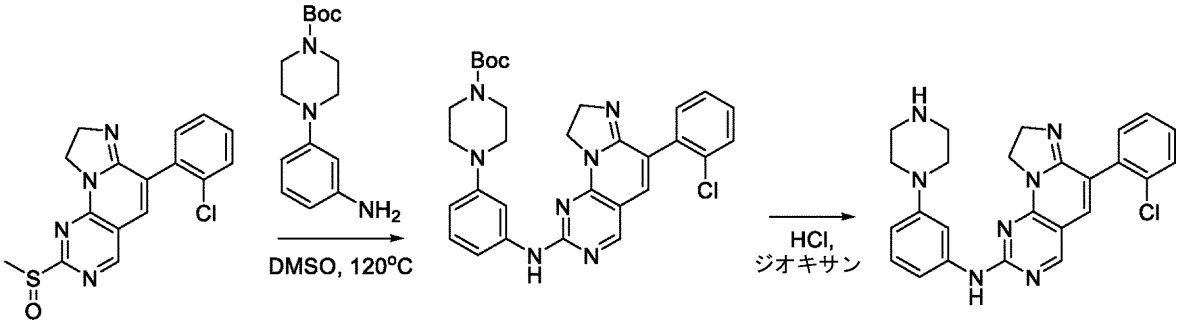
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(60mg、0.18mmol)のDCM(2mL)中混合物にm-CPBA(93mg、0.54mmol)を室温で加え、20分間攪拌した。混合物を濃縮し、6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(173mg、0.9mmol)のDMSO(0.2mL)溶液を加えた。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。分取HPLCで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(58.3mg、収率68.5%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H+) m/z: 472.7.

【０４８１】

実施例９３

6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物９３)の調製



【０４８２】

工程１

tert-ブチル 4-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(１００ｍｇ、粗生成物)のＤＭＳＯ(８滴)溶液にtert-ブチル 4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(５５４ｍｇ、２ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１０ｍＬ*３)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(２０ｍＬ)で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取ＨＰＬＣで精製してtert-ブチル 4-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(５２ｍｇ、収率２８％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ+Ｈ$^+$）ｍ/ｚ: ５５８.０。

【０４８３】

工程２

6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

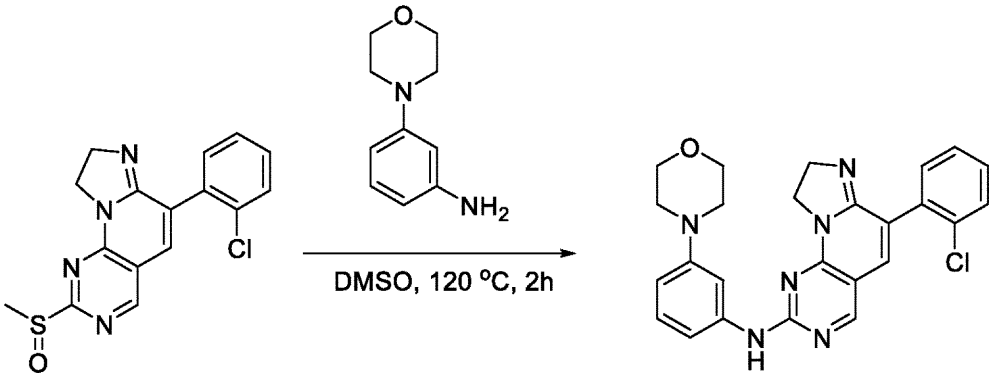
tert-ブチル 4-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(４０ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ)のジオキサン(２ｍＬ)溶液にＨＣｌ(４Ｍジオキサン溶液)(１ｍＬ、４ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して粗固体を得て、これを分取ＨＰＬＣで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(１１.８ｍｇ)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.70 (s, 1H),
8.36 (s, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 6.10-6.08 (m, 2H), 4.12 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 458.0.

【０４８４】

実施例９４

6-(2-クロロフェニル)-N-(3-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物９４)の調製



【０４８５】

工程1

6-(2-クロロフェニル)-N-(3-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

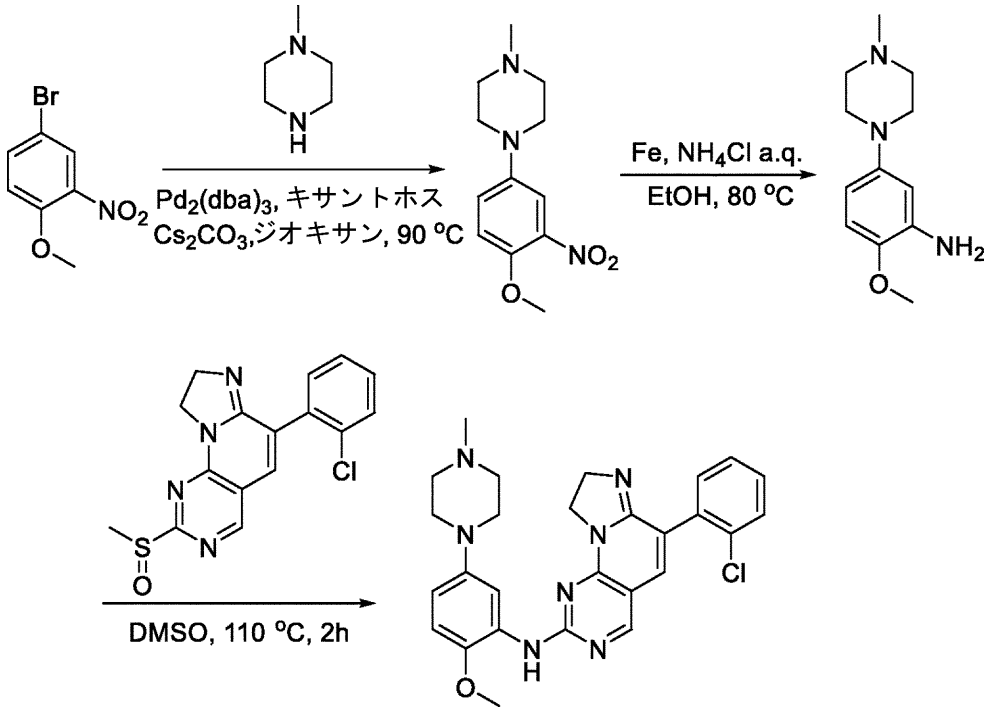
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(１００mg、粗生成物)のＤＭＳＯ(８滴)溶液に3-モルホリノアニリン(３５６mg、２mmol)を加えた。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を水(１０mL)で希釈し、ＥＡ(１０mL*３)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(２０mL)で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取ＨＰＬＣで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(3-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(４７.１mg)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.75 (s, 1H),
8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 4H). LCMS (M+H+) m/z: 459.0.

【０４８６】

実施例９５

6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物９５)の調製



【０４８７】

工程１

1-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジンの合成

4-ブロモ-1-メトキシ-2-ニトロベンゼン(1.3g、5.65mmol)のジオキサン(15mL)溶液に1-メチルピペラジン(565mg、5.65mmol)、$Pd_2(dba)_3$(510mg、0.56mmol)、Cs_2CO_3(3.67g、11.3mmol)、およびキサントホス(323mg、0.56mmol)を加え、反応混合物を90℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(20mL)で希釈し、EA(20mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(DCM:MeOH = 20:1)で精製して1-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン(1g、収率71%)を白色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 251.9。

【０４８８】

工程２

2-メトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンの合成

1-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン(1g、4mmol)のEtOH(15mL)溶液にFe粉末(448mg、8mmol)および飽和NH4Cl水溶液(3mL)を加え、反応混合物を80℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮して黄色固体を得て、これを分取HPLCで精製して2-メトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(440mg、収率50%)を灰色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 222.1。

【０４８９】

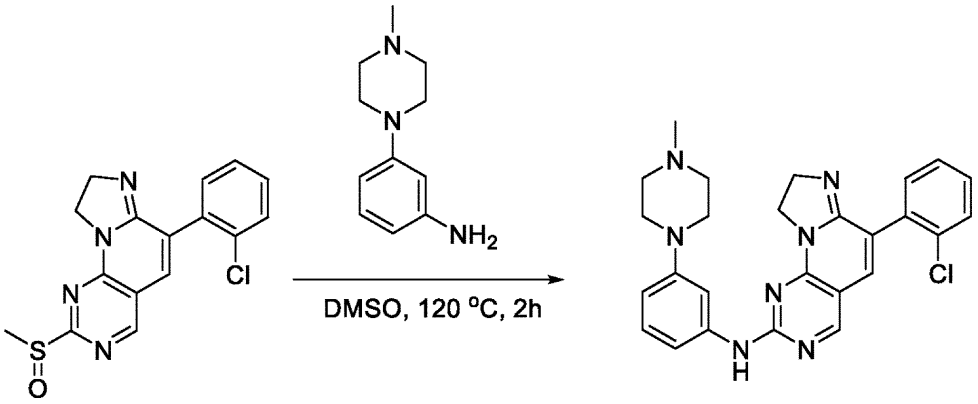
工程３

6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、粗生成物)のDMSO(8滴)溶液に2-メトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(331mg、1.5mmol)を加えた。混合物を120℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で

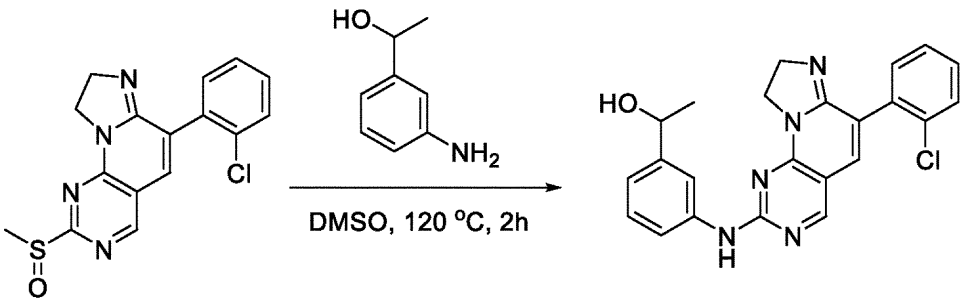
乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(49mg)を褐色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.16 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.54 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.87 (s, 3H). LCMS (M+H+) m/z: 502.0.

【0490】
実施例96
6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物96)の調製



【0491】
工程1
6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、粗生成物)のDMSO(8滴)溶液に3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(382mg、2mmol)を加えた。混合物を120℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(38.2mg)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR
(400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9.70 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.19-3.07 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 471.9.

【0492】
実施例97
1-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)エタン-1-オール(化合物97)の調製



【０４９３】

工程１

１-(３-((６-(２-クロロフェニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-イル)アミノ)フェニル)エタン-１-オールの合成

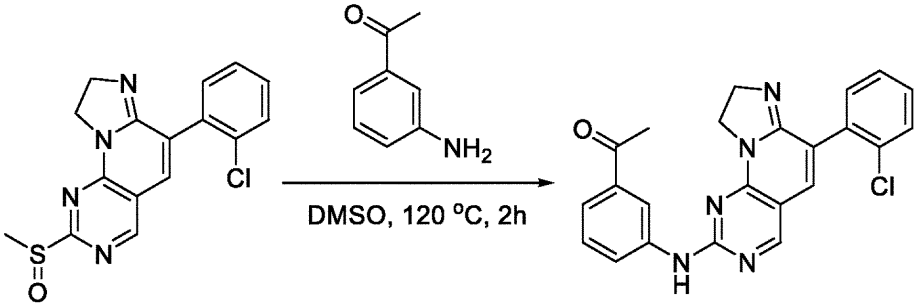
６-(２-クロロフェニル)-２-(メチルスルフィニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン(１００ｍｇ、粗生成物)のＤＭＳＯ(８滴)溶液に１-(３-アミノフェニル)エタン-１-オール(２７４ｍｇ、２ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１０ｍＬ*３)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(２０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取ＨＰＬＣで精製して１-(３-((６-(２-クロロフェニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-イル)アミノ)フェニル)エタン-１-オール(２４.４ｍｇ、収率２０％)を黄色固体として得た。

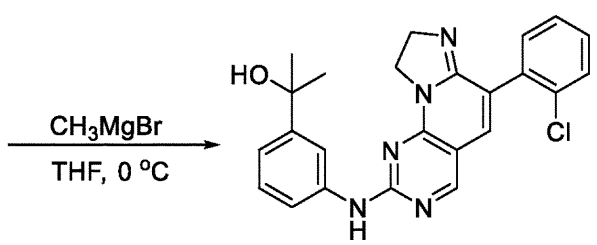
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.85 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (br, 1H), 4.69 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 418.0.

【０４９４】

実施例９８

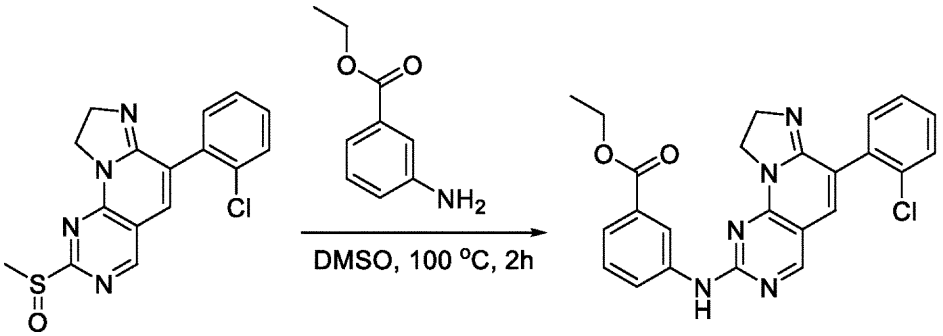
２-(３-((６-(２-クロロフェニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-イル)アミノ)フェニル)プロパン-２-オール(化合物９８)の調製





【０４９５】
工程1
1-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)エタン-1-オンの合成
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、粗生成物)のDMSO(8滴)溶液に1-(3-アミノフェニル)エタン-1-オン(270mg、2mmol)を加えた。混合物を120℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して1-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)エタン-1-オン(80mg、収率64%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 416.0。
【０４９６】
工程2
2-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパン-2-オールの合成
1-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)エタン-1-オン(80mg、0.19mmol)のTHF(3mL)溶液にCH3MgBr(1mL、1mmol)を加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して2-(3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパン-2-オール(14.4mg)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.44 (dt, *J* = 4.0, 3.6 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.14 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 432.0.

【０４９７】
実施例99
エチル 3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾエート(化合物99)の調製



【０４９８】
工程1
3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾエートの合成
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピ

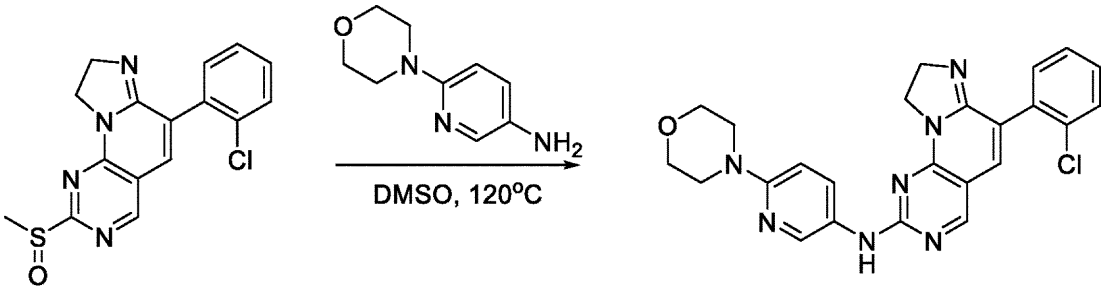
リド[2,3-d]ピリミジン(50mg、0.145mmol)および3-アミノ安息香酸エチル(479mg、2.9mmol)のDMSO(10滴)溶液にTEA(29mg、0.29mmol)を加えた。混合物を100℃で2時間撹拌した。混合物を分取HPLCで精製して3-((6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾエート(17.5mg、収率27%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.14 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 -7.52 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 446.0.

【0499】

実施例100

6-(2-クロロフェニル)-N-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物100)の調製



【0500】

工程1

6-(2-クロロフェニル)-N-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

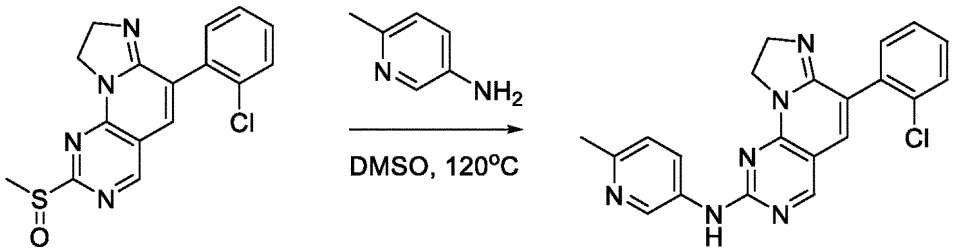
6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、粗生成物)のDMSO(8滴)溶液に6-モルホリノピリジン-3-アミン(358mg、2mmol)を加えた。混合物を120℃で2時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(38.3mg、収率29%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.37 (t, J = 4.8 Hz, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 460.0.

【0501】

実施例101

6-(2-クロロフェニル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物101)の調製



【０５０２】

工程１

6-(2-クロロフェニル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、粗生成物)のDMSO(8滴)溶液に6-メチルピリジン-3-アミン(162mg、1.5mmol)を加えた。混合物を120℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して6-(2-クロロフェニル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(29.9mg)を黄色固体として得た。

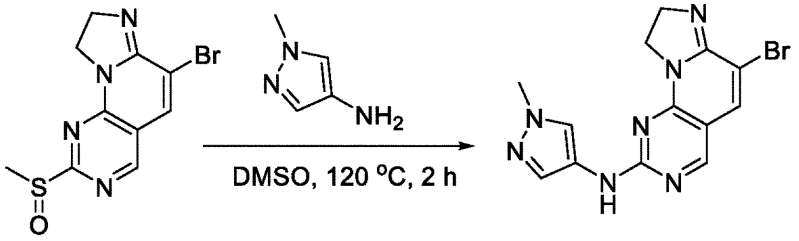
^{1}H NMR

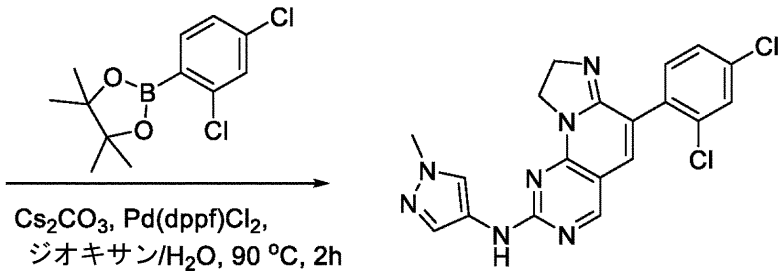
(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.93 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 389.0.

【０５０３】

実施例１０２

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物１０２)の調製





【０５０４】

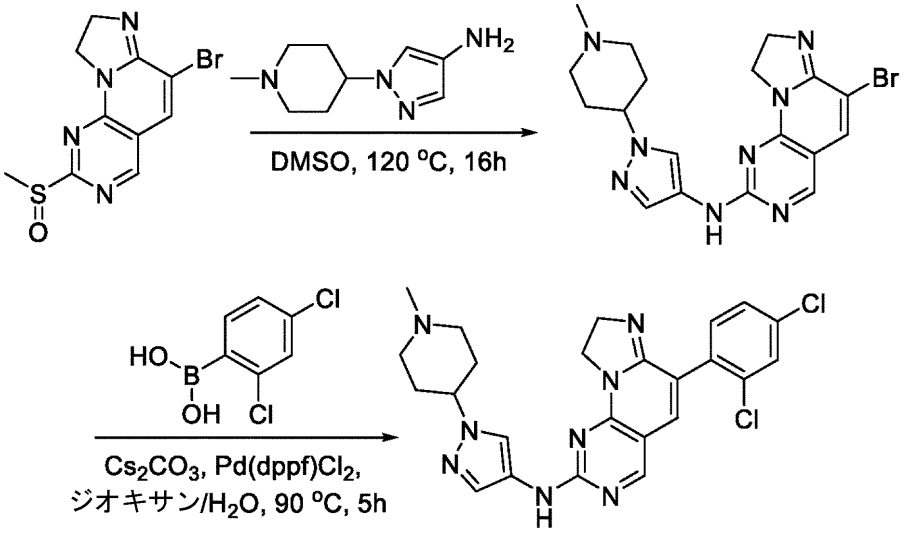
工程１

6-ブロモ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3

-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(6.0g、19.17mmol)のDMSO(30mL)溶液に1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(2.8g、28.75mmol)を加え、混合物を120℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製して6-ブロモ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(6.0g、収率85.7%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 346.0および348.0。

【0505】
工程2
6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.29mmol)のジオキサン/H_2O(6mL/2mL)溶液に2-(2,4-ジクロロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(55mg、0.29mmol)、Pd(dppf)Cl_2(21mg、0.029mmol)、Cs_2CO_3(283mg、0.84mmol)を加えた。混合物をN2下、90℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC(0.1% FA)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(11.2mg、収率9.4%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.87 (s, 0.7H), 9.73 (s, 0.3H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 412.1.

【0506】
実施例103
6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物103)の調製



【0507】
工程1
6-ブロモ-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]

ピリミジン(100mg、0.32mmol)および1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(86mg、0.48mmol)のDMSO(3mL)中混合物を120℃で16時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 8/1)で精製して6-ブロモ-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(120mg、収率87.3%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 429.1および431.1。

【0508】

工程2

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

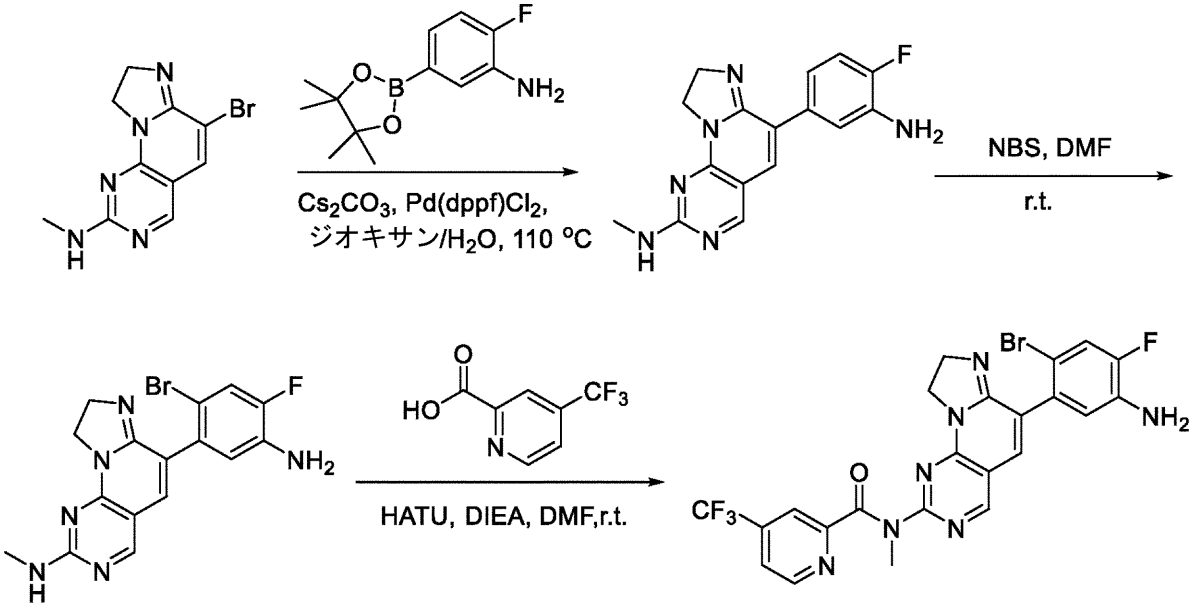
6-ブロモ-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(120mg、0.28mmol)のジオキサン/H_2O(10mL/1mL)溶液に(2,4-ジクロロフェニル)ボロン酸(59mg、0.31mmol)、Pd(dppf)Cl_2(21mg、0.029mmol)、Cs_2CO_3(283mg、0.84mmol)を加えた。混合物をN_2下、90℃で4時間撹拌し、濃縮し、残渣を分取HPLC(0.1% FA)、続いて分取HPLC(0.1% $NH_3·H_2O$)で精製して6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(7.5mg、収率5.4%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.87-9.72 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 4.07-3.96 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 4H). LCMS (M+H^+) m/z: 495.2.

【0509】

実施例104

N-(6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物104)の調製



【0510】

工程1

6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(400mg、1.43mmol)、2-フルオロ-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)アニリン(510mg、2.1mmol)、Cs_2CO_3(1.4g、4.29mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(100mg、0.143mmol)のジオキサン(15mL)および水(3mL)中混合物をN_2下、110℃で18時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(248mg、収率56%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 311.3。

【0511】

工程2

6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(240mg、0.774mmol)のDMF(5mL)中混合物にNBS(137mg、0.774mmol)を加えた。溶液をN_2下、室温で2時間撹拌した。水を加え、混合物をEAで2回抽出した。一緒にした抽出物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(78mg、収率26%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 389.0, 391.0。

【0512】

工程3

N-(6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

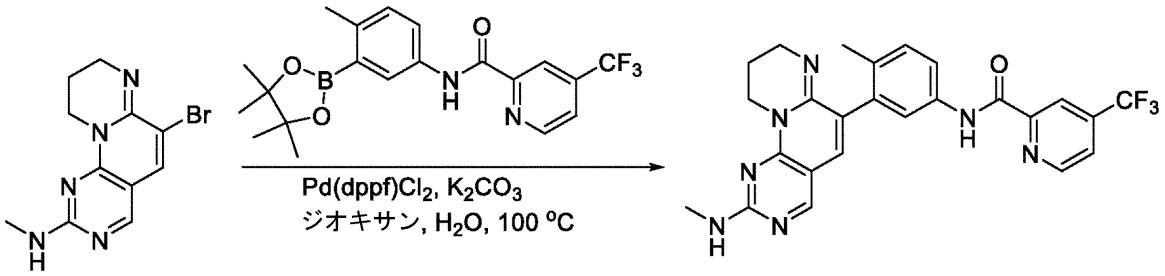
4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(22mg、0.116mmol)およびHATU(58mg、0.154mmol)のDMF(3mL)溶液を室温で15分間撹拌した後、6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.077mmol)およびDIEA(0.038mL、0.231mmol)を加えた。反応液を室温で16時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を分取HPLC(0.1% TFA)で精製してN-(6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(5.4mg、収率12.5%)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z : 562.4.

【0513】

実施例105

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物105)の調製



【０５１４】

6-ブロモ-N-メチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンおよびN-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製を実施例７６および実施例７４に記載のように行った。

【０５１５】

工程１

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-N-メチル-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(１００mg、0.34mmol、1.0当量)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(２０７mg、0.51mmol、1.5当量)、K_2CO_3(１４１mg、1.02mmol、3.0当量)、および$Pd(dppf)Cl_2$(１０mg)のジオキサン(２０mL)およびH_2O(２mL)中混合物を１００℃で２時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% FA)および(0.1% NH4HCO3)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(２５.９mg、収率１５.９%)を黄色固体として得た。

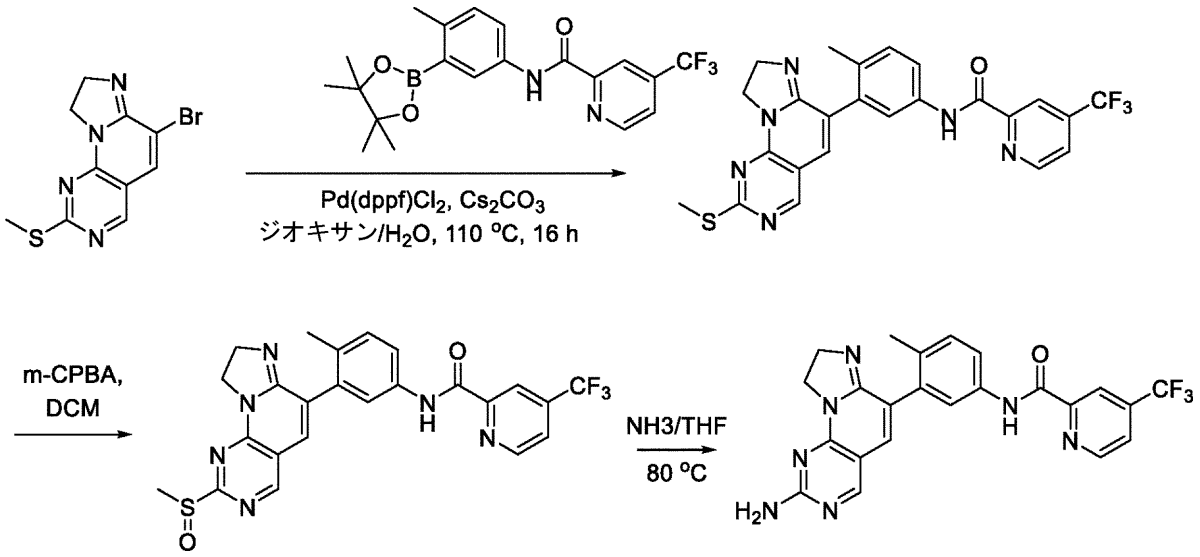
^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.70 (s, 1H), 9.03-9.01 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.19-4.02 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (s, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 494.0.

【０５１６】

実施例１０６

N-(3-(2-アミノ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１０６)の調製



【０５１７】

Ｎ-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製を実施例７６に記載のように行った。６-ブロモ-２-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの調製を実施例２６に記載のように行った。

【０５１８】

工程１

Ｎ-(4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

６-ブロモ-２-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.83g、6.16mmol)、Ｎ-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(3.0g、7.39mmol)、Cs_2CO_3(6.0g、18.48mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(316mg、0.43mmol)のジオキサン(40.0mL)および水(4.0mL)中混合物をN_2で３回脱気および充填し、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/2、+0.1% TEA)で精製してＮ-(4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(2.67g、収率８７%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 497.1。

【０５１９】

工程２

Ｎ-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

Ｎ-(4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(300mg、0.6mmol)の乾燥ＤＣＭ(8.0mL)溶液にm-CPBA(347mg、1.51mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で３０分間撹拌した。反応混合物を室温で減圧濃縮して粗生成物Ｎ-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(650mg、収率１００%)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 513.1。

【０５２０】

工程３

Ｎ-(3-(2-アミノ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

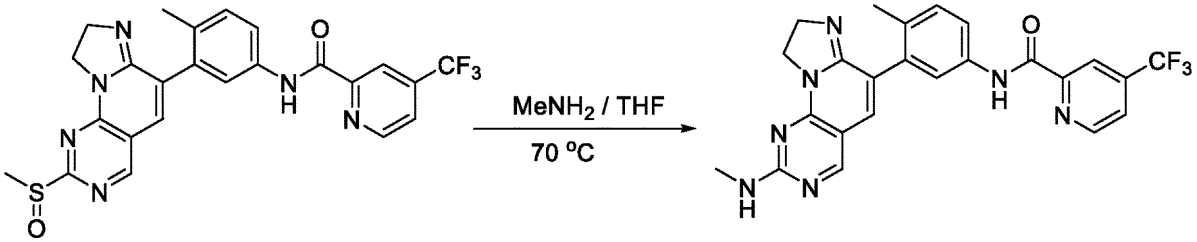
N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(170mg、0.33mmol、1.0当量)およびNH3-THF(10mL)の混合物を80℃で16時間攪拌し、反応をLCMSでモニタリングした。混合物を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3)および(0.1% FA)で精製して生成物(26.5mg、収率17.2%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.74 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H), 2.20 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 466.0.

【0521】

実施例107

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物107)の調製



【0522】

工程1

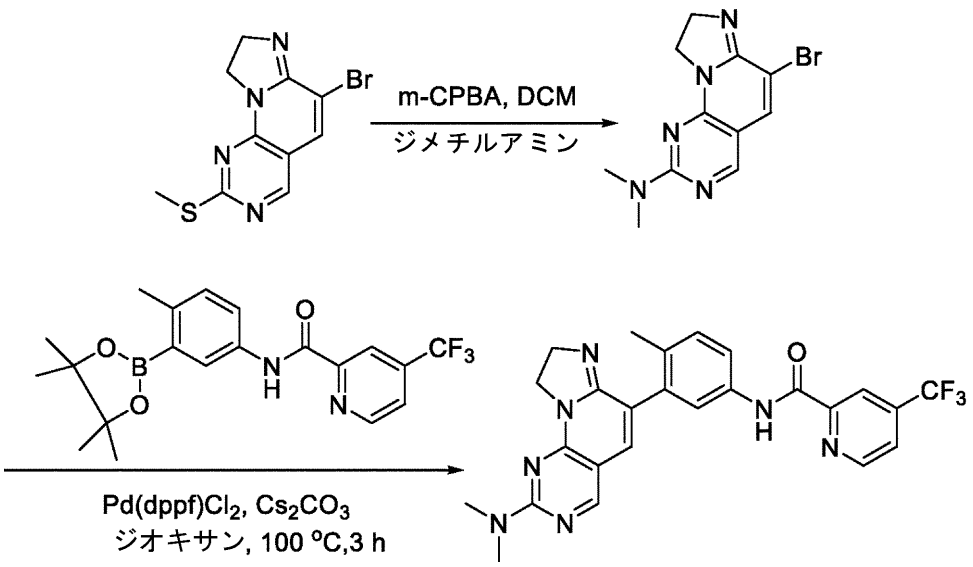
N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(170mg、0.33mmol、1.0当量)および$MeNH_2$-THF(10mL)の混合物を70℃で1時間攪拌し、反応をLCMSでモニタリングした。混合物を分取HPLC(0.1% NH4HCO3)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(22mg、収率13.8%)を黄色固体として得た。

【0523】

実施例108

N-(3-(2-(ジメチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製



【０５２４】

工程１

6-ブロモ-N,N-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(500mg、1.682mmol)のDCM(10mL)溶液にm-CPBA(871mg、5.047mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で1時間攪拌した。次に、上記反応溶液にジメチルアミン(6.0ml)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で16時間攪拌した。得られた溶液をNH_4Clで洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 30:1)で精製して6-ブロモ-N,N-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(360mg、72.7%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 296.1。

【０５２５】

工程２

N-(3-(2-(ジメチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

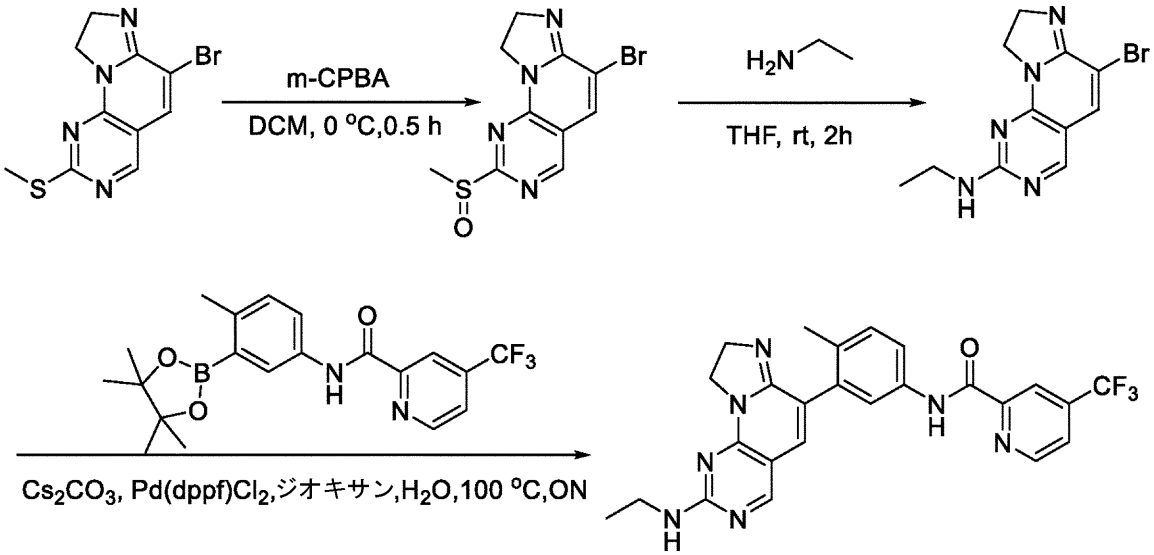
6-ブロモ-N,N-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.339mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(138mg、0.339mmol)、およびCs2CO3(332mg、1.019mmol)のジオキサン(8mL)およびH2O(2mL)溶液にPd(dppf)Cl2(25mg、0.034mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、100℃で3時間攪拌した。得られた溶液をEA(20mLx3)で抽出し、濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM:MeOH = 30:1)、さらに分取HPLC(0.1%/FA/CH_3CN/H_2O)で精製してN-(3-(2-(ジメチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(48.3mg、収率28.8%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ 10.76 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.18 (s, 6H), 2.20 (s, 3H); LCMS (M+H+) m/z: 496.9.

【０５２６】

実施例109
N-(3-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩(化合物109)の調製

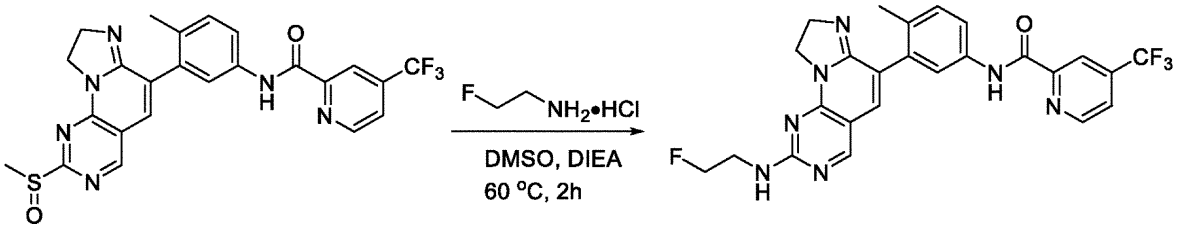


【0527】
6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの調製を実施例26に記載のように行った。
【0528】
工程1
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成
6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.0g、3.38mmol)の乾燥DCM(20mL)中混合物にm-CPBA(1.0g、5.07mmol、70重量%)を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で30分間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO3(水溶液)(20mL)で希釈し、DCM(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.2g、粗生成物)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 312.9および314.9。
【0529】
工程2
6-ブロモ-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(粗生成物、765mg、1.01mmol)の乾燥THF(2.5mL)溶液にエタンアミン(0.8mL、1.56mmol、2M THF溶液)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を水(50.0mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEA(5.0mL)でトリチュレートして6-ブロモ-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(290mg、収率97%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 294.0および296.0。
【0530】
工程3
N-(3-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-

6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩の合成
6-ブロモ-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(150mg、0.51mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(228mg、0.56mmol)、Cs_2CO_3(500mg、1.54mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(25mg、0.03mmol)のジオキサン(10mL)および水(1mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填した後、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製してN-(3-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩(20.8mg、収率8.2%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10.74 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.59-7.43 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 494.3.

【0531】
実施例111
N-(3-(2-((2-フルオロエチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物111)の調製



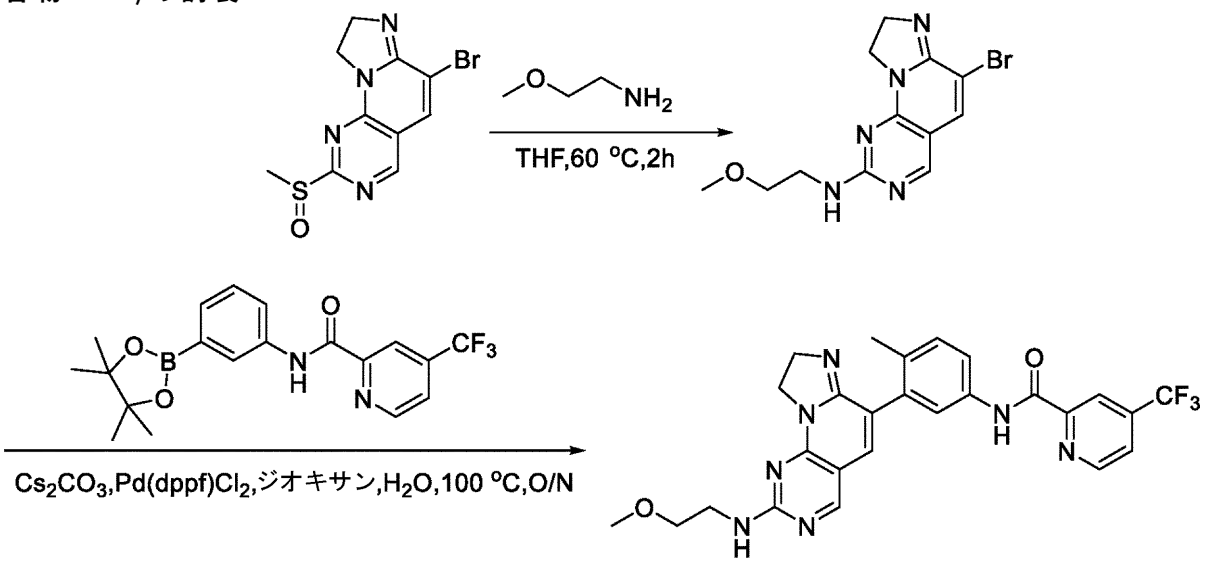
【0532】
N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製を実施例106に記載のように行った。
【0533】
工程1
N-(3-(2-((2-フルオロエチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(120mg、粗生成物)、DIEA(0.3mL)、および2-フルオロエタン-1-アミン塩酸塩(100mg)のDMSO(1mL)中混合物を60℃で2時間攪拌した。反応をLCMSでモニタリングした。混合物を分取HPLC(0.1% FA)で精製して生成物(19.4mg)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d6) ppm: δ 10.79 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.39-8.33 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10-8.09 (m, 1H), 8.01-7.79 (m, 3H), 7.41-7.26 (m, 2H), 4.66-4.49 (m, 2H), 4.20-4.09 (m, 2H), 4.07-4.91 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.20 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 511.9.

【０５３４】

実施例１１２

N-(3-(2-((2-メトキシエチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１１２)の調製



【０５３５】

工程１

6-ブロモ-N-(2-メトキシエチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(粗生成物、７６５mg、１.０１mmol)の乾燥THF(２.５mL)溶液に2-メトキシエタン-1-アミン(１１７mg、１.５６mmol)を加えた。混合物を６０℃で２時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水(５０.０mL)で希釈し、EA(５０mLx３)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(５０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEA(５.０mL)でトリチュレートして6-ブロモ-N-(2-メトキシエチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(２００mg、収率６１％)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: ３２４.１および３２６.１。

【０５３６】

工程２

N-(3-(2-((2-メトキシエチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-N-(2-メトキシエチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(２００mg、０.６２mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(２７５mg、０.６８mmol)、Cs_2CO_3(６００mg、１.８５mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(２５mg、０.０３mmol)のジオキサン(１０mL)および水(１mL)中混合物をN_2で３回脱気および充填し、１００℃で１６時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(０.１％ $NH_3.H_2O$)で精製してN-(3-(2-((2-メトキシエチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(５７.９mg、収率１８％)を黄色固体として得た。

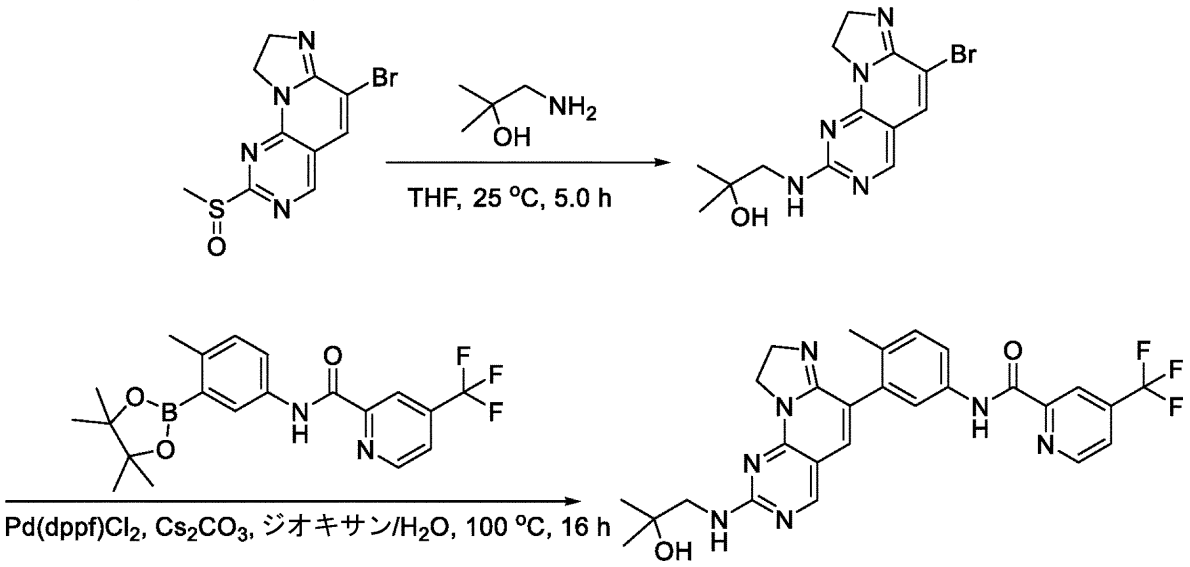
^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.76 (s, 1 H), 9.03 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.09 (dd, *J*=0.8 Hz, 3.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (dd, *J*=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 7.58-7.47 (m, 1 H), 7.25-7.23 (m, 1 H), 4.09-4.08 (m, 1 H), 3.94-3.89 (m, 1 H), 3.50-3.49 (m, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H). LCMS (M+H$^+$) m/z : 524.4.

【０５３７】

実施例１１３

Ｎ-(３-(２-((２-ヒドロキシ-２-メチルプロピル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１１３)の調製



【０５３８】

工程１

１-((６-ブロモ-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-イル)アミノ)-２-メチルプロパン-２-オールの合成

６-ブロモ-２-(メチルスルフィニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン(２０５ｍｇ、０.６５ｍｍｏｌ)の乾燥ＴＨＦ(５.０ｍＬ)中混合物に１-アミノ-２-メチルプロパン-２-オール(１７５ｍｇ、１.９６ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物を室温で５時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ＥＡ(３.０ｍＬ)で希釈し、室温で１時間攪拌し、濾過した。収集したケークを乾燥させて１-((６-ブロモ-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-イル)アミノ)-２-メチルプロパン-２-オール(１１５ｍｇ、収率５２.３％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ+Ｈ$^+$）ｍ/ｚ: ３３７.９および３３９.９。

【０５３９】

工程２

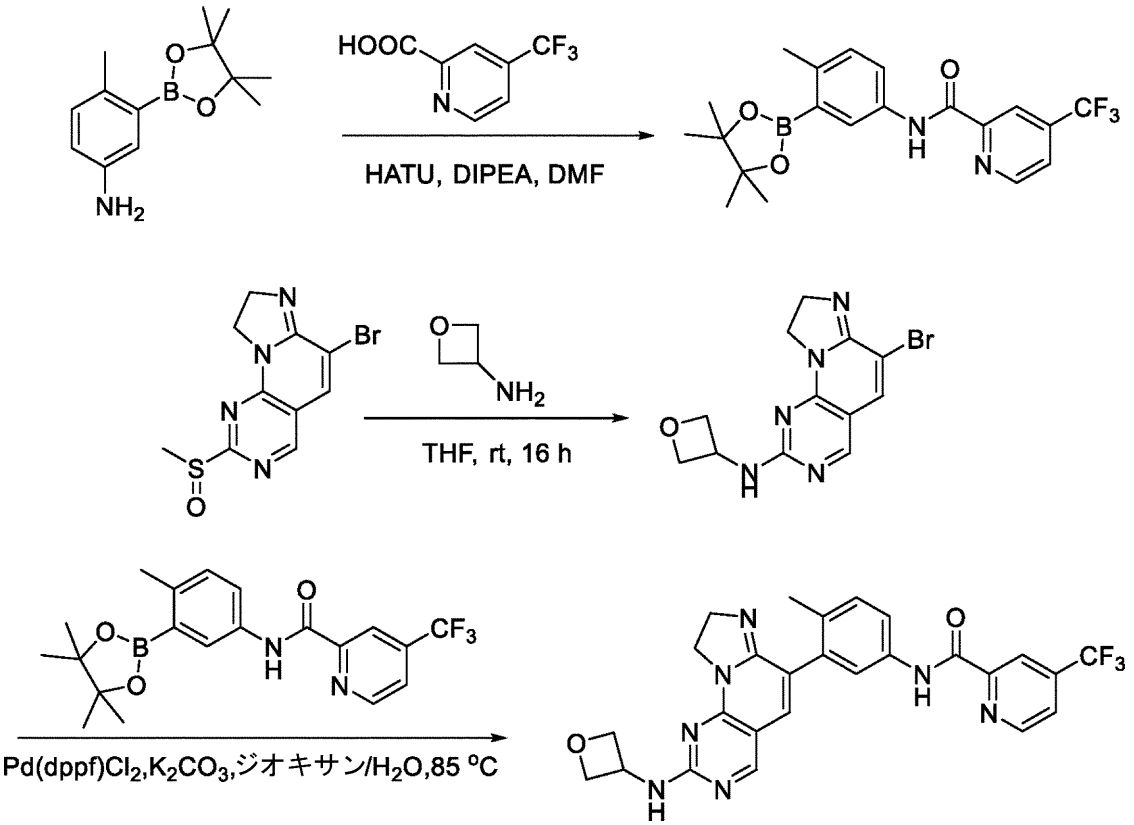
Ｎ-(３-(２-((２-ヒドロキシ-２-メチルプロピル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

１-((６-ブロモ-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-イル)アミノ)-２-メチルプロパン-２-オール(１１５ｍｇ、０.３４ｍｍｏｌ)、Ｎ-(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)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(１６０ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)、Cs_2CO_3(２７７ｍｇ、０.８５ｍｍｏｌ)、および$Pd(dppf)Cl_2$(２５ｍｇ、０.０３４ｍｍｏｌ)のジオキサン(５.０ｍＬ)および水(０.５ｍＬ)中混合物をN_2

で3回脱気および充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水(30.0mL)で希釈し、DCM(30.0mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラム(DCM:MeOH = 20:1、+0.1% NH_3/MeOH)で精製してN-(3-(2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(40mg、収率22%)を黄色固体として得た。
^1H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ10.75 (s, 1 H), 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J*=2.0 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 7.24-7.15 (m, 3 H), 4.63-4.57 (m, 1 H), 4.05-4.00 (m, 2 H), 3.92 (t, *J*=8.8 Hz, 2 H), 3.35 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.19-1.12 (m, 5 H). LCMS (M+H$^+$) m/z : 538.7.

【0540】
実施例114
N-(4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物114)の調製



【0541】
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの調製を実施例26に記載のように行った。
【0542】
工程1
6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]

ピリミジン(1.9g、6.07mmol)、オキセタン-3-アミン(2.2g、30.35mmol)、DIEA(1.57g、12.14mmol)のTHF(40.0mL)中混合物を30℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をEA(10.0mL)でトリチュレートして粗生成物6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(2.0g、収率100%)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 321.9および323.9。

【0543】

工程2

N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(769mg、4.0mmol)のDMF(25mL)溶液に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(985mg、4.22mmol)、HATU(2.28g、6.0mmol)、DIPEA(1.5g、12.0mmol)を加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物にH_2O(100mL)を加えた。得られた混合物を濾過し、ケークをH_2O(20mLx3)で洗浄した。固体を乾燥させてN-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(1.76g、収率96%)を明灰色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 407.1。

【0544】

工程3

N-(4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

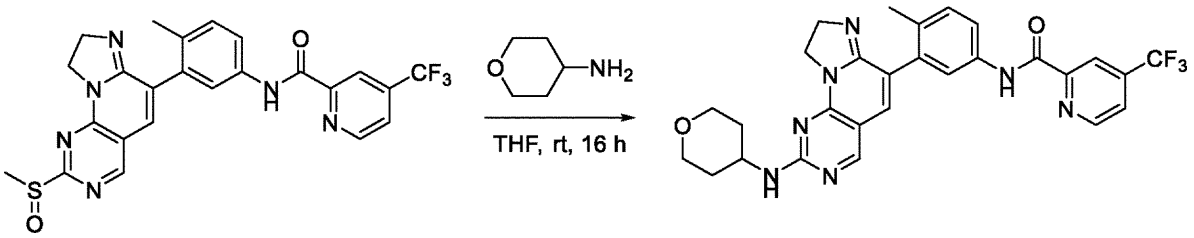
6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(231mg、0.72mmol)のジオキサン/H_2O(20mL/4mL)溶液にN-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(306mg、0.75mmol)、Pd(dppf)Cl_2(79mg、0.108mmol)、K_2CO_3(298mg、2.16mmol)を加えた。混合物をN_2下、85℃で16時間撹拌した。反応混合物にH_2O(100mL)を加えた。混合物をEA(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mLx2)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、分取HPLC(1% HCOOH)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(59.1mg、収率16%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.17 (m, 1H), 4.96-4.95 (m, 1H), 4.79-4.77 (m, 2H), 4.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 522.4.

【0545】

実施例115

N-(4-メチル-3-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩化水素(化合物115)の調製



【０５４６】

Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルスルフィニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製を実施例１０６に記載のように行った。

【０５４７】

工程１

Ｎ-(４-メチル-３-(２-((テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩化水素の合成

粗生成物Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルスルフィニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(６５０ｍｇ、０.６０ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(８.０ｍＬ)溶液にテトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-アミン(３０５ｍｇ、３.０ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で１６時間攪拌し、濃縮し、水(８０.０ｍＬ)を加え、ＥＡ(５０ｍＬｘ３)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(１００ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ ＨＣｌ)で精製してＮ-(４-メチル-３-(２-((テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩化水素(１１.０ｍｇ、収率３.１％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

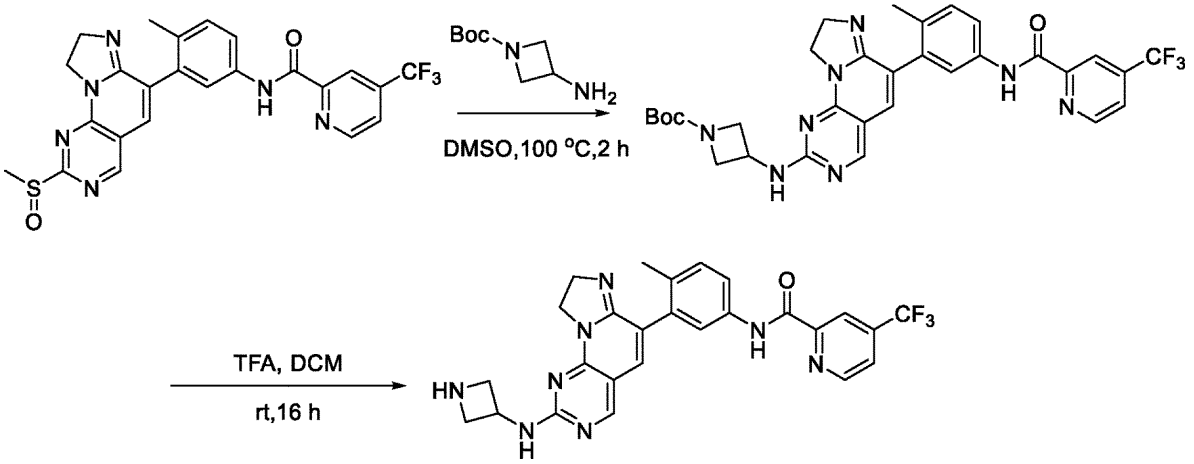
10.92 (s, 1H), 9.84 (s, 0.6H), 9.76 (s, 0.4H), 9.06-8.91 (m, 1H), 8.66-8.52 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.05-3.89 (m, 6H), 3.19-3.18 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H).

LCMS ($M+H^+$) m/z: 550.4.

【０５４８】

実施例１１６

Ｎ-(３-(２-(アゼチジン-３-イルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１１６)の調製

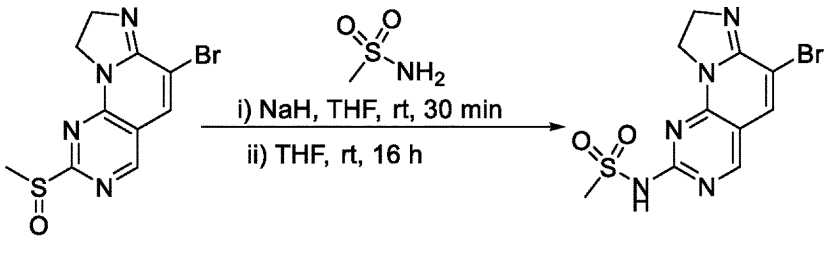


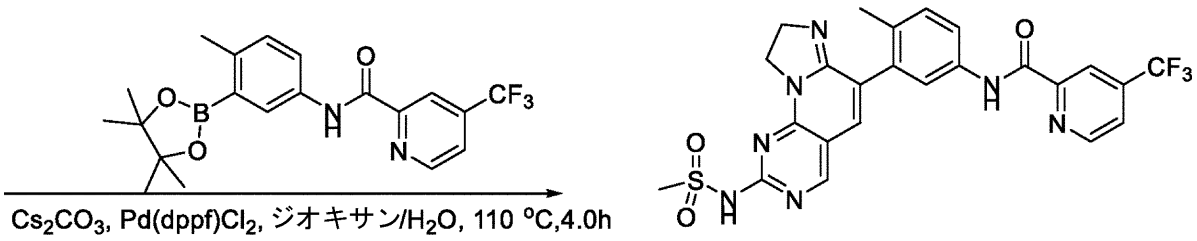
【０５４９】
工程１
tert-ブチル 3-((6-(2-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成
粗生成物N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(89mg、0.15mmol)のDMSO(8.0mL)溶液にtert-ブチル 3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート(86mg、0.5mmol)を加えた。混合物を120℃で2時間攪拌した。反応混合物を水(80.0mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュ(DCM:MeOH = 20:1、+0.1% NH_3/MeOH)で精製して(60mg、収率67%)を黄色固体として得た。

【０５５０】
工程２
N-(3-(2-(アゼチジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
tert-ブチル 3-((6-(2-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(60mg、0.1mmol)およびTFA(1mL)のDCM(10 mL)中混合物を室温で終夜攪拌した。得られた混合物を蒸発させ、残渣を分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製してN-(3-(2-(アゼチジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(12mg、収率30%)を白色固体として得た。
^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3OD): δ 8.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.99 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 3.85 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.25 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 521.1.

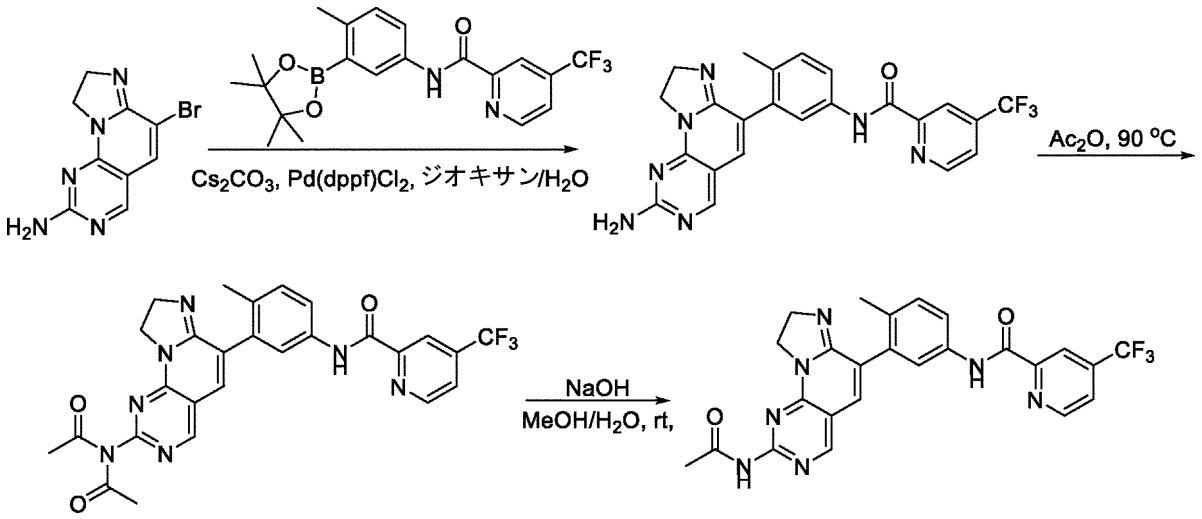
【０５５１】
実施例１１７
N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルホンアミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１１７)の調製





【０５５２】
工程1
N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メタンスルホンアミドの合成
メタンスルホンアミド(95mg、1.01mmol)の乾燥THF(4.0mL)溶液にNaH(40mg、1.01mmol)を加えた。得られた混合物を室温で30分間撹拌した。次に6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(158mg、0.505mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、DCM(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メタンスルホンアミド(110mg、収率63.4%)を淡黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 345.9および343.9。
【０５５３】
工程2
N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルホンアミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メタンスルホンアミド(30mg、0.087mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(39mg、0.096mmol)、Cs_2CO_3(85mg、0.261mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(6.4mg、0.009mmol)のジオキサン(1.5mL)および水(0.2mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルスルホンアミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(6.2mg、収率13%)を黄色固体として得た。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.81 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS (M+H+) m/z: 544.4.

【０５５４】
実施例118
N-(3-(2-アセトアミド-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物118)の調製



【０５５５】

N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドおよび6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例７６に記載のように行った。

【０５５６】

工程１

N-(3-(2-アミノ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(200mg、0.75mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(366mg、0.90mmol)、Cs_2CO_3(735mg、2.56mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(30mg、0.05mmol)のジオキサン(10mL)および水(1mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製してN-(3-(2-アミノ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(200mg、収率57%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 466.2。

【０５５７】

工程２

N-(3-(2-(N-アセチルアセトアミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(3-(2-(N-アセチルアセトアミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(130mg、0.32mmol)のAc_2O(10.0mL)中混合物を90℃で3時間撹拌した。混合物を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製してN-(3-(2-(N-アセチルアセトアミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(130mg、収率73%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 550.3。

【０５５８】

工程３

N-(3-(2-アセトアミド-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(3-(2-(N-アセチルアセトアミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(130mg、0.24mmol)のMeOH(5.0mL)およびH_2O(0.5mL)中混合物にNaOH(10mg、0

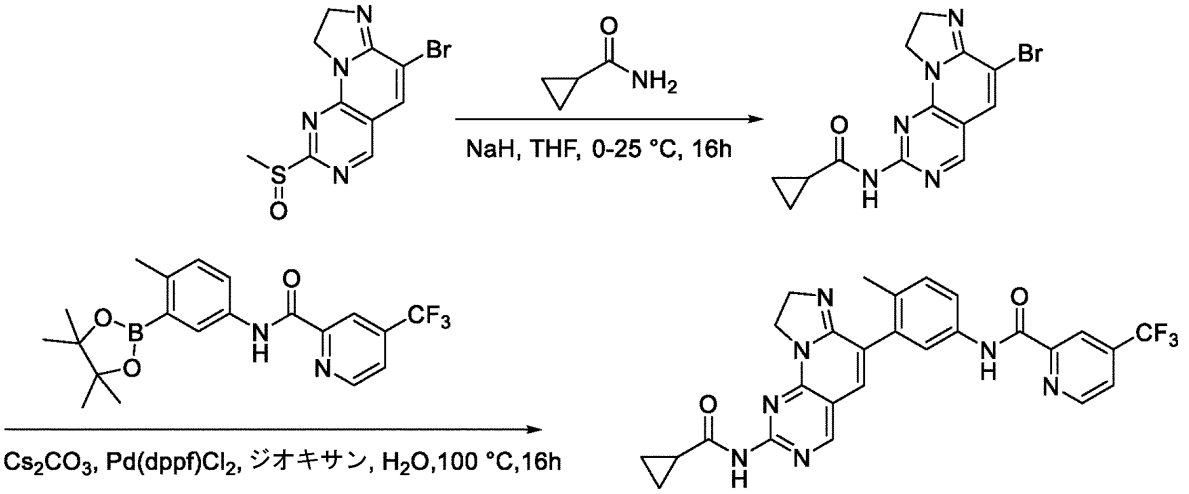
.26mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌し、濃縮し、残渣を分取TLCで精製して黄色固体(40mg)を得て、これをMeOH(2.0mL)でのトリチュレーションによりさらに精製してN-(3-(2-アセトアミド-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(11.7mg、収率9.7%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 4.09 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 508.3.

【0559】

実施例119

N-(3-(2-(シクロプロパンカルボキサミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物119)の調製



【0560】

N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製を実施例76に記載のように行った。

【0561】

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの調製を実施例26に記載のように行った。

【0562】

工程1

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

シクロプロパンカルボキサミド(81mg、0.96mmol)の乾燥THF(5mL)溶液にNaH(81mg、0.96mmol)を0℃で加え、反応混合物を1時間撹拌した後、6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(150mg、0.48mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(40mg、収率25%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 334.0および336.0。

【０５６３】

工程２

N-(3-(2-(シクロプロパンカルボキサミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸の合成

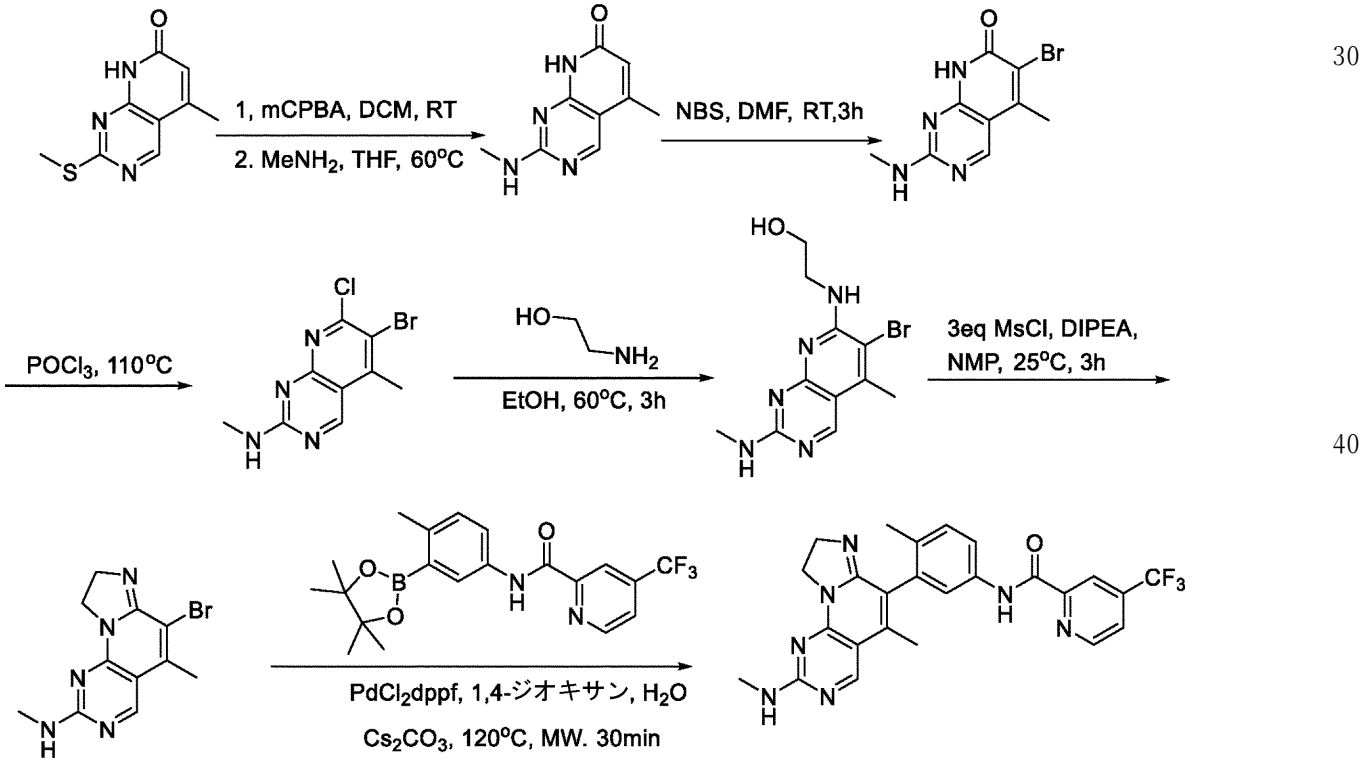
N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(40mg、0.12mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(54mg、0.13mmol)、Cs_2CO_3(116mg、0.36mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(4mg、0.005mmol)のジオキサン(5mL)および水(0.5mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(3-(2-(シクロプロパンカルボキサミド)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸(15.9mg、収率23%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 2 H), 9.03 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H),, 7.86 (d, J =2.0 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.84-0.82 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z : 534.8.

【０５６４】

実施例１２０

N-(4-メチル-3-(5-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１２０)の調製



【０５６５】

工程1
5-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成
5-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(100mg、0.5mmol)のDCM(6mL)中混合物にm-CPBA(258mg、1.5mmol)を室温で加え、反応混合物を2時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物(300mg)を白色固体として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。粗生成物の混合物(300mg、粗生成物、0.5mmol)に2M $MeNH_2$ THF溶液(6mL)を室温で加え、混合物を60℃で3時間攪拌した。混合物をLCMSでモニタリングした。反応混合物を水に注ぎ、析出物を濾過し、減圧乾燥させて5-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(96mg、収率78.5%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z 191.1。

【0566】
工程2
6-ブロモ-5-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成
5-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(380mg、0.5mmol)のDMF(10mL)溶液にNBS(427mg、2.4mmol)を室温で加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、析出物を濾過し、減圧乾燥させて6-ブロモ-5-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(360mg、収率78.5%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z 269.0。

【0567】
工程3
6-ブロモ-7-クロロ-N,5-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-5-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(380mg、0.37mmol)の$POCl_3$(5mL)中混合物を110℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮して6-ブロモ-7-クロロ-N,5-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(287mg、収率73%)を固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z : 286.9。

【0568】
工程4
2-((6-ブロモ-5-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成
6-ブロモ-7-クロロ-N,5-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(287mg、1.0mmol)およびエタノールアミン(5mL)の混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、DCM(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機相を濃縮して2-((6-ブロモ-5-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(230mg、収率73%)を固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z : 312.0。

【0569】
工程5
6-ブロモ-N,5-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
2-((6-ブロモ-5-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(170mg、0.5mmol)、DIPEA(645mg、5.0mmol)のNMP(15mL)中混合物にMsCl(310mg、2.5mmol)を室温で加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。水(30mL)を加え、反応混合物をEA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、HPLCで精製して6-ブロモ-N,5-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(130mg)を固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 293.9。

【0570】
工程6
N-(4-メチル-3-(5-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
6-ブロモ-N,5-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン

-2-アミン(30mg、0.1mmol、1.0当量)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(42mg、0.1mmol、1.0当量)、K_2CO_3(41mg、0.3mmol、3.0当量)、および$PdCl_2$(dppf)(14mg、0.02mmol、20mol%)の混合物を1,4-ジオキサン(2mL)およびH_2O(0.5mL)に懸濁させ、110℃で3時間攪拌した。反応混合物をHPLC(0.5% FA)で精製してN-(4-メチル-3-(5-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩(5.6mg)を黄色固体として得た。

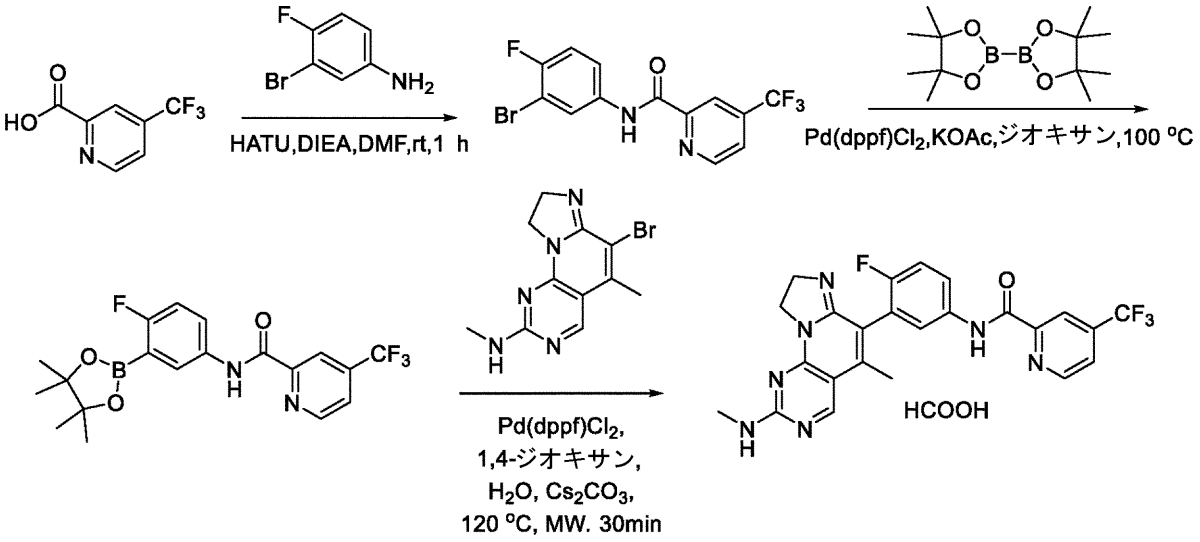
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ

10.76 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H,), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 494.0.

【0571】

実施例121

N-(4-フルオロ-3-(5-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物121)の調製



【0572】

工程1

N-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(500mg、2.6mmol)のDMF(5.0mL)溶液にHATU(1.48g、3.9mmol)、DIEA(1.00g、7.8mmol)、3-ブロモ-4-フルオロアニリン(551mg、2.9mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をH_2O(20mL)に加え、EA(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(30mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 3/1)で精製してN-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(809mg、収率86%)を白色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 363.0および365.0。

【0573】

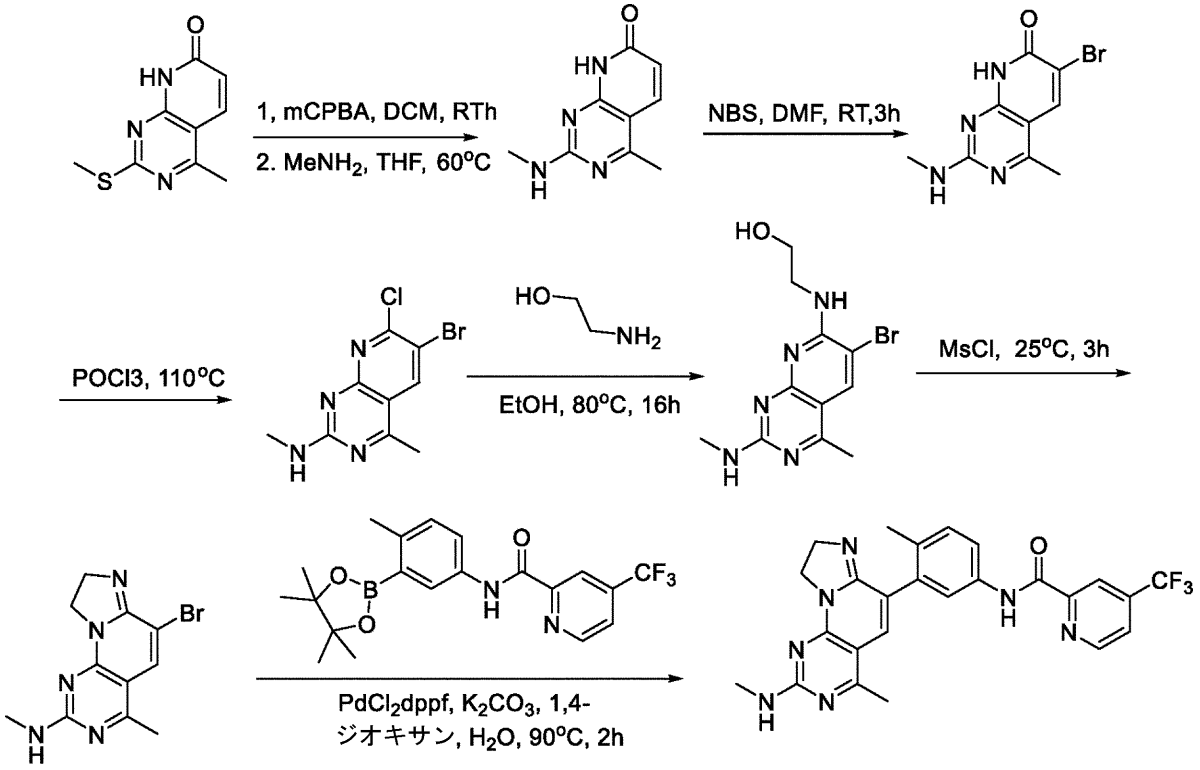
工程2

N-(4-フルオロ-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)-

4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
N-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(809mg、2.2mmol)のジオキサン(25mL)中混合物に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)(1.68g、6.6mmol)、KOAc(650mg、6.6mmol)、Pd(dppf)Cl_2(160mg、0.22mmol)を加えた。混合物をArで3回脱気および充填し、100℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、H_2O(50.0mL)を加えた。反応混合物をEA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100.0mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製してN-(4-フルオロ-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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(267mg、純度90%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 411.0。

【0574】
工程3
N-(4-フルオロ-3-(5-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
6-ブロモ-N,5-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.1mmol、1.0当量)、N-(4-フルオロ-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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(41mg、0.1mmol、1.0当量)、Cs_2CO_3(100mg、0.3mmol、3.0当量)、および$PdCl_2$(dppf)(15mg、0.02mmol、20mol%)の1,4-ジオキサン(3mL)およびH_2O(0.2mL)中混合物をMW下、120℃で40分間撹拌した。反応混合物をフラッシュ(DCM:MeOH = 10:1)で精製して粗生成物15mgを得て、これをHPLCでさらに精製して純粋な生成物N-(4-フルオロ-3-(5-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(8.9mg)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 2H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). LCMS (M+H^+) m/z: 498.0.

【0575】
実施例122
N-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物122)の調製



【０５７６】

工程１

4-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成

4-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(500mg、2.41mmol)のDCM(10mL)溶液にm-CPBA(1.04g、6mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して黄色固体を得た。粗固体のTHF(5mL)溶液に2Mメチルアミン THF溶液(12mL、24mmol)を加えた。混合物を60℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して4-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(400mg、収率72%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 191.1。

【０５７７】

工程２

6-ブロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成

4-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(400mg、2.1mmol)のDMF(6mL)溶液にNBS(409mg、2.3mmol)を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(20mL)で希釈した。得られた赤色析出固体を濾過し、ケークを水(10mL)で洗浄し、固体を乾燥させて6-ブロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(450mg、収率80%)を赤色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 269.0。

【０５７８】

工程３

6-ブロモ-7-クロロ-N,4-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(450mg、1.67mmol)の$POCl_3$(5mL)中混合物を110℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して粗油状物を得て、これを飽和$NaHCO_3$水溶液(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)

で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物6-ブロモ-7-クロロ-N,4-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(450mg、粗生成物)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H+) m/z: 286.9。

【0579】

工程4

2-((6-ブロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成

6-ブロモ-7-クロロ-N,4-ジメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(450mg、1.56mmol)のEtOH(2mL)中混合物に2-アミノエタン-1-オール(571mg、9.36mmol)を加えた。混合物を80℃で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、水(10mL)で希釈し、DCM/MeOH = 10:1(10mL*5)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して2-((6-ブロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(310mg、粗生成物)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H+) m/z: 311.9。

【0580】

工程5

6-ブロモ-N,4-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

2-((6-ブロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(310mg、1mmol)のTHF(5mL)中混合物にMsCl(229mg、2mmol)を加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して6-ブロモ-N,4-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(210mg、収率72%)を得た。LCMS (M+H+) m/z: 294.0。

【0581】

工程6

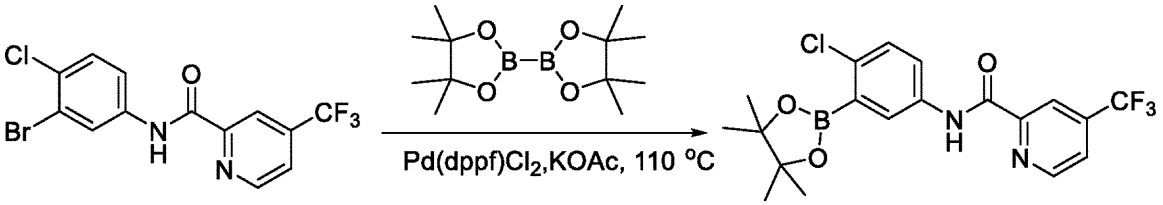
N-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

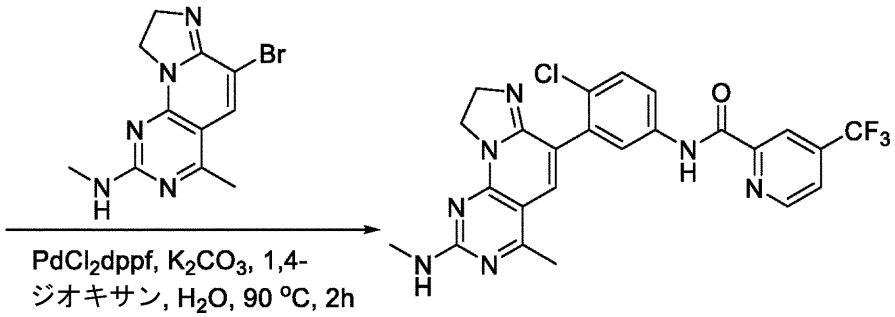
6-ブロモ-N,4-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.14mmol)のジオキサン(3mL)および水(0.6mL)溶液にN-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(55mg、0.14mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(10mg、0.014mmol)、およびK_2CO_3(39mg、0.28mmol)を加えた。混合物に窒素を5分間吹き込んだ後、90℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を水(5mL)で希釈し、EA(5mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させて粗油状物を得た。粗油状物を分取HPLCで精製してN-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(8.4mg)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.90 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 494.0.

【0582】

実施例123
N-(4-クロロ-3-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物123)の調製





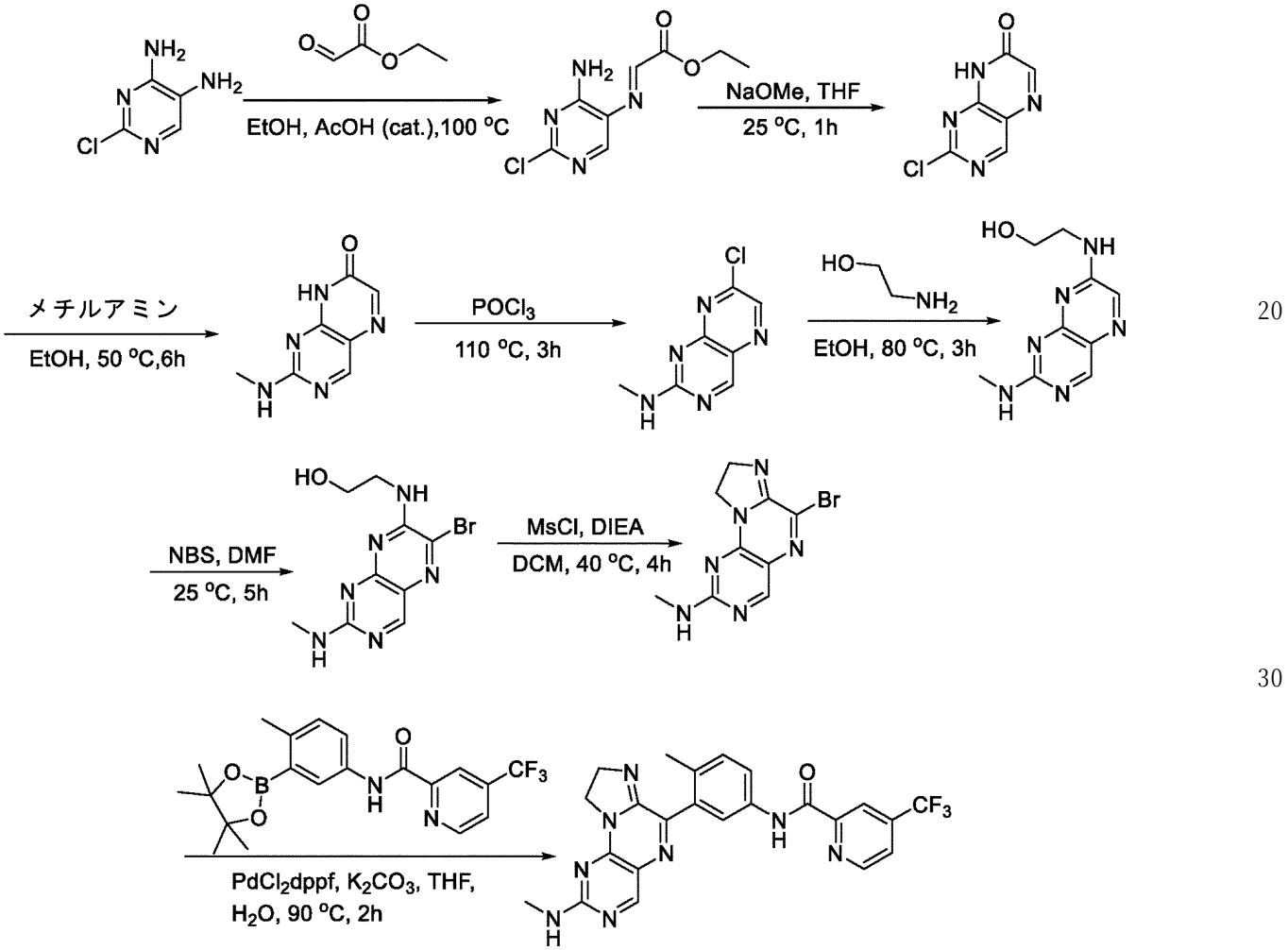
【0583】
工程1
N-(4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
N-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(1.9g、5.0mmol)のジオキサン(30mL)溶液に4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(2.54g、10.0mmol)、Pd(dppf)Cl_2(365mg、0.50mmol)、KOAc(1.47g、15mmol)を加えた。反応混合物を110℃で16時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣をPEでトリチュレートして濾過してN-(4-クロロ-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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(1.2g、粗生成物)を灰色固体として得た。LCMS(M+H^+) m/z: 427.0。
【0584】
工程2
N-(4-クロロ-3-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
6-ブロモ-N,4-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.14mmol)のジオキサン(3mL)および水(0.6mL)溶液にN-(4-クロロ-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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(58mg、0.14mmol)、Pd(dppf)Cl_2(10mg、0.014mmol)、およびK_2CO_3(39mg、0.28mmol)を加えた。混合物に窒素を5分間吹き込んだ後、90℃で2時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を水(5mL)で希釈し、EA(5mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて粗油状物を得た。粗油状物を分取HPLCで精製してN-(4-クロロ-3-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(14mg)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.00 (s, 1H), 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 4.14-3.93 (m, 2H), 3.90 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 514.0.

【０５８５】

実施例１２４

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[2,1-h]プテリジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１２４)の調製



【０５８６】

工程１

エチル 2-((4-アミノ-2-クロロピリミジン-5-イル)イミノ)アセテートの合成

2-クロロピリミジン-4,5-ジアミン(2.88g、20mmol)のEtOH(30mL)溶液に2-オキソ酢酸エチル(50% w/w%トルエン溶液)(4.08g、20mmol)およびAcOH(2滴)を加え、反応混合物を100℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過して黄色固体を得た。粗固体を減圧乾燥させてエチル 2-((4-アミノ-2-クロロピリミジン-5-イル)イミノ)アセテート(2.1g)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 228.9。

【０５８７】

工程２

2-クロロプテリジン-7(8H)-オンの合成
エチル 2-((4-アミノ-2-クロロピリミジン-5-イル)イミノ)アセテート(2.1g、9.2mmol)のTHF(20mL)溶液にNaOMe(993mg、18.4mmol)を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、得られた析出物を濾過し、ケークを水(10mL)で洗浄し、固体を乾燥させて2-クロロプテリジン-7(8H)-オン(830mg、収率50%)を赤色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 183.0。
【0588】
工程3
2-(メチルアミノ)プテリジン-7(8H)-オンの合成
2-クロロプテリジン-7(8H)-オン(830mg、4.6mmol)のEtOH(5mL)中混合物にメチルアミン(33% EtOH溶液)(5mL)を加え、反応混合物を50℃で6時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して2-(メチルアミノ)プテリジン-7(8H)-オン(650mg、粗生成物)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS ($M+H^+$) m/z: 178.0。
【0589】
工程4
7-クロロ-N-メチルプテリジン-2-アミンの合成
2-(メチルアミノ)プテリジン-7(8H)-オン(400mg、2.26mmol)の$POCl_3$(5mL)中混合物を110℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して粗油状物を得て、これを飽和NaHCO3水溶液(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して7-クロロ-N-メチルプテリジン-2-アミン(600mg、粗生成物)を得た。この粗固体をさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS ($M+H^+$) m/z: 196.1。
【0590】
工程5
2-((2-(メチルアミノ)プテリジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成
7-クロロ-N-メチルプテリジン-2-アミン(600mg、粗生成物)のEtOH(6mL)中混合物に2-アミノエタン-1-オール(1.22g、20mmol)を加えた。混合物を80℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、水(10mL)で希釈し、DCM/MeOH = 10:1(10mL*5)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLCで精製して2-((2-(メチルアミノ)プテリジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(300mg)を白色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 221.1。
【0591】
工程6
2-((6-ブロモ-2-(メチルアミノ)プテリジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成
2-((2-(メチルアミノ)プテリジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(220mg、1mmol)のDMF(5mL)中混合物にNBS(356mg、2mmol)を加えた。混合物を25℃で5時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して2-((6-ブロモ-2-(メチルアミノ)プテリジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(150mg、収率50%)を得た。LCMS (M+H+) m/z: 299.0。
【0592】
工程7
6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[2,1-h]プテリジン-2-アミンの合成
2-((6-ブロモ-2-(メチルアミノ)プテリジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(150mg、0.5mmol)のDCM(3mL)中混合物にDIEA(129mg、1mmol)およびMsCl(115mg、1mmol)を加えた。混合物を25℃で4時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示し

た。反応混合物を水(5mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[2,1-h]プテリジン-2-アミン(80mg、収率57%)を得た。LCMS (M+H+) m/z: 281.0。

【0593】

工程8

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[2,1-h]プテリジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

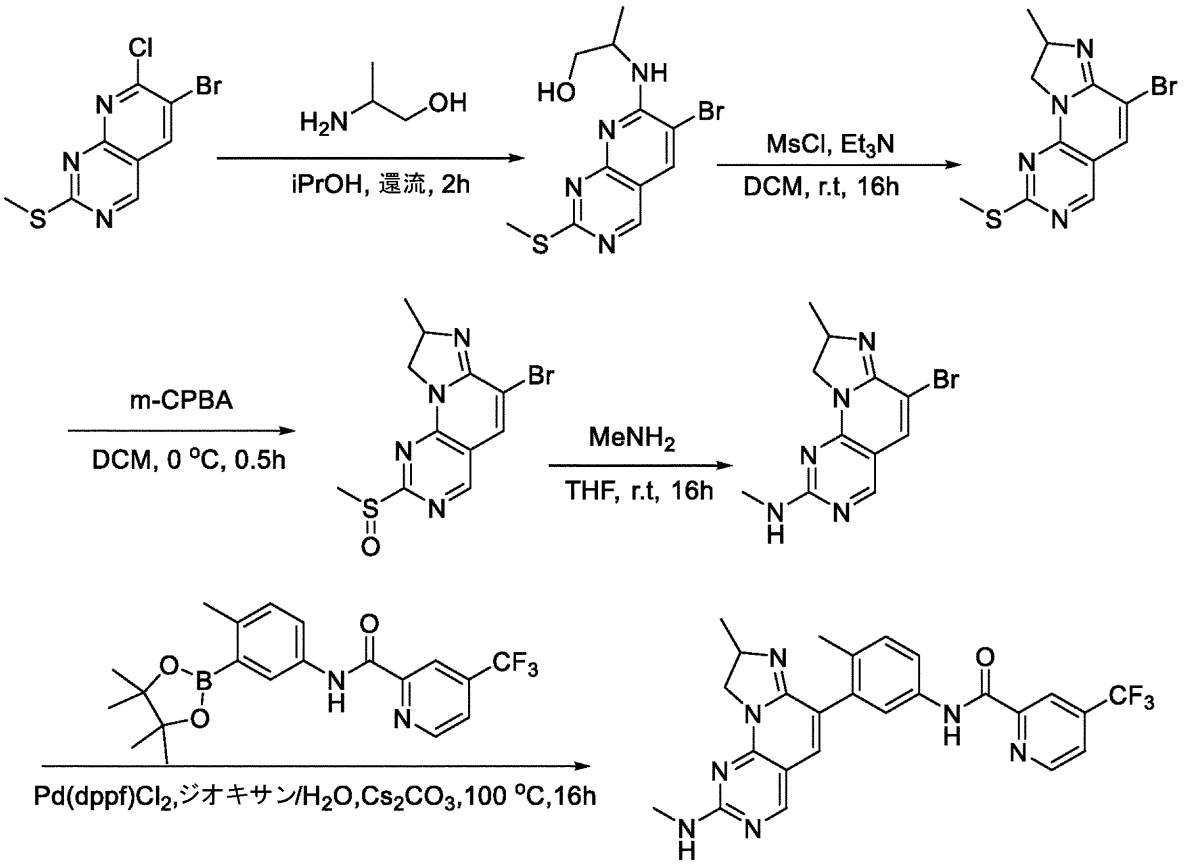
6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[2,1-h]プテリジン-2-アミン(40mg、0.14mmol)のTHF(3mL)および水(0.6mL)溶液にN-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(57mg、0.14mmol)、Pd(dppf)Cl_2(10mg、0.014mmol)、およびK_2CO_3(39mg、0.28mmol)を加えた。混合物に窒素を5分間吹き込んだ後、90℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を水(5mL)で希釈し、EA(5mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて粗油状物を得た。粗油状物を分取HPLCで精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[2,1-h]プテリジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(3.1mg)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.01 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 481.1.

