

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6496376号
(P6496376)

(45) 発行日 平成31年4月3日 (2019.4.3)

(24) 登録日 平成31年3月15日 (2019.3.15)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01) C O 7 D 401/04 C S P
C O 7 D 401/14 (2006.01) C O 7 D 401/14
C O 7 D 405/04 (2006.01) C O 7 D 405/04
C O 7 D 413/14 (2006.01) C O 7 D 413/14
C O 7 D 471/04 (2006.01) C O 7 D 471/04 1 1 3

請求項の数 14 (全 269 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-182377 (P2017-182377)
 (22) 出願日 平成29年9月22日 (2017.9.22)
 (62) 分割の表示 特願2015-530495 (P2015-530495)
 の分割
 原出願日 平成25年9月9日 (2013.9.9)
 (65) 公開番号 特開2018-27967 (P2018-27967A)
 (43) 公開日 平成30年2月22日 (2018.2.22)
 審査請求日 平成29年10月16日 (2017.10.16)
 (31) 優先権主張番号 1216017.2
 (32) 優先日 平成24年9月7日 (2012.9.7)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 511085460
 キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リ
 ミテッド
 イギリス国, イーシー1ブイ・4エイディ
 ー ロンドン, セント・ジョン・ストリー
 ト 407, エンジェル・ビルディング
 (74) 代理人 100099623
 弁理士 奥山 尚一
 (74) 代理人 100096769
 弁理士 有原 幸一
 (74) 代理人 100107319
 弁理士 松島 鉄男
 (74) 代理人 100125380
 弁理士 中村 綾子

最終頁に続く

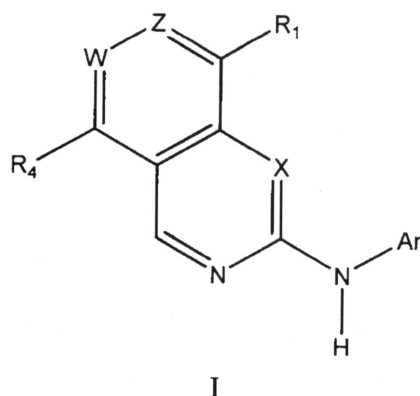
(54) 【発明の名称】 阻害剤化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんを治療する薬剤の製造のための使用であって、前記がんが、肺、結腸、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、膵臓、脳および皮膚のがんから選択されるものである、以下に示す式 I の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【化 1】



[式中、

Wは、NまたはC-R₃であり、

Xは、CHまたはNであり、

Zは、NまたはC-Hであり、

R_1 は、クロロ、(1~6C)アルキル、(1~8C)ヘテロアルキル、アリール、アリール(1~2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1~2C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルキル(1~2C)アルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $C(O)R_9$ 、 $C(O)OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、 $N(R_{10})OR_9$ 、 $N(R_{10})C(O)OR_9$ 、 $C(O)N(R_{10})R_9$ 、 $N(R_{10})C(O)R_9$ 、 $S(O)_pR_9$ (ここで、pは、0または1である)、 $SO_2N(R_{10})R_9$ 、 $N(R_{10})SO_2R_9$ 、 $N(R_{10})SOR_9$ または $SON(R_{10})R_9$ から選択され、

10

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $S(O)_qCH_3$ (ここで、qは、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、アリール、アリール(1~2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1~2C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、または(3~8C)シクロアルキル(1~2C)アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~8C)シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (ここで、pは、0、1または2である)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、または $N(R_b)SO_2R_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

20

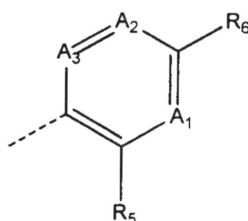
R_3 は、水素、(1~4C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、ハロ、 CF_3 、 CN および(1~4C)アルコキシであり、

R_4 は、水素、(1~3C)アルキル、(1~3C)アルコキシ、フルオロ、クロロまたは CF_3 であり、

30

Arは、式：

【化2】



40

{式中、

(i) A_1 、 A_2 および A_3 のすべてがCHであり、

(ii) A_1 、 A_2 および A_3 の1つがNであり、他がCHであり、または

(iii) A_1 、 A_2 および A_3 の2つがNであり、他がCHである}

を有し、

R_5 は、水素、シアノ、(1~3C)アルキル、(1~3C)フルオロアルキル、(1~3C)アルコキシ、(1~3C)フルオロアルコキシ、ハロ、(1~3C)アルカノイル、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ または $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ から選択され、ここで、 R_{15} および R_{16} は、Hまたは(1~3C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