【0594】

実施例125

N-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物125)の調製



【０５９５】

工程１

２-((６-ブロモ-２-(メチルチオ)ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-７-イル)アミノ)プロパン-１-オールの合成

６-ブロモ-７-クロロ-２-(メチルチオ)ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン(１.０ｇ、３.４５ｍｍｏｌ)、２-アミノプロパン-１-オール(５１７ｍｇ、６.８９ｍｍｏｌ)のｉＰｒＯＨ(１５.０ｍＬ)中混合物を還流下で３.０時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。水を加え、析出物を濾過して２-((６-ブロモ-２-(メチルチオ)ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-７-イル)アミノ)プロパン-１-オール(１.１１ｇ、収率９８％)を帯黄白色固体として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ+Ｈ+）ｍ/ｚ: ３２９.０および３３１.０。

【０５９６】

工程２

６-ブロモ-８-メチル-２-(メチルチオ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジンの合成

２-((６-ブロモ-２-(メチルチオ)ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-７-イル)アミノ)プロパン-１-オール(１.１６ｇ、３.５ｍｍｏｌ)、ＴＥＡ(１.０６ｇ、１０.５ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２０.０ｍＬ)中混合物にＭｓＣｌ(１.０ｇ、８.８ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、冷水(５０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(５０ｍＬｘ３)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(１００ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ/ＥＡ = ３/１)で精製して６-ブロモ-８-メチル-２-(メチルチオ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン(１.０ｇ、収率９１％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ+Ｈ$^+$）ｍ/ｚ: ３１１.０および３１３.０。

【０５９７】

工程３

６-ブロモ-８-メチル-２-(メチルスルフィニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジンの合成

６-ブロモ-８-メチル-２-(メチルチオ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ

]ピリミジン(250mg、0.8mmol)の乾燥DCM(20mL)溶液にm-CPBA(368mg、1.6mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で30分間撹拌した。反応混合物を室温で減圧濃縮して粗生成物6-ブロモ-8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(250mg、粗生成物)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H)$^+$ m/z: 326.9および328.9。

【0598】

工程4

6-ブロモ-N,8-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

粗生成物6-ブロモ-8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(250mg、0.76mmol)のTHF(20.0mL)溶液に$MeNH_2$(2M THF溶液、1.5mL、3.0mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌し、濃縮した。水(80mL)を加え、反応混合物をEA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEA(4.0mL)中に加え、室温で3.0時間撹拌し、濾過して6-ブロモ-N,8-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(200mg、収率88%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 294.0および296.0。

【0599】

工程5

N-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

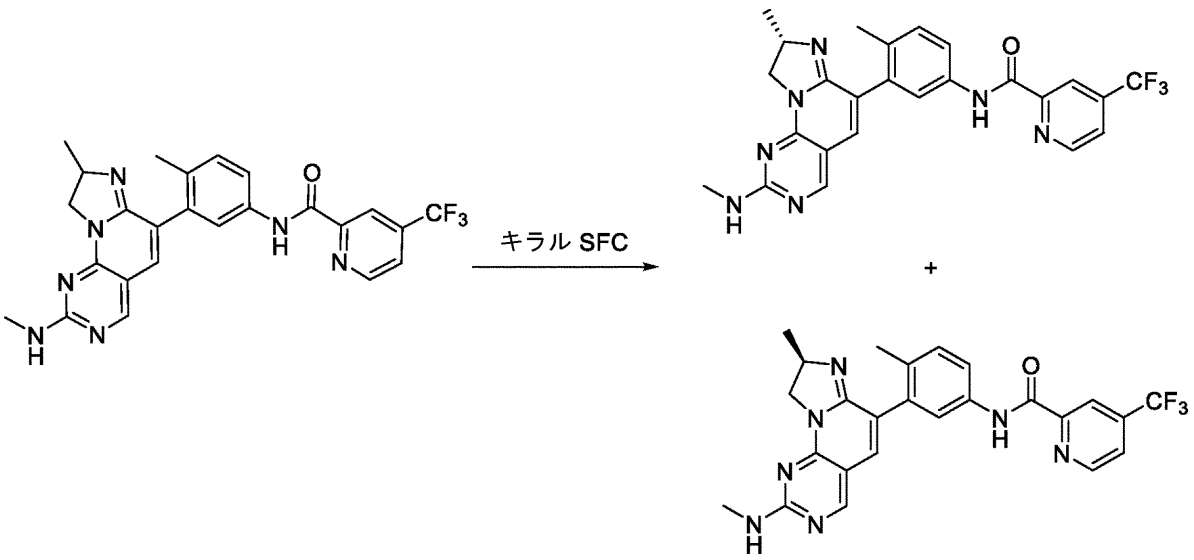
6-ブロモ-N,8-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(200mg、0.68mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(276mg、0.68mmol)、Cs_2CO_3(665mg、2.04mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(75mg、0.102mmol)のジオキサン(15.0mL)および水(3mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を水(80mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% HCOOH)で精製してN-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(119.4mg、収率35%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.09 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.21-4.24 (m, 2H), 3.52-3.63 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 494.4.

【0600】

実施例126および127

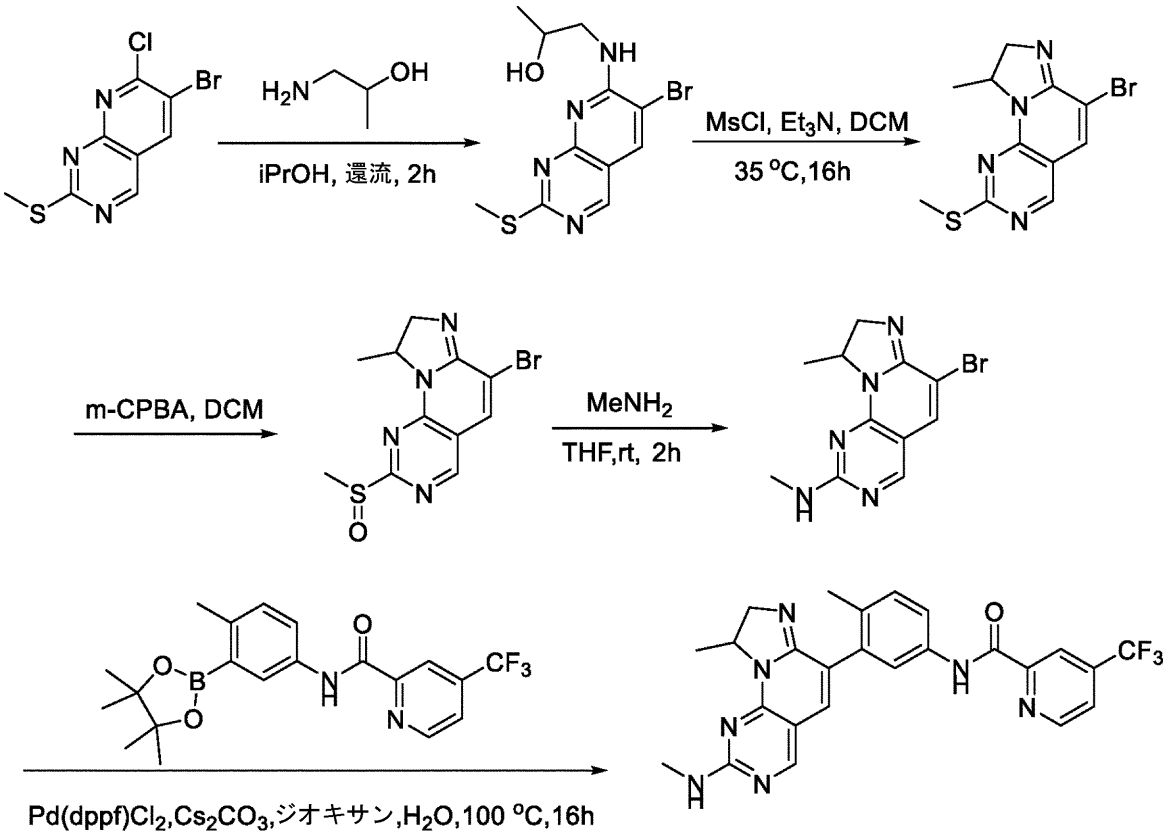
(S)-N-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物126)および(R)-N-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物127)の調製



化合物125(60mg)をキラルHPLCで分離して化合物126(12.9mg)および化合物127(12.5mg)を得た。化合物126:
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ
10.76 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 8.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.22-1.21 (m, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 494.4.

化合物127:
^{1}H
NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.76 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.82-7.81 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.86 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.22-1.20 (m, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 494.4.

【0601】
実施例128
N-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物128)の調製



【０６０２】

工程１

1-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)プロパン-2-オールの合成

6-ブロモ-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.0g、3.45mmol)、1-アミノプロパン-2-オール(517mg、6.89mmol)のiPrOH(15.0mL)中混合物を還流下で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水(20mL)で希釈した。得られた固体を濾過して1-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)プロパン-2-オール(1.16g、収率100%)を帯黄白色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 329.0および331.0。

【０６０３】

工程２

6-ブロモ-9-メチル-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

1-((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)プロパン-2-オール(1.07g、3.27mmol)、TEA(1.98g、19.62mmol)のDCM(20.0mL)中混合物にMsCl(1.49g、13.08mmol)を加えた。得られた混合物を35℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、冷水(50mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 3/1)で精製して6-ブロモ-9-メチル-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(776mg、収率75%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 311.0および313.0。

【０６０４】

工程３

6-ブロモ-9-メチル-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-ブロモ-9-メチル-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d

]ピリミジン(200mg、0.64mmol)の乾燥DCM(8.0mL)溶液にm-CPBA(294mg、1.28mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物6-ブロモ-9-メチル-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(500mg、収率100%)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H2O)+ m/z: 326.9および328.9。

【0605】

工程4

6-ブロモ-N,9-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

粗生成物6-ブロモ-9-メチル-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(500mg、1.5mmol)のTHF(10.0mL)溶液に$MeNH_2$(2M THF溶液、3.0mL、3.0mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌し、濃縮した。水を加え、混合物をEA(50mLx3)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEA(4.0mL)中に加え、室温で3.0時間撹拌し、濾過して6-ブロモ-N,9-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(230mg、収率51%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 293.9および295.9。

【0606】

工程5

N-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

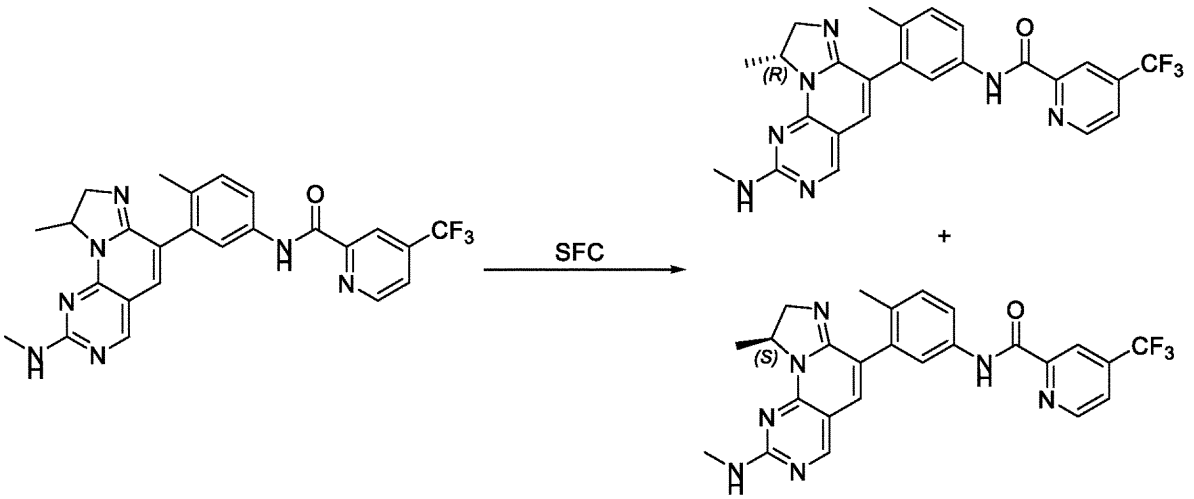
6-ブロモ-N,9-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(230mg、0.78mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(276mg、0.78mmol)、Cs_2CO_3(760mg、2.34mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(57mg、0.078mmol)のジオキサン(15.0mL)および水(3mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を水(80.0mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% HCOOH)で精製してN-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(113.1mg、収率29%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.05 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 494.3.

【0607】

実施例129および130

(R)-N-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物129)および(S)-N-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物130)の調製



N-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(60mg)をキラルHPLCで分離して(R)-N-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物129)(21mg)および(S)-N-(4-メチル-3-(9-メチル-2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物130)(16mg)を黄色固体として得た。化合物129:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ 10.74 (s, 1H), 9.025 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H) , 4.06-4.01 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.45-1.23 (m, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 494.4.

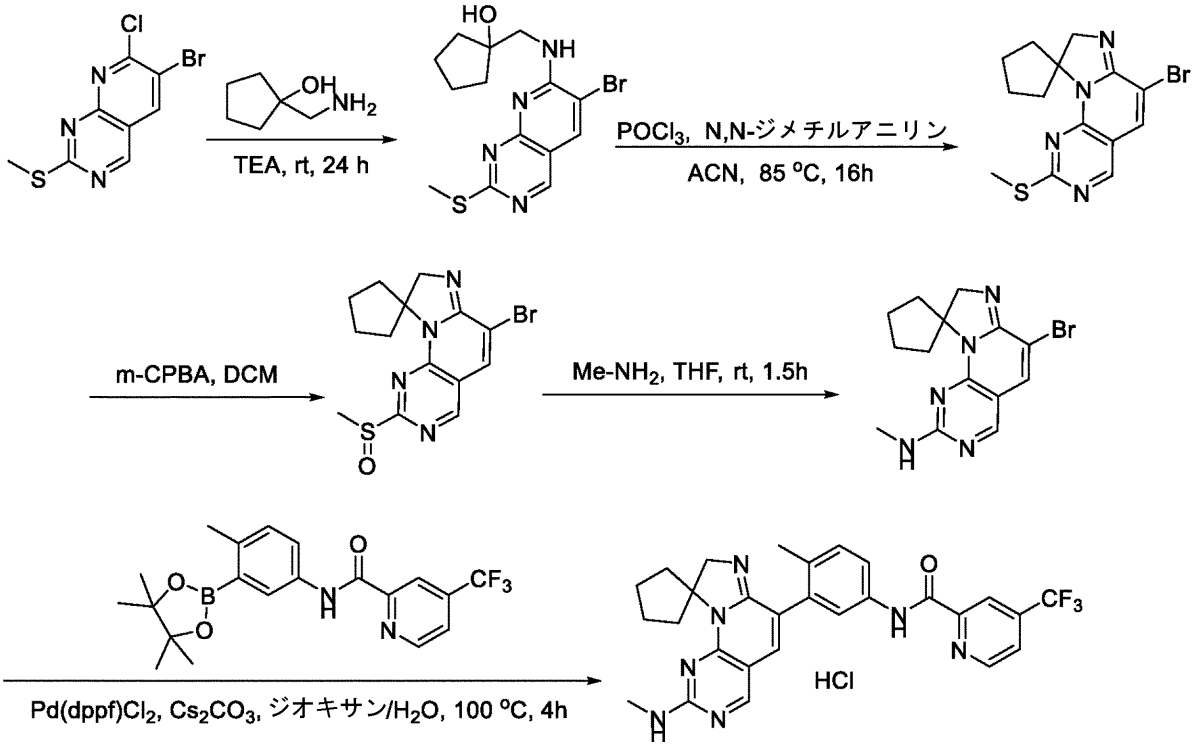
化合物130:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.74 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 494.4.

【0608】

実施例131

N-(4-メチル-3-(2'-(メチルアミノ)-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン]-6'-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物131)の調製



【０６０９】

工程１

1-(((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1-オールの合成

6-ブロモ-7-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.43g、4.92mmol)、1-(アミノメチル)シクロペンタン-1-オール(0.85g、7.38mmol)のTEA(40.0mL)中混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水(100.0mL)で希釈し、DCM(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して1-(((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1-オール(1.79g、収率98%)を帯黄白色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 368.8および370.8。

【０６１０】

工程２

6'-ブロモ-2'-(メチルチオ)-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン]の合成

1-(((6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1-オール(500mg、1.35mmol)、N,N-ジメチルアニリン(164mg、1.35mmol)のACN(40.0mL)中混合物に$POCl_3$(1.66g, 10.84mmol)を加えた。得られた混合物を85℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、冷水(50.0mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 3/1)で精製して6'-ブロモ-2'-(メチルチオ)-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン](255mg、収率47%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 351.0および353.0。

【０６１１】

工程３

6'-ブロモ-2'-(メチルスルフィニル)-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン]の合成

6'-ブロモ-2'-(メチルチオ)-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン](175mg、0.5mmol)の乾燥DCM(5.0mL)溶液にm-CPBA(229mg、1.0mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物6'-ブロモ-2'-(メチルスルフィニル)-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン](400mg、粗生成物)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$)m/z: 366.9および368.9。

【0612】

工程4

6'-ブロモ-N-メチル-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン]-2'-アミンの合成

粗生成物6'-ブロモ-2'-(メチルスルフィニル)-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン](400mg、0.50mmol)のTHF(5.0mL)溶液に$MeNH_2$(2M THF溶液、1.5mL、3.0mmol)を加えた。混合物を室温で1.5時間撹拌し、濃縮した。水を加え、混合物をEA(50mLx3)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEA(4.0mL)中に加え、室温で3時間撹拌し、濾過して6'-ブロモ-N-メチル-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン]-2'-アミン(134mg、収率63%)を淡黄色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 334.0および336.0。

【0613】

工程5

N-(4-メチル-3-(2'-(メチルアミノ)-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン]-6'-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩化水素の合成

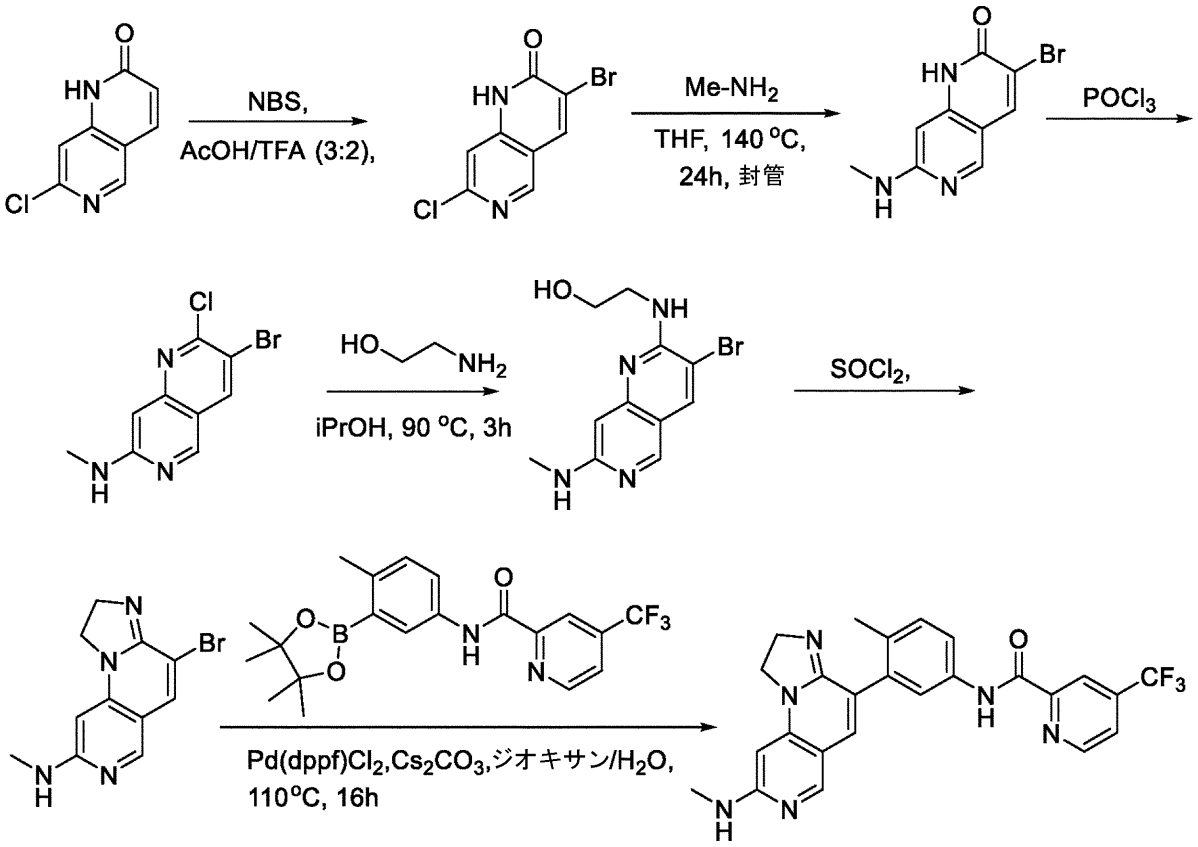
6'-ブロモ-N-メチル-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン]-2'-アミン(134mg、0.4mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(195mg、0.48mmol)、Cs_2CO_3(392mg、1.2mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(29mg、0.04mmol)のジオキサン(8.0mL)および水(0.8mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で4時間撹拌した。反応混合物を水(80.0mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% HCl)で精製してN-(4-メチル-3-(2'-(メチルアミノ)-8'H-スピロ[シクロペンタン-1,9'-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン]-6'-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩化水素(39.6mg、収率17%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.89 (s, 1H), 9.89-9.38 (m, 1H), 9.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.98-8.90 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.04-2.94 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 4H), 1.73 (s, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 534.4.

【0614】

実施例132

N-(4-メチル-3-(8-(メチルアミノ)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a][1,6]ナフチリジン-4-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物132)の調製



【０６１５】

工程１

3-ブロモ-7-クロロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの合成

7-クロロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(400mg、2.21mmol)のAcOH(6mL)およびTFA(4mL)中混合物を室温で20分間撹拌した。NBS(439mg、2.44mmol)を加え、混合物を70℃で16時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$(100mL)で希釈し、DCM(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(60mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して3-ブロモ-7-クロロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(500mg、粗生成物)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 260.8。

【０６１６】

工程２

3-ブロモ-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの合成

3-ブロモ-7-クロロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(700mg、2.70mmol)のTHF(10mL)中混合物にメチルアミン(15mL、2M THF溶液)を加えた。溶液を140℃で24時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC(0.1% NH3.H2O)で精製して3-ブロモ-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(250mg、収率36%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 254.0。

【０６１７】

工程３

3-ブロモ-2-クロロ-N-メチル-1,6-ナフチリジン-7-アミンの合成

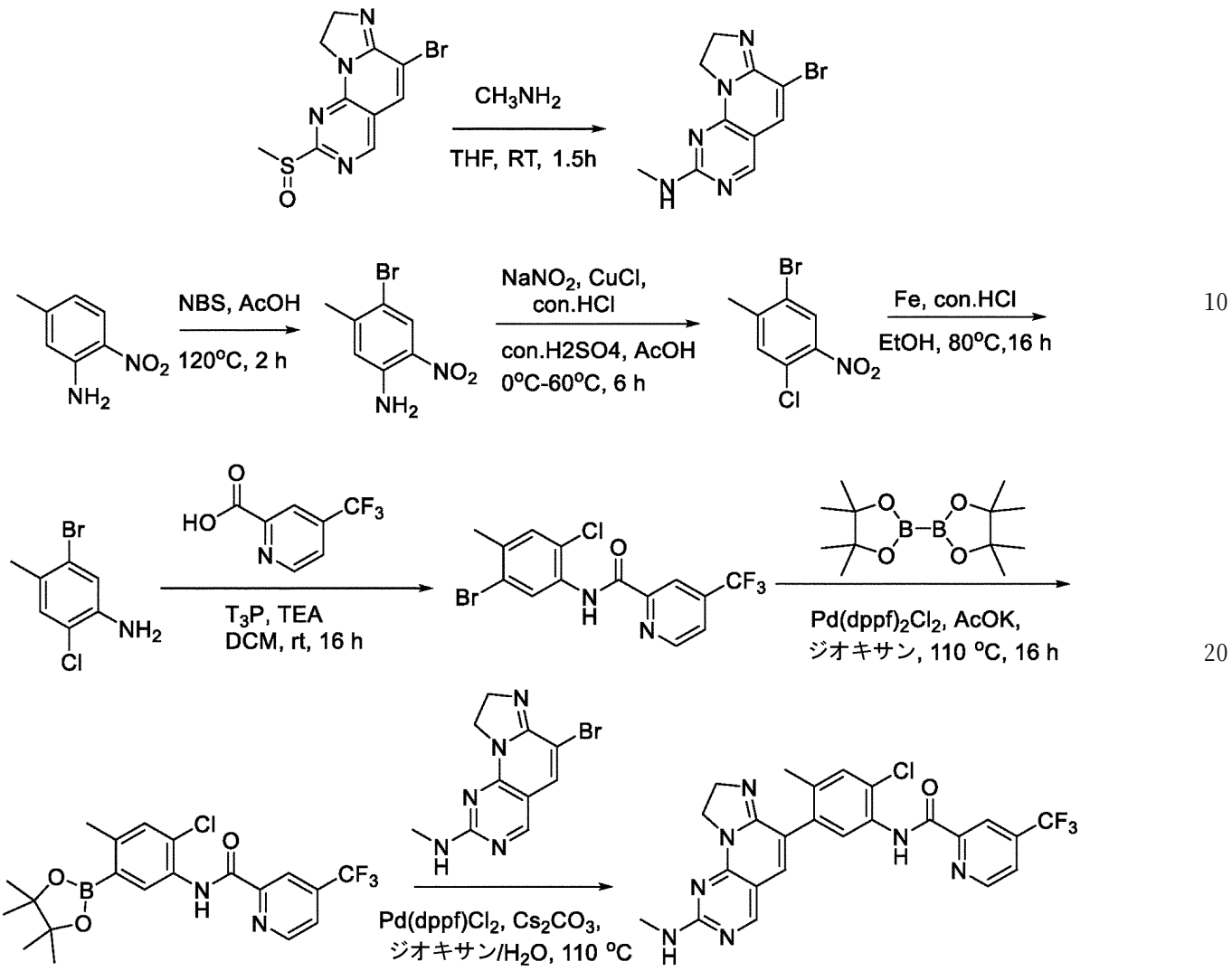
3-ブロモ-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(180mg、0.71mmol)の$POCl_3$(10mL)中混合物を95℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和$NaHCO_3$(30mL)で反応停止させ、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して3-ブロモ-2-クロロ-N-メチル-1,6-ナフチリジン-7-アミン(250mg、粗生成物)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 274.1。

【０６１８】
工程4
2-((3-ブロモ-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成
3-ブロモ-2-クロロ-N-メチル-1,6-ナフチリジン-7-アミン(250mg、0.90mmol)、2-アミノエタン-1-オール(84mg、1.4mmol)のiPrOH(5mL)中混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、シリカカラムクロマトグラフィー(EA:PE = 5%～80%)で精製して2-((3-ブロモ-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オール(60mg、収率22%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 299.0。

【０６１９】
工程5
4-ブロモ-N-メチル-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a][1,6]ナフチリジン-8-アミンの合成
2-((3-ブロモ-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オール(60mg、0.20mmol)の$CHCl_3$(3mL)溶液に$SOCl_2$(120mg、1.0mmol)を加えた。反応混合物を70℃で6時間攪拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(50mL)で反応停止させ、DCM(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 5%～80%)で精製して4-ブロモ-N-メチル-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a][1,6]ナフチリジン-8-アミン(20mg、収率36%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 279.1

【０６２０】
工程6
N-(4-メチル-3-(8-(メチルアミノ)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a][1,6]ナフチリジン-4-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
4-ブロモ-N-メチル-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a][1,6]ナフチリジン-8-アミン(15mg、0.05mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(32.7mg、0.08mmol)、Cs_2CO_3(52mg、0.16mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(3.9mg、0.005mmol)のジオキサン:H_2O(10:1)(2mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、3M HCl(30mL)で希釈し、DCM(30mL)で抽出した。水相を$NH_3.H_2O$でpH = 10に調整し、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(60mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取TLC(DCM:MeOH = 10:1)、続いて分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製してN-(4-メチル-3-(8-(メチルアミノ)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a][1,6]ナフチリジン-4-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(3.4mg、収率10%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-*d*$_4$): δ 8.96-8.95 (m, 1 H), 8.42 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.92 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.84-7.83 (m, 1 H), 7.80-7.76 (m, 2 H), 7.39 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 4.45 (t, *J*=10.4 Hz, 2 H), 4.08 (t, *J*=10.4 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H). LCMS (M+H+) m/z: 479.2.

【０６２１】
実施例133
N-(2-クロロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物133)の調製



【０６２２】

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの調製を実施例１０９に記載のように行った。

【０６２３】

工程１

6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.2g、3.85mmol)のTHF(20mL)中混合物に$MeNH_2$(2.0M THF溶液、5.8mL、11.55mmol)を室温で加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧除去して6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(710mg、収率75.4%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 280.0および282.0。

【０６２４】

工程２

4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロアニリンの合成

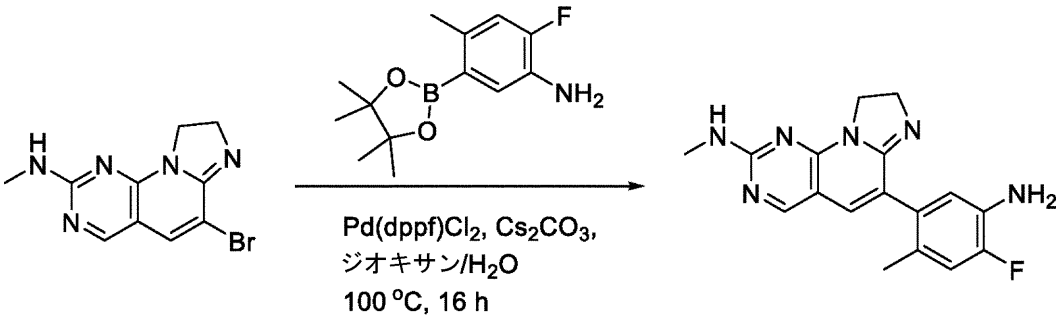
5-メチル-2-ニトロアニリン(3.0g、19.7mmol)のAcOH(100mL)溶液にNBS(3.58g、20.1mmol)を加えた。混合物をN2下、120℃で1.5時間撹拌した。混合物を水(300mL)に注ぎ、濾過して4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロアニリン(4.2g、収率93%)を黄色固体として得た。

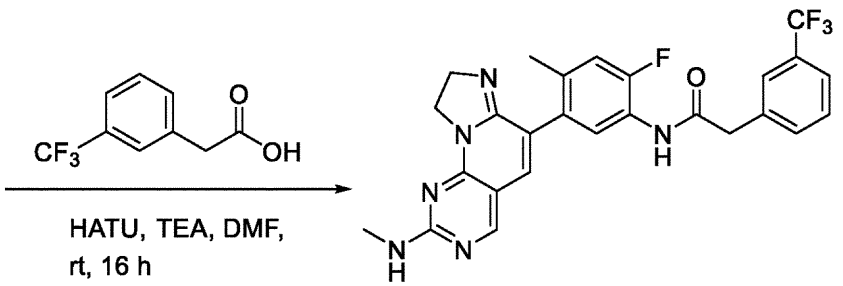
【０６２５】

工程3
1-ブロモ-4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゼンの合成
4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロアニリン(2.0g、8.66mmol)のAcOH(20mL)溶液を$NaNO_2$(955mg、13.8mmol)の濃H_2SO_4(10mL)溶液中に温度を40℃未満に維持しながらゆっくりと加えた。混合物を室温で30分間撹拌した。得られた混合物をCuCl(2.0g、20.7mmol)の濃HCl(25mL)溶液中にゆっくりと加えた。反応混合物を60℃で2時間撹拌した。水を加え、得られた析出物を濾過して1-ブロモ-4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン(1.5g、収率70%)を灰色固体として得た。
【0626】
工程4
5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルアニリンの合成
1-ブロモ-4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン(800g、3.19mmol)のEtOH(8mL)およびH2O(2mL)溶液にFe粉末(894mg、15.9mmol)および濃HCl(0.5mL)を加えた。混合物を80℃で16時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 4:1)で精製して5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルアニリン(550mg、収率78%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 219.9。
【0627】
工程5
N-(5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルアニリン(420mg、1.90mmol)のDCM(10mL)溶液に4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(436mg、2.28mmol)、T3P(1.2g、3.81mmol)、およびTEA(578mg、5.72mmol)を加えた。混合物をN2下、室温で2時間撹拌した。混合物を水(30mL)で希釈した後、DCM(30mLx3)で抽出した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 10:1)で精製してN-(5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(550mg、収率73%)を白色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 395.0。
【0628】
工程6
N-(2-クロロ-4-メチル-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)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
N-(5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(150mg、0.38mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液に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)(193mg、0.76mmol)、Pd(dppf)Cl2(27mg、0.038mmol)、およびAcOK(112mg、1.14mmol)を加えた。混合物をN2下、110℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 10:1)で精製してN-(2-クロロ-4-メチル-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)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(110mg、収率66%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 441.1。
【0629】
工程7
N-(2-クロロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
N-(2-クロロ-4-メチル-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)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(110mg、0.25mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)およびH2O(0.5mL)溶液に6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(77mg、0.27mmol)、Pd(dppf)Cl2(18mg、0.025mmol)、およびCs2CO3(224mg、0.75mmol)を加えた。混合物をN_2下、110℃で16時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製してN-(2-クロロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリ

ド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(7.4mg、収率6%)を灰色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.65 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (s,1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 2.97 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 514.0.

【0630】
実施例134
N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド(化合物134)の調製





【0631】
工程1
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(600mg、2.14mmol)のジオキサン(12mL)およびH2O(1mL)溶液に2-フルオロ-4-メチル-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)アニリン(591mg、2.35mmol)、Pd(dppf)Cl_2(156mg、0.21mmol)、およびCs_2CO_3(2.0g、6.42mmol)を加えた。混合物をN_2下、110℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)で精製して6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(320mg、46%、0.99mmol)を灰色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 325.2。
【0632】
工程2
N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトア

ミドの合成

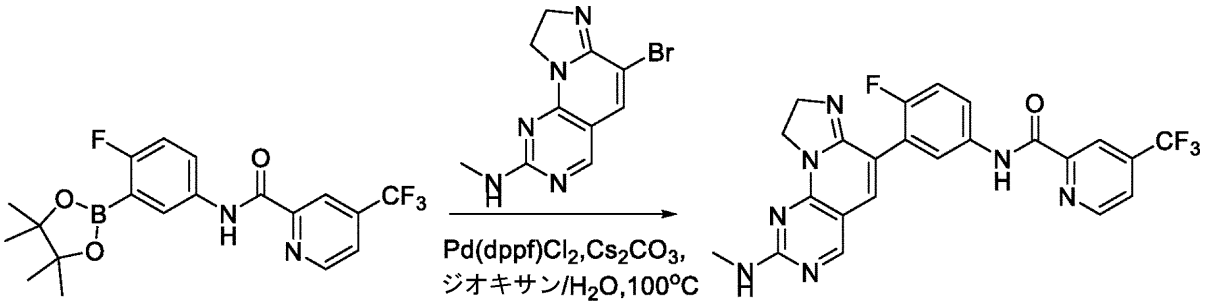
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(330mg、0.32mmol)のDMF(3mL)溶液に2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(27mg、0.13mmol)、HATU(70mg、0.18mmol)、およびTEA(37mg、0.37mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド(28.3mg、収率46%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.27 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.64-4.51 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.95 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 511.4.

【0633】

実施例135

N-(4-フルオロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物135)の調製



【0634】

6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンおよびN-(4-フルオロ-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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製を実施例121および実施例133に記載のように行った。

【0635】

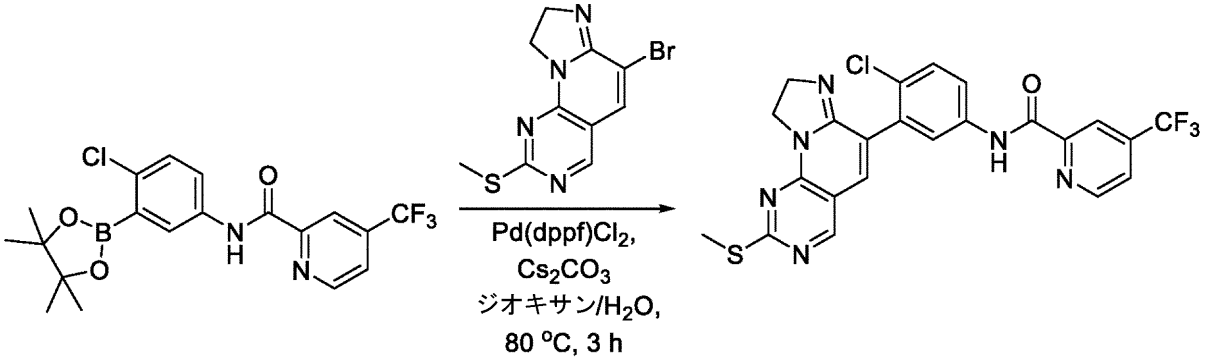
工程1

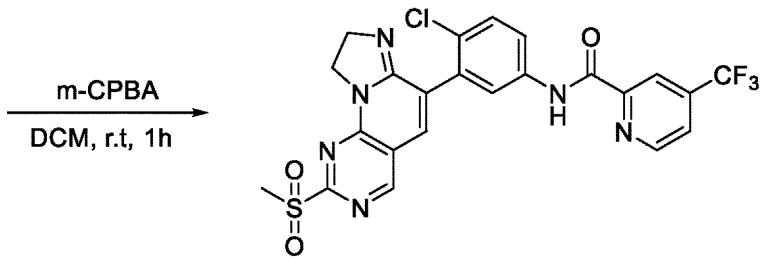
N-(4-フルオロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

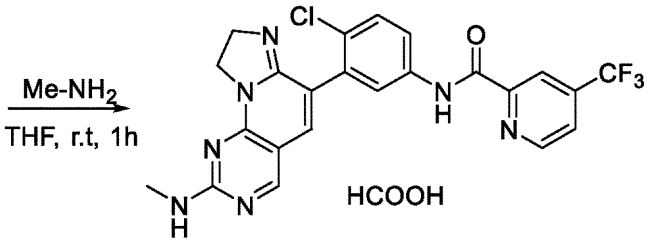
N-(4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(267mg、0.65mmol)のジオキサン/H_2O(15mL/1.5mL)中混合物に6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(165mg、0.59mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(44mg、0.06mmol)、Cs_2CO_3(577mg、1.77mmol)を加え、混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、H_2O(50.0mL)を加えた。反応混合物をEA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100.0mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEA(4mL)でトリチュレートしてN-(4-フルオロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(108.9mg、収率38%)

を黄色固体として得た。
^{1}H NMR
(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.90 (s, 1 H), 9.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1 H), 8.28-8.22 (m, 1H), 8.14-8.09 (m, 2H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 2.85 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 484.3.

【０６３６】
実施例１３６
N-(4-クロロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１３６)の調製







【０６３７】
N-(4-クロロ-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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製を実施例１２３に記載のように行った。
【０６３８】
工程１
N-(4-クロロ-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
N-(4-クロロ-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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(５００mg、１.１７mmol)、６-ブロモ-２-(メチルチオ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-d]ピリミジン(３４８mg、１.１７mmol)、Cs_2CO_3(１.１４g、３.５１mmol)のジオキサン/H_2O(５:１)(１２mL)中混合物にPd(dppf)Cl_2(８７.８mg、０.１２mmol)をN_2下で加えた。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した

。反応混合物を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 0%～80%)で精製してN-(4-クロロ-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(260mg、収率43%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 517.0。

【0639】

工程2

N-(4-クロロ-3-(2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(4-クロロ-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(230mg、0.44mmol)のDCM(5mL)中混合物にm-CPBA(153mg、0.89mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、濃縮してN-(4-クロロ-3-(2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(244mg、粗生成物)を固体として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 533.1および549.1。

【0640】

工程3

N-(4-クロロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

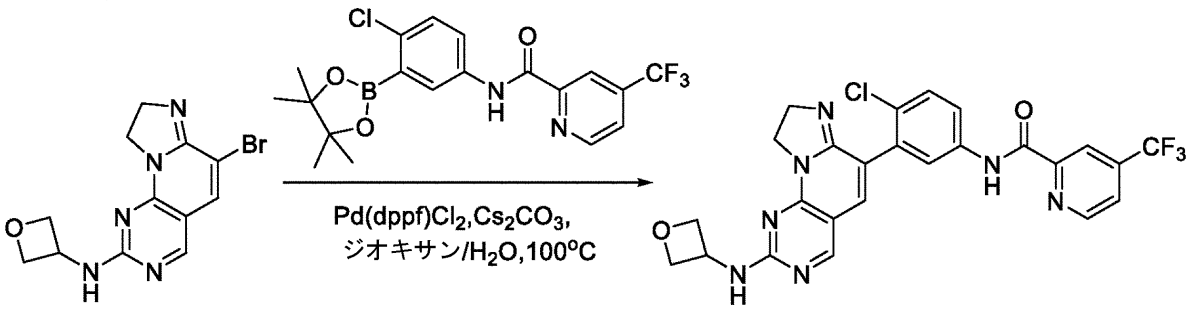
N-(4-クロロ-3-(2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(244mg、0.44mmol)のTHF(5mL)溶液にMe-NH_2(2mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を水(30mL)で反応停止させ、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% HCOOH)で精製してN-(4-クロロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩(41mg、収率16.9%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10.98 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.4 Hz, 12.8 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 2H), 2.86 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 500.3.

【0641】

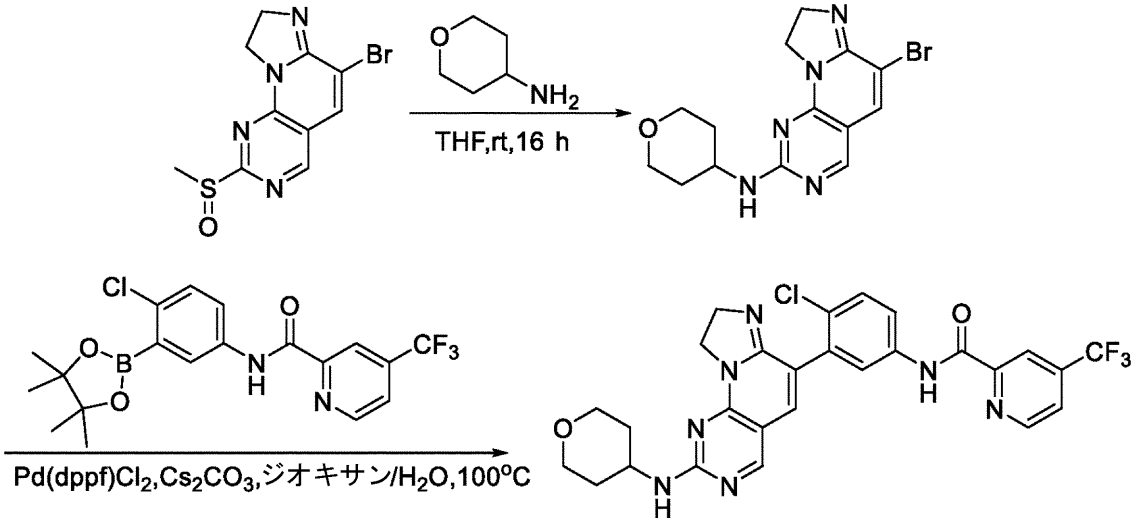
実施例137

N-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物137)の調製



【０６４２】
6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例１１４に記載のように行った。
【０６４３】
工程１
N-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(３６６mg、0.67mmol)のジオキサン/H_2O(15mL/3mL)溶液にN-(4-クロロ-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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(３４３mg、0.80mmol)、Pd(dppf)Cl_2(49mg、0.067mmol)、Cs_2CO_3(６５３mg、2.01mmol)を加えた。混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物に水(１００mL)を加えた。混合物をEA(３０mLx３)で抽出した。一緒にした抽出物をブライン(２０mLx２)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をMeOHでトリチュレートし、濾過してN-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(３７.２mg、収率１０%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34-8.28 (m, 3H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.78-4.75 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 542.4.

【０６４４】
実施例１３８
N-(4-クロロ-3-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１３８)の調製



【０６４５】
6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの調製を実施例２６に記載のように行った。
【０６４６】
工程１

6-ブロモ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(200mg、0.63mmol)のTHF(15mL)溶液にテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(252mg、2.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。H_2O(20mL)を加え、反応混合物をEA(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して6-ブロモ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(237mg、粗生成物)を得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 350.0および352.0。

【0647】

工程2

N-(4-クロロ-3-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(237mg、0.67mmol)のジオキサン/H_2O(15mL/5mL)溶液にN-(4-クロロ-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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(346mg、0.81mmol)、Pd(dppf)Cl_2(49mg、0.067mmol)、Cs_2CO_3(653mg、2.01mmol)を加えた。混合物をN_2下、100℃で16時間攪拌した。H_2O(100mL)を加え、混合物をEA(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mLx2)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をMeOHでトリチュレートし、濾過してN-(4-クロロ-3-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(14.7mg、収率4%)を黄色固体として得た。

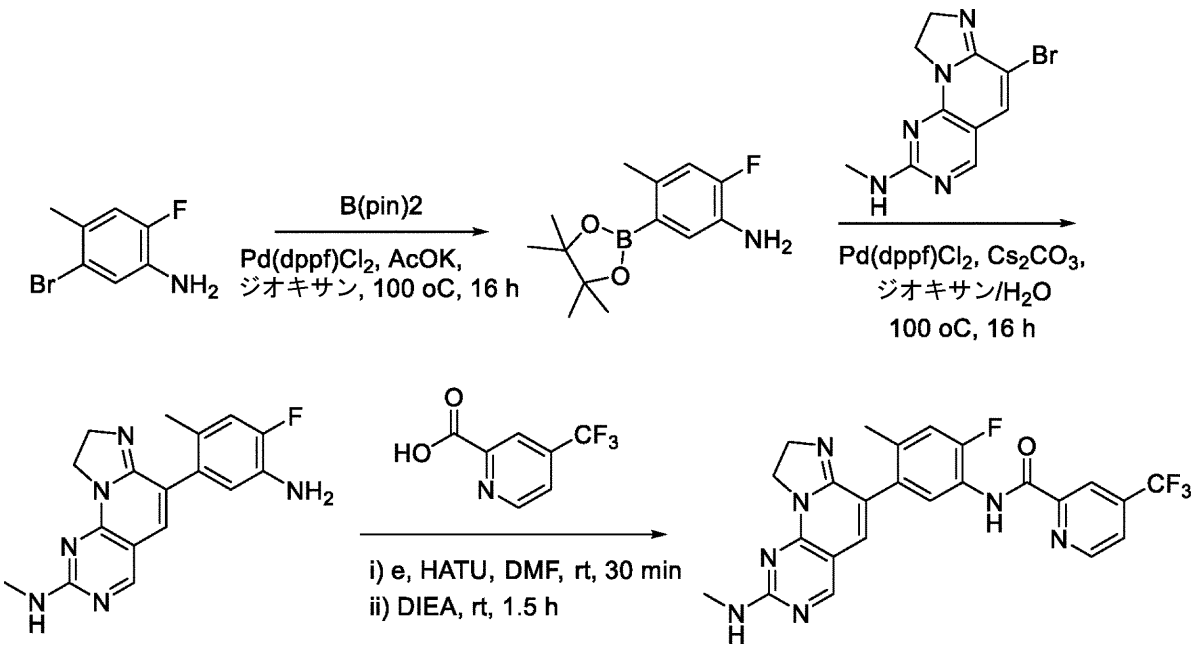
LCMS ($M+H^+$) m/z: 570.4.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 8.38-8.34 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.09 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 8.05-8.04 (m, 1 H), 7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.46-7.36 (m, 1 H), 4.19-4.07 (m, 3 H), 3.96-3.88 (m, 4 H), 3.43-3.33 (m, 2 H), 1.91-1.80 (m, 2 H), 1.57-1.56 (m, 2 H).

【0648】

実施例139

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物139)の調製



【０６４９】

工程１

2-フルオロ-4-メチル-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)アニリンの合成

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルアニリン(10g、49mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(14.9g、58.8mmol)、KOAc(14.4g、147mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(3.59g、4.9mmol)のジオキサン(340.0mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16.0時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して2-フルオロ-4-メチル-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)アニリン(12.8g、粗生成物)を帯黄白色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 252.2。

【０６５０】

工程２

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

2-フルオロ-4-メチル-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)アニリン(2.9g、11.57mmol)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(2.7g、9.64mmol)、Cs2CO3(7.86g、24.1mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(706mg、0.964mmol)のジオキサン(70.0mL)およびH2O(7.0mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16.0時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(2.01g、収率64.3%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 325.1。

【０６５１】

工程３

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド

4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(1.01g、5.29mmol)およびHATU(2.81g、7.4mmol)のDMF(75.0mL)中混合物を室温で0.5時間攪拌した後、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(1.85g、5.716mmol)を加え、混合物を室温で1.5時間攪拌した。反

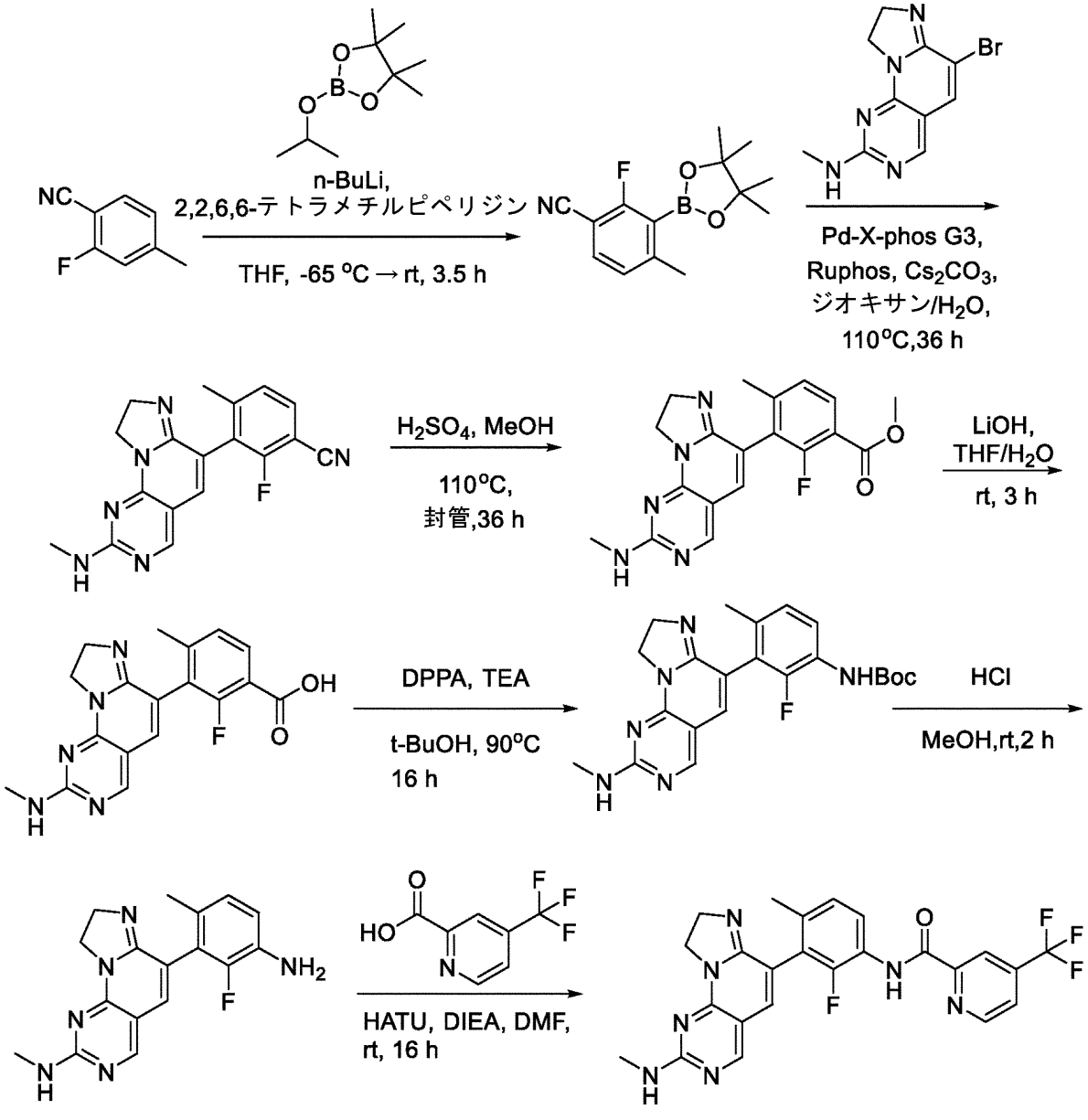
応混合物を水(1.0L)中に加え、室温で0.5時間攪拌し、濾過した。収集した濾過ケークをカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15/1、+0.1% NH_3-MeOH)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(1.709g、収率65%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1 H), 9.05 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.24-8.21 (m, 1 H), 8.13-8.12 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 2.84 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z : 498.2.

【0652】

実施例140

N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物140)の調製



【０６５３】
工程1
2-フルオロ-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)ベンゾニトリルの合成
2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(8.3g、59.2mmol)の乾燥THF(20mL)溶液にn-BuLi(22mL、55.5mmol)をN_2下、-65℃で加えた。-65℃で1時間撹拌後、2-フルオロ-4-メチルベンゾニトリル(5.0g、37mmol)の乾燥THF(10mL)溶液をゆっくりと加えた。混合物をN_2下、-65℃で1時間撹拌した。混合物中に2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(9.6g、51.8mmol)を加えた。反応混合物を-65℃で30分間撹拌した後、室温に1時間昇温させた。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 20:1)で精製して2-フルオロ-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)ベンゾニトリル(3.84g、収率48.1%)を黄色固体として得た。
【０６５４】
工程2
2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリルの合成
2-フルオロ-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)ベンゾニトリル(1.0g、3.83mmol)のジオキサン/H2O(20mL/4mL)溶液に6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(962mg、3.45mmol)、Cs2CO3(3.7g、11.49mmol)、Ruphos(179mg、0.383mmol)、およびPd-X-phos G3(324mg、0.383mmol)を加えた。反応混合物をN2下、110℃で36時間撹拌した。濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製して2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリル(1.0g、収率78.2%)を黄色固体として得た。
【０６５５】
工程3
メチル 2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾエートの合成
2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリル(1.0g、2.994mmol)のMeOH(15mL)溶液にH2SO4(3mL)を加え、反応混合物を封管中、110℃で36時間撹拌した。濃縮し、フラッシュ(0.1% NH3H2O)で精製してメチル 2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾエート(600mg、収率54.6%)を黄色固体として得た。
【０６５６】
工程4
2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸の合成
メチル 2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾエート(600mg、1.635mmol)のMeOH/H2O(5mL/5mL)溶液にLiOH(137mg、3.27mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した。濃縮し、フラッシュ(0.1% NH3H2O)で精製して2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸(350mg、60.6%)を黄色固体として得た。
【０６５７】
工程5
tert-ブチル (2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバメートの合成

2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸(350mg、0.99mmol)のt-BuOH(20mL)溶液にDPPA(409mg、1.49mmol)およびTEA(300mg、2.98mmol)を加えた。反応混合物を90℃で16時間撹拌した。濃縮し、フラッシュ(0.1% NH3H2O)で精製してtert-ブチル (2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバメート(321mg、収率76.4%)を黄色固体として得た。

【0658】

工程6

6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

tert-ブチル (2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバメート(321mg、0.757mmol)のMeOH(2mL)溶液にHCl(1mL)を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。濃縮し、フラッシュ(0.1% NH3H2O)で精製して6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(150mg、収率46.6%)を黄色固体として得た。

【0659】

工程7

N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

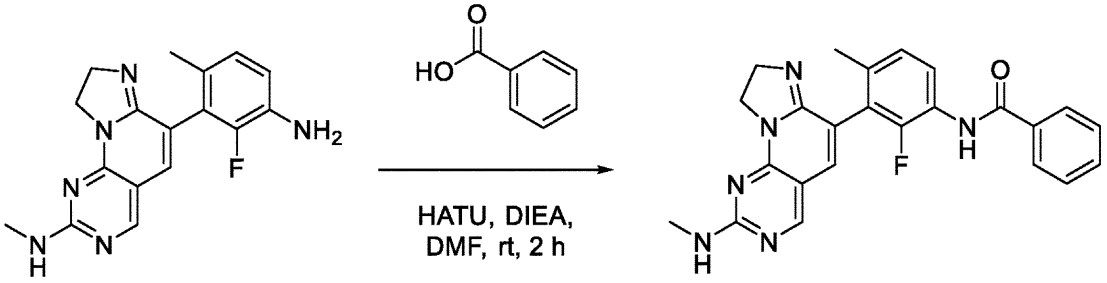
6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.12mmol、1.0当量)および4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(28mg、0.30mmol、1.2当量)のDMF(3mL)中混合物にDIEA(0.1mL)およびHATU(70mg、0.15mmol、1.5当量)を加えた。混合物を20℃で終夜撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。水を加え、反応混合物をEAで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄した。濃縮し、分取HPLC(0.1% NH_4CO_3)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(21.0mg、35.2%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13-8.12 (m, 2H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 4.06-3.86 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 498.1.

【0660】

実施例141

N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(化合物141)の調製

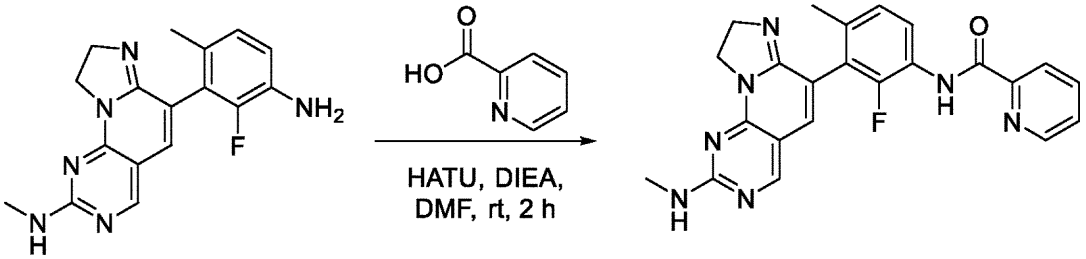


【0661】

工程1

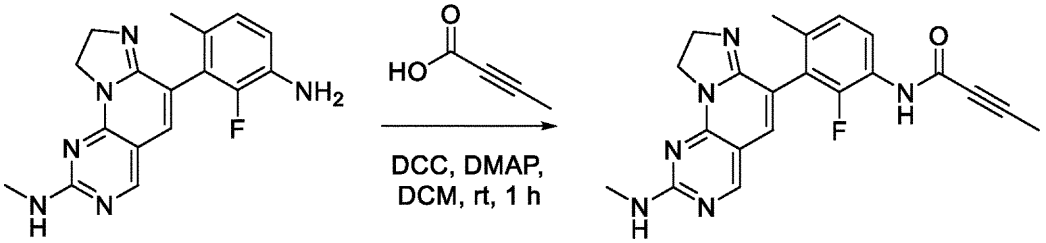
N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミドの合成
安息香酸(17mg、0.139mmol)およびHATU(70mg、0.184mmol)のDMF(3mL)中混合物を室温で15分間撹拌した後、6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.092mmol)およびDIEA(36mg、0.276mmol)を加えた。反応液を室温で16時間撹拌した。得られた混合物を分取HPLC(0.1% HCl)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(8.8mg、収率22.3%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.17 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69-4.64 (m, 2H), 4.04 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 429.5.

【0662】
実施例142
N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物142)の調製



【0663】
工程1
N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成
ピコリン酸(17mg、0.139mmol)およびHATU(70mg、0.184mmol)のDMF(3mL)中混合物を室温で15分間撹拌した後、6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.092mmol)およびDIEA(36mg、0.276mmol)を加えた。反応液を室温で16時間撹拌した。得られた混合物を分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(18.2mg、収率45.8%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25-8.16 (m, 3H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (br, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 430.1.

【0664】
実施例143
N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタ-2-インアミド(化合物143)の調製



【０６６５】

工程１

Ｎ-(２-フルオロ-４-メチル-３-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)ブタ-２-インアミドの合成

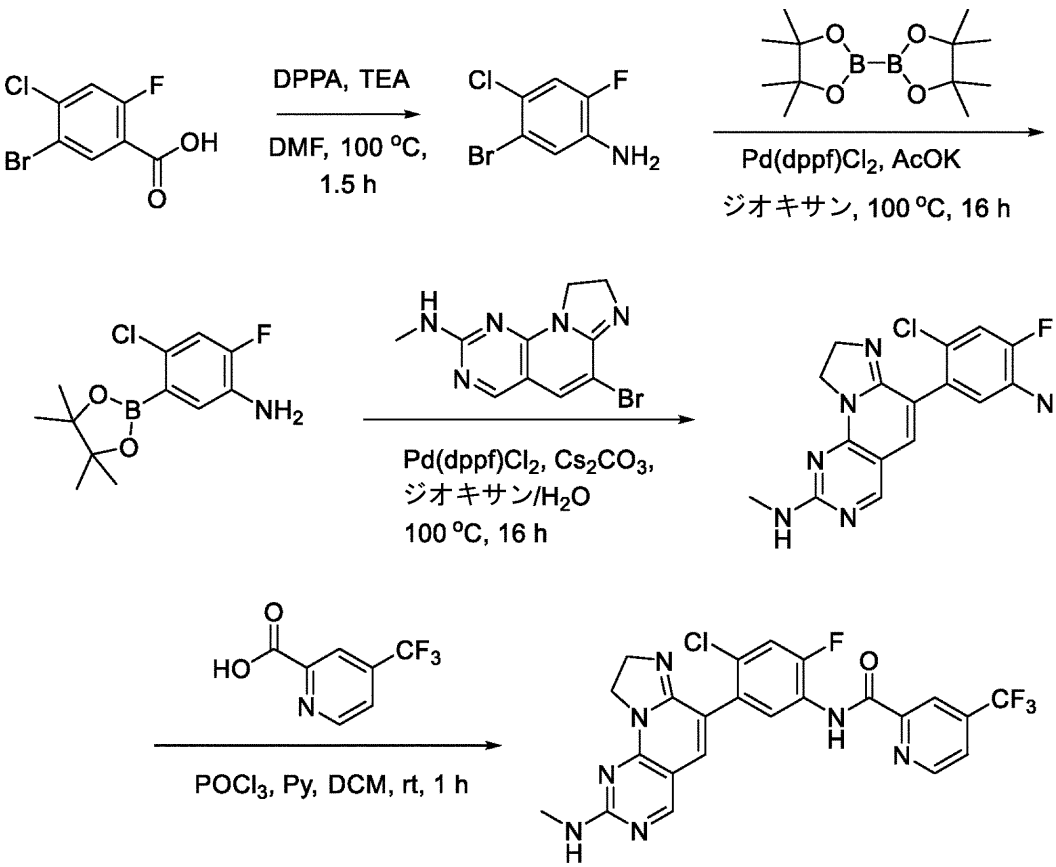
６-(３-アミノ-２-フルオロ-６-メチルフェニル)-Ｎ-メチル-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミン(３０ｍｇ、０.０９２ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３ｍＬ)溶液にブタ-２-イン酸(１２ｍｇ、０.１３８ｍｍｏｌ)、ＤＭＡＰ(２２ｍｇ、０.１８４ｍｍｏｌ)、およびＤＣＣ(２８ｍｇ、０.１３８ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３ｍＬ)溶液を０℃で加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した。得られた混合物を分取ＨＰＬＣ(０.１％ ＦＡ)で精製してＮ-(２-フルオロ-４-メチル-３-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)ブタ-２-インアミド(１３.８ｍｇ、収率３８.４％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.27 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 2 H), 3.89 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 391.1.

【０６６６】

実施例１４４

Ｎ-(４-クロロ-２-フルオロ-５-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１４４)の調製



【０６６７】

工程１

5-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロアニリンの合成

5-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロ安息香酸(1.5g、5.9mmol)およびTEA(1.8g、17.7mmol)のDMF(30mL)溶液にDPPA(2.44g、8.9mmol)を0℃で加えた。溶液をN2下、0℃で3時間攪拌した。次に溶液をN2下、80℃で1.5時間攪拌した。H2O(4.3g、236mmol)を加え、溶液をN2下、100℃で16時間攪拌した。反応溶液をEA(100mL)で希釈し、水(30mL*3)で洗浄した。有機相を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで再精製して5-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロアニリン(140mg、収率10%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z : 225.9。

【０６６８】

工程２

4-クロロ-2-フルオロ-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)アニリンの合成

5-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロアニリン(140mg、0.623mmol)、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)(237mg、0.935mmol)、KOAc(183mg、1.869mmol)、およびPd(dppf)Cl$_2$(182mg、0.249mmol)のジオキサン(10mL)中混合物をN2下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE～PE/EA = 10/1)で精製して4-クロロ-2-フルオロ-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)アニリン(169mg、収率100%)を明緑色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z : 272.1。

【０６６９】

工程３

6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

4-クロロ-2-フルオロ-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)アニリン(140mg、0.50mmol)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(136mg、0.50mmol)、Cs2CO3(488mg、1.50mmol)、およびPd(dppf)Cl2(73mg、0.10mmol)のジオキサン(20mL)および水(5mL)中混合物をN2下、100℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(90mg、収率52%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z : 345.2。

【0670】

工程4

N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩の合成

6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.116mmol)、4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(22mg、0.116mmol)およびピリジン(3滴)のDCM(6mL)溶液にPOCl3(1滴)を加えた。溶液を室温で15分間撹拌した。反応溶液をDCM(30mL)で希釈し、水(10mL)で洗浄し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製してN-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩(19.5mg、収率30%)を黄色固体として得た。

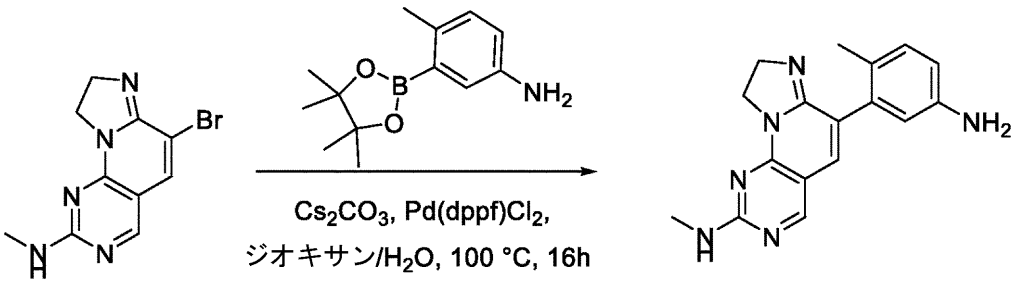
^{1}H NMR

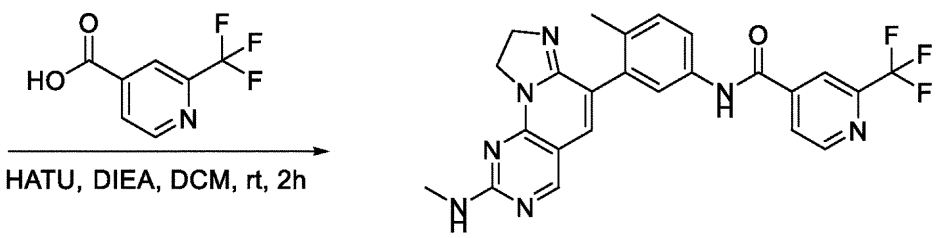
(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.70 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.63-8.35 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 7.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.98 (d, J = 4.8 Hz, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 518.2.

【0671】

実施例145

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド(化合物145)の調製





【0672】

6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例133に記載のように行った。

【0673】

工程1

6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(390mg、1.39mmol)、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(389mg、1.67mmol)、Cs_2CO_3(1.36g、4.18mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(102mg、0.14mmol)のジオキサン(20mL)および水(2mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1、+0.5% TEA)で精製して6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(240mg、収率56.3%)を灰色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z : 307.2。

【0674】

工程2

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドの合成

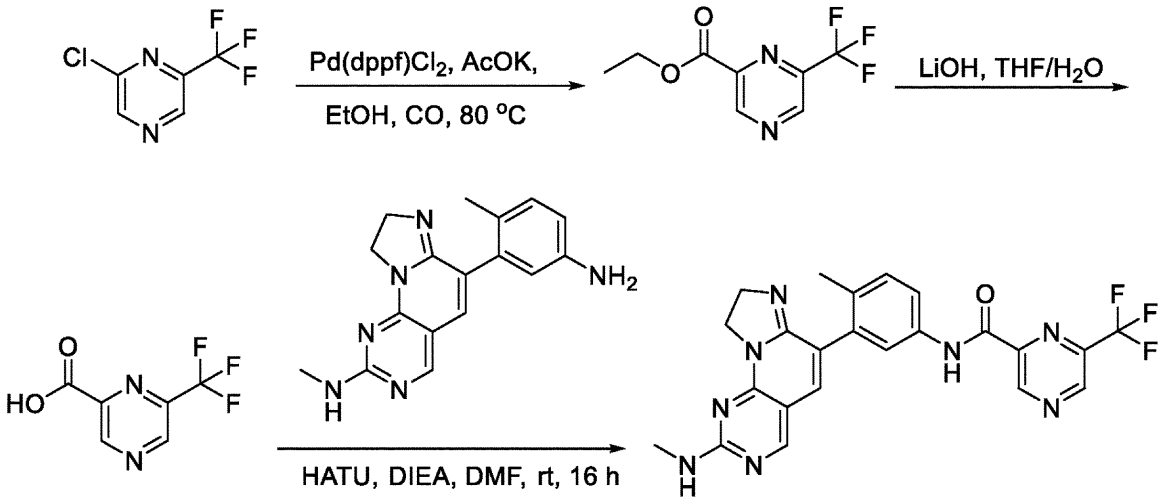
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.13mmol)、2-(トリフルオロメチル)イソニコチン酸(30mg、0.16mmol)、HATU(74.4mg、0.20mmol)のDCM(3mL)中混合物にDIEA(50.4mg、0.39mmol)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をH_2O(30mL)で希釈し、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド(4.7mg、収率6.0%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.64 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.01-4.00 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.0 Hz, 3H) 2.21 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 480.2.

【0675】

実施例146

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキサミド(化合物146)の調製



【０６７６】

工程１

エチル 6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシレートの合成

2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン(400mg、2.2mmol)、AcOK(647mg、6.6mmol)、および[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)(161mg、0.22mmol)のEtOH(15.0mL)中混合物。得られた混合物をN_2で3回脱気および充填し、80℃で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカカラム(PE:EA = 5:1)で精製してエチル 6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシレート(560mg、収率93%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 221.0。

【０６７７】

工程２

6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボン酸の合成

エチル 6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシレート(510mg、2.32mmol)および$LiOH-H_2O$(584mg、13.9mmol)のTHF(10.0mL)およびH_2O(10.0mL)中混合物を25℃で2.5時間攪拌した。次に、反応混合物中に2N HClをpH = 5～6になるまで加え、反応混合物をEA(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボン酸(410mg、収率93%)を帯黄白色固体として得た。LCMS (M-$H)^-$ m/z: 191.1。

【０６７８】

工程３

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

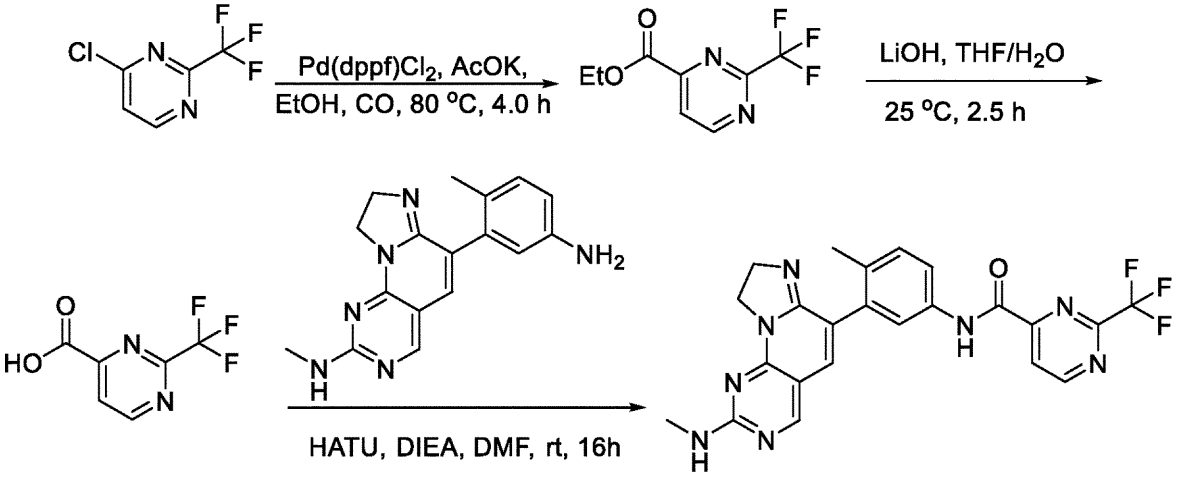
6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボン酸(36mg、0.187mmol)、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.196mmol)、およびHATU(142mg、0.374mmol)のDMF(3.0mL)中混合物にDIEA(48mg、0.374mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(40.0mL)中にゆっくりと加え、室温で30分間攪拌し、濾過した。収集したケークをシリカカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 15:1、+0.1% NH_3-MeOH)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキサミド(45.9mg、収率51%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.60 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 8.25-8.22 (m, 1 H), 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.43-7.41 (m, 1 H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 4.07-4.01 (m, 2 H), 3.93-3.89 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 481.4.

【０６７９】

実施例１４７

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド(化合物１４７)の調製



【０６８０】

工程１

エチル 2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキシレートの合成

4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(１５０mg、0.55mmol)、AcOK(１６２mg、1.65mmol)、および[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)(４５mg、0.055mmol)のEtOH(15.0mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、８０℃で４時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 5:1)で精製してエチル 2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキシレート(１４４mg、収率８０%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: ２２１.０。

【０６８１】

工程２

2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボン酸の合成

エチル 2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキシレート(１４４mg、0.65mmol)のTHF(3.0mL)およびH_2O(3.0mL)溶液に$LiOH-H_2O$(１６５mg、3.93mmol)を加えた。得られた混合物を２５℃で2.5時間攪拌した。次に、反応混合物中に2N HClをpH = ５～６になるまで加え、反応混合物をEA(５０mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボン酸(９８mg、収率７８%)を帯黄白色固体として得た。LCMS (M-H$^-$) m/z: １９１.１。

【０６８２】

工程３

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミドの合成

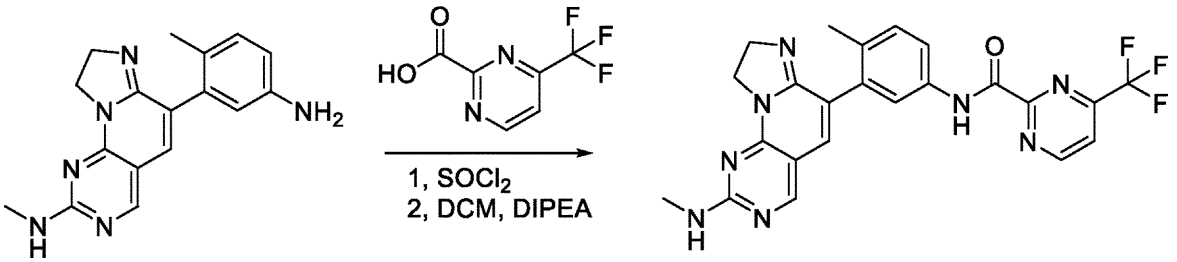
2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボン酸(36mg、0.187mmol)、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.196mmol)、およびHATU(142mg、0.374mmol)のDMF(3.0mL)中混合物にDIEA(48mg、0.374mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間撹拌した。反応混合物を水(40mL)中にゆっくりと加え、室温で30分間撹拌し、濾過した。収集したケークをシリカカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 15:1、+0.1% NH_3-MeOH)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド(29.6mg、収率33%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ10.64 (s, 1 H), 9.34 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.22-8.21 (m, 1 H), 7.78-7.75 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.45-7.42 (m, 1 H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 4.12-3.99 (m, 2 H), 3.93-3.89 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 481.2.

【0683】

実施例148

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-カルボキサミド(化合物148)の調製



【0684】

工程1

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-カルボキサミドの合成

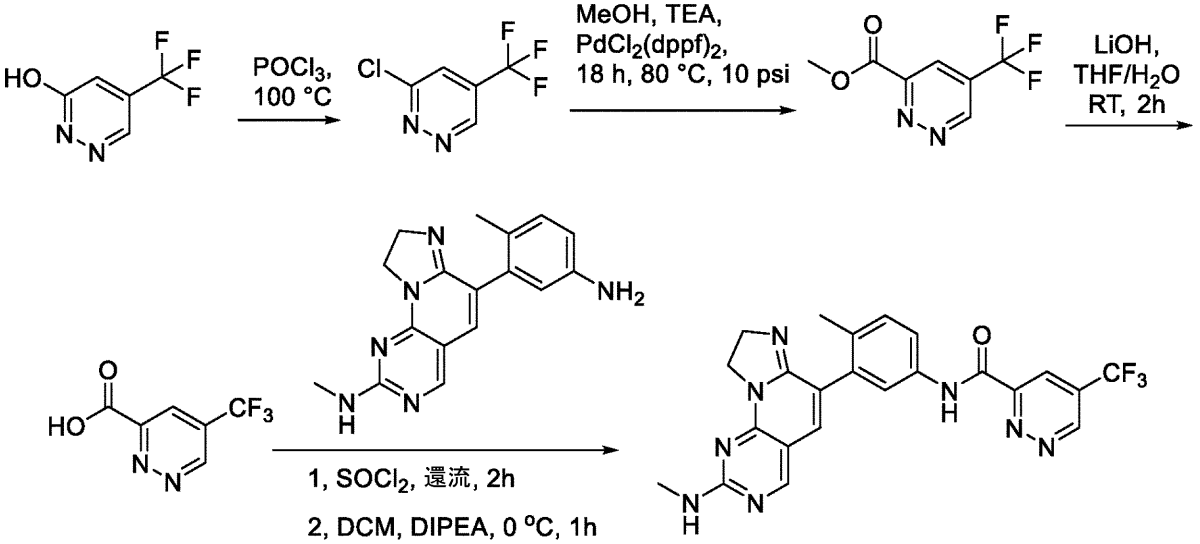
4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-カルボン酸(35mg、0.18mmol)のSOCl2(1.0mL)中混合物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、DCM(2.0mL)で希釈した後、DIPEA(58mg、0.45mmol)および6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(45mg、0.15mmol)のDCM(4.0mL)溶液を加えた。反応混合物を10℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)および分取HPLC(NH4HCO3)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-カルボキサミド(11.4mg、収率16%)を得た。

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.83 (s, 1H), 9.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 481.0.

【0685】

実施例149

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物149)の調製



【0686】

工程1

3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジンの合成

5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-オール(200mg、1.2mmol)の$POCl_3$(1.0mL)中混合物を110℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷水に注ぎ、pHを2N NaOH(水溶液)で7に調整した。反応混合物をDCM(100mLx5)で抽出し、一緒にした有機相をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 2:1)で精製して3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン(100mg、収率48%)を固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 184.0。

【0687】

工程2

メチル 5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-カルボキシレートの合成

3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン(182mg、1.0mmol)、DIPEA(400mg、3.0mmol)、Pd(dppf)Cl_2(73mg、0.1mmol)のMeOH(15mL)中混合物をCOバルーン下、80℃で24時間攪拌した。混合物をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 10:1)で精製してメチル 5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-カルボキシレート(35mg)を白色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 207.1。

【0688】

工程3

5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-カルボン酸の合成

メチル 5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-カルボキシレート(35mg、0.15mmol)および$LiOH.H_2O$(18mg、0.45mmol)のTHF(2.5mL)および水(2.5mL)中混合物を20℃で2時間攪拌した。pHを3M HClで5に調整した。反応混合物をEA(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-カルボン酸(30mg、収率100%)を得た。LCMS (M+H^+) m/z: 193.0。

【0689】

工程4

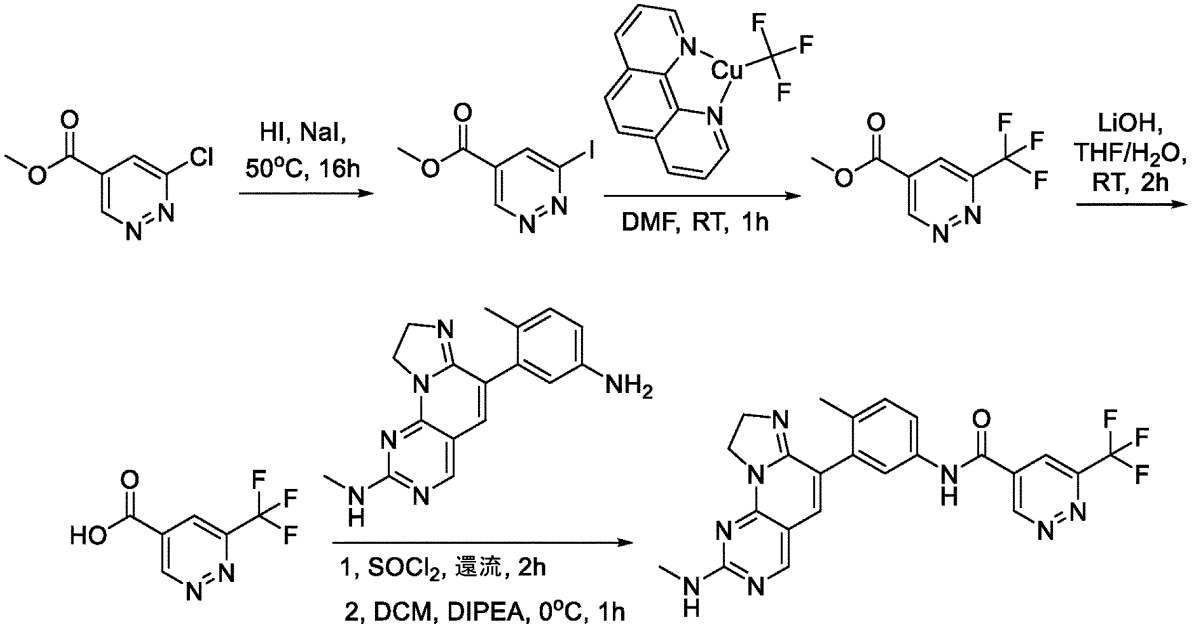
N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-カルボキサミドの合成

5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-カルボン酸(30mg、0.15mmol)の$SOCl_2$(1.

0mL)中混合物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、DCM(2.0mL)で希釈した後、DIPEA(47mg、0.36mmol)、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(38mg、0.12mmol)のDCM(4.0mL)溶液を加えた。反応混合物を10℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(NH4HCO3)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-カルボキサミド(23mg、収率40%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d6): 11.24 (s, 1H), 9.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (br, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 481.0.

【0690】
実施例150
N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルボキサミド(化合物150)の調製



【0691】
工程1
メチル 6-ヨードピリダジン-4-カルボキシレートの合成
メチル 6-クロロピリダジン-4-カルボキシレート(250mg、1.44mmol)およびNaI(314mg、2.10mmol)のHI(2.0mL)溶液を50℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(15mL)で希釈した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH = 7に塩基性化し、DCM(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュ(PE:EA = 5:1)で精製してメチル 6-ヨードピリダジン-4-カルボキシレート(188mg、純度: 52%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 265.0。
【0692】
工程2
6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルボキシレートの合成

メチル 6-ヨードピリダジン-4-カルボキシレート(188mg、0.70mmol)および(1,10-フェナントロリン)(トリフルオロメチル)銅(I)(218mg、0.70mmol)のDMF(5mL)中混合物を暗中にて20℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で反応停止させ、EA(10mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュ(PE:EA = 5:1)で精製して6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルボキシレート(50mg、純度: 35%)を帯黄白色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 207.1。

【0693】

工程3

6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルボン酸の合成

メチル 6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルボキシレート(100mg、0.5mmol)および$LiOH.H_2O$(60mg、1.5mmol)のTHF(2.5mL)および水(2.5mL)中混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物を3M HClでpH = 5に酸性化した。EA(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルボン酸(92mg、収率100%)を得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 193.0。

【0694】

工程4

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルボキサミドの合成

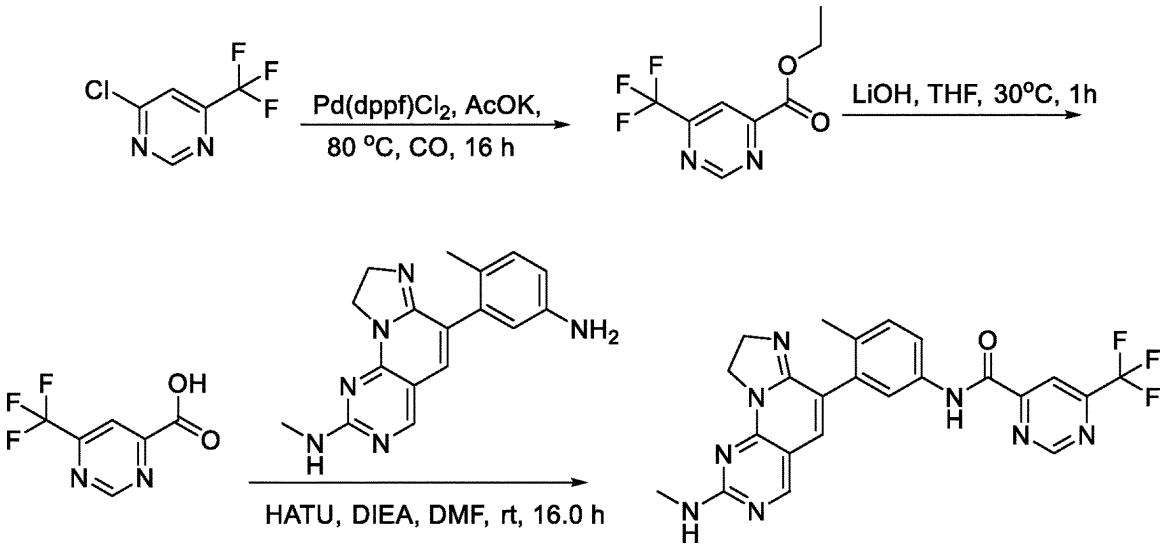
6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルボン酸(46mg、0.24mmol)の$SOCl_2$(1.0mL)中混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCM(2.0mL)で希釈した後、DIPEA(78mg、0.60mmol)、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.20mmol)のDCM(4.0mL)溶液を加えた。反応混合物を10℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、フラッシュ(DCM:MeOH = 10:1)および分取HPLC(NH_4HCO_3)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルボキサミド(23.2mg、収率24%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 9.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (br, 1H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 481.0.

【0695】

実施例151

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド(化合物151)の調製



【０６９６】

工程１

エチル 6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキシレートの合成

4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(1g、5.5mmol)、AcOK(2.156g、22mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(200mg、0.27mmol)のEtOH(30mL)中混合物をCOで3回脱気、充填し、CO下、80℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 4:1)で精製してエチル 6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキシレート(230mg、収率19%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 221.2。

【０６９７】

工程２

6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボン酸の合成

エチル 6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキシレート(100mg、0.45mmol)、LiOH(76mg、2.72mmol)のTHF(5mL)およびH_2O(0.5mL)中混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物をH_2O(20mL)で希釈し、pHをHCl(2M)で4～5に調整した。反応混合物をEA(20mLx2)で抽出した。有機層を$NaSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボン酸(70mg、粗生成物)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 193.0。

【０６９８】

工程３

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミドの合成

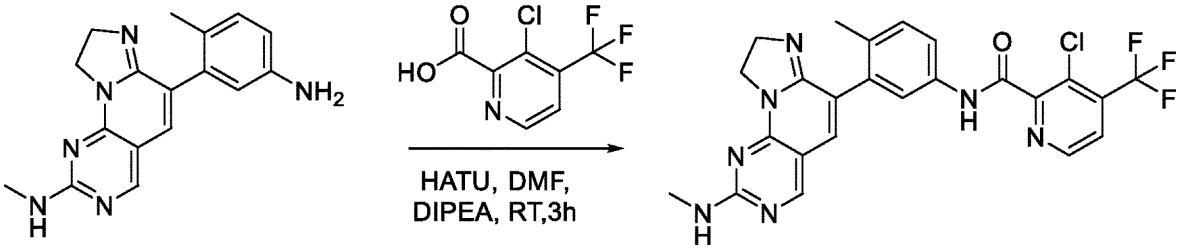
6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボン酸(60mg、粗生成物)、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.33mmol)、およびHATU(248mg、0.65mmol)のDMF(3.0mL)溶液にDIEA(84mg、0.65mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間撹拌した。反応混合物を水(40mL)中にゆっくりと加え、室温で30分間撹拌し、濾過した。収集したケークをシリカカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 15:1、+0.1% NH_3-MeOH)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド(32.8mg、収率10.5%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.26-8.24 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.57-7.45 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.17-7.16 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 2 H), 3.98 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 481.7.

【０６９９】

実施例１５２

3-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１５２)の調製



【０７００】

工程１

3-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

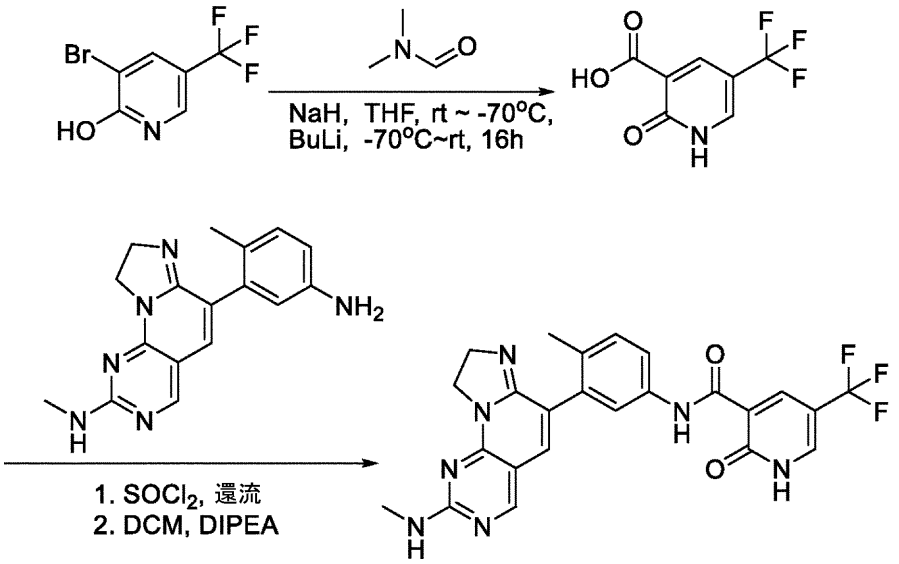
3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(40mg、0.18mmol)、HATU(68mg、0.18mmol)、DIPEA(58mg、0.45mmol)、および6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(46mg、0.15mmol)のDMF(2.0mL)中混合物。反応混合物を10℃で2時間撹拌したところ、完了がLCMSにより検出された。反応液をフラッシュ(DCM:MeOH = 10:1)、続いて分取HPLC(0.5% FA)で精製して3-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(5.3mg)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.80 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 513.9

【０７０１】

実施例１５３

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(化合物１５３)の調製



【０７０２】

工程１

2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

ＮａＨ(１８０ｍｇ、４.４ｍｍｏｌ)の無水ＴＨＦ(２０ｍＬ)懸濁液に3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール(９６０ｍｇ、４.０ｍｍｏｌ)を少しずつ加えた。該中間体の添加が完了した後、反応混合物を-７８℃に冷却し、ｔｅｒｔ-ブチルリチウム(３.２ｍＬ、８.０ｍｍｏｌ)をシリンジにより滴下して処理した。５分間攪拌後、ＤＭＦ(１.０ｍＬ、１２.０ｍｍｏｌ)をゆっくりと加え、温度を-５０℃未満に維持した。次に得られた混合物を１０時間攪拌し、室温に昇温させた。混合物を２Ｎ ＨＣｌで反応停止させた後、酢酸エチル(３０ｍＬ)で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧蒸発させた。所望の生成物を酢酸エチルおよびヘキサンから析出させ、濾過して明褐色固体2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(２６０ｍｇ、収率２３.８％)を得た。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 10.13 (s, 1H), 8.21 (s, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 208.0.

【０７０３】

工程２

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの合成

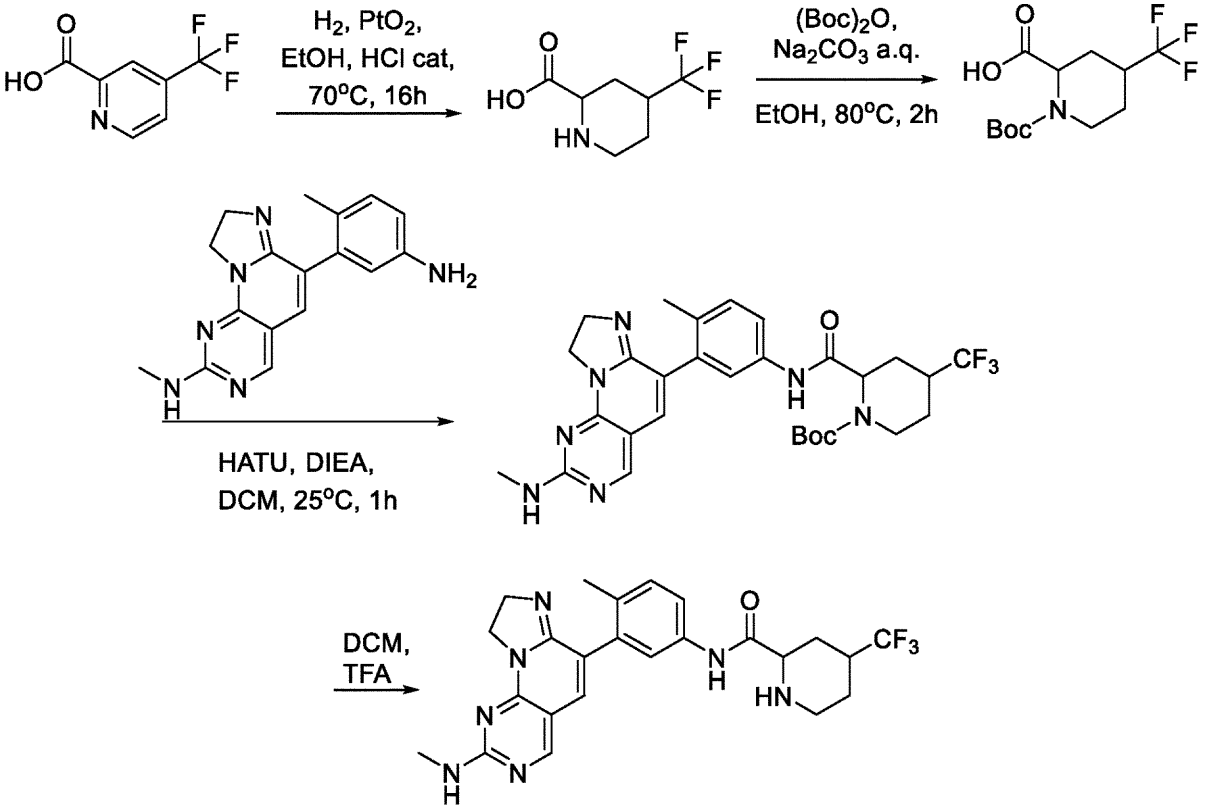
2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(３７ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)のＳＯＣｌ2(１.０ｍＬ)中混合物を８０℃で２時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ(２.０ｍＬ)で希釈した後、ＤＩＰＥＡ(５８ｍｇ、０.４５ｍｍｏｌ)、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(４５ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(４.０ｍＬ)溶液を加えた。反応混合物を１０℃で２時間攪拌し、濃縮し、フラッシュ(ＤＣＭ:ＭｅＯＨ = １０:１)および分取ＨＰＬＣで精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(１１.８ｍｇ、収率１６％)を得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 12.12 (s, 1H), 8.53-8.34 (m, 3H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

LCMS (M+H+) m/z: 496.0.

【０７０４】

実施例154
N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキサミド(化合物154)の調製



【0705】
工程1
4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボン酸の合成
4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(191mg、1.0mmol)、PtO_2(45mg、0.2mmol)のMeOH(6.0mL)およびHCl水溶液(1滴)中混合物をH2下、70℃で16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボン酸を得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 198.1。
【0706】
工程2
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボン酸の合成
4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボン酸(200mg、1.0mmol)、Boc_2O(260mg、1.2mmol)のMeOH(6.0mL)およびNa_2CO_3水溶液(2.0mL)中混合物を80℃で2時間撹拌した。pHをクエン酸水溶液(4.0mL)で6.0に調整した。反応混合物をEA(30mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボン酸(188mg、収率60%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 198.1。
【0707】
工程3
tert-ブチル 2-((4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボン酸(90mg、0.3mmol)、HATU(114mg、0.3mmol)、DIPEA(97mg、0.75mmol)、6-(5-

アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(77mg、0.25mmol)のDCM(6.0mL)中混合物を10℃で2時間撹拌した。水を加え、反応混合物をEAで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄した。濃縮し、フラッシュ(DCM:MeOH = 20:1)で精製してtert-ブチル 2-((4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(85mg、収率50%)を固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 586.3。

【0708】

工程4

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキサミドの合成

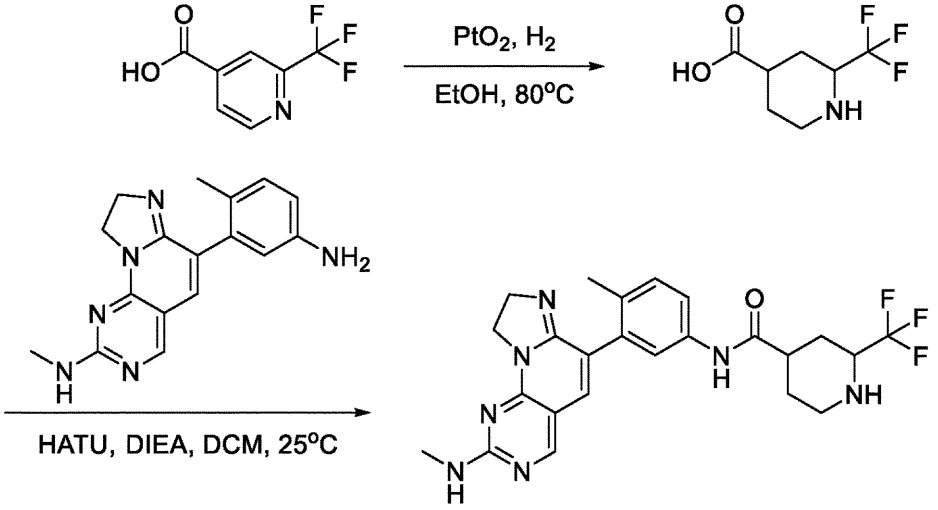
tert-ブチル 2-((4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(85mg、0.15mmol)のDCM(3.0mL)中混合物にTFA(1.0mL)を加えた。混合物を10℃で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、DCMおよび水で希釈し、pHをNa_2CO_3水溶液(0.5mL)で8.0に調整した。有機相を濃縮し、分取HPLC(NH_4HCO_3)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキサミド(12.0mg、収率18%)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.75 (s, 1H), 8.26 (s,1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 2H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.83 (d, *J*= 11.2 Hz, 3H), 2.67-2.62 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.75-1.74 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 486.1.

【0709】

実施例155

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物155)の調製



【0710】

工程1

2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成

2-(トリフルオロメチル)イソニコチン酸(382mg、2mmol)のEtOH(10mL)溶液にPtO2(40mg、10% w/w%)を加え、反応混合物を水素雰囲気下、80℃で4時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮して2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体(250mg、粗生成物)として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 198.0。

【0711】

工程2

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸(70mg、粗生成物)のDCM(5mL)溶液に6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(110mg、0.27mmol)、DIEA(70mg、0.54mmol)、およびHATU(154mg、0.41mmol)を加えた。混合物を25℃で1時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(19.3mg)を黄色固体として得た。

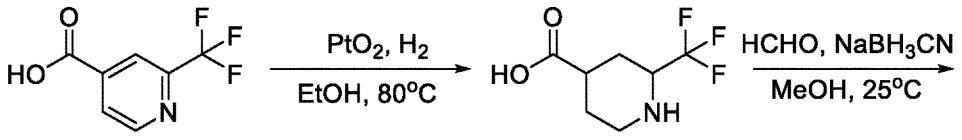
1H NMR

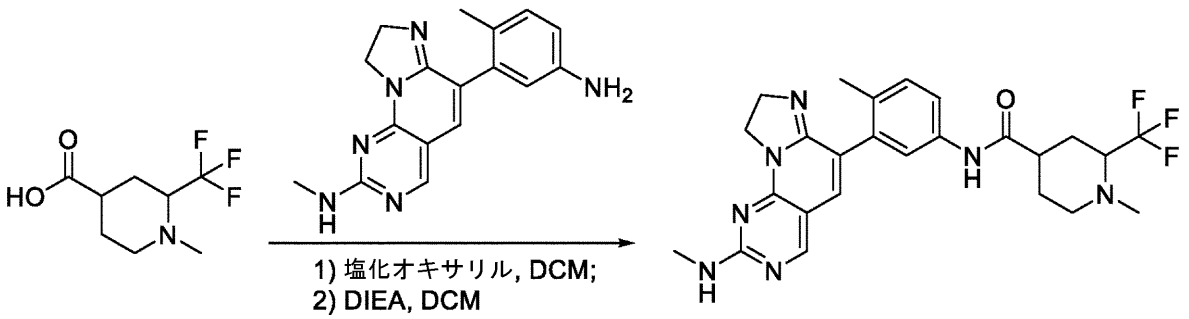
(400 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.57 – 7.37 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 34.6 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.58 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.45 (dt, J = 12.2, 8.4 Hz, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 486.1.

【0712】

実施例156

1-メチル-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物156)の調製





【0713】

工程1

2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成

2-(トリフルオロメチル)イソニコチン酸(382mg、2mmol)のEtOH(10mL)溶液にPtO2(40mg、10% w/w%)を加え、反応混合物を水素雰囲気下、80℃で4時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮して2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体(250mg、粗生成物)として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 198.0。

【0714】

工程2

1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成

2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸(80mg、0.4mmol)のMeOH(2mL)溶液にHCHO(30%水溶液)(100mg、1mmol)およびNaCNBH3(126mg、2mmol)を加え、反応混合物を25℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮し、残渣を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸(60mg、粗生成物)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 212.1。

【0715】

工程3

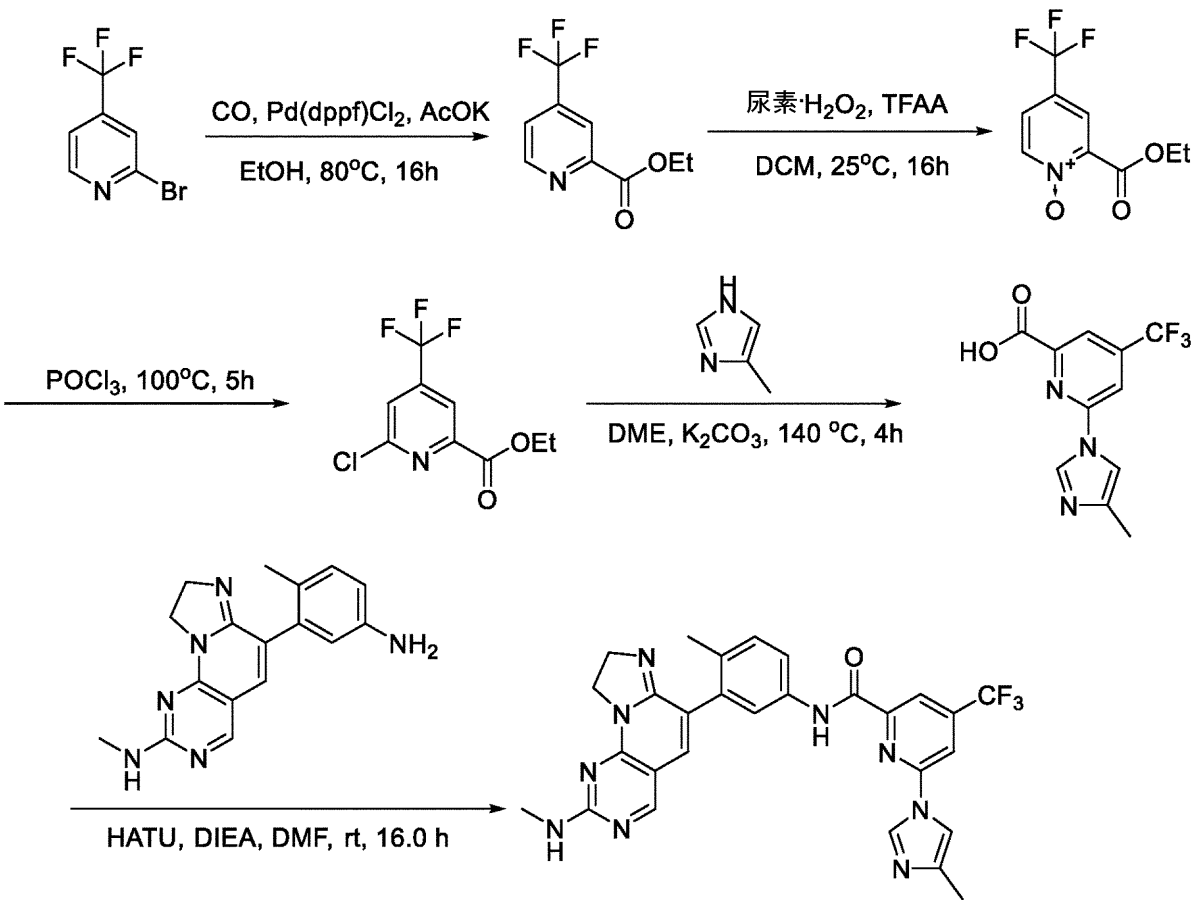
1-メチル-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸(40mg、粗生成物)のDCM(2mL)溶液に塩化オキサリル(127mg、1mmol)を加え、反応混合物を25℃で1時間攪拌し、LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して粗生成物1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボニルクロリドを得た。6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(61mg、0.2mmol)およびDIEA(52mg、0.4mmol)のDCM(2mL)中混合物に粗生成物1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボニルクロリドのDCM(1mL)溶液を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して1-メチル-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(12.4mg、収率12%)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.50 (br, 2H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (br, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.90 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.30-2.28 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.60-1.55 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 500.2.

【0716】

実施例157

6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物157)の調製



【０７１７】

工程１

エチル 4-(トリフルオロメチル)ピコリネートの合成

4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(2g、8.85mmol)、AcOK(3.47g、35.4mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(300mg、0.5mmol)のEtOH(30mL)中混合物をCOで3回脱気および充填し、CO下、80℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカカラム(PE:EA = 3:1)で精製してエチル 4-(トリフルオロメチル)ピコリネート(1.72g、収率88%)を褐色油状物として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 220.0。

【０７１８】

工程２

2-(エトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシドの合成

エチル 4-(トリフルオロメチル)ピコリネート(1.72g、7.8mmol)および過酸化尿素(1.48g、15.7mmol)のDCM中混合物にTFAA(3.3g、15.7mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌し、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 3:1)で精製して2-(エトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシド(1.8g、収率98%)を褐色油状物として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 236.1。

【０７１９】

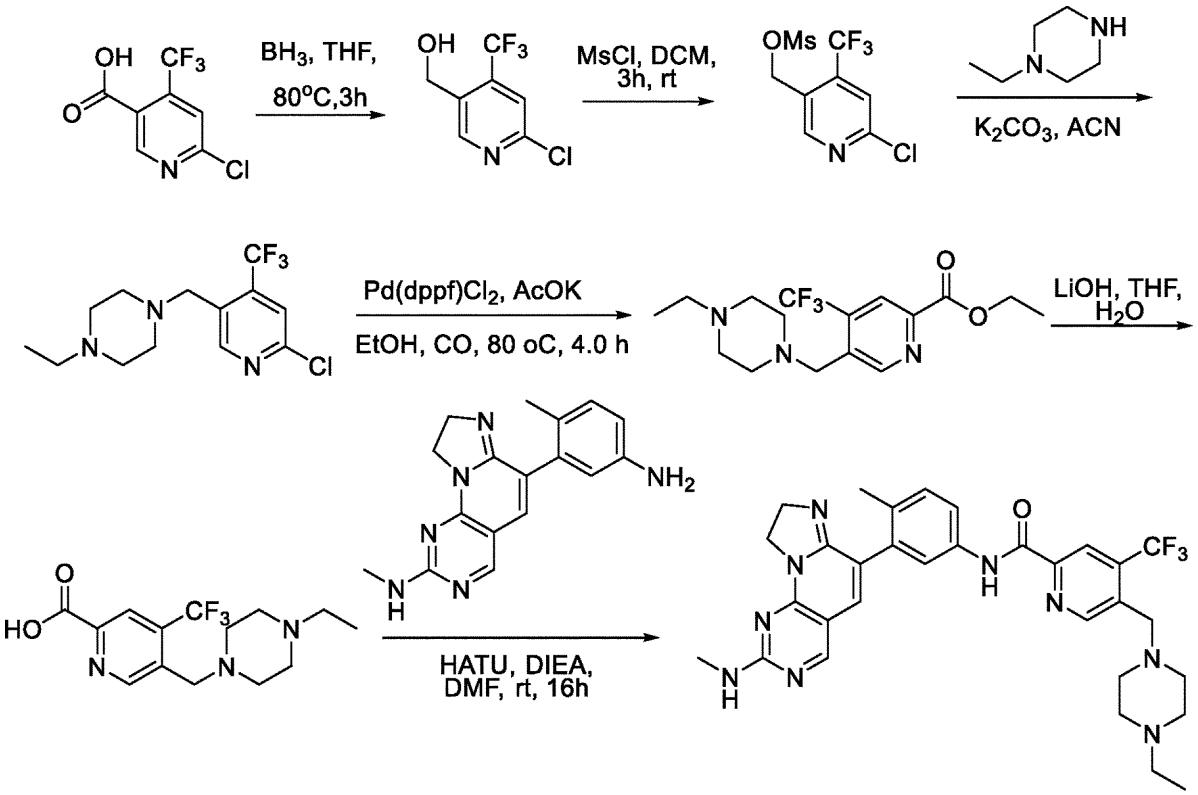
工程３

エチル 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリネートの合成

2-(エトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシド(1.8g、7.76mmol)の$POCl_3$(30mL)中混合物を100℃で5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、$NaHCO_3$水溶液(10mL)で反応停止させ、EA(20mLx2)で抽出した。有機層を$NaSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 3:1)で精製してエチル 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリネート(1.8g、収率92%)を褐色油状物として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 254.2。

【０７２０】
工程４
6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸の合成
エチル 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリネート(100mg、0.40mmol)、4-メチル-1H-イミダゾール(66mg、0.80mmol)、およびK_2CO_3(109mg、0.80mmol)のDME(5mL)中混合物をN_2下、140℃で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、MeOH(5mL)に溶解させ、NaOH(16mg、0.40mmol)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物をH_2O(20mL)で希釈し、pHをHCl(2M)で4～5に調整した後、EA(30mLx2)で抽出した。有機層を$NaSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(80mg、粗生成物)を褐色油状物として得た。LCMS (M-H^+) m/z: 270.1。
【０７２１】
工程５
6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(80mg、粗生成物)、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(90mg、0.30mmol)、およびHATU(224mg、0.59mmol)のDMF(5.0mL)中混合物にDIEA(76mg、0.59mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(40.0mL)中にゆっくりと加え、室温で30分間攪拌し、濾過した。収集したケークをシリカカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 15:1、+0.1% NH_3-MeOH)で精製して6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(10.2mg、収率6.2%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.55 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68-7.48 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 4.21-4.05 (m, 2H), 3.96-3.94 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LCMS (M+H^+) m/z: 560.4.

【０７２２】
実施例１５８
5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１５８)の調製



【０７２３】

工程１

(６-クロロ-４-(トリフルオロメチル)ピリジン-３-イル)メタノールの合成

６-クロロ-４-(トリフルオロメチル)ニコチン酸(４００ｍｇ、１.７８ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)中混合物にBH_3·ＴＨＦ(２Ｍ、１.７８ｍＬ)を室温で滴下した。混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を水(２０ｍＬ)で反応停止させ、ＤＣＭ(２０ｍＬ)で抽出した。有機相を減圧濃縮し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(ＰＥ:ＥＡ = ４:１)で精製して(６-クロロ-４-(トリフルオロメチル)ピリジン-３-イル)メタノール(３６０ｍｇ、収率９６％)を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ２１２.０。

【０７２４】

工程２

(６-クロロ-４-(トリフルオロメチル)ピリジン-３-イル)メチル メタンスルホネートの合成

(６-クロロ-４-(トリフルオロメチル)ピリジン-３-イル)メタノール(２００ｍｇ、０.９５ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)中混合物にＭｓＣｌ(２１８ｍｇ、１.８９５ｍｍｏｌ)を０℃で滴下した。混合物を３０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ(２０ｍＬ)で希釈し、ブライン(１０ｍＬｘ２)で洗浄した。有機相を$NaSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して(６-クロロ-４-(トリフルオロメチル)ピリジン-３-イル)メチル メタンスルホネート(２４０ｍｇ、粗生成物)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ２８９.８。

【０７２５】

工程３

１-((６-クロロ-４-(トリフルオロメチル)ピリジン-３-イル)メチル)-４-エチルピペラジンの合成

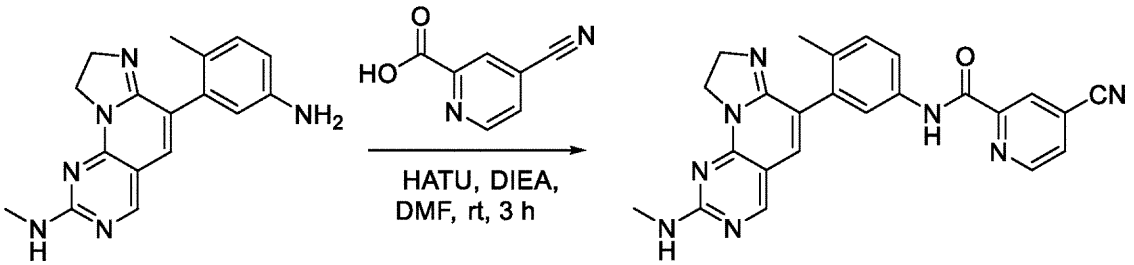
(６-クロロ-４-(トリフルオロメチル)ピリジン-３-イル)メチル メタンスルホネート(２４０ｍｇ、粗生成物)およびK_2CO_3(４３３ｍｇ、３.８０ｍｍｏｌ)のＣＨ３ＣＮ(１０ｍＬ)中混合物に１-エチルピペラジン(１９７ｍｇ、１.４２５ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を８０℃で４時間撹拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ:ＭｅＯＨ = １０:１)で精製して１-((６-クロロ-４-(トリフルオロメチル)ピリジン-３-イル)メチル)-４-エチルピペラジン(１８０ｍｇ、収率５１％)を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ３０８.１。

【０７２６】
工程4
エチル 5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリネートの合成
1-((6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-4-エチルピペラジン(180mg、0.59mmol)、AcOK(230mg、2.35mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(21mg、0.03mmol)のEtOH(20mL)中混合物をCOで3回脱気および充填し、CO下、80℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 15:1)で精製してエチル 5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリネート(180mg、収率88%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 346.2。

【０７２７】
工程5
5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸の合成
エチル 5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリネート(100mg、0.29mmol)のTHF:H_2O(5:1)(5mL)中混合物にLiOH(6.9mg、1.45mmol)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で反応停止させ、DCM(20mL)で抽出した。水相を2N HClでpH = 3に調整した後、濃縮して5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(150mg、粗生成物)を白色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z : 318.2。

【０７２８】
工程6
5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(25mg、0.078mmol)、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、0.065mmol)、DIEA(25mg、0.20mmol)のDMF(1mL)中混合物にHATU(37mg、0.098mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を水(30mL)で反応停止させ、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(60mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(12.9mg、収率32.6%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.70 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.84 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.45-2.30 (m, 7H), 2.28-2.20 (m, 3H) 2.07 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H^+) m/z : 606.3.

【０７２９】
実施例159
4-シアノ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物159)の調製



【０７３０】

工程１

4-シアノ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(２００mg、0.65mmol)、4-シアノピコリン酸(１２０mg、0.78mmol)、DIEA(１５１mg、1.17mmol)、およびHATU(３２１mg、0.85mmol)のDMF(10.0mL)中混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(20.0mL)で希釈し、EA(５０mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mLx3)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% NH3H2O)で精製して4-シアノ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(１００mg、収率３５%)を黄色固体として得た。

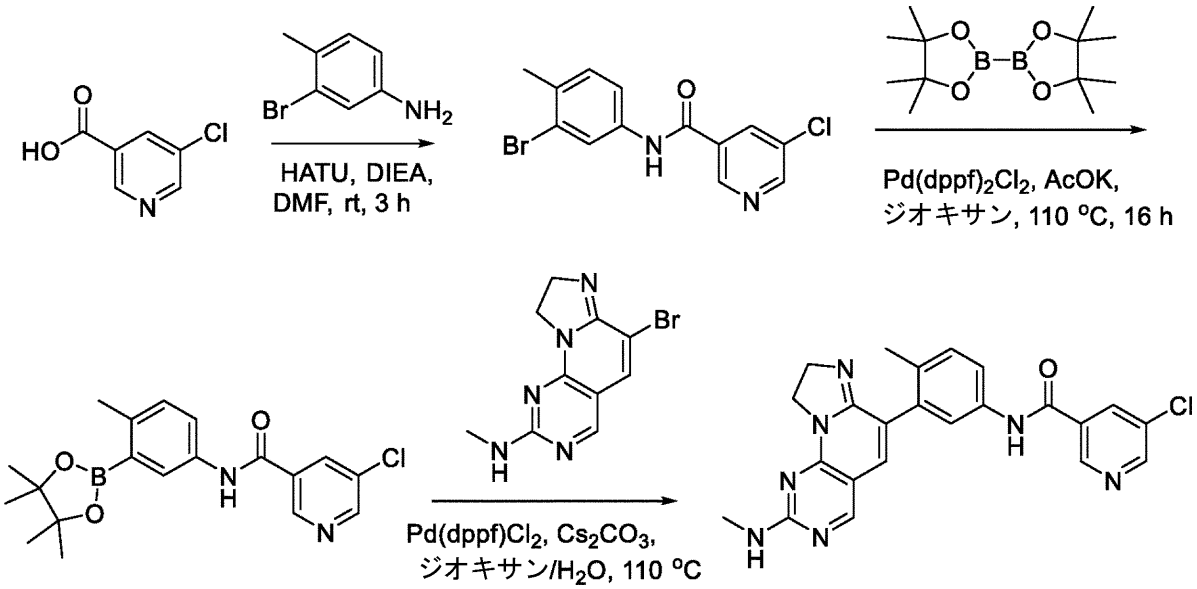
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.71 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (br, 1H), 8.15 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.10-3.89 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

LCMS (M+H$^+$) m/z: 437.5.

【０７３１】

実施例１６０

5-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ニコチンアミド(化合物１６０)の調製



【０７３２】

工程1
N-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-5-クロロニコチンアミドの合成
5-クロロニコチン酸(1g、6.36mmol)、3-ブロモ-4-メチルアニリン(1.2g、6.4mmol)、HATU(2.7g、7.7mmol)、およびDIEA(1.23g、9.54mmol)のDMF(30mL)中混合物を室温で。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(80mL)で希釈し、EA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製してN-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-5-クロロニコチンアミド(1.5g、収率47%)を得た。

【0733】

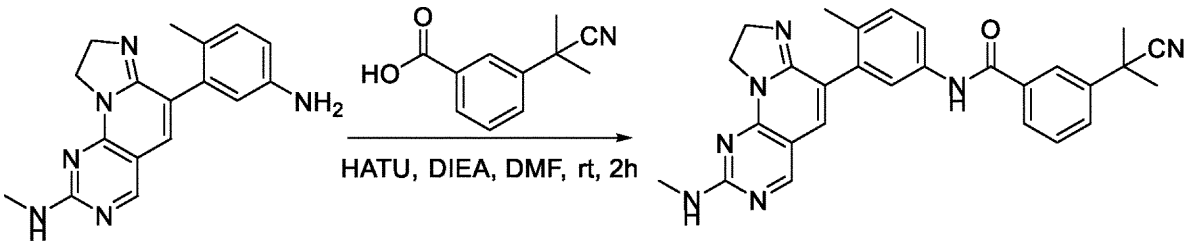
工程2
5-クロロ-N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ニコチンアミドの合成
N-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-5-クロロニコチンアミド(325mg、1mmol)のジオキサン(5mL)中混合物に4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(280mg、1.2mmol)、KOAc(650mg、6.6mmol)、Pd(dppf)Cl2(160mg、0.22mmol)を加えた。混合物をArで3回脱気および充填し、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、H2O(50mL)を加えた。反応混合物をEA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して5-クロロ-N-(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)ニコチンアミド(300mg、収率81%)を得た。LCMS (M+H+) m/z: 373.0。

【0734】

工程3
5-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ニコチンアミドの合成
6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.36mmol)、5-クロロ-N-(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)ニコチンアミド(200mg、0.54mmol)、Cs_2CO_3(235mg、0.72mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(58mg、0.07mmol)のジオキサン(15.0mL)および水(3mL)中混合物をN_2で3回脱気、充填し、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% HCl)で精製して5-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ニコチンアミド(10mg、収率5%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.90 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.98-8.84 (m, 2H), 8.53-8.50 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67-4.54 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z : 446.1.

【0735】

実施例161
3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(化合物161)の調製



【０７３６】

工程１

3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミドの合成

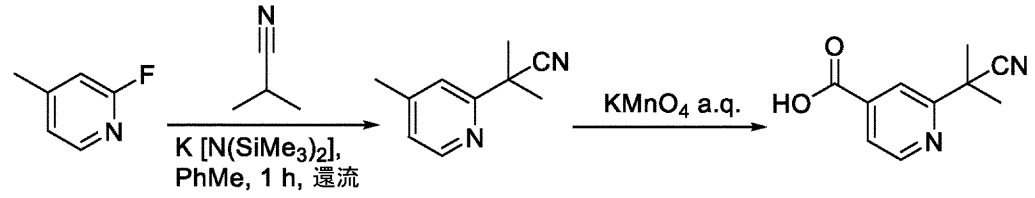
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(90mg、0.29mmol)、3-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸(55mg、0.29mmol)、HATU(168mg、0.48mmol)、およびDIEA(114mg、0.88mmol)のDMF(6mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% FA)で精製して3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(13.4mg、収率9.6%)を黄色固体として得た。

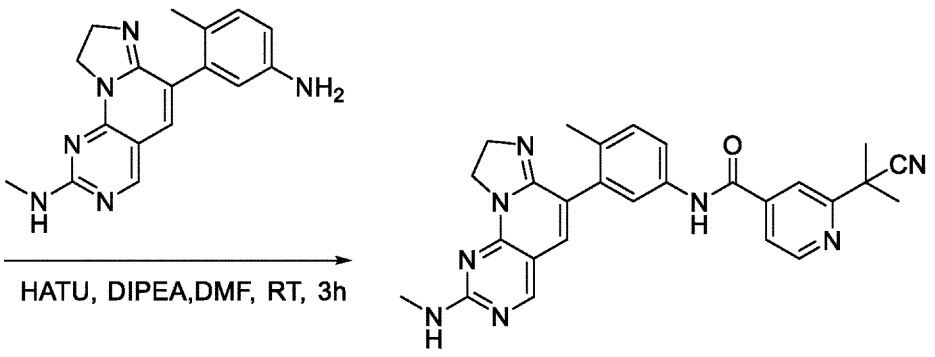
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10.28 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.44-7.53 (m, 1 H), 7.22-7.25 (m, 2 H), 4.02-4.11 (m, 2 H), 3.90-3.95 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.76 (s, 6 H). LCMS (M+H$^+$) m/z : 478.3.

【０７３７】

実施例１６２

2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)イソニコチンアミド(化合物１６２)の調製



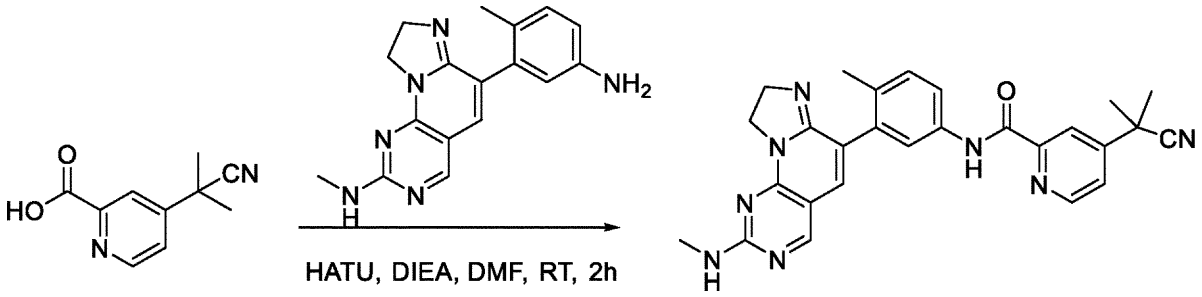


【０７３８】
工程1
2-メチル-2-(4-メチルピリジン-2-イル)プロパンニトリルの合成
2-フルオロ-4-メチルピリジン(1.11g、10mmol)のトルエン(10mL)溶液にイソブチロニトリル(1.38g、20mmol)およびKHMDS(1M トルエン溶液)(20mL)を加えた。混合物を110℃で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濃縮して2-メチル-2-(4-メチルピリジン-2-イル)プロパンニトリル(630mg、収率40%)を得た。LCMS (M+H+) m/z: 161.0。

【０７３９】
工程2
2-(2-シアノプロパン-2-イル)イソニコチン酸の合成
2-メチル-2-(4-メチルピリジン-2-イル)プロパンニトリル(320mg、2mmol)の水(5mL)溶液にKMnO4(632mg、4mmol)を加えた。混合物を90℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濃縮して2-(2-シアノプロパン-2-イル)イソニコチン酸(180mg、収率47%)を得た。LCMS (M+H+) m/z: 191.0。

【０７４０】
工程3
2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)イソニコチンアミドの合成
2-(2-シアノプロパン-2-イル)イソニコチン酸(40mg、0.21mmol)のDCM(5mL)溶液に6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(64mg、0.21mmol)、DIEA(81mg、0.63mmol)、およびHATU(118mg、0.31mmol)を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)イソニコチンアミド(3.8mg、収率4%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.53 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30-8.21 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.04-3.88 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.77 (s, 6H). LCMS (M+H+) m/z: 479.0.

【０７４１】
実施例163
4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物163)の調製



【０７４２】

工程１

4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

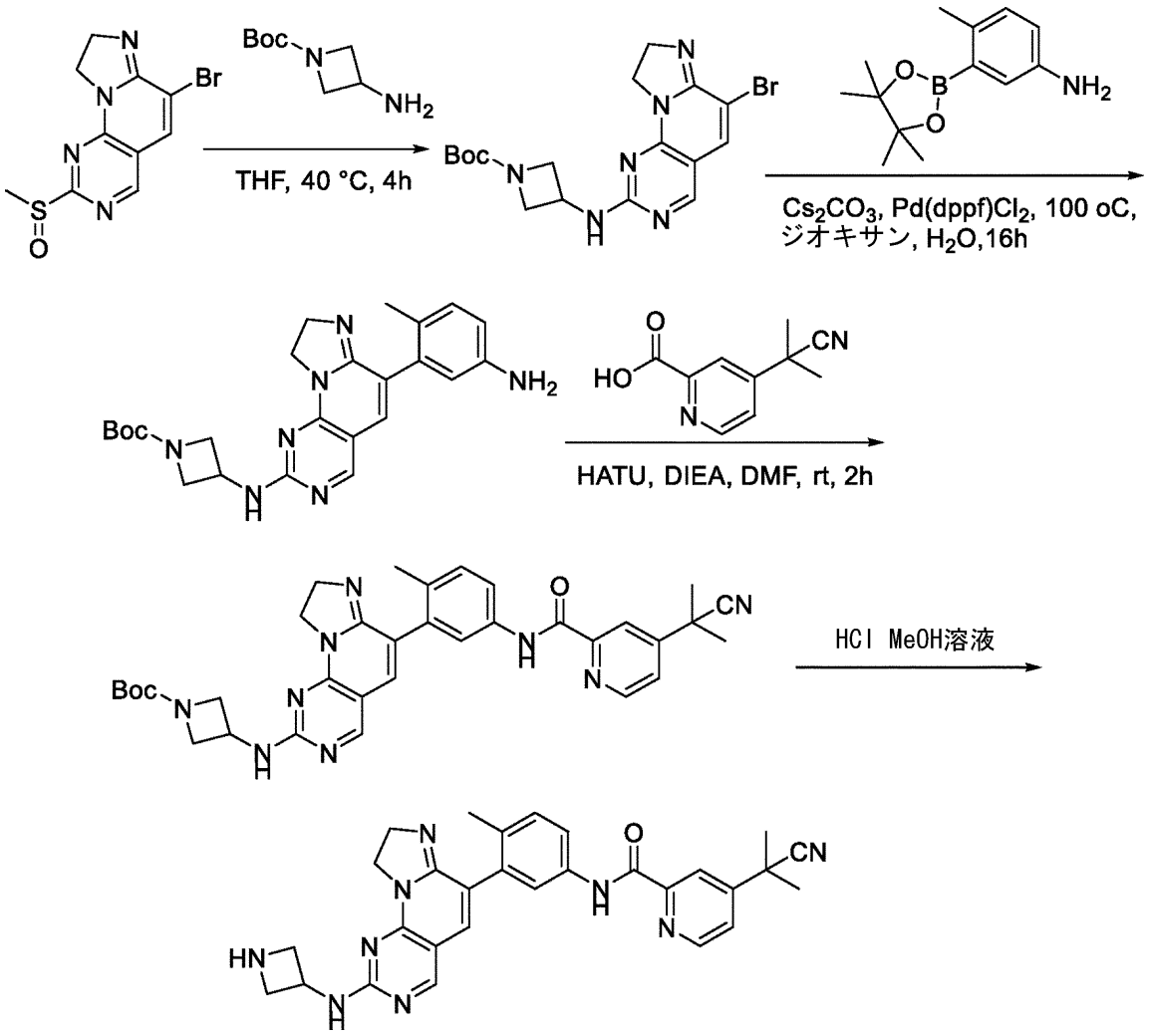
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.26mmol)、4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(50mg、0.26mmol)、HATU(150mg、0.39mmol)、およびDIEA(101mg、0.78mmol)のDMF(5mL)溶液に室温で。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、濾過し、濾過ケークをカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製して4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(68.9mg、収率55.1%)を帯黄白色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.78 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (m, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.76 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 479.3.

【０７４３】

実施例１６４

N-(3-(2-(アゼチジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド(化合物１６４)の調製



【０７４４】

工程１

tert-ブチル 3-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート(165mg、0.96mmol)、6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(150mg、0.48mmol)の乾燥THF(5mL)中混合物を40℃で6時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15/1)で精製してtert-ブチル 3-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(150mg、収率96.5%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 421.1および423.1。

【０７４５】

工程２

tert-ブチル 3-((6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 3-((6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(150mg、0.356mmol)、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(91mg、0.392mmol)、Cs_2CO_3(348mg、1.069mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(14mg、0.02mmol)のジオキサン(5mL)および水(0.5mL)中混合物をN_2で3回脱気、充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製してtert-ブチル 3-((6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(120mg、収率75.4%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z : 448.3。

【0746】

工程3

tert-ブチル 3-((6-(5-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 3-((6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(80mg、0.179mmol)、4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(37mg、0.196mmol)、およびHATU(136mg、0.357mmol)のDMF(5.0mL)溶液にDIEA(46mg、0.357mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(30mL)で反応停止させ、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製してtert-ブチル 3-((6-(5-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(100mg、収率77.7%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z : 620.9。

【0747】

工程4

N-(3-(2-(アゼチジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミドの合成

tert-ブチル 3-((6-(5-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(40mg、0.065mmol)のHCl-MeOH(1M、5.0mL)溶液を室温で1時間攪拌した。次にpHをNH_3-H_2Oで8～9に調整し、反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製してN-(3-(2-(アゼチジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド(30.0mg、収率89.5%)を黄色固体として得た。

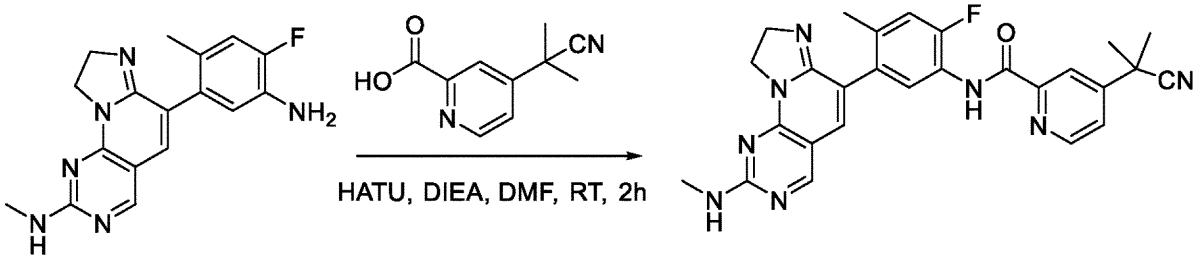
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

10.62 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.74-7.35 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.71-4.70 (m, 1H), 4.11-3.80 (m, 4H), 3.63-3.33 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.76 (s, 6H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 520.4.

【0748】

実施例165

4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物165)の調製



【０７４９】

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例１３９に記載のように行った。

【０７５０】

工程１

4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド

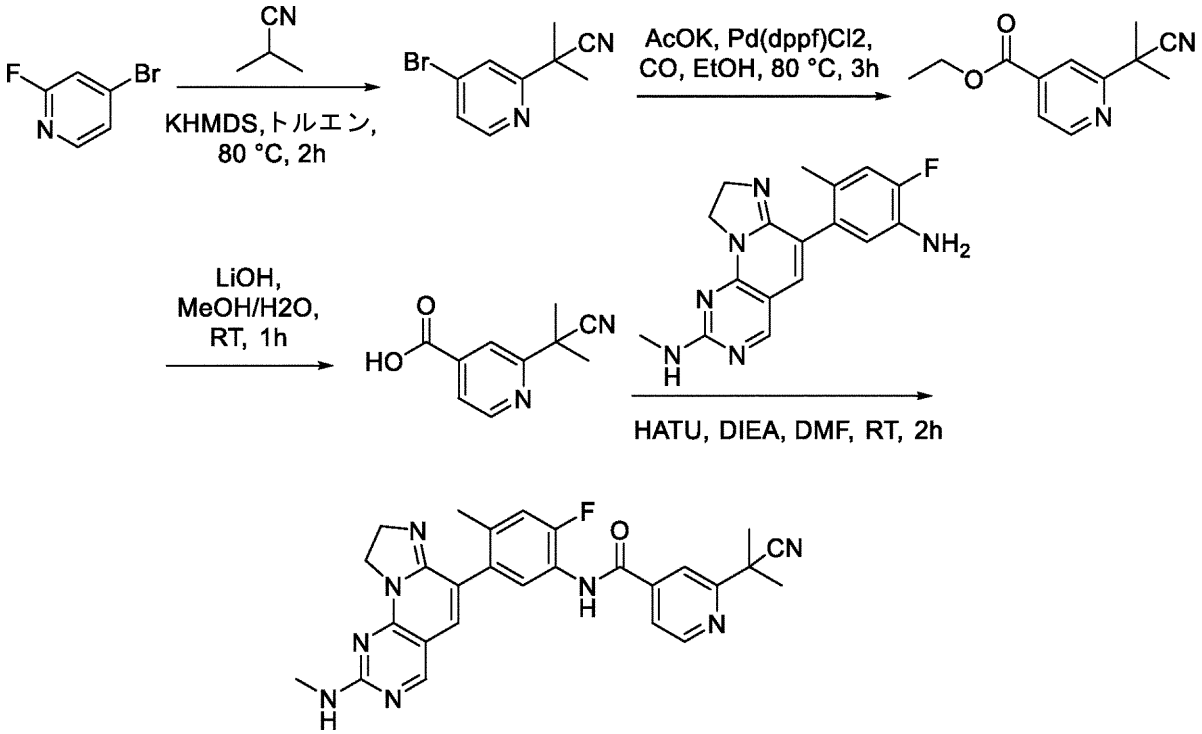
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(７０ｍｇ、０.２２ｍｍｏｌ)、4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(４３ｍｇ、０.２２ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(１２３ｍｇ、０.３２ｍｍｏｌ)、およびＤＩＥＡ(８４ｍｇ、０.６５ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(５ｍＬ)溶液を室温で２時間攪拌した。反応混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、濾過し、濾過ケークをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ:ＭｅＯＨ = ２０:１)で精製して4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(１９.０ｍｇ、収率５５.１％)を帯黄白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1 H), 8.82 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.29-8.25 (m, 2 H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.88-7.86 (m, 1 H), 7.59-7.49 (m, 1 H), 7.27-7.24 (m, 2 H), 4.14-4.03 (m, 2 H), 3.95-3.90 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.76 (s, 6 H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 497.5.

【０７５１】

実施例１６６

2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)イソニコチンアミド(化合物１６６)の調製



【０７５２】

工程１

２-(４-ブロモピリジン-２-イル)-２-メチルプロパンニトリルの合成

４-ブロモ-２-フルオロピリジン(５００ｍｇ、２.８４ｍｍｏｌ)のトルエン(１０ｍＬ)溶液にイソブチロニトリル(１９６ｍｇ、２.８４ｍｍｏｌ)およびＫＨＭＤＳ(１.０Ｍ、２.８ｍＬ、２.８４ｍｍｏｌ)を加えた。反応混合物を８０℃で２時間攪拌した。NH_4Cl(水溶液)(２０ｍＬ)で反応停止させ、ＥＡ(２０ｍＬｘ２)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(３０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ:ＥＡ = ２０:１)で精製して２-(４-ブロモピリジン-２-イル)-２-メチルプロパンニトリル(３５０ｍｇ、収率５４.７％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ

8.41 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.70-7.69 (m, 1 H), 1.71 (s, 6 H).

【０７５３】

工程２

エチル ２-(２-シアノプロパン-２-イル)イソニコチネートの合成

２-(４-ブロモピリジン-２-イル)-２-メチルプロパンニトリル(３５０ｍｇ、１.５６ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(６ｍＬ)溶液にＡｃＯＫ(４５７ｍｇ、４.６７ｍｍｏｌ)および$Pd(dppf)Cl_2$(１１４ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物をＣＯ下、８０℃で３時間攪拌した。反応混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１０ｍＬｘ３)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(１０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ:ＥＡ = １０:１)で精製してエチル ２-(２-シアノプロパン-２-イル)イソニコチネート(２２８ｍｇ、収率６７.１％)を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ２１９.２。

【０７５４】

工程３

２-(２-シアノプロパン-２-イル)イソニコチン酸の合成

エチル ２-(２-シアノプロパン-２-イル)イソニコチネート(２８０ｍｇ、１.２８ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ/H_2O(５ｍＬ/１ｍＬ)溶液にＬｉＯＨ(９２ｍｇ、３.８５ｍｍｏｌ)を加え、反応混合物を室温で１

時間撹拌した。反応混合物を蒸発させてMeOHを除去し、EAで抽出した。水相を1N HClでpH = 2～3に調整し、DCM(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して2-(2-シアノプロパン-2-イル)イソニコチン酸(200mg、収率82%)を白色固体として得た。

【0755】

工程4

2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)イソニコチンアミドの合成

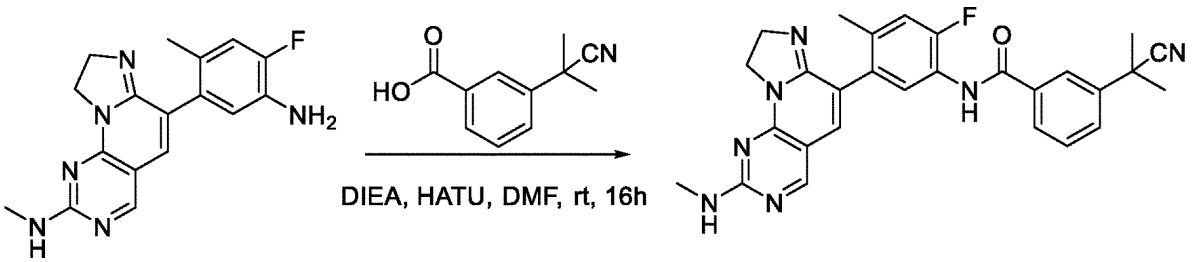
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.25mmol)、2-(2-シアノプロパン-2-イル)イソニコチン酸(50mg、0.26mmol)、HATU(140mg、0.37mmol)、およびDIEA(96mg、0.74mmol)のDMF(3mL)中混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、濾過した。濾過ケークを分取HPLC(0.1% NH3H2O)で精製して2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)イソニコチンアミド(11.3mg、収率9.3%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.02-4.01 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.76 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 497.3.

【0756】

実施例167

3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(化合物167)の調製



【0757】

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例139に記載のように行った。

【0758】

工程1

3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミドの合成

3-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸(38mg、0.20mmol)、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(65mg、0.20mmol)、およびHATU(115mg、0.30mmol)のDMF(5.0mL)溶液にDIEA(52mg、0.40mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で反応停止させ、DCM(20mLx3)で抽出した

。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(18.6mg、収率18.8%)を黄色固体として得た。

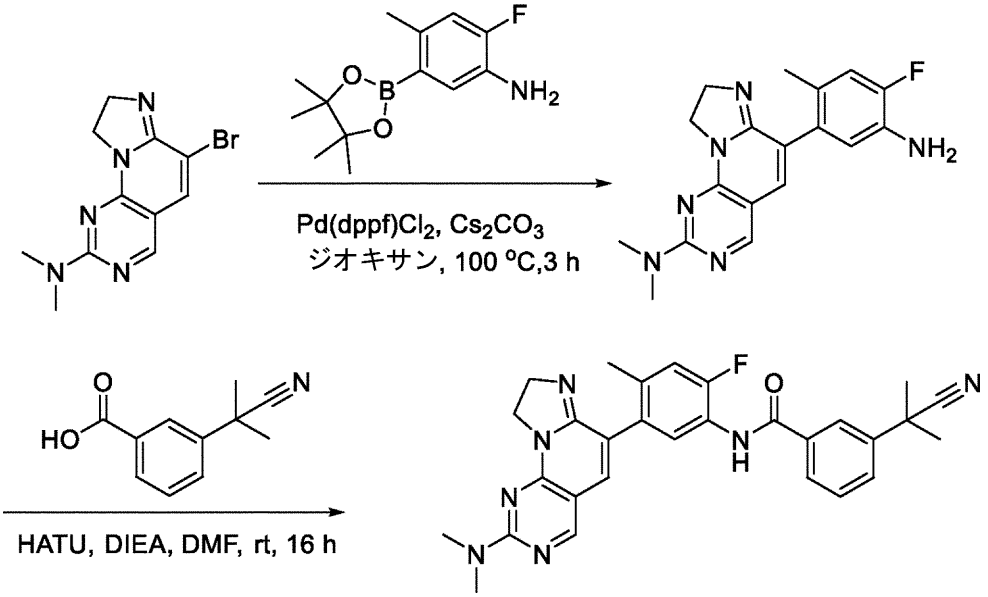
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.19 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.91 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

LCMS ($M+H^+$) m/z: 496.2.

【0759】

実施例168

3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(5-(2-(ジメチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ベンズアミド(化合物168)の調製



【0760】

工程1

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N,N-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N,N-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(240mg、0.815mmol)、2-フルオロ-4-メチル-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)アニリン(307mg、1.223mmol)、およびCs_2CO_3(796mg、2.445mmol)のジオキサン(12mL)およびH_2O(3mL)溶液にPd(dppf)Cl_2(60mg、0.082mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、100℃で3時間攪拌した。得られた溶液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N,N-ジメチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(260mg、収率94.2%)を黄色固体として得た。

【0761】

工程2

3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(5-(2-(ジメチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ベンズアミド

ギ酸塩の合成

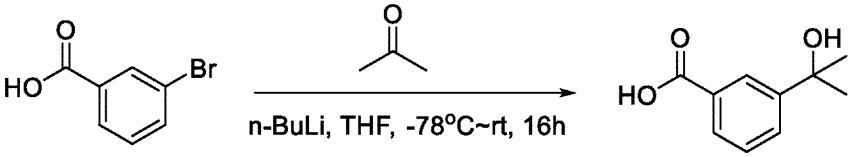
2-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(100mg、0.295mmol)および3-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸(56mg、0.295)のDMF(5mL)溶液にDIEA(114mg、0.886mmol)およびHATU(337mg、0.886mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で3時間攪拌した。H_2O(20mL)を加え、反応混合物をEAで2回抽出した。一緒にした抽出物をブライン(20mL)で洗浄した。減圧濃縮し、分取TLC(DCM:MeOH = 30:1)および分取HPLC(0.1%/FA/CH_3CN/H_2O)で精製して3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(5-(2-(ジメチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ベンズアミド ギ酸塩(16.55mg、収率11%)を黄色固体として得た。

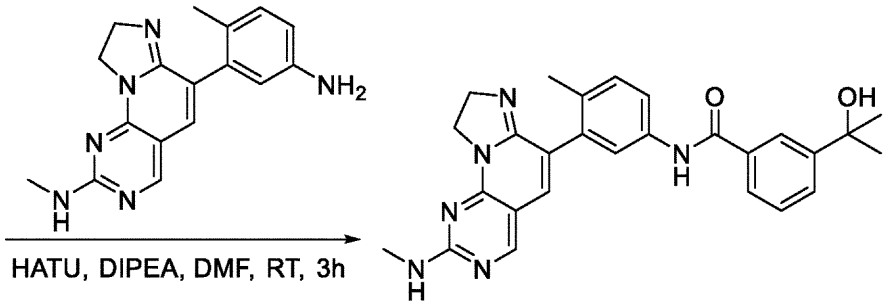
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s,1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz,1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 510.2.

【0762】

実施例170

3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(化合物170)の調製





【0763】

工程1

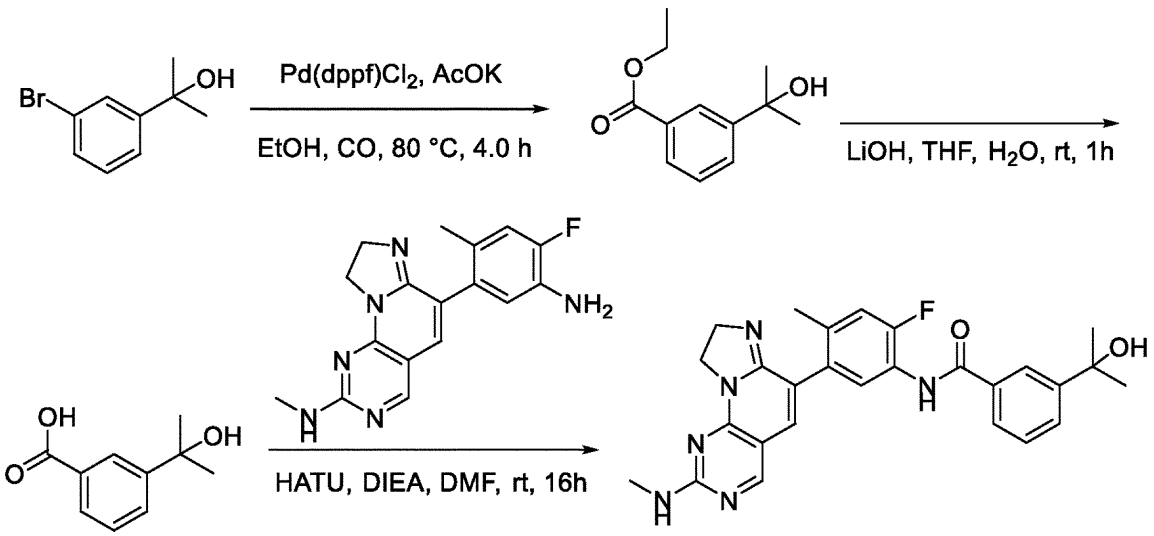
3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸の合成

3-ブロモ安息香酸1.0g(4.97mmol)の無水THF 20mL溶液にn-ブチルリチウム(4mL、9.95mmol)のヘキサン画分中2.5M溶液をアルゴン下および-78℃で滴下した。20分後、アセトン730uL(9.95mmol)を同温で滴下した。反応混合物を-78℃でさらに1時間攪拌した後、約1時間かけて室温に昇温させた。次に反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液数滴およびAcOH(2.0mL)の慎重な添加により加水分解した。混合物を水200mLで希釈し、酢酸エチル約50mLで2回抽出した。一緒にした有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で溶媒から取り除いた。得られた残渣をフラッシュ(PE:EA = 3:1)で精製した。蒸発させ、高真空乾燥させて3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸(356mg、収率

39%)を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 8.23 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 1.63 (s, 6H). LCMS (M-18)$^-$ m/z: 163.0.

【0764】
工程2
3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミドの合成
3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸(36mg、0.18mmol)、HATU(76mg、0.18mmol)、DIPEA(58mg、0.45mmol)、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(45mg、0.15mmol)のDMF(2.0mL)中混合物を10℃で2時間攪拌した。水を加え、反応混合物をEAで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄した。濃縮および精製。反応液をフラッシュ(DCM:MeOH = 10:1)、続いてHPLC(0.5% FA)で精製して純粋な3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(14.1mg、収率20%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.35 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84-7.66 (m, 3H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 2.97-2.95 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.47-1.43 (s, 6H). LCMS (M+H+) m/z: 469.0.

【0765】
実施例171
N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(化合物171)の調製



【0766】
工程1
エチル 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾエートの合成
1-((6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-4-エチルピペラジン

(100mg、0.47mmol)、AcOK(182mg、1.86mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(17mg、0.02mmol)のEtOH(20mL)中混合物をCOで3回脱気、充填し、CO下、80℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 4:1)で精製してエチル 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾエート(80mg、収率78%)を白色固体として得た。LCMS (M-17) m/z: 191.1。

【0767】

工程2

3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸の合成

エチル 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾエート(100mg、0.29mmol)のTHF:H_2O(5:1)(5mL)中混合物にLiOH(69mg、2.88mmol)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で反応停止させ、DCM(20mL)で抽出した。水相を2N HClでpH = 3に調整した後、濃縮して3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸(80mg、粗生成物)を白色固体として得た。LCMS $(M-H)^-$ m/z: 179.1。

【0768】

工程3

5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

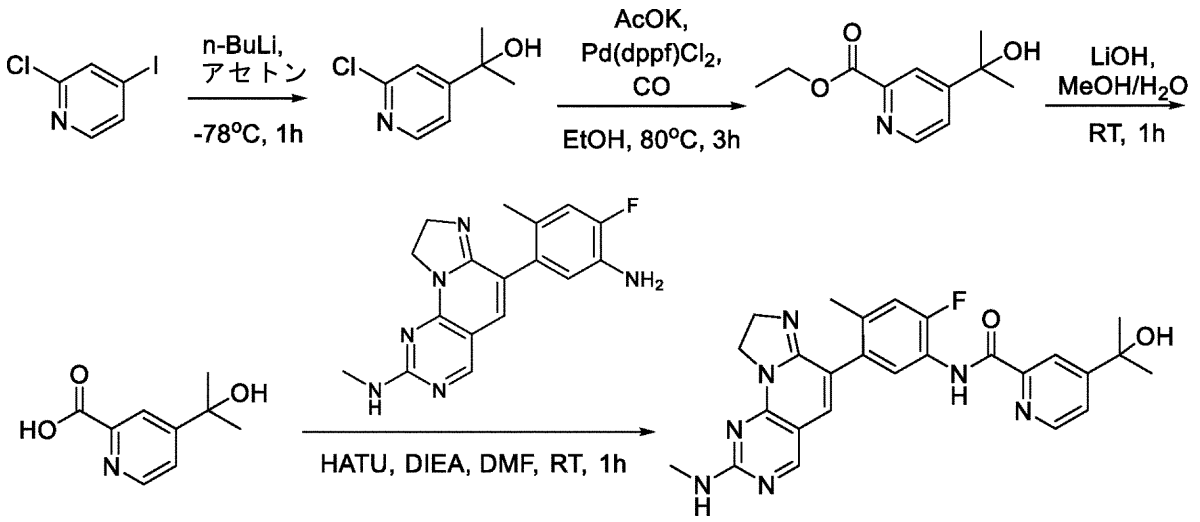
3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸(50mg、0.28mmol)、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(90mg、0.28mmol)、DIEA(25mg、0.20mmol)のDMF(2mL)中混合物にHATU(211mg、0.56mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を水(30mL)で反応停止させ、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(60mL)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% NH3.H2O)で精製して5-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(14.8mg、収率10.9%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.06 (s, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.91 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.85 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z : 487.2

【0769】

実施例172

6-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物172)の調製



【０７７０】

工程１

2-(2-クロロピリジン-4-イル)プロパン-2-オールの合成

2-クロロ-4-ヨードピリジン(1.0g、4.18mmol)のTHF(15mL)溶液にn-BuLi(1.6M、2.6mL、4.18mmol)を-78℃で加えた。15分後、アセトン(728mg、12.55mmol)を加えた。反応混合物を-78℃で2時間攪拌した。NH_4Cl(水溶液)(20mL)で反応停止させ、EA(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 5:1)で精製して2-(2-クロロピリジン-4-イル)プロパン-2-オール(490mg、収率68.5%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 172.1。

【０７７１】

工程２

エチル 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリネートの合成

2-(2-クロロピリジン-4-イル)プロパン-2-オール(49mg、2.87mmol)のEtOH(10mL)溶液にAcOK(842mg、8.60mmol)および$Pd(dppf)Cl_2$(210mg、0.29mmol)を加えた。得られた混合物をCO下、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 2:1)で精製してエチル 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリネート(400mg、収率63%)を赤色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 210.2。

【０７７２】

工程３

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリン酸の合成

エチル 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリネート(400mg、1.91mmol)のMeOH/H_2O(10mL/2mL)溶液にLiOH(138mg、5.74mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発させてMeOHを除去し、EAで抽出した。水相を1N HClでpH = 2～3に調整し、減圧濃縮して4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリン酸(1.0g、粗生成物)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 182.1。

【０７７３】

工程４

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリンアミドの合成

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.25mmol)、4-(2-ヒドロキシプロ

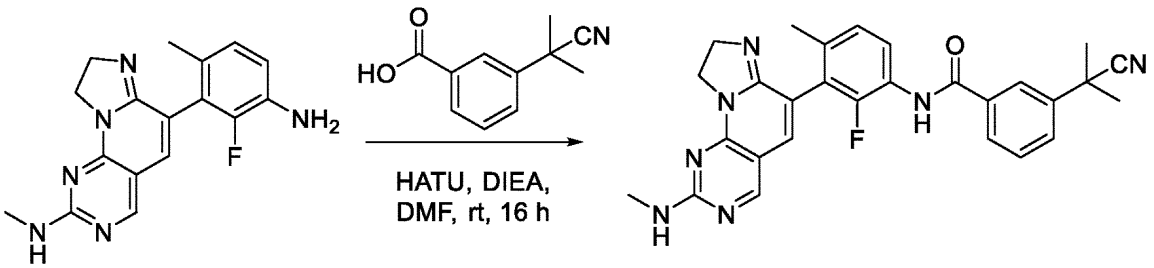
パン-2-イル)ピコリン酸(268mg、0.19mmol)、HATU(141mg、0.37mmol)、およびDIEA(95mg、0.74mmol)のDMF(5mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EA(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリンアミド(36mg、収率30%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 2.85 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.46 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 488.3.

【0774】

実施例173

3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(化合物173)の調製



【0775】

6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例141に記載のように行った。

【0776】

工程1

3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミドの合成

6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.15mmol、1.0当量)および3-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸(43mg、0.23mmol、1.5当量)のDMF(3mL)中混合物にDIEA(0.1mL)およびHATU(88mg、0.23mmol、1.5当量)を加えた。混合物を20℃で終夜攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。水を加え、反応混合物をEAで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄した。濃縮し、分取HPLC(0.1% NH_4OH)で精製して3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(4.8mg、収率6.5%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.57-8.51 (m,

2H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H),

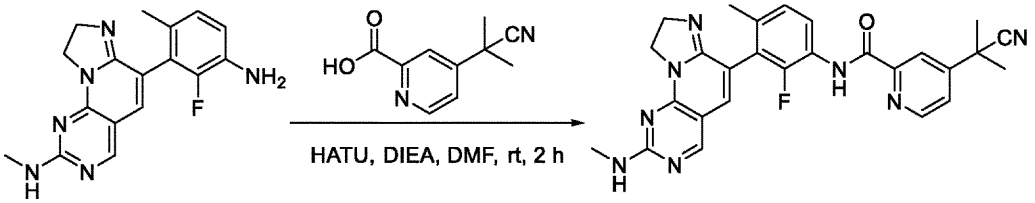
7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.04 (s,

3H), 2.29 (s, 3H), 1.78 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 496.1.

【０７７７】

実施例１７４

4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物１７４)の調製



【０７７８】

工程１

4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(５０ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ、１.０当量)および4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(４５ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ、１.５当量)のＤＭＦ(３ｍＬ)中混合物にＤＩＥＡ(０.１ｍＬ)およびＨＡＴＵ(８８ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ、１.５当量)を加えた。混合物を２０℃で終夜撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。水を加え、反応混合物をＥＡで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄した。濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ ＨＣｌ)で精製して4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(８.６ｍｇ、収率１１.６％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ

8.86 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84-

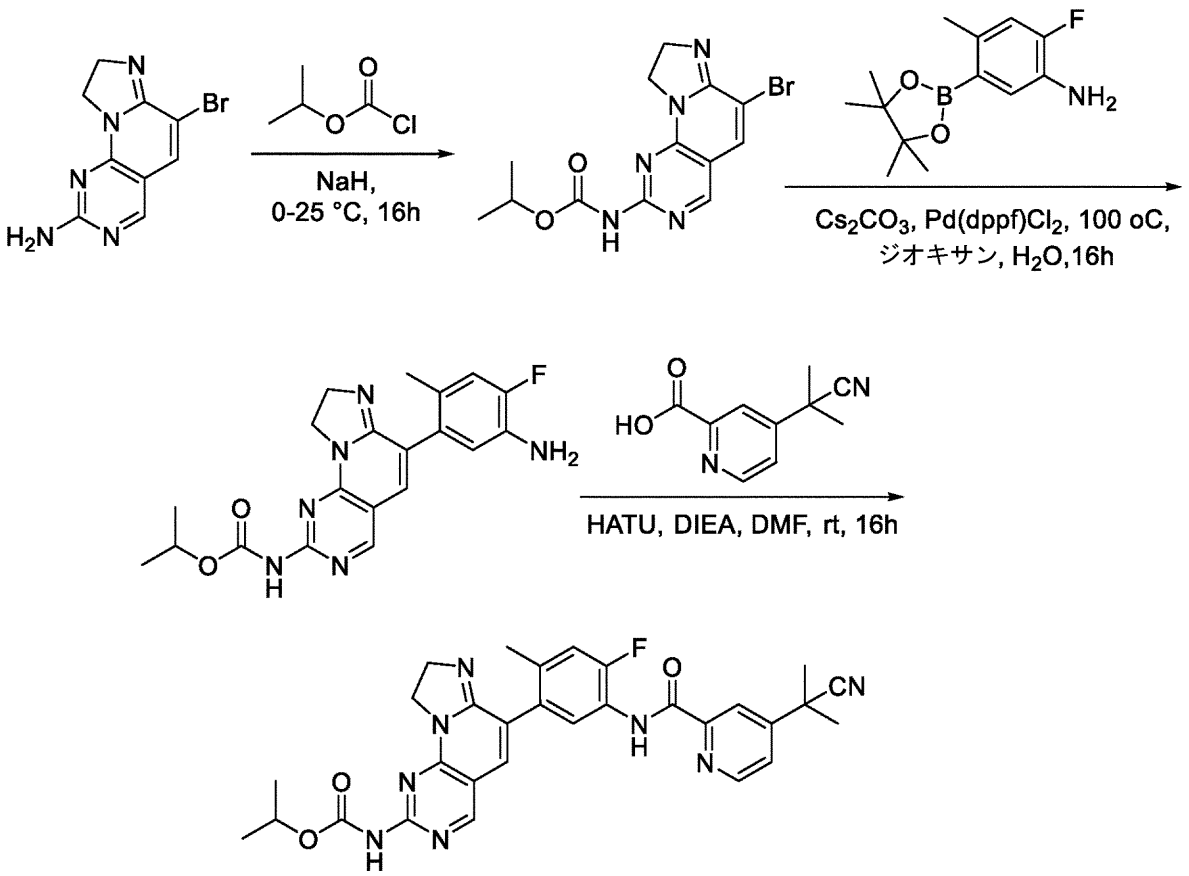
7.82 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.30

(s, 3H), 1.81 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 497.1.

【０７７９】

実施例１７５

イソプロピル (6-(5-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート(化合物１７５)の調製



【０７８０】

工程１

イソプロピル（6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメートの合成

6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(300mg、1.28mmol)のTHF(15.0mL)溶液にNaH(90mg、2.26mmol)を0℃で加え、混合物を1時間撹拌した後、イソプロピルカルボノクロリデート(379mg、3.38mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製してイソプロピル（6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート(90mg、収率20%)を褐色固体として得た。LCMS（$M+H^+$）m/z: 352.2および354.2。

【０７８１】

工程２

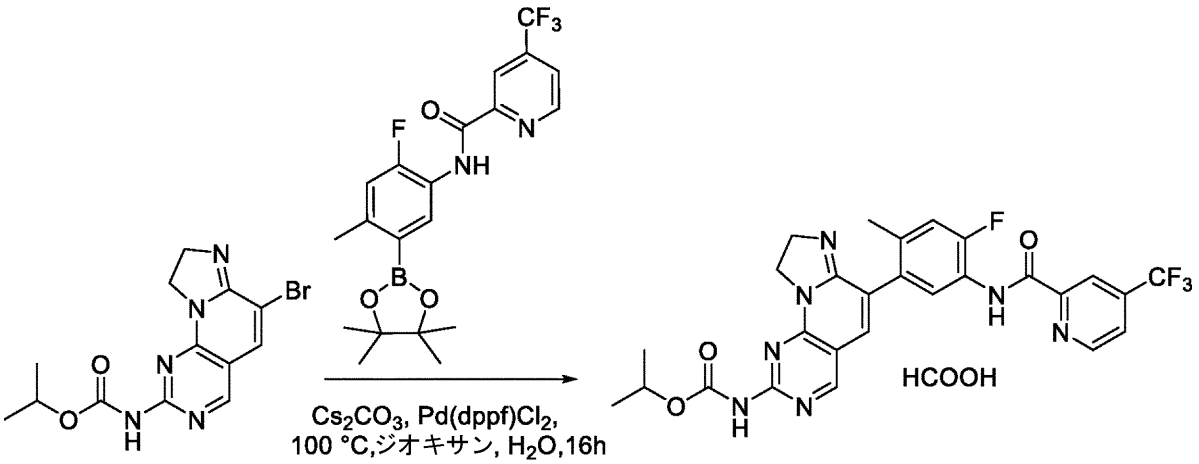
イソプロピル（6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメートの合成

イソプロピル（6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート(25mg、0.071mmol)、2-フルオロ-4-メチル-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)アニリン(22mg、0.085mmol)、Cs_2CO_3(69mg、0.213mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(5mg、0.007mmol)のジオキサン(5mL)およびH_2O(0.5mL)中混合物をN_2で3回脱気、充填し、N_2下、90℃で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15/1)で精製してイソプロピル（6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート(23mg、収率81.8%)を褐色固体として得た。LCMS（$M+H^+$）m/z: 397.3。

【０７８２】

工程3
イソプロピル（6-(5-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート ギ酸塩の合成
4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(14mg、0.07mmol)、イソプロピル（6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート(23mg、0.065mmol)、およびHATU(50mg、0.13mmol)のDMF(3.0mL)溶液にDIEA(25mg、0.196mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で反応停止させ、DCM(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% FA)で精製してイソプロピル（6-(5-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート ギ酸塩(6.4mg、収率16.1%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.06 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 569.6.

【0783】
実施例176
イソプロピル（6-(4-フルオロ-2-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート(化合物176)の調製



【0784】
工程1
イソプロピル（6-(4-フルオロ-2-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート ギ酸塩の合成
イソプロピル（6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート(30mg、0.085mmol)、N-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(43mg、0.102mmol)、Cs_2CO_3(83mg、0.256mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(6mg、0.008mmol)のジオキサン(5mL)およびH_2O(0.5mL)中混合物をN_2で

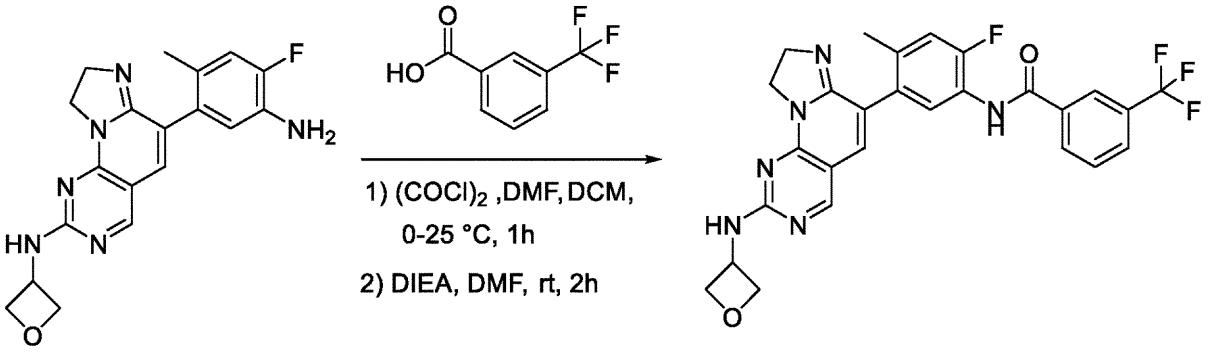
3回脱気および充填し、N_2下、90℃で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% FA)で精製してイソプロピル (6-(4-フルオロ-2-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバメート ギ酸塩(10.8mg、収率20.7%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.06 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 570.5.

【0785】

実施例177

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物177)の調製



【0786】

工程1

3-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

3-(トリフルオロメチル)安息香酸(60mg、0.316mmol)およびDMF(1.2uL、0.016mmol)の乾燥DCM(6mL)溶液に塩化オキサリル(48mg、0.379mmol)をN_2下、0℃で滴下し、混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、乾燥DMF(3mL)に溶解させた後、DIEA(86mg、0.670mmol)および6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(123mg、0.335mmol)のDMF(1mL)溶液を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をH_2O(20mL)で希釈し、DCM(30mLx3)で抽出し、Na2SO4で乾燥させ、濾過した。一緒にした有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製して3-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(27.7mg、収率16.3%)を黄色固体として得た。

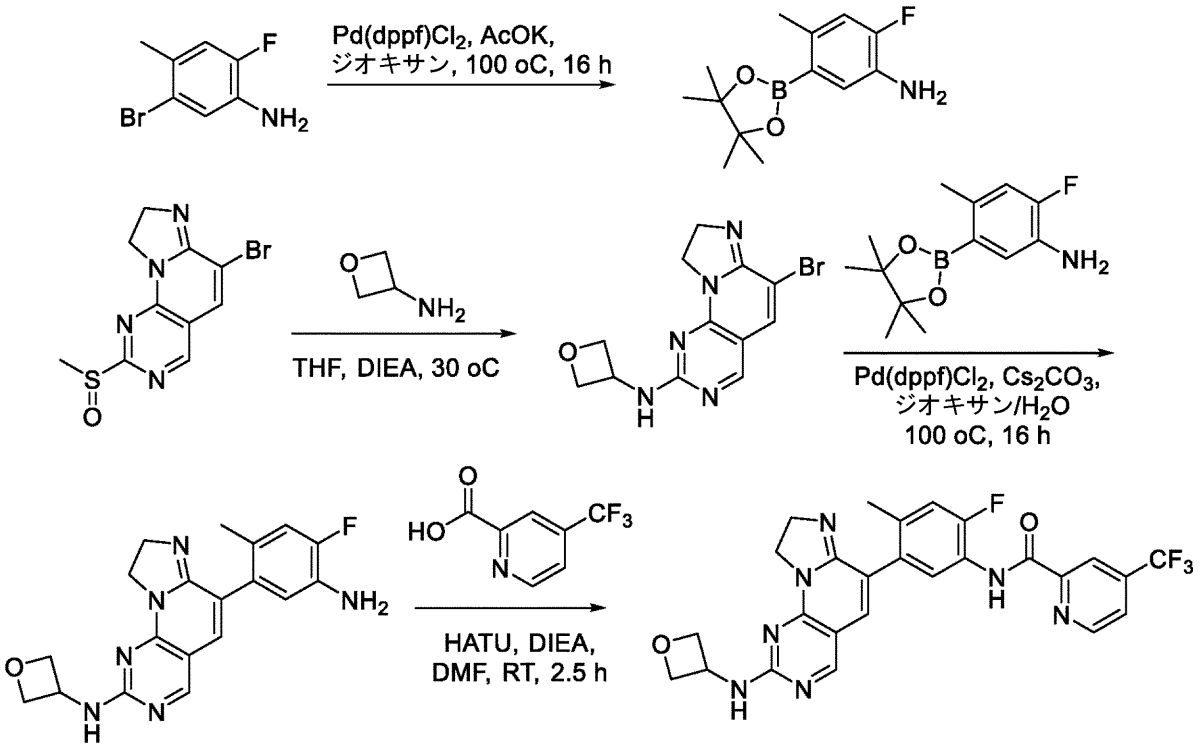
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ 10.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22-8.21 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.03-3.88 (m, 4H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H+) m/z: 539.2.

【０７８７】

実施例１７８

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１７８)の調製



【０７８８】

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの調製を実施例２６に記載のように行った。

【０７８９】

工程１

2-フルオロ-4-メチル-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)アニリンの合成

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルアニリン(６.０ｇ、２９.４ｍｍｏｌ)、ビス(ピナコラト)ジボロン(８.９６ｇ、３５.３ｍｍｏｌ)、ＡｃＯＫ(８.６ｇ、８８.２ｍｍｏｌ)、および[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)(１.０７ｇ、１.４７ｍｍｏｌ)のジオキサン(２００ｍＬ)中混合物。得られた混合物をN_2で３回脱気および充填し、１００℃で１６時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ:ＥＡ = 5:1)で精製して2-フルオロ-4-メチル-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)アニリン(７.１ｇ、収率９６％)を帯黄白色固体として得た。ＬＣＭＳ (M+H$^+$) m/z: ２５２.０。

【０７９０】

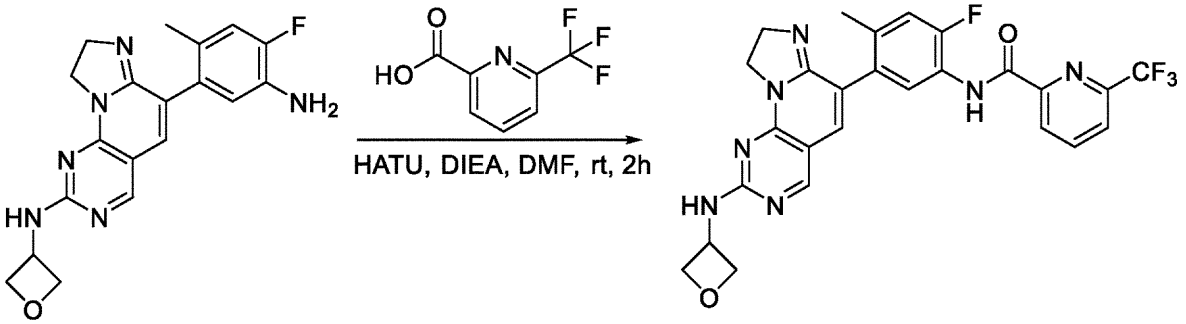
工程2
6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.9g、6.07mmol)、オキセタン-3-アミン(2.2g、30.35mmol)、DIEA(1.57g、12.14mmol)のTHF(40.0mL)中混合物。得られた混合物を30℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をEA(10.0mL)でトリチュレートして粗生成物6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(2.0g、収率100%)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 321.9および323.9。

【0791】
工程3
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(1.8g、5.59mmol)、2-フルオロ-4-メチル-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)アニリン(1.47g、5.87mmol)、Cs_2CO_3(3.64g、11.18mmol)、および[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)(204mg、0.28mmol)のジオキサン(40.0mL)およびH_2O(4.0mL)中混合物をN_2下、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製した後、PE/EA(1:1、10.0 mL)でトリチュレートして6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(1.21g、収率59%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 367.1。

【0792】
工程4
N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(365mg、1.91mmol)、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(700mg、1.91mmol)、およびHATU(1.45g、3.82mmol)のDMF(12.0mL)中混合物にDIEA(493mg、3.82mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で2.5時間撹拌した。反応混合物を水(45mL)中にゆっくりと加え、室温で30分間撹拌し、濾過した。収集したケークをシリカカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 15:1、+0.2% NH_3-MeOH)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(606.4mg、収率52%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.71-4.70 (m, 2H), 4.31 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 540.6.

【0793】
実施例179
N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリン

アミド(化合物179)の調製



【0794】

工程1

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

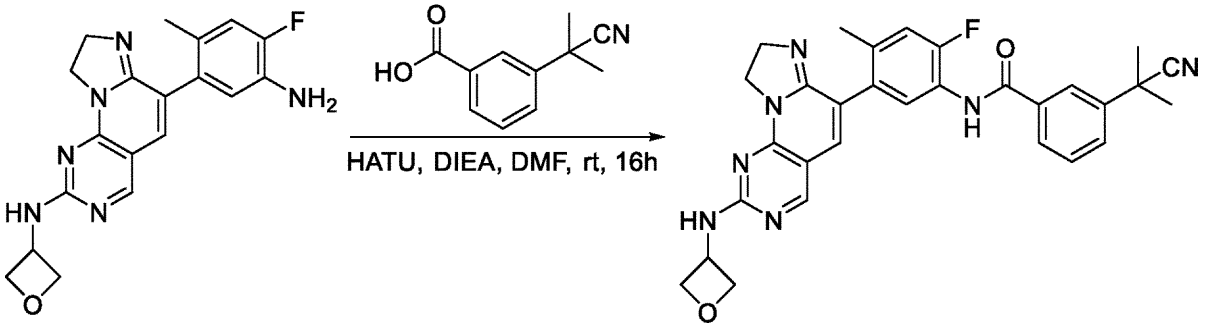
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.14mmol)、6-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(31mg、0.16mmol)、DIEA(54.2mg、0.42mmol)のDMF(2mL)中混合物にHATU(77.8mg、0.20mmol)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、濾過した。固体を水(30mL)で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)で精製して粗生成物を得て、これをMeOH(20mL)でトリチュレートしてN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(20.2mg、収率27.4%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.23 (s, 1H), 8.41-8.36 (m, 2H), 8.25-8.19 (m, 4H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 540.2.

【0795】

実施例180

3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(化合物180)の調製



【0796】

工程1

3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミドの合成

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.14mmol)、3-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸(31mg、0.16mmol)、DIEA(54.2mg、0.42mmol)のDMF(2mL)中混合物にHATU(77.8mg、0.20mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、濾過した。得られた固体を分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(12.8mg、収率17.5%)を黄色固体として得た。

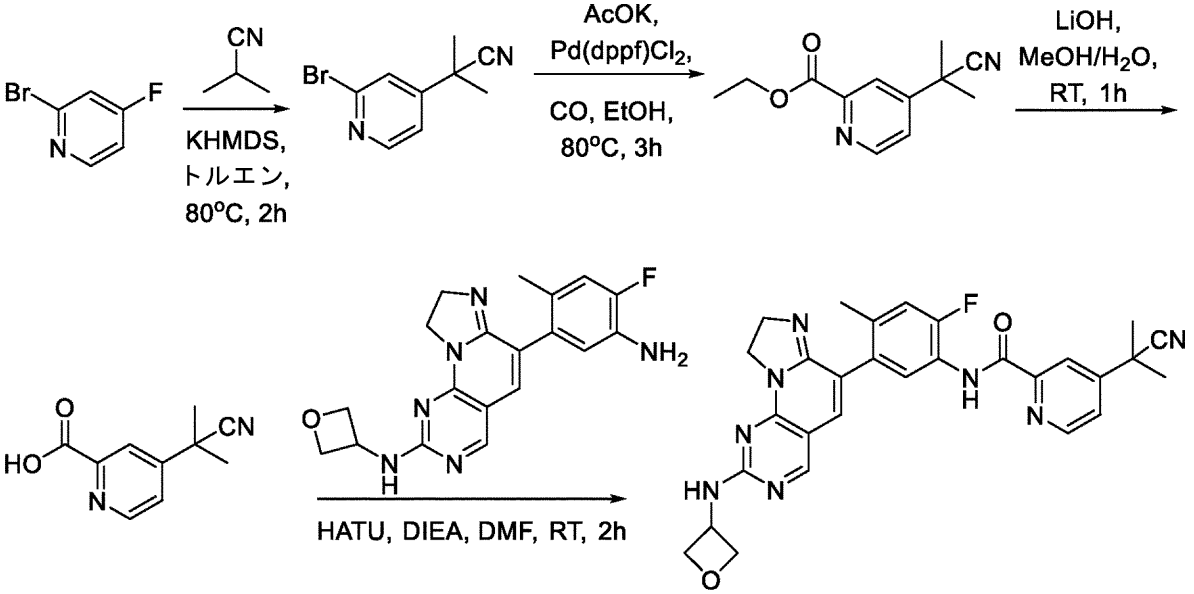
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.20 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

LCMS ($M+H^+$) m/z: 538.2.

【0797】

実施例181

4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物181)の調製



【0798】

工程1

2-(2-ブロモピリジン-4-イル)-2-メチルプロパンニトリルの合成

2-ブロモ-4-フルオロピリジン(2.0g、11.36mmol)のトルエン(20mL)溶液にイソブチロニトリル(784mg、1.00mmol)およびKHMDS(1.0M、11.4mL、11.36mmol)を加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。NH_4Cl(水溶液)(30mL)で反応停止させ、EA(30mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(30mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 50:

1)で精製して2-(2-ブロモピリジン-4-イル)-2-メチルプロパンニトリル(1.2g、収率47.1%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.37-7.37 (m, 1 H), 1.74 (s, 6 H).

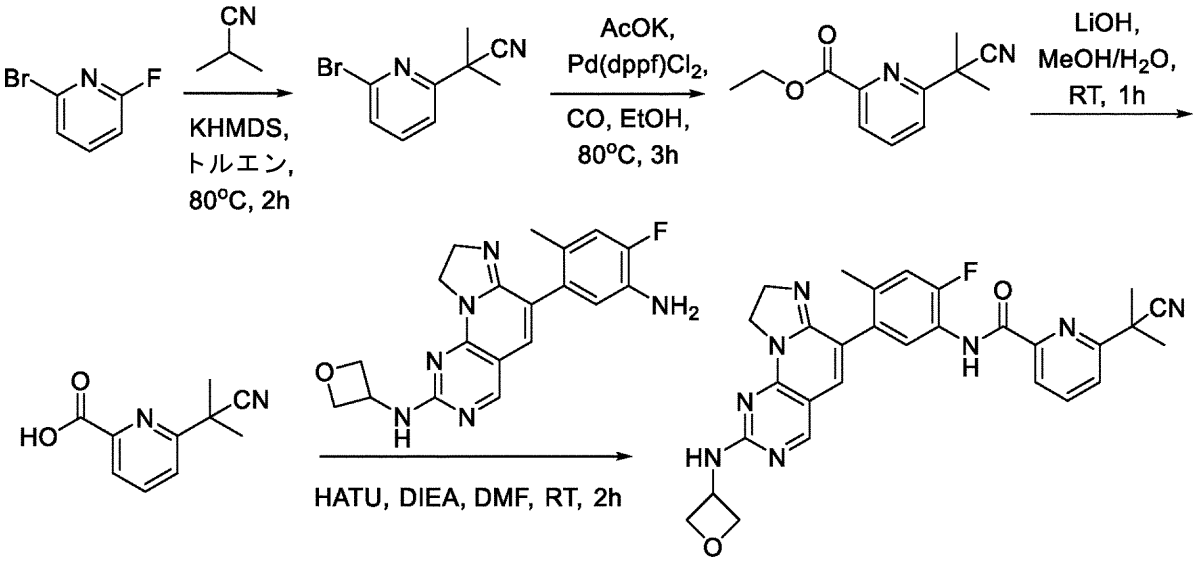
【0799】
工程2
エチル 4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリネートの合成
2-(2-ブロモピリジン-4-イル)-2-メチルプロパンニトリル(1.2g、5.33mmol)のEtOH(20mL)溶液にAcOK(1.6g、16.00mmol)およびPd(dppf)Cl_2(390mg、0.53mmol)を加えた。得られた混合物をCO下、80℃で3時間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 3:1)で精製してエチル 4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリネート(900mg、収率74.3%)を赤色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 219.1。

【0800】
工程3
4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸の合成
エチル 4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリネート(900mg、4.13mmol)のMeOH/H_2O(10mL/2mL)溶液にLiOH(297mg、12.39mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を蒸発させてMeOHを除去し、EAで抽出した。水相を1N HClでpH = 2～3に調整し、DCM(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(190mg、収率88.8%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 191.2。

【0801】
工程4
4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.22mmol)、4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(42mg、0.22mmol)、HATU(125mg、0.33mmol)、およびDIEA(85mg、0.66mmol)のDMF(5mL)溶液に室温で。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、濾過した。濾過ケークをカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製して4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(25mg、収率21.4%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$):
δ 10.46 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.35-8.31 (m, 3H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 2H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.82 (s, 6H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 539.2.

【0802】
実施例182
6-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミ

ノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物182)の調製



【０８０３】

工程1

2-(6-ブロモピリジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリルの合成

2-ブロモ-6-フルオロピリジン(176mg、1.00mmol)のトルエン(5mL)溶液にイソブチロニトリル(69mg、1.00mmol)およびKHMDS(1.0M、1.0mL、1.00mmol)を加えた。反応混合物を80℃で2時間撹拌した。NH_4Cl(水溶液)(10mL)で反応停止させ、EA(10mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を分取TLC(PE:EA = 2:1)で精製して2-(6-ブロモピリジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル(100mg、収率44.4%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61-7.56 (m, 2 H), 7.44-7.42 (m, 1 H), 1.75 (s, 6 H).

【０８０４】

工程2

エチル 6-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリネートの合成

2-(6-ブロモピリジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル(160mg、0.71mmol)のEtOH(10mL)溶液にAcOK(209mg、2.13mmol)および$Pd(dppf)Cl_2$(52mg、0.071mmol)を加えた。得られた混合物をCO下、80℃で3時間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 10:1)で精製してエチル 6-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリネート(135mg、収率87.3%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 219.2。

【０８０５】

工程3

6-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸の合成

エチル 6-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリネート(220mg、1.01mmol)のMeOH/H_2O(10mL/2mL)溶液にLiOH(72mg、3.03mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を蒸発させてMeOHを除去し、EAで抽出した。水相を1N HClでpH = 2～3に調整し、DCM(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して6-(2-シアノプロパン-2-

イル)ピコリン酸(190mg、収率88.8%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 191.1。

【0806】

工程4

6-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

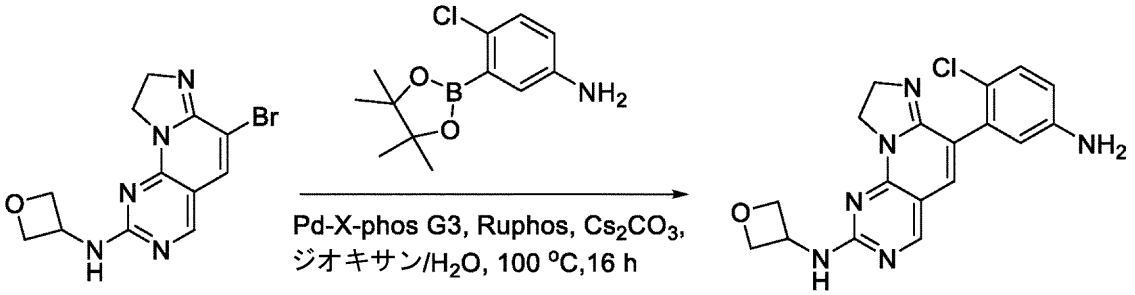
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(70mg、0.19mmol)、6-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(36mg、0.19mmol)、HATU(109mg、0.29mmol)、およびDIEA(74mg、0.57mmol)のDMF(5mL)中混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、濾過した。濾過ケークをMeOH(5mL)でトリチュレートし、濾過した。固体を乾燥させて6-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(19.3mg、収率18.9%)を白色固体として得た。

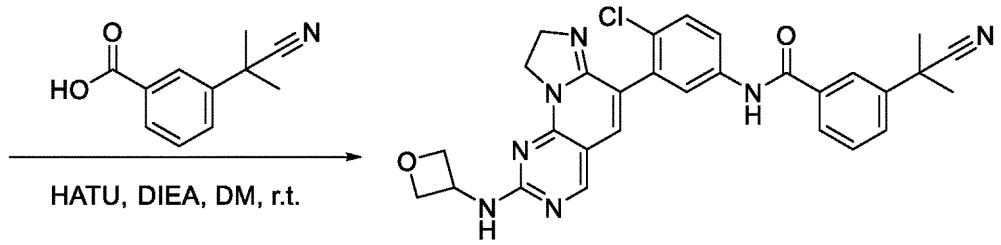
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.33 (s, 1H), 8.24-8.16 (m, 3H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.02 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.94 (J = 8.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.82 (s, 6H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 539.2.

【0807】

実施例183

N-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-シアノプロパン-2-イル)ベンズアミド(化合物183)の調製





【0808】

工程1

6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]

ピリミジン-2-アミン(500mg、1.56mmol、1.0当量)および4-クロロ-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(512mg、2.02mmol、1.3当量)のジオキサン/H_2O(25/5mL)中混合物に$Pd(G)_3$(132mg、0.156mmol、0.1当量)およびCs_2CO_3(1.5g、4.68mmol、3.0当量)、Ru-phos(73mg、0.156mmol、0.1当量)を加えた。混合物をN_2下、100℃で16時間撹拌した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製して6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(320mg、収率55.7%)を黄色固体として得た。

【0809】

工程2

N-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-シアノプロパン-2-イル)ベンズアミドの合成

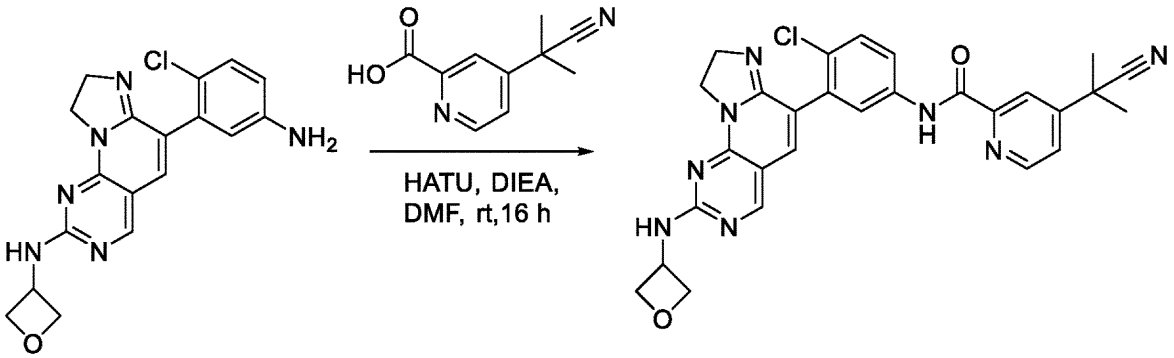
6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60.0mg、0.16mmol、1.0当量)、3-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸(30.0mg、0.16mmol、1.0当量)のDMF(5mL)中混合物にHATU(121.6mg、0.32mmol、2.0当量)およびDIEA(41.3mg、0.32mmol、3.0当量)を加えた。混合物をN_2下、室温で16時間撹拌した。H_2O(20mL)を加え、反応混合物をEAで2回抽出した。一緒にした抽出物をブライン(20mL)で洗浄した。減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3)で精製してN-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-シアノプロパン-2-イル)ベンズアミド(5.0mg、収率12%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 8.27 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.61 (t, J=7.6 Hz,1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.77-4.76 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H, 1.73 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 540.1.