50

R₅ 置換基内に存在する任意のアルキル部分またはアルコキシ部分は、ヒドロキシまたはメトキシによって場合によりさらに置換されており、

R₆ は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ウレイド、(1～6 C) アルキル、(2～6 C) アルケニル、(2～6 C) アルキニルから選択されるか、

あるいは、R₆ は、式：

—L¹—L²—R₁₇ の基

{式中、

L¹ は、存在しないか、または式—[CR₁₈R₁₉]_n—のリンカー基であり、ここで、n は、1、2、3 または 4 から選択される整数であり、R₁₈ および R₁₉ は、水素または (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

L² は、存在しないか、または O、S、SO、SO₂、N(R₂₀)、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₀)、C(O)N(R₂₀)、N(R₂₀)C(O)、N(R₂₀)C(O)N(R₂₁)、S(O)₂N(R₂₀)、もしくは N(R₂₁)SO₂ から選択され、ここで、R₂₀ および R₂₁ は、水素または (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R₁₇ は、(1～6 C) アルキル、アリール、アリールー (1～6 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、(3～6 C) シクロアルキルー (1～4 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー (1～4 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー (1～4 C) アルキルであり、

R₁₇ は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、NR₂₂R₂₃、(1～4 C) アルコキシ、(1～4 C) アルキル、(3～8 C) シクロアルキル、(3～8 C) シクロアルキルー (1～3 C) アルキル、(1～5 C) アルカノイル、(1～5 C) アルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー (1～2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー (1～2 C) アルキル、CONR₂₂R₂₃ および SO₂NR₂₂R₂₃ から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、R₂₂ および R₂₃ は、水素、(1～4 C) アルキルまたは (3～6 C) シクロアルキルまたは (3～6 C) シクロアルキル (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、CF₃、OCF₃、(1～2 C) アルキル、(1～2 C) アルコキシ、SO₂ (1～2 C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、R_e および R_f は、水素、(1～3 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、または (3～6 C) シクロアルキル (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、R₁₇ は、式：

—L³—L⁴—R₂₄

を有する基

(L³ は、存在しないか、または式—[CR₂₅R₂₆]_n—のリンカー基であり、ここで、n は、1、2、3 または 4 から選択される整数であり、R₂₅ および R₂₆ は、水素または (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

L⁴ は、存在しないか、または O、S、SO、SO₂、N(R₂₇)、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₇)、C(O)N(R₂₇)、N(R₂₇)C(O)、N(R₂₇)C(O)N(R₂₈)、S(O)₂N(R₂₇) もしくは N(R₂₈)SO₂ から選択され、ここで、R₂₇ および R₂₈ は、水素または (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R₂₄ は、(1～6 C) アルキル、アリール、アリールー (1～6 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、(3～6 C) シクロアルキルー (1～4 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー (1～4 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー (1～4 C) アルキルである)

である}

であり、

R_8 および R_9 は、水素、(1～6 C) アルキル、(1～6 C) アルコキシ、(3～9 C) シクロアルキル、(3～9 C) シクロアルキルー(1～2 C) アルキル、アリール、アリールー(1～2 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー(1～2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー(1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、 R_8 および R_9 は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 (1～2 C) アルキルまたは(1～2 C) アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

R_7 および R_{10} は、水素、(1～6 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、(3～6 C) シクロアルキルー(1～2 C) アルキルから独立に選択され、 R_7 および R_{10} は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1～2 C) アルキルまたは(1～2 C) アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

10

但し、

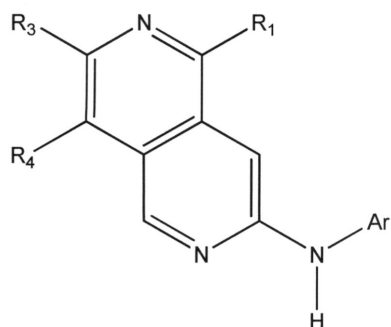
ZがNである場合に限って、XはNであることができ、

XおよびZが両方Nである場合に限って、WはNであることができる]