【0810】

実施例184

N-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミドの調製



【0811】

工程1

N-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリ

ド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミドの合成

6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.29mmol、1.1当量)および4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(50mg、0.27mmol、1.0当量)のDMF(3mL)中混合物にTEA(0.2mL)およびHATU(152mg、0.4mmol、1.5当量)を加えた。混合物を20℃で終夜攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。H_2O(20mL)を加え、反応混合物をEAで2回抽出した。一緒にした抽出物をブライン(20mL)で洗浄した。減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% NH_4CO_3)で精製してN-(4-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド(38.9mg、収率27.1%)を黄色固体として得た。

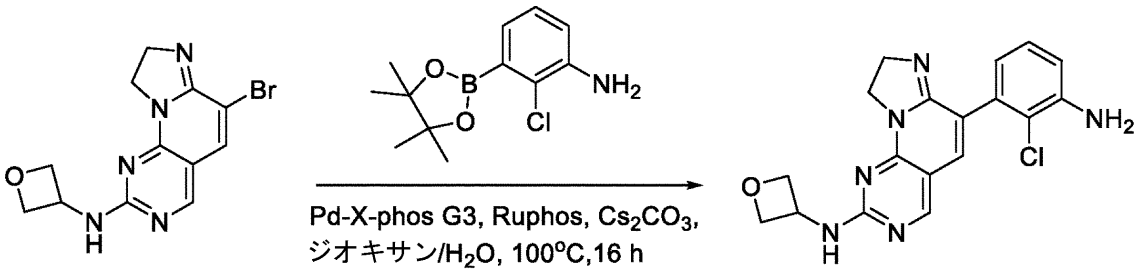
^{1}H NMR (400 MHz,

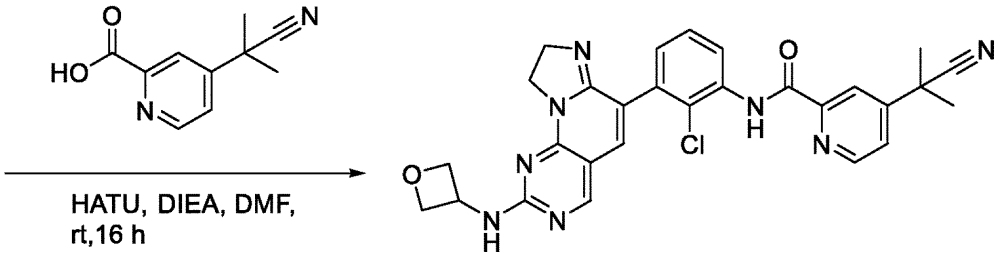
DMSO-d_6): δ 10.88 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29-8.25 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 2H), 4.56-4.52 (m, 2H), 4.04-3.91 (m, 4H), 1.76 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 541.15

【0812】

実施例185

N-(2-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド(化合物185)の調製





【0813】

工程1

6-(3-アミノ-2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(500mg、1.56mmol、1.0当量)および2-クロロ-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(512mg、2.02mmol、1.3当量)のジオキサン/H_2O(25/5mL)中混合物に$Pd(G)_3$(132mg、0.156mmol、0.1当量)

およびCs$_2$CO$_3$(1.5g、4.68mmol、3.0当量)、Ru-phos(73mg、0.156mmol、0.1当量)を加えた。混合物をN$_2$下、100℃で16時間攪拌した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製して6-(3-アミノ-2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(410mg、収率71.4%)を黄色固体として得た。

【0814】

工程2

N-(2-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミドの合成

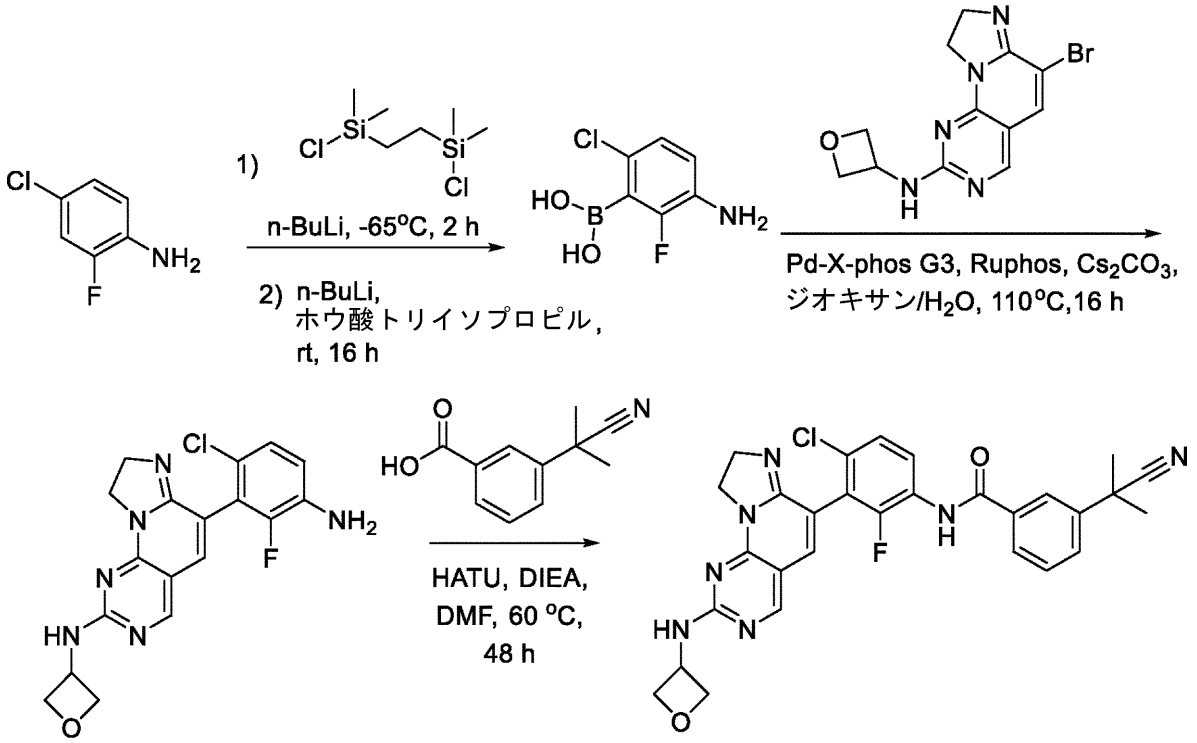
6-(3-アミノ-2-クロロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.27mmol、1.0当量)および4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(57mg、0.30mmol、1.1当量)のDMF(3mL)中混合物にDIEA(0.1mL)およびHATU(154mg、0.41mmol、1.5当量)を加えた。混合物を20℃で終夜攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。H$_2$O(20mL)を加え、反応混合物をEA(20mL)で2回抽出した。一緒にした抽出物をブライン(20mL)で洗浄した。濃縮し、分取HPLC(0.1% NH$_4$CO$_3$)で精製してN-(2-クロロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリンアミド(14.0mg、収率9.6%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD$_3$OD-d_4): δ 8.75 (d, J =5.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 7.2Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 2H), 4.70-4.67 (m,, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 1.81 (s, 6H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 541.10.

【0815】

実施例186

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-シアノプロパン-2-イル)ベンズアミド(化合物186)の調製



【０８１６】

工程１

(３-アミノ-６-クロロ-２-フルオロフェニル)ボロン酸の合成

４-クロロ-２-フルオロアニリン(２ｇ、１３.８ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(３０ｍＬ)溶液を-６５℃に冷却し、ｎ-ＢｕＬｉ(１５.１８ｍｍｏｌ、６ｍＬ、２.５Ｍヘキサン溶液)を加えた。-６５℃で３０分間撹拌後、１,２-ビス(クロロジメチルシリル)エタン(３１１５ｍｇ、１４.０９ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(８ｍＬ)溶液を加え、-６５℃で２０分後、さらなるｎ-ＢｕＬｉ(１５.１８ｍｍｏｌ、６ｍＬ、２.５Ｍヘキサン溶液)を加え、冷却浴を取り外した。室温で２０分後、混合物を-６５℃に冷却し、さらなるｎ-ＢｕＬｉ(１５.１８ｍｍｏｌ、６ｍＬ、２.５Ｍヘキサン溶液)を加え、-６５℃に２０分間保持した後、ホウ酸トリイソプロピル(７７８３ｍｇ、４１.４ｍｍｏｌ)を加え、冷却浴を取り外し、続いてＮ２下、室温で１６時間撹拌した。反応液を水で反応停止させ、ｐＨを１Ｍ ＨＣｌで２.０に調整し、ＥＡで抽出した。有機相を飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して(３-アミノ-６-クロロ-２-フルオロフェニル)ボロン酸(５７０ｍｇ、収率２２％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ+) ｍ/ｚ: １８９.９。

【０８１７】

工程２

６-(３-アミノ-６-クロロ-２-フルオロフェニル)-Ｎ-(オキセタン-３-イル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミンの合成

(３-アミノ-６-クロロ-２-フルオロフェニル)ボロン酸(２００ｍｇ、１.０６ｍｍｏｌ)、６-ブロモ-Ｎ-(オキセタン-３-イル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミン(３４１ｍｇ、１.０６ｍｍｏｌ)、Ｃｓ２ＣＯ３(１０３３ｍｇ、３.１８ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(Ｇ３)(８９ｍｇ、０.１０６ｍｍｏｌ)、およびＲｕｐｈｏｓ(９９ｍｇ、０.２１２ｍｍｏｌ)のジオキサン(８ｍＬ)および水(２ｍＬ)中混合物をＮ２下、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ/ＭｅＯＨ = ２０/１)で精製して６-(３-アミノ-６-クロロ-２-フルオロフェニル)-Ｎ-(オキセタン-３-イル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミン(４０ｍｇ、収率１０％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ$^+$) ｍ/ｚ: ３８７.３。

【０８１８】

工程３

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-シアノプロパン-2-イル)ベンズアミドの合成

6-(3-アミノ-6-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.124mmol)、3-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸(23mg、0.124mmol)、およびDIEA(0.5mL)のDMF(3mL)溶液にHATU(141mg、0.372mmol)を加えた。反応溶液をN2下、60℃で48時間攪拌した。溶液をEAで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH = 10/1および0.1% TEA)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1%/NH4HCO3/CH3CN/H2O)で精製してN-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-シアノプロパン-2-イル)ベンズアミド(1.4mg、収率2%)を黄色固体として得た。

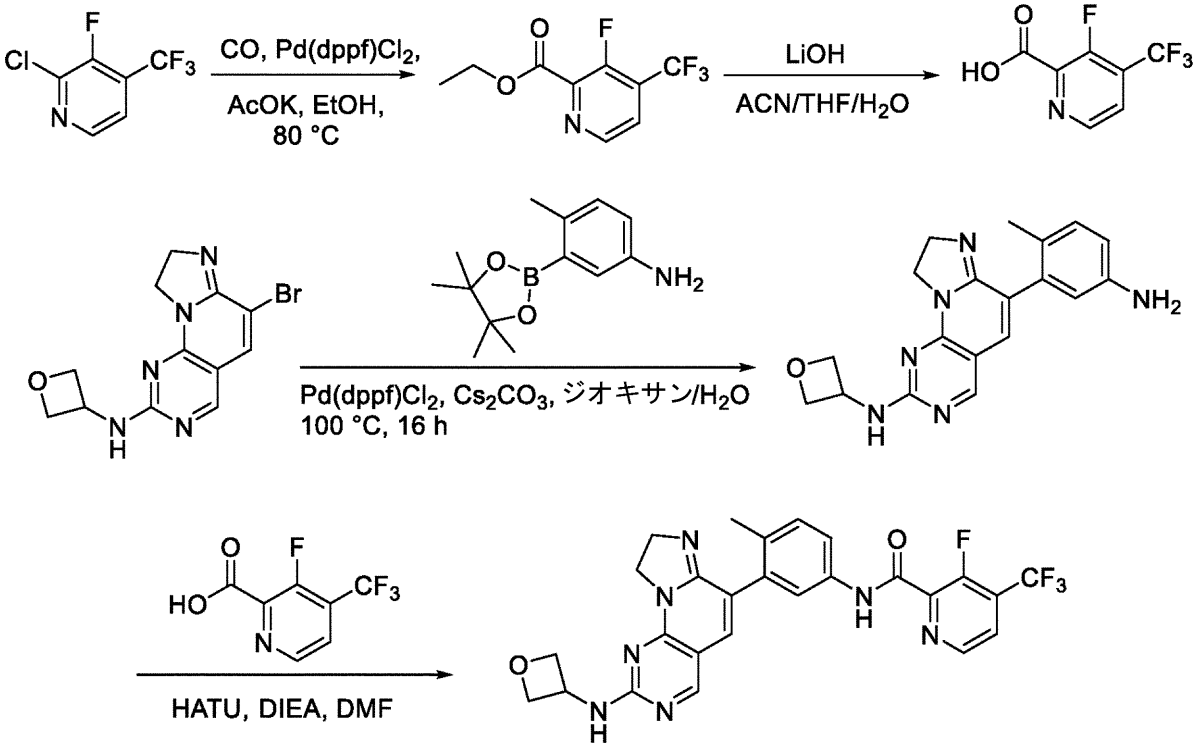
^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.33 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.04-4.87 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 1.74 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 558.0.

【0819】

実施例187

3-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物187)の調製



【0820】

工程1

エチル 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリネートの合成

2-クロロ-3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(500mg、2.51mmol)、AcOK(492mg、5.02mmol)、および[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)(183mg、0.25mmol)のEtOH(30.0mL)中混合物をCOで3回脱気、充填し、80℃で16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 10:1)で精製してエチル 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリネート(513mg、収率86%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 238.0。

【0821】

工程2

3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸の合成

エチル 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリネート(513mg、2.16mmol)およびLiOH・H_2O(454mg、10.8mmol)のTHF(10.0mL)、CH3CN(10.0mL)、およびH_2O(10.0mL)溶液を25℃で2.5時間撹拌した。次に2N HClを加え、pHを5～6に調整した。反応混合物をEA(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(447mg、収率99%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 210.0。

【0822】

工程3

6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(460mg、1.43mmol)、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(333mg、1.43mmol)、Cs_2CO_3(932mg、2.86mmol)、および[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)(52mg、0.07mmol)のジオキサン(8.0mL)およびH_2O(0.8mL)中混合物をN_2下、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1、+0.1% NH_3-MeOH)で精製した後、EA(4.0mL)でトリチュレートして6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(364mg、収率73%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 349.0。

【0823】

工程4

3-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

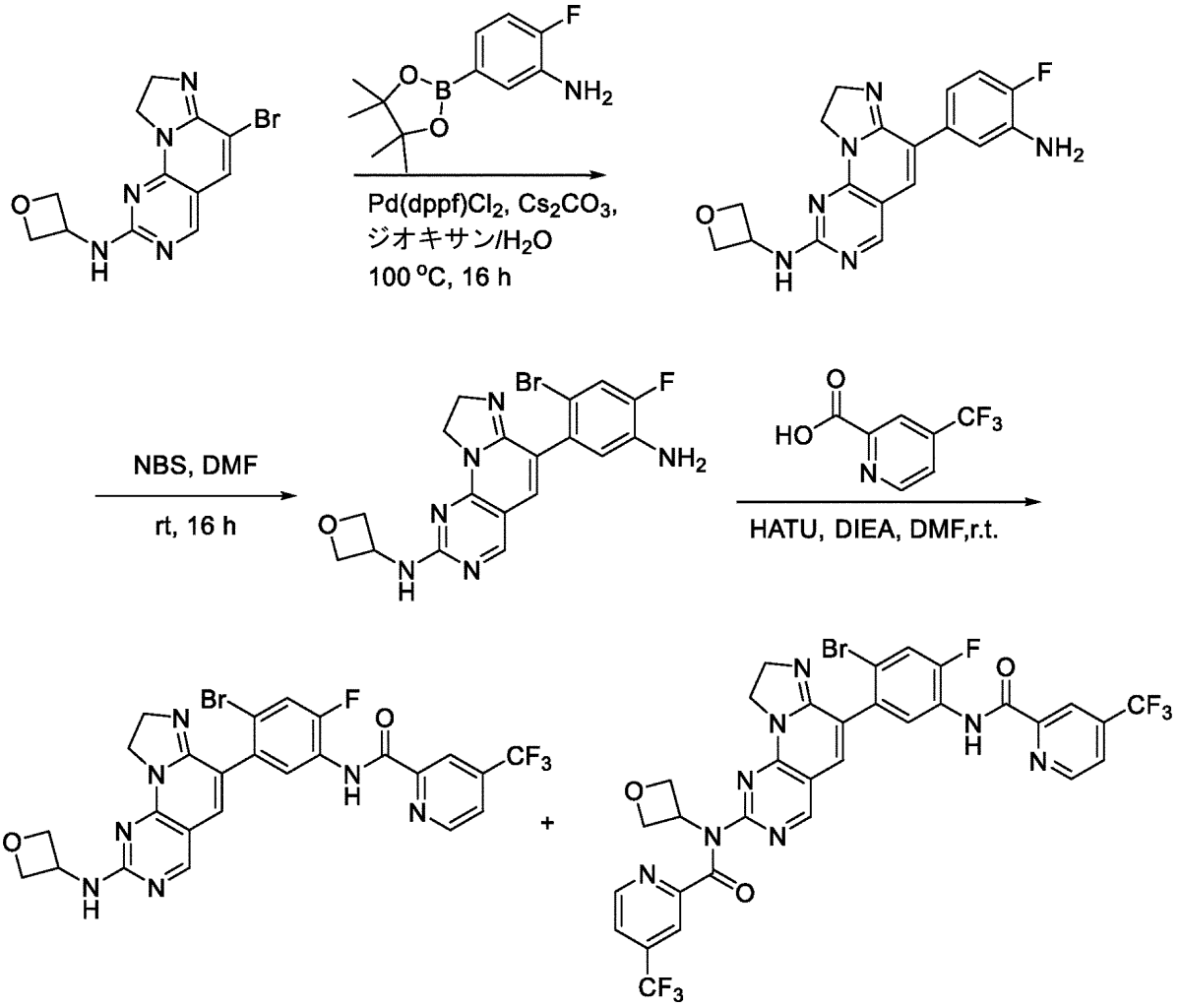
3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(44mg、0.211mmol)、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(70mg、0.201mmol)、およびHATU(115mg、0.301mmol)のDMF(4.0mL)溶液にDIEA(52mg、0.402mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で1.5時間撹拌した。水を加え、反応混合物をDCM(40mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20:1、+0.1% TEA)で精製して3-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(59.1mg、収率55%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.73 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.09 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 4.97 (br, 1H), 4.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 2H), 2.19 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 540.4.

【０８２４】

実施例１８８および１８９

N-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１８８)およびN-(6-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N-(オキセタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１８９)の調製



【０８２５】

工程１

6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(７００ｍｇ、２.５ｍｍｏｌ、１.０当量)および2-フルオロ-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)アニリン(７１１ｍｇ、３ｍｍｏｌ、１.２当量)

のジオキサン/H_2O(25/5mL)、Pd(dppf)Cl_2(102mg、0.13mmol、0.05当量)、およびCs_2CO_3(2.4g、7.5mmol、3.0当量)中混合物をN_2下、110℃で16時間撹拌した。濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製して6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(750mg、収率80%)を黄色固体として得た。

【0826】

工程2

6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(750mg、2.1mmol、1.0当量)のDMF(5mL)溶液にNBS(256mg、1.5mmol、0.7当量)を加えた。混合物をN_2下、0℃で2時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示す。濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(410mg、収率50%)を黄色固体として得た。

【0827】

工程3

N-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドおよびN-(6-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N-(オキセタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

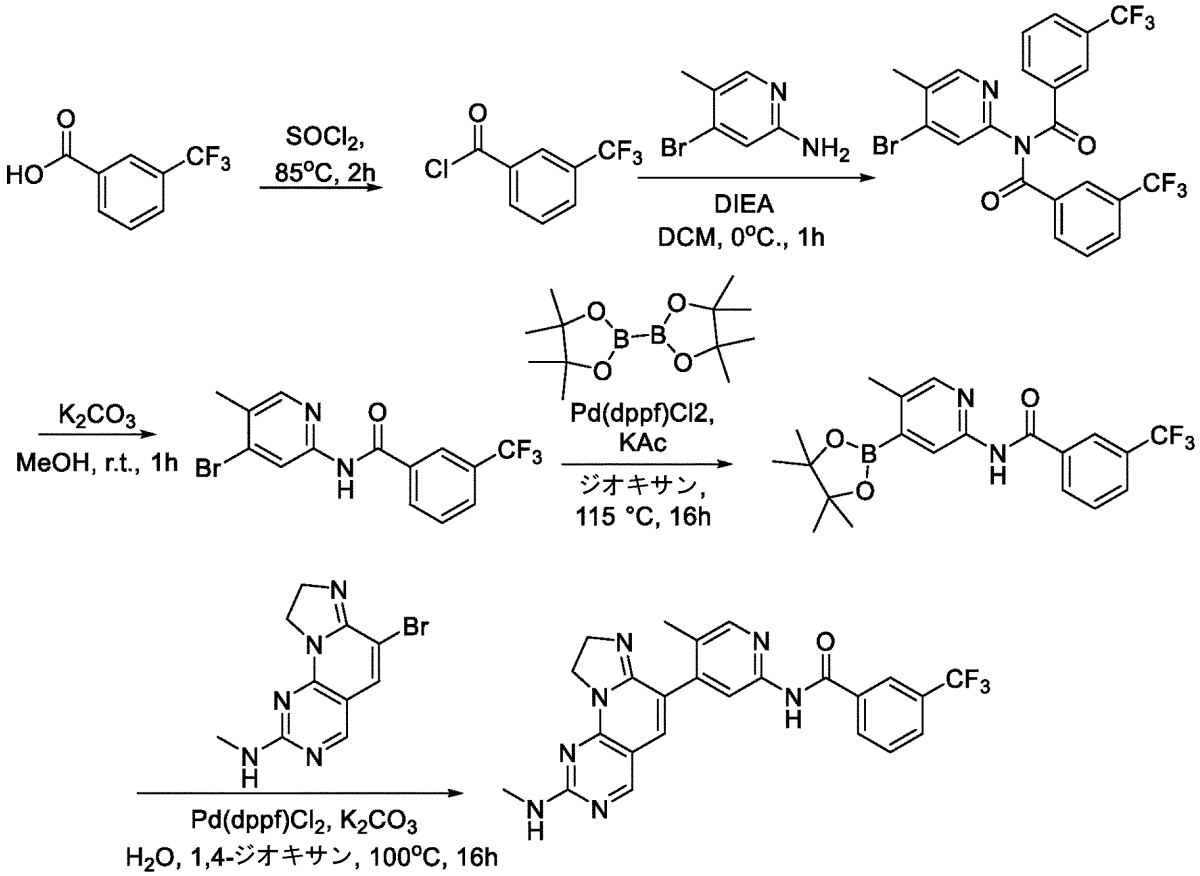
6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.3mmol、1.0当量)および4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(115mg、0.6mmol、2.0当量)のDMF(3mL)中混合物にTEA(0.2mL)およびHATU(286mg、0.9mmol、2.0当量)を加えた。混合物を20℃で終夜撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示す。水を加え、反応混合物をEAで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄した。濃縮し、分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製してN-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(4.5mg、3.8%)およびN-(6-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N-(オキセタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(5.9mg、5.0%)を黄色固体として得た。化合物188:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.60 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37-8.25 (m, 3H), 8.15-8.14 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 2H), 4.56-4.54 (m, 2H), 4.09-3.88 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 604.0.

化合物189:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.60 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 4.83-4.81 (m, 4H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 777.0.

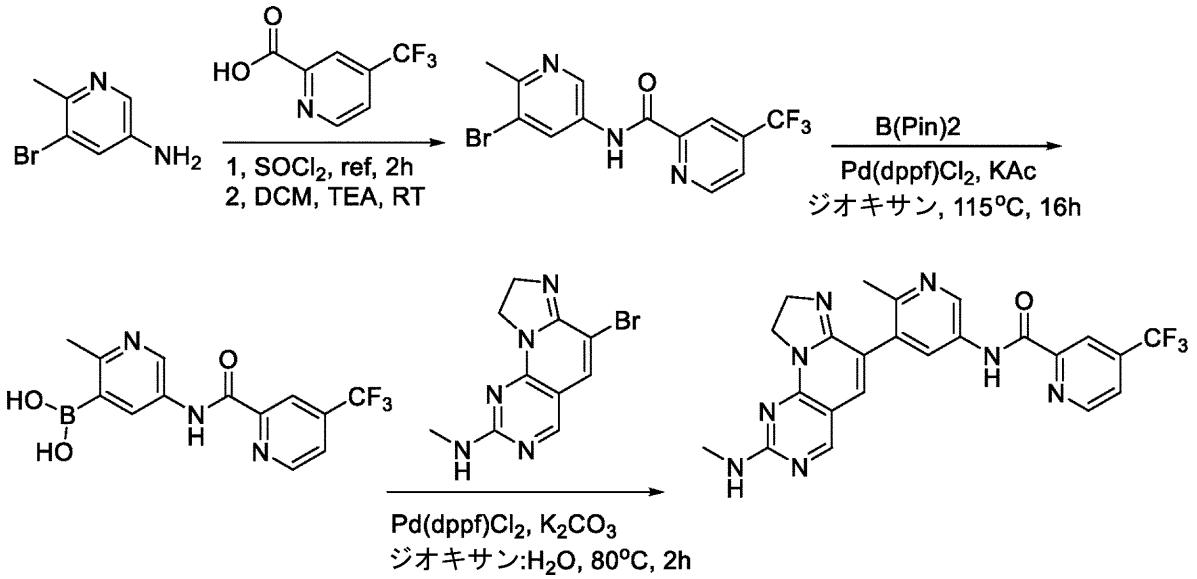
【０８２８】
実施例１９０
N-(5-メチル-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物１９０)の調製



【０８２９】
6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例１３３に記載のように行った。
【０８３０】
工程１
3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドの合成
3-(トリフルオロメチル)安息香酸(３００ｍｇ、１.５８ｍｍｏｌ、１.０当量)の$SOCl_2$(１０ｍＬ)中混合物を８０℃で２時間攪拌した。混合物を濃縮して生成物3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(４００ｍｇ、粗生成物)を黄色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。
【０８３１】
工程２
N-(4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ベンズアミドの合成
4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-アミン(３００ｍｇ、１.６ｍｍｏｌ、１.０当量)およびＤＩＥＡ(２ｍＬ)のＤＣＭ(２０ｍＬ)中冷却(０℃)混合物に3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(４００ｍｇ、粗生成物)のＤＣＭ(３ｍＬ)溶液を加えた。混合物を室温で１時間攪拌した。水を加え、反応混合物をＤＣＭで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄し、濃縮してN-(4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ベンズアミド(５００ｍｇ、粗生成物)を黄色固体として得て、これを次の工程に使用した。ＬＣＭＳ（$M+H^+$）ｍ/ｚ：５３０.８。

【０８３２】
工程3
N-(4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成
N-(4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ベンズアミド(500mg、粗生成物)およびK_2CO_3(500mg)のMeOH(20mL)中混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、EA(50mL)およびH_2O(30mL)で希釈し、水相をEA(50mL)で2回抽出した。有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:PE = 1:3、v/v)で精製して生成物N-(4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(200mg)を黄色固体として得た。LCMS (M-200)$^+$ m/z: 358.9。
【０８３３】
工程4
N-(5-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)ピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成
N-(4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(90mg、0.25mmol、1.0当量)、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)(95mg、0.38mmol、1.5当量)、KOAc(49mg、0.5mmol、2当量)、および$Pd(dppf)Cl_2$(30mg)のジオキサン(5mL)中混合物を115℃で16時間撹拌した。反応をLCMSでモニタリングし、反応溶液を次の工程に直接使用した。LCMS ([M-200]$^+$ m/z: 325.1。
【０８３４】
工程5
N-(5-メチル-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成
N-(5-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)ピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(反応溶液)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.28mmol、1.0当量)、K2CO3(118mg、0.86mmol、3.0当量)、およびPd(dppf)Cl2(30mg)の混合物を110℃で16時間撹拌した。水を加え、反応混合物をDCMで抽出した。有機相をブライン(30mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1、v/v)および分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3)で精製してN-(5-メチル-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(15mg、収率11%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.16 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.17-3.86 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 480.0.

【０８３５】
実施例191
N-(6-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物191)の調製



【０８３６】

工程１

N-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(１９１mg、1.0mmol)の$SOCl_2$(3mL)中混合物を80℃で1時間撹拌した。反応液を濃縮して固体を得た。固体生成物をDCM(2mL)に溶解させた後、TEA(３００mg、3.0mmol)、5-ブロモ-6-メチルピリジン-3-アミン(１８７mg、1.0mmol)のDCM(5mL)中混合物に室温で加えた。反応液を25℃で3時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、DCM(30mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュで精製してN-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(１７０mg、収率47%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 360.0。

【０８３７】

工程２

(2-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)ピリジン-3-イル)ボロン酸の合成

N-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(72mg、0.2mmol、1.0当量)、Pin_2B_2(76mg、0.3mmol、1.5当量)、KOAc(60mg、0.6mmol、3.0当量)、および$PdCl_2$(dppf)(29mg、0.04mmol、20mol%)の1,4-ジオキサン(2mL)中混合物をN_2下で3時間還流させた。反応溶液をさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 325.0。

【０８３８】

工程３

N-(6-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

(2-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)ピリジン-3-イル)ボロン酸(上記溶液、0.2mmol、1.0当量)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(54mg、0.2mmol、1.0当量)、K_2CO_3(82mg、0.6mmol、3.0当量)、および$PdCl_2$(dppf)(28mg、0.04mmol、20mol%)の1,4-ジオキサン(3mL)およびH_2O(0.5mL)溶液をN2下、90℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLCで精製してN-(6-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(16.7mg、収率17%)を白色固体として得た。

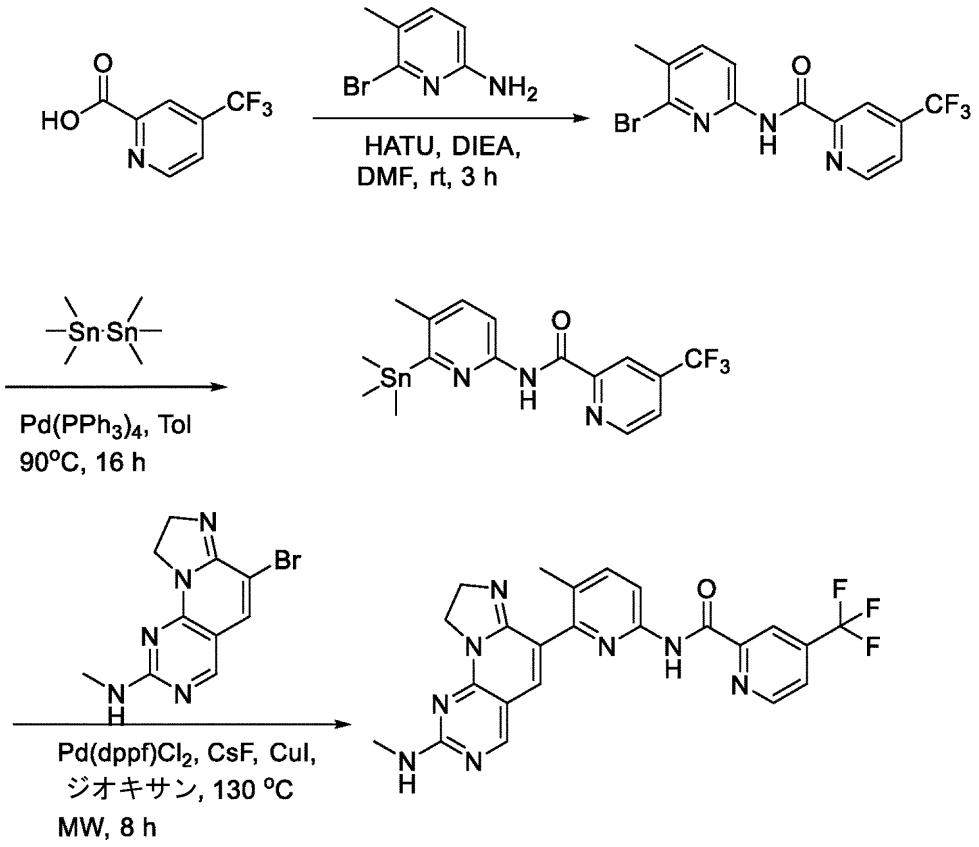
^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.08-3.90 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 481.0.

【０８３９】

実施例１９２

Ｎ-(５-メチル-６-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)ピリジン-２-イル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物１９２)の調製



【０８４０】

工程１

Ｎ-(６-ブロモ-５-メチルピリジン-２-イル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

４-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(７００ｍｇ、１.９０ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１０ｍＬ)溶液に６-ブロモ-５-メチルピリジン-２-アミン(７５３ｍｇ、４.０３ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(２.０ｇ、５.４９ｍｍｏｌ)、およびＴＥＡ(１.４ｇ、１０.９ｍｍｏｌ)を加えた。混合物をN_2下、室温で１６時間撹拌した。混合物を水(５０ｍＬ)で希釈した後、ＥＡ(３０ｍＬｘ３)で抽出した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ:ＥＡ = １０:１)で精製してＮ-(６-ブロモ-５-メチルピリジン-２-イル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(７５０ｍｇ、収率５７％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ (Ｍ+Ｈ+) ｍ/ｚ: ３６１.９。

【０８４１】

工程２

Ｎ-(５-メチル-６-(トリメチルスタンニル)ピリジン-２-イル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

Ｎ-(６-ブロモ-５-メチルピリジン-２-イル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(１５

0mg、0.42mmol)のトルエン(5mL)溶液に1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタンナン(273mg、0.83mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(48mg、0.042mmol)を加えた。混合物をN_2下、90℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、DCM(5mL)で希釈し、濾過し、濾液を濃縮してN-(5-メチル-6-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(430mg、粗生成物)を灰色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 446.0。

【0842】

工程3

N-(5-メチル-6-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

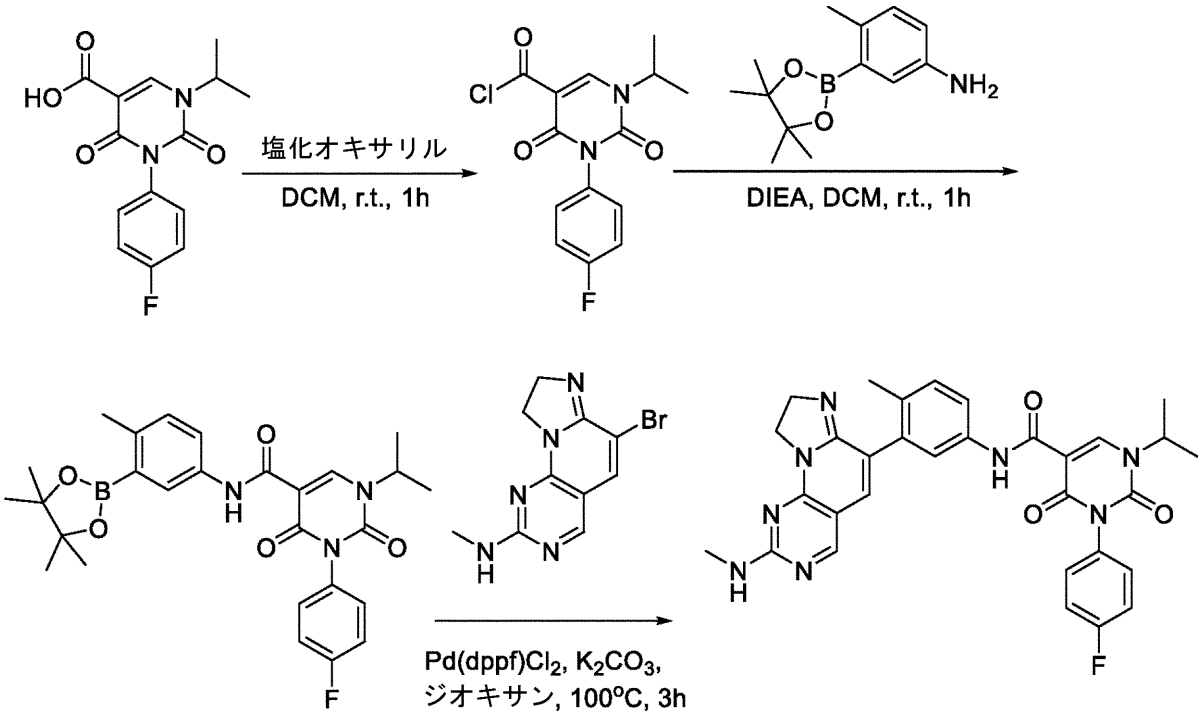
N-(5-メチル-6-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(330mg、0.32mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)溶液に6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(107mg、0.38mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(23mg、0.032mmol)、CuI(5mg、0.032mmol)、およびCsF(6mg、0.75mmol)を加えた。混合物をMW下、130℃で8時間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLC(0.1%/HCl/CH_3CN/H_2O)で精製してN-(5-メチル-6-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(50.4mg、収率33%)を灰色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.17 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 481.4.

【0843】

実施例193

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(化合物193)の調製



【０８４４】

工程１

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニルクロリドの合成

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸(50mg、0.2mmol、1.0当量)のDMF(1滴)およびDCM(2mL)中混合物に塩化オキサリル(2mL)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニルクロリド(80mg、粗生成物)を黄色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 307.1

【０８４５】

工程２

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(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)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミドの合成

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(50mg、0.2mmol、1.0当量)およびDIEA(0.5mL)のDCM(2mL)中混合物を室温で攪拌した後、3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニルクロリド(80mg、粗生成物)のDCM(1mL)溶液を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:PE = 1:3、v/v)で精製して3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(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)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(45mg、収率44%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 507.9

【０８４６】

工程３

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミドの合成

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1

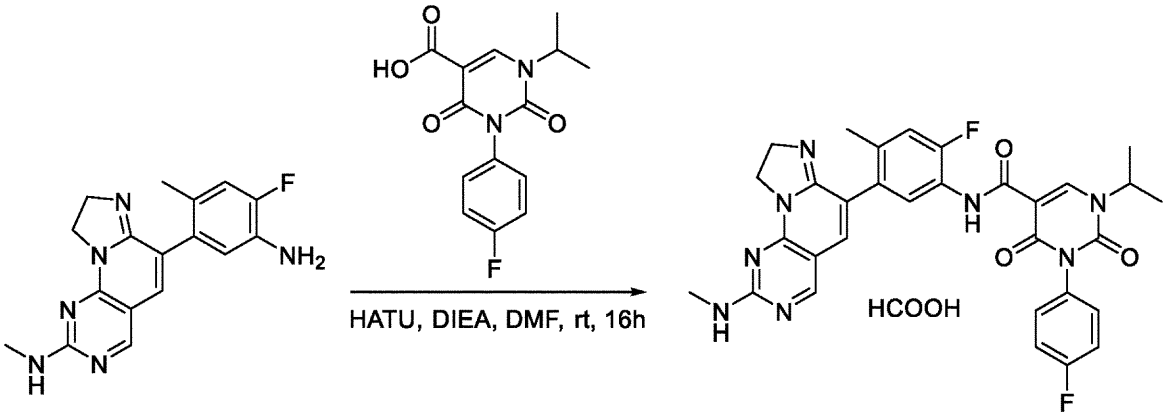
,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(45mg、0.09mmol、1.0当量)、K_2CO_3(37mg、0.27mmol、3.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(10mg、0.014mmol)、および6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(25mg、0.09mmol、1.0当量)のジオキサン(6mL)中混合物を100℃で3時間攪拌した。混合物を分取HPLC(0.1% FA)で精製して3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(8.3mg、収率16%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.23-7.22 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.21-4.04 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 581.0.

【0847】

実施例194

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(化合物194)の調製



【0848】

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例139に記載のように行った。

【0849】

工程1

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミドの合成

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.15mmol)、3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸(50mg、0.17mmol)、DIEA(58mg、0.45mmol)のDMF(2mL)中混合物にHATU(86mg、0.23mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(30mL)で反応停止させ、DCM(30mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(60mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% HCOOH)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)

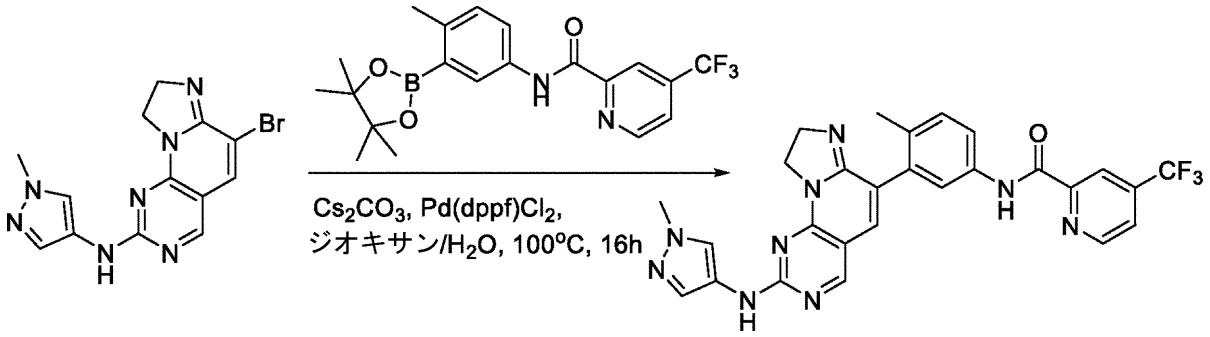
-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド ギ酸塩(23.5mg、収率18%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.06 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.20 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 599.7.

【0850】

実施例195

N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物195)の調製



【0851】

6-ブロモ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例102に記載のように行った。

【0852】

工程1

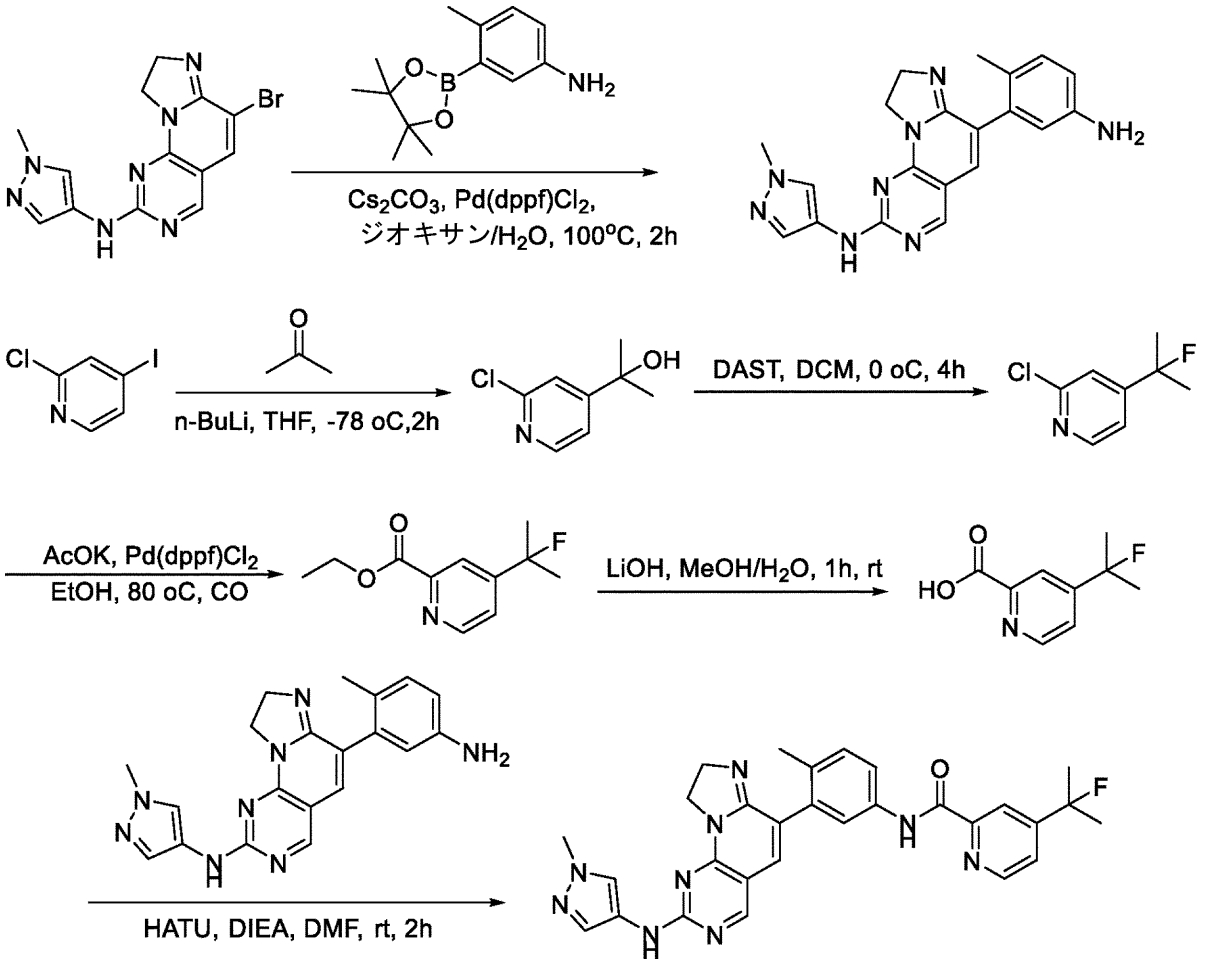
N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(3.5g、10.12mmol)のジオキサン/H_2O(120mL/20mL)溶液にN-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(4.1g、10.12mmol)、Pd(dppf)Cl_2(740mg、1.01mmol)、Cs_2CO_3(9.9g、30.35mmol)を加え、混合物をN_2下、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(1.6g、収率29.1%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.93 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 546.3.

【0853】

実施例196
4-(2-フルオロプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物196)の調製



【0854】
工程1
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(300mg、0.87mmol)、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(202mg、0.87mmol)、Cs_2CO_3(848mg、2.60mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(64mg、0.087mmol)のジオキサン(6mL)および水(2mL)中混合物をN_2で3回脱気、充填し、100℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1、+0.5% TEA)で精製して6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(200mg、収率62.1%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z : 373.2。
【0855】
工程2
2-(2-クロロピリジン-4-イル)プロパン-2-オールの合成
2-クロロ-4-ヨードピリジン(500mg、2.09mmol)の乾燥THF(10mL)中混合物にn-BuLi(1.3mL、1.6M、2.09mmol)を-78℃で加え、15分間撹拌した後、プロパン-2-オン(364mg、6.27mmol)を加えた。混合物を-78℃で2時間撹拌した。反応混合物を

NH_4Cl水溶液(20mL)で反応停止させ、EA(20mLx3)で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。一緒にした有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 5/1)で精製して2-(2-クロロピリジン-4-イル)プロパン-2-オール(250mg、収率69.7%)を白色固体として得た。LCMS (M-H)$^-$ m/z: 170.2。

【0856】

工程3

2-クロロ-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピリジンの合成

2-(2-クロロピリジン-4-イル)プロパン-2-オール(240mg、1.4mmol)の乾燥DCM(10mL)中混合物を0℃に冷却した後、DAST(560mg、3.5mmol)を滴下した。混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液(20mL)で反応停止させ、EA(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 5/1)で精製して2-クロロ-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピリジン(130mg、収率53.7%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 174.1。

【0857】

工程4

エチル 4-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピコリネートの合成

2-クロロ-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピリジン(130mg、0.75mmol)、AcOK(293mg、3.0mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(27mg、0.04mmol)のEtOH(20mL)中混合物をCOで3回脱気、充填し、CO下、80℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 4:1)で精製してエチル 4-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピコリネート(120mg、収率82%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 212.1。

【0858】

工程5

4-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピコリン酸の合成

エチル 4-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピコリネート(120mg、0.57mmol)のMeOH(5mL)およびH_2O(5mL)中混合物にLiOH(70mg、2.84mmol)を加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。反応液をNH_4Cl水溶液で反応停止させ、水相を1N HClでpH = 2～3に調整し、EA(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLC(0.1% FA)で精製して4-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピコリン酸(80mg、収率77%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z : 184.0。

【0859】

工程6

4-(2-フルオロプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

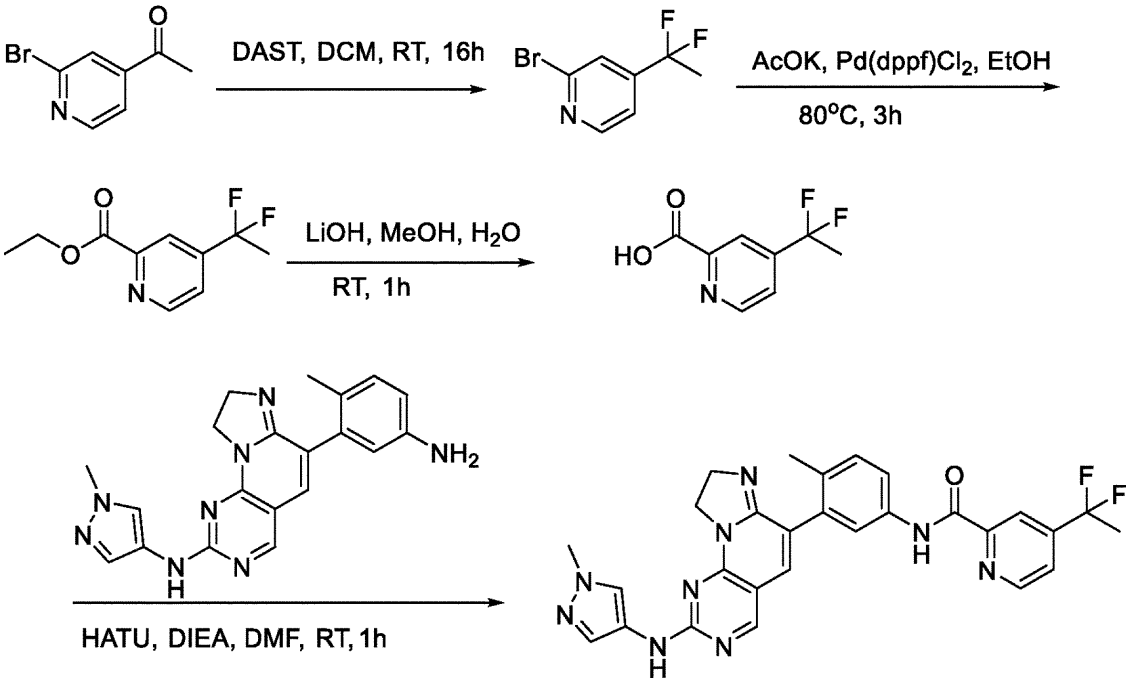
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.11mmol)、4-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピコリン酸(22mg、0.12mmol)、HATU(82mg、0.22mmol)、およびDIEA(42mg、0.32mmol)の乾燥DMF(5mL)中混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をH_2O(20mL)で希釈し、DCM(20mLx3)で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。一緒にした有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製して4-(2-フルオロプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(17mg、収率26.4%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.64 (s, 1H), 10.07 (br, 1H), 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38-4.33 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 538.4.

【０８６０】

実施例１９７

4-(1,1-ジフルオロエチル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物１９７)の調製



【０８６１】

工程１

2-ブロモ-4-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジンの合成

1-(2-ブロモピリジン-4-イル)エタン-1-オン(９５０ｍｇ、４.７５ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液にＤＡＳＴ(１.９ｇ、１１.８８ｍｍｏｌ)を０℃で加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、ＮａＨＣＯ$_3$(水溶液)(２０ｍＬ)で反応停止させ、ＤＣＭ(２０ｍＬｘ２)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(２０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ:ＥＡ = ５:１)で精製して2-ブロモ-4-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン(６３０ｍｇ、収率６０.３％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.65 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 2.00 (t, J=19.4 Hz, 3 H).

【０８６２】

工程２

エチル 4-(1,1-ジフルオロエチル)ピコリネートの合成

2-ブロモ-4-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン(６３０ｍｇ、２.８４ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１０ｍＬ)溶液にＡｃＯＫ(８３４ｍｇ、８.５１ｍｍｏｌ)およびＰｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(２０８ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物をＣＯ下、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水(１０ｍＬ)で希釈

し、EA(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 3:1)で精製してエチル 4-(1,1-ジフルオロエチル)ピコリネート(600mg、収率98.4%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 216.2

【0863】

工程3

4-(1,1-ジフルオロエチル)ピコリン酸の合成

エチル 4-(1,1-ジフルオロエチル)ピコリネート(600mg、2.78mmol)のMeOH/H_2O(10mL/2mL)溶液にLiOH(201mg、8.37mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発させてMeOHを除去し、水相を1N HClでpH = 2～3に調整し、DCMで抽出した。有機層を一緒にし、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して4-(1,1-ジフルオロエチル)ピコリン酸(440mg、収率84.4%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 188.2。

【0864】

工程4

4-(1,1-ジフルオロエチル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.27mmol)、4-(1,1-ジフルオロエチル)ピコリン酸(50mg、0.27mmol)、HATU(153mg、0.40mmol)、およびDIEA(104mg、0.81mmol)のDMF(3mL)中混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、得られた固体を濾過し、濾過ケークを分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製して4-(1,1-ジフルオロエチル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(30.8mg、収率21.2%)を黄色固体として得た。

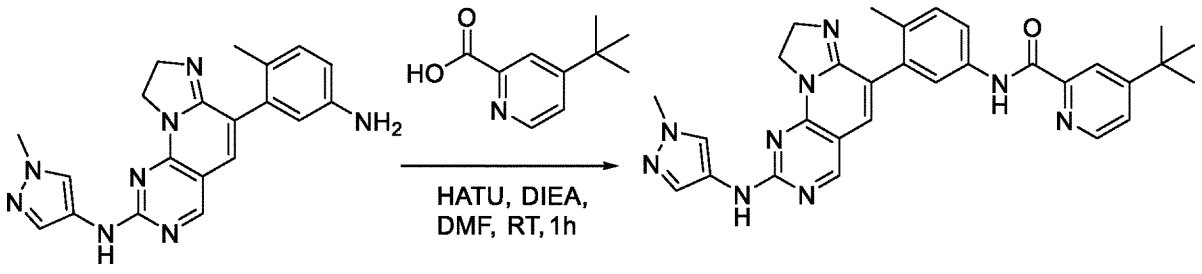
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10.68 (s, 1H), 9.80 (br, 1H), 8.89 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H).

LCMS (M+H$^+$) m/z: 542.4.

【0865】

実施例198

4-(tert-ブチル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物198)の調製



【0866】

工程1

4-(tert-ブチル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

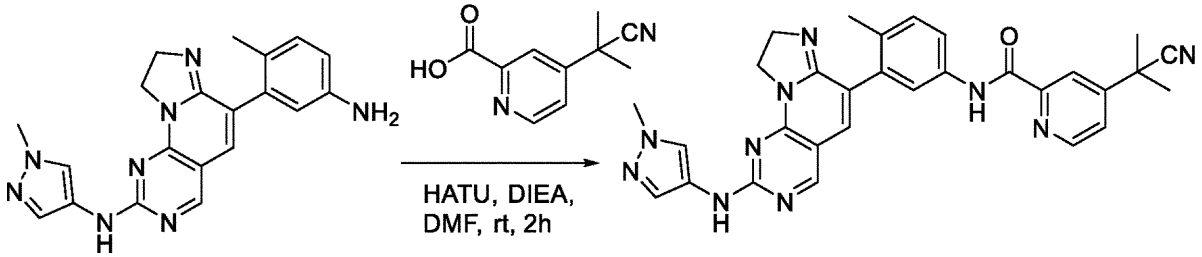
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.27mmol)、4-(tert-ブチル)ピコリン酸(58mg、0.27mmol)、HATU(153mg、0.40mmol)、およびDIEA(104mg、0.81mmol)のDMF(3mL)中混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、得られた固体を濾過し、濾過ケークを分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製して4-(tert-ブチル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(30.2mg、収率21.1%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.56 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J =5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 3.97 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). LCMS ($M+H^+$) m/z : 534.4.

【0867】

実施例199

4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物199)の調製



【0868】

工程1

4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

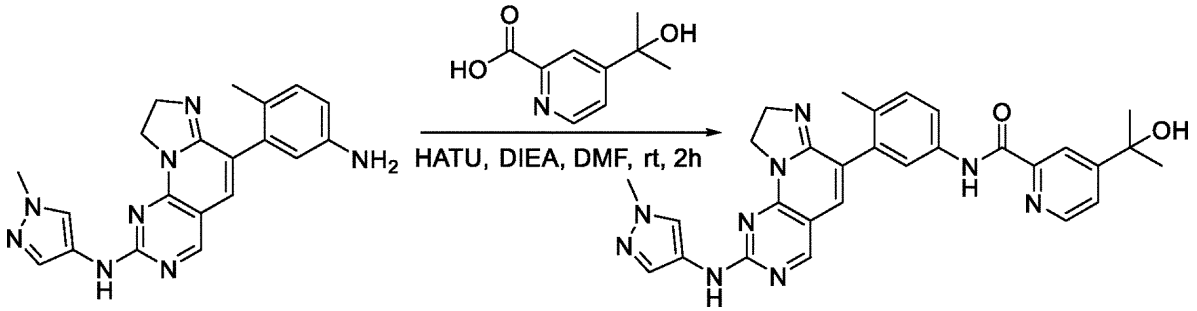
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(150mg、0.40mmol)、4-(2-シアノプロパン-2-イル)ピコリン酸(77mg、0.40mmol)、HATU(230mg、0.60mmol)、およびDIEA(156mg、1.21mmol)のDMF(5mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製して4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(66.8mg、収率30.5%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.64 (s, 1H), 9.78 (br, 1H), 9.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.76 (s, 6H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 545.3.

【０８６９】

実施例２００

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物２００)の調製



【０８７０】

工程１

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

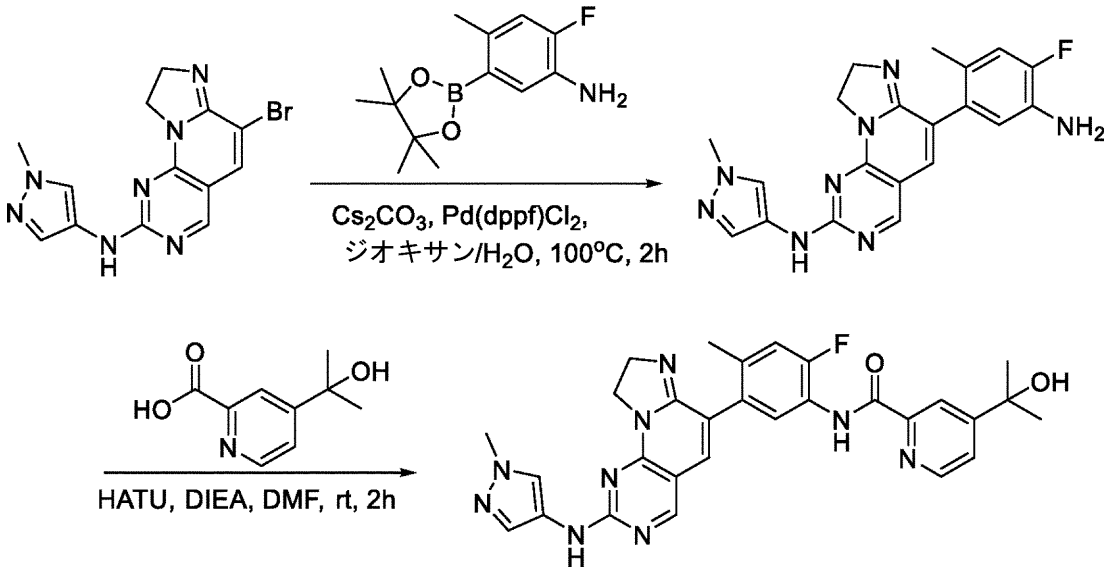
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(85mg、0.23mmol)、4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリン酸(248mg(粗生成物)、1.37mmol)、HATU(130mg、0.34mmol)、およびDIEA(88mg、0.69mmol)のDMF(3mL)中混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製して4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(25.5mg、収率20.9%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.56 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 536.5.

【０８７１】

実施例２０１

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリンアミド(化合物２０１)の調製



【０８７２】

工程１

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリンアミド

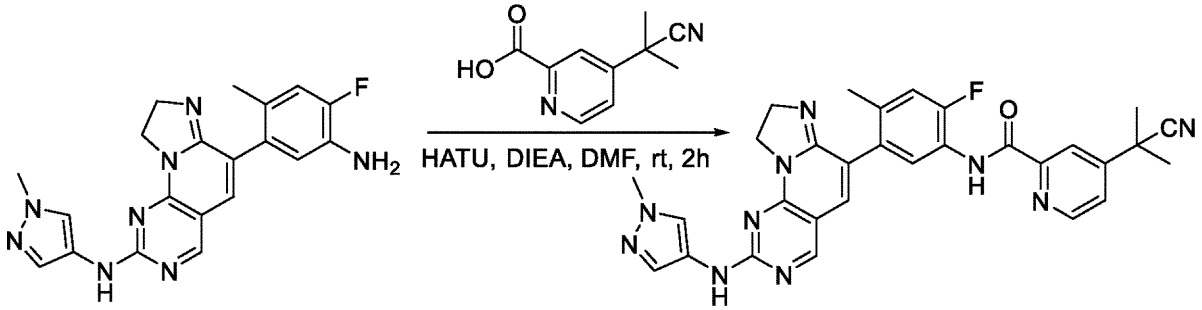
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(90mg、0.23mmol)、4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリン酸(250mg(粗生成物)、1.38mmol)、HATU(131mg、0.35mmol)、およびDIEA(90mg、0.69mmol)のDMF(3mL)中混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリンアミド(16.9mg、収率13.2%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.37 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 554.2.

【０８７３】

実施例２０２

4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物２０２)の調製



【０８７４】

工程４

４-(２-シアノプロパン-２-イル)-Ｎ-(２-フルオロ-４-メチル-５-(２-((１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

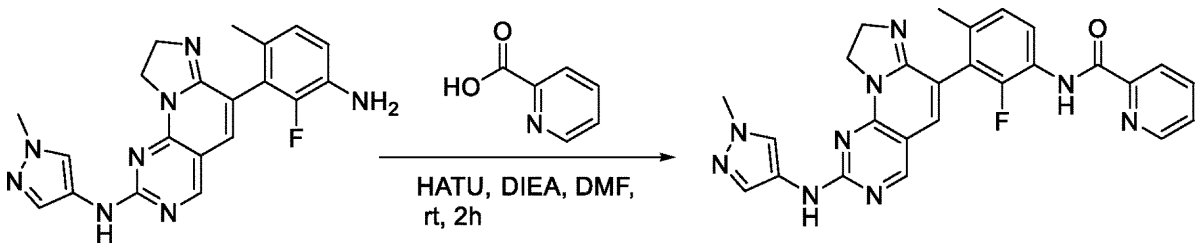
６-(５-アミノ-４-フルオロ-２-メチルフェニル)-Ｎ-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミン(１５０ｍｇ、０.３８ｍｍｏｌ)、４-(２-シアノプロパン-２-イル)ピコリン酸(７３ｍｇ、０.３８ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(２２０ｍｇ、０.５８ｍｍｏｌ)、およびＤＩＥＡ(１４９ｍｇ、１.１５ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(５ｍＬ)中混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(５０ｍＬｘ３)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(５０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ NH_3H_2O)で精製して４-(２-シアノプロパン-２-イル)-Ｎ-(２-フルオロ-４-メチル-５-(２-((１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)ピコリンアミド(６６.８ｍｇ、収率３０.５％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.40 (s, 1H), 9.81 (br, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.27 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (s, 6H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 563.3.

【０８７５】

実施例２０３

Ｎ-(２-フルオロ-４-メチル-３-(２-((１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物２０３)の調製



【０８７６】

工程１

Ｎ-(２-フルオロ-４-メチル-３-(２-((１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

６-(３-アミノ-２-フルオロ-６-メチルフェニル)-Ｎ-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-

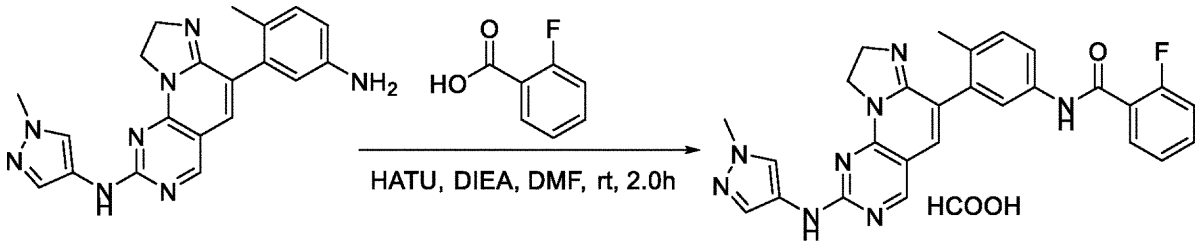
8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.077mmol、1.0当量)およびピコリン酸(14mg、0.12mmol、1.2当量)のDMF(5mL)溶液にDIEA(0.1mL)およびHATU(58mg、0.15mmol、2.0当量)を加えた。混合物をN2下、20℃で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(6.0mg、収率17%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72-8.70 (m, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 496.0.

【0877】

実施例204

2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(化合物204)の調製



【0878】

工程1

2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド ギ酸塩の合成

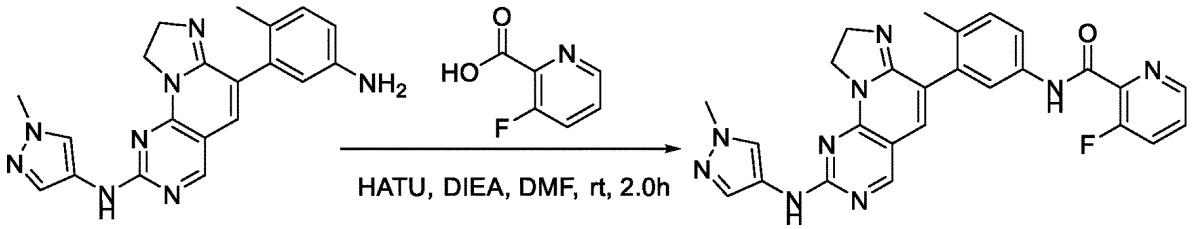
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.16mmol)、2-フルオロ安息香酸(27mg、0.19mmol)、およびHATU(92mg、0.24mmol)のDMF(1mL)中混合物にDIEA(0.1mL)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を分取HPLC(0.1% FA)で精製して2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド ギ酸塩(16.5mg、収率21%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.37 (s, 1H), 9.82-9.67 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 3H), 7.34-7.33 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LCMS (M+H+) m/z: 495.2.

【0879】

実施例205

3-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(化合物205)の調製



【０８８０】

工程１

3-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミドの合成

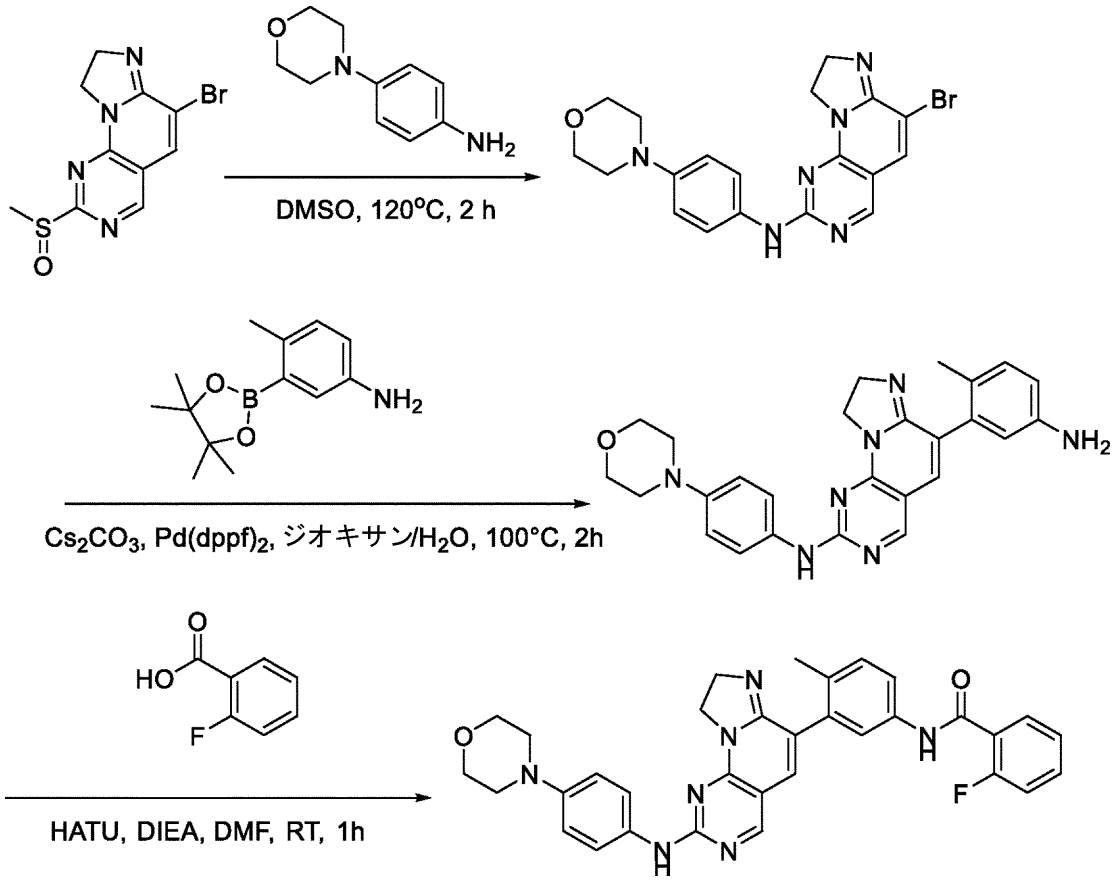
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.16mmol)、3-フルオロピコリン酸(23mg、0.16mmol)、HATU(122mg、0.32mmol)、およびDIEA(62mg、0.48mmol)の乾燥DMF(3mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をH_2O(20mL)で希釈し、DCM(30mLx3)で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。一緒にした有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% HCOOH)および分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製して3-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピコリンアミド(28.1mg、収率35%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.56 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99-7.80 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 496.3.

【０８８１】

実施例２０６

2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((4-モルホリノフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(化合物２０６)の調製



【０８８２】

工程１

6-ブロモ-N-(4-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(550mg、1.76mmol)のDMSO(10mL)溶液に4-モルホリノアニリン(469mg、2.64mmol)を加え、混合物を120℃で2時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、濾過し、濾過ケークを水で洗浄し、減圧乾燥させて6-ブロモ-N-(4-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(690mg、収率92.0%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 426.9および428.9

【０８８３】

工程２

6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(4-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-(4-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(190mg、0.44mmol)のジオキサン/H_2O(8mL/2mL)溶液に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(104mg、0.44mmol)、Pd(dppf)Cl_2(33mg、0.044mmol)、Cs_2CO_3(435mg、1.33mmol)を加えた。混合物をN_2下、100℃で2時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製して6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(4-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(200mg、収率99%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 454.3。

【０８８４】

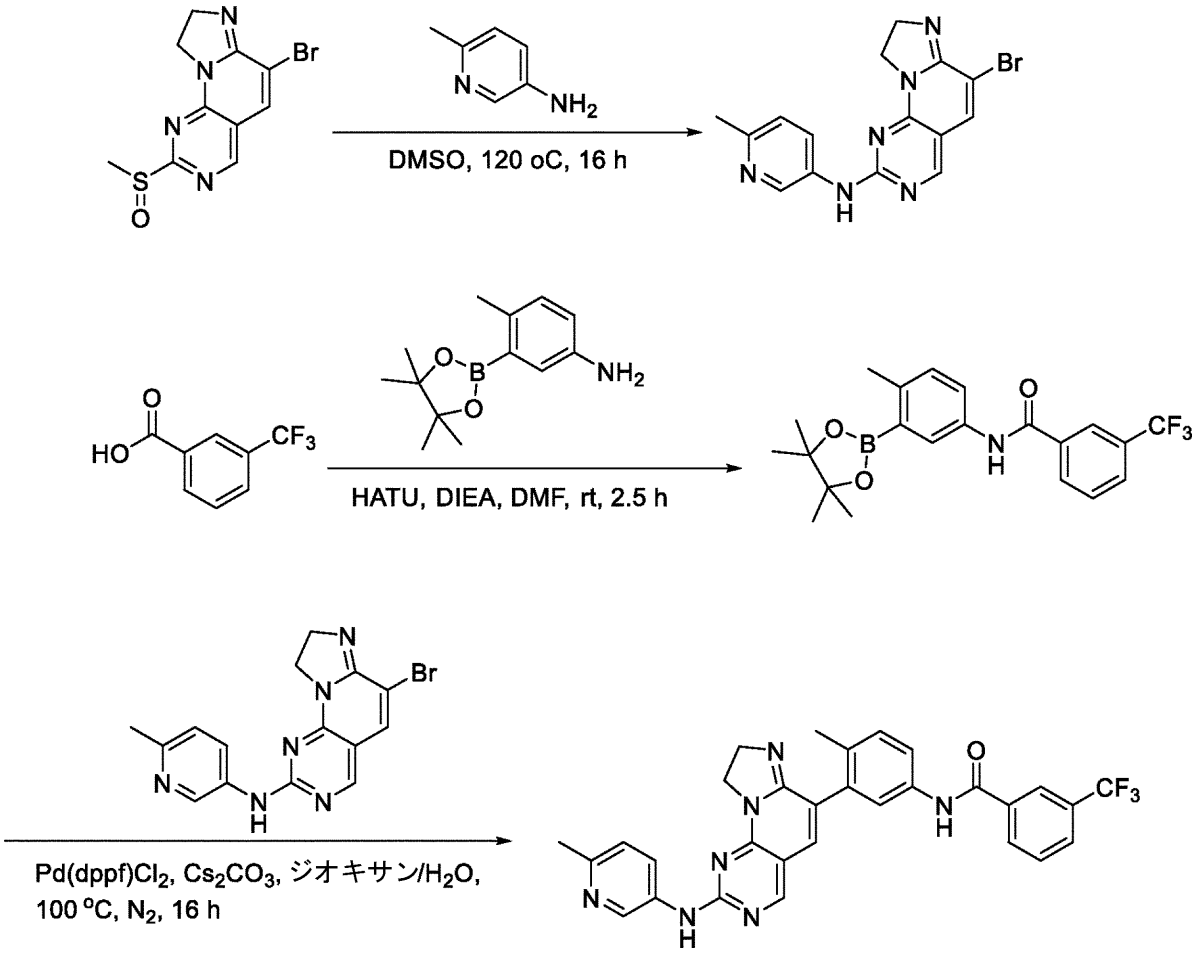
工程３

2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((4-モルホリノフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダ

ゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミドの合成
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(4-モルホリノフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.22mmol)のDMF(3mL)溶液に2-フルオロ安息香酸(31mg、0.22mmol)、HATU(126mg、0.33mmol)、DIPEA(85mg、0.66mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物に水(10mL)を加え、得られた固体を濾過した。濾過ケークを分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-((4-モルホリノフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド(24.4mg、収率19.2%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 4H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.20 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 576.1.

【0885】
実施例207
N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物207)の調製



【0886】
工程1
N-(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)-3

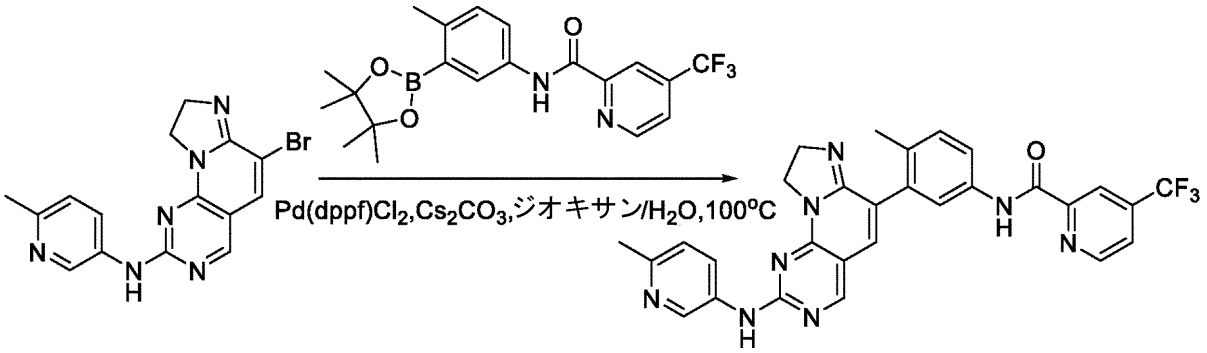
-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成
3-(トリフルオロメチル)安息香酸(2.34g、12.3mmol)、4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(3.0g、12.9mmol)、DIEA(4.6g、36.0mmol)、およびHATU(7.0g、18.0mmol)のDMF(35.0mL)中混合物を室温で2.5時間撹拌した。反応混合物を水(150mL)で希釈し、EA(100mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製してN-(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)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(4.5g、収率90%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 406.2。

【0887】
工程2
6-ブロモ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(3.8g、12mmol)および6-メチルピリジン-3-アミン(1.96g、18.0mmol)のDMSO(50.0mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、120℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(500mL)で希釈した。室温で3.0時間撹拌し、濾過した。収集したケークを乾燥させて6-ブロモ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(2.76g、収率63.7%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 356.9および358.9

【0888】
工程3
N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成
6-ブロモ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(1.6g、4.48mmol)、N-(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)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(1.9g、4.7mmol)、Cs_2CO_3(4.38g、13.44mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(328mg、0.45mmol)のジオキサン(30.0mL)および水(3.0mL)中混合物をN_2で3回脱気、充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 30/1、+0.5% TEA)で精製して粗生成物を得て、これをEA(40mL)でトリチュレートし、濾過してN-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(1.155g、収率46%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 556.5.

【0889】
実施例208
N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物208)の調製



【０８９０】

工程１

Ｎ-(４-メチル-３-(２-((６-メチルピリジン-３-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

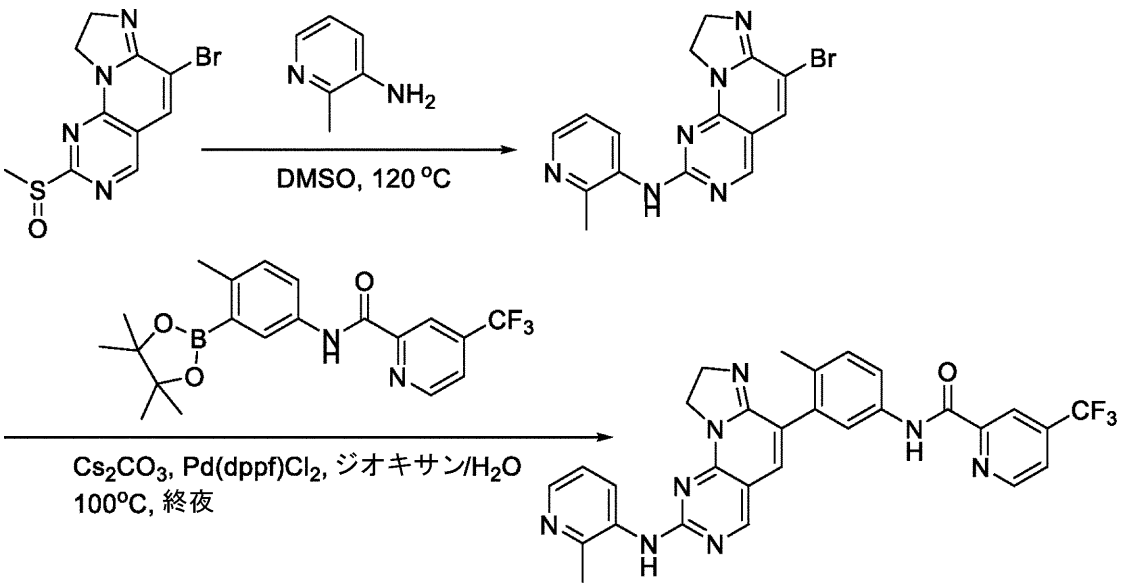
６-ブロモ-Ｎ-(６-メチルピリジン-３-イル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミン(５６０ｍｇ、１.５６ｍｍｏｌ)のジオキサン/H_2O(２０ｍＬ/５ｍＬ)溶液にＮ-(４-メチル-３-(４,４,５,５-テトラメチル-１,３,２-ジオキサボロラン-２-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(６３５ｍｇ、１.５６ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(１１４ｍｇ、０.１５６ｍｍｏｌ)、Cs_2CO_3(１.５ｇ、４.６８ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１２０℃で２時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ＥＡ:ＭｅＯＨ = １０:１)で精製してＮ-(４-メチル-３-(２-((６-メチルピリジン-３-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(３８０ｍｇ、収率４４％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10.77 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14-4.12 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 557.2.

【０８９１】

実施例２０９

Ｎ-(４-メチル-３-(２-((２-メチルピリジン-３-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２０９)の調製



【０８９２】

工程１

6-ブロモ-N-(2-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(106mg、粗生成物)、2-メチルピリジン-3-アミン(73mg、0.56mmol)のDMSO(5mL)中混合物を120℃で16時間撹拌した。反応混合物を分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して6-ブロモ-N-(2-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、収率33%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 357.1および359.1。

【０８９３】

工程２

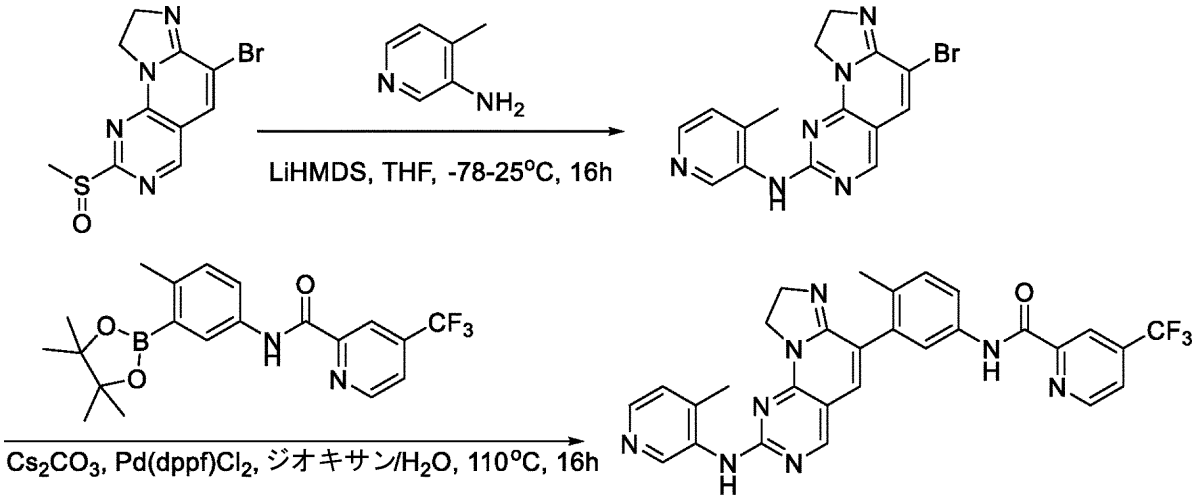
N-(4-メチル-3-(2-((2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸の合成

(6-ブロモ-N-(2-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.11mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(55mg、0.13mmol)、Cs_2CO_3(110mg、0.34mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(8mg、0.01mmol)のジオキサン(10mL)および水(1mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸(6.7mg、収率10.7%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10.76 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.95-3.91 (m, 2H) , 2.46 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS (M+H^+) m/z : 557.5.

【０８９４】

実施例210
N-(4-メチル-3-(2-((4-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物210)の調製



【0895】
工程1
6-ブロモ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
4-メチルピリジン-3-アミン(76mg、0.70mmol)のTHF(5mL)中混合物にLiHMDS(0.7mL、0.70mmol)を-60℃で滴下し、混合物を-60℃で0.5時間攪拌した。混合物に6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(200mg、0.64mmol)を-60℃で加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl(30mL)で反応停止させ、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラムクロマトグラフィー(EA:PE = 0%～90%→DCM:MeOH = 9:1)で精製して6-ブロモ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、粗生成物)を黄色油状物として得た。
LCMS ($M+H^+$) m/z: 358.9

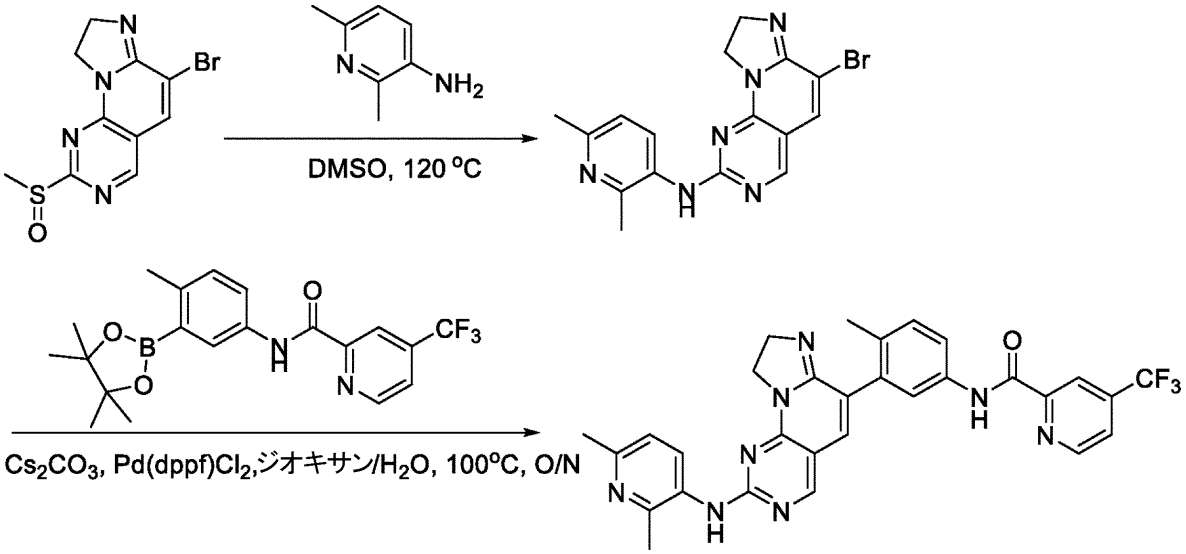
【0896】
工程2
N-(4-メチル-3-(2-((4-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
6-ブロモ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.22mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(100mg、0.25mmol)、Cs_2CO_3(215mg、0.66mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(16mg、0.022mmol)のジオキサン:H_2O(10:1)(5mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)で精製して粗生成物を得て、これをEA:n-ヘキサン(1:10)でのトリチュレーションによりさらに精製してN-(4-メチル-3-(2-((4-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(9.1mg、収率7.3%)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.79 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 3H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.93 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 557.1.

【０８９７】

実施例２１１

N-(3-(2-((2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２１１)の調製



【０８９８】

工程１

6-ブロモ-N-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(１００mg、粗生成物)、2,6-ジメチルピリジン-3-アミン(７３mg、0.５６mmol)のＤＭＳＯ(５mL)中混合物を１２０℃で１６時間攪拌した。反応混合物をＤＣＭ(３０mL)で希釈し、ブライン(２０mL*２)で洗浄し、一緒にした有機相を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ:ＭｅＯＨ = １０:１)および分取ＴＬＣ(ＰＥ:ＥＡ = ０:１)で精製して6-ブロモ-N-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(６０mg、収率５０％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ (M+H$^+$) m/z: ３７１.０, ３７３.０。

【０８９９】

工程２

N-(3-(2-((2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸の合成

6-ブロモ-N-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(６０mg、0.１６mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(７９mg、0.１９mmol)、Cs_2CO_3(１５８mg、0.４９mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(１５mg、0.０５mmol)のジオキサン(１０mL)および水(１mL)中混合物をN_2で３回脱気およ

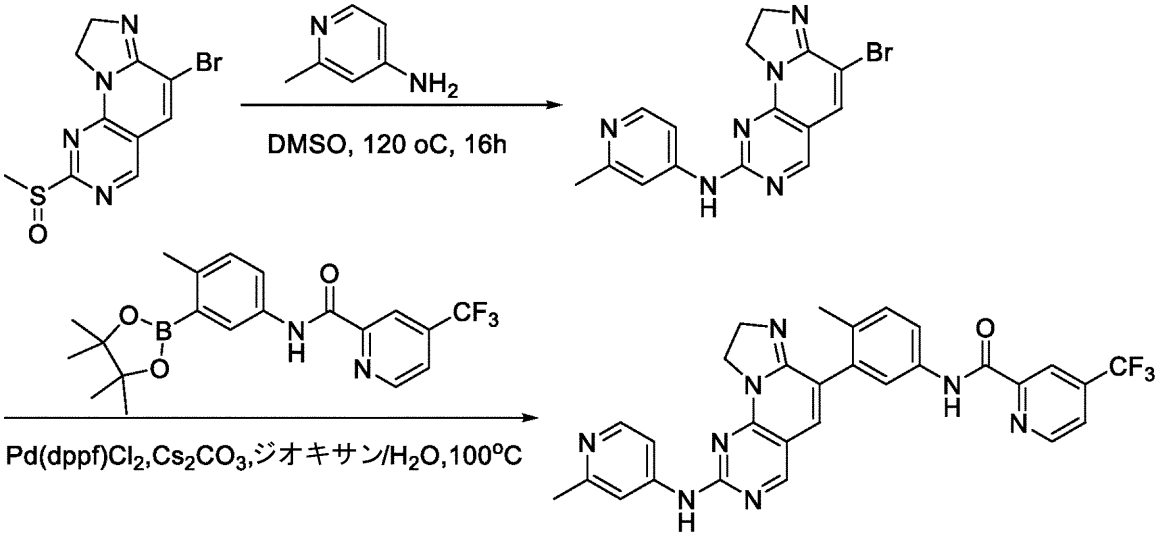
び充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、最初にシリカカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)、次に分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(3-(2-((2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸(10.0mg、収率10.9%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.03 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 571.2.

【0900】

実施例212

N-(4-メチル-3-(2-((2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物212)の調製



【0901】

工程1

6-ブロモ-N-(2-メチルピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(200mg、粗生成物)のDMSO(5mL)中混合物に2-メチルピリジン-3-アミン(41mg、0.10mmol)を加え、混合物を120℃で16時間撹拌した。混合物をNH$_4$Cl水溶液(20mL)で希釈し、DCM(30mLx2)で抽出した。一緒にした有機相を濃縮し、分取TLC(DCM:MeOH = 10:1)で精製して6-ブロモ-N-(2-メチルピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(31mg、収率13.6%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 357.1および359.1。

【0902】

工程2

N-(4-メチル-3-(2-((2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-N-(2-メチルピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.08mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメ

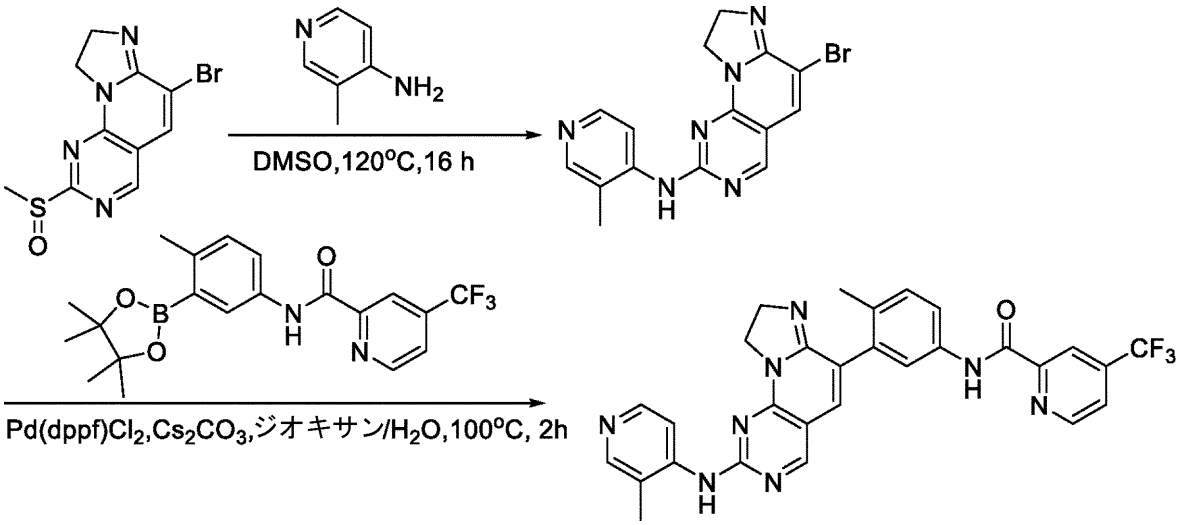
チル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(41mg、0.10mmol)、Cs_2CO_3(82mg、0.25mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(6mg、0.05mmol)のジオキサン(10mL)および水(1mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、最初にシリカカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)、次に分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(2.3mg、収率4.9%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H),7.79 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 557.8.

【0903】

実施例213

N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物213)の調製



【0904】

工程1

6-ブロモ-N-(3-メチルピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、0.26mmol)のDMSO(2mL)溶液に3-メチルピリジン-4-アミン(33.5mg、0.310mmol)を加えた。混合物を120℃で16時間撹拌した。反応混合物を分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して6-ブロモ-N-(3-メチルピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、収率26%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 357.1。

【0905】

工程2

N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

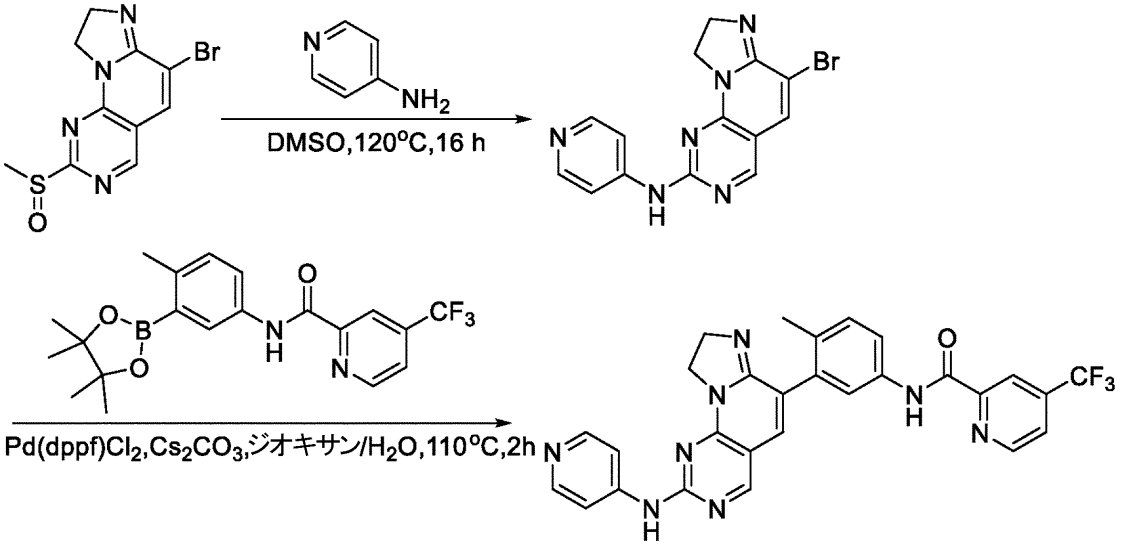
6-ブロモ-N-(3-メチルピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、0.056mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(25mg、0.062mmol)、Cs_2CO_3(54.6mg、0.17mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(4.1mg、0.0056mmol)のジオキサン(1.8mL)および水(0.2mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカカラム(DCM:MeOH = 10:1)、続いて分取HPLC(0.1% FA)および分取TLC(DCM:MeOH = 10:1)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((3-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(2.9mg、収率6%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.79 (s, 1H), 9.15 (br, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33-8.31 (m, 3H), 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 3.97 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 557.8.

【０９０６】

実施例214

N-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物214)の調製



【０９０７】

工程1

6-ブロモ-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.32mmol)のDMSO(2mL)溶液にピリジン-4-アミン(36mg、0.38mmol)を加えた。混合物を120℃で16時間撹拌した。反応混合物を分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して6-ブロモ-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、収率36%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z : 343.1。

【０９０８】

工程2

N-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

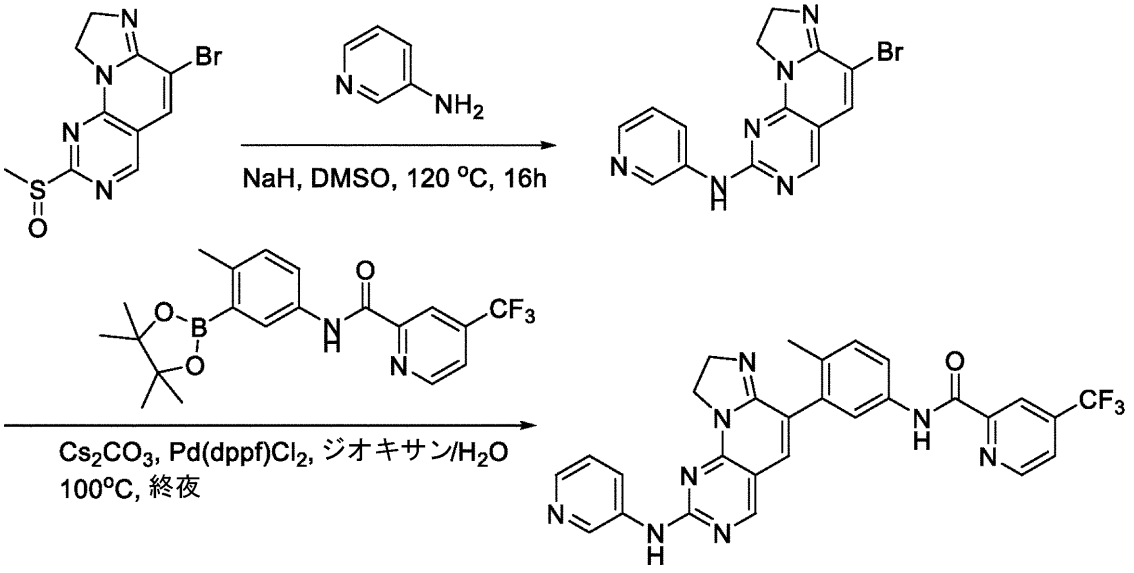
6-ブロモ-N-(ピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.087mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(39mg、0.096mmol)、Cs_2CO_3(85mg、0.26mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(6.4mg、0.0087mmol)のジオキサン(4mL)および水(0.5mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(EA/PE 5%～90% DCM:MeOH = 10:1)で精製して粗生成物を得て、これをMeOH(5mL)でトリチュレートしてN-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(13.4mg、収率21%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 4H), 7.27-7.25 (m, 2H), 4.19 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 543.4.

【0909】

実施例215

N-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物215)の調製



【0910】

工程1

6-ブロモ-N-(2-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

ピリジン-3-アミン(30mg、0.32mmol)のDMF(5mL)中混合物にNaH(16mg、0.38mmol)を0℃で加え、0.5時間撹拌した後、6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(106mg、粗生成物)を加え、混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製して6-ブロモ-N-(2-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、収率33%)を黄

色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 343.0, 345.0。

【0911】

工程2

N-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

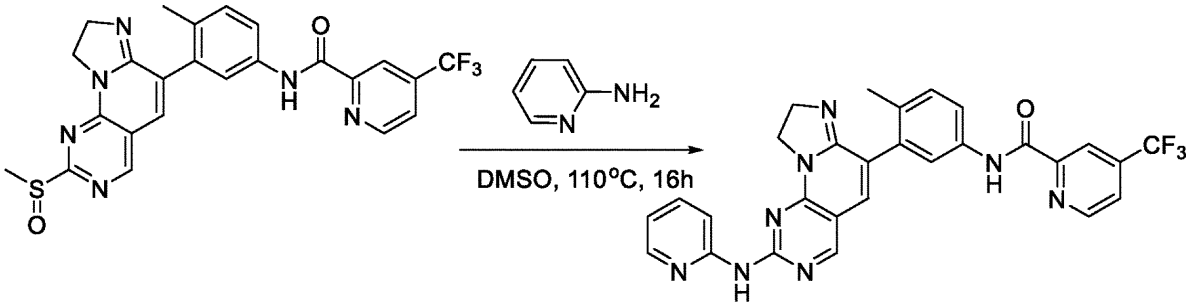
(6-ブロモ-N-(2-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.12mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(57mg、0.14mmol)、Cs_2CO_3(114mg、0.35mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(8mg、0.01mmol)のジオキサン(10mL)および水(1mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(2.8mg、収率4.4%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10.77 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 8.18 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 543.4.

【0912】

実施例216

N-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物216)の調製



【0913】

N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製を実施例106に記載のように行った。

【0914】

工程1

N-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(120mg、粗生成物)およびピリジン-2-アミン(100mg)のDMSO(0.5mL)中混合物を110℃で16時間撹拌した。水を加え、反応混合物をEAで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄した。濃縮し、フラッシュ(DCM:MeOH = 10:1)および分取HPLC(NH_4HCO_3)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':

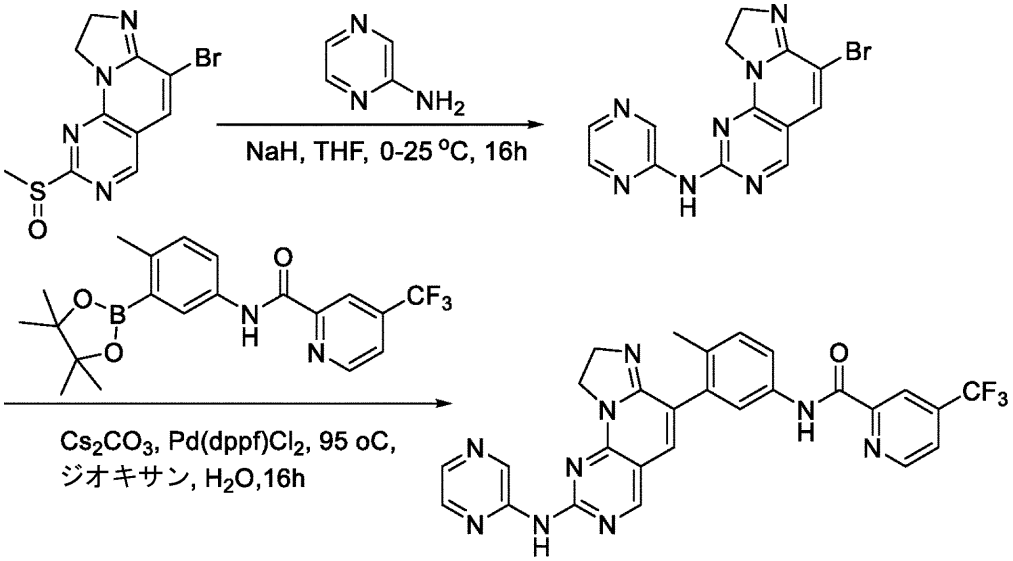
1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(5.0mg)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 543.0.

【0915】

実施例217

N-(4-メチル-3-(2-(ピラジン-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物217)の調製



【0916】

工程1

6-ブロモ-N-(ピラジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

ピラジン-2-アミン(61mg、0.64mmol)の乾燥THF(5mL)溶液にNaH(32mg、0.80mmol)を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した後、6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.32mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物をNH4Cl水溶液で反応停止させ、EAで希釈した。一緒にした抽出物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して6-ブロモ-N-(ピラジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(35mg、収率31.8%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 344.1および346.1。

【0917】

工程2

N-(4-メチル-3-(2-(ピラジン-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-N-(ピラジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(45mg、0.131mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(58mg、0.144mmol)、Cs_2CO_3(128mg、0.392mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(5mg、

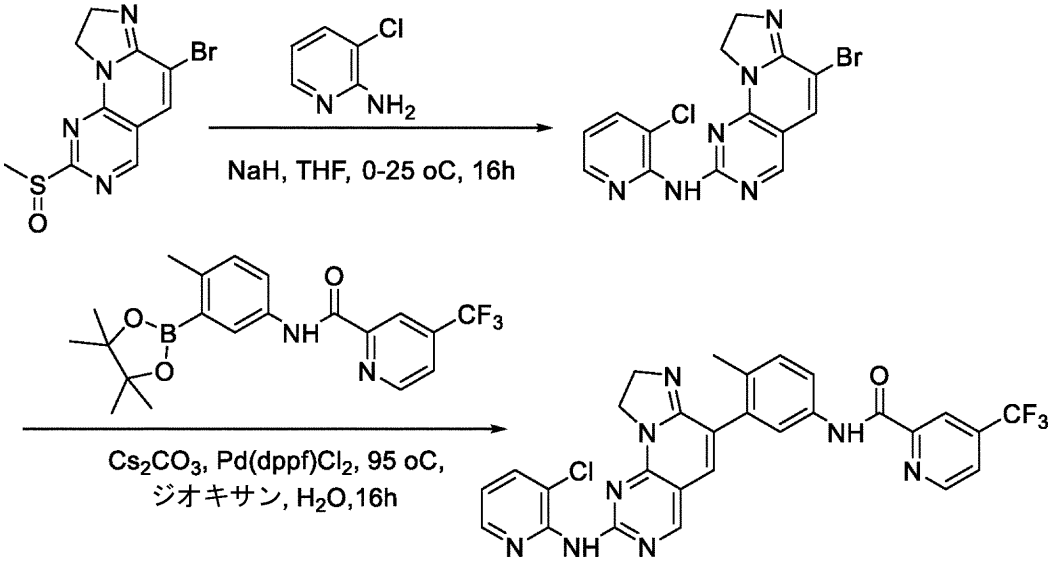
0.006mmol)のジオキサン(5mL)および水(0.5mL)中混合物をN_2で3回脱気、充填し、95℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これをMeOH(1mL)でトリチュレートしてN-(4-メチル-3-(2-(ピラジン-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(15.3mg、収率13.1%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.83 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34-8.32 (m, 2H), 8.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.03 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 544.3.

【0918】

実施例218

N-(3-(2-((3-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物218)の調製



【0919】

工程1

6-ブロモ-N-(3-クロロピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

3-クロロピリジン-2-アミン(83mg、0.64mmol)の乾燥THF(5mL)溶液にNaH(32mg、0.80mmol)を0℃で加え、混合物を0℃で1時間攪拌した後、6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.32mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製して6-ブロモ-N-(3-クロロピリジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、収率16.6%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 377.0および379.0。

【0920】

工程2

N-(3-(2-((3-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンア

ミド ギ酸の合成

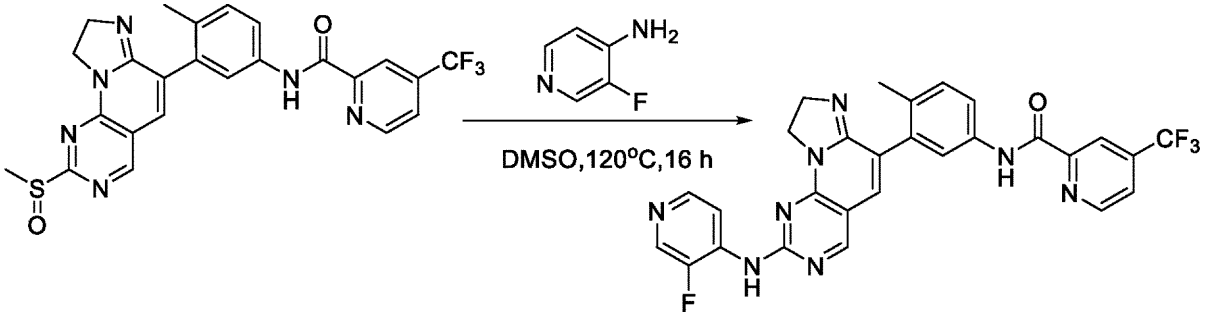
6-ブロモ-N-(ピラジン-2-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(48mg、0.127mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(57mg、0.140mmol)、Cs_2CO_3(125mg、0.381mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(5mg、0.006mmol)のジオキサン(5mL)および水(0.5mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、95℃で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(3-(2-((3-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸(17.3mg、収率21.%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10.76 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.99-3.90 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).
LCMS (M+H$^+$) m/z: 577.3.

【0921】

実施例219

N-(3-(2-((3-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物219)の調製



【0922】

N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製を実施例106に記載のように行った。

【0923】

工程1

N-(3-(2-((3-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(130mg、0.25mmol)、3-フルオロピリジン-4-アミン(280mg、2.54mmol)のDMSO(6.0mL)中混合物をN_2で3回脱気、充填し、120℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製してN-(3-(2-((3-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダ

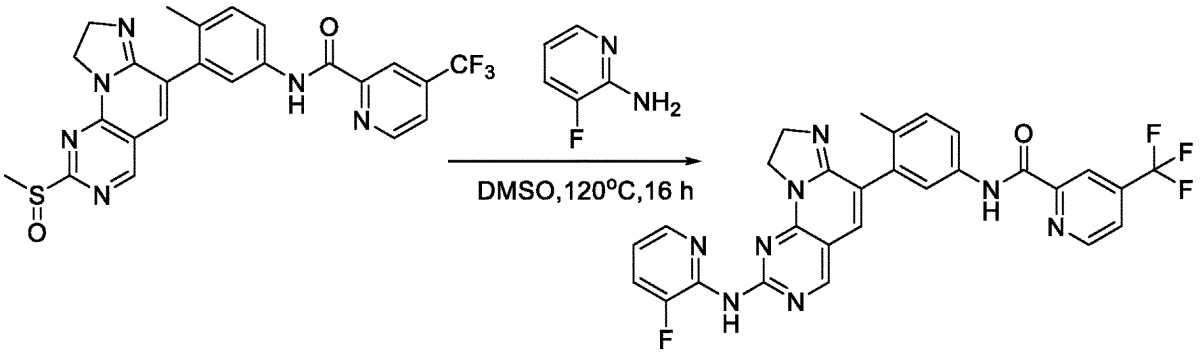
ゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(5mg、収率4%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.73 (br, 1H), 9.55-9.49 (m, 2H), 8.98 (br, 1H), 8.49-8.43 (m, 2H), 8.00-7.89 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.08-4.94 (m, 2H), 4.40-4.37(m, 2H), 2.35 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 561.1.

【0924】

実施例220

N-(3-(2-((3-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物220)の調製



【0925】

工程1

N-(3-(2-((3-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

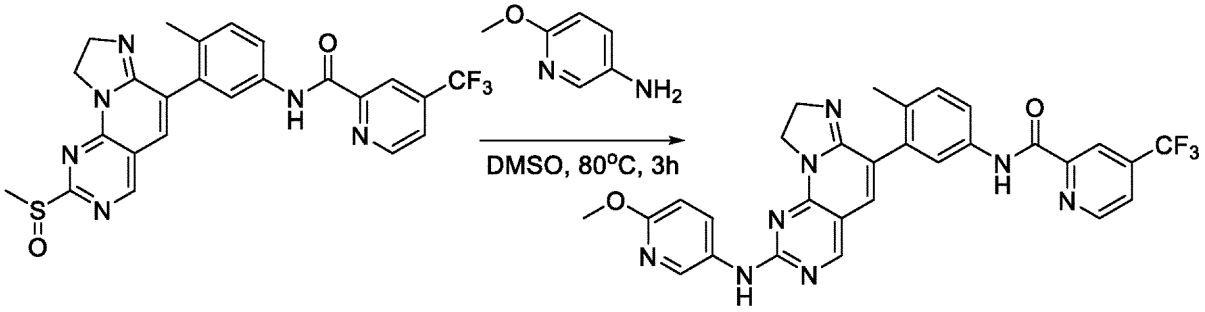
N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(100mg、0.20mmol)、3-フルオロピリジン-2-アミン(219mg、2.0mmol)のDMSO(3.0mL)中混合物をN_2で3回脱気、充填し、120℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製してN-(3-(2-((3-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(15mg、収率14%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.77 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 561.1.

【0926】

実施例221

N-(3-(2-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物221)の調製



【０９２７】

工程１

Ｎ-(３-(２-((６-メトキシピリジン-３-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

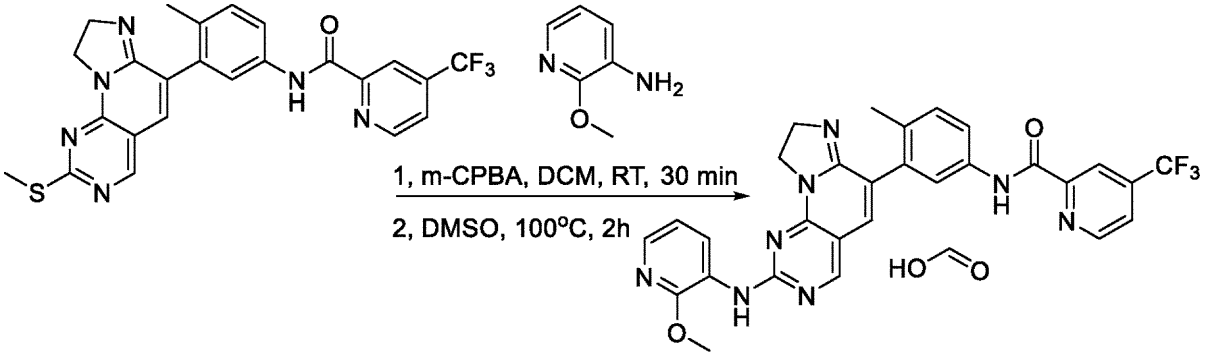
Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルスルフィニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(７０ｍｇ、粗生成物)のＤＭＳＯ(８滴)溶液に６-メトキシピリジン-３-アミン(１２４ｍｇ、１ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を８０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１０ｍＬｘ３)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(２０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取ＨＰＬＣで精製してＮ-(３-(２-((６-メトキシピリジン-３-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(１８ｍｇ)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.79 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 2H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 573.0.

【０９２８】

実施例２２２

Ｎ-(３-(２-((２-メトキシピリジン-３-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２２２)の調製



【０９２９】

工程１

Ｎ-(３-(２-((２-メトキシピリジン-３-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリン

アミドの合成

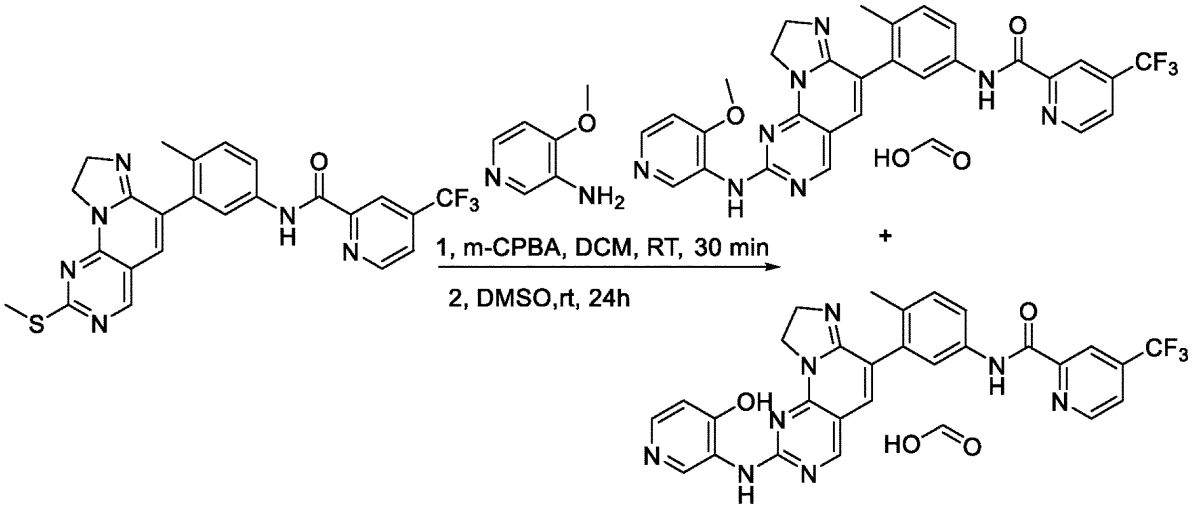
N-(4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(50mg、0.1mmol)のDCM(3mL)中混合物にm-CPBA(43mg、0.25mmol)を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、反応混合物に2-メトキシピリジン-3-アミン(62mg、0.5mmol)のDMSO(0.1mL)溶液を加えた。反応液を100℃で2時間攪拌し、分取HPLC(0.5% FA)で精製してN-(3-(2-((2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(4.8mg、収率8%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.42 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 573.0.

【0930】

実施例223および実施例224

N-(3-(2-((4-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物223)の調製およびN-(3-(2-((4-ヒドロキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物224)の調製



【0931】

工程1

N-(3-(2-((4-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドおよびN-(3-(2-((4-ヒドロキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(50mg、0.1mmol)の混合物にm-CPBA(43mg、0.25mmol)を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、反応混合物に4-メトキシピリジン-3-アミン(62mg、0.5mmol)のDMSO(0.5mL)溶液を加えた。反応液を25℃で16時間攪拌し、分取HPLC(NH4HCO

3)で精製してN-(3-(2-((4-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(3.6mg)を黄色固体として得た。また、N-(3-(2-((4-ヒドロキシピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(2.5mg)を黄色固体として得た。

化合物223:

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.43 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 9.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz,1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.32 (s, 3H), 4.19 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 573.0.

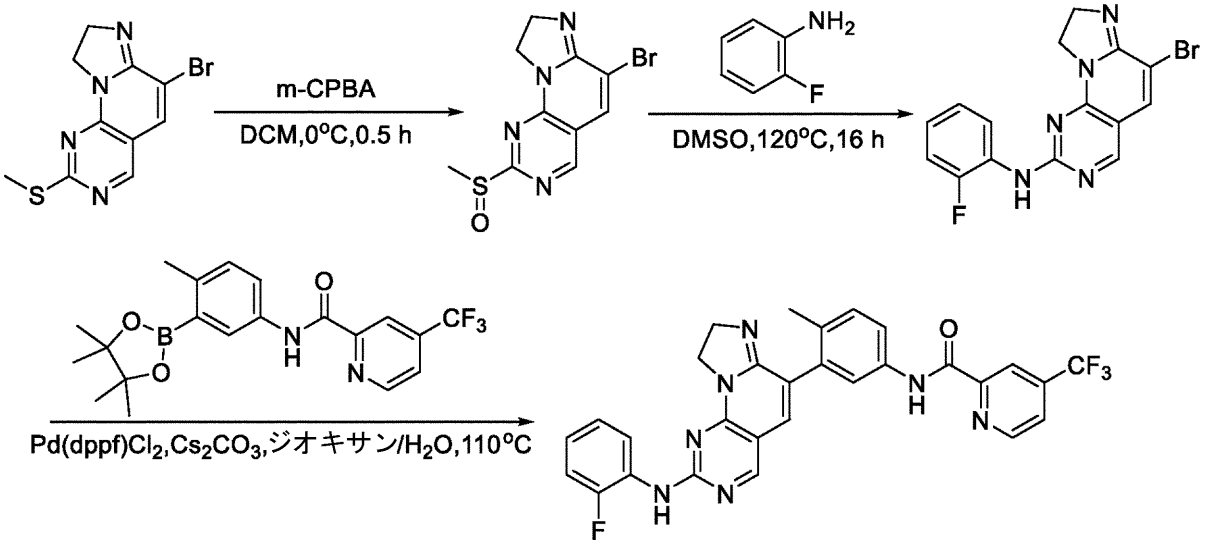
化合物224:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.99-8.97 (m, 2H), 8.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 559.0.

【0932】

実施例225

N-(3-(2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物225)の調製



【0933】

工程1

6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.32mmol)のDMSO(5mL)溶液に2-フルオロアニリン(71mg、

0.72mmol)を加えた。反応混合物を120℃で16時間攪拌した。反応混合物をEA(30mL)で希釈し、水(10mLx3)、ブライン(10mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をEA(8mL)でトリチュレートし、濾過して6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(33mg、収率29%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 361.9。

【0934】

工程2

N-(3-(2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

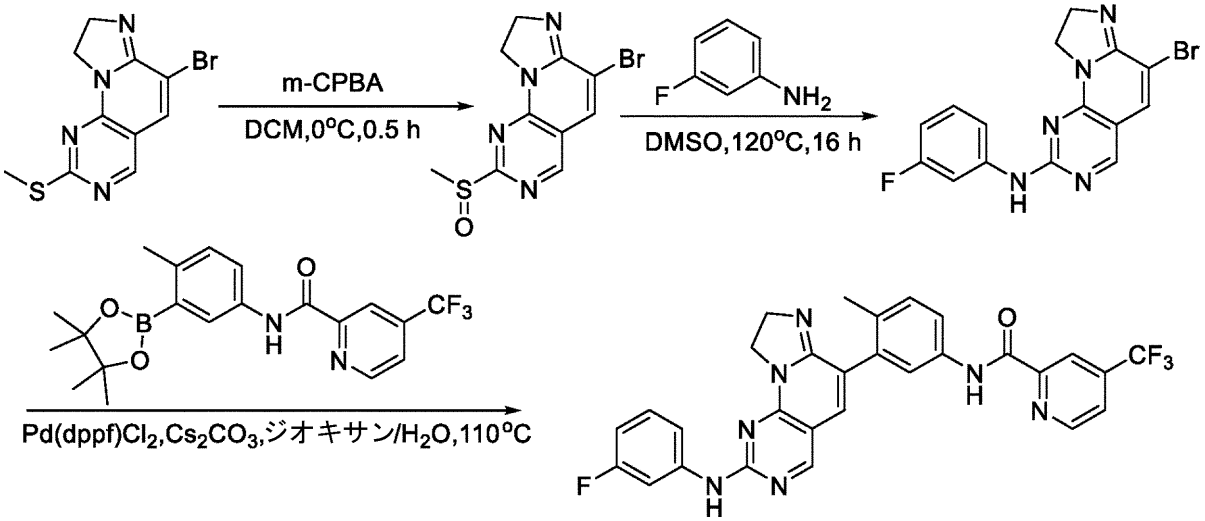
6-ブロモ-N-(2-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(33mg、0.091mmol)のジオキサン/H_2O(6mL/2mL)中混合物にN-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(39mg、0.096mmol)、Pd(dppf)Cl_2(6.7mg、0.009mmol)、Cs_2CO_3(89mg、0.27mmol)を加えた。混合物をN_2下、110℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をEA(25mL)で希釈した後、H_2O(10mLx3)、ブライン(10mLx3)で洗浄し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EA = 100%)で精製してN-(3-(2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(22.2mg、収率44%)を明黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.76 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.84-7.84 (m, 2H), 7.79-7.64 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 5H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 560.4.

【0935】

実施例226

N-(3-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物226)の調製



【0936】

工程1

6-ブロモ-N-(3-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]

ピリミジン(100mg、0.32mmol)のDMSO(5mL)溶液に3-フルオロアニリン(53mg、0.48mmol)を加えた。反応混合物を120℃で16時間攪拌した。反応混合物をEA(30mL)で希釈した。有機層をNH_4Cl水溶液(10mLx3)およびブライン(10mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をEA(5mL)でトリチュレートし、濾過して6-ブロモ-N-(3-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(53mg、収率46%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 359.9および361.9。

【0937】

工程2

N-(3-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

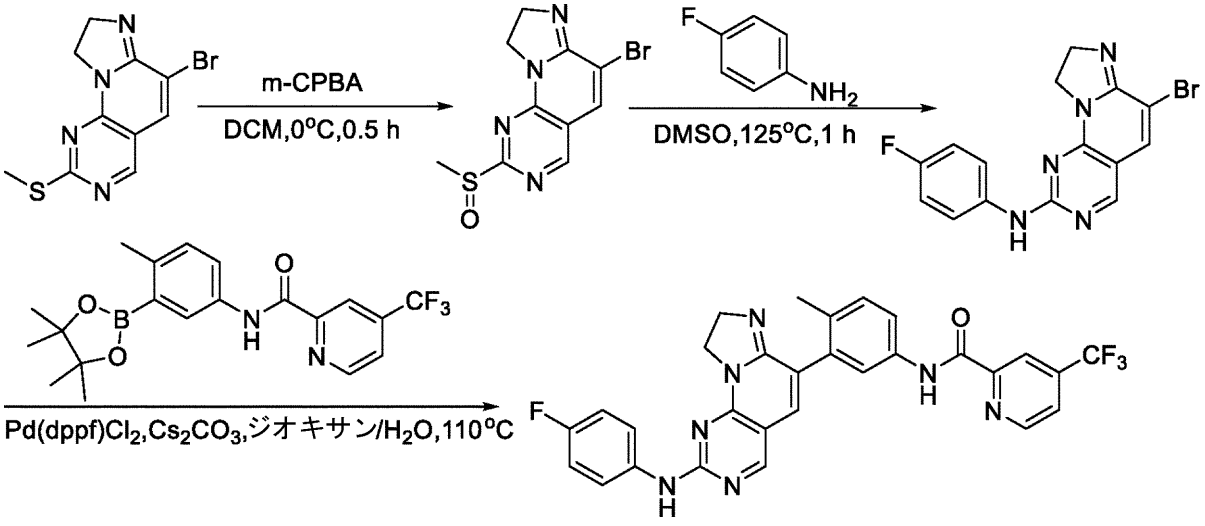
6-ブロモ-N-(3-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(53mg、0.14mmol)のジオキサン/H_2O(6mL/2mL)溶液にN-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(63mg、0.15mmol)、Pd(dppf)Cl_2(11mg、0.014mmol)、Cs_2CO_3(144mg、0.44mmol)を加え、混合物をN_2下、110℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をEA(30mL)で希釈した。有機層をH_2O(10mLx2)およびブライン(10mLx2)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EA = 100%)で精製した後、EA(5mL)でトリチュレートしてN-(3-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(8.6mg、収率11%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.77 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.80-6.76 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H^+) m/z: 560.4.

【0938】

実施例227

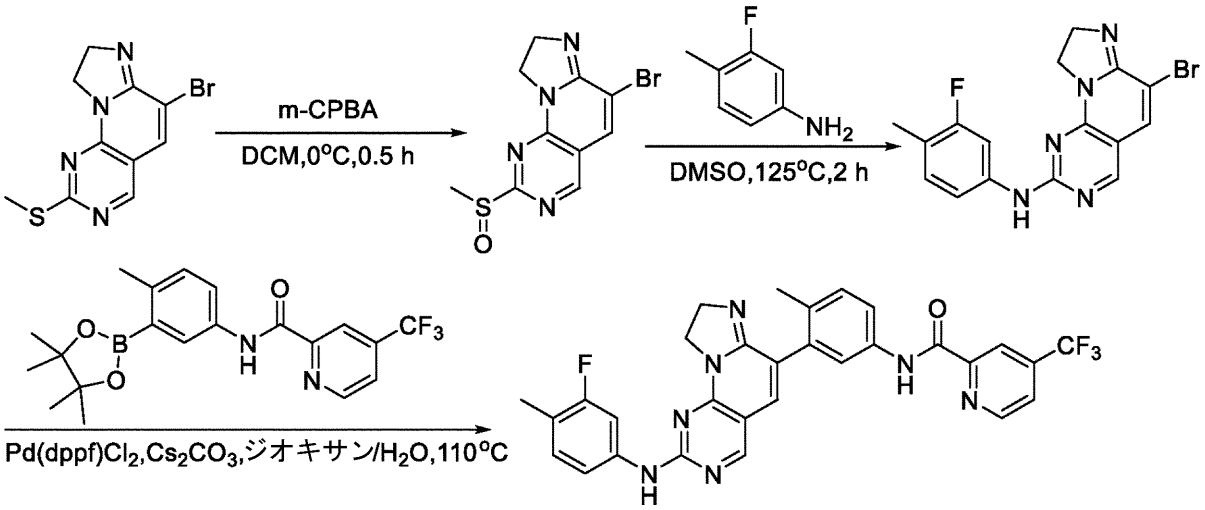
N-(3-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物227)の調製



【０９３９】
工程１
6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(113mg、0.36mmol)のDMSO(5mL)溶液に4-フルオロアニリン(80mg、0.72mmol)を加えた。反応混合物を125℃で1時間撹拌した。反応混合物をEA(30mL)で希釈した。有機層を水(10mLx3)、ブライン(10mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をEA(10mL)でトリチュレートし、濾過して6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(67mg、収率51%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 360.0および362.0。

【０９４０】
工程２
N-(3-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
6-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(67mg、0.186mmol)のジオキサン/H_2O(7mL/3mL)中混合物にN-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(83mg、0.205mmol)、Pd(dppf)Cl_2(14mg、0.0186mmol)、Cs_2CO_3(181mg、0.558mmol)を加えた。混合物をN_2下、120℃で2時間撹拌した。反応混合物をEA(30mL)で希釈した。有機層をH_2O(10mLx3)、ブライン(10mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EA = 100%)で精製してN-(3-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(43.1mg、収率41%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.77 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H^+) m/z: 560.5.

【０９４１】
実施例228
N-(3-(2-((3-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物228)の調製



【０９４２】

工程１

6-ブロモ-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(113mg、0.36mmol)のDMSO(5mL)溶液に3-フルオロアニリン(90mg、0.72mmol)を加えた。反応混合物を125℃で2時間撹拌した。反応混合物をEA(30mL)で希釈し、水(10mLx3)、ブライン(10mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をEA(10mL)でトリチュレートして6-ブロモ-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(67mg、収率50%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 374.0および376.0。

【０９４３】

工程２

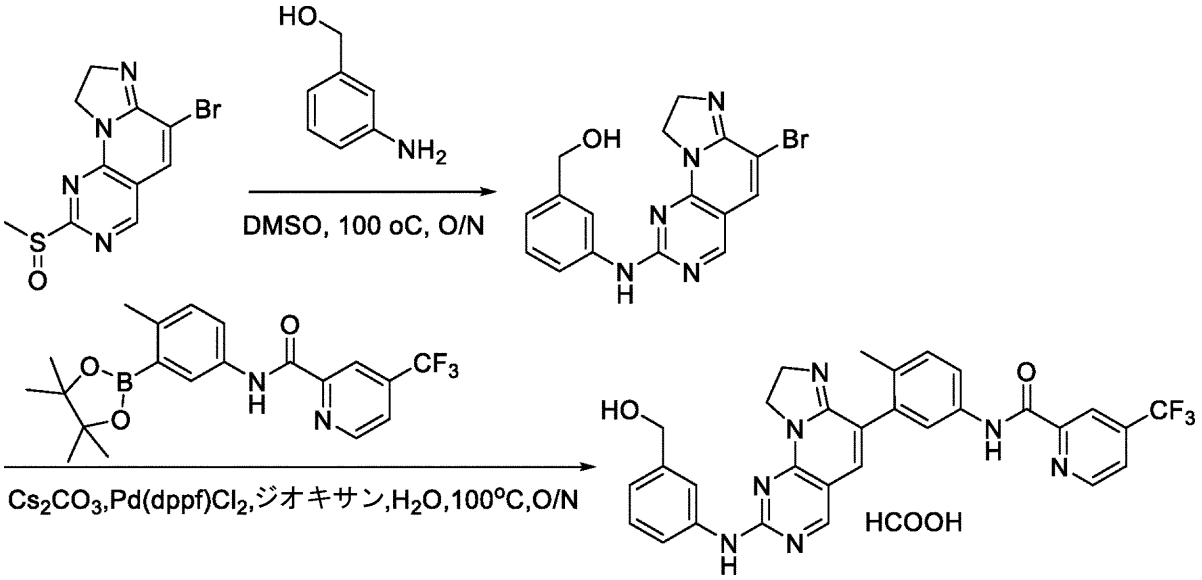
N-(3-(2-((3-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-N-(3-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(67mg、0.178mmol)のジオキサン/H_2O(7mL/3mL)溶液にN-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(79mg、0.196mmol)、Pd(dppf)Cl_2(13mg、0.018mmol)、Cs_2CO_3(173mg、0.534mmol)を加え、混合物をN_2下、120℃で2時間撹拌した。反応混合物をEA(30mL)で希釈した。有機層をH_2O(10mLx3)、ブライン(10mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EA = 100%)で精製した後、MeOH(3mL)でトリチュレートしてN-(3-(2-((3-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(15.2mg、収率15%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10.77 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 3H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 3H), 4.14 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LCMS (M+H^+) m/z: 574.4.

【０９４４】

実施例229
N-(3-(2-((3-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物229)の調製



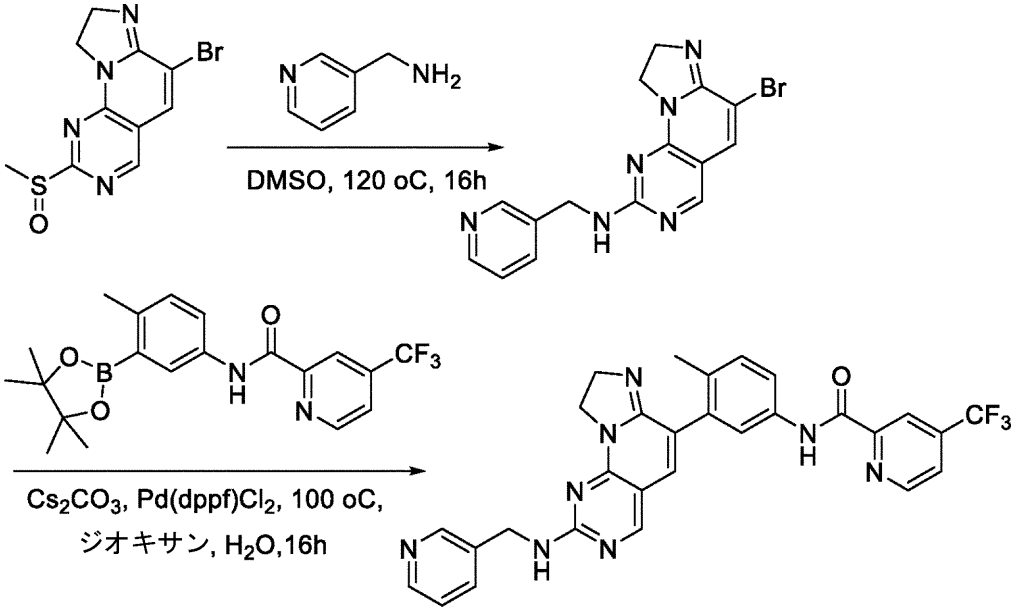
【０９４５】
工程1
(3-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノールの合成
6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(粗生成物、432mg、0.68mmol)のDMSO(10mL)溶液に(3-アミノフェニル)メタノール(125mg、1.02mmol)を加えた。混合物を120℃で16時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水(50mL)で希釈し、反応混合物をEA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEA(5.0mL)でのトリチュレーションにより精製して(3-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノール(200mg、収率79%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 372.0および374.0。
【０９４６】
工程2
N-(3-(2-((3-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸の合成
(3-((6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノール(150mg、0.40mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(195mg、0.48mmol)、Cs_2CO_3(395mg、1.21mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(15mg、0.02mmol)のジオキサン(10mL)および水(1mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(3-(2-((3-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸(29.7mg、収率13%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.79 (s, 1H), 9.96 (br, 1H), 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.9 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.99 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 572.5.

【０９４７】

実施例２３０

N-(4-メチル-3-(2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２３０)の調製



【０９４８】

工程１

6-ブロモ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(粗生成物、５０ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(５ｍＬ)溶液にピリジン-3-イルメタンアミン(３５ｍｇ、０.３２ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ NH_3-H_2O)で精製して6-ブロモ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(４０ｍｇ、収率７０％)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ (M+H$^+$) m/z: ３５７.０および３５９.０。

【０９４９】

工程２

N-(4-メチル-3-(2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(４０ｍｇ、０.１０８ｍｍｏｌ)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(４８ｍｇ、０.１１８ｍｍｏｌ)、Cs_2CO_3(１０５ｍｇ、０.３２３ｍｍｏｌ)、および$Pd(dppf)Cl_2$(４ｍｇ、０.００５ｍｍｏｌ)のジオキサン(５ｍＬ)および水(０.５ｍＬ)中混合物をN_2で３回脱気およ

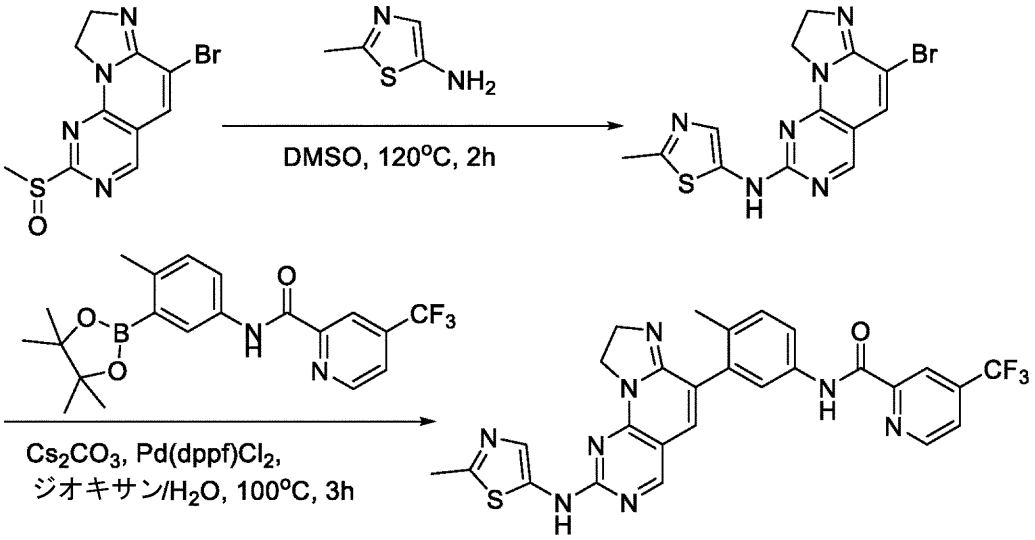
び充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(10.0mg、収率22.8%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.74 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.01 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 557.3.

【0950】

実施例231

N-(4-メチル-3-(2-((2-メチルチアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物231)の調製



【0951】

工程1

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-5-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(500mg、1.60mmol)のDMSO(30mL)溶液に2-メチルチアゾール-5-アミン(273mg、2.40mmol)を加え、混合物を120℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-5-アミン(250mg、収率39.2%)を褐色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 363.1および365.1。

【0952】

工程2

N-(4-メチル-3-(2-((2-メチルチアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-5-アミン(200mg、0.55mmol)のジオキサン/H_2O(120mL/20

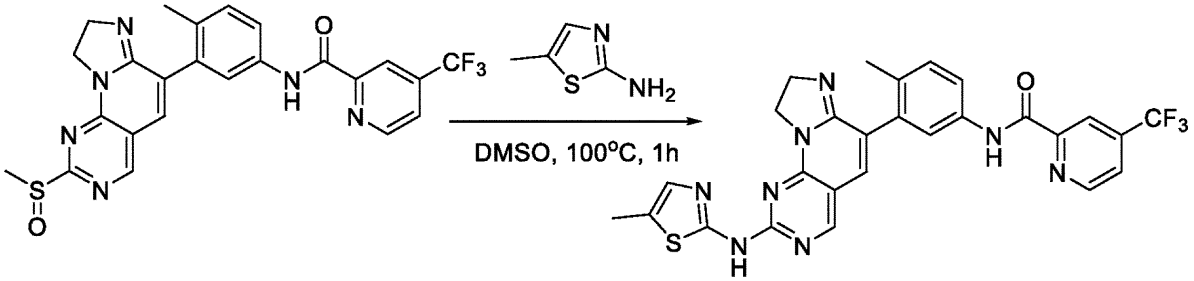
mL)溶液にN-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(224mg、0.55mmol)、Pd(dppf)Cl_2(40mg、0.055mmol)、Cs_2CO_3(539mg、1.65mmol)を加え、混合物をN_2下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((2-メチルチアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(63.2mg、収率20.4%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.07 (br, 1H), 10.94 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 563.3.

【0953】

実施例232

N-(4-メチル-3-(2-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物232)の調製



【0954】

N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製を実施例106に記載のように行った。

【0955】

工程1

N-(4-メチル-3-(2-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(150mg、粗生成物)、DIEA(0.3mL)、および5-メチルチアゾール-2-アミン(100mg)のDMSO(1mL)中混合物を100℃で1時間攪拌した。混合物を分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(6.4mg)を黄色固体として得た。

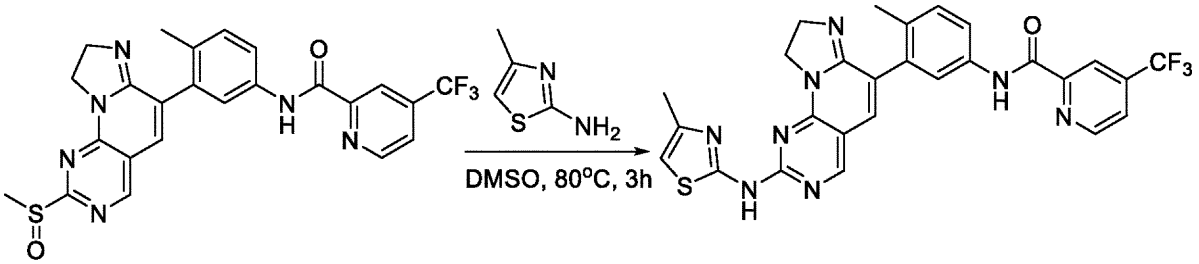
^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d6): δ 11.64 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 562.9.

【０９５６】

実施例２３３

Ｎ-(４-メチル-３-(２-((４-メチルチアゾール-２-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２３３)の調製



【０９５７】

工程１

Ｎ-(４-メチル-３-(２-((４-メチルチアゾール-２-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

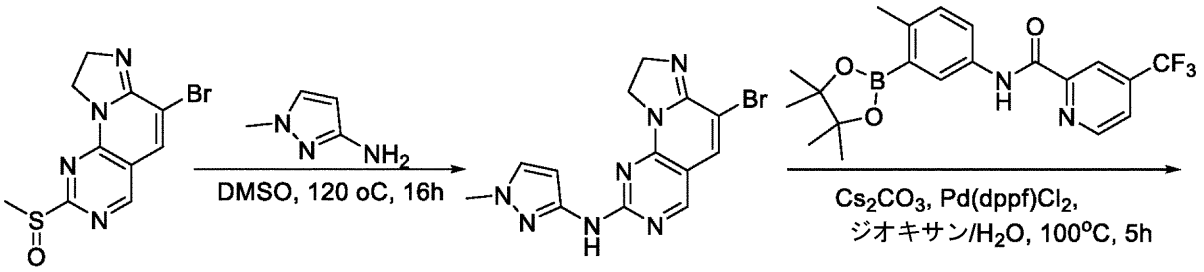
Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルスルフィニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(１００ｍｇ、粗生成物)のＤＭＳＯ(８滴)溶液に４-メチルチアゾール-２-アミン(３４２ｍｇ、３ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を８０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１０ｍＬｘ３)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(２０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取ＨＰＬＣで精製してＮ-(４-メチル-３-(２-((４-メチルチアゾール-２-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(３.２ｍｇ、収率４％)を黄色固体として得た。

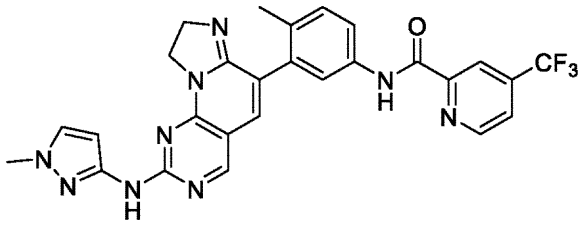
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.76 (br s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (br, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H) , 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

【０９５８】

実施例２３４

Ｎ-(４-メチル-３-(２-((１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２３４)の調製





【０９５９】

工程１

6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(5.5g、17.5mmol)のDMSO(20mL)溶液に1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(3.4g、35mmol)を加えた。得られた混合物を120℃で16時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過して6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(4g、収率67%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 346.1および381.1。

【０９６０】

工程２

N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩の合成

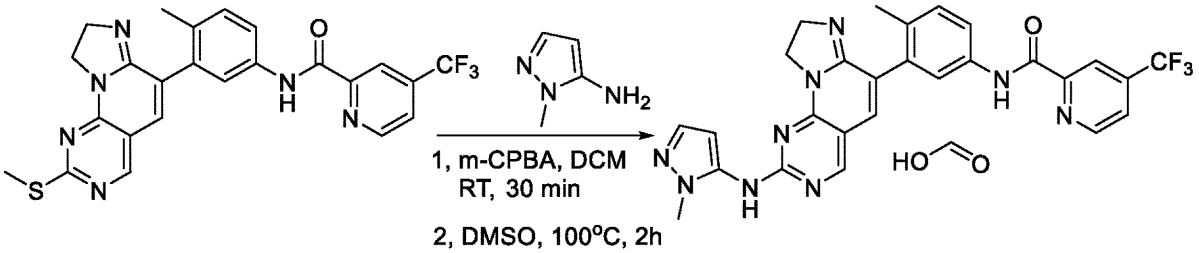
6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(4g、11.6mmol)のジオキサン/H_2O(10:1)(250mL)中混合物にN-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(4.7g、11.6mmol)、Pd(dppf)Cl_2(850mg、1.16mmol)、Cs_2CO_3(11.3g、34.8mmol)を加えた。混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で5時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得た後、EA(200mL)で2回トリチュレートしてN-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩(4,494mg、収率71%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H),10.93 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.06-9.05 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12-8.11 (m, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J =8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.73 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 546.3.

【０９６１】

実施例２３５

N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物235)の調製



【0962】

工程1

N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

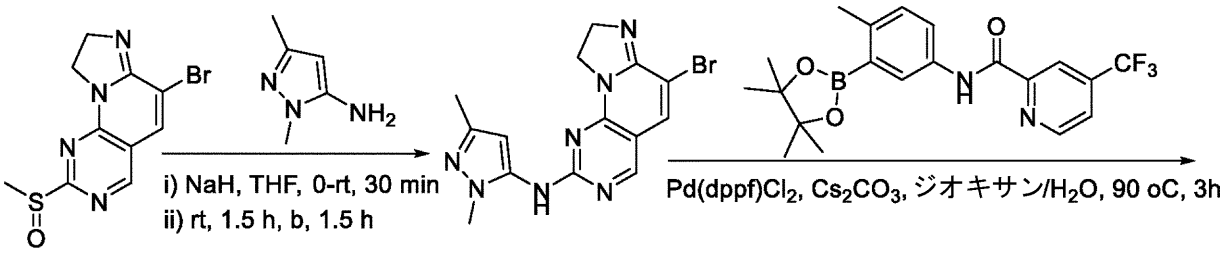
N-(4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(100mg、0.2mmol)のDCM(10mL)中混合物にm-CPBA(86mg、0.5mmol)を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(97mg、1.0mmol)のDMSO(0.5mL)溶液を加えた。反応混合物を100℃で5時間攪拌し、フラッシュ(DCM:MeOH = 10:1)および分取HPLC(0.5% FA)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(6.8mg、収率6%)を黄色固体として得た。

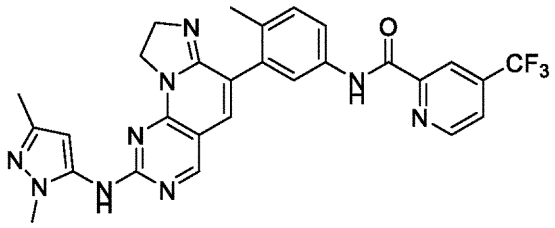
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.17-4.12 (m, 5H), 2.32 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 546.0.

【0963】

実施例236

N-(3-(2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物236)の調製





【０９６４】

工程１

6-ブロモ-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン(112mg、1.01mmol)の乾燥DMF(6.0mL)中混合物にNaH(54mg、1.34mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を室温で0.5時間撹拌し、6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(210mg、0.67mmol)を加え、混合物を室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を水で反応停止させ、DCM(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これをEA/PE(1/1、2.0mL)でトリチュレートして6-ブロモ-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(12mg、収率5%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 358.0および360.0。

【０９６５】

工程２

N-(3-(2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩化水素の合成

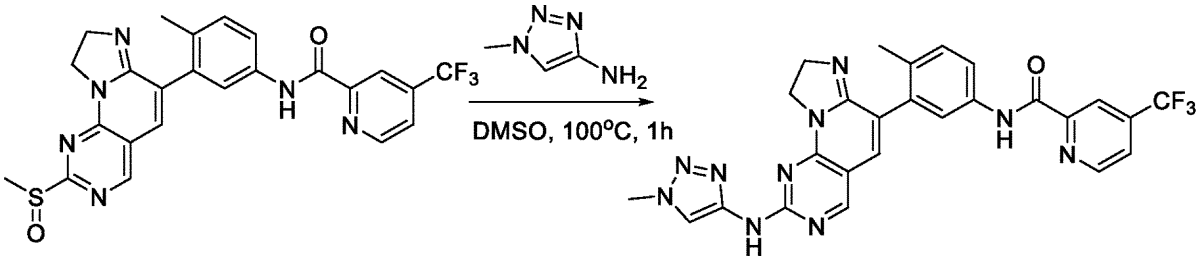
6-ブロモ-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(10mg、0.03mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(13.5mg、0.033mmol)、Cs2CO3(19.6mg、0.06mmol)、およびPd(dppf)Cl$_2$(2.3mg、0.003mmol)のジオキサン(1.0mL)およびH2O(0.1mL)中混合物をN$_2$で3回脱気、充填し、90℃で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH = 10/1)および分取HPLC(0.1% HCl)で精製してN-(3-(2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩化水素(0.96mg、収率6.1%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.17 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 560.3.

【０９６６】

実施例２３７

Ｎ-(４-メチル-３-(２-((１-メチル-１Ｈ-１,２,３-トリアゾール-４-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２３７)の調製



【０９６７】

工程１

Ｎ-(４-メチル-３-(２-((１-メチル-１Ｈ-１,２,３-トリアゾール-４-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

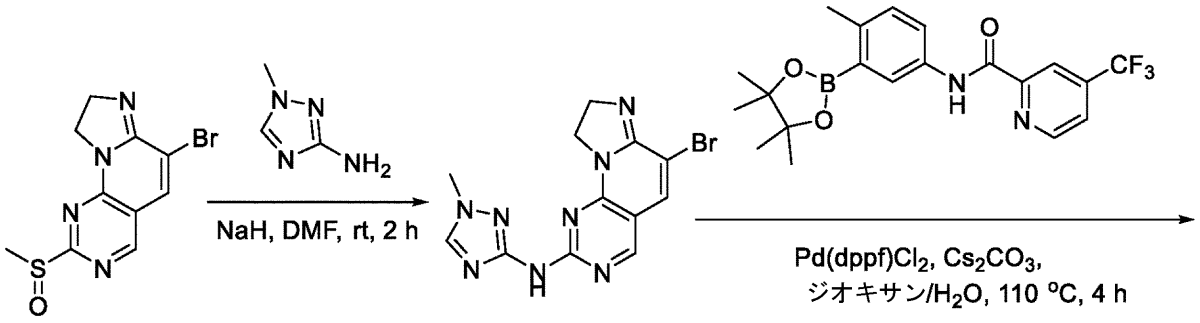
Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルスルフィニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(５１ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)、１-メチル-１Ｈ-１,２,３-トリアゾール-４-アミン(９８ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(０.２ｍＬ)中混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応液をフラッシュ(ＤＣＭ:ＭｅＯＨ = １０:１)および分取ＨＰＬＣ(０.５％ ＦＡ)で精製してＮ-(４-メチル-３-(２-((１-メチル-１Ｈ-１,２,３-トリアゾール-４-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(５.４ｍｇ、収率１０％)を黄色固体として得た。

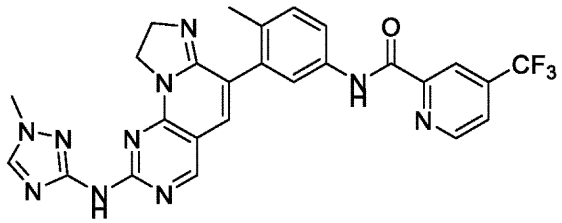
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.79 (s, 1H),10.56 (s, 1H), 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.20-4.19 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.00-3.96 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 547.0.

【０９６８】

実施例２３８

Ｎ-(４-メチル-３-(２-((１-メチル-１Ｈ-１,２,４-トリアゾール-３-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２３８)の調製





【０９６９】

工程１

6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン(150mg、1.53mmol)のDMF(6mL)溶液にNaH(123mg、3.07mmol、ミネラルオイル中60重量%)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で1時間撹拌した。次に、上記反応溶液に6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(300mg、0.96mmol)のDMF(18mL)溶液を滴下した。得られた溶液をN_2下、室温で1時間撹拌した後、飽和NH_4Clで反応停止させ、pHを1M HClで6.0に調整した。溶液を濃縮し、残渣をDCM/MeOH = 5/1(10mL)でトリチュレートした。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、収率6%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 349.0。

【０９７０】

工程２

N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩の合成

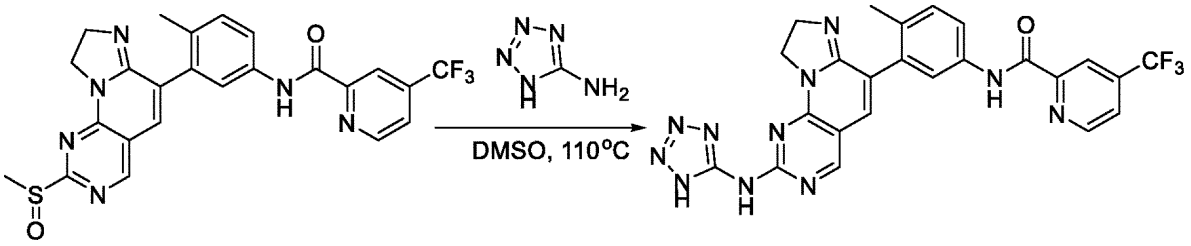
6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、0.058mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(47mg、0.116mmol)、Cs_2CO_3(57mg、0.174mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(13mg、0.0174mmol)のジオキサン(4mL)および水(1mL)中混合物をN_2下、105℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィーで直接精製して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(0.1%/FA/CH_3CN/H_2O)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩(2.54mg、収率7%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.75 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.33-8.28 (m, 4H), 8.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z:547.1

【０９７１】

実施例２３９

Ｎ-(３-(２-((１Ｈ-テトラゾール-５-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２３９)の調製



【０９７２】

工程１

Ｎ-(３-(２-((１Ｈ-テトラゾール-５-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

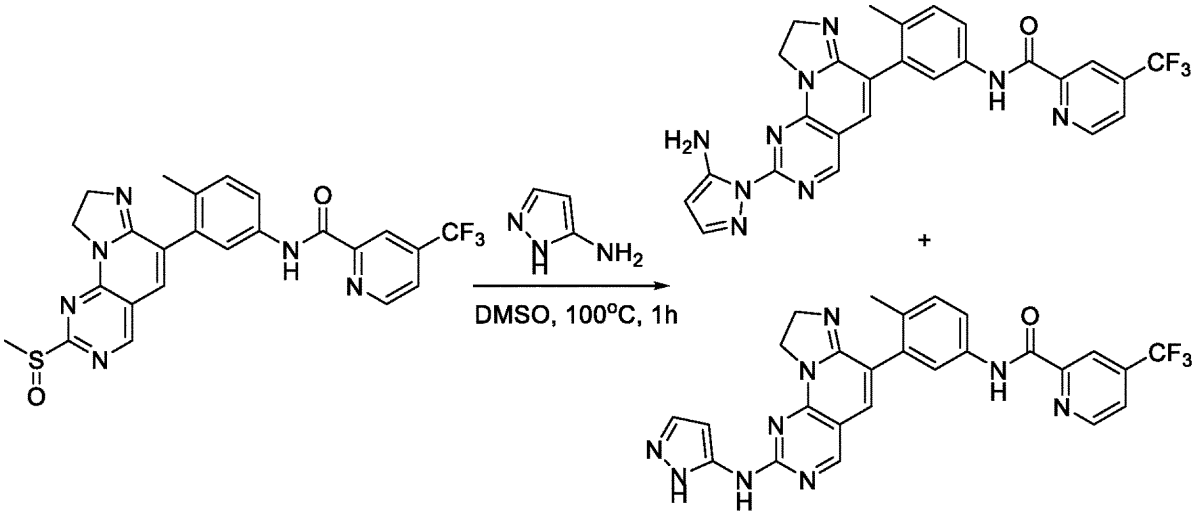
Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルスルフィニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(７０ｍｇ、粗生成物)のＤＭＳＯ(８滴)溶液に１Ｈ-テトラゾール-５-アミン(１７０ｍｇ、２ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１１０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１０ｍＬｘ３)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(２０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取ＨＰＬＣで精製してＮ-(３-(２-((１Ｈ-テトラゾール-５-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(１０.２ｍｇ)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 11.55 (br, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 533.9.

【０９７３】

実施例２４０および２４１

Ｎ-(３-(２-((１Ｈ-ピラゾール-５-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２４０)およびＮ-(３-(２-(５-アミノ-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２４１)の調製



【０９７４】

工程１

Ｎ-(３-(２-((１Ｈ-ピラゾール-５-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドおよびＮ-(３-(２-(５-アミノ-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルスルフィニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(１２８ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ、粗生成物)、１Ｈ-ピラゾール-５-アミン(３３２ｍｇ、４.０ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(０.２ｍＬ)中混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応液をフラッシュ(ＤＣＭ:ＭｅＯＨ = １０:１)で精製してＮ-(３-(２-((１Ｈ-ピラゾール-５-イル)アミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(１２.５ｍｇ)およびＮ-(３-(２-(５-アミノ-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)-４-メチルフェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(７.３ｍｇ)を得た。

化合物２４１:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 2H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.15 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 531.9.

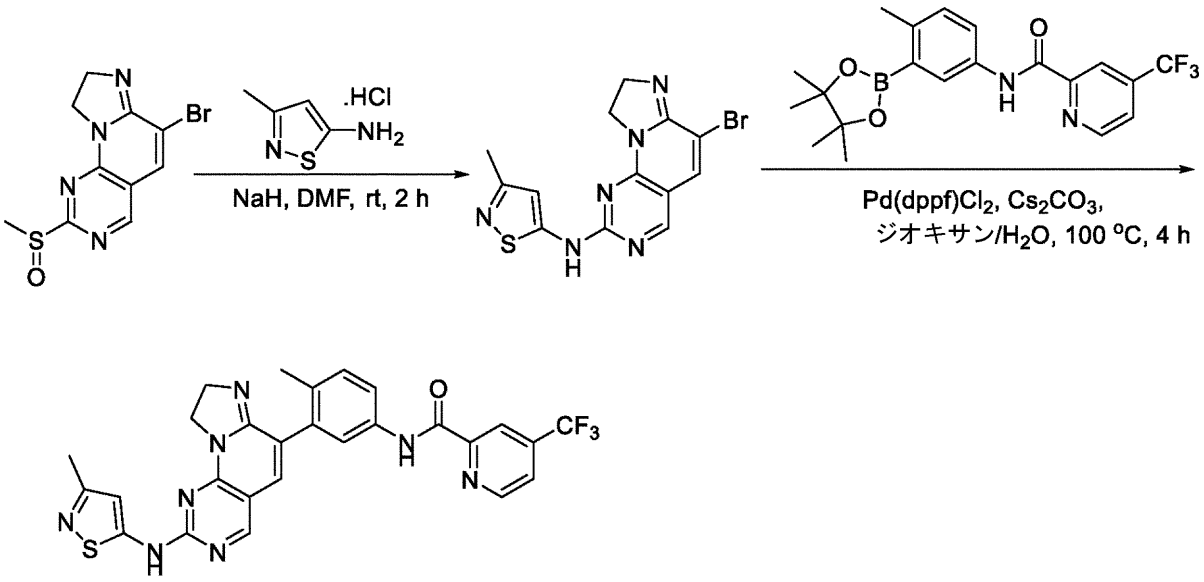
化合物２４０:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.68 (br s, 1H), 4.16 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 532.0.

【０９７５】

実施例２４２

N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物242)の調製



【０９７６】

工程１

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-メチルイソチアゾール-5-アミンの合成

3-メチルイソチアゾール-5-アミン塩酸塩(216mg、1.44mmol)のDMF(18mL)溶液にNaH(174mg、4.32mmol)を加えた。反応混合物をN2下、室温で1時間攪拌した。次に、上記反応溶液に6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(450mg、1.44mmol)のDMF(18mL)溶液を滴下した。得られた溶液をN2下、室温で1時間攪拌した。溶液をフラッシュクロマトグラフィー(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で直接精製してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-メチルイソチアゾール-5-アミン(170mg、収率29.7%)を得た。LCMS (M+H+) m/z: 363.0。

【０９７７】

工程２

N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩の合成

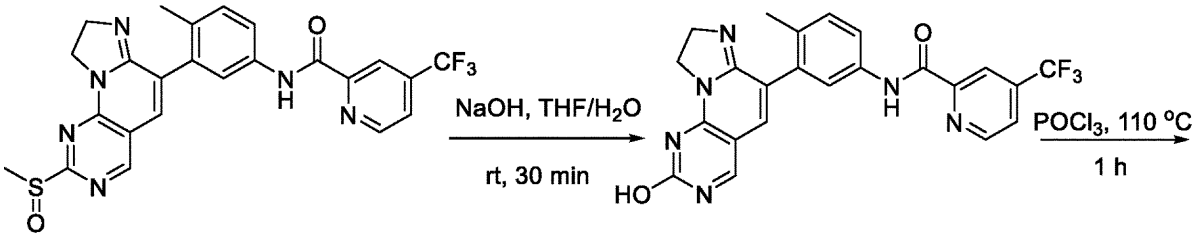
N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-メチルイソチアゾール-5-アミン(170mg、0.43mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(159mg、0.39mmol)、Cs2CO3(419mg、1.29mmol)、およびPd(dppf)Cl2(63mg、0.086mmol)のジオキサン(10mL)および水(2.5mL)中混合物をN2下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩(121mg、収率47%)を黄色固体として得た。

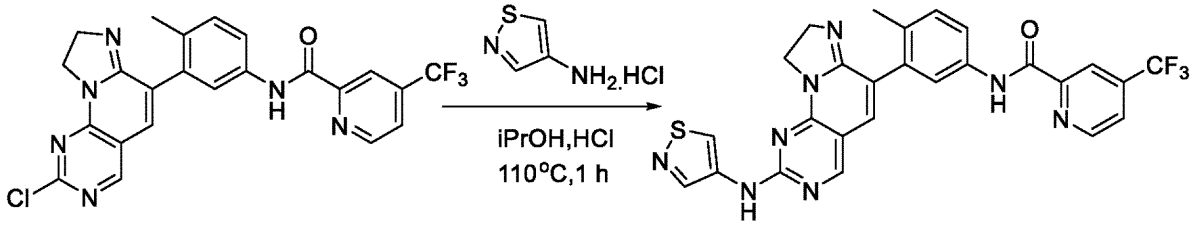
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.49 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.87 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 563.0.

【０９７８】

実施例２４３

N-(3-(2-(イソチアゾール-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２４３)の調製





【０９７９】

工程１

N-(3-(2-ヒドロキシ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(2g、粗生成物、3.9mmol)のTHF(20mL)溶液にNaOH溶液(11.7mL、11.7mmol、1M水溶液)を加えた。溶液を室温で0.5時間撹拌した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(0.1%/HCl/CH_3CN/H_2O)で精製してN-(3-(2-ヒドロキシ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(900mg、収率46%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 467.1

【０９８０】

工程２

N-(3-(2-クロロ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(3-(2-ヒドロキシ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(1.3g、粗生成物、2.8mmol)の$POCl_3$(20mL)溶液を110℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0.1%/HCl/CH_3CN/H_2O)で精製してN-(3-(2-クロロ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イ

ル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(220mg、収率16%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 485.2

【0981】

工程3

N-(3-(2-(イソチアゾール-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩の合成

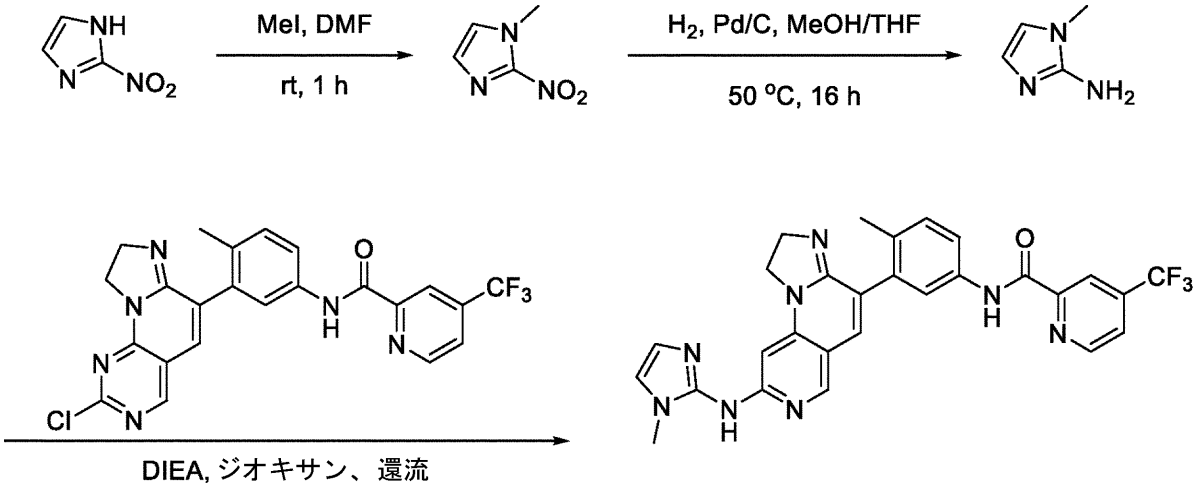
N-(3-(2-クロロ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(200mg、0.412mmol)、イソチアゾール-4-アミン塩酸塩(112mg、0.824mmol)のi-PrOH(32mL)およびHCl/ジオキサン(8滴、4Mジオキサン溶液)溶液を封管中、110℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1%/HCl/CH_3CN/H_2O)で精製してN-(3-(2-(イソチアゾール-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩(107mg、収率44%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.38 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.84-4.80 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 549.1

【0982】

実施例244

N-(4-メチル-3-(8-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a][1,6]ナフチリジン-4-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物244)の調製



【0983】

工程1

1-メチル-2-ニトロ-1H-イミダゾールの合成

2-ニトロ-1H-イミダゾール(1g、8.84mmol)のDMF(40mL)溶液にNaH(707mg、17.68mmol、ミネラルオイル中60重量%)を加えた。混合物をN2下、室温で1時間攪拌した。次にヨードメタン(1.95g、13.26mmol)を加えた。混合物をN2下、室温で15分間攪拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl(100mL)および水(100mL)で反応停止させた。反応混合物をEA(100mLx2)で抽出した。一緒にした有機相を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して1-メチル-2-ニトロ-1H-イミダゾール(600mg、収

率53%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 128.0。

【0984】

工程2

1-メチル-1H-イミダゾール-2-アミンの合成

1-メチル-2-ニトロ-1H-イミダゾール(620mg、4.88mmol)のMeOH(20mL)溶液にPd/C(124mg、20重量%)を加えた。混合物をH2バルーン下、50℃で6時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して1-メチル-1H-イミダゾール-2-アミン(400mg、収率84%)を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.29 (s, 3H).

【0985】

工程3

N-(4-メチル-3-(8-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a][1,6]ナフチリジン-4-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

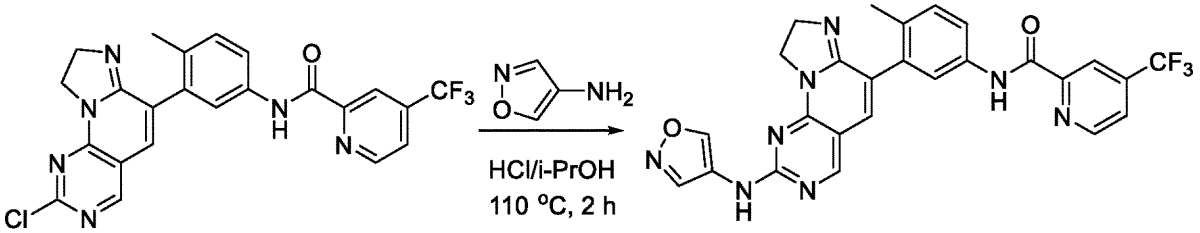
N-(3-(2-クロロ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(50mg、0.103mmol)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-アミン(30mg、0.309mmol)、およびDIEA(133mg、1.03mmol)のジオキサン(4mL)溶液を110℃で8時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1%/TFA/CH_3CN/H_2O)で精製してN-(4-メチル-3-(8-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a][1,6]ナフチリジン-4-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドTFA塩(16mg、収率20%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.80 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 546.1.

【0986】

実施例245

N-(3-(2-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物245)の調製



【0987】

工程1

N-(3-(2-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩の合成

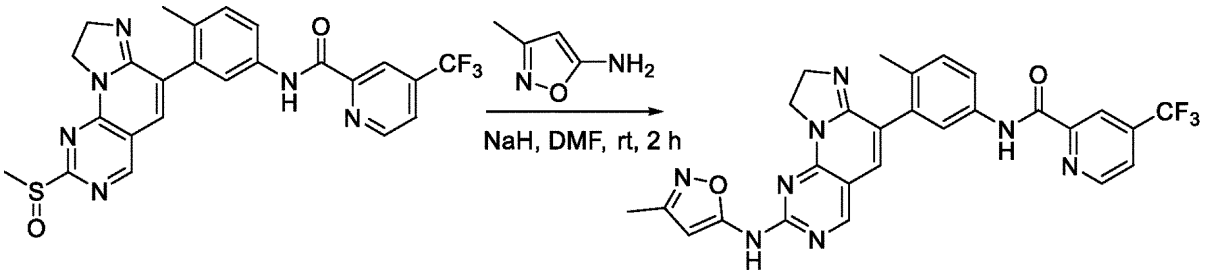
N-(3-(2-クロロ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(240mg、0.494mmol)、イソオキサゾール-4-アミン(166mg、1.976mmol)のi-PrOH(40mL)およびHCl/ジオキサン(6滴、4Mジオキサン溶液)溶液を封管中、110℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1%/HCl/CH_3CN/H_2O)で精製してN-(3-(2-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(106mg、収率38.3%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 533.5.

【0988】

実施例246

N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの調製



【0989】

工程1

N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

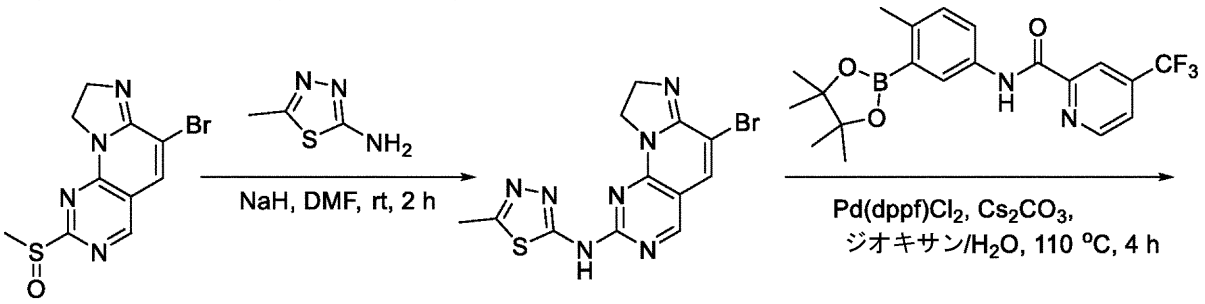
3-メチルイソオキサゾール-5-アミン(133mg、1.36mmol)のDMF(6mL)溶液にNaH(109mg、2.72mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で1時間攪拌した。次に、上記反応溶液にN-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(700mg、粗生成物、1.36mmol)のDMF(12mL)溶液を滴下した。得られた溶液をN_2下、室温で1時間攪拌し、飽和NH_4Cl(10mL)および水(50mL)で反応停止させた。反応混合物をEA(30mLx2)で抽出した。有機相を減圧濃縮した。粗生成物を分取HPLC(0.1%/TFA/CH_3CN/H_2O)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドTFA塩(6.5mg、収率0.7%)を黄色固体として得た。

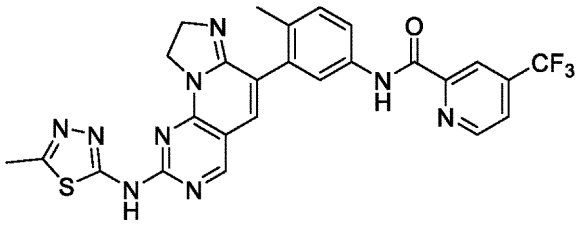
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.80 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 547.2.

【０９９０】

実施例２４７

N-(4-メチル-3-(2-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２４７)の調製





【０９９１】

工程１

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミンの合成

5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(１１１mg、0.96mmol)のＤＭＦ(４mL)溶液にＮａＨ(３８mg、0.96mmol)を加えた。反応混合物をＮ２下、室温で0.5時間攪拌した。次に、上記反応溶液に6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(１５０mg、0.48mmol)のＤＭＦ(１８mL)溶液を滴下した。得られた溶液をN_2下、室温で1時間攪拌した。溶液を飽和ＮＨ４Ｃｌで反応停止させた。水を加え、反応混合物をＥＡで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄した。濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(２４mg、収率１４％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（M+H$^+$）m/z: ３６６.０

【０９９２】

工程２

N-(4-メチル-3-(2-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(２４mg、0.066mmol)、N-(4-メチル-3-(4

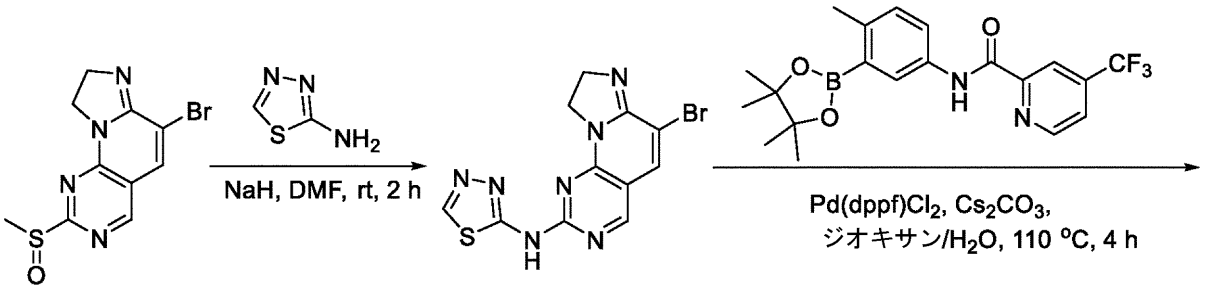
,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(35mg、0.0858mmol)、Cs2CO3(64mg、0.198mmol)、およびPd(dppf)Cl2(10mg、0.0132mmol)のジオキサン(6mL)および水(2mL)中混合物をN2下、100℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(2.3mg、収率6%)を黄色固体として得た。

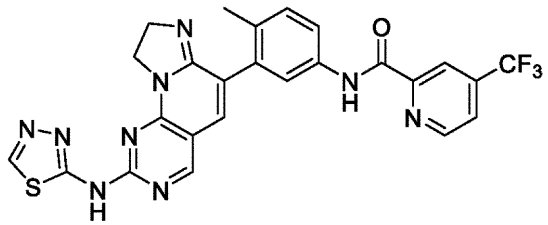
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84-4.79 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 564.1.

【0993】

実施例248

N-(3-(2-((1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物248)の調製





【0994】

工程1

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミンの合成

1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(162mg、1.6mmol)のDMF(4mL)溶液にNaH(64mg、1.6mmol)を加えた。反応混合物をN$_2$下、室温で0.5時間撹拌した。次に、上記反応溶液に6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(250mg、0.80mmol)のDMF(24mL)溶液を滴下した。得られた溶液をN$_2$下、室温で1時間撹拌した。溶液を飽和NH4Clで反応停止させた。水を加え、反応混合物をEAで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄した。濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(33mg、収率14%)を

黄色固体として得た。LCMS（M+H$^+$）m/z: 352.0

【０９９５】

工程2

N-(3-(2-((1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩の合成

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(33mg、0.09mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(47mg、0.117mmol)、Cs2CO3(87mg、0.27mmol)、およびPd(dppf)Cl2(13mg、0.018mmol)のジオキサン(6mL)および水(2mL)中混合物をN2下、100℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製してN-(3-(2-((1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩(6.4mg、収率12%)を黄色固体として得た。

1H NMR

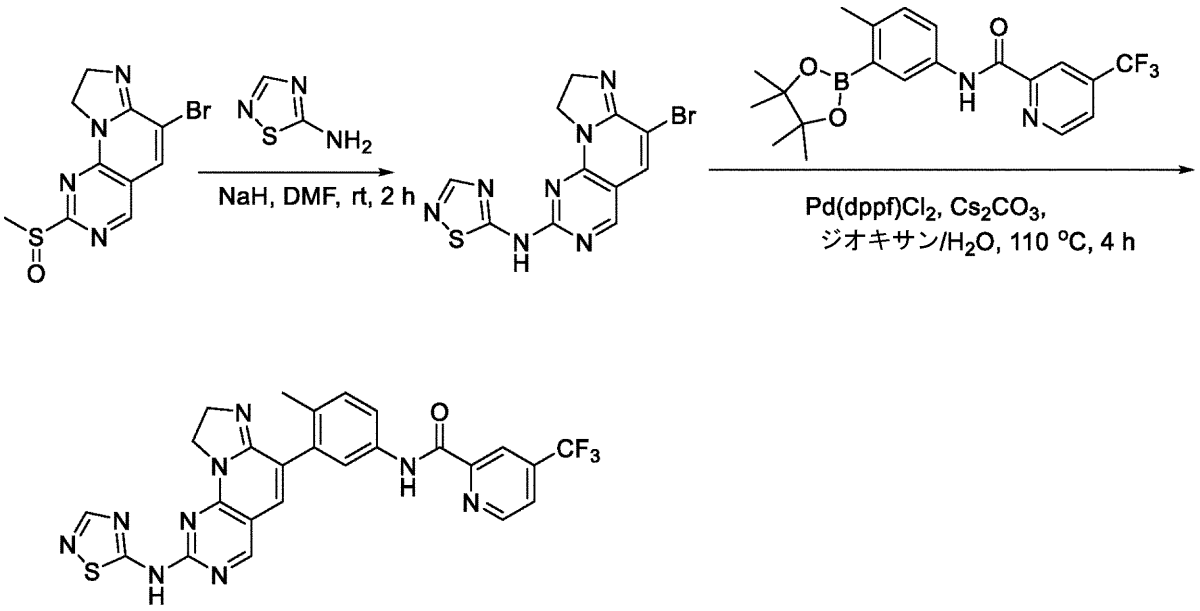
(400 MHz, DMSO-d6): δ 10.95 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H).

LCMS (M+H+) m/z: 550.1.

【０９９６】

実施例249

N-(3-(2-((1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物249)の調製



【０９９７】

工程1

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-アミンの合成

1,2,4-チアジアゾール-2-アミン(65mg、0.64mmol)のDMF(2mL)溶液にNaH(26mg、0.64mmol)を加えた。反応混合物をN2下、室温で0.5時間攪拌した。次に、上記反応溶液に6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.32mmol)のDMF(12mL)溶液を滴下した。得られた溶液をN2下、室温で1時間攪拌した。溶液を飽和NH4Clで反応停止させた。水を加え、反応混合物をEAで抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄した。濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン(30mg、収率27%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 351.9

【0998】

工程2

N-(3-(2-((1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

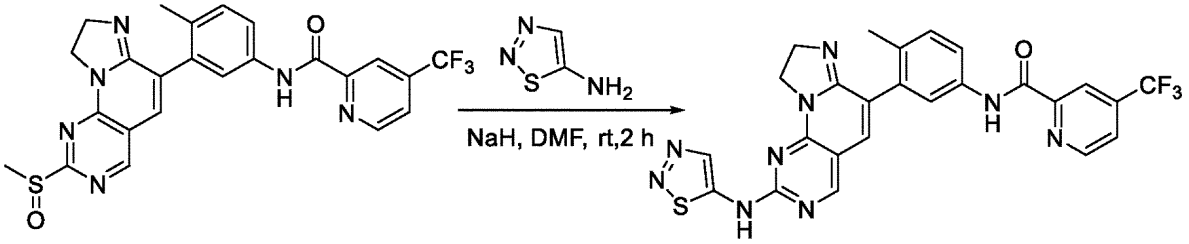
N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン(30mg、0.086mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(52mg、0.129mmol)、Cs2CO3(84mg、0.258mmol)、およびPd(dppf)Cl2(13mg、0.0172mmol)のジオキサン(6mL)および水(2mL)中混合物をN2下、100℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をカラムDCM/MeOH = 10/1で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製してN-(3-(2-((1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(13mg、収率27%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.52 (br, 1H), 10.96 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 2H), 4.21-4.16 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 550.2.

【0999】

実施例250

N-(3-(2-((1,2,3-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物250)の調製



【1000】

工程1

N-(3-(2-((1,2,3-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド塩酸塩の合成

1,2,3-チアジアゾール-5-アミン(47mg、0.465mmol)のDMF(4mL)溶液にNaH(3

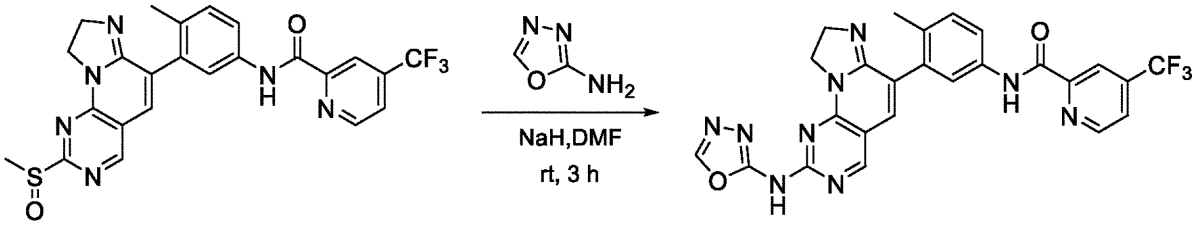
7mg、0.93mmol、ミネラルオイル中60重量%)を加えた。反応混合物をN_2下、室温で1時間撹拌した。次に、上記反応溶液にN-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(160mg、0.31mmol)のDMF(6mL)溶液を滴下した。反応混合物をN_2下、室温で1時間撹拌した。得られた溶液をフラッシュクロマトグラフィーで直接精製して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製してN-(3-(2-((1,2,3-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(5.1mg、収率3%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.12 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz , 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 550.2.

【1001】

実施例251

N-(3-(2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物251)の調製



【1002】

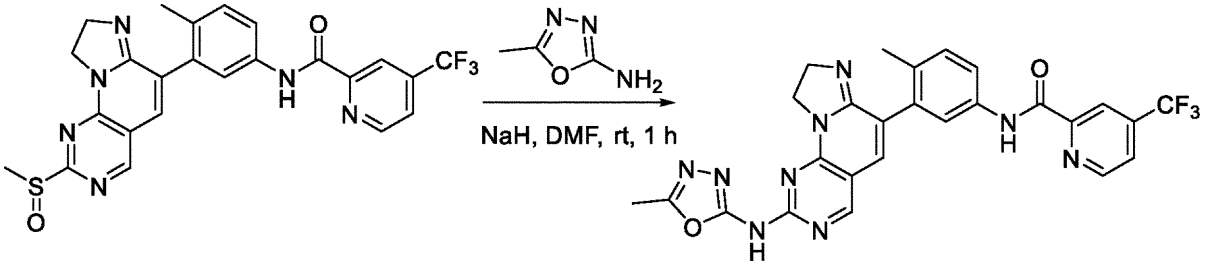
工程1

N-(3-(2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド2,2,2-トリフルオロ酢酸塩の合成

1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン(45mg、0.528mmol)のDMF(3mL)溶液にNaH(21mg、0.528mmol)を加えた。反応混合物をN2下、室温で1時間撹拌した。次に、上記反応溶液にN-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(90mg、0.176mmol)のDMF(8mL)溶液を滴下した。得られた溶液をN_2下、室温で1時間撹拌し、飽和NH_4Cl(10mL)および水(60mL)で反応停止させた。反応混合物をEA(40mLx3)で抽出した。有機相を濃縮し、粗生成物を分取HPLC(0.1%/TFA/CH_3CN/H_2O)で精製してN-(3-(2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(15mg、収率13%)を黄色固体として得た。

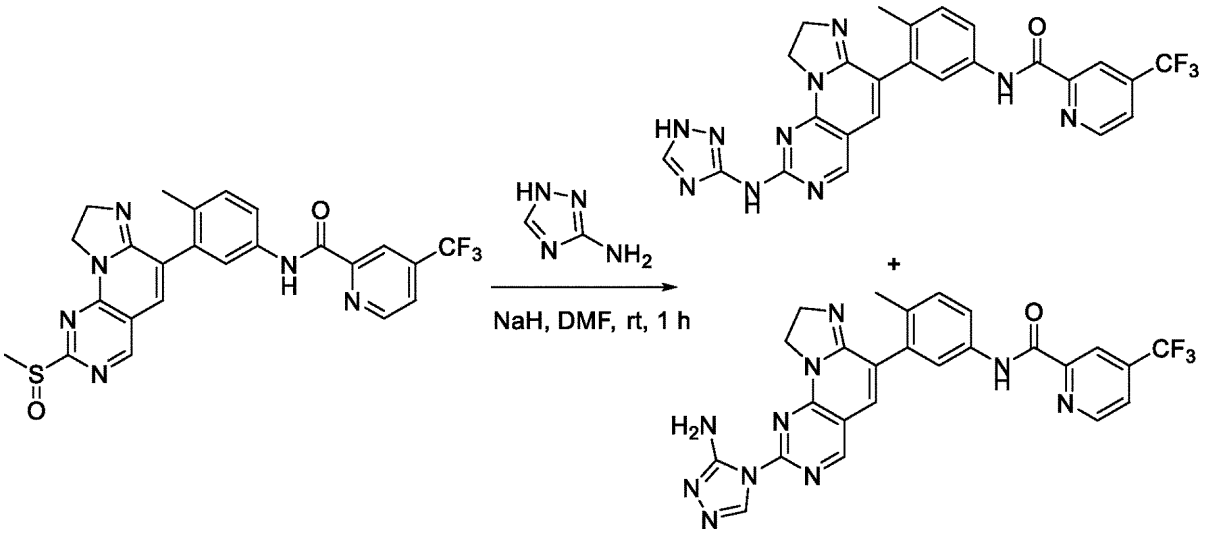
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.19 (br, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 534.1.

【１００３】
実施例２５２
N-(4-メチル-3-(2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２５２)の調製



【１００４】
工程１
N-(4-メチル-3-(2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩の合成
5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン(52mg、0.528mmol)のDMF(3mL)溶液にNaH(21mg、0.528mmol)を加えた。反応混合物をN2下、室温で1時間攪拌した。次に、上記反応溶液にN-(4-メチル-3-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(90mg、0.176mmol)のDMF(8mL)溶液を滴下した。得られた溶液をN2下、室温で1時間攪拌し、飽和NH4Cl(10mL)および水(60mL)で反応停止させた。反応混合物をEA(40mLx3)で抽出した。有機相を濃縮し、粗生成物を分取HPLC(0.1%/FA/CH3CN/H2O)で精製してN-(4-メチル-3-(2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩(7.5mg、収率7%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 9.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 548.2.

【１００５】
実施例２５３および２５４
N-(3-(2-((1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２５３)およびN-(3-(2-(3-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２５４)の調製



【１００６】

１Ｈ-１,２,４-トリアゾール-３-アミンを出発原料として使用して、調製を実施例２５２と同様に行った。２つの異性体である化合物２５３(４.４ｍｇ、収率４.８％)および化合物２５４(２.１ｍｇ、収率２.３％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ+Ｈ+）ｍ/ｚ：５３０.３。

化合物２５３

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 533.3.

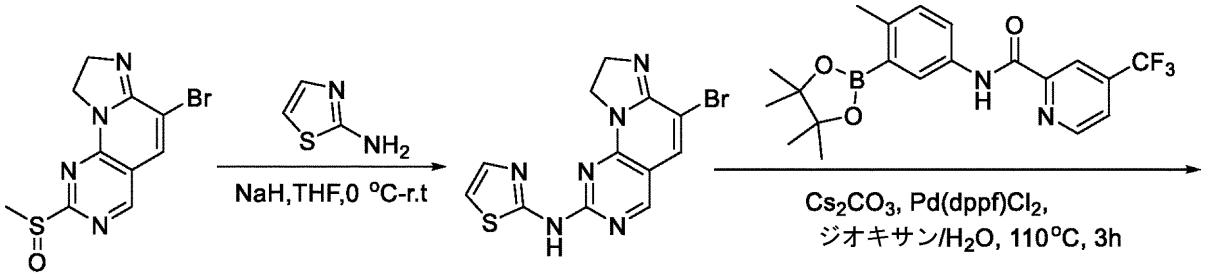
化合物２５４

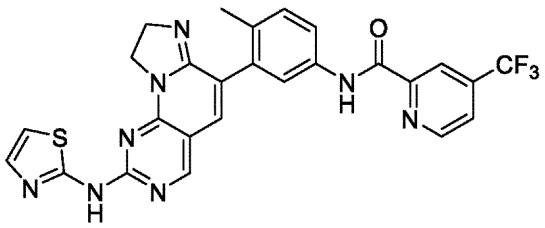
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (br, 1H), 4.75 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 533.3.

【１００７】

実施例２５５

Ｎ-(４-メチル-３-(２-(チアゾール-２-イルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-４-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２５５)の調製





【１００８】

工程１

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)チアゾール-2-アミンの合成

チアゾール-2-アミン(95.8mg、0.96mmol)のTHF(1mL)溶液にNaH(46mg、1.92mmol)を0℃で加え、混合物を0℃で1時間攪拌し、混合物に6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(200mg、0.64mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。H_2O(30mL)を加え、反応混合物をDCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(60mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)チアゾール-2-アミン(70mg、収率31%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 349.0および351.0。

【１００９】

工程２

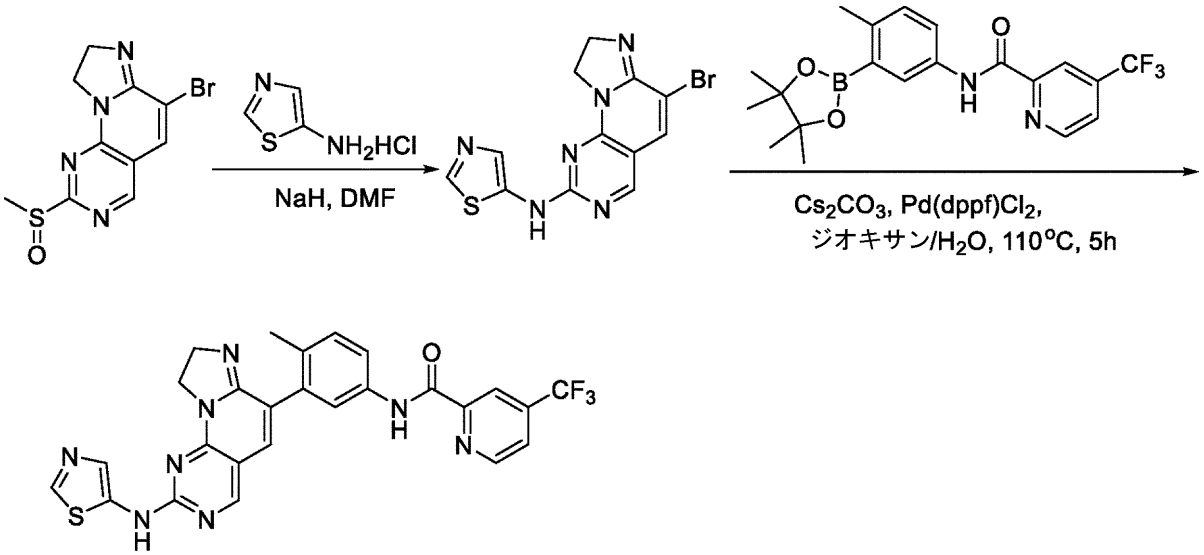
N-(4-メチル-3-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)チアゾール-2-アミン(50mg、0.14mmol)のジオキサン/H_2O(10:1)(2mL)中混合物にN-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(58.2mg、0.14mmol)、Pd(dppf)Cl_2(10mg、0.014mmol)、Cs_2CO_3(137mg、0.42mmol)を加え、混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% HCOOH)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(3.8mg、収率3.5%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.81 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H). LCMS (M+H^+) m/z: 549.2.

【１０１０】

実施例256
N-(4-メチル-3-(2-(チアゾール-5-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物256)の調製



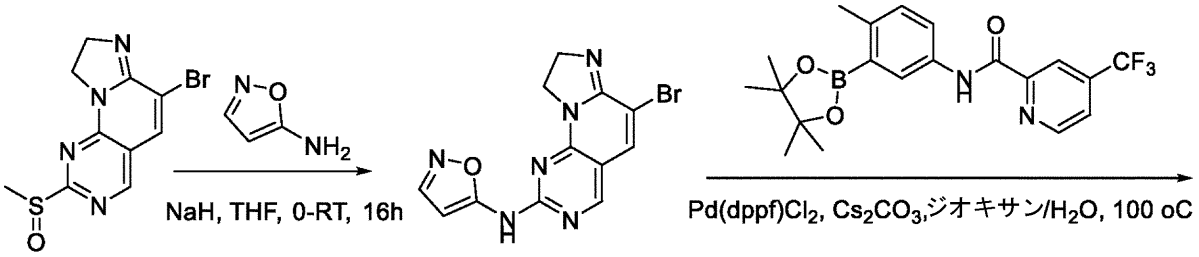
【１０１１】
工程1
N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)チアゾール-5-アミンの合成
チアゾール-5-アミン塩酸塩(130mg、0.96mmol)のDMF(2mL)溶液にNaH(77mg、1.92mmol)を0℃で加え、混合物を0℃で1時間攪拌し、混合物に6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(200mg、0.64mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。H_2O(30mL)を加え、反応混合物をDCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(60mL)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)チアゾール-5-アミン(70mg、収率31%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 349.0および351.0。
【１０１２】
工程2
N-(4-メチル-3-(2-(チアゾール-5-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成
N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)チアゾール-5-アミン(50mg、0.14mmol)のジオキサン/H_2O(10:1)(2mL)中混合物にN-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(70mg、0.17mmol)、Pd(dppf)Cl_2(10mg、0.014mmol)、Cs_2CO_3(137mg、0.42mmol)を加え、混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)および分取HPLC(0.1% HCOOH)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(チアゾール-5-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(22.4mg、収率28.5%)を黄色固体として得た。

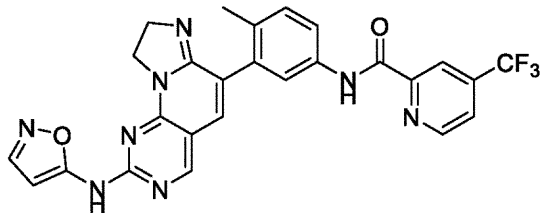
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.20-4.17 (m, 2H), 4.00 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 549.3.

【１０１３】

実施例２５７

N-(3-(2-(イソオキサゾール-5-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２５７)の調製





【１０１４】

工程１

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)イソオキサゾール-5-アミンの合成

イソオキサゾール-5-アミン(１５０mg、１.７９mmol)の乾燥ＴＨＦ中混合物にＮａＨ(７１mg、１.７９mmol)を０℃で加えた。得られた混合物をN_2下、室温で１.０時間攪拌した。次に6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(２８０mg、０.８９mmol)を加え、混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を冷水(５０mL)で反応停止させ、ＤＣＭ(５０mLx３)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ:ＭｅＯＨ =１５:１)で精製した後、ＰＥ/ＥＡ(１:１、２.０mL)でトリチュレートしてN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)イソオキサゾール-5-アミン(１１６mg、収率３８.９%)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ (M+H+) m/z: ３３３.１および３３５.１。

【１０１５】

工程２

N-(3-(2-(イソオキサゾール-5-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(１００mg、０.３mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(１

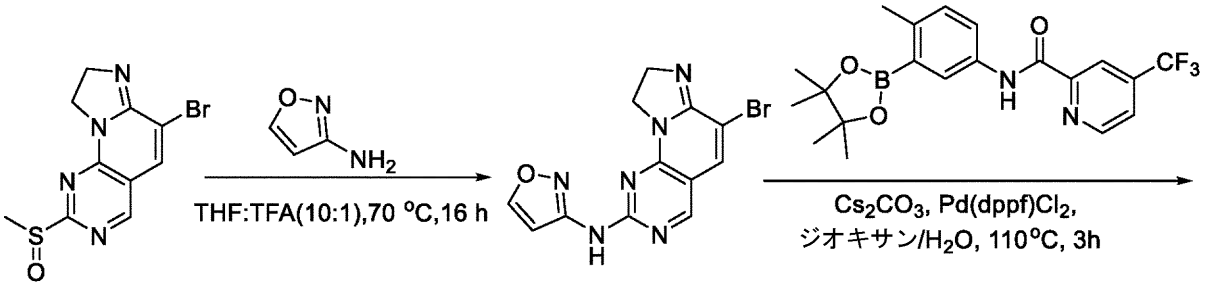
46mg、0.36mmol)、Cs_2CO_3(196mg、0.6mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(22mg、0.03mmol)のジオキサン(10.0mL)およびH_2O(1.1mL)中混合物をN_2下、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(3-(2-(イソオキサゾール-5-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(5.1mg、収率3.2%)を黄色固体として得た。

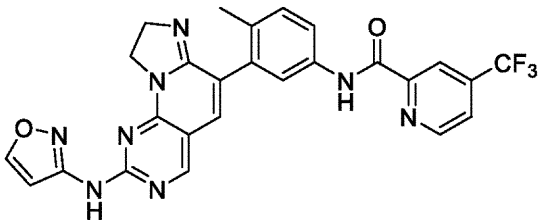
1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.23 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 533.2.

【1016】

実施例258

N-(3-(2-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物258)の調製





【1017】

工程1

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)イソオキサゾール-3-アミンの合成

イソオキサゾール-3-アミン(134mg、1.6mmol)、6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(250mg、0.80mmol)のTHF:TFA(10:1)(2mL)溶液を70℃で16時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$(30mL)で希釈し、DCM(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(60mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)イソオキサゾール-3-アミン(130mg、収率48.9%)を褐色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 333.1および335.1。

【1018】

工程2

N-(4-メチル-3-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

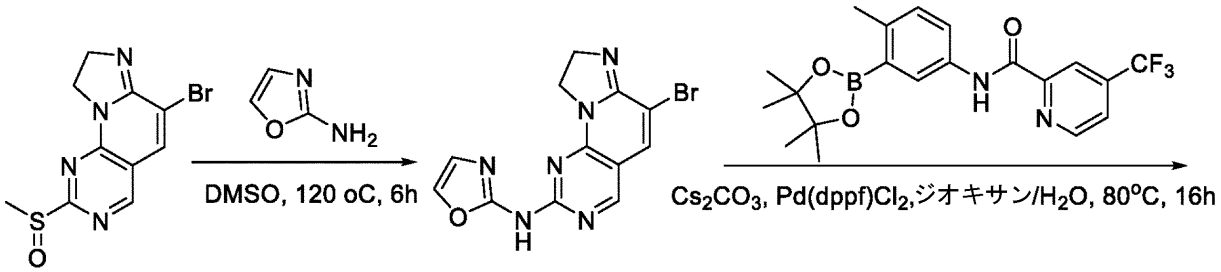
N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)イソオキサゾール-3-アミン(50mg、0.15mmol)のジオキサン/H2O(10:1)(5mL)中混合物にN-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(61mg、0.15mmol)、Pd(dppf)Cl_2(12mg、0.015mmol)、Cs_2CO_3(147mg、0.45mmol)を加えた。混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% HCOOH)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(3.6mg、収率3.2%)を黄色固体として得た。

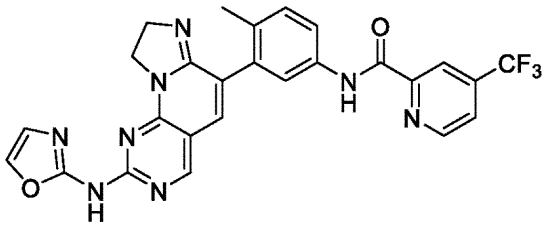
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.77 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 533.3.

【1019】

実施例259

N-(4-メチル-3-(2-(オキサゾール-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物259)の調製





【1020】

工程1

N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)オキサゾール-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(150mg、0.48mmol)およびオキサゾール-2-アミン(80mg、0.96mmol)のDMSO(5mL)中混合物を120℃で16時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(20mLx3)で抽出し、Na2SO4で乾燥させ、濾過した。一緒にした有機層を減圧

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製してN-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)オキサゾール-2-アミン(40mg、収率25%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 333.0および335.0。

【1021】

工程2

N-(4-メチル-3-(2-(オキサゾール-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

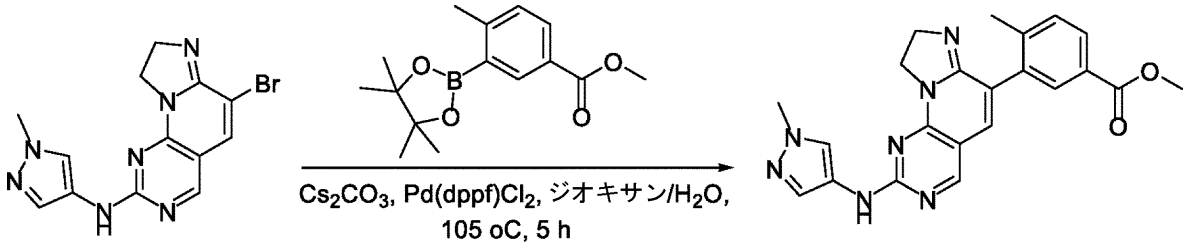
N-(6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)オキサゾール-2-アミン(40mg、0.12mmol)、N-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(48mg、0.28mmol)、Cs_2CO_3(118mg、0.36mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(8mg、0.01mmol)のジオキサン(5mL)および水(0.5mL)中混合物をN_2で3回脱気、充填し、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(オキサゾール-2-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(3.7mg、収率5.8%)を黄色固体として得た。

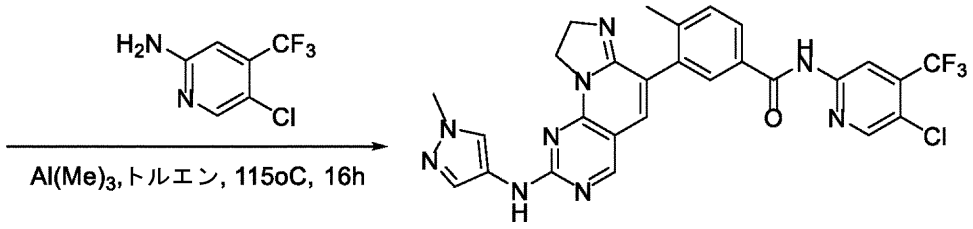
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10.79 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H^+) m/z: 533.2.

【1022】

実施例260

N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(化合物260)の調製





【1023】

工程1

メチル 4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾエートの合成

6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(400mg、1.16mmol)、メチル 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)ベンゾエート(319mg、1.16mmol)のジオキサン/H_2O(20mL/2mL)中混合物に$Pd(dppf)Cl_2$(85mg、0.116mmol)、Cs_2CO_3(1.13g、3.47mmol)を加えた。混合物をN_2下、105℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15/1)で精製してメチル 4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾエート(350mg、収率73.1%)を白色固体として得た。LCMS $(M+H)^+$ m/z: 416.1。

【1024】

工程2

N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド ギ酸塩の合成

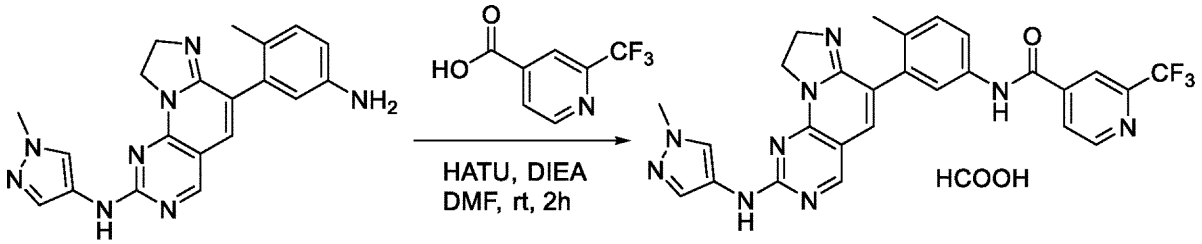
メチル 4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾエート(90mg、0.217mmol)、5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(80mg、0.325mmol)の乾燥トルエン(10mL)中混合物に$Al(Me)_3$(0.33mL、2M、0.65mmol)をN_2下、室温で加えた。混合物を115℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製してN-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド ギ酸塩(25.0mg、収率18.4%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 9.80-9.68 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 3.97 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 580.3.

【1025】

実施例261

N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド(化合物261)の調製



【1026】

6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例196に記載のように行った。

【1027】

工程1

N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド ギ酸塩の合成

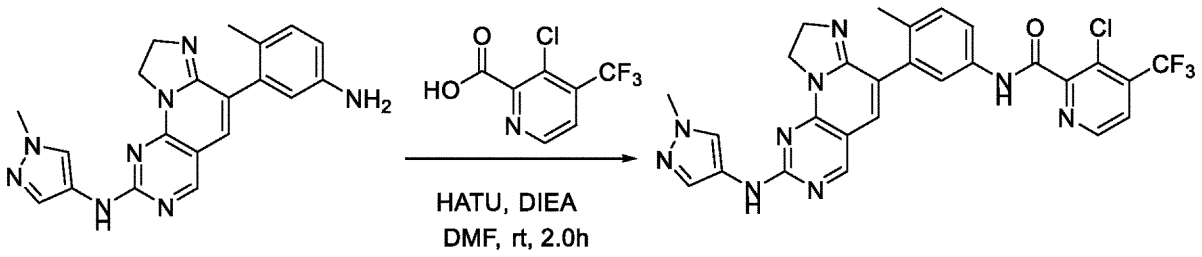
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.16mmol)、2-(トリフルオロメチル)イソニコチン酸(37mg、0.19mmol)、DIEA(62mg、0.48mmol)のDMF(1mL)中混合物にHATU(92mg、0.24mmol)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌し、水(50mL)で希釈し、濾過した。得られた固体を乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% HCOOH)でさらに精製してN-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド ギ酸塩(50mg、収率56.9%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.67 (s, 1H), 9.83 (br, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.97 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 546.6.

【1028】

実施例262

3-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物262)の調製



【1029】

工程1

3-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

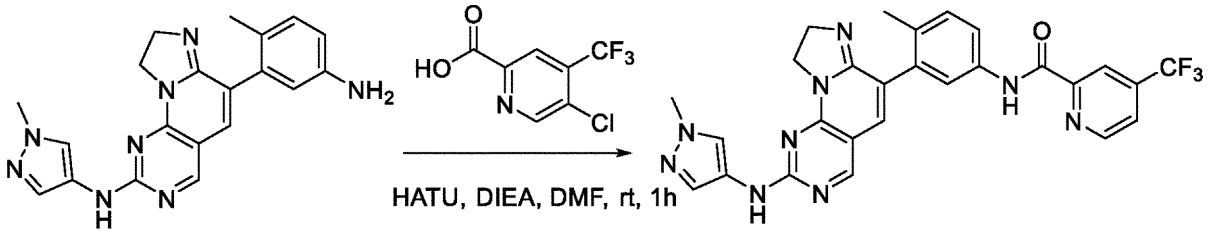
ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.16mmol)、3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(36mg、0.16mmol)、HATU(92mg、0.24mmol)、およびDIEA(62mg、0.48mmol)の乾燥DMF(3mL)中混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をH_2O(20mL)で希釈し、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これをMeOH(1mL)でトリチュレートして3-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(27.4mg、収率29.3%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 8.78-9.69 (m, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.21-4.20 (m, 2H), 3.97 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 580.6.

【１０３０】

実施例２６３

5-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２６３)の調製



【１０３１】

工程１

5-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

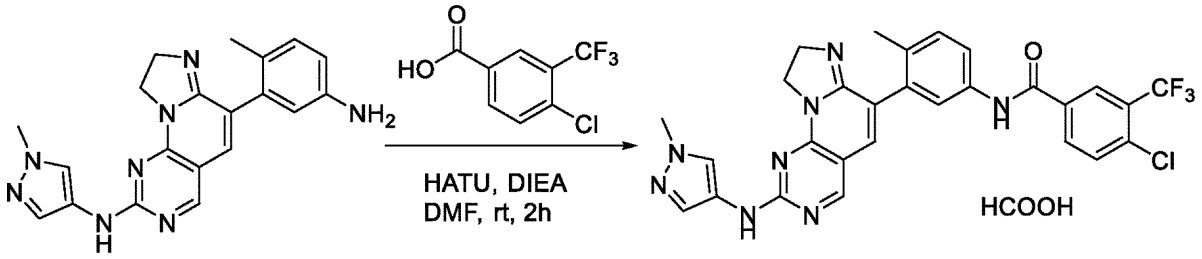
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(６０ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液に5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(３６ｇ、０.１６ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(９２ｍｇ、０.２４ｍｍｏｌ)、ＤＩＰＥＡ(６２ｍｇ、０.４８ｍｍｏｌ)を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物に水(１０ｍＬ)を加え、得られた固体を濾過し、カラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ:ＭｅＯＨ = １５:１)で精製して5-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(３４.５ｍｇ、収率３６.９％)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.79 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 580.2.

【１０３２】

実施例２６４

4-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物２６４)の調製



【１０３３】

工程１

4-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド ギ酸塩の合成

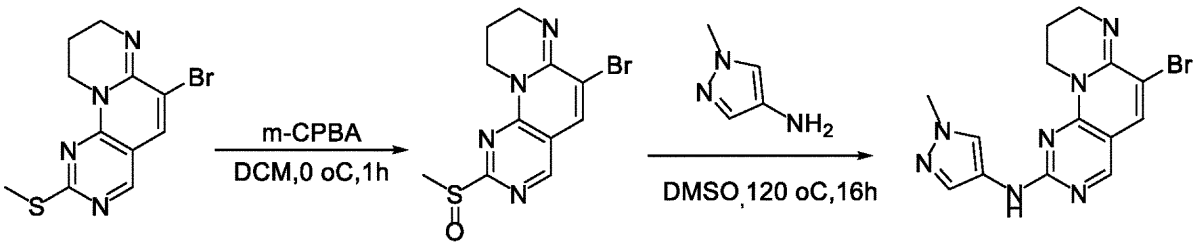
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.16mmol)、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(43mg、0.19mmol)、DIEA(62mg、0.48mmol)のDMF(1mL)中混合物にHATU(92mg、0.24mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈した。得られた固体を濾過し、乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)および分取HPLC(0.1% HCOOH)で精製して4-クロロ-N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド ギ酸塩(45mg、収率48.2%)を黄色固体として得た。

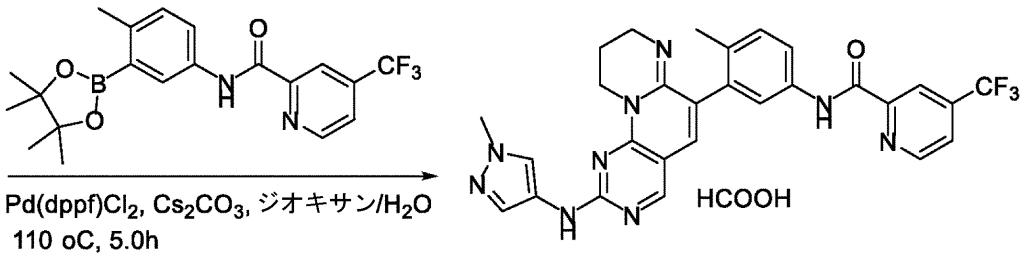
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 9.80 (br, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.97 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 579.2.

【１０３４】

実施例265

N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩(化合物265)の調製





【１０３５】

工程１

6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(300mg、0.96mmol)のDCM(10mL)中混合物にm-CPBA(390mg、1.93mmol)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)で精製して6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(300mg、粗生成物)を褐色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 327.0および329.0

【１０３６】

工程２

6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン(300mg、0.92mmol)のDMSO(10mL)溶液に1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩(122mg、0.92mmol)を加えた。反応混合物を120℃で16時間攪拌した。混合物を分取HPLC(0.1%アンモニア)で精製して6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(90mg、収率27%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 359.9および361.9

【１０３７】

工程３

N-(4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩の合成

6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-アミン(70mg、1.17mmol)、N-(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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(95mg、0.23mmol)、Cs_2CO_3(190mg、0.58mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(87.8mg、0.12mmol)のジオキサン/H_2O(10:1)(2mL)中混合物をN_2下、110℃で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカカラム(DCM:MeOH = 10:1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% FA)でさらに精製してN-(4-メチル-3-(2-((1-

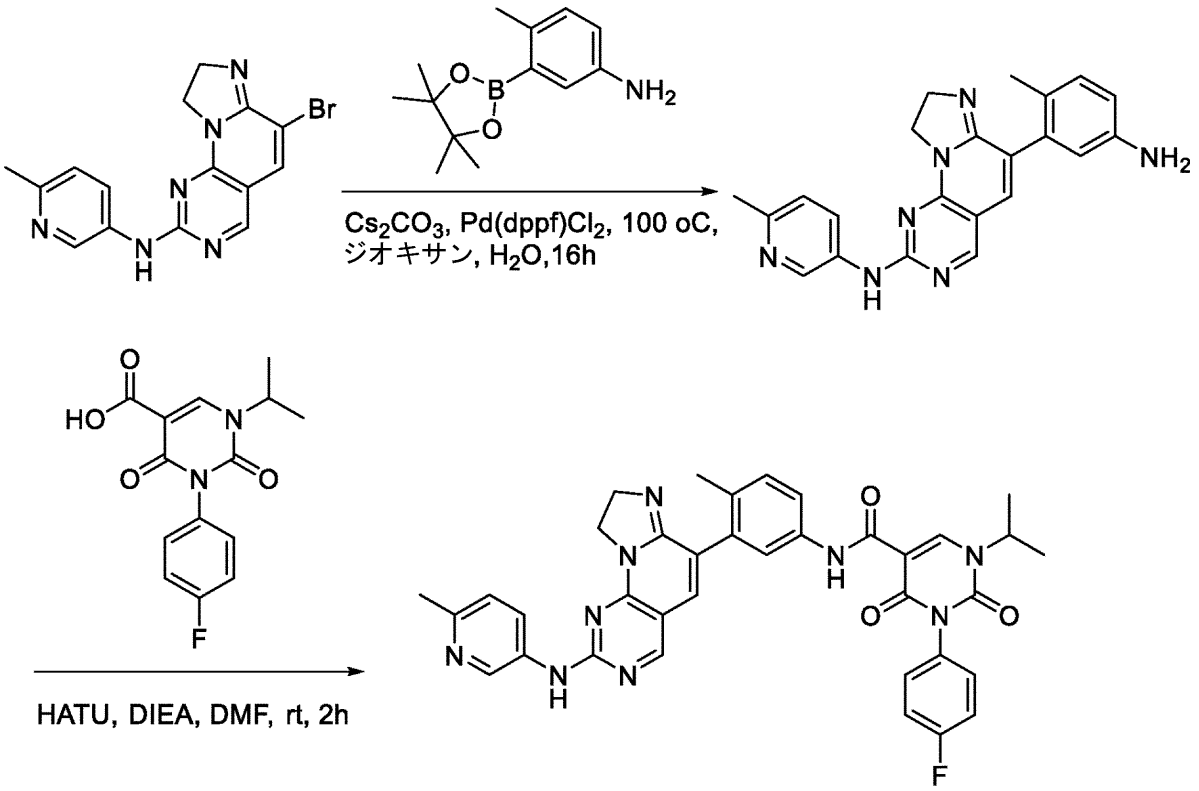
メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩(39.7mg、収率36.5%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.99-1.97 (m, 2H). LCMS (M+H+) m/z: 560.3.

【1038】

実施例266

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(化合物266)の調製



【1039】

6-ブロモ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例208に記載のように行った。

【1040】

工程1

6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.112mmol)、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(55mg、0.134mmol)、Cs_2CO_3(110mg、0.337mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(8mg、0.01mmol)のジオキサン(5mL)および水(0.5mL)中混合物をN_2で3回脱気、充填し、100℃で16時間攪拌した。反応混合

物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、収率70%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 384.3。

【1041】

工程2

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド ギ酸の合成

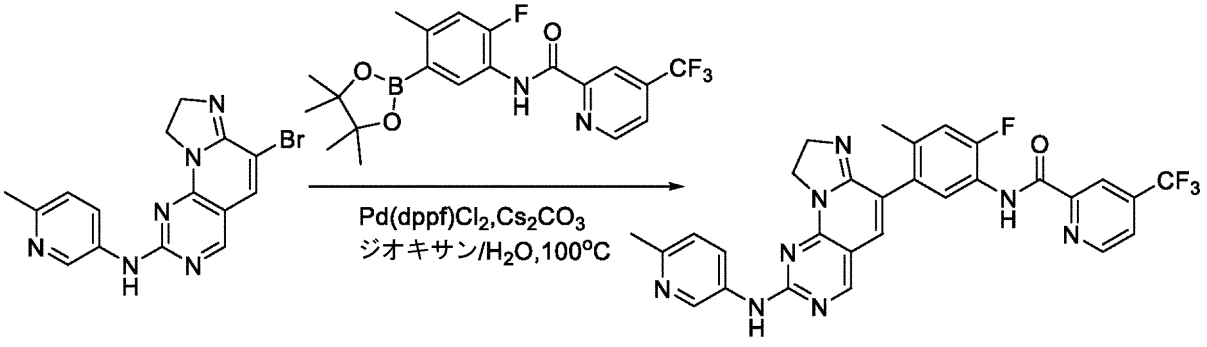
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、0.052mmol)、3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸(17mg、0.057mmol)、およびHATU(40mg、0.104mmol)のDMF(3.0mL)溶液にDIEA(14mg、0.104mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で反応停止させ、DCM(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% FA)で精製して3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド ギ酸(9.3mg、収率25.3%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.82 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.12 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 658.3.

【1042】

実施例267

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物267)の調製



【1043】

工程1

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

6-ブロモ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(110mg、0.31mmol)のジオキサン/H_2O(10mL/1mL)溶

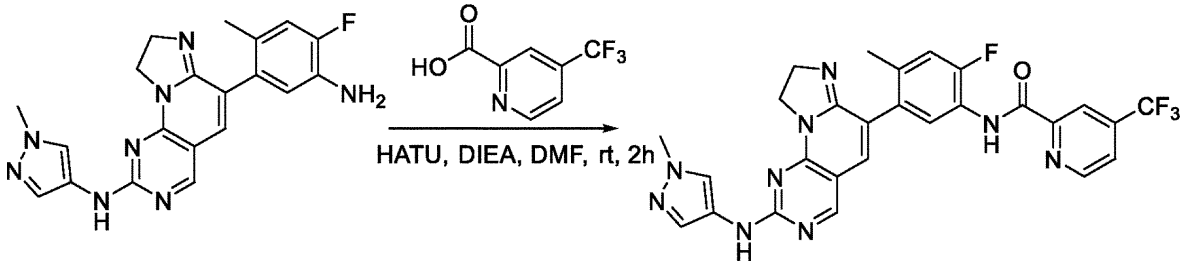
液にN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(156mg、0.37mmol)、Pd(dppf)Cl_2(23mg、0.031mmol)、Cs_2CO_3(301mg、0.92mmol)を加えた。混合物をN_2下、120℃で2時間撹拌し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EA:MeOH = 10:1)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(30mg、収率20.5%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 10.02 (br s, 1H), 9.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 575.2.

【1044】

実施例268

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物268)の調製



【1045】

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例201に記載のように行った。

【1046】

工程1

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

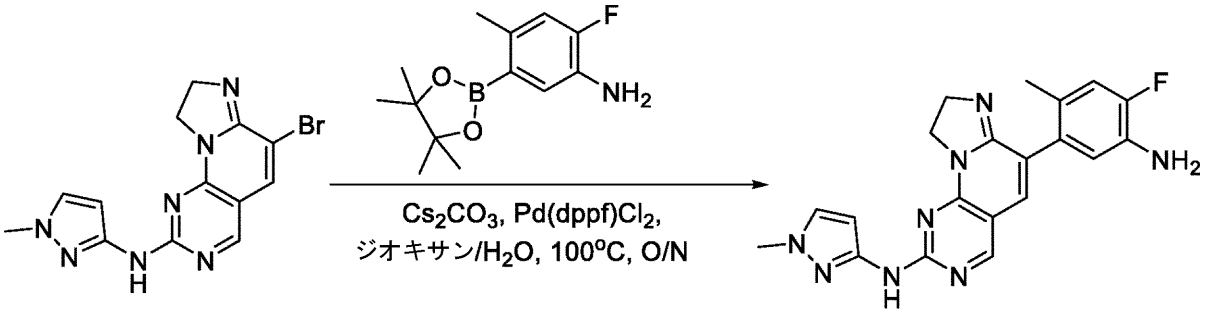
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(150mg、0.38mmol)、4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(74mg、0.38mmol)、HATU(219mg、0.58mmol)、およびDIEA(149mg、1.15mmol)のDMF(5mL)中混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(10.3mg、収率4.8%)を黄色固体として得た。

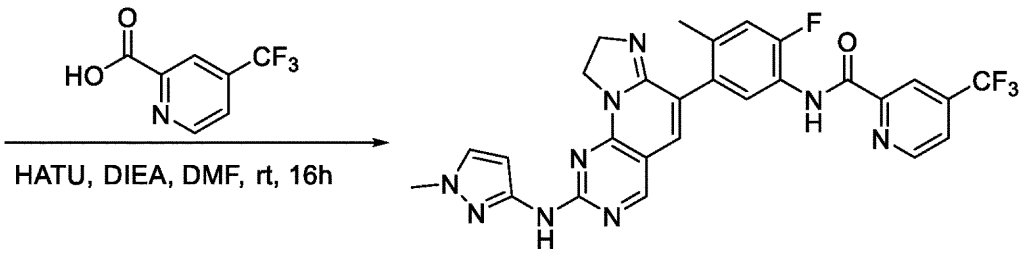
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 9.80 (br, 1H), 9.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33-8.30 (s, 4H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.27 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ -126.94 (s, 1F), -63.47 (s, 3F). LCMS ($M+H^+$) m/z: 564.1.

【１０４７】

実施例２６９

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物２６９)の調製





【１０４８】

6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例２３４に記載のように行った。

【１０４９】

工程１

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(１８０mg、0.52mmol)、2-フルオロ-4-メチル-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)アニリン(１４４mg、0.57mmol)、Cs_2CO_3(５０８mg、1.56mmol)、および[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)(３８mg、0.052mmol)のジオキサン(5.0mL)およびH_2O(0.5mL)中混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)で精製して6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(１００mg、収率４９%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: ３９１.０。

【１０５０】

工程２

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩の合成

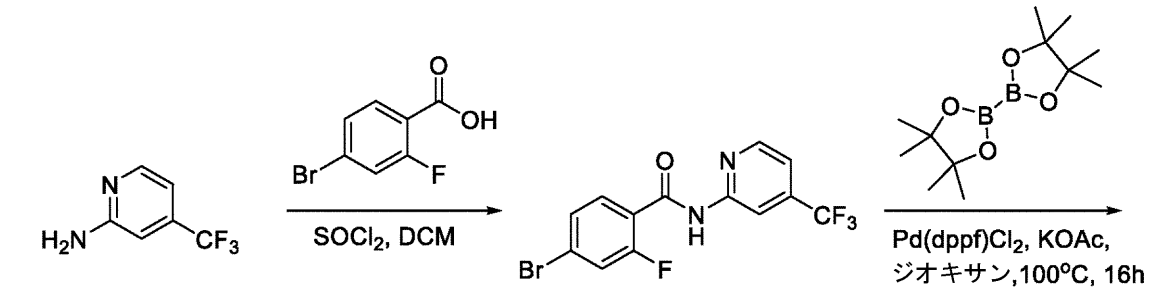
4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(40.4mg、0.211mmol)、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(75mg、0.192mmol)、およびHATU(110mg、0.288mmol)のDMF(7.0mL)溶液にDIEA(74mg、0.576mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(40mL)中にゆっくりと加え、室温で30分間攪拌し、濾過した。収集したケークをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1、+0.1% NH_3-MeOH)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% TA)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド ギ酸塩(30.2mg、収率26%)を黄色固体として得た。

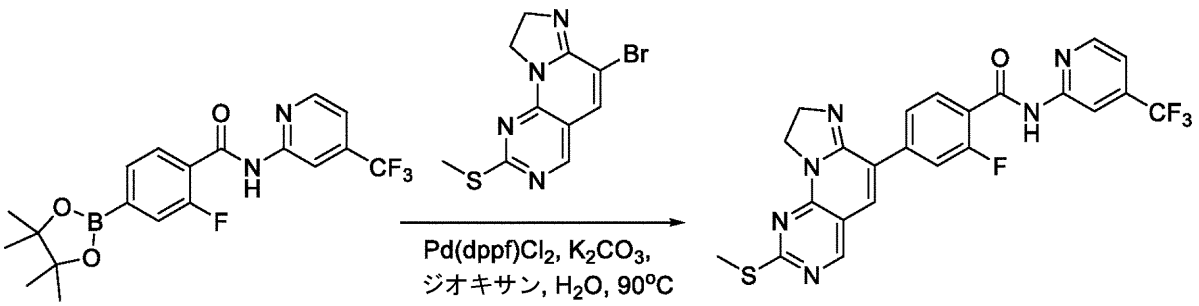
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.76 (br, 1H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 564.2.

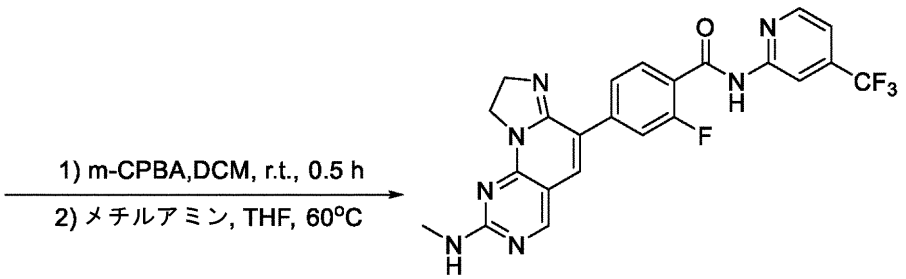
【１０５１】

実施例270

2-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(化合物270)の調製







【１０５２】

工程１

4-ブロモ-2-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(1.1g、5mmol)のDCM(15mL)溶液に$SOCl_2$(2.38g、20mmol)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。得られた混合物を濃縮して粗固体を得た。粗固体をDCM(20mL)に溶解させた後、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(810mg、5mmol)およびTEA(1.01g、10mmol)を0℃で加え、反応混合物を25℃で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(20mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して白色固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 4:1)で精製して化合物1(620mg、収率34%)を得た。LCMS (M+H^+) m/z: 362.8

【１０５３】

工程２

2-フルオロ-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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

4-ブロモ-2-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(620mg、1.71mmol)のジオキサン(10mL)溶液に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)(434mg、1.71mmol)、KOAc(335mg、3.42mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(124mg、0.17mmol)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を100℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na

$_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 2:1)で精製して2-フルオロ-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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(330mg、収率47%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 411.2

【1054】

工程3

2-フルオロ-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

2-フルオロ-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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(200mg、0.48mmol)のジオキサン(4mL)およびH2O(1mL)溶液に6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(142mg、0.48mmol)、K_2CO_3(132mg、0.96mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(37mg、0.05mmol)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を90℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 1:2)で精製して2-フルオロ-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(90mg、収率38%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 501.2

【1055】

工程4

2-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

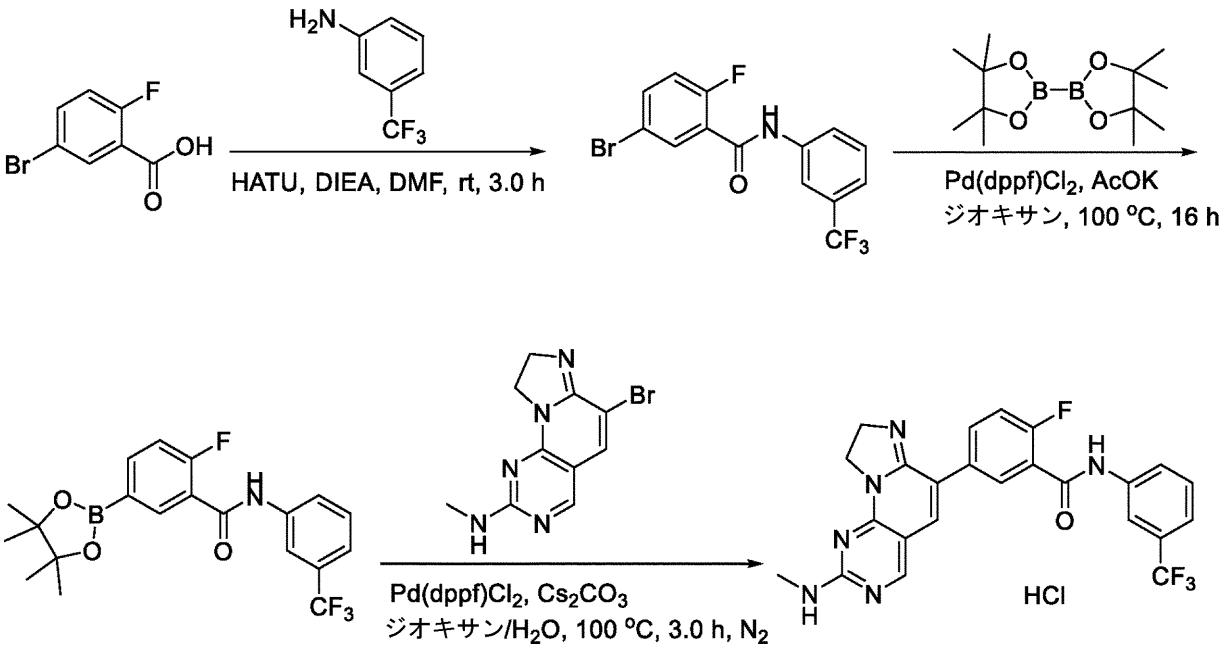
2-フルオロ-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(90mg、0.18mmol)のDCM(5mL)溶液にm-CPBA(62mg、0.36mmol)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して黄色固体を得た。粗固体のTHF(3mL)溶液にメチルアミンTHF溶液(1mL、2mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して2-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(14.4mg、収率17%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.27 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.12-3.94 (m, 4H), 2.86 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 484.0.

【1056】

実施例271

2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(化合物271)の調製



【１０５７】

工程１

5-ブロモ-2-フルオロ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの合成

5-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(0.70g、3.2mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.82g、4.8mmol)のDMF(15.0mL)中混合物を室温で0.5時間攪拌した後、3-(トリフルオロメチル)アニリン(0.618g、3.8mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.24g、9.6mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2.0時間攪拌した後、H_2O(50mL)を加え、反応混合物をEA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して5-ブロモ-2-フルオロ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(980mg、収率85%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 361.9および363.9。

【１０５８】

工程２

2-フルオロ-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)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの合成

5-ブロモ-2-フルオロ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(1.0g、2.70mmol)、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)(2.1g、8.10mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(0.2g、0.27mmol)、KOAc(0.8g、8.10mmol)のジオキサン(40.0mL)中混合物をフラスコに入れ、Arで3回脱気および充填した後、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。H_2O(50mL)を加え、混合物をEA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して2-フルオロ-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)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(550mg、収率50%)を褐色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 410.0。

【１０５９】

工程３

2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの合成

2-フルオロ-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)-N-(3-(ト

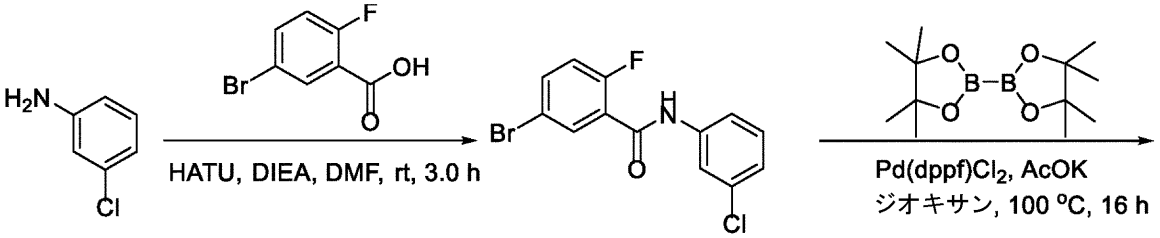
リフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(0.6g、0.54mmol)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(0.1g、0.36mmol)のジオキサン(6.6mL)およびH_2O(0.66mL)中混合物に$Pd(dppf)Cl_2$(0.03g、0.04mmol)およびCs_2CO_3(0.35g、1.1mmol)を加えた。得られた混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。H_2O(50mL)を加え、混合物をEA(50mLx3)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(30mg、収率17%)を黄色固体として得た。

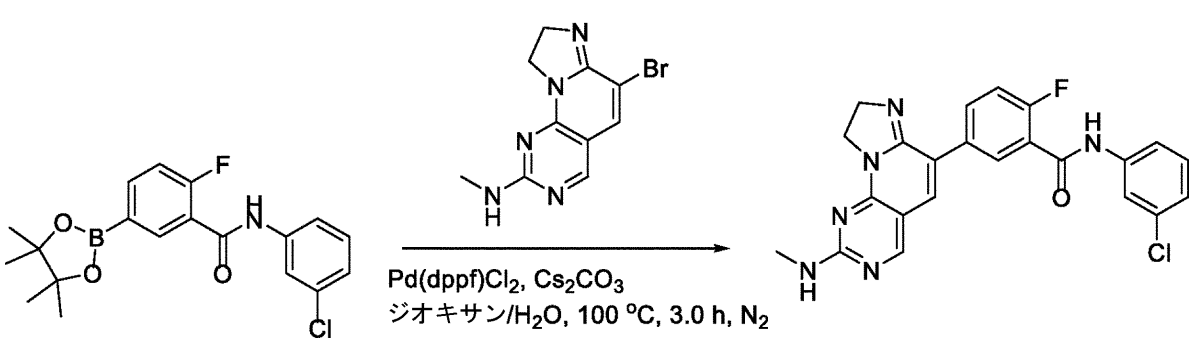
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.37 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.08 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 4.4 Hz, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 483.3.

【1060】

実施例272

N-(3-クロロフェニル)-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(化合物272)の調製





【1061】

工程1

5-ブロモ-2-フルオロ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの合成

5-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(0.70g、3.2mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.82g、4.8mmol)のDMF(15.0mL)中混合物を室温で0.5時間攪拌した後、3-クロロアニリン(0.49g、3.8mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.24g、9.6mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。H_2O(50mL)を加え、EA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して5-ブロモ-2-フ

ルオロ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(600mg、収率57%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 329.9。

【1062】

工程2

N-(3-クロロフェニル)-2-フルオロ-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)ベンズアミドの合成

5-ブロモ-N-(3-クロロフェニル)-2-フルオロベンズアミド(0.60g、1.8mmol)、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)(1.40g、5.5mmol)、Pd(dppf)Cl_2(0.13g、0.18mmol)、KOAc(0.54g、5.5mmol)のジオキサン(18.0mL)中混合物をフラスコに入れ、Arで3回脱気および充填した。反応混合物を100℃で16時間撹拌した後、濃縮した。H_2O(50mL)を加え、混合物をEA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製してN-(3-クロロフェニル)-2-フルオロ-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)ベンズアミド(320mg、収率56%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 376.1。

【1063】

工程3

N-(3-クロロフェニル)-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミドの合成

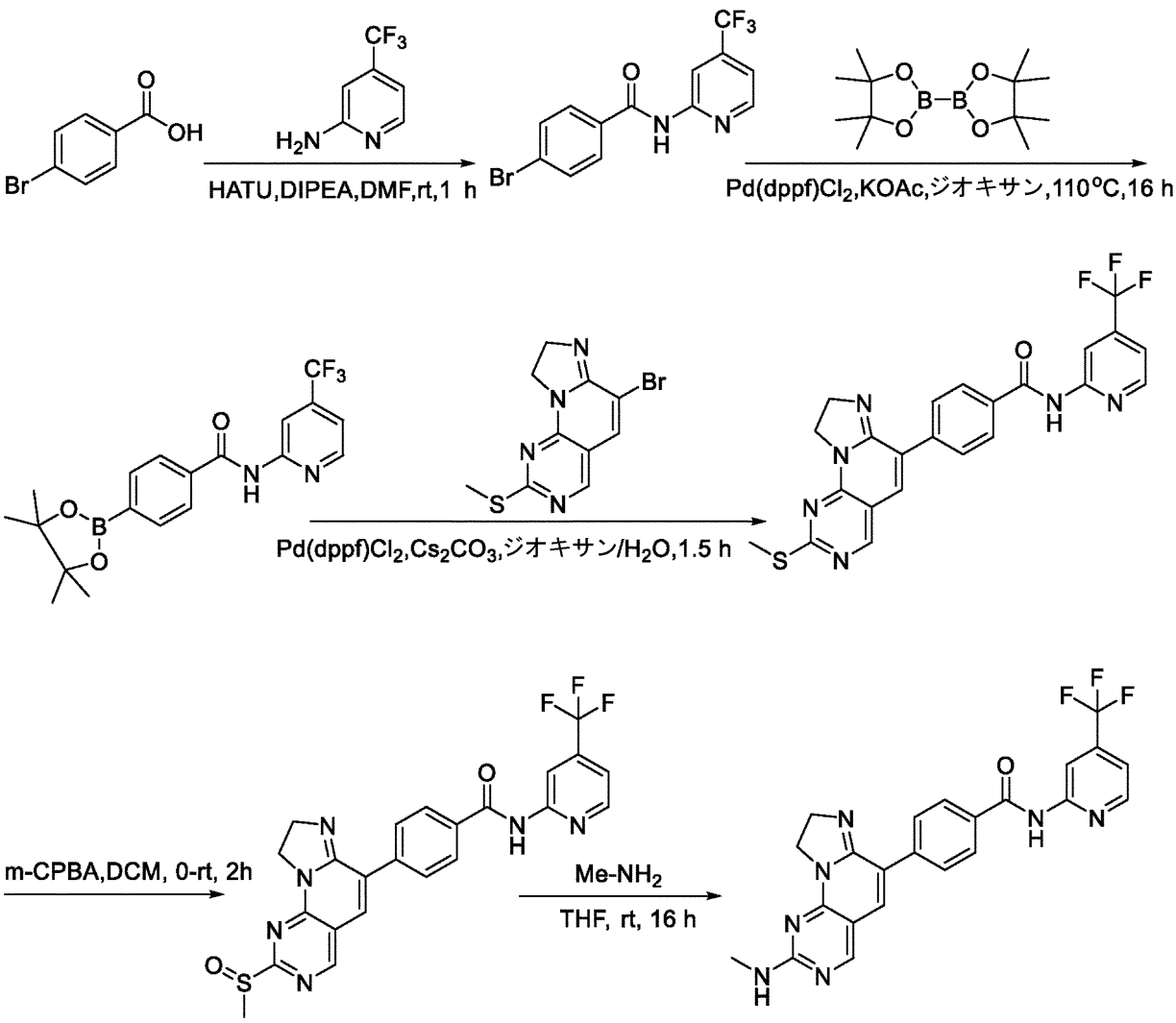
N-(3-クロロフェニル)-2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド(0.15g、0.39mmol)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(0.10g、0.35mmol)のジオキサン(10.0mL)およびH_2O(1.0mL)中混合物に$Pd(dppf)Cl_2$(0.03g、0.04mmol)およびCs_2CO_3(0.35g、1.1mmol)を加えた。混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。H_2O(50mL)を加え、混合物をEA(50mLx3)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をトリチュレーションにより精製してN-(3-クロロフェニル)-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(66mg、収率42%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.64 (s, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63-7.62 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.04-3.96 (s, 4H), 2.84 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 449.3.

【1064】

実施例273

4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(化合物273)の調製



【１０６５】

工程１

4-ブロモ-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

4-ブロモ安息香酸(1.0g、4.97mmol)、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(886mg、5.47mmol)、DIEA(1.9g、14.9mmol)、およびHATU(2.83g、7.45mmol)のDMF(15.0mL)中混合物を室温で1.0時間撹拌した。反応混合物を水(150mL)で希釈し、EA(100mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して4-ブロモ-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(1.05g、収率62%)を淡黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 345.0および347.0。

【１０６６】

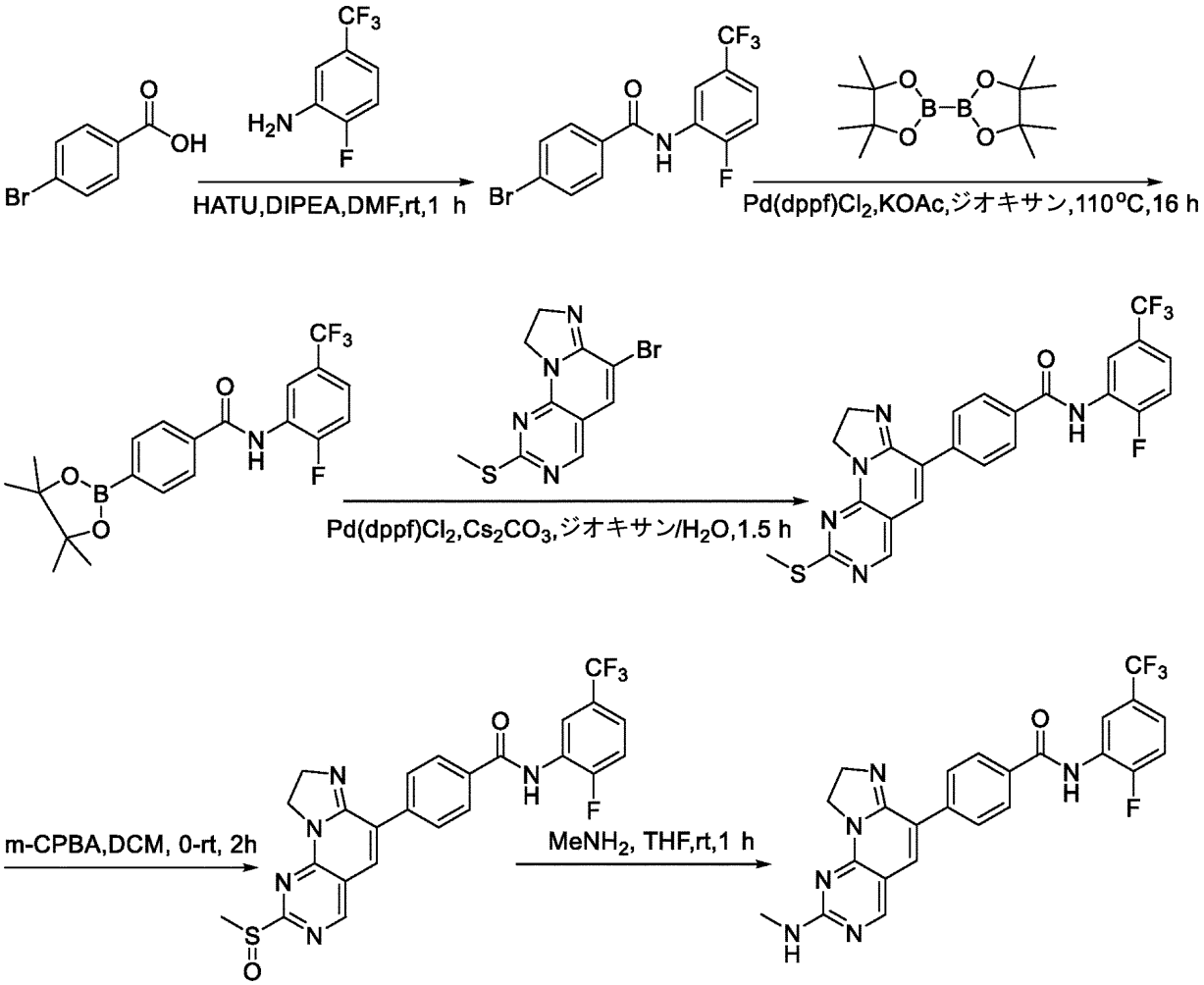
工程２

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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

4-ブロモ-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(948mg、2.75mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.39g、5.49mmol)、KOAc(808mg、8.25mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(201mg、0.275mmol)のジオキサン(25.0mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(900mg、収率83%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 393.2。

【１０６７】
工程3
4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成
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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(728mg、1.86mmol)、6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(500mg、1.69mmol)、Cs_2CO_3(1.65g、5.07mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(123mg、0.17mmol)のジオキサン(20.0mL)および水(5.0mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、85℃で1.5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/2、+0.1% TEA)で精製して4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(793mg、収率88%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 482.9。
【１０６８】
工程4
4-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成
4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(150mg、0.3mmol)の乾燥DCM(15mL)溶液にm-CPBA(135mg、0.77mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で30分間撹拌した。反応混合物を室温で減圧濃縮して粗生成物4-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(150mg、粗生成物)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H$^+$) m/z: 499.0。
【１０６９】
工程5
4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成
粗生成物4-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(150mg、0.30mmol)のTHF(15mL)溶液に$MeNH_2$(2M THF溶液、0.6mL、1.2mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌し、濃縮した。水(80mL)を加え、混合物をEA(50mLx3)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製して4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(46mg、収率32%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 8.09-8.04 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 4.02-4.04 (m, 4H), 2.85 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 466.3.

【１０７０】
実施例274
N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(化合物274)の調製



【１０７１】

工程１

4-ブロモ-N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの合成

4-ブロモ安息香酸(2.0g、9.95mmol)、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(1.96g、10.9mmol)、DIEA(3.8g、29.8mmol)、およびHATU(5.67g、14.9mmol)のDMF(25.0mL)中混合物を室温で1.0時間撹拌した。反応混合物を水(150mL)で希釈し、EA(100mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して4-ブロモ-N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(2.79g、収率77%)を淡黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 361.8

【１０７２】

工程２

N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-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)ベンズアミドの合成

4-ブロモ-N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(2.68g、7.4mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.7g、14.8mmol)、KOAc(2.17g、22.2mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(540mg、0.74mmol)のジオキサン(35.0mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製してN-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-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)ベンズアミド(2.5g、収率83%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 410.2。

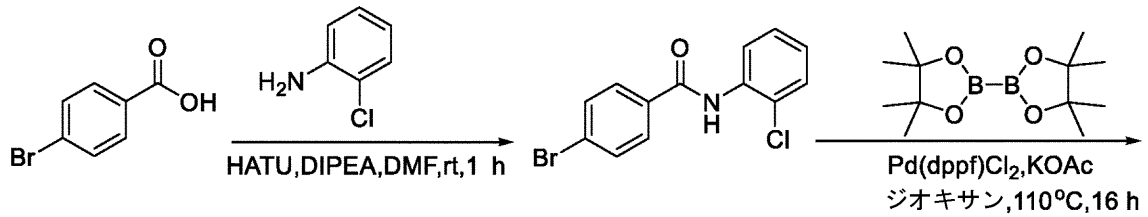
【１０７３】

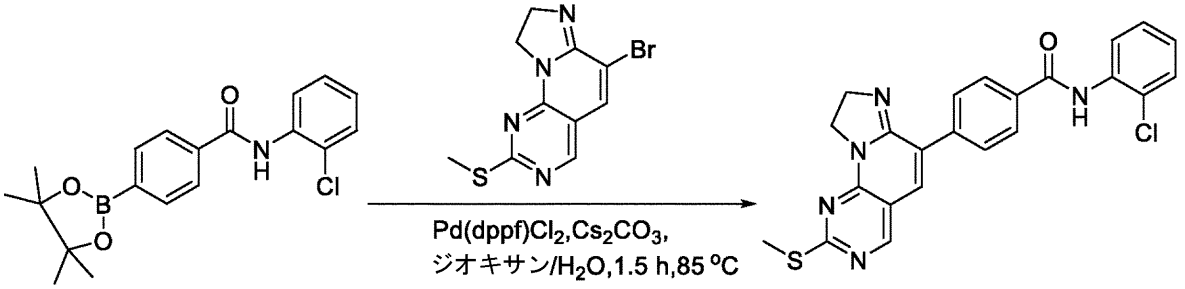
工程3
N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミドの合成
N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド(1.2g、1.86mmol)、6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(500mg、1.69mmol)、Cs_2CO_3(1.65g、5.07mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(123mg、0.17mmol)のジオキサン(20.0mL)および水(5.0mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、85℃で1.5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/2、+0.1% TEA)で精製してN-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(730mg、収率52%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 500.0。

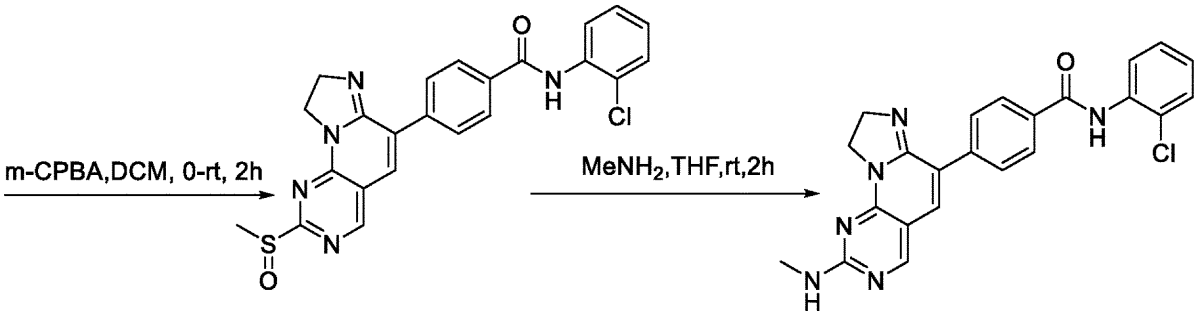
【1074】
工程4
N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミドの合成
N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(150mg、0.3mmol)の乾燥DCM(15mL)溶液にm-CPBA(156mg、0.9mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で30分間撹拌した。反応混合物を室温で濃縮して粗生成物N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(150mg、粗生成物)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS ($M+H^+$) m/z: 516.0。

【1075】
工程5
N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミドの合成
粗生成物N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(150mg、0.28mmol)のTHF(15mL)溶液に$MeNH_2$(2M THF溶液、0.56mL、1.13mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌し、濃縮した。水(80mL)を加え、混合物をEA(50mLx3)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製してN-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(53.5mg、収率38%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.36 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 3H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 4.07-3.98 (m, 4H), 2.86 (s, 3H).
LCMS ($M+H^+$) m/z: 483.3.

【1076】
実施例275
N-(2-クロロフェニル)-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(化合物275)の調製







【１０７７】

工程1

4-ブロモ-N-(2-クロロフェニル)ベンズアミドの合成

4-ブロモ安息香酸(2.0g、9.95mmol)、2-クロロアニリン(1.39g、10.9mmol)、DIEA(4.2g、32.8mmol)、およびHATU(6.2g、16.4mmol)のDMF(25.0mL)中混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を水(150.0mL)で希釈し、EA(100mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 5/1)で精製して4-ブロモ-N-(2-クロロフェニル)ベンズアミド(2.6g、収率86%)を淡黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 310.0および312.0。

【１０７８】

工程2

N-(2-クロロフェニル)-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)ベンズアミドの合成

4-ブロモ-N-(2-クロロフェニル)ベンズアミド(2.5g、8.06mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(4.09g、16.12mmol)、KOAc(2.36g、24.18mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(589mg、0.806mmol)のジオキサン(35.0mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、110℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製してN-(2-クロロフェニル)-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)ベンズアミド(2.3g、収率82%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 358.3。

【１０７９】

工程3

N-(2-クロロフェニル)-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミドの合成

N-(2-クロロフェニル)-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)ベンズアミド(663mg、1.86mmol)、6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(500mg、1.69mmol)、Cs_2CO_3(1.65g、5.07mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(123mg、0.17mmol)のジオキサン(20.0mL)および水(5.0mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、85℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/2、+0.1% TEA)で精製してN-(2-クロロフェニル)-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(612mg、収率73%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 447.9。

【１０８０】

工程4

N-(2-クロロフェニル)-4-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミドの合成

N-(2-クロロフェニル)-4-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(316mg、0.7mmol)の乾燥DCM(15mL)溶液にm-CPBA(367mg、2.12mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温で濃縮して粗生成物N-(2-クロロフェニル)-4-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(680mg、粗生成物)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS ($M+H^+$) m/z: 464.0。

【１０８１】

工程5

N-(2-クロロフェニル)-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミドの合成

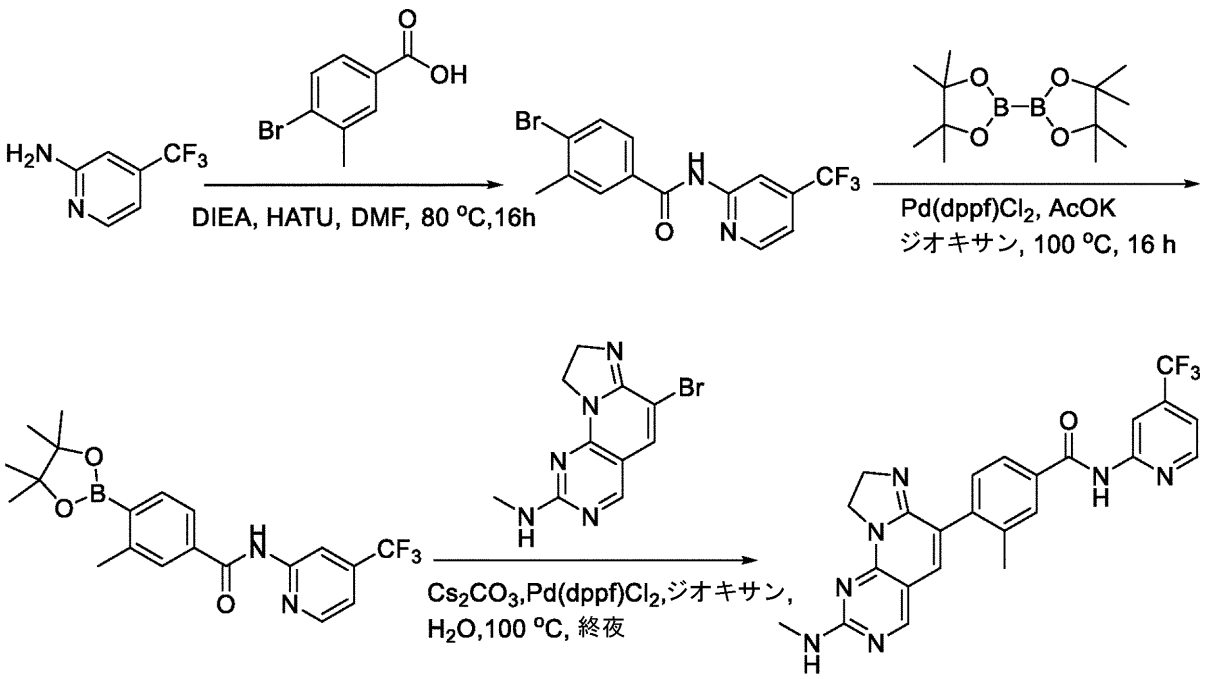
粗生成物N-(2-クロロフェニル)-4-(2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(680mg、1.46mmol)のTHF(15mL)溶液に$MeNH_2$(2M THF溶液、1.4mL、2.85mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮した。水(80mL)を加え、混合物をEA(50mLx3)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製してN-(2-クロロフェニル)-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド(37.9mg、収率3.1%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.05 (s, 1 H), 8.33-8.26 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.0 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H) 7.30 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 4H), 2.85 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 431.3.

【１０８２】

実施例276

3-メチル-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(化合物276)の調製



【１０８３】

工程1

4-ブロモ-3-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(500mg、3.09mmol)、4-ブロモ-3-メチル安息香酸(660mg、3.09mmol)、HATU(1.76g、4.63mmol)、およびDIEA(1.19g、9.26mmol)のDMF(10.0mL)中混合物を80℃で16時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水(50.0mL)で希釈し、EA(80mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して4-ブロモ-3-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(670mg、収率60%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 359.0および361.0。

【１０８４】

工程2

(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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

4-ブロモ-3-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(670mg、1.87mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(529mg、2.24mmol)、KOAc(548mg、5.6mmol)のジオキサン(10mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(300mg、0.4mmol)を加えた。混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して(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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(500mg、収率66%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 407.1。

【１０８５】

工程3

3-メチル-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド ギ酸の合成

6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(150mg、0.54mmol)、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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(240mg、0.59mmol)、Cs_2CO_3(524mg、1.6mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(40mg、0.06

mmol)のジオキサン(10mL)および水(1mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% FA)で精製して3-メチル-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド ギ酸(7.0mg、収率3%)を黄色固体として得た。

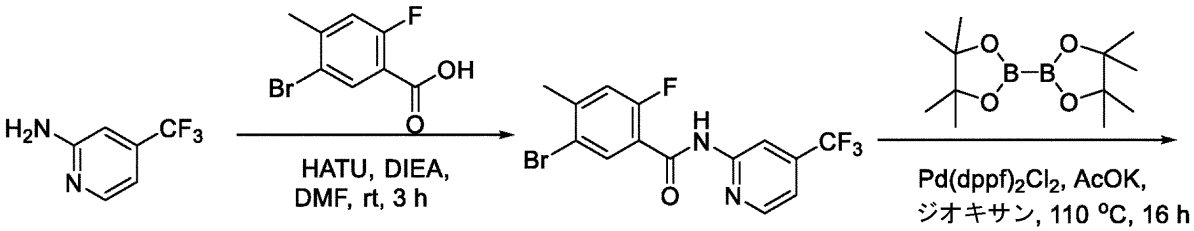
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

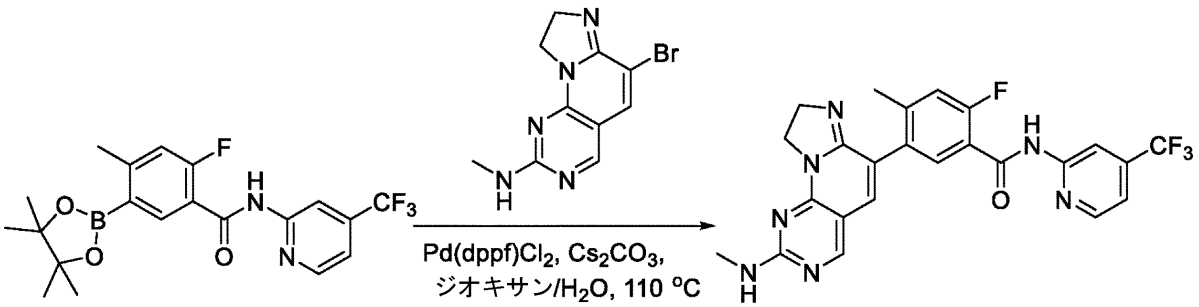
δ 11.26 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25-8.18 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz , 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz , 1H), 7.17 (s, 1H), 4.03-3.89 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 480.3.

【1086】

実施例277

2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(化合物277)の調製





【1087】

工程1

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル安息香酸(546mg、2.35mmol)、4-ブロモ-3-メチル安息香酸(380mg、2.34mmol)、HATU(982mg、2.56mmol)、およびDIEA(455mg、3.52mmol)のDMF(10mL)中混合物を80℃で16時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水(50mL)で希釈し、EA(80mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(530mg、収率60%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 377.0および379.0。

【1088】

工程2

2-フルオロ-4-メチル-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)-N-

(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(200mg、0.53mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(150mg、0.64mmol)、KOAc(156mg、1.59mmol)のジオキサン(5mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(77mg、0.11mmol)を加えた。混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して2-フルオロ-4-メチル-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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(120mg、収率53%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 425.1

【1089】

工程3

2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

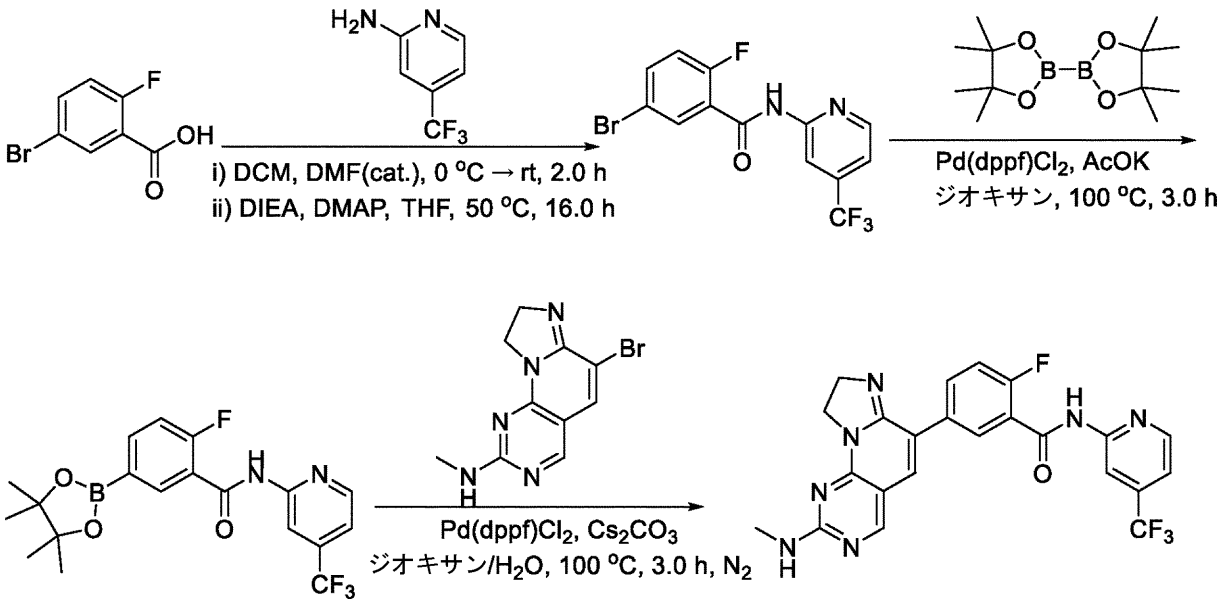
6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(110mg、0.39mmol)、2-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(180mg、0.42mmol)、Cs_2CO_3(250mg、0.78mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(32mg、0.04mmol)のジオキサン(15.0mL)および水(3mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLCで精製して2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(20mg、収率10%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.24 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.58-7.23 (m, 5H), 4.08-3.89 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 498.1.

【1090】

実施例278

2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(化合物278)の調製



【１０９１】

工程１

5-ブロモ-2-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

5-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(0.5g、2.3mmol)およびDMF 1滴のDCM(8.0mL)溶液に塩化オキサリルを0℃で滴下した。反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮して溶媒を除去し、さらに精製せずに次の工程に使用した。続いて、5-ブロモ-2-フルオロベンゾイルクロリド(0.5g、2.3mmol)、DMAP(0.03g、0.23mmol)の無水THF(6.0mL)中混合物に4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(0.4g、2.4mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.4g、2.7mmol)を加えた。反応混合物を16時間攪拌し、濃縮した。H_2O(50mL)を加え、混合物をEA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100.0mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 3/1)で精製して5-ブロモ-2-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(566mg、収率68%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 362.9。

【１０９２】

工程２

2-フルオロ-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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

5-ブロモ-2-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(0.3g、0.8mmol)、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)(0.6g、2.5mmol)、KOAc(0.2g、2.5mmol)のジオキサン(9.0mL)中混合物に$Pd(dppf)Cl_2$(0.06g、0.1mmol)を加えた。得られた混合物をArで3回脱気および充填し、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。H_2O(50.0mL)を加え、混合物をEA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100.0mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して2-フルオロ-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)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(192mg、収率57%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 410.9。

【１０９３】

工程３

2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

2-フルオロ-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)-N-(4-(ト

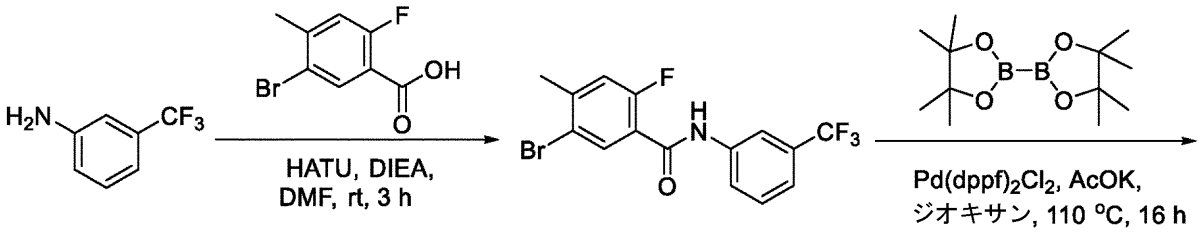
リフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(0.2g、0.5mmol)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(0.14g、0.5mmol)のジオキサン(13.0mL)およびH_2O(1.3mL)中混合物に$Pd(dppf)Cl_2$(0.04g、0.05mmol)、Cs_2CO_3(0.5g、1.4mmol)を加えた。得られた混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。H_2O(50mL)を加え、混合物をEA(50mLx3)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をトリチュレーションにより精製して2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(43mg、収率20%)を黄色固体として得た。

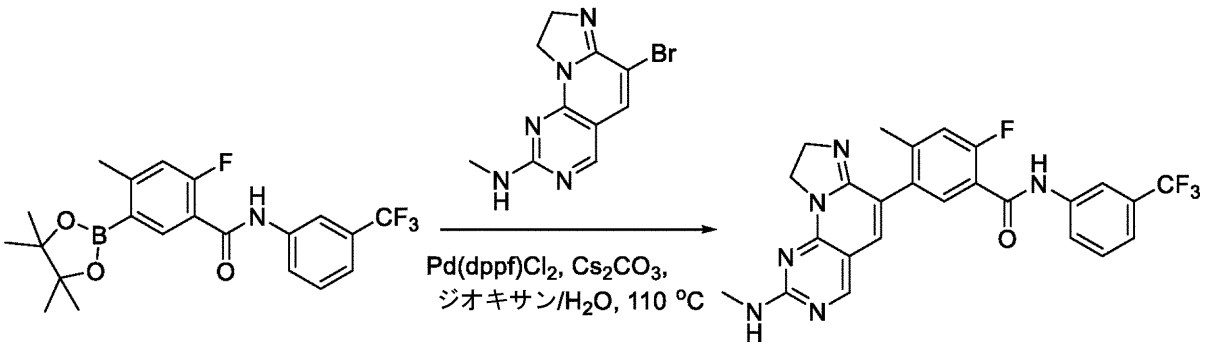
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.36 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30-8.23 (m, 2H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.36 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 4H), 2.84 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 484.3.

【1094】

実施例279

2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(化合物279)の調製





【1095】

工程1

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの合成

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル安息香酸(466mg、2mmol)、3-(トリフルオロメチル)アニリン(354mg、2.2mmol)、HATU(836mg、2.2mmol)、およびDIEA(390mg、3mmol)のDCM(30mL)中混合物を室温で。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(80mL)で希釈し、EA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mLx3)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル-N-(3-(ト

リフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(526mg、収率70%)を得た。

【1096】

工程2

2-フルオロ-4-メチル-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)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの合成

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(376mg、1mmol)のジオキサン(5mL)中混合物に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)(280mg、1.2mmol)、KOAc(650mg、6.6mmol)、Pd(dppf)Cl2(160mg、0.22mmol)を加えた。混合物をArで3回脱気および充填し、100℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、H2O(50mL)を加えた。混合物をEA(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して2-フルオロ-4-メチル-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)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(300mg、収率71%)を得た。LCMS (M+H+) m/z: 424

【1097】

工程3

2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの合成

6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.36mmol)、2-フルオロ-4-メチル-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)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(168mg、0.39mmol)、Cs_2CO_3(235mg、0.72mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(58mg、0.07mmol)のジオキサン(15.0mL)および水(3mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)で希釈し、EA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(60mg、収率60%)を白色固体として得た。

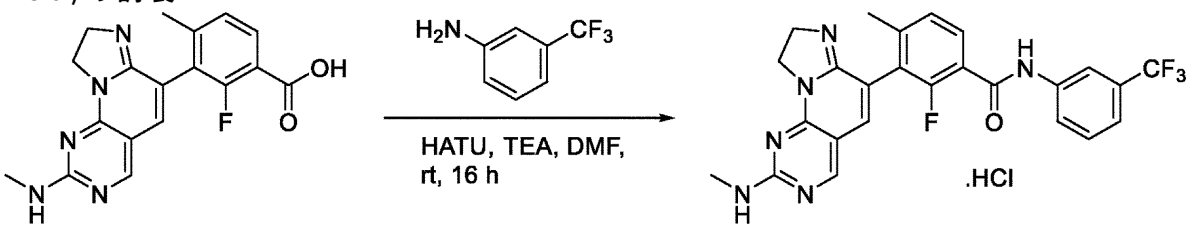
^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6): δ 10.66 (s, 1H), 8.22-8.17 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.02-3.87 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 497.0.

【1098】

実施例280

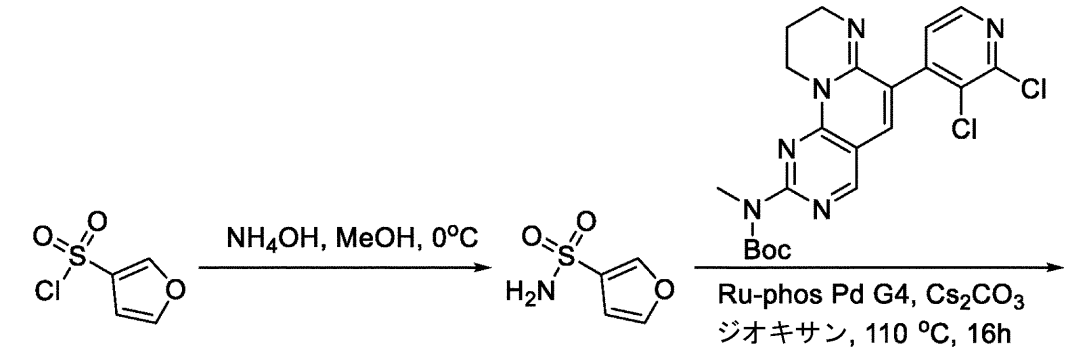
2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(化合物280)の調製

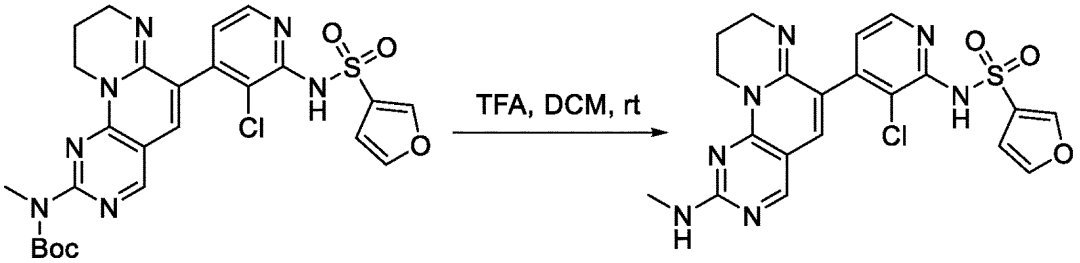


【1099】

工程1
2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの合成
2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸(30mg、0.084mmol、1.0当量)および3-(トリフルオロメチル)アニリン(16mg、0.10mmol、1.2当量)のDMF(2mL)中混合物にDIEA(0.1mL)およびHATU(64mg、0.117mmol、2.0当量)を加えた。混合物を20℃で終夜撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。粗生成物をH_2O(30mL)で希釈し、EA(30mL)で2回抽出した。一緒にした抽出物をブライン(20mL)で洗浄した。濃縮し、分取HPLC(0.1% HCl)で精製して2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(4.2mg、収率10.1%)を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 10.22-10.21 (m, 1H), 8.98-8.88 (m, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 497.1.

【1100】
実施例281
N-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)フラン-3-スルホンアミド(化合物281)の調製

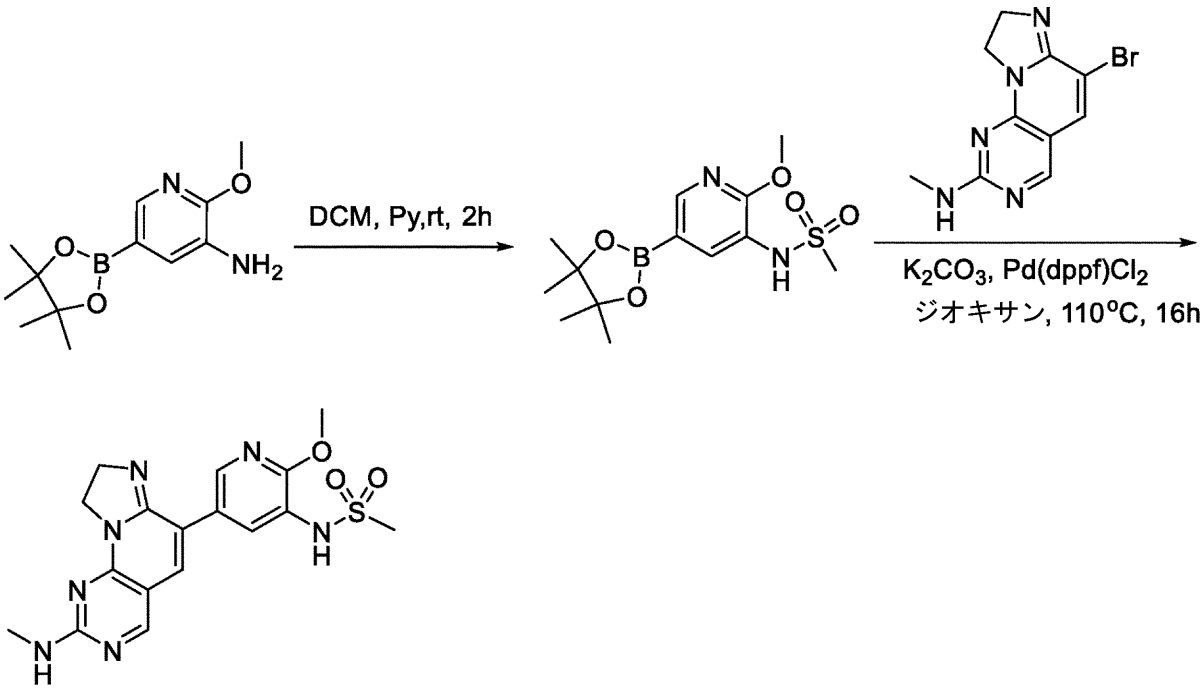




【1101】
tert-ブチル (6-(2,3-ジクロロピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメートの調製を実施例74に記載のように行った。
【1102】

工程1
フラン-3-スルホンアミドの合成
フラン-3-スルホニルクロリド(200mg、1.2mmol)のMeOH(3mL)溶液にNH4OH(3mL)を加えた。混合物を0℃で16時間攪拌した。pHを2N HClで7に調整した。混合物をEtOAc(2x10mL)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物フラン-3-スルホンアミド(120mg、収率46.5%)を白色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 148.1
【1103】
工程2
tert-ブチル (6-(3-クロロ-2-(フラン-3-スルホンアミド)ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメートの合成
tert-ブチル (6-(2,3-ジクロロピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(120mg、0.26mmol)のジオキサン(5mL)溶液にフラン-3-スルホンアミド(120mg、0.82mmol)、RuPhos Pd G4(14mg、0.016mmol)、およびCs2CO3(310mg、1.02mmol)を加えた。混合物を100℃で16時間攪拌した。混合物をEtOAc(2x10mL)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物tert-ブチル (6-(3-クロロ-2-(フラン-3-スルホンアミド)ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(60mg、粗生成物)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H+) m/z: 571.9
【1104】
工程3
N-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)フラン-3-スルホンアミドの合成
tert-ブチル (6-(3-クロロ-2-(フラン-3-スルホンアミド)ピリジン-4-イル)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(60mg、粗生成物)のDCM(3mL)溶液にTFA(1mL)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(NH4HCO3)および分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(3-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)-9,10-ジヒドロ-8H-ピリド[1,6-a:2,3-d']ジピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)フラン-3-スルホンアミド(2mg、収率4.8%)を黄色固体として得た。
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ
8.64 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 6.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68-4.41 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.16-2.14 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 472.0.

【1105】
実施例282
N-(2-メトキシ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(化合物282)の調製



【１１０６】

工程１

N-(2-メトキシ-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)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

2-メトキシ-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)ピリジン-3-アミン(600mg、2.4mmol、1.0当量)およびMsCl(0.5mL)のピリジン(5mL)中混合物を室温で0.5時間撹拌した。混合物を濃縮した。水(30mL)を加え、反応混合物をEA(50mL)で2回抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮してN-(2-メトキシ-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)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(600mg)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 329.2

【１１０７】

工程２

N-(2-メトキシ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

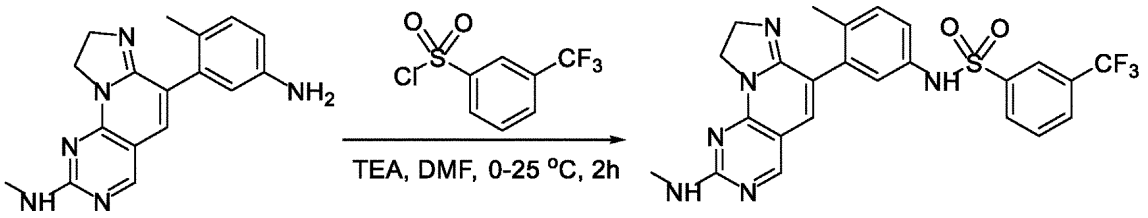
N-(2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(117mg、0.36mmol、1.0当量)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.36mmol、1.0当量)、K_2CO_3(150mg、1.07mmol、3.0当量)、および$Pd(dppf)Cl_2$(26mg、0.036mmol)のジオキサン(20mL)およびH_2O(1.5mL)中混合物を100℃で3時間撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% FAおよび0.1% NH_4HCO_3)で精製してN-(2-メトキシ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(2.1mg)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.07 (br s, 1H), 9.44-9.41 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 8.02-7.84 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 2.93-2.9-87 (m, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 402.2.

【１１０８】

実施例２８３

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピ

リミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物283)の調製



【1109】

工程1

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

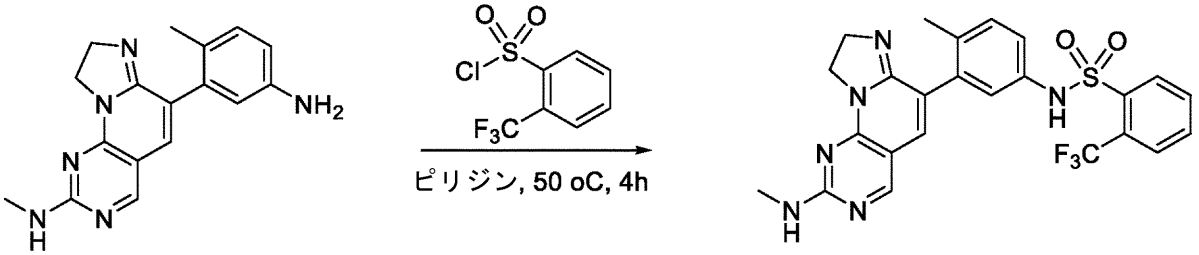
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(25mg、0.09mmol)、TEA(27mg、0.27mmol)のDMF(2mL)中混合物に3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(17mg、0.08mmol)をN_2下、0℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製してN-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(4.9mg、収率10%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (br, 1H), 8.22 (br, 1H), 8.03-8.01 (m, 3H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.34 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 3H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 515.2.

【1110】

実施例284

N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物284)の調製



【1111】

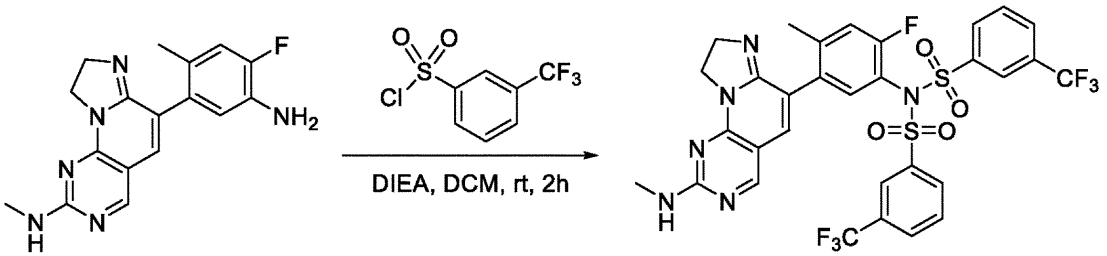
工程1

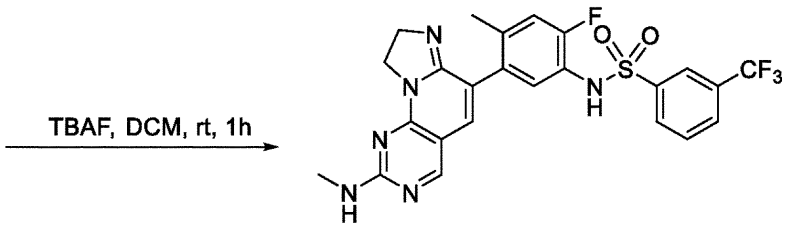
2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.196mmol)のピリジン(10mL)中混合物に2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(143mg、0.588mmol)を室温で加え、混合物を55℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒド

ロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(43.6mg、収率43%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz,
DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 3H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.87 (m, 3H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.87 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 515.6.

【1112】
実施例285
N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物285)の調製





【1113】
工程1
N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-N-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミドの合成
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.20mmol)、DIEA(53mg、0.41mmol)のDCM(5.0mL)溶液に3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(198mg、0.61mmol)をN_2下、室温で加えた。得られた混合物をN_2下、80℃で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-N-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド(40mg、収率27%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 740.8。
【1114】
工程2
N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成
N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピ

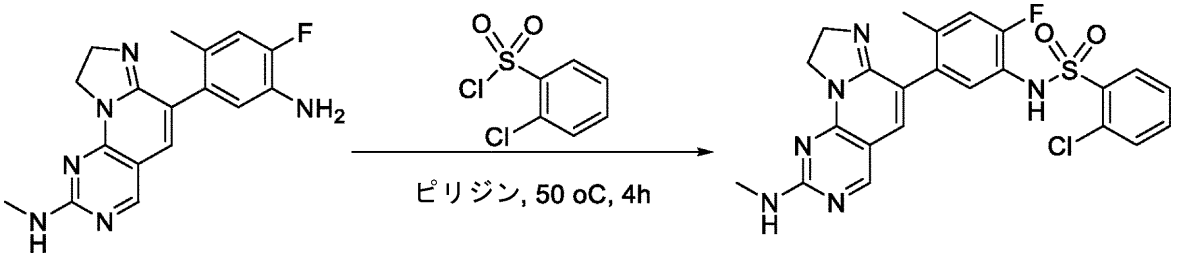
リド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-N-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド(40mg、0.054mmol)のDCM(5.0mL)溶液にTBAF(12mg、0.054mmol)をN_2下、室温で0.5時間かけて加えた。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% FA)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(5.0mg、収率17.5%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.20 (br s, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.01-7.98 (m, 3H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.65-7.52 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 3H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 533.2.

【1115】

実施例286

2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物286)の調製



【1116】

工程1

2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

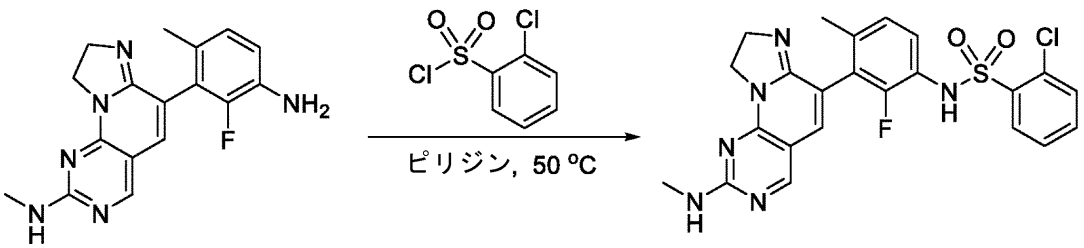
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.31mmol)のピリジン(10mL)中混合物に2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(200mg、0.93mmol)を室温で加え、混合物を40℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% NH3.H2O)で精製して2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(22.0mg、収率13%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.16-8.15 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.86 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 499.1.

【1117】

実施例287

2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物287)の調製



【１１１８】

工程１

2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

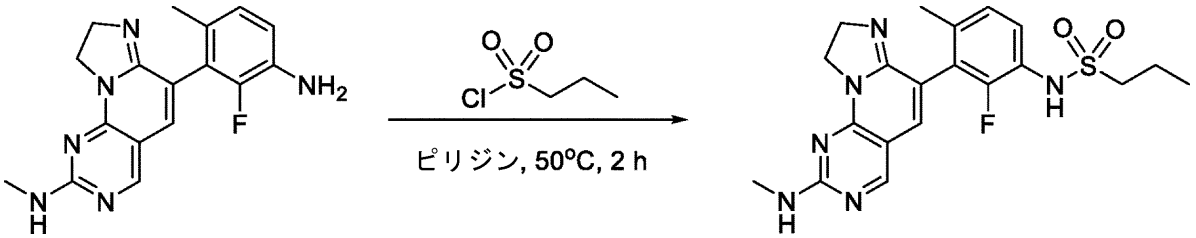
6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.123mmol)のピリジン(3mL)溶液に2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(52mg、0.247mmol)を加えた。反応液を50℃で2時間撹拌した。溶媒を除去した後、分取HPLC(0.1% TFA)で精製して2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(4.1mg、収率10%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 499.1.

【１１１９】

実施例288

N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド(化合物288)の調製



【１１２０】

工程１

N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミドの合成

6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.12mmol)のピリジン(4mL)溶液にプロパン-1-スルホニルクロリド(20mg、1.1mmol)を20℃で加えた。反応混合物を50℃で2時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示す。反応混合物を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% HCl)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド(4.4mg、8%)を黄色固体として得た。

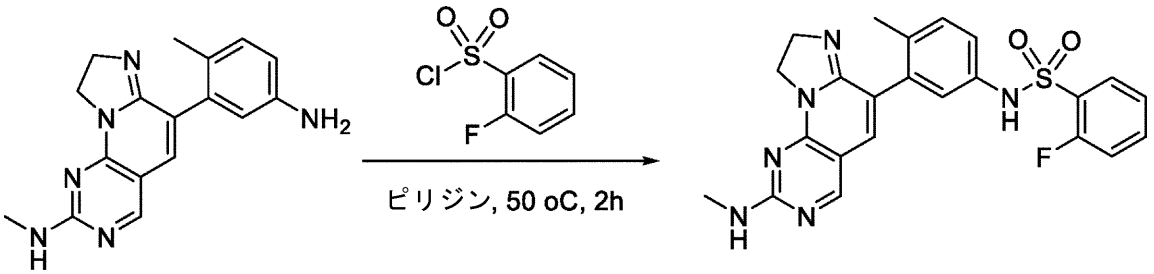
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.71 (s, 1H),

8.02 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.73-4.68 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.79-1.73 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 431.2.

【１１２１】

実施例２８９

２-フルオロ-Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物２８９)の調製



【１１２２】

工程１

２-フルオロ-Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

６-(５-アミノ-２-メチルフェニル)-Ｎ-メチル-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミン(１００ｍｇ、０.３３ｍｍｏｌ)のピリジン(１０ｍＬ)中混合物に２-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(１９０ｍｇ、０.９８ｍｍｏｌ)を室温で加え、混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ $NH_3.H_2O$)で精製して２-フルオロ-Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(５５.１ｍｇ、収率３６％)を黄色固体として得た。

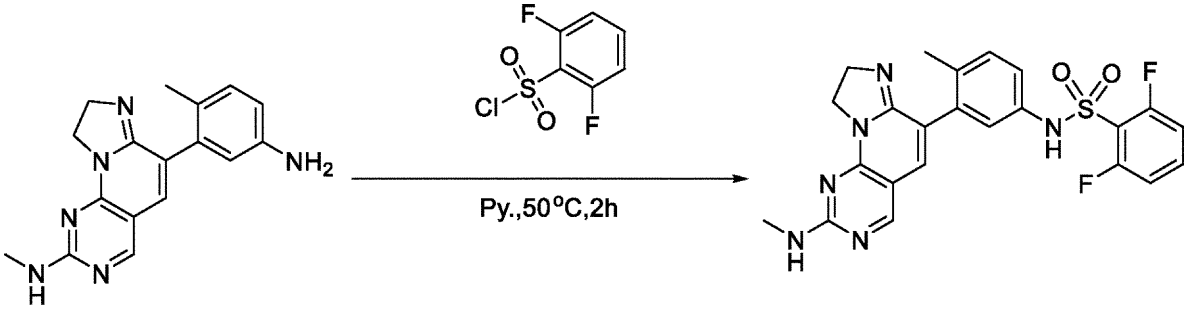
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42-8.41 (m, 1H), 8.14 (s, 1H),

7.85-7.81 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 3H),7.12-7.11 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 4.25-4.08 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 465.2.

【１１２３】

実施例２９０

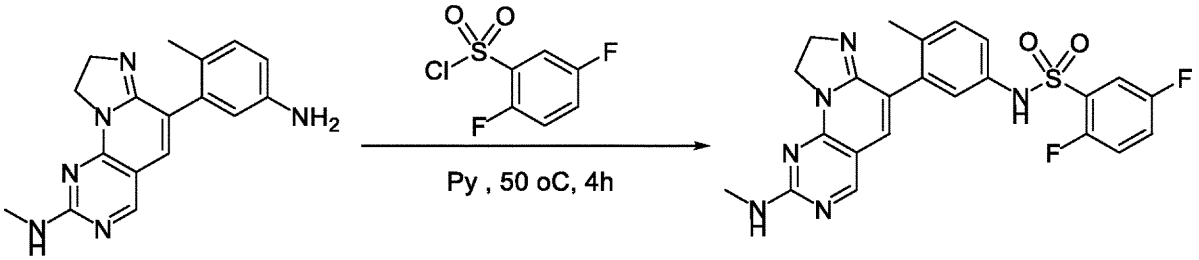
２,６-ジフルオロ-Ｎ-(４-メチル-３-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物２９０)の調製



【１１２４】

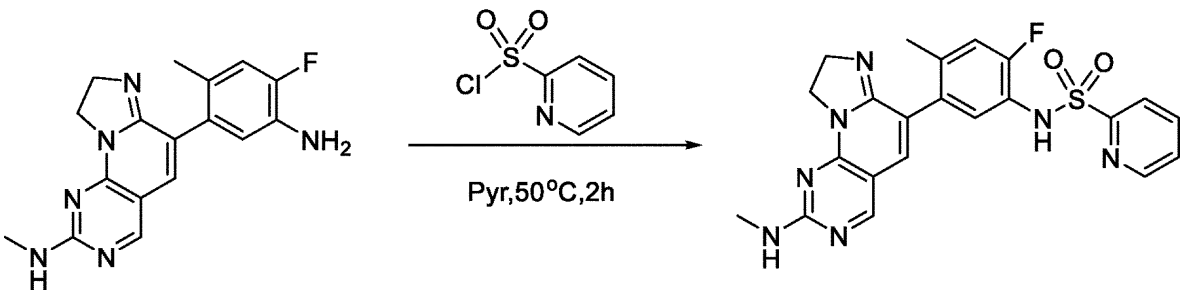
工程1
2,6-ジフルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.16mmol)のピリジン(1.5mL)中混合物に2,6-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(104mg、0.49mmol)を加えた。混合物を50℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)でさらに精製して2,6-ジフルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(27.6mg、収率25%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.86 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 483.2.

【1125】
実施例291
2,5-ジフルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物291)の調製



【1126】
工程1
2,5-ジフルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成
6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.26mmol)のピリジン(10mL)中混合物に2,5-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(167mg、0.78mmol)を室温で加え、混合物を40℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して2,5-ジフルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(27.3mg、収率21.8%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.63 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.62-7.42 (m, 4H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.87 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 483.7.

【1127】
実施例292
N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物292)の調製



【１１２８】

工程１

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピリジン-2-スルホンアミドの合成

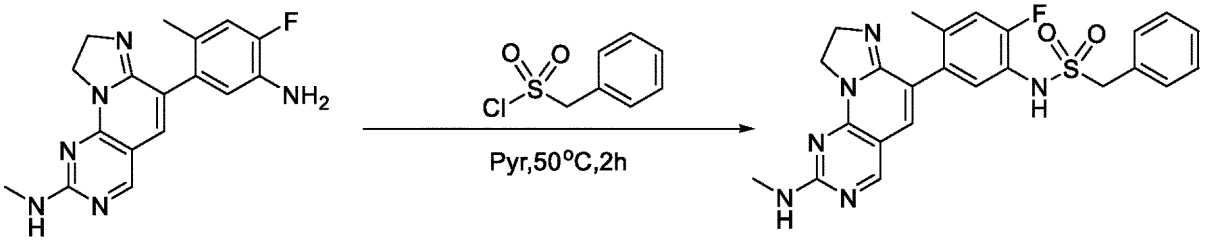
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.15mmol)のピリジン(1.5mL)中混合物にピリジン-2-スルホニルクロリド(137mg、0.77mmol)を加えた。混合物を50℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% HCOOH)でさらに精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ピリジン-2-スルホンアミド(33.8mg、収率47%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.86 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 466.2.

【１１２９】

実施例293

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド(化合物293)の調製



【１１３０】

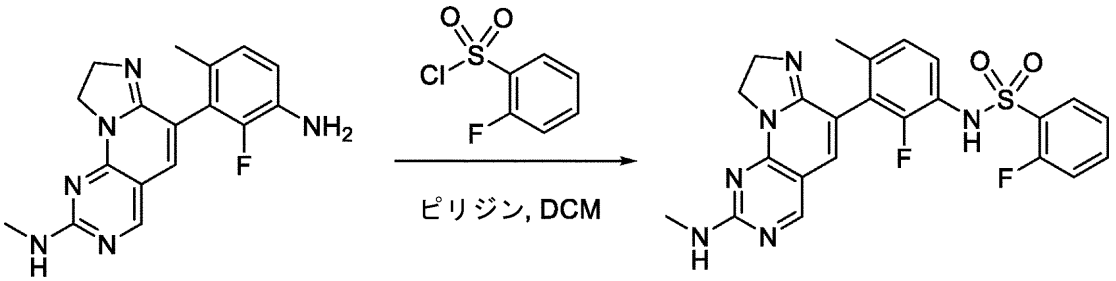
工程１

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミドの合成

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.15mmol)のピリジン(1.5mL)中混合物にフェニルメタンスルホニルクロリド(88mg、0.46mmol)を加えた。混合物を50℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% HCOOH)でさ

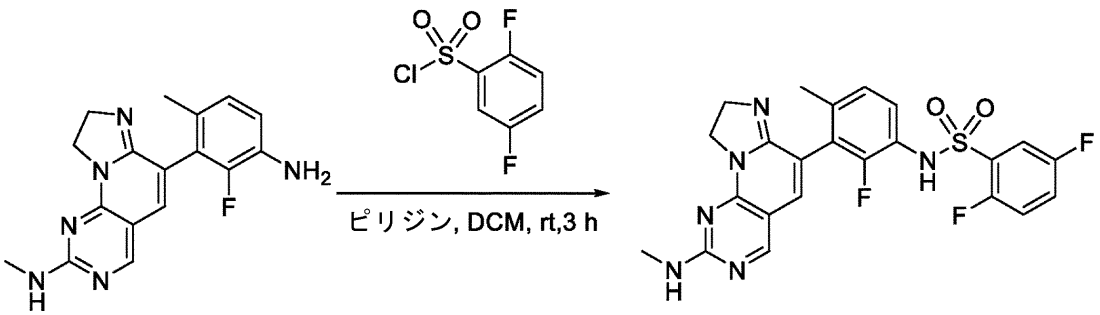
らに精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド(22.4mg、収率30%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 5H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.24-4.07 (m, 2H), 3.93 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 479.2.

【1131】
実施例294
2-フルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物294)の調製



【1132】
工程1
2-フルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド ギ酸塩の合成
6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.15mmol、1.0当量)のDCM(5mL)溶液にピリジン(0.1mL)および2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(58mg、0.3mmol、2.0当量)を加えた。混合物をN2下、20℃で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% FA)で精製して2-フルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド ギ酸塩(7.2mg、6.4%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD$_3$OD): δ 8.40 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.43-7.27 (m, 4H), 7.04-7.02 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 483.0.

【1133】
実施例295
2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物295)の調製



【１１３４】

工程１

2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(20mg、0.077mmol)のピリジン(2mL)溶液に2,5-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(33mg、0.154mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。得られた混合物を分取HPLC(0.1% TFA)で精製して2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(10.8mg、収率35.1%)を白色固体として得た。

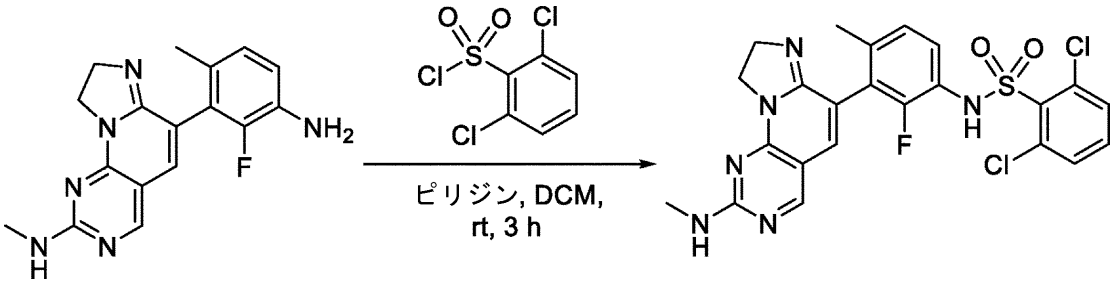
^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.69 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63-4.60 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 2.96 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 501.0.

【１１３５】

実施例296

2,6-ジクロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物296)の調製



【１１３６】

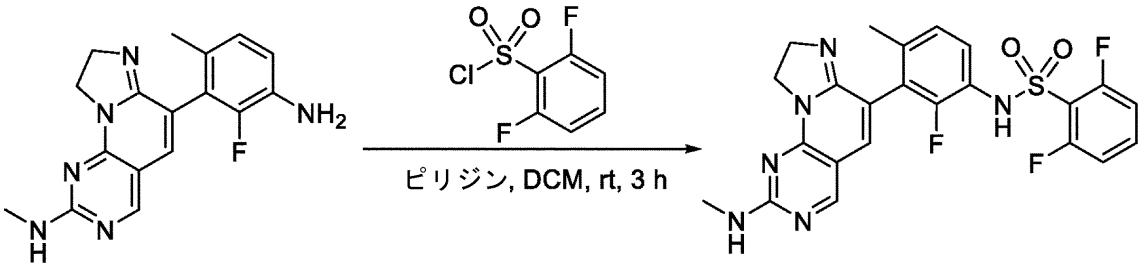
工程１

2,6-ジクロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.093mmol、1当量)のDCM(5mL)中混合物にピリジン(1mL)および2,6-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(46mg、0.186mmol、2当量)を加えた。混合物をN2下、室温で3時間攪拌した。得られた混合物を分取HPLC(0.1% NH3.H2O)で精製して2,6-ジクロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(

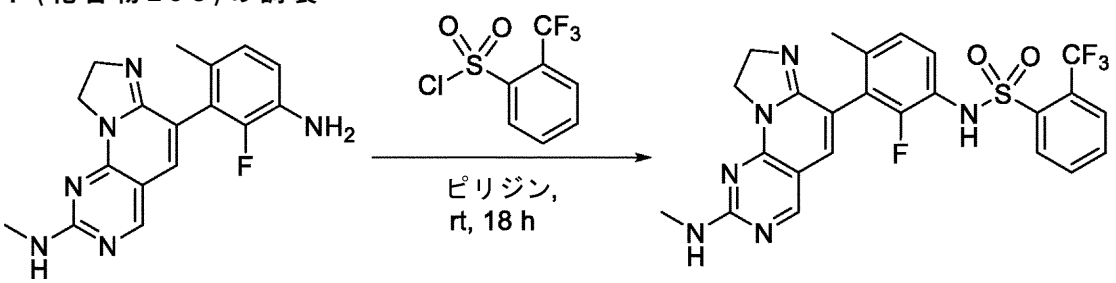
2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(3.8mg、収率7.9%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.36-4.42 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 533.0.

【1137】
実施例297
2,6-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物297)の調製



【1138】
工程1
2,6-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成
6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.093mmol、1当量)のDCM(5mL)中混合物にピリジン(1mL)および2,6-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(40mg、0.186mmol、2当量)を加えた。混合物をN2下、室温で3時間撹拌した。得られた混合物を分取HPLC(0.1% NH3.H2O)で精製して2,6-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(2.6mg、収率5.6%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 501.0.

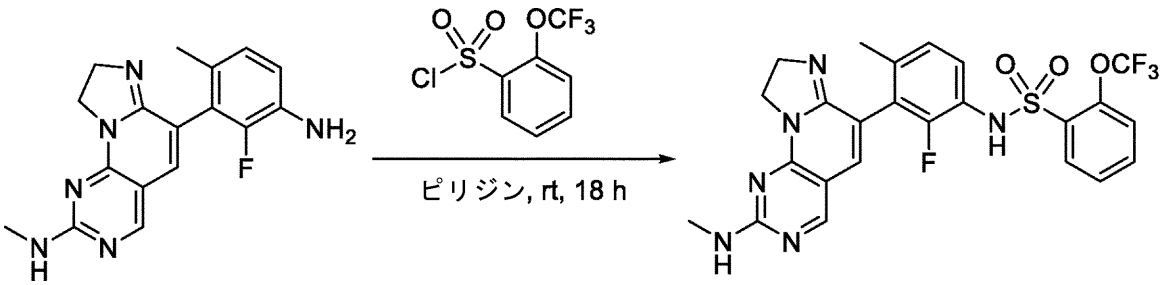
【1139】
実施例298
N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物298)の調製



【1140】

工程1
N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成
6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.12mmol)のピリジン(2mL)中混合物に2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(60mg、0.24mmol)を加えた。混合物を20℃で16時間撹拌した。濃縮し、分取HPLC(0.1% NH3.H2O)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(1.0mg、収率2%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31(s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.90-4.88 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 533.0.

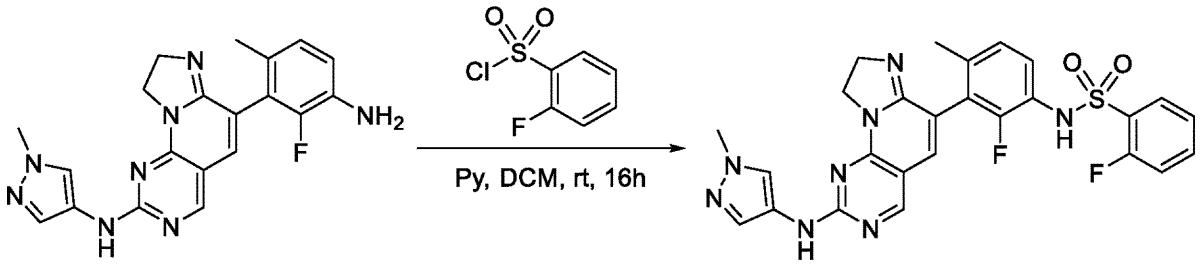
【1141】
実施例299
N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド(化合物299)の調製



【1142】
工程1
N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成
6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.12mmol)のピリジン(2mL)中混合物に2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド(60mg、0.24mmol)を加えた。混合物を20℃で16時間撹拌した。濃縮し、分取HPLC(0.1% NH3.H2O)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド(2.1mg、収率3%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H) , 2.15 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 549.0.

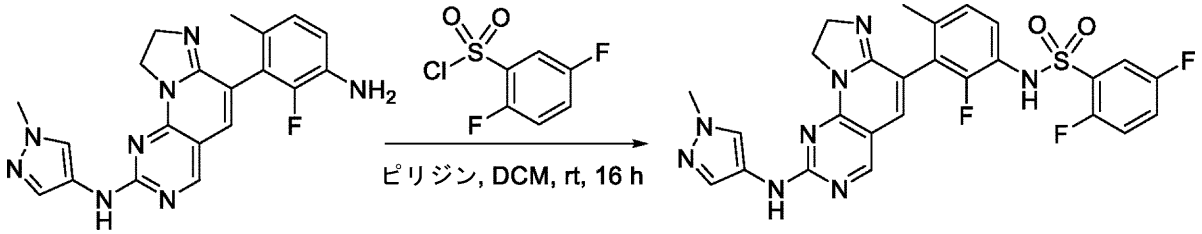
【1143】

実施例300
2-フルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物300)の調製



【1144】
工程1
2-フルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成
6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.1mmol、1.0当量)のDCM(5mL)溶液にピリジン(0.1mL)および2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(30mg、0.15mmol、1.5当量)を加えた。混合物をN_2下、20℃で16時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA)で精製して2-フルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(9.0mg、収率16%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.04-8.03 (m, 2H), 7.85-7.63 (m, 3H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.91-4.82 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 549.5.

【1145】
実施例301
2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物301)の調製



【1146】
工程1
2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成
6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.15mmol、1.0当量)のDCM(5mL)溶液にピリジン(0.1mL)および2,5-ジフルオロベンゼン

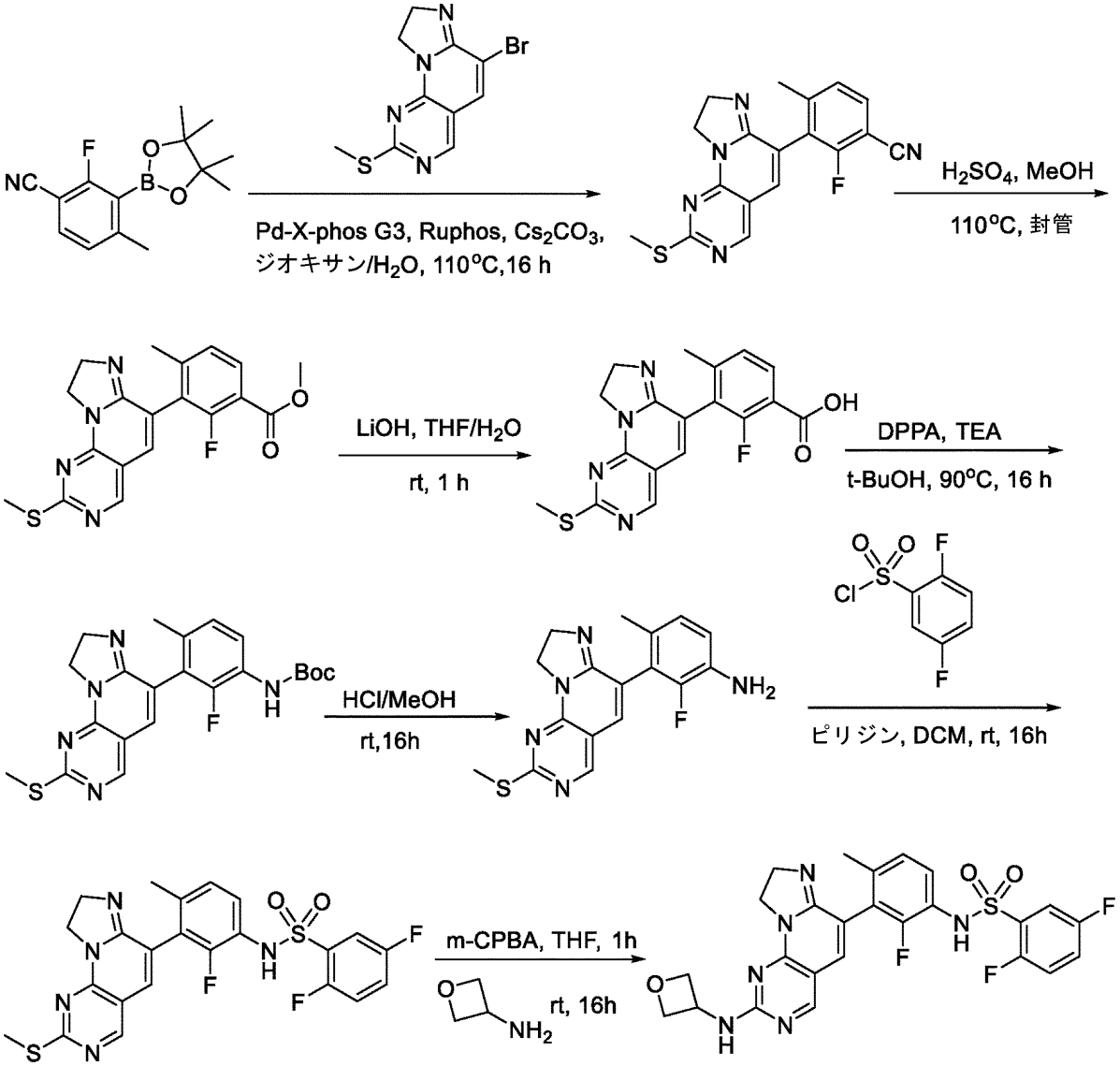
スルホニルクロリド(65mg、0.3mmol、2当量)を加えた。混合物をN2下、20℃で16時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFA)で精製して2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(14.1mg、収率17%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 567.4.

【1147】

実施例302

2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物302)の調製



【1148】

工程1

2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,

3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリルの合成
6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(0.66g、2.23mmol)のジオキサン/H_2O(20mL/4mL)溶液に2-フルオロ-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)ベンゾニトリル(760mg、2.90mmol)、Cs_2CO_3(2.2g、6.69mmol)、Ruphos(210mg、0.446mmol)、およびPd-X-phos G3(380mg、0.446mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、110℃で16時間攪拌した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製して2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリル(0.7g、収率89.4%)を黄色固体として得た。

【1149】
工程2
メチル 2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾエートの合成
2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリル(0.7g、1.99mmol)のMeOH(15mL)溶液にH2SO4(3mL)を加え、反応混合物を封管中、100℃で36時間攪拌した。減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0.1% NH3H2O)で精製してメチル 2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾエート(300mg、収率39.2%)を黄色固体として得た。

【1150】
工程3
2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸の合成
メチル 2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾエート(300mg、0.78mmol)のMeOH/H2O(5mL/5mL)溶液にLiOH(66mg、1.56mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸(210mg、収率72.8%)を黄色固体として得た。

【1151】
工程4
tert-ブチル (2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバメートの合成
2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸(210mg、0.57mmol)のt-BuOH(10mL)溶液にDPPA(314mg、1.14mmol)およびTEA(172mg、1.71mmol)を加えた。反応混合物を90℃で16時間攪拌した。減圧濃縮してtert-ブチル (2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバメート(300mg、粗生成物)を黄色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。

【1152】
工程5
2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アニリンの合成
tert-ブチル (2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバメート(300mg、粗生成物)のMeOH/HCl(5mL)溶液を室温で16時間攪拌した。減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アニリン(120mg、収率45.1%)を黄色固体とし

て得た。

【１１５３】

工程6

2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アニリン(60mg、0.176mmol)のDCM(5mL)溶液に2,5-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(75mg、0.352mmol)およびピリジン(0.5mL)を加えた。反応液を室温で16時間撹拌した。得られた混合物をカラムクロマトグラフィーで精製して2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(45mg、収率22.3%)を黄色固体として得た。

【１１５４】

工程7

6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(45mg、0.087mmol、1.0当量)のDCM(10mL)溶液にm-CPBA(38mg、0.218mmol、2.5当量)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間撹拌した。次にオキセタン-3-アミン(32mg、0.437mmol、5.0当量)を加え、反応混合物を20℃で16時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、H_2O(50mL)、ブライン(20mL)で洗浄した。減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して6-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(4.1mg、収率10.8%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (s, 1H), 7.51-7.47

(m, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 6.8 Hz,

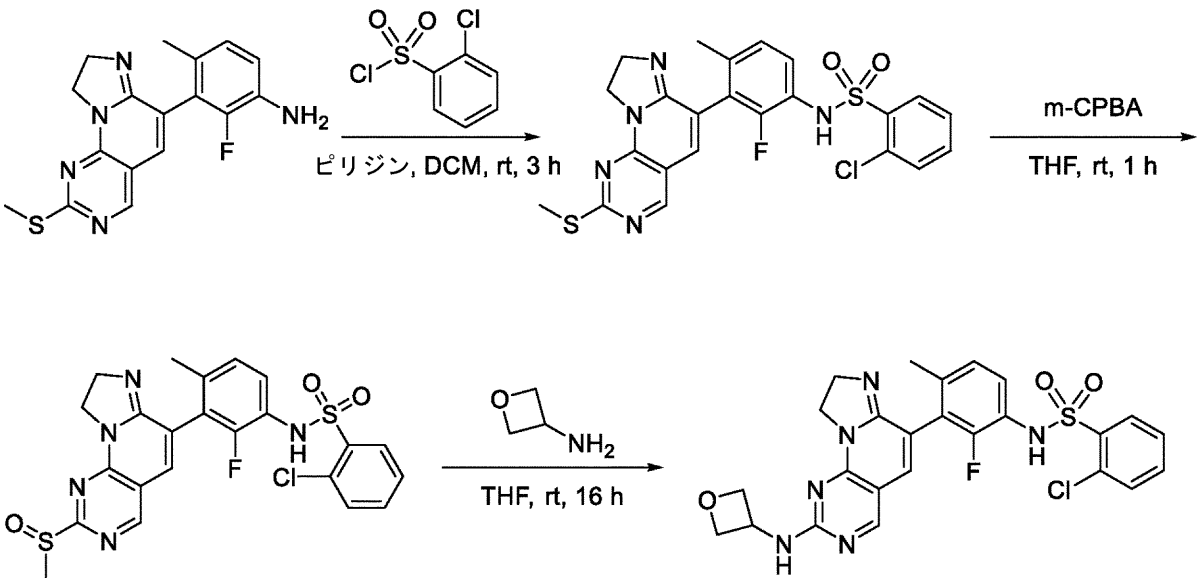
2H), 4.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H).

LCMS ($M+H^+$) m/z: 543.1.

【１１５５】

実施例303

2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(化合物303)の調製



【１１５６】

工程1

2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アニリンの合成

2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アニリン(60mg、0.176mmol、1.0当量)のDCM(5mL)中混合物に2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(74mg、0.352mmol、2.0当量)およびピリジン(0.2mL)を加えた。混合物を20℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示す。反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、H_2O(50mL)、ブライン(20mL)で洗浄した。減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アニリン(45mg、収率49.6%)を黄色固体として得た。

【１１５７】

工程2

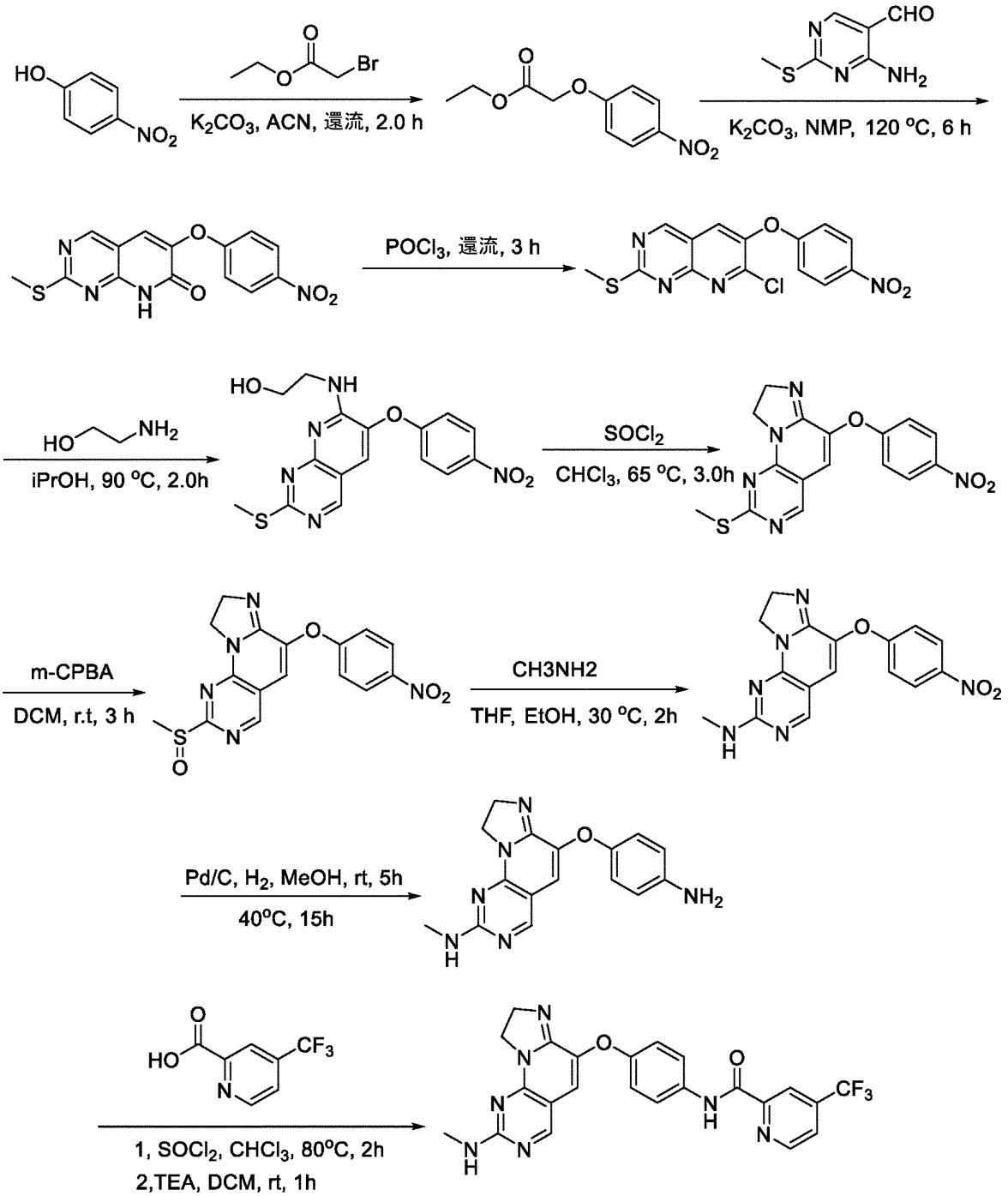
2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アニリン(45mg、0.087mmol、1.0当量)のDCM(10mL)溶液にm-CPBA(38mg、0.218mmol、2.5当量)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。次にオキセタン-3-アミン(32mg、0.437mmol、5.0当量)を加え、反応混合物を20℃で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、H_2O(50mL)、ブライン(20mL)で洗浄した。減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% NH3.H2O)で精製して2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド(5.1mg、収率10.8%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ

8.23 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 541.1.

【１１５８】
実施例３０４
N-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物３０４)の調製



【１１５９】
工程1
エチル 2-(4-ニトロフェノキシ)アセテートの合成
4-ニトロフェノール(14g、100mmol)、2-ブロモ酢酸エチル(16.7g、100mmol)、K_2CO_3(34.5g、250mmol)のMeCN(180mL)中混合物を85℃で3時間撹拌した。反応液を濾過し、濃縮してエチル 2-(4-ニトロフェノキシ)アセテート(18.6g)を固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 225.9
【１１６０】

工程2
2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成
エチル 2-(4-ニトロフェノキシ)アセテート(4.22g、20mmol)、4-アミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド(3.40g、20mmol)、K2CO3(8.28g、60mmol)のNMP(60mL)中混合物を120℃で16時間攪拌した。反応液を濾過し、水に注ぎ、pHを2N HClで7に調整した。得られた固体を濾過し、乾燥させて2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(3.8g)を橙色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 330.9
【1161】
工程3
7-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成
2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(2.0g、6.0mmol)の混合物に$POCl_3$(12.0mL)を室温で加えた。反応混合物を110℃で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、$NaHCO_3$水溶液に注ぎ、EA(100mLx2)で抽出した。一緒にした有機相を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して7-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.2g、収率60%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z 348.9。
【1162】
工程4
2-((2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成
7-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(1.0g、3.0mmol)、エタノールアミン(720mg、12.0mmol)のi-PrOH(20mL)中混合物を80℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、フラッシュ(PE:EA = 3:1)で精製して2-((2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(860mg、収率77%)を固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 373.9
【1163】
工程5
2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成
2-((2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(370mg、1.0mmol)の$CHCl_3$(10mL)中混合物に$SOCl_2$(360mg、3.0mmol)を室温で加えた。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、フラッシュ(PE:EA = 3:1)で精製して2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(260mg、収率73%)を固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 355.9。
【1164】
工程6
2-(メチルスルフィニル)-6-(4-ニトロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成
2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(520mg、1.5mmol)のDCM(20mL)中混合物にm-CPBA(645mg、3.75mmol)を室温で加えた。反応混合物を25℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、フラッシュ(DCM:メタノール = 40:1)で精製して2-(メチルスルフィニル)-6-(4-ニトロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(430mg、収率77%)を固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 371.9。
【1165】
工程7
N-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

2-(メチルスルフィニル)-6-(4-ニトロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(430mg、1.15mmol)のTHF(2.0mL)中混合物に30% MeNH$_2$エタノール溶液(2.0mL)を室温で加え、反応混合物を30℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濾過してN-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(310mg、収率80%)を固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 339.0

【1166】

工程8

6-(4-アミノフェノキシ)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

N-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、0.3mmol)およびPd/C(20mg)のMeOH(10mL)中混合物をH$_2$下、30℃で5時間攪拌した。反応液を50℃で16時間攪拌した。反応液を濾過し、濃縮して6-(4-アミノフェノキシ)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(74mg、収率80%)を固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 309.0

【1167】

工程9

N-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

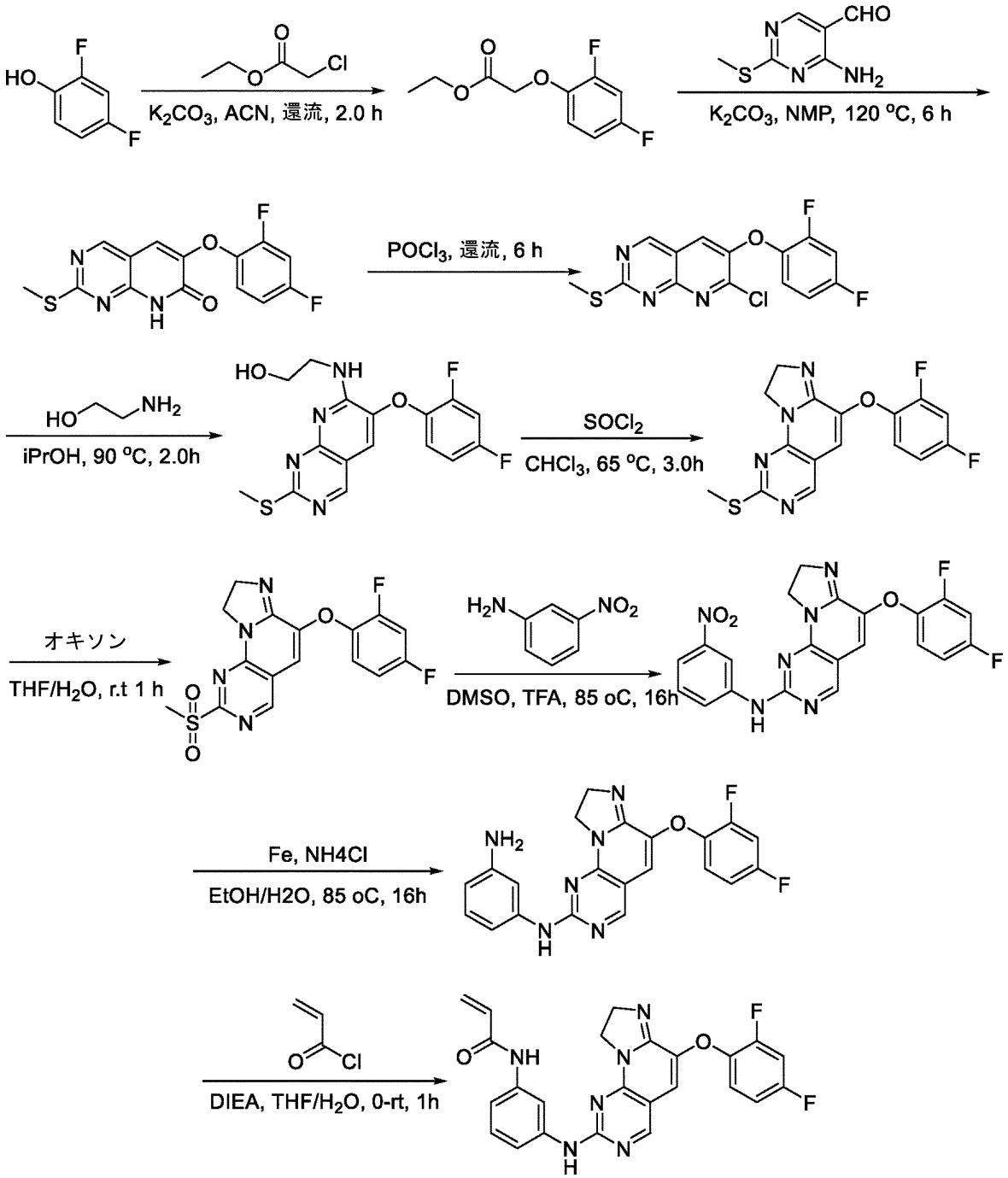
4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(223mg、1.0mmol)のCHCl$_3$(1.0mL)中混合物にSOCl$_2$(1.0mL)を室温で加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮して粗生成物4-(トリフルオロメチル)ピコリノイルクロリドを得た。6-(4-アミノフェノキシ)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.2mmol)、DIPEA(78mg、0.6mmol)のDCM(5.0mL)中混合物に粗生成物4-(トリフルオロメチル)ピコリノイルクロリド(50mg、0.24mmol)のDCM(1.0mL)溶液を加えた。反応液を25℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取HPLC(NH$_4$HCO$_3$)で精製してN-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(23.6mg、収率24%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.86 (s, 1H), 9.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10-8.09 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.34 (br, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.88 (br, 1H), 4.09-3.93 (m, 4H), 2.82 (d, J = 4.0 Hz, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 482.0.

【1168】

実施例305

N-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物305)の調製



【１１６９】

工程１

エチル 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)アセテートの合成

2,4-ジフルオロフェノール(10g、76.9mmol)、2-クロロ酢酸エチル(9.4g、76.9mmol)のCH3CN(300mL)溶液にK_2CO_3(12.7g、92.3mmol)を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を水(200mL)で希釈し、DCM(200MLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮してエチル 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)アセテート(17g、粗生成物)を明黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

7.33-7.27 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.20-4.14 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 3H),

【１１７０】

工程2

6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成

エチル 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)アセテート(18g、83.3mmol)、4-アミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド(12.7g、75mmol)のNMP(150mL)溶液にK_2CO_3(25.3g、183mmol)を加えた。反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水(1L)に滴下した。得られた析出物を濾過し、水(100mL)で洗浄した。固体を収集し、乾燥させて6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(11g、収率41%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 322.1

【１１７１】

工程3

7-クロロ-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(11g、34.2mmol)の$POCl_3$(100mL)溶液を95℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を水(500mL)で希釈し、DCM(300mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を飽和$NaHCO_3$(500mL)で洗浄し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラム(EA/PE = 0%～30%)で精製して7-クロロ-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(6.5g、収率56%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 340.1

【１１７２】

工程4

2-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オールの合成

7-クロロ-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(6.5g、19mmol)のi-PrOH(100mL)溶液に2-アミノエタン-1-オール(1.75g、28.7mmol)を加えた。反応混合物を90℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラム(EA/PE = 0%～90%)で精製して2-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(6.0g、収率86%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 364.9

【１１７３】

工程5

6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

2-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)エタン-1-オール(6.0g、16.5mmol)の$CHCl_3$(100mL)溶液に$SOCl_2$(9.8g、82.3mmol)を加えた。反応混合物を65℃で3時間攪拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(200mL)で反応停止させ、DCM(150mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(200mL)で洗浄し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラム(EA/PE = 0%～90%)で精製して6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(4.3g、収率75%)を黄色固体として得た。LCMS (M + H$^+$) m/z: 347.1

【１１７４】

工程6
6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成
6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(270mg、0.78mmol)のTHF(10mL)中混合物にオキソン(1.2g、1.95mmol)の水(10mL)溶液を0℃で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(20mL)で反応停止させ、DCM(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(30mL)で洗浄し、濃縮して6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(270mg、収率92%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 378.9

【1175】
工程7
6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-ニトロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
3-ニトロアニリン(438mg、3.2mol)、6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(1g、2.6mmol)のDMSO(30mL)溶液にTFA(1.05g、9.1mmol)を加えた。反応混合物を120℃で3時間攪拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(100mL)で反応停止させ、DCM(60mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(80mL)で洗浄し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% FA)で精製して6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-ニトロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(650mg、収率56%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 437.1

【1176】
工程8
N1-(6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジアミンの合成
NH_4Cl(441mg、8.24mol)、6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-ニトロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(600mg、1.37mmol)のEtOH/H_2O(2:1)(30mL)中混合物にFe粉末(767mg、13.7mmol)を加えた。反応混合物を85℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を水(50mL)で反応停止させ、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラム(EA/PE = 5%～90%、DCM/MeOH = 9:1)で精製してN1-(6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン(210mg、収率38%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 407.0

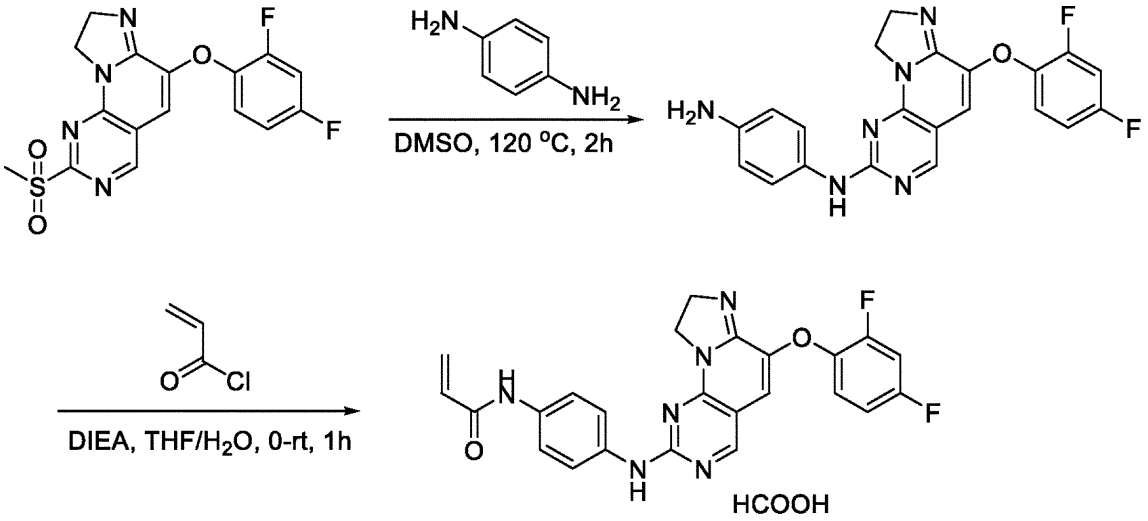
【1177】
工程9
N-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド ギ酸塩の合成
N1-(6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン(210mg、0.52mmol)、DIEA(200mg、1.55mmol)のTHF/H_2O(1:1)(6mL)中混合物に塩化アクリロイル(46.8mg、0.52mmol)を加えた。溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(20mL)で反応停止させ、DCM(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(40mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% HCOOH)で精製してN-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド ギ酸塩(43.8mg、収率18.4%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.08 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 6.27-6.23 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 9.6 Hz, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 461.4.

【１１７８】

実施例３０６

N-(4-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物３０６)の調製



【１１７９】

工程１

N1-(6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンの合成

6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(３１０mg、0.82mmol)のDMSO(３mL)溶液にベンゼン-1,4-ジアミン(１０６mg、0.98mmol)を加えた。反応混合物を１２０℃で２時間攪拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(５０mL)で反応停止させ、DCM(３０mLx３)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(５０mL)で洗浄し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラム(DCM:MeOH = 9:1)で精製してN1-(6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン(３００mg、収率９０%)を濃褐色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 407.1

【１１８０】

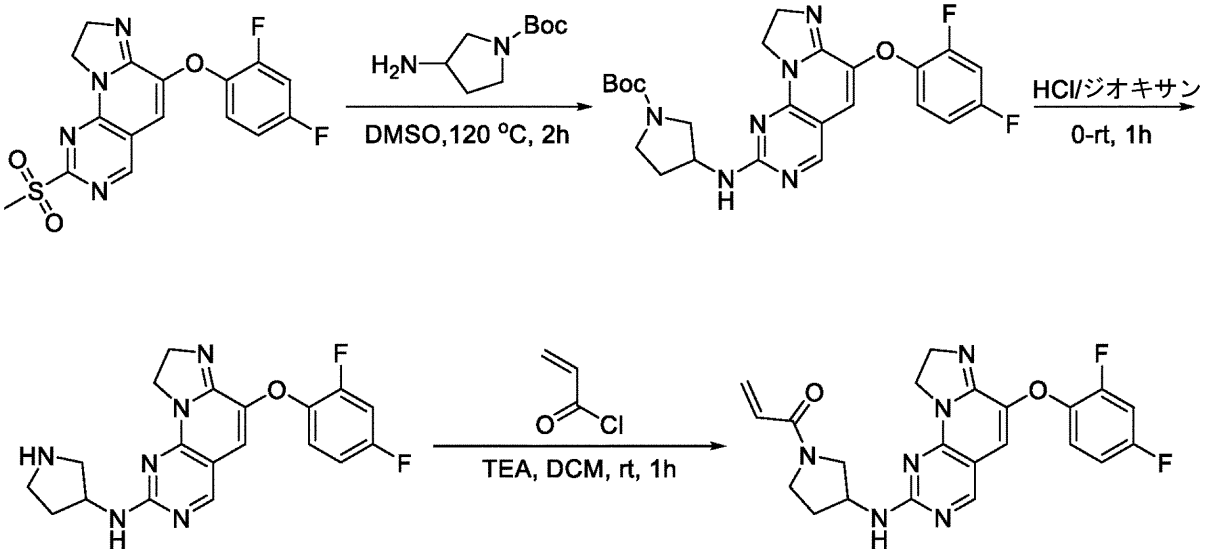
工程２

N-(4-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド ギ酸塩の合成

N1-(6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン(２７０mg、0.66mmol)、DIEA(２５７mg、1.99mmol)のTHF/H_2O(1:1)(２０mL)溶液に塩化アクリロイル(６０mg、0.66mmol)を0℃で加えた。溶液を室温で１時間攪拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(３０mL)で反応停止させ、DCM(３０mLx３)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(５０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% HCOOH)で精製してN-(4-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド ギ酸塩(５mg、

収率1.5%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.05 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.46-6.39 (m, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 9.2 Hz, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 461.3.

【1181】
実施例307
1-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(化合物307)の調製



【1182】
工程1
tert-ブチル 3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成
6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(500mg、1.3mmol)のDMSO(5mL)溶液にtert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート(290mg、1.6mmol)を加えた。反応混合物を120℃で2時間攪拌した。混合物を水(50mL)で反応停止させ、DCM(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(60mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル 3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート(550mg、粗生成物)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 485.1

【1183】
工程2
6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピロリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成
tert-ブチル 3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート(500mg、1.03mmol)のHCl/ジオキサン(10mL)溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$(20mL)で反応停止させ、DCM(30mLx4)で抽出した。一緒

にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピロリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(330mg、収率83%)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 385.2

【1184】

工程3

1-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの合成

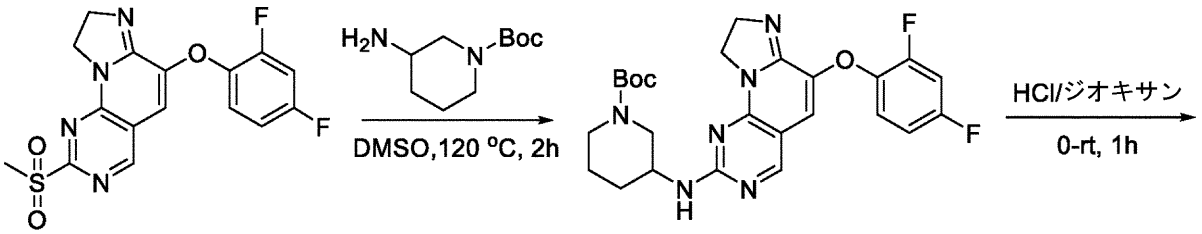
6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピロリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(330mg、0.85mmol)、TEA(260mg、2.57mmol)のDCM(5mL)溶液に塩化アクリロイル(78mg、0.85mmol)を加えた。溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(20mL)で反応停止させ、DCM(20mL x3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(40mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して1-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(59mg、収率15.7%)を白色固体として得た。

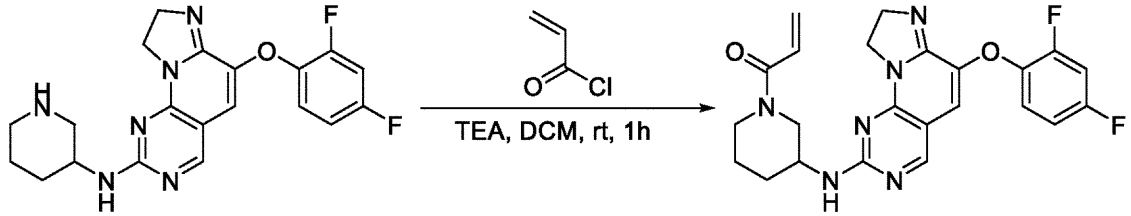
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (s, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.62-6.49 (m, 1H), 6.15-6.09 (m, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 4H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 439.3.

【1185】

実施例308

1-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(化合物308)の調製





【1186】

工程1

tert-ブチル 3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':

1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(220mg、0.58mmol)のDMSO(6mL)溶液にtert-ブチル 3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(140mg、0.70mmol)を加えた。反応混合物を120℃で2時間撹拌した。混合物を水(30mL)で反応停止させ、EA(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル 3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(350mg、粗生成物)を得た。LCMS (M+H^+) m/z: 499.0

【1187】

工程2

6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピペリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

tert-ブチル 3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(270mg、粗生成物)のHCl/ジオキサン(5mL)溶液を室温で1時間撹拌した。混合物を減圧濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$(20mL)で反応停止させ、DCM(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(アセトニトリル/H_2O = 0%～50%)で精製して6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピペリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(120mg、収率56%)を得た。LCMS (M+H+) m/z: 399.2

【1188】

工程3

1-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの合成

6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピペリジン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(120mg、0.30mmol)、TEA(91mg、0.90mmol)のDCM(5mL)溶液に塩化アクリロイル(27mg、0.30mmol)を加えた。溶液を室温で1時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(20mL)で反応停止させ、DCM(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1%アンモニア)で精製して1-(3-((6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(16.53mg、収率12.2%)を帯黄白色固体として得た。

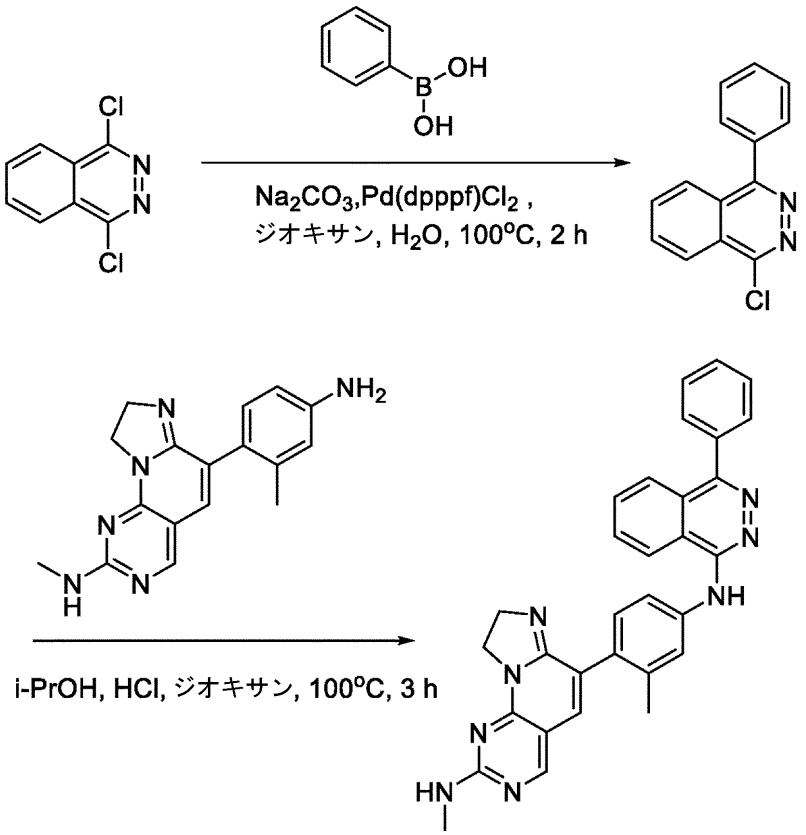
^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (s, 1H), 7.48-7.26 (m, 3H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 6.10-6.06 (m, 1H), 5.67-5.61 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.98-3.47 (m, 6H), 3.06-2.81 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 1H). LCMS (M+H^+) m/z: 453.0.

【1189】

実施例309

N-メチル-6-(2-メチル-4-((4-フェニルフタラジン-1-イル)アミノ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製



【１１９０】

工程1

1-クロロ-4-フェニルフタラジンの合成

1,4-ジクロロフタラジン(652mg、3.280mmol)、フェニルボロン酸(200mg、1.640mmol)、およびNa_2CO_3(521mg、4.920mmol)のジオキサン(30mL)およびH_2O(6mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(60mg、0.082mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、100℃で1時間撹拌した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して1-クロロ-4-フェニルフタラジン(160mg、収率20.2%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 241.1。

【１１９１】

工程2

N-メチル-6-(2-メチル-4-((4-フェニルフタラジン-1-イル)アミノ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

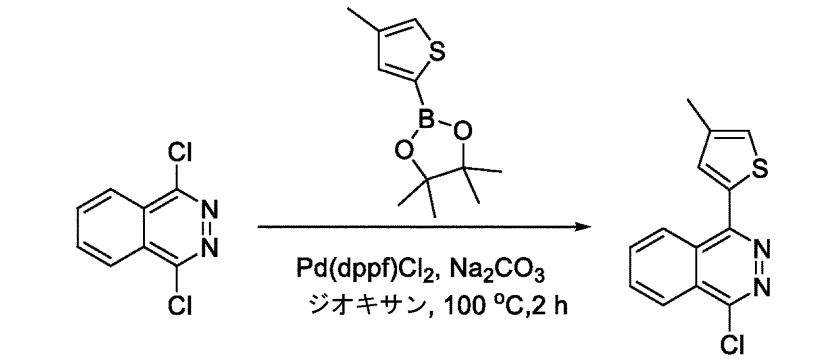
1-クロロ-4-フェニルフタラジン(190mg、0.623mmol)および6-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(150mg、0.623mmol)のi-PrOH(6mL)溶液にHCl/ジオキサン(6滴)を加えた。反応混合物をN_2下、100℃で3時間撹拌した。得られた溶液をEA(20mLx3)で抽出し、濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM:MeOH = 30:1)および分取HPLC(0.1%/TFA/CH_3CN/H_2O)で精製してN-メチル-6-(2-メチル-4-((4-フェニルフタラジン-1-イル)アミノ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(262.81mg、収率82.6%)を黄色固体として得た。

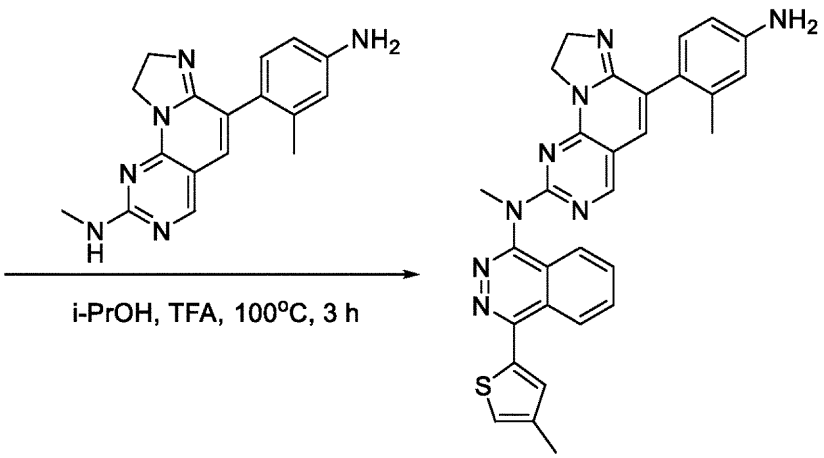
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H),
8.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H),
8.00 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz 1H), 7.74-7.72 (m, 2H) 7.66-7.64 (m,
3H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H),
2.28 (s, 3H). LCMS (M+H+) m/z: 511.0.

【１１９２】

実施例３１０

N-メチル-6-(2-メチル-4-((4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-イル)アミノ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(化合物３１０)の調製





【１１９３】

工程１

1-クロロ-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジンの合成

1,4-ジクロロフタラジン(８００mg、４.０１９mmol)、４,４,５,５-テトラメチル-２-(４-メチルチオフェン-２-イル)-１,３,２-ジオキサボロラン(３００mg、２.１１２mmol)、およびNa_2CO_3(６７２mg、６.３３６mmol)のジオキサン(３０mL)およびH_2O(６mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(７７mg、０.１０５mmol)を加えた。反応混合物をN_2下、１００℃で２時間撹拌した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して1-クロロ-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン(３７５mg、１.４３８mmol、収率３５.７%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: ２６１.１。

【１１９４】

工程２

N-メチル-6-(2-メチル-4-((4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-イル)アミノ

)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

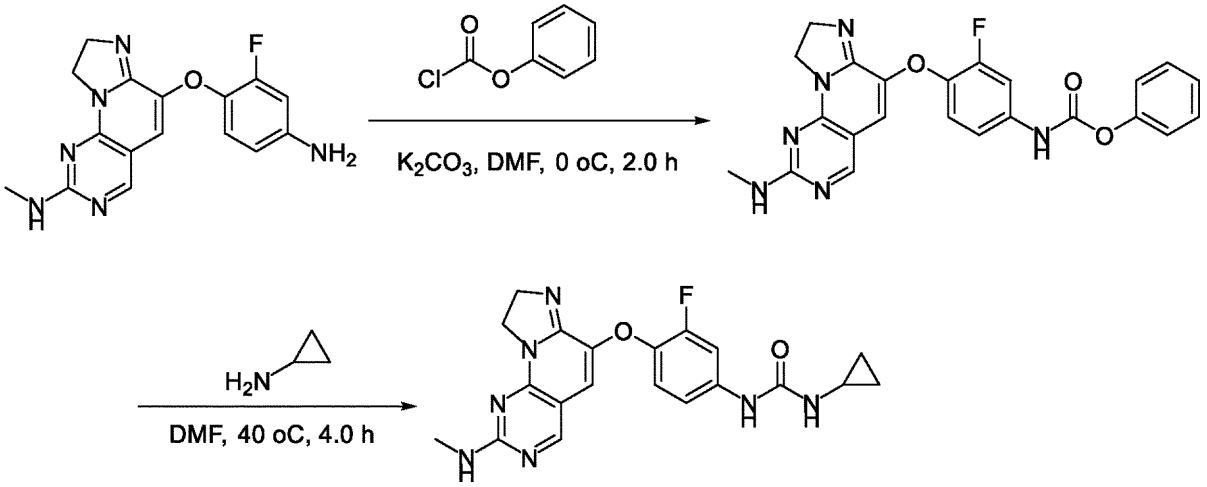
1-クロロ-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン(100mg、0.326mmol)および6-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(127mg、0.489mmol)のi-PrOH(6mL)溶液にTFA(1滴)を加えた。反応混合物をN_2下、100℃で3時間撹拌した。得られた溶液をEA(20mLx3)で抽出し、濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM:MeOH = 30:1)および分取HPLC(0.1%/TFA/CH_3CN/H_2O)で精製してN-メチル-6-(2-メチル-4-((4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-イル)アミノ)フェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンTFA塩(64.5mg、収率30.7%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.35 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 7.6 Hz , 1H), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 531.1.

【1195】

実施例311

1-シクロプロピル-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素(化合物311)の調製



【1196】

工程1

フェニル (3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメートの合成

6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(400mg、1.23mmol)およびK_2CO_3(507mg、3.68mmol)のDMF(10mL)中混合物にカルボノクロリジン酸フェニル(249mg、1.59mmol)を加えた。得られた混合物を0℃で3時間撹拌した。反応混合物を水(100mL)中に加え、濾過した。収集したケークをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 15:1、+0.1% TEA)で精製してフェニル (3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメート(50mg、収率9.1%)を帯黄白色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 447.2

【1197】

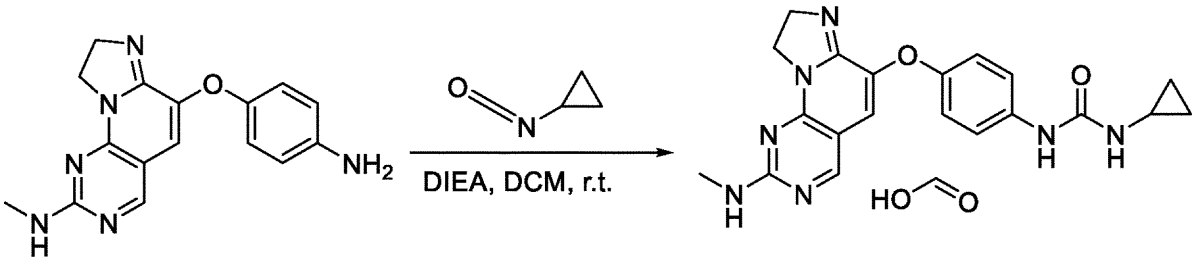
工程2

1-シクロプロピル-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':

1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素の合成
フェニル (3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメート(50mg、0.112mmol)およびシクロプロパンアミン(25mg、0.448mmol)のDMF(1.5.0mL)中混合物を封管に入れた。得られた混合物を40℃で4.0時間攪拌した。反応混合物を濃縮してシクロプロパンアミンを除去し、分取HPLC(0.1% NH_3-H_2O)で精製して-シクロプロピル-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素(16.0mg、収率34.9%)を帯黄白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.56-2.52 (m, 1H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 410.1.

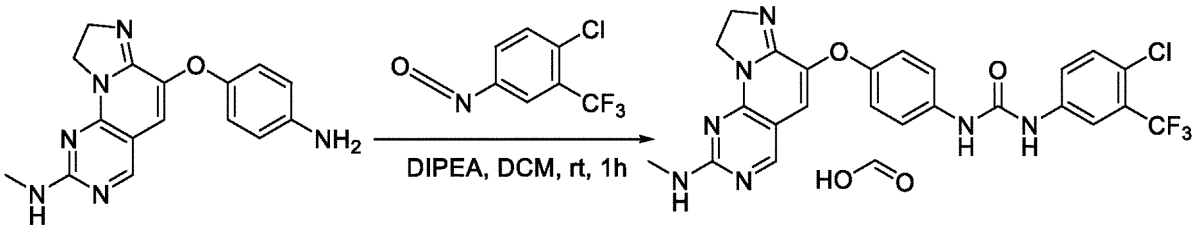
【1198】
実施例312
1-シクロプロピル-3-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素(化合物312)の調製



【1199】
工程1
1-シクロプロピル-3-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素の合成
6-(4-アミノフェノキシ)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.1mmol)、イソシアナトシクロプロパン(27mg、0.12mmol)、DIPEA(40mg、0.3mmol)のDCM(3mL)中混合物を20℃で30分間攪拌した。反応液を分取HPLC(0.1% NH_4HCO_3)で精製して1-シクロプロピル-3-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素20.5mgを黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.26 (br, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.66 (br, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.54-2.53 (m, 1H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 392.2.

【1200】
実施例313
1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素(化合物313)の調製



【１２０１】

工程１

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素の合成

6-(4-アミノフェノキシ)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.2mmol)のDCM(3mL)中混合物に1-クロロ-4-イソシアナト-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(53mg、0.24mmol)およびDIPEA(77mg、0.6mmol)を室温で加えた。反応混合物を20℃で30分間攪拌した。反応液を分取HPLCで精製して1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素28.8mgをギ酸塩黄色固体として得た。

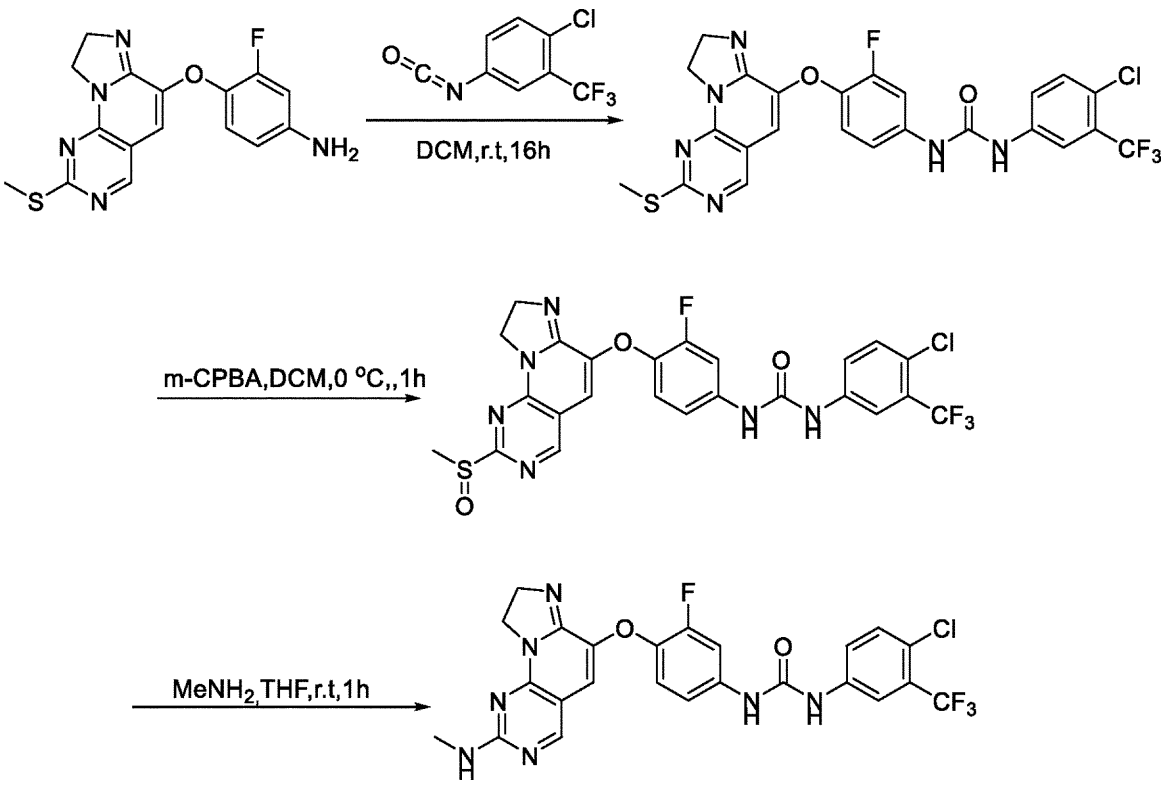
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (br, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (br, 1H), 4.14-3.95 (m, 4H), 2.81 (s, 3H).

LCMS (M+H$^+$) m/z: 529.8.

【１２０２】

実施例３１４

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素(化合物３１４)の調製



【１２０３】

工程1

tert-ブチル 1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素の合成

3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)アニリン(100mg、0.29mmol)のDCM(10mL)中混合物に1-クロロ-4-イソシアナト-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(77mg、0.35mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間攪拌した。反応混合物をH_2O(20mL)で反応停止させ、DCM(20.0mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素(110mg、収率67%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 565.1。

【１２０４】

工程2

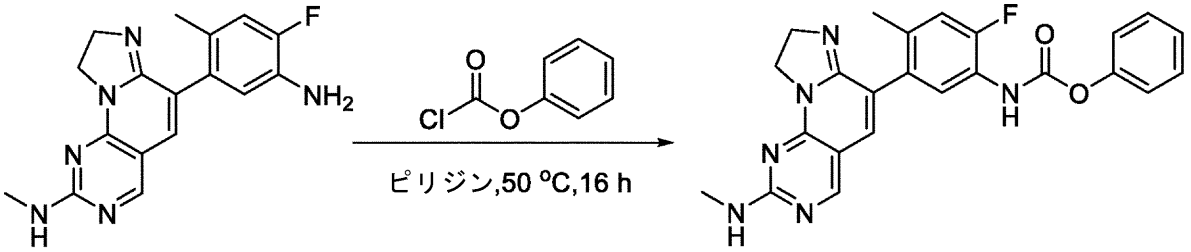
tert-ブチル 6-(3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートの合成

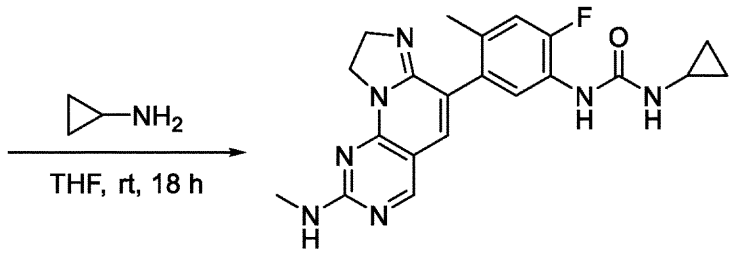
1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素(90mg、0.16mmol)のDCM(5.0mL)溶液にm-CPBA(64mg、0.32mmol)を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮してtert-ブチル 6-(3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(120mg、粗生成物)を帯黄白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 581.2。

【１２０５】

工程3
1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素の合成
1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素(120mg、0.21mmol)のTHF(2.0mL)中混合物に$MeNH_2$(1mL、1M THF溶液)を加えた。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1%アンモニア)でさらに精製して1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)尿素(17.7mg、収率15.7%)を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.24 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 4.00-3.96 (m, 4H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H).
LCMS (M+H$^+$) m/z: 548.2.

【1206】
実施例315
1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(化合物315)の調製





【1207】
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例139に記載のように行った。
【1208】
工程1
フェニル (2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバメートの合成
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.247mmol)のピリジン(2mL)溶液にカルボノクロリジン酸フェニル(386mg、2.469mmol)を加えた。反応混合物を50℃で16時間攪拌した。減圧濃縮してフェニル (2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カル

バメート(80mg、粗生成物)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【1209】

工程2

1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素の合成

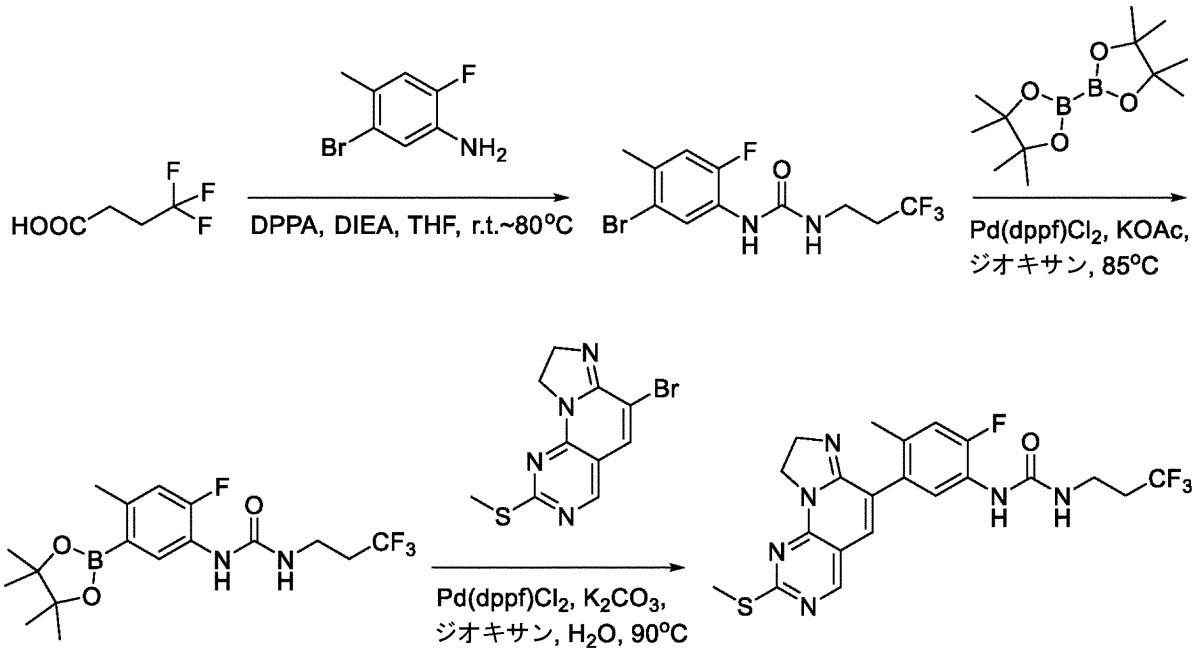
フェニル(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバメート(80mg、0.180mmol)のピリジン(3mL)溶液にシクロプロピルアミン(31mg、0.541mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示す。得られた混合物を分取HPLC(0.1% TFA)で精製して1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(6.1mg、13.2%)を黄色固体として得た。

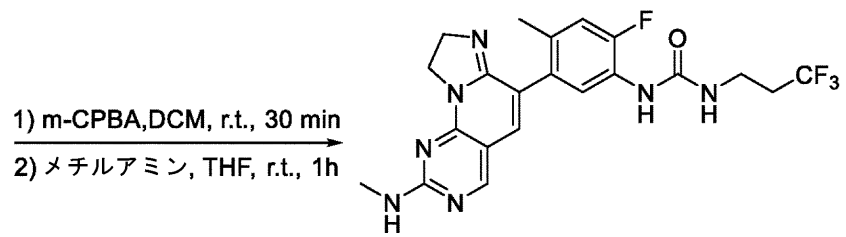
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77 (s, 1H), 8.00 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.75-0.73 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 408.1.

【1210】

実施例316

1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素(化合物316)の調製





【1211】

工程1
1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素の合成
4,4,4-トリフルオロブタン酸(540mg、3.8mmol)のTHF(8mL)溶液にDPPA(1.05g、3.8mmol)およびDIEA(980mg、7.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌した。次に5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルアニリン(775mg、3.8mmol)を加え、反応混合物を80℃で4時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EA(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して白色固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 1:1)で精製して1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素(750mg、収率58%)を得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 342.8

【1212】
工程2
1-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素の合成
1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素(750mg、2.19mmol)のジオキサン(10mL)溶液にPin2B2(557mg、2.19mmol)、KOAc(358mg、4.38mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(153mg、0.22mmol)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を85℃で2時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 2:1)で精製して1-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素(510mg、収率60%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 391.2

【1213】
工程3
1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素の合成
1-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素(200mg、0.51mmol)のジオキサン(4mL)およびH_2O(1mL)溶液に6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(151mg、0.51mmol)、K_2CO_3(142mg、1.02mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(37mg、0.05mmol)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を80℃で3時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 1:2)で精製して1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素(80mg、収率33%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 480.9

【1214】
工程4
1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素の合成
6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(80mg、0.17mmol)のDCM(5mL)溶液にm-CPBA(59mg、0.34mmol)を加え、反応混合物を室温で30分間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して黄色固体を得た。粗固体のTHF(3mL)溶液にメチルアミンTHF溶液(1mL、2mmol)を加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した

。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素(38.2mg)を黄色固体として得た。

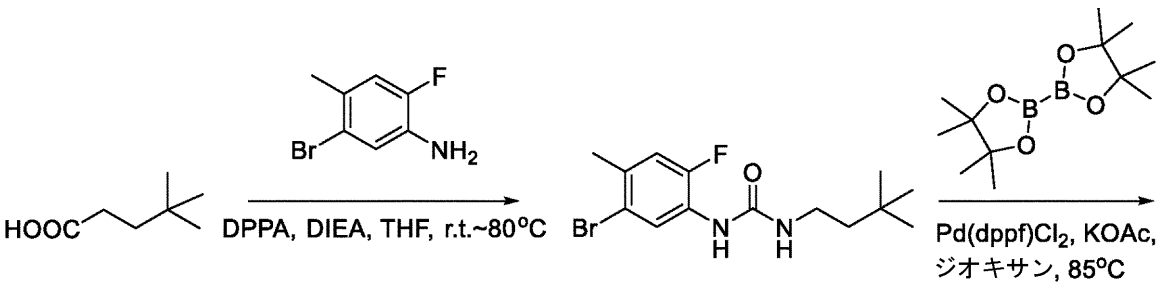
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.07 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.90 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

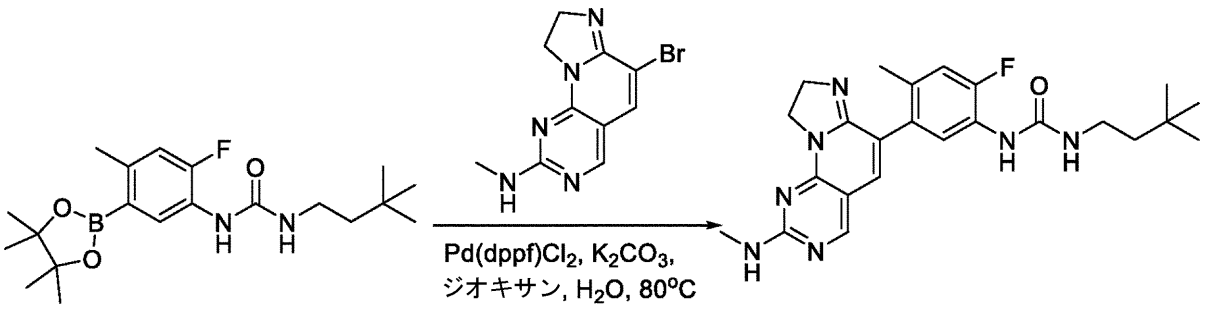
LCMS ($M+H^+$) m/z: 464.0.

【1215】

実施例317

1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(化合物317)の調製





【1216】

工程1

1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素の合成

4,4-ジメチルペンタン酸(500mg、3.8mmol)のTHF(8mL)溶液にDPPA(1.05g、3.8mmol)およびDIEA(980mg、7.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。次に5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルアニリン(775mg、3.8mmol)を加え、反応混合物を80℃で4時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EA(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して白色固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 1:1)で精製して1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素(220mg、収率30%)を得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 333.0

【1217】

工程2

1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)尿素の合成

1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素(220mg、0.66mmol)のジオキサン(5mL)溶液にPin2B2(201mg、0.79mmol)、KOAc(129mg、1.32mmol)、およびPd(dppf)Cl2(51mg、0.07mmol)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を85℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 2:1)で精製して1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)尿素(80mg、収率32%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 379.0

【1218】

工程3

1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素の合成

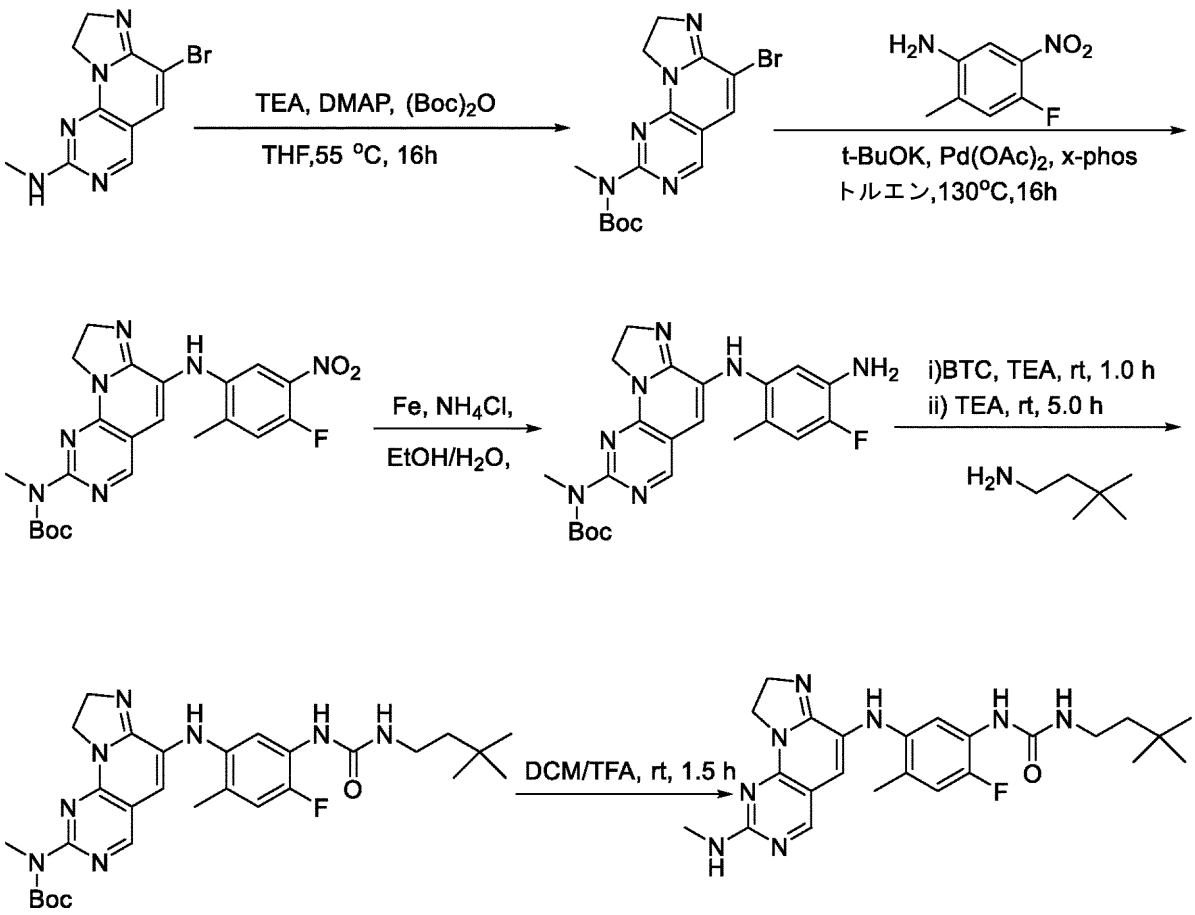
1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(80mg、0.21mmol)のジオキサン(4mL)およびH2O(1mL)溶液に6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(58mg、0.21mmol)、K2CO3(58mg、0.42mmol)、およびPd(dppf)Cl2(15mg、0.02mmol)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を80℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これを分取HPLCで精製して1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(10.1mg)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.90 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.38-1.27 (m, 2H), 0.88 (s, 9H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 452.0.

【1219】

実施例318

1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)フェニル)尿素(化合物318)の調製



【１２２０】

工程1

tert-ブチル（6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメートの合成

6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(500mg、1.79mmol)、$(Boc)_2O$(1.54g、7.14mmol)、およびDMAP(22mg、0.179mmol)のTHF(20.0mL)中混合物を55℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製してtert-ブチル（6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(587mg、収率86.5%)を褐色油状物として得た。LCMS（$M+H^+$）m/z: 380.0および382.0。

【１２２１】

工程2

tert-ブチル（6-((4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル（6-ブロモ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(200mg、0.53mmol)、4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロアニリン(134mg、0.79mmol)、$Pd(OAc)_2$(24mg、0.11mmol)、x-phos(125mg、0.26mmol)、およびt-BuOK(177mg、1.58mmol)のトルエン(5.0mL)中混合物をN_2下、130℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 2/1)、続いて分取HPLC(ACN%=46%、0.1% HCl)で精製して粗生成物tert-ブチル（6-((4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(70mg、収率28.3%)を黄色固体として得た。LCMS（$M+H^+$）m/z: 470.3

【１２２２】

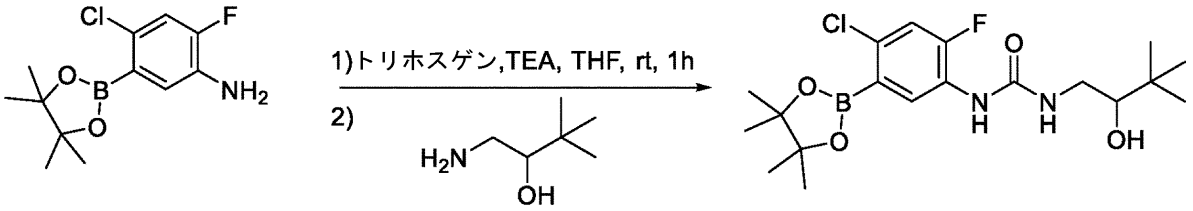
工程3
tert-ブチル (6-((5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメートの合成
tert-ブチル (6-((4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(70mg、0.15mmol)およびNH_4Cl(81mg、1.5mmol)のTHF(3.0mL)およびH_2O(3.0mL)中混合物にFe(84mg、1.5mmol)を加えた。混合物をN_2下、80℃で3.0時間撹拌した後、水(20.0mL)で希釈し、EA(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル (6-((5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(50mg、収率76.3%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 440.3。

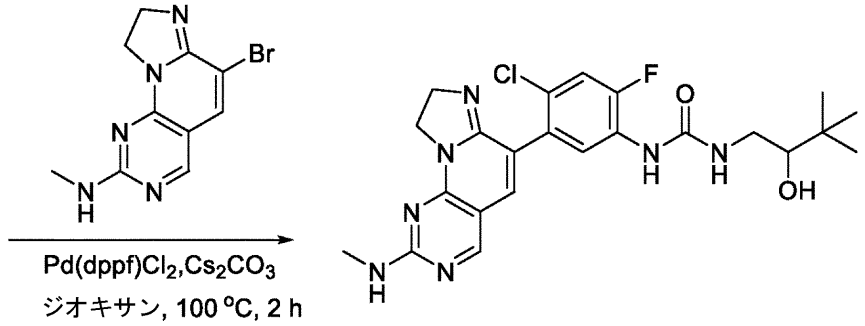
【1223】
工程4
tert-ブチル (6-((5-(3-(3,3-ジメチルブチル)ウレイド)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメートの合成
tert-ブチル (6-((5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(15mg、0.034mmol)およびEt_3N(10.3mg、0.102mmol)のTHF(1.5mL)中混合物にトリホスゲン(5.0mg、0.017mmol)を加え、混合物を室温で1.0時間撹拌した。3,3-ジメチルブタン-1-アミン(7.0mg、0.068mmol)のTHF(0.5mL)溶液を滴下した。得られた混合物をN_2下、室温で5.0時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物tert-ブチル (6-((5-(3-(3,3-ジメチルブチル)ウレイド)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(15mg、収率78.9%)を褐色油状物として得た。LCMS (M-Boc+H^+) m/z: 467.4。

【1224】
工程5
1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)フェニル)尿素 塩化水素の合成
tert-ブチル (6-((5-(3-(3,3-ジメチルブチル)ウレイド)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)(メチル)カルバメート(15mg)のDCM(2.0mL)溶液にTFA(1.0mL)を加えた。得られた混合物を室温で1.5時間撹拌し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)、続いて分取HPLC(0.1% HCl)で精製して1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)フェニル)尿素 塩化水素(1.87mg、収率15.1%)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 2H), 4.25 (t, *J*=10.0 Hz, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.45-1.41 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). LCMS (M+H^+) m/z: 467.3.

【1225】
実施例319
1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリ

ド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)尿素の調製





【１２２６】

工程1

1-(4-クロロ-2-フルオロ-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)フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)尿素の混合物の合成

1-アミノ-3,3-ジメチルブタン-2-オール(51mg、0.44mmol)およびTEA(133mg、1.32mmol)のTHF(2mL)溶液にトリホスゲン(32mg、0.11mmol)を加えた。反応液をN2下、室温で1時間撹拌した。次に、反応溶液を4-クロロ-2-フルオロ-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)アニリン(60mg、0.22mmol)のTHF(2mL)溶液に加えた。混合物をN2下、室温で1時間撹拌した。混合物を濾過した。濾液をDCM/MeOH(10/1、100mL)で希釈し、水(20mL)で洗浄した。有機相を濃縮して1-(4-クロロ-2-フルオロ-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)フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)尿素(92mg、粗生成物)を黄色油状物として得た。LCMS（$M+H^+$）m/z: 333.1および415.3。

【１２２７】

工程2

1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)尿素 塩酸塩の合成

1-(4-クロロ-2-フルオロ-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)フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)尿素(90mg、粗生成物、0.22mmol)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(62mg、0.22mmol)、Cs_2CO_3(215mg、0.66mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(16mg、0.022mmol)のジオキサン(6mL)および水(1.5mL)中混合物をN_2下、100℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して粗生成物40mgを得て、これを分取HPLC(0.1%/HCl/CH_3CN/H_2O)で精製して1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)尿素 塩酸塩(14.9mg、収率13%)を黄色固体として得た。

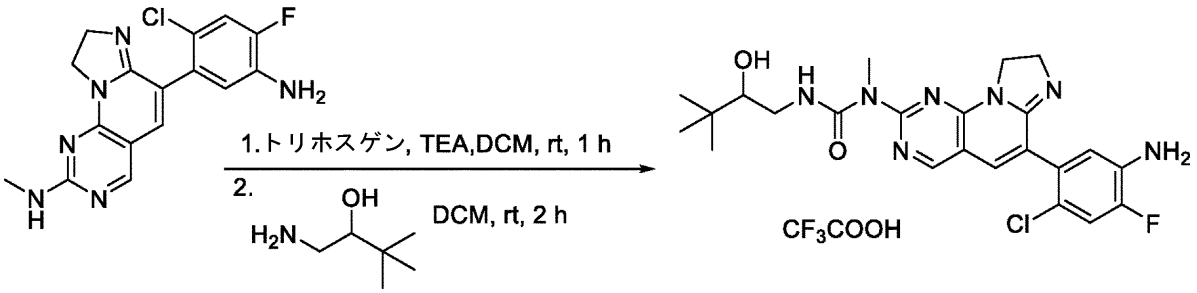
^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ 9.93 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.59-8.46 (m, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.69-4.53 (m, 2H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.51-2.49 (m, 1H), 0.88 (s, 9H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 488.2.

【１２２８】

実施例３２０

１-(６-(５-アミノ-２-クロロ-４-フルオロフェニル)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-イル)-３-(２-ヒドロキシ-３,３-ジメチルブチル)-１-メチル尿素(化合物３２０)の調製



【１２２９】

工程１

１-(４-クロロ-２-フルオロ-５-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-３-(２-ヒドロキシ-３,３-ジメチルブチル)尿素の合成

６-(５-アミノ-２-クロロ-４-フルオロフェニル)-Ｎ-メチル-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-２-アミン(６０ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ、１.０当量)のＴＨＦ(１０ｍＬ)中混合物にトリホスゲン(１８.４ｍｇ、０.０６２ｍｍｏｌ、０.４当量)およびＴＥＡ(４７ｍｇ、０.４６８ｍｍｏｌ、３.０当量)を加えた。混合物をＮ２下、室温で１時間撹拌した。次に１-アミノ-３,３-ジメチルブタン-２-オール(３６ｍｇ、０.３１ｍｍｏｌ、２.０当量)を加えた。混合物をＮ２下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を分取ＨＰＬＣ(０.１％ ＴＦＡ)で精製して１-(４-クロロ-２-フルオロ-５-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-３-(２-ヒドロキシ-３,３-ジメチルブチル)尿素(１４.３ｍｇ、１８.４％)を黄色固体として得た。

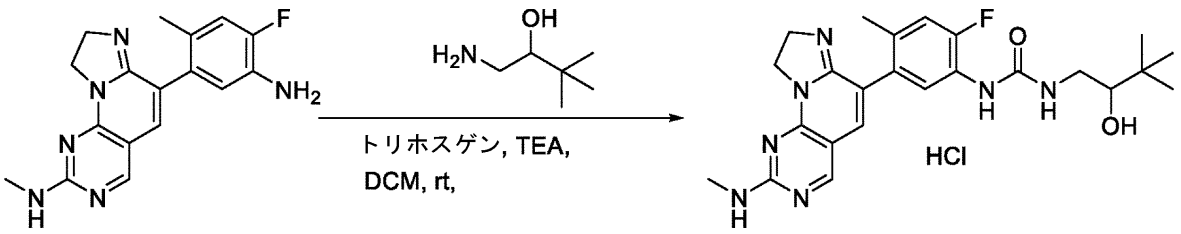
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ

9.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 0.98 (s, 9H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 488.0.

【１２３０】

実施例３２１

１-(２-フルオロ-４-メチル-５-(２-(メチルアミノ)-８,９-ジヒドロイミダゾ[１',２':１,６]ピリド[２,３-ｄ]ピリミジン-６-イル)フェニル)-３-(２-ヒドロキシ-３,３-ジメチルブチル)尿素(化合物３２１)の調製



【１２３１】

工程１

1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)尿素の合成

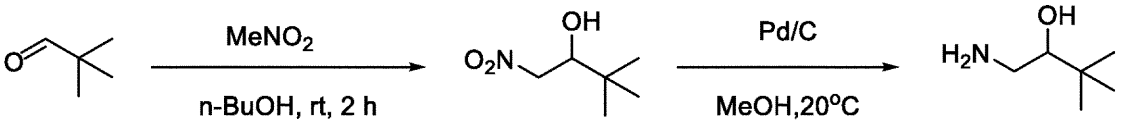
1-アミノ-3,3-ジメチルブタン-2-オール(40mg、0.34mmol、2.0当量)およびTEA(33mg、0.0.51mmol、3.0当量)のTHF(15mL)中混合物にトリホスゲン(20mg、0.07mmol、0.4当量)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。1時間後、溶液に6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.17mmol、1.0当量)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示す。得られた混合物を分取HPLC(0.1% HCl)で精製して1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)尿素(4.7mg、収率5%)を黄色固体として得た。

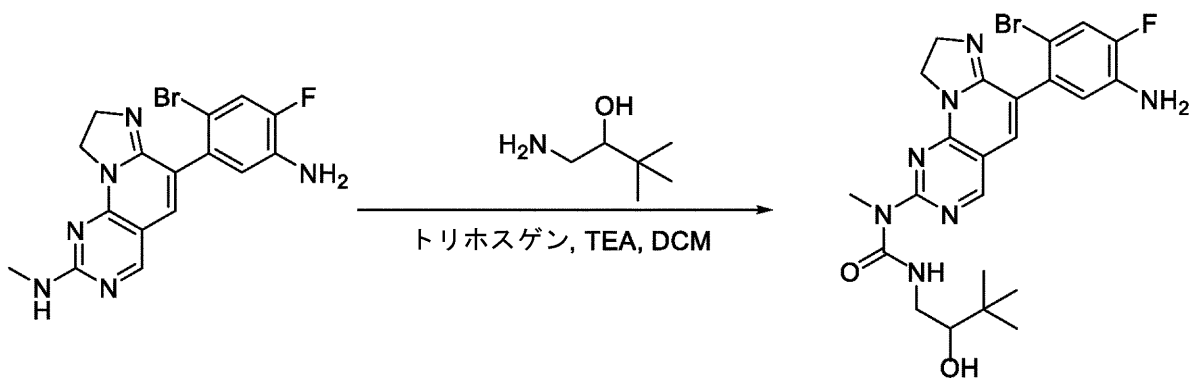
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.63 (m, 1H), 7.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.79-4.76 (m, 2H), 4.17 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.96 (s, 9H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 468.1.

【１２３２】

実施例３２２

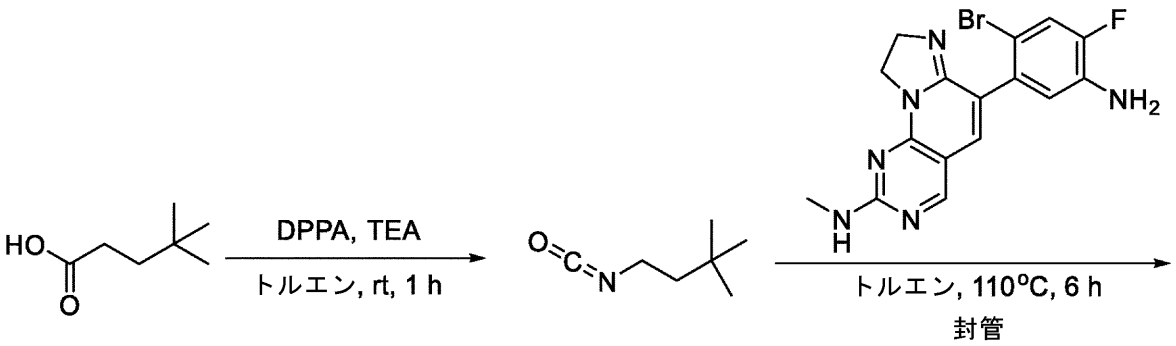
1-(6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)-1-メチル尿素(化合物３２２)の調製

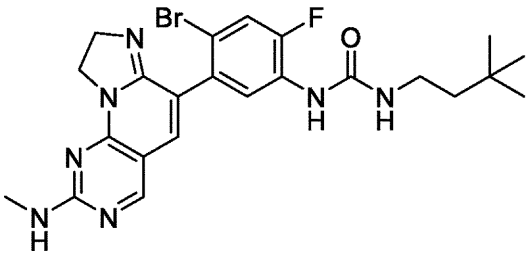




【１２３３】
工程1
3,3-ジメチル-1-ニトロブタン-2-オールの合成
ピバルアルデヒド(0.5g、5.8mmol)のトルエン(10mL)溶液に$MeNO_2$(3mL)を-60℃で滴下した。30分後、n-BuOH(0.1mL)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは新たな点を示す。粗生成物をEA(20mL)およびH_2O(20mL)で希釈した。有機層を濃縮して粗生成物3,3-ジメチル-1-ニトロブタン-2-オール(850mg、収率99%)を得た。
【１２３４】
工程2
1-アミノ-3,3-ジメチルブタン-2-オールの合成
3,3-ジメチル-1-ニトロブタン-2-オール(300mg、4.4mmol、1.0当量)のMeOH(10mL)溶液にPd/C(30mg、10%)を加えた。反応混合物をH2下、20℃で12時間攪拌した。濾過し、濃縮して粗生成物1-アミノ-3,3-ジメチルブタン-2-オール(280mg、100%)を油状物として得た。
【１２３５】
工程3
1-(6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)-1-メチル尿素の合成
6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.11mmol、1.0当量)およびTEA(33mg、0.33mmol、3.0当量)のTHF(15mL)中混合物にトリホスゲン(15mg、0.05mmol、0.4当量)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。1時間後、溶液に1-アミノ-3,3-ジメチルブタン-2-オールを加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。得られた混合物を分取HPLC(0.1% HCl)で精製して1-(6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)-1-メチル尿素(3.1mg、収率4.5%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.50 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.24 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 532.0.

【１２３６】
実施例323
1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素(化合物323)の調製





【１２３７】

工程１

1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素の合成

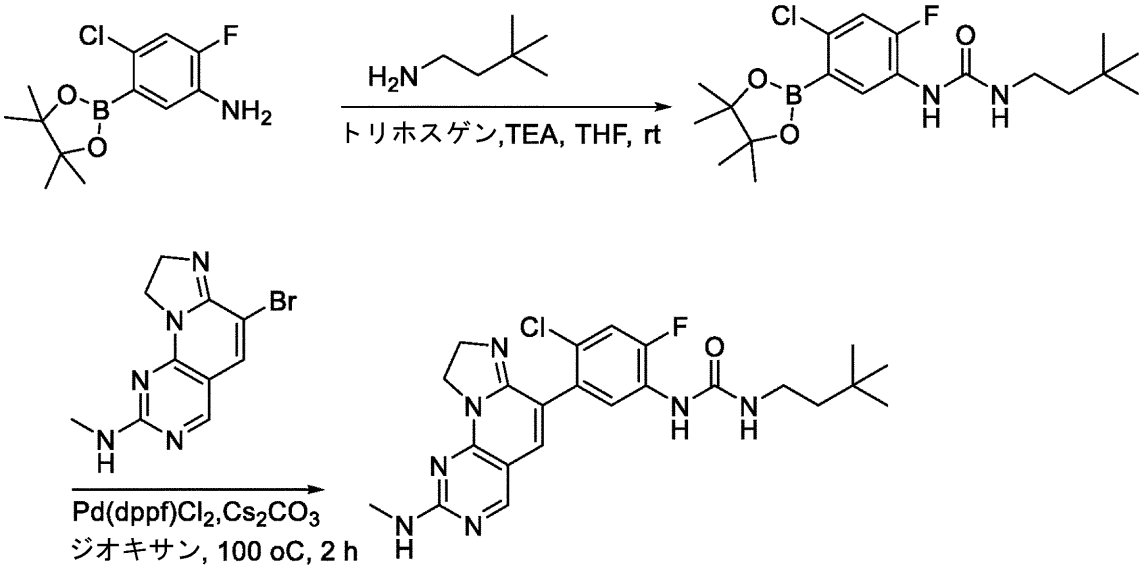
4,4-ジメチルペンタン酸(50mg、0.23mmol)およびTEA(70mg、0.69mmol)のトルエン(10mL)中混合物にDPPA(95mg、0.35mmol)を加え、混合物を25℃で1時間撹拌した。溶液に6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.15mmol)のトルエン(5mL)中混合物を加えた。混合物を封管中でN_2下、110℃で12時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示す。濃縮し、残渣を分取HPLC(0.1% HCl)で精製して1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素(1.5mg、収率4%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.76-4.73 (m, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.03 (s, 9H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 516.1.

【１２３８】

実施例３２４

1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素(化合物３２４)の調製



【１２３９】

工程1

1-(4-クロロ-2-フルオロ-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)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素の混合物の合成

4-クロロ-2-フルオロ-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)アニリン(70mg、0.26mmol)およびTEA(79mg、0.78mmol)のTHF(6mL)溶液にトリホスゲン(38mg、0.13mmol)を加えた。反応液をN_2下、室温で1時間撹拌した。次に、反応溶液を3,3-ジメチルブタン-1-アミン(26mg、0.26mmol)のTHF(2mL)溶液に加えた。混合物をN2下、室温で1時間撹拌した。混合物を濾過した。濾液をEA(60mL)で希釈し、水で洗浄した。有機相を濃縮して1-(4-クロロ-2-フルオロ-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)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素の混合物(103mg、粗生成物、収率100%)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H+) m/z: 399.4。

【１２４０】

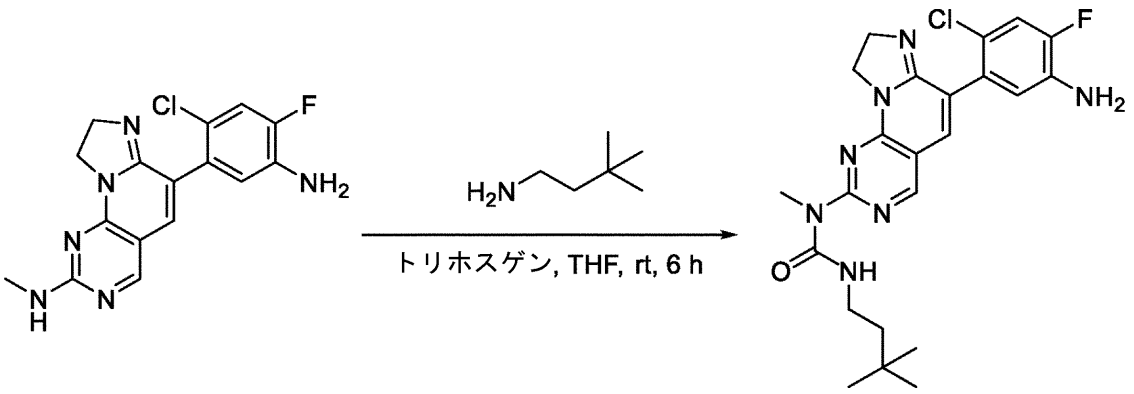
工程2

1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素 塩酸塩の合成

1-(4-クロロ-2-フルオロ-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)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素(103mg、粗生成物、0.26mmol)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(73mg、0.26mmol)、Cs2CO3(253mg、0.78mmol)、およびPd(dppf)Cl2(19mg、0.026mmol)のジオキサン(6mL)および水(1.5mL)中混合物をN2下、100℃で5時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、EA(50mL)および水(20mL)で希釈した。有機相を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH = 10/1)および分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製して1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)尿素塩酸塩(14.45mg、収率10.9%)を黄色固体として得た。

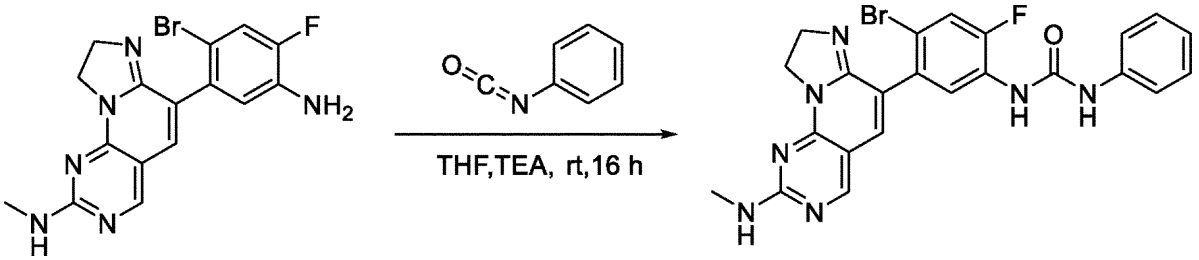
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63-8.45 (m, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.71-4.60 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.96 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.37-1.33 (m, 2H), 0.90 (s, 9H). LCMS $(M+H)^+$ m/z: 472.1.

【１２４１】
実施例３２５
1-(6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-(3,3-ジメチルブチル)-1-メチル尿素(化合物３２５)の調製



【１２４２】
工程１
1-(6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-(3,3-ジメチルブチル)-1-メチル尿素 塩化水素の合成
6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(53mg、0.14mmol)のTHF(8mL)中混合物にトリホスゲン(17mg、0.056mmol)を加えた。混合物をN2下、室温で1時間攪拌した。次に3,3-ジメチルブタン-1-アミン(10mg、0.098mmol)およびTEA(113mg、1.12mmol)の溶液を加えた。混合物をN2下、室温で16時間攪拌し、濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製して1-(6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3-(3,3-ジメチルブチル)-1-メチル尿素 塩化水素(2.9mg、収率4%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR
(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.55 (s, 1H), 9.57 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.42 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.74-4.71 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 0.95 (s, 9H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 472.1.

【１２４３】
実施例３２６
1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-フェニル尿素(化合物３２６)の調製

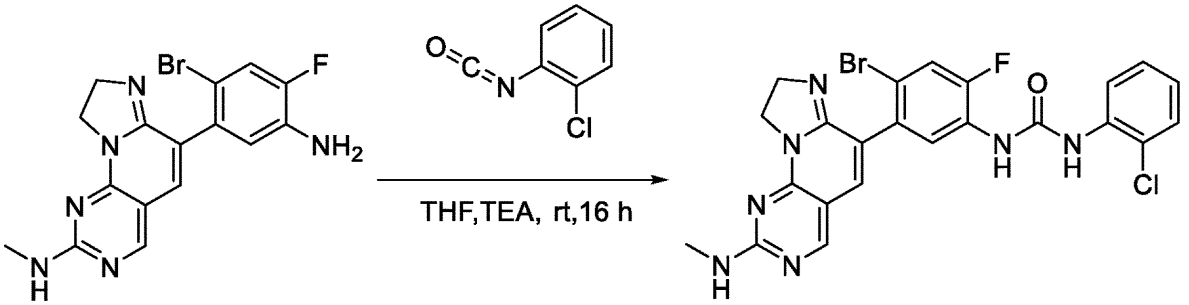


【１２４４】
工程１
1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリ

ド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-フェニル尿素の合成
6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.129mmol)およびイソシアナトベンゼン(16mg、0.135mmol)のTHF(20mL)溶液にTEA(39mg、0.441mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を除去した後、分取HPLC(0.1% TFA)で精製して1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-フェニル尿素(7.5mg、収率11.4%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.80 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 2H), 4.16 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 508.0.

【1245】
実施例327
1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素(化合物327)の調製

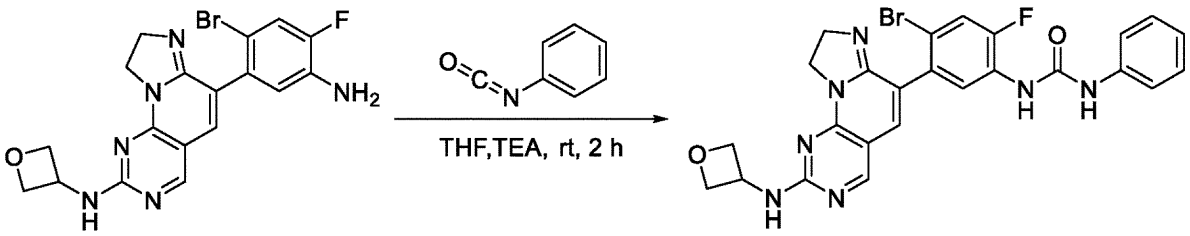


【1246】
工程1
1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素の合成
6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.129mmol)および1-クロロ-2-イソシアナトベンゼン(20mg、0.135mmol)のTHF(20mL)溶液にTEA(39mg、0.387mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を分取HPLC(0.1% HCl)で精製して1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素(10.1mg、収率14.5%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.11 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 542.1.

【1247】
実施例328
1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-フェニル尿素(化合物328)の調

製



【１２４８】

工程１

1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-フェニル尿素の合成

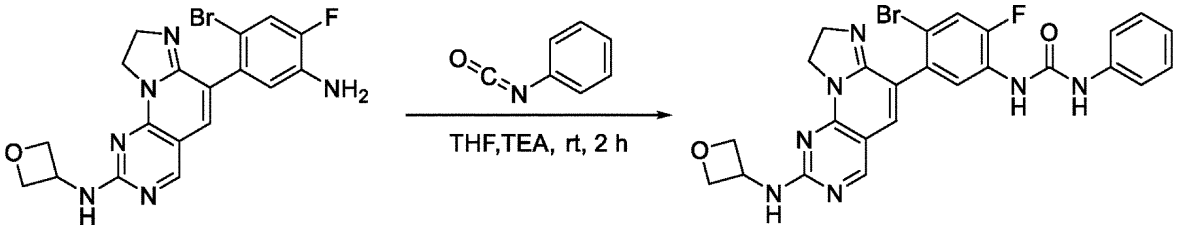
6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.12mmol、1当量)のTHF(10mL)中混合物にTEA(5滴、0.6mmol、5当量)およびイソシアナトベンゼン(1.5滴、0.24mmol、2当量)を加えた。混合物をN2下、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を分取HPLC(0.1% NH3.H2O)で精製して1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-フェニル尿素(6.4mg、収率9.7%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28-8.20 (m, 3H), 7.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.03-3.88 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 550.0.

【１２４９】

実施例329

1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素(化合物329)の調製



【１２５０】

工程１

1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素の合成

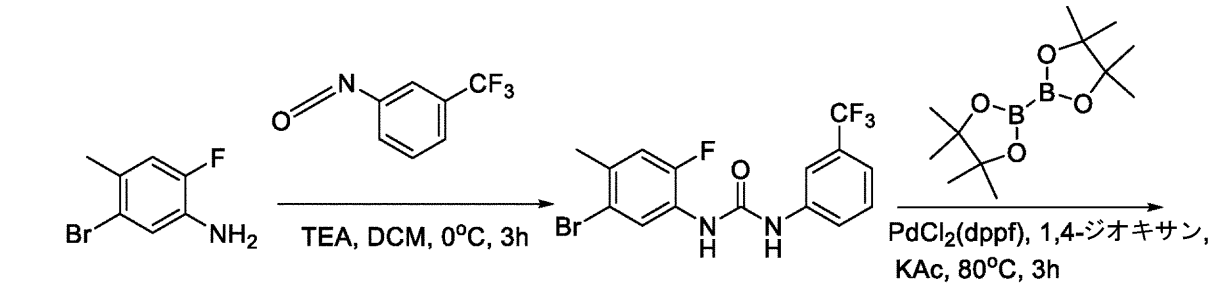
6-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.116mmol)およびイソシアナトベンゼン(19mg、0.122mmol)のTHF(20mL)溶液にTEA(35mg、0.348mmol)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を除去した後、分取HPLC(0.1% NH_3H_2O)で精製して1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素(19.9mg、収率29.4%)を黄色固体として得た。

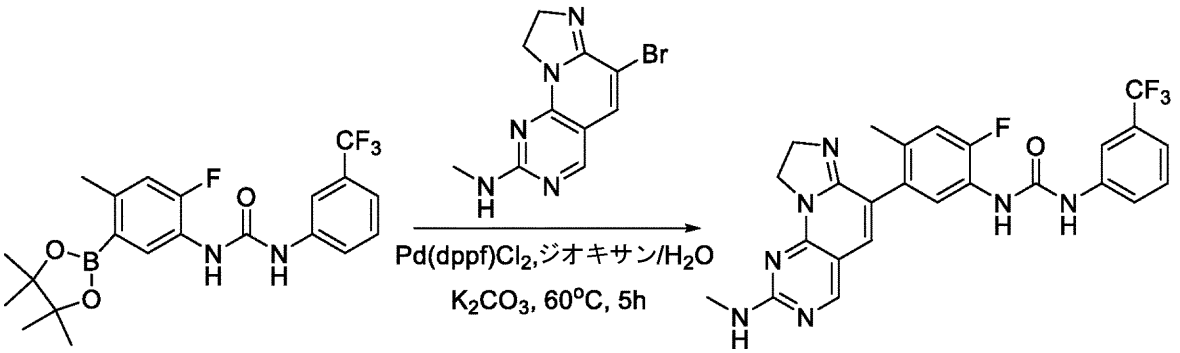
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29-8.22 (m, 3H), 8.08 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.05 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.79-4.76 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 584.0.

【１２５１】

実施例３３０

1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(化合物３３０)の調製





【１２５２】

工程１

1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の合成

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルアニリン(１００mg、０.４９mmol)のＤＣＭ(９mL)溶液に1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(１００mg、０.５３９mmol)およびＴＥＡ(１２３mg、１.２２５mmol)を０℃で加えた。混合物を０℃で２時間撹拌した。水を加え、有機層を分離し、濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(１４０mg、収率６６%)を得た。ＬＣＭＳ（M+H$^+$）m/z: ３９１.０

【１２５３】

工程２

1-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の合成

1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(１４７mg、０.５mmol、１.０当量)、Pin_2B_2(１９０mg、０.７５mmol、１.５当量)、ＫＯＡｃ(１５０mg、１.５mmol、３.０当量)、および$PdCl_2$(dppf)(７３mg、０.１mmol、２０mol

%)の1,4-ジオキサン(4mL)溶液をN2下で16時間還流させた。粗生成物1-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素をさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS ($M+H^+$) m/z: 439.0

【1254】

工程4

1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の合成

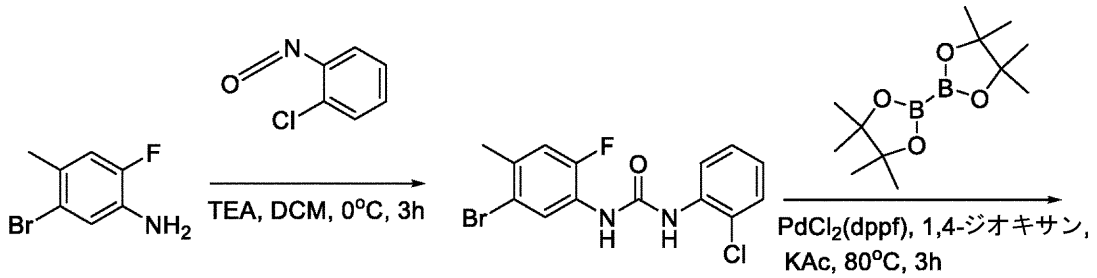
1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(44mg、0.1mmol、1当量)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(56mg、0.2mmol、1.0当量)、K_2CO_3(69mg、0.5mmol、3.0当量)、および$PdCl_2(dppf)$(29mg、0.04mmol、40mol%)の1,4-ジオキサン(4.0mL)およびH_2O(1.0mL)溶液をN2下、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLCで精製して1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(6.3mg、収率6%)を固体として得た。

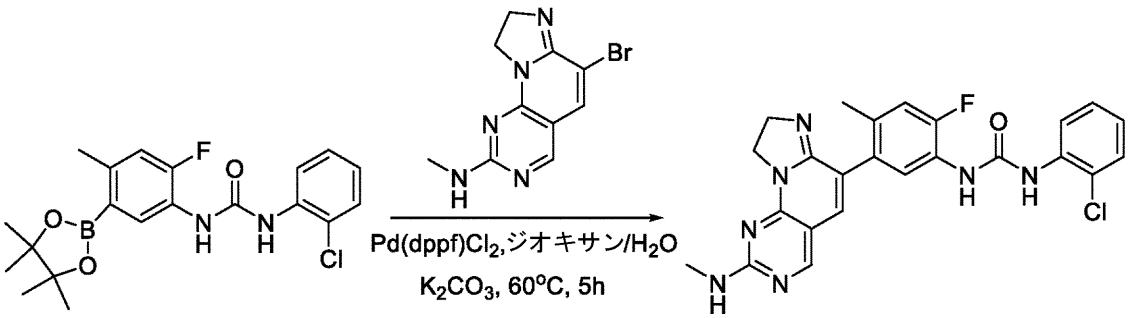
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.37 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (br, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 4.08-3.88 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 512.0.

【1255】

実施例331

1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(化合物331)の調製





【1256】

工程1

1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素の合成

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルアニリン(150mg、0.735mmol)のDCM(3mL)溶液

に1-クロロ-2-イソシアナトベンゼン(168mg、1.102mmol)およびTEA(185mg、1.837mmol)を0℃で加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。水を加え、有機層を分離し、濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素(130mg、収率50%)を得た。
LCMS (M+H$^+$) m/z: 357.0

【1257】

工程2

1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)尿素の合成

1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(2-クロロフェニル)尿素(70mg、0.197mmol)のジオキサン(3mL)中混合物にPin2B2(75mg、0.295mmol)、Pd(dppf)Cl2(21mg、0.0295mmol)、およびKOAc(58mg、0.591mmol)を加え、85℃で4時間攪拌した。粗生成物1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)尿素をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【1258】

工程3

1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素の合成

6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(200mg、0.713mmol)のジオキサン(3mL)溶液に粗生成物1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)尿素(346mg、0.856mmol)、Pd(dppf)Cl_2(78mg、0.106mmol)、およびK_2CO_3(295mg、2.139mmol)を加えた。混合物を85℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLCで精製して1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(11.1mg、収率3%)を得た。

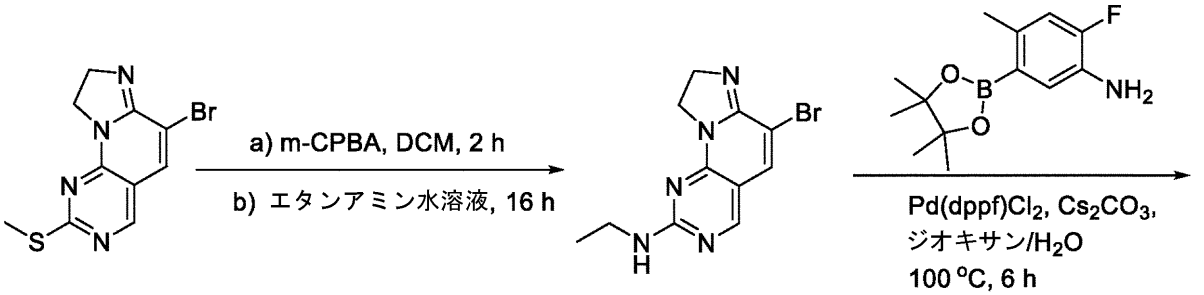
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.31 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25 (br, 1H), 8.11 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.15 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.03-7.02 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 4H), 2.84 (s, 3H) 2.16 (s, 3H).

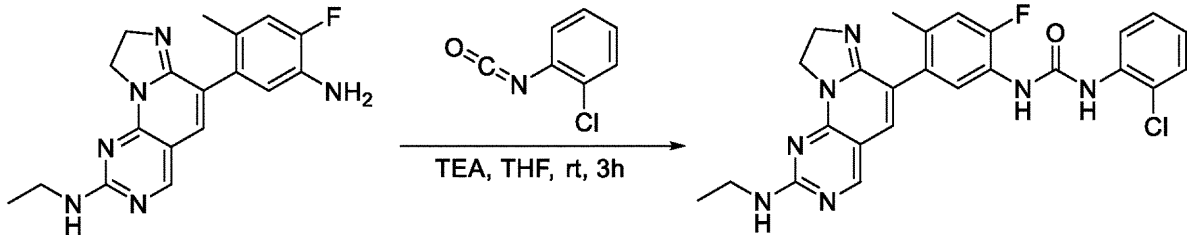
LCMS (M+H$^+$) m/z: 478.0.

【1259】

実施例332

1-(2-クロロフェニル)-3-(5-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素(化合物332)の調製





【１２６０】

工程１

6-ブロモ-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン(420mg、1.41mmol)のDCM(10mL)溶液にm-CPBA(1039mg、4.23mmol)を加えた。反応液をN2下、室温で1時間攪拌した。次にエタンアミン(634mg、8.46mmol、60%水溶液)を加えた。反応液をN2下、室温で1時間攪拌した。溶液を飽和NaHCO3(30mL)で希釈し、DCM/MeOH = 10/1(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機相を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して6-ブロモ-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(320mg、収率77%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 296.0。

【１２６１】

工程２

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

6-ブロモ-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(150mg、0.51mmol)、2-フルオロ-4-メチル-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)アニリン(128mg、0.51mmol)、Cs2CO3(497mg、1.53mmol)、およびPd(dppf)Cl2(75mg、0.102mmol)のジオキサン(6mL)および水(1.5mL)中混合物をN2下、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィー(0.1%/FA/CH3CN/H2O)で精製して6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(153mg、収率89%)を黄色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 339.3。

【１２６２】

工程３

1-(2-クロロフェニル)-3-(5-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素 塩酸塩の合成

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-エチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.24mmol)およびTEA(73mg、0.72mmol)のTHF(6mL)中混合物に1-クロロ-2-イソシアナトベンゼン(37mg、0.24m

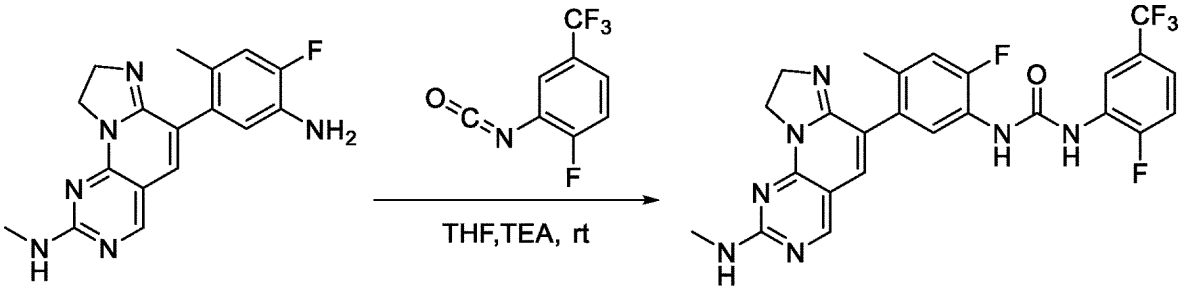
mol)を加えた。反応混合物をN2下、室温で3時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケークを分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製して1-(2-クロロフェニル)-3-(5-(2-(エチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素 塩酸塩(19.8mg、収率15.8%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.68 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.94-8.87 (m, 2H), 8.59-7.90 (m, 1H), 8.13-8.07 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.01 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.23-1.15 (m, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 492.0.

【1263】

実施例333

1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(化合物333)の調製



【1264】

工程1

1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の合成

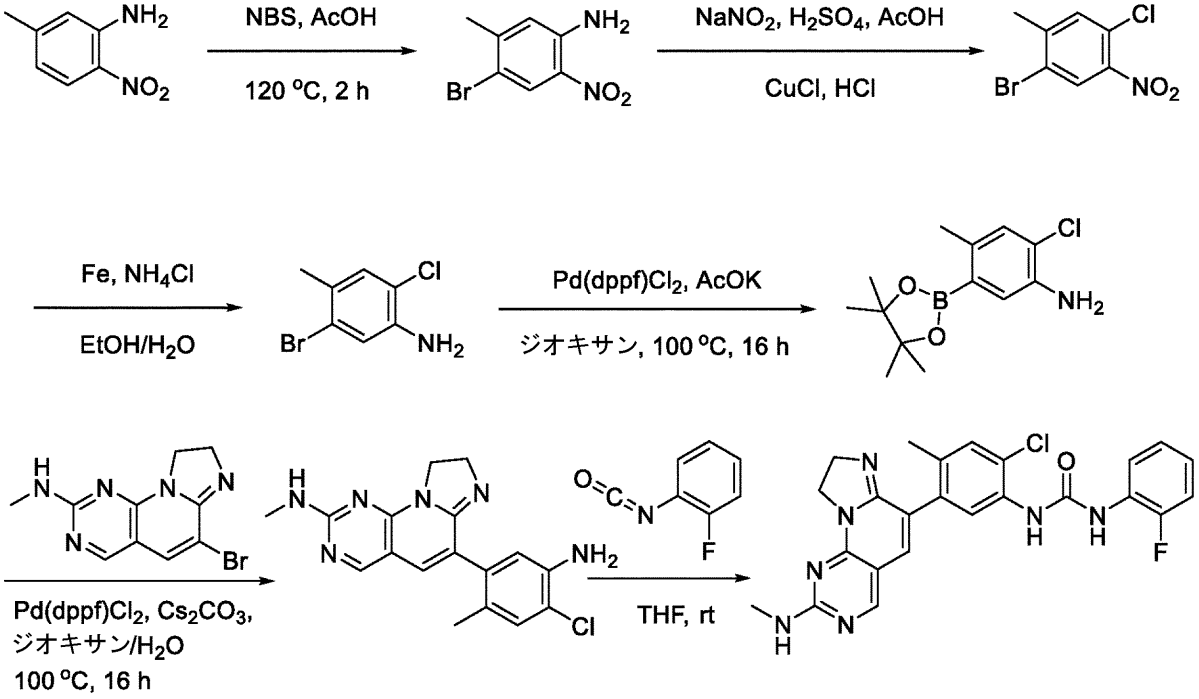
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.12mmol)およびTEA(48mg、0.48mmol)のTHF(5mL)中混合物に1-フルオロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(25mg、0.12mmol)を加えた。反応混合物をN2下、室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製して1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(13mg、収率18%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.71 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59-8.51 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.66-4.54 (m, 2H), 4.02 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 530.3.

【1265】

実施例334

1-(2-クロロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)尿素(化合物334)の調製



【１２６６】

工程1

4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロアニリンの合成

5-メチル-2-ニトロアニリン(2.5g、16.4mmol)のCH3COOH(40mL)溶液にNBS(2.9g、16.1mmol)を20℃で滴下した。反応混合物を120℃で2時間攪拌した。H2O(100mL)を加え、濾過し、固体を減圧乾燥させて4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロアニリン(3.3g、収率87%)を黄色固体として得た。

【１２６７】

工程2

1-ブロモ-4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゼンの合成

4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロアニリン(1g、4.4mmol)のCH_3COOH(10mL)溶液に$NaNO_2$のH_2SO_4溶液(5mL)を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、反応溶液にCuCl(1g、10mmol)のHCl(5mL)溶液を加え、反応混合物を60℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示す。H_2O(50mL)を加え、反応混合物をEAで抽出した。一緒にした抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、濃縮して粗生成物1-ブロモ-4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン(0.9g、収率85%)を黄色固体として得た。

【１２６８】

工程3

5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルアニリンの合成

1-ブロモ-4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン(0.9g、3.6mmol)およびFe(203mg、3.6mmol)、NH_4Cl(187mg、3.6mmol)のEtOH/H2O(10mL/10mL)中混合物を90℃で2時間攪拌した。減圧濃縮し、シリカゲルカラム(PE/EA 5:1)で精製して5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルアニリン(800mg、収率87%)を褐色固体として得た。

【１２６９】

工程4

2-クロロ-4-メチル-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)アニリンの合成

5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルアニリン(300mg、1.4mmol)、ビス(ピナコラト)ジボ

ロン(500mg、2.1mmol)、およびCH_3COOK(400mg、3mmol)の乾燥ジオキサン(20mL)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(55mg、0.07mmol)を加えた。混合物をN_2下、100℃で16時間攪拌した。減圧濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム(PE:EA 10:1～1:1)で精製して2-クロロ-4-メチル-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)アニリン(230mg、収率60%)を白色固体として得た。

【1270】

工程5

6-(5-アミノ-4-クロロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

2-クロロ-4-メチル-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)アニリン(100mg、0.37mmol)および6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(103mg、0.37mmol)のジオキサン/H2O(10mL/1mL)中混合物にCs2CO3(361mg、1.1mmol)およびPd(dppf)Cl2(15mg、0.02mmol)を加えた。混合物を100℃で終夜攪拌した。減圧濃縮し、シリカゲルカラム(MeOH:DCM 50:1～10:1)で精製して6-(5-アミノ-4-クロロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、収率53%)を黒色固体として得た。

【1271】

工程6

1-(2-クロロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)尿素の合成

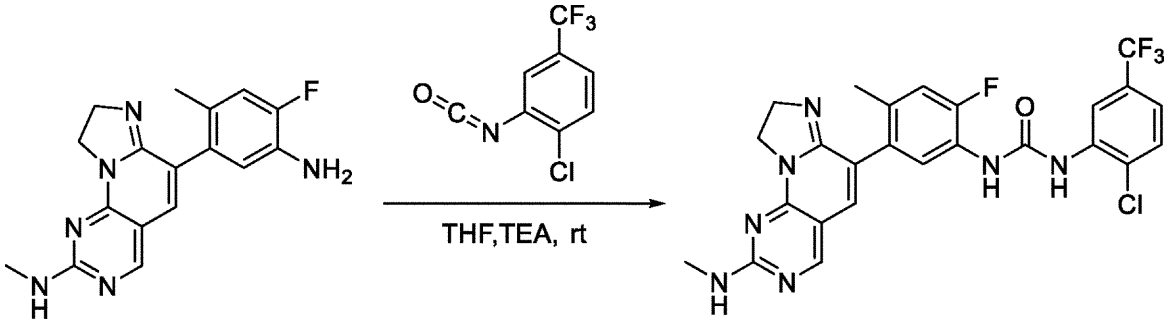
6-(5-アミノ-4-クロロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.15mmol)および1-フルオロ-2-イソシアナトベンゼン(30mg、0.22mmol)のTHF(15mL)中混合物にTEA(0.2mL)を加えた。混合物をN2下、0℃で終夜攪拌した。得られた混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% HCl)で精製して1-(2-クロロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)尿素(23.6mg、収率45%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.16-7.01(m, 3H), 4.83-4.69 (m, 2H), 4.14 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 478.1.

【1272】

実施例335

1-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(化合物335)の調製



【1273】

工程1

1-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素の合成

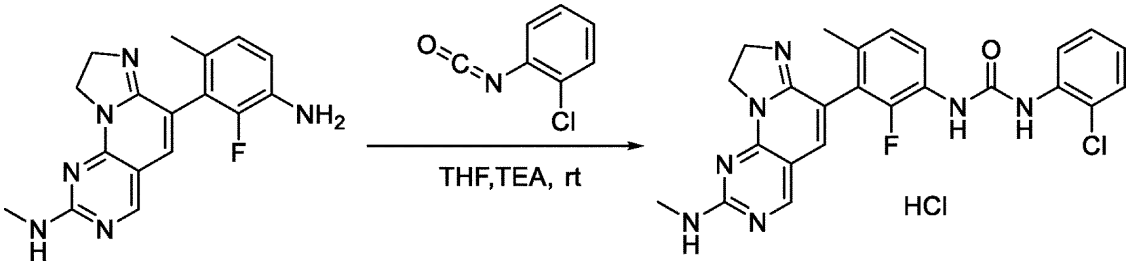
6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.12mmol)およびTEA(48mg、0.48mmol)のTHF(5mL)中混合物に1-クロロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(27mg、0.12mmol)を加えた。反応混合物をN2下、室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製して1-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(13mg、収率18%)を黄色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53-8.37 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.65-4.59 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 546.3.

【1274】

実施例336

1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(化合物336)の調製



【1275】

工程1

1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素の合成

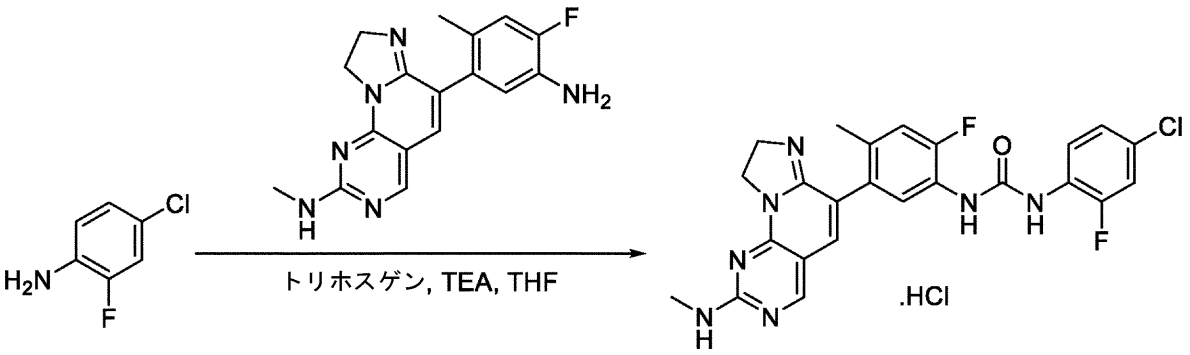
6-(3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.092mmol)およびTEA(37mg、0.368mmol)のTHF(4mL)中混合物に1-クロロ-2-イソシアナトベンゼン(14mg、0.092mmol)を加えた。反応混合物をN2下、室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1%/HCl/CH3CN/H2O)で精製して1-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(7mg、収率15%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.94 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),7.09-7.05 (m, 1H), 4.73-4.55 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 478.1.

【1276】

実施例337

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(化合物337)の調製



【1277】

工程1

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素の合成

4-クロロ-2-フルオロアニリン(23mg、0.16mmol)の乾燥THF(20mL)中混合物にトリホスゲン(18mg、0.06mmol)およびTEA(0.1mL)を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.15mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示す。混合物を減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% HCl)で精製して1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(23.7mg、収率32%)を黄色固体として得た。

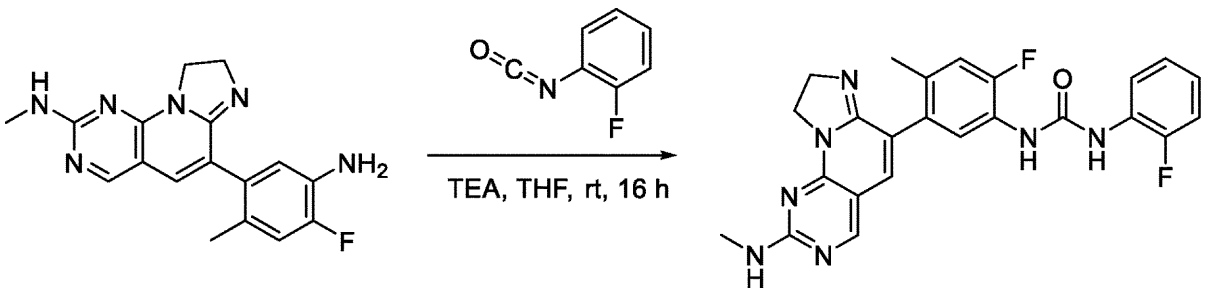
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 2H), 4.16 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

LCMS ($M+H^+$) m/z: 496.1.

【1278】

実施例338

1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)尿素(化合物338)の調製



【1279】

工程1

1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)尿素の合成

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2'

:1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、0.15mmol)のTHF(5mL)溶液にTEA(0.5mL)および1-フルオロ-2-イソシアナトベンゼン(41mg、0.3mmol)を加えた。溶媒を除去した後、残渣を分取HPLC(0.1% HCl)で精製して1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)尿素(30mg、収率43%)を黄色固体として得た。

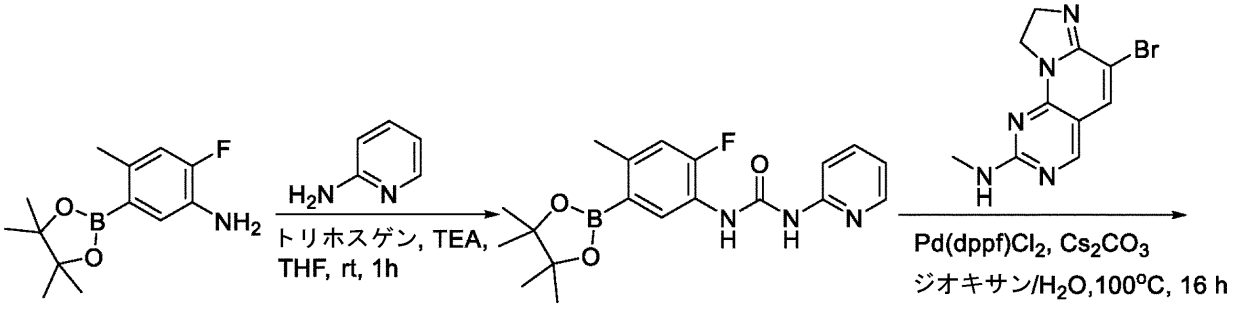
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

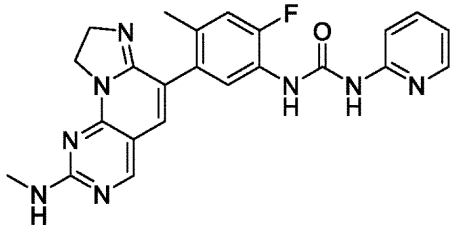
9.76 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 3H), 7.31 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 462.4.

【1280】

実施例339

1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(ピリジン-2-イル)尿素(化合物339)の調製





【1281】

工程1

1-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)-3-(ピリジン-2-イル)尿素の合成

2-フルオロ-4-メチル-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)アニリン(130mg、0.52mmol)のTHF(20mL)中混合物にトリホスゲン(62mg、0.21mmol)を0℃でゆっくりと加えた。混合物をN2下、0℃～室温で0.5時間攪拌した。次にピリジン-2-アミン(49mg、0.52mmol)およびTEA(157mg、1.56mmol)を加えた。混合物をN_2下、室温で0.5時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示す。減圧濃縮し、シリカゲルカラム(PE/EA = 2:1)で精製して1-(2-フルオロ-4-メチル-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)フェニル)-3-(ピリジン-2-イル)尿素(40mg、収率21.1%)を黄色固体として得た。

【1282】

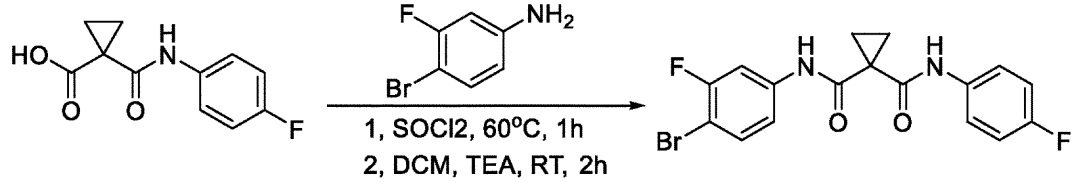
工程2

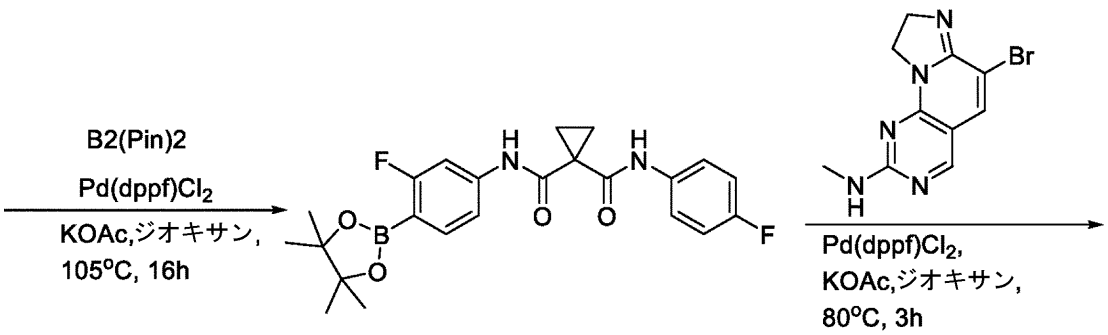
1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリ

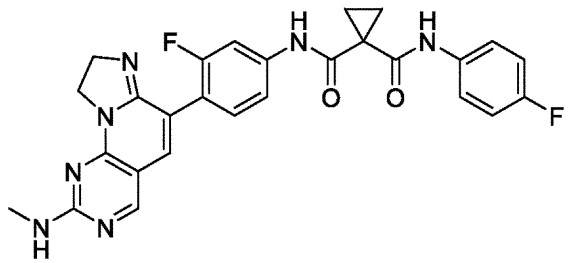
ド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(ピリジン-2-イル)尿素の合成
1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-(ピリジン-2-イル)尿素(40mg、0.11mmol)および6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(30mg、0.11mmol)のジオキサン/H2O(5mL/1mL)中混合物にCs2CO3(105mg、0.33mmol)およびPd(dppf)Cl2(19mg、0.022mmol)を加え、混合物をN2下、100℃で終夜攪拌した。混合物を減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% NH_4CO_3)で精製して1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(ピリジン-2-イル)尿素(13.8mg、収率28.3%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.17 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.11-3.89 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LCMS (M+H+) m/z: 445.0.

【1283】
実施例340
N-(3-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(化合物340)の調製







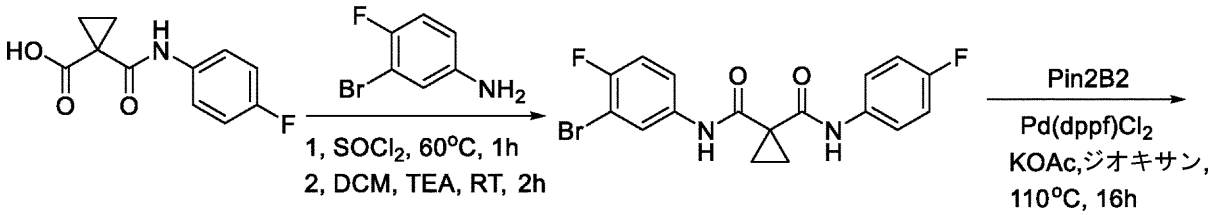
【1284】
工程1
N-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカ

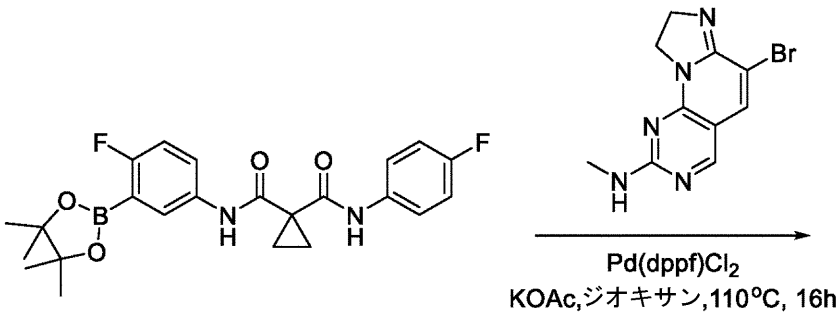
ルボキサミドの合成
1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸(223mg、1.0mmol)の$SOCl_2$(3mL)中混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、反応混合物に4-ブロモ-3-フルオロアニリン(200mg、1.1mmol)およびTEA(500mg、5.0mmol)のDCM(3mL)溶液を加えた。反応混合物を25℃で3時間攪拌した。濃縮し、フラッシュ(PE:EA = 3:1～1:1)で精製してN-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(180mg)を白色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 394.9。

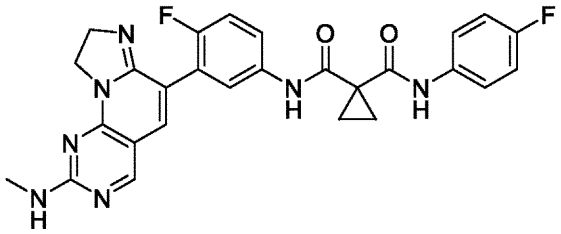
【1285】
工程2
N-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成
N-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(147mg、0.5mmol、1.0当量)、Pin_2B_2(190mg、0.75mmol、1.5当量)、KOAc(150mg、1.5mmol、3.0当量)、および$PdCl_2$(dppf)(73mg、0.1mmol、20mol%)の1,4-ジオキサン(4mL)中混合物をAr下で16時間還流させた。反応混合物をさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS (M+H^+) m/z: 443.0

【1286】
工程3
N-(3-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成
N-(3-フルオロ-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)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(粗生成物、0.2mmol、1当量)、6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(56mg、0.2mmol、1.0当量)、K_2CO_3(82mg、0.6mmol、3.0当量)、および$PdCl_2$(dppf)(29mg、0.04mmol、20mol%)の1,4-ジオキサン(4.0mL)およびH_2O(1.0mL)中混合物をAr下、85℃で2時間攪拌した。反応混合物をHPLC(NH_4HCO_3)で精製してN-(3-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(11.7mg)を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H),4.04-3.92 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 1.46-1.44 (m, 4H). LCMS (M+H^+) m/z: 516.0.

【1287】
実施例341
N-(4-フルオロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(化合物341)の調製







【１２８８】

工程１

N-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成

1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸(２００mg、0.6mmol)の$SOCl_2$(３mL)溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗固体を得た。3-ブロモ-4-フルオロアニリン(１７１mg、0.9mmol)およびTEA(１８２mg、1.8mmol)のＤＣＭ(５mL)溶液を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(１０mL)で希釈し、ＤＣＭ(１０mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(３０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して白色固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 4:1)で精製してN-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(３００mg、収率８４％)を得た。ＬＣＭＳ (M+H$^+$) m/z: ３９４.８

【１２８９】

工程２

N-(4-フルオロ-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)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成

N-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(２９０mg、0.73mmol)のジオキサン(５mL)溶液にPin2B2(１８５mg、0.73mmol)、KOAc(１４２mg、1.46mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(５１mg、0.07mmol)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を水(１０mL)で希釈し、EA(１０mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(２０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 2:1)で精製してN-(4-フルオロ-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)-N-(4-フルオロフェ

ニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(170mg、収率53%)を白色固体として得た。LCMS (M+H$^+$) m/z: 443.0

【1290】

工程3

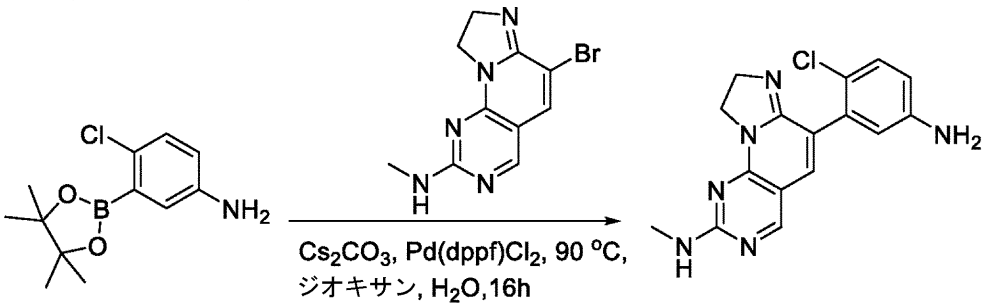
N-(4-フルオロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成

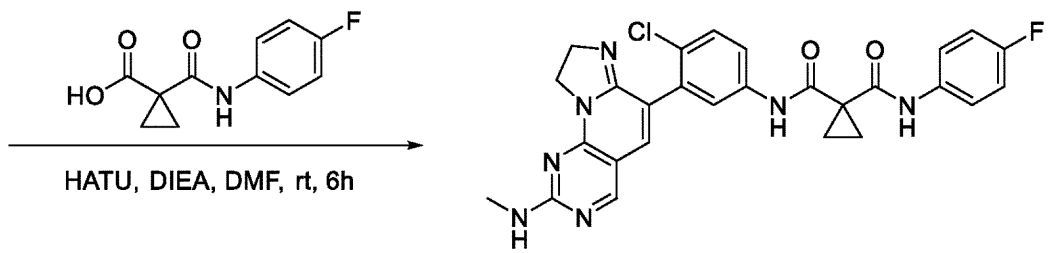
N-(4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(41mg、0.1mmol)のジオキサン(4mL)およびH_2O(1mL)溶液に6-ブロモ-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(27mg、0.1mmol)、K_2CO_3(28mg、0.2mmol)、および$Pd(dppf)Cl_2$(7mg、0.01mmol)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を90℃で6時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(10mL*3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得て、これをクロマトグラフィーカラム(PE:EA = 1:2)で精製してN-(4-フルオロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(4.5mg、収率8%)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.44-8.41 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.31 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.15 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.66-1.63 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 516.0.

【1291】

実施例342

N-(4-クロロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(化合物342)の調製





【1292】

工程1

6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの合成

4-クロロ-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(65mg、0.26mmol)、$CsCO_3$(9.5g、97mmol)、およびPd(dppf)Cl_2(8mg、0.01mmol)のジオキサン(10mL)およびH_2O(1mL)中混合物をN_2で3回脱気および充填し、N_2下、90℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製して6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(50mg、収率59%)を黄色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 327.1。

【1293】

工程2

N-(4-クロロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成

1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸(45mg、0.20mmol)、6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.18mmol)、およびHATU(105mg、0.28mmol)のDMF(5mL)溶液にDIEA(70mg、0.55mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間撹拌した。反応混合物を水(40mL)中にゆっくりと加え、室温で30分間撹拌し、濾過した。収集したケークを分取HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)で精製してN-(4-クロロ-3-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(5.5mg、収率5.6%)を黄色固体として得た。

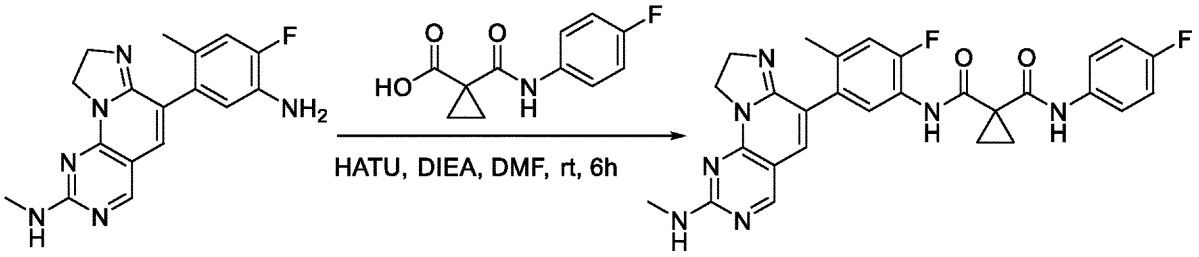
^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.17 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 4.07-3.85 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.48-1.42 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 532.2.

【1294】

実施例343

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(化合物343)の調製



【1295】

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例139に記載のように行った。

【1296】

工程1

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-

ジカルボキサミドの合成

1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸(55mg、0.25mmol)、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80mg、0.25mmol)、およびHATU(190mg、0.50mmol)のDMF(5.0mL)中混合物にDIEA(65mg、0.50mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で反応停止させ、DCM(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(0.1% NH_3・H_2O)で精製してN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(21.7mg、収率16.5%)を黄色固体として得た。

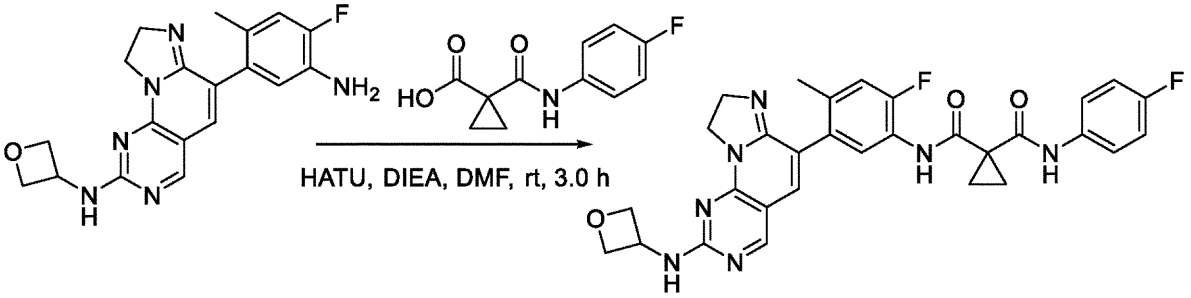
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

10.51 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.89 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.58-1.54 (m, 4H). LCMS ($M+H^+$) m/z: 530.3.

【1297】

実施例344

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(化合物344)の調製



【1298】

6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミンの調製を実施例178に記載のように行った。

【1299】

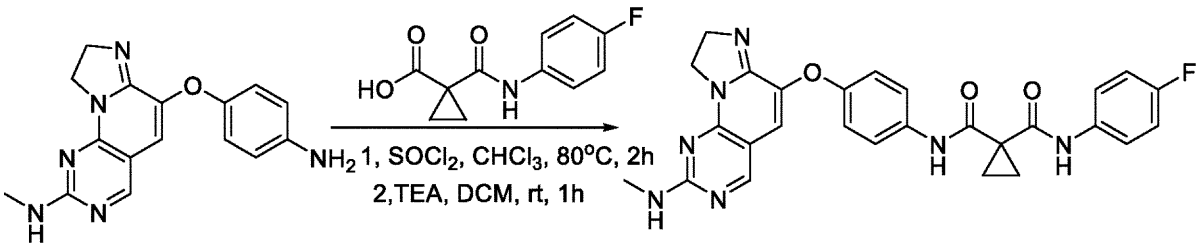
工程1

N-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成

1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸(36.6mg、0.164mmol)、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.164mmol)、およびHATU(125mg、0.328mmol)のDMF(4.0mL)溶液にDIEA(42mg、0.328mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(40mL)中に加え、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 12:1、+0.1% NH_3-MeOH)で精製した後、CH3CN(5.0mL)でトリチュレートしてN-(2-フルオロ-4-メチル-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロ

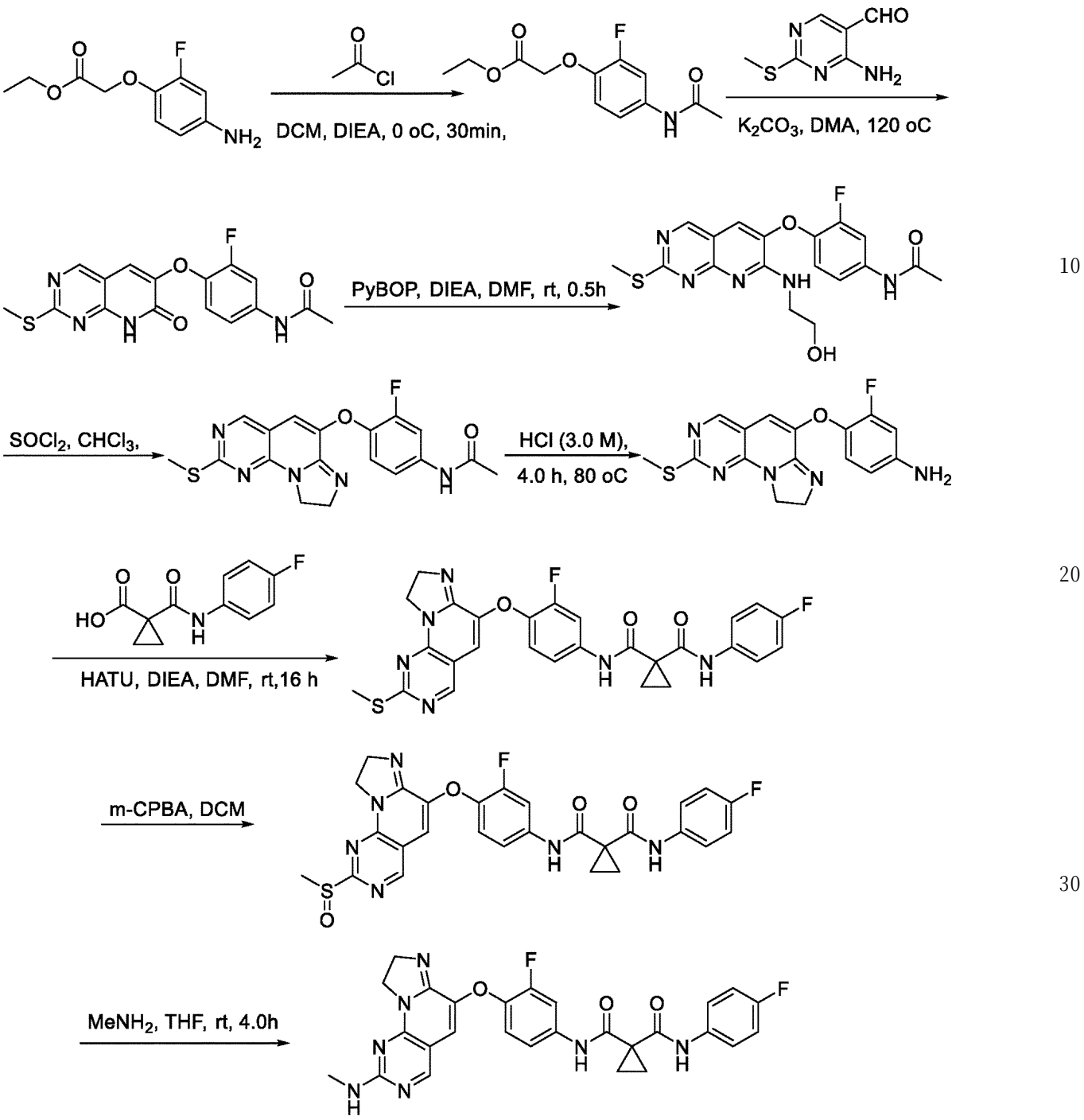
パン-1,1-ジカルボキサミド(32.6mg、収率34.7%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ
10.53 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 4H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.61-1.51 (m, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 572.3.

【1300】
実施例345
N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(化合物345)の調製



【1301】
工程1
N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成
1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸(223mg、1.0mmol)の$CHCl_3$(1.0mL)中混合物に$SOCl_2$(1.0mL)を室温で加えた。反応混合物を80℃で2時間撹拌した。反応液を濃縮して粗生成物1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボニルクロリドを得た。6-(4-アミノフェノキシ)-N-メチル-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(60mg、0.2mmol)、DIPEA(78mg、0.6mmol)のDCM(5.0mL)中混合物に粗生成物1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボニルクロリド(58mg、0.24mmol)のDCM(1.0mL)溶液を加えた。反応液を25℃で2時間撹拌した。反応液を濃縮し、HPLC(NH_4HCO_3)で精製してN-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(47.1mg)を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.05 (d, J = 17.2
Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 4H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.45 (s, 4H). LCMS (M+H$^+$) m/z: 514.0.

【1302】
実施例346
N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(化合物346)の調製



【１３０３】

工程１

エチル 2-(4-アセトアミド-2-フルオロフェノキシ)アセテートの合成

エチル 2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)アセテート(3.65g、17.14mmol)およびDIEA(6.63g、51.42mmol)の乾燥DCM(40mL)中混合物に塩化アセチル(2.02g、25.71mmol)をN_2下、0℃で滴下した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、飽和$NaHCO_3$(30mL)で反応停止させ、DCM(50.0mLx2)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50.0mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 1:1)で精製してエチル 2-(4-アセトアミド-2-フルオロフェノキシ)アセテート(4.0g、収率91.5%)を帯黄白色固体として得た。LCMS ($M+H^+$) m/z: 256.2。

【１３０４】

工程2
N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)アセトアミドの合成
4-アミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド(973mg、5.76mmol)、エチル 2-(4-アセトアミド-2-フルオロフェノキシ)アセテート(1.64g、6.04mmol)、およびK_2CO_3(2.39g、17.28mmol)のDMA(40mL)中混合物をN_2下、120℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(400mL)中に加え、pHを塩酸(3M)で3.0～4.0に調整した。混合物を室温で30分間撹拌した。濾過した。収集したケークを水(100mL)で洗浄し、CH3CN(10mL)でトリチュレートしてN-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド(1.26g、収率60.8%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H+) m/z: 360.9。
【１３０５】
工程3
N-(3-フルオロ-4-((7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)アセトアミドの合成
N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド(1.35g、3.75mmol)、2-アミノエタン-1-オール(422mg、5.62mmol)、およびPyBOP(2.92g、5.62mmol)のDMF(20mL)中混合物にDIEA(967mg、7.50mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で0.5時間撹拌した。反応混合物を水(200mL)中に加え、室温で30分間撹拌し、濾過した。収集したケークを水(50mL)で洗浄し、CH3CN(15mL)でトリチュレートしてN-(3-フルオロ-4-((7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド(1.41g、収率93.4%)を灰色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 404.1
【１３０６】
工程4
N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)アセトアミドの合成
N-(3-フルオロ-4-((7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド(1.41g、3.50mmol)の$CHCl_3$(35.0mL)中混合物に$SOCl_2$(2.08g、17.50mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、70℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$(50.0mL)中に加え、室温で30分間撹拌し、濾過した。収集したケークを水(50mL)で洗浄し、CH3CN(30mL)でトリチュレートしてN-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド(1.235g、収率91.7%)を灰色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 386.1
【１３０７】
工程5
3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)アニリンの合成
N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド(1.235g、3.21mmol)のHCl水溶液(3.0M、40.0mL)中混合物をN_2下、80℃で4時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、
NaOH(4.0M)水溶液を加えてpH = 7～8とし、室温で30分間撹拌し、濾過した。収集したケークを水(50mL)で洗浄し、CH3CN(15mL)でトリチュレートして3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)アニリン(700mg、収率63.6%)を灰色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 344.1。
【１３０８】

工程6
N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成
3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)アニリン(80mg、0.233mmol)、1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸(52mg、0.233mmol)、HATU(133mg、0.350mmol)のDMF(4.0mL)中混合物にDIEA(60mg、0.466mmol)を加えた。得られた混合物をN_2下、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(40mL)に加え、室温で30分間攪拌し、濾過した。収集したケークをカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1)で精製してN-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(80mg、収率62.5%)を褐色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 549.1。
【１３０９】
工程7
N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成
N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(80mg、0.146mmol)のDCM(5.0mL)中混合物にm-CPBA(64mg、0.438mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(144mg)を黄色固体として得た。LCMS (M+H^+) m/z: 565.1
【１３１０】
工程8
N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成
粗生成物N-(3-フルオロ-4-((2-(メチルスルフィニル)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(144mg、0.146mmol)のTHF(2.5mL)中混合物にMe-NH_2(2.0M、0.37mL、0.73mmol)を加えた。得られた混合物を室温で4.0時間攪拌した。反応混合物を水(30mL)に注ぎ、DCM(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10:1)で精製した後、EA(5.0mL)でトリチュレートしてN-(3-フルオロ-4-((2-(メチルアミノ)-8,9-ジヒドロイミダゾ[1',2':1,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(31.3mg、2工程の収率23.1%)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.23 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 4.36-4.33 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.45-1.44 (m, 4H). LCMS (M+H^+) m/z: 532.3.

【１３１１】
本明細書に記載の化合物、使用、および方法に関する前述の記載により、当業者は本明細書に記載の化合物、使用、および方法を作製および使用することができるが、当業者であれば、本明細書における特定の態様、方法、および実施例の変形、組み合わせ、および等価物の存在を理解および認識するであろう。したがって、本明細書において提供される化合物、使用、および方法は、上記の態様、方法、または実施例に限定されるべきではなく、むしろ、本明細書において提供される化合物、使用、および方法の範囲および真意の枠内にあるすべての態様および方法を包含する。
【１３１２】
本明細書に開示されるすべての参考文献はその全体が参照により組み入れられる。
【１３１３】
式(I)の化合物のインビトロ活性およびインビボ活性を、以下の手順を使用して確定した。
【１３１４】
生物学的実施例B1
インビトロキナーゼアッセイ
SRCおよびPAK1キナーゼの活性に対する本化合物の効果を評価した。SRCおよびPAK1キナーゼ酵素はCarna Biosciencesから入手した。
【１３１５】
試験化合物を100% DMSOに溶解させて20mMストックを調製した。化合物を-20℃で保管し、光から保護した。該化合物の100×溶液を調製し、そこから4倍段階希釈液を作製して合計6つの濃度を実現した。サラカチニブ(Saracatinib)をSRCアッセイの陽性対照として使用し、FRAX597をPAK1アッセイの陽性対照として使用した。陽性対照について、3倍段階希釈液を作製して合計10個の濃度を実現した。1×キナーゼ緩衝液10μLを陰性対照として使用した。
【１３１６】
最初に、各希釈率の化合物250nLを384ウェルプレートのウェルに移した。PAK1およびSRCキナーゼを1×キナーゼ緩衝液で2.5×最終濃度に希釈した。次に、酵素混合物10μLを384ウェルプレートに加え、酵素および化合物を室温で10分間プレインキュベートした。ATPおよびキナーゼ基質を1.67×最終濃度で含む基質混合物を1×キナーゼ緩衝液によって調製した。次に、基質混合物15μLを384ウェルプレートに加え、室温で30分間および60分間反応させた。反応を停止緩衝液30μLを加えて停止させ、変換率をCaliper EZ Readerを使用して読み取った。
【１３１７】
阻害パーセントは下記式に従って計算される:

$$\text{阻害\%} = \frac{[\text{変換\%_最大} - \text{変換\%_試料}]}{[\text{変換\%_最大} - \text{変換\%_最小}]} \times 100$$

式中、「変換%_試料」は試料の変換パーセント値であり;「変換%_最小」は陰性対照の平均変換パーセント値であり;「変換%_最大」は陽性対照の平均変換パーセント値である。
【１３１８】
用量反応曲線をGraphPad Prismソフトウェア(バージョン5、米国カリフォルニア州ロサンゼルス、Informer Technologies, Inc.)を使用してフィッティングし、各化合物のIC_{50}値を可変勾配プログラムを使用して下記式によってlog(阻害剤)対応答で計算した。
Y=下部 + (上部-下部)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*ヒル勾配))
【１３１９】
表A1は、SRCおよびPAK1に対する各試験化合物のIC_{50}値を示す。

【１３２０】
【表Ａ１】

化合物番号	SRC (μM)	PAK1 (μM)
1	+++	+++
2	ND	+++
3	+++	++
4	+	+
5	+	+
6	++	+
7	+++	+

化合物番号	SRC (μM)	PAK1 (μM)
8	+++	ND
9	+++	ND
10	+	ND
11	+++	++
12	+++	++
13	+++	++
14	+	+
15	++	+
16	++	+
17	+++	+
18	+++	+
19	+++	+
20	+++	+
21	+	+
22	+++	++
23	+	++
24	+	++
25	+	++
26	+++	++
27	+++	+
28	++	+
29	++	+
30	ND	+
31	++	+
32	ND	+
33	ND	++
34	ND	+

化合物番号	SRC (μM)	PAK1 (μM)
35	++	++
36	++	+
37	ND	+
38	ND	+
39	+	+
40	+	+
41	+	ND
42	+	+
43	++	+
44	++	+
45	+	+
46	+	+
47	++	+
48	++	+
49	++	+
50	+	+
51	++	ND
52	+++	+
53	+	ND
54	+	ND
55	+	ND
56	+	ND
57	+	+
58	++	+
60	++	ND
61	++	ND
64	+	+

化合物番号	SRC (μM)	PAK1 (μM)
66	++	ND
67	+	ND
68	++	+
69	+++	++
70	++	+
71	+	+
72	+	++
73	+	+
75	+++	+
76	++	ND
89	ND	++
92	ND	++
107	ND	+

+++: ＜100nM; ++: 100～10,000nM; +: ＞10,000nM; ND: 未確定

【１３２１】

HPK1(MAP4K1)キナーゼの活性に対する本化合物の効果をLanthaScreenアッセイにより評価した。

【１３２２】

1．1×キナーゼ緩衝液を調製した(50mM HEPES、pH 7.5、10mM MgCl2、4mM DTT、0.01% Tween-20、および0.01% BSA);

【１３２３】

2．化合物プレートおよびアッセイプレートの作成

2-1）化合物を100% DMSOで反応における最終的な所望の最高阻害剤濃度の100倍に希釈した。例えば、化合物を5μMで試験する場合、DMSO中500μM溶液をこの段階で調製した。

2-2）各試験化合物について、化合物を保存用96ウェルプレート上の1個のウェルにチューブで移し、100% DMSO 10μl～70μlを隣り合った各ウェルに移すことで合計6つの濃度に段階希釈した。

2-3）100% DMSO 100μlを2個の空のウェルに加えることで、同96ウェルプレート中の無化合物対照および無酵素対照として使用した。得られたプレートをソースプレートとしてラベリングした。

2-4）ソースプレートからの化合物40μlを中間プレートとしての新たな384ウェルEchoプレートに移した。384ウェルEchoプレートからの各ウェル100nlを384ウェルアッセイプレートに二つ組で移した。例えば、384ウェルEchoプレートのA1を384ウェルプレートのA1およびA2に移した。384ウェルEchoプレートのA2を384ウェルプレートのA3およびA4に移した。以下同様。

【１３２４】

3．キナーゼ反応: 1×キナーゼ緩衝液中のMAP4K1の溶液をアッセイにおける各試薬の最終濃度の2倍で調製した。キナーゼ溶液5μlをアッセイプレートの各ウェルに加えた

。但し、酵素を含まない対照ウェルを除く(代わりに1×キナーゼ緩衝液5μlを加えた)。次にプレートを振盪した後、室温で10分間インキュベートした。1×キナーゼ反応緩衝液中のフルオレセイン-PKCおよびATPの基質溶液をアッセイにおいて望まれる各試薬の最終濃度の2倍で調製した。基質溶液5μlをアッセイプレートの各ウェルに加えて反応を開始した。プレートを振盪した後、覆い、室温で90分間インキュベートした。

【１３２５】

キナーゼ検出: 抗体希釈緩衝液中の最終濃度の2倍の検出溶液を調製した。検出溶液10μlをアッセイプレートの各ウェルに加えて反応を停止した。混合物を遠心機により短時間で混合し、室温で60分間インキュベートした後、プレートリーダー上で蛍光を読み取った。データをEnvision上で340nmの励起ならびに520nmおよび495nmの発光により収集した。

【１３２６】

表A2は、HPK1に対する各試験化合物のIC_{50}値を示す。

【１３２７】

【表Ａ２】

化合物 番号	HPK1 (μM)
100	++
101	++
105	++

化合物番号	HPK1 (μM)
107	++
111	++
112	++
113	+++
114	+++
115	+++
116	++
117	+
118	++
120	++
121	++
122	+
123	+
124	++
126	++
127	++
129	++
130	+++
131	+++
132	++
133	+++
135	++
136	++
137	+++
138	+++
139	+++
145	++

化合物番号	HPK1 (μM)
146	+
147	+
148	++
150	+
151	++
152	++
153	++
154	+
155	+
157	++
159	++
160	+
161	+++
162	+++
163	+++
165	+++
170	+++
178	+++
179	++
180	+++
181	+++
182	++
190	++
191	++
192	+
193	++
194	++

化合物番号	HPK1 (μM)
195	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	++
219	++
220	++
221	+++
222	+++
223	++
224	++
225	+++
226	+++
227	+++
228	+++
229	+++
231	+++
232	+++
233	+++
234	+++
235	++

化合物番号	HPK1 (μM)
237	+++
239	++
240	+++
241	++
267	+++
269	+++
276	++
277	++
278	+
283	+
316	+
317	++
330	++
331	++
340	+
341	+++
342	++
343	+
344	+

+++: ＜100nM; ++: 100～10,000nM; +: ＞10,000nM; ND: 未確定

【１３２８】

cKit、RET、およびAXLキナーゼの活性に対する本化合物の効果を移動度シフトアッセイにより評価した。

【１３２９】

1．キナーゼを試験するための1×キナーゼベース緩衝液および停止緩衝液を調製した。

1-1) 1×キナーゼベース緩衝液(50mM HEPES、pH 7.5、0.01% Triton X-100)

1-2) 停止緩衝液(100mM HEPES、pH 7.5、0.015% Brij-35、0.2%コーティング試薬#3、50mM EDTA)

【１３３０】

2．化合物プレートおよびアッセイプレートの作成: 化合物を100% DMSOで反応における最終的な所望の最高阻害剤濃度の50倍に希釈した。この化合物希釈液100μlを96ウェルプレート中の1個のウェルに移した。例えば、所望の最高濃度が5μMである場合、250μMの化合物DMSO溶液をこの段階で調製した。すべての化合物について、100% DMSO 10μl～70μlを隣り合った各ウェルに移すことで化合物を合計5つの濃度に段階希釈した。100% DMSO 100μlを2個の空のウェルに加えることで、同96ウェルプレート中の無化合物対照および無酵素対照とした。プレートをソースプレートとしてラベリ

ングした。ソースプレートからの化合物10μlを中間プレートとしての新たな96ウェルプレートに移し、1×キナーゼ緩衝液90μlを中間プレートの各ウェルに加え、中間プレート中の化合物を振盪機上で10分間混合することで、中間プレートを作成した。96ウェル中間プレートからの各ウェル5μlを384ウェルプレートに二つ組で移した。例えば、96ウェルプレートのA1を384ウェルプレートのA1およびA2に移した。96ウェルプレートのA2を384ウェルプレートのA3およびA4に移した。以下同様。

【１３３１】

4．キナーゼ反応：アッセイプレートは化合物の10％ DMSO溶液5μlを既に収容していた。キナーゼ(cKit、RET、またはAXL)およびDTTを1×キナーゼベース緩衝液中に加えることで、2.5×酵素溶液を調製した。2.5×酵素溶液をアッセイプレートに移した(2.5×酵素溶液10μlを384ウェルアッセイプレートの各ウェルに加えることで)。プレートを室温で10分間インキュベートした。FAM標識ペプチド、ATP、MgCl2を1×キナーゼベース緩衝液中に加えることで、2.5×ペプチド溶液を調製した。2.5×ペプチド溶液10μlを384ウェルアッセイプレートの各ウェルに加えることで、2.5×ペプチド溶液をアッセイプレートに加えた。プレートを28℃で特定の期間にわたってインキュベートした。停止緩衝液25μlを加えて反応を停止させた。データをCaliper上で収集した。

【１３３２】

表A3は、c-Kitに対する各試験化合物のIC_{50}値を示す。

【１３３３】

【表Ａ３】

化合物 番号	c-Kit (μM)
92	++
102	+++

化合物番号	c-Kit (μM)
103	+++
107	+++
115	+++
136	+++
140	++
178	++
188	+++
195	+++
196	+++
229	+++
285	+
287	++
289	+
312	+
313	++
315	+
316	++
317	+++
326	+++
327	+++
328	+++
329	+++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	+++

化合物番号	c-Kit (μM)
335	+++
336	++
337	+++
338	+++

+++: ＜100nM; ++: 100～10,000nM; +: ＞10,000nM; ND: 未確定

【１３３４】

表A4は、RETに対する各試験化合物のIC$_{50}$値を示す。

【１３３５】

【表Ａ４】

化合物番号	RET (μM)
107	+++
111	+++
120	++
121	++
122	+
129	++
130	+++
135	+++
136	+++
208	+++
340	++
341	++

+++: ＜100nM; ++: 100～10,000nM; +: ＞10,000nM; ND: 未確定

【１３３６】

表A5は、Axlに対する各試験化合物のIC$_{50}$値を示す。

【１３３７】

【表Ａ５】

化合物番号	Axl (μM)
193	+
266	+
270	+
273	++
275	++
276	+
285	+
286	+
287	+++
289	+
292	+
293	+
296	+
297	+
298	+
299	+
302	+
303	+
330	+
333	+
335	+
336	+
340	+
341	+
345	++

+++: ＜100nM; ++: 100～10,000nM; +: ＞10,000nM; ND: 未確定

【１３３８】

生物学的実施例B2

MDCK-MDR1透過性アッセイ

MDCK-MDR1細胞は、排出タンパク質であるP-糖タンパク質をコードする遺伝子であるMDR1遺伝子をMadin Darbyイヌ腎(MDCK)細胞に遺伝子導入することで生じる。この細胞株は、阻害剤の有無にかかわらず、P-gpの基質を同定するために理想的である。細胞をMultiscreen(商標)プレートに播種することで、実験前に4日間かけてコンフルエント単層を形成する。4日目に、試験化合物(濃度1～30μM)を膜の頂端側に加え、単

層を横切っての化合物の輸送を120分間にわたってモニタリングする。薬物排出を試験するには、基底区画から頂端区画への化合物の輸送を調査し、排出比を計算することも必要である。

【1339】

透過係数(P_{app})は下記式から計算される:

$$P_{app} = [(dQ/dt)/C_0 x A]$$

式中、dQ/dtは細胞を横切っての薬物の透過速度であり、C_0はゼロ時点での供与区画濃度であり、Aは細胞単層の面積である。

【1340】

排出比は平均頂端→基底(A-B)P_{app}データおよび基底→頂端(B-A)P_{app}データから計算される。

排出比 = P_{app}(B-A)/P_{app}(A-B)

【1341】

表Bは、MDCK-MDR1アッセイにおける化合物1の透過性の概要を示す。

【1342】

【表B】

化合物番号	Papp (a → b)	Papp (b → a)	排出比
1	1.5	12.6	8.4
52	1.0	2.4	2.3
69	3.6	30.3	8.3
76	2.7	35.2	13.1
105	5.6	61.2	10.9
106	44.4	50.9	1.1
107	58.3	59.5	1.0
115	22.8	36.9	1.6
135	24.4	29.4	1.2
136	15.6	29.1	1.9
139	19.1	10.0	0.5
195	5.5	28.4	5.1
207	1.2	7.6	6.5
208	0.8	3.3	4.0
214	0.7	0.7	1.1
221	0.4	1.5	4.1
222	0.4	0.6	1.5
225	0.1	0.1	0.6
226	<1	<1	NA
229	0.4	24.2	53.7
330	0.3	6.7	26.6
331	8.9	34.9	3.9

【1343】

生物学的実施例B3

マウス薬物動態試験

化合物1の薬物動態特性をCD-1マウスにおいて静脈内投与および経口投与によって標準的プロトコルを使用して試験した。試験品を20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン中で透明溶液または微細懸濁液として製剤化した。表Dは、マウスにおける化合物1の静脈内注射による薬物動態特性評価を示す。

【１３４４】
【表Ｄ】

化合物番号	IV 量 (mg/kg)	$t_{1/2}$ (h)	Cl_p (ml/min.kg)	V_d (L/kg)
1	5	11.7 ± 2.2	64.6 ± 6.8	65.1 ± 13.4
106	5	1.42 ± 0.20	27.7 ± 7.7	3.36 ± 0.87
107	5	3.14 ± 0.05	15.2 ± 3.3	4.13 ±0.85
135	5	1.82 ± 0.21	47.6 ± 14.3	7.36 ± 1.67
136	5	3.78 ± 0.16	19.1 ± 1.8	6.25 ± 0.76
163	5	1.57 ± 0.20	48.8 ± 5.8	6.61 ± 1.04
178	5	2.76 ± 0.22	17.0 ± 0.30	4.06 ± 0.37
181	5	2.01 ± 0.82	28.5 ± 3.8	4.78 ± 1.21
195	5	3.78 ± 0.53	21.4 ± 2.9	7.04 ± 1.56
202	5	3.99 ± 0.72	27.8 ± 1.0	9.64 ± 1.99
207	5	3.62 ± 0.19	31.3 ± 5.5	9.81 ± 2
208	5	4.66 ± 0.35	20.7 ± 1.3	8.36 ± 0.88
331	5	2.45 ± 0.62	31.9 ± 6.3	6.55 ± 0.33

【１３４５】
表Ｅは、マウスにおける化合物1の経口投与による血漿曝露量を示す。
【１３４６】

【表Ｅ】

化合物番号	PO 量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC (ng/mL.h)	F (%)
1	50	504 ±190	1.17 ± 0.76	3861 ± 952	34.8 ± 8.6
106	25	1933 ± 263	0.417 ± 0.144	10897 ± 5367	69.2 ± 34.1
107	25	3540 ± 326	1.00 ± 0.00	26034 ± 6442	92.7 ± 23.2
135	25	1377 ± 195	0.75 ± 0.43	4682 ± 2157	50.8 ± 23.4
136	25	2170 ± 540	1.50 ± 0.87	21485 ± 678	105 ± 1
139	25	1790 ± 286	1.67 ± 0.58	18368 ± 1233	NA
163	25	1100 ± 497	1.33 ± 0.58	6318 ± 4576	74.6 ± 54
178	25	2563 ± 505	2.00 ± 0.00	16305 ± 3488	66.7 ± 14.3
181	25	1757 ± 380	2.00 ± 0.00	8607 ± 903	58.1 ± 6.1
195	25	882 ± 111	3.67 ± 3.79	10893 ± 1233	63.4 ± 8
196	25	1058 ± 108	1.33 ± 0.58	11331 ± 3010	NA
199	25	245 ± 37	2.00 ± 0.00	1726 ± 619	NA
202	25	839 ± 59	1.67 ± 0.58	8159 ± 1270	56 ± 9
207	25	1079 ± 127	2.00 ± 0.00	9644 ± 987	71.7 ± 7.8
208	25	1253 ± 337	2.00 ± 0.00	15433 ± 2154	78.3 ± 10.9
231	25	1189 ± 302	1.67 ± 0.58	16194 ± 2103	NA
233	25	893 ± 258	6.67 ± 2.31	12013 ± 2751	NA
234	25	1630 ± 151	2.00 ± 0.00	20466 ± 2187	NA
242	25	3063 ± 253	1.67 ± 0.58	36854 ± 4056	NA
256	25	1180 ± 193	1.33 ± 0.58	11726 ± 1432	NA
331	25	570 ± 234	1.33 ± 0.58	5310 ± 2207	39.6 ± 16.4

【１３４７】

生物学的実施例B4

インビボ薬力学試験

式(I)の化合物のインビボでの活性を、対照に比べての試験化合物による腫瘍成長の阻害量により確定することができる。様々な化合物の腫瘍成長阻害効果は、Corbett T. H., et al., "Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure", Cancer Res., 35, 2434-2439 (1975)およびCorbett T. H., et al., "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", Cancer Chemother. Rep. (Part 2)", 5, 169-186 (1975)の方法にわずかな修正を加えた方法に従って測定される。RPMI 1640培地0.1ml中の100万～500万個の対数期培養腫瘍細胞(ヒトA375黒色腫またはHT-29結腸直腸がん細胞)の懸濁液の皮下注射によって、腫瘍を左側腹部において誘発する。腫瘍が明瞭になる(サイズ100～150 mm^3/直径5～6mm)ために十分な時間が経過した後、試験動物(BALB/cヌード雌マウス)を試験化合物(20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン中で濃度10～15mg/m

lで製剤化)で経口投与経路によって1日1回または2回処置する。抗腫瘍効果を確定するために、Geran, R. I., et al. "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", Third Edition, Cancer Chemother. Rep., 3, 1-104 (1972)の方法に従って、腫瘍をVernierノギスによって2つの直径を横切ってミリメートル単位で測定し、腫瘍サイズ(mm3)を下記式を使用して計算する: 腫瘍サイズ(mm^3) = (長さx幅^2)/2。結果を下記式に従って阻害パーセントとして表す: 阻害(%) = ($TuW_{対照}$-$TuW_{試験}$)/$TuW_{対照}$x100%。側腹部の腫瘍移植部位は多様な化学療法剤について再現可能な用量/反応効果を示しており、測定方法(腫瘍径)は腫瘍成長速度を評価するための確実な方法である。

【１３４８】

本発明の化合物(以下「有効化合物」)の投与は、作用部位への本化合物の送達を可能にする任意の方法で実行可能である。これらの方法としては経口経路、十二指腸内経路、非経口注射(静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、血管内注射、または注入を含む)、局所投与、および直腸投与が挙げられる。

【１３４９】

薬学的組成物は、例えば、経口投与に好適な形態、例えば錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、持続放出製剤、溶液剤、懸濁液剤、非経口注射に好適な形態、例えば滅菌溶液剤、滅菌懸濁液剤、もしくは滅菌乳剤、局所投与に好適な形態、例えば軟膏剤もしくはクリーム剤、または直腸投与に好適な形態、例えば坐薬でありうる。薬学的組成物は、正確な投与量の単回投与に好適な単位剤形でありうる。薬学的組成物は、従来の薬学的担体または賦形剤と、有効成分としての本発明の化合物とを含む。さらに、他の薬物または医薬品、担体、補助剤などを含んでもよい。

【１３５０】

以下に示す実施例および調製例では、本発明の化合物および該化合物を調製する方法をさらに例示および例証する。本発明の範囲が以下の実施例および調製例の範囲によって決して限定されないことを理解すべきである。以下の実施例では、別途記載がない限り、1個のキラル中心を有する分子はラセミ混合物として存在する。別途記載がない限り、2個以上のキラル中心を有する分子はジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一の鏡像異性体/ジアステレオマーは当業者に公知の方法によって得ることができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/044907

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P25/28 A61P35/00 C07D471/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 110 950 867 A (SHOUYAO HOLDINGS BEIJING CO LTD) 3 April 2020 (2020-04-03) claims; examples	1-45
X	WO 2018/005860 A1 (G1 THERAPEUTICS INC [US]) 4 January 2018 (2018-01-04) page 47; compounds VIIIc,VIIId, VIIIe claim 1 page 220; compound 26	1-45
X	WO 03/082871 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 9 October 2003 (2003-10-09) claims 17-18 page 31; compound 13	1-45
A	WO 2019/060611 A1 (ABM THERAPEUTICS INC; CHEN CHEN [US]) 28 March 2019 (2019-03-28) claims; examples	1-45

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 October 2021	20/10/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bedel, Christian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/044907

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/140114 A1 (PF MEDICAMENT [FR]; RABOT REMI [FR] ET AL.) 18 October 2012 (2012-10-18) claims; examples -----	1-45

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/044907

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 110950867 A	03-04-2020	NONE	
WO 2018005860 A1	04-01-2018	AU 2017290748 A1	17-01-2019
		BR 112018077136 A2	30-04-2019
		CA 3028751 A1	04-01-2018
		CN 109789143 A	21-05-2019
		EA 201990187 A1	31-07-2019
		EP 3478294 A1	08-05-2019
		EP 3858835 A1	04-08-2021
		JP 2019520379 A	18-07-2019
		KR 20190025943 A	12-03-2019
		RU 2019102647 A	03-08-2020
		US 2019135811 A1	09-05-2019
		US 2021047328 A1	18-02-2021
		WO 2018005860 A1	04-01-2018
WO 03082871 A1	09-10-2003	AR 039219 A1	09-02-2005
		AU 2003215675 A1	13-10-2003
		BR 0308937 A	04-01-2005
		CA 2479644 A1	09-10-2003
		CN 1646529 A	27-07-2005
		EP 1492790 A1	05-01-2005
		JP 2006503802 A	02-02-2006
		KR 20040099384 A	26-11-2004
		MX PA04009585 A	11-01-2005
		RU 2310657 C2	20-11-2007
		US 2003232847 A1	18-12-2003
		US 2005197352 A1	08-09-2005
		US 2006252783 A1	09-11-2006
		US 2006252784 A1	09-11-2006
		WO 03082871 A1	09-10-2003
WO 2019060611 A1	28-03-2019	AU 2018338098 A1	07-05-2020
		BR 112020005455 A2	24-09-2020
		CA 3076202 A1	28-03-2019
		CN 111247152 A	05-06-2020
		EP 3684772 A1	29-07-2020
		JP 2020534373 A	26-11-2020
		KR 20200055034 A	20-05-2020
		US 2020247813 A1	06-08-2020
		WO 2019060611 A1	28-03-2019
WO 2012140114 A1	18-10-2012	AR 085987 A1	13-11-2013
		AU 2012241891 A1	31-10-2013
		BR 112013026355 A2	27-12-2016
		CA 2832704 A1	18-10-2012
		CN 103534254 A	22-01-2014
		EP 2697222 A1	19-02-2014
		FR 2974088 A1	19-10-2012
		HK 1190397 A1	04-07-2014
		JP 5972964 B2	17-08-2016
		JP 2014510774 A	01-05-2014
		KR 20140023341 A	26-02-2014
		RU 2013148922 A	20-05-2015
		TW 201247665 A	01-12-2012
		US 2014031362 A1	30-01-2014
		WO 2012140114 A1	18-10-2012
		ZA 201307783 B	28-01-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/044907

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date

---

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　21/02　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ　25/16　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	21/02		
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/16		
Ａ６１Ｐ　25/14　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｋ　31/519(2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/14		
Ｃ０７Ｄ　519/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/519		
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)		Ｃ０７Ｄ	519/00	３１１	
Ｃ０７Ｄ　471/20　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/5377		
		Ｃ０７Ｄ	471/20		ＣＳＰ

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ
２．ＢＲＩＪ

弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(72)発明者　チェン チェン
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア州 サンディエゴ シーシェル プレイス ５００８

Ｆターム（参考）　4C065　AA04 AA17 AA18 BB06 CC06 DD04 EE03 HH01 HH03 HH04 HH10 JJ01 KK01 LL06 LL07 PP03 PP06 PP07 PP08 PP09 PP12 PP14 PP15 PP16 PP17 PP18 QQ05
4C072　MM02 UU01
4C084　AA19
4C086　AA01 AA02 AA03 CB09 GA13 MA01 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA16 ZA23 ZB26 ZC20 ZC75