【請求項2】

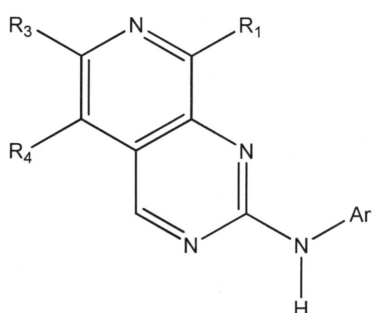
以下に示す構造式 I b、I c または I d :

【化 3】



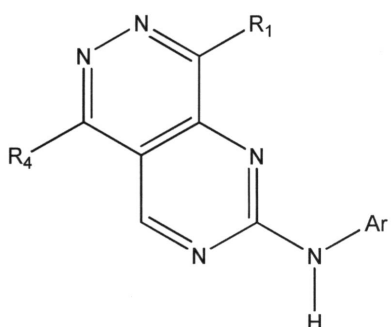
Ib

10



Ic

20



Id

30

[式中、

R_1 は、クロロ、(1~6 C) アルキル、(1~8 C) ヘテロアルキル、アリール、アリール(1~2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1~2 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(1~2 C) アルキル、(3~8 C) シクロアルキル、(3~8 C) シクロアルキル(1~2 C) アルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $C(O)R_9$ 、 $C(O)OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、 $N(R_{10})OR_9$ 、 $N(R_{10})C(O)OR_9$ 、 $C(O)N(R_{10})R_9$ 、 $N(R_{10})C(O)R_9$ 、 $S(O)_pR_9$ (ここで、 p は、0、または1である)、 $SO_2N(R_{10})R_9$ 、 $N(R_{10})SO_2R_9$ 、 $N(R_{10})SOR_9$ または $SON(R_{10})R_9$ から選択され、

40

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、 $S(O)_qCH_3$ (ここで、 q は、0、1または2

50

である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、アリール、アリール(1~2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1~2C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、または(3~8C)シクロアルキル(1~2C)アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~8C)シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (ここで、 p は、0、1または2である)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、または $N(R_b)SO_2R_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

10

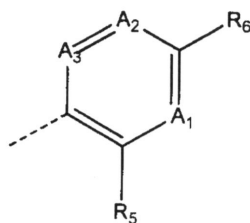
R_3 は、水素、(1~4C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、ハロ、 CF_3 、 CN および(1~4C)アルコキシであり、

R_4 は、水素、(1~3C)アルキル、(1~3C)アルコキシ、フルオロ、クロロまたは CF_3 であり、

Ar は、式：

【化4】

20



{式中、

(i) A_1 、 A_2 および A_3 のすべてがCHであり、

30

(ii) A_1 、 A_2 および A_3 の1つがNであり、他がCHであり、または

(iii) A_1 、 A_2 および A_3 の2つがNであり、他がCHである}

を有し、

R_5 は、水素、シアノ、(1~3C)アルキル、(1~3C)フルオロアルキル、(1~3C)アルコキシ、(1~3C)フルオロアルコキシ、ハロ、(1~3C)アルカノイル、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ または $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ から選択され、ここで、 R_{15} および R_{16} は、Hまたは(1~3C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_5 置換基内に存在する任意のアルキル部分またはアルコキシ部分は、ヒドロキシまたはメトキシによって場合によりさらに置換されており、

R_6 は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ウレイド、(1~6C)アルキル、(2~6C)アルケニル、(2~6C)アルキニルから選択されるか、

40

あるいは、 R_6 は、式： $-L^1-L^2-R_{17}$

の基

{式中、

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1、2、3または4から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

L^2 は、存在しないか、またはO、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$

50

、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{21})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1~6C)アルキル、アリール、アリールー(1~6C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、(3~6C)シクロアルキルー(1~4C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー(1~4C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー(1~4C)アルキルであり、

R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルキルー(1~3C)アルキル、(1~5C)アルカノイル、(1~5C)アルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー(1~2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー(1~2C)アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルまたは(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2C)アルキル、(1~2C)アルコキシ、 SO_2 (1~2C)アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素、(1~3C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、または(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択される)によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 R_{17} は、式： $-L^3-L^4-R_{24}$ を有する基

(L^3 は、存在しないか、または式 $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1、2、3または4から選択される整数であり、 R_{25} および R_{26} は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

L^4 は、存在しないか、またはO、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{27})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{27})$ 、 $C(O)N(R_{27})$ 、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$ もしくは $N(R_{28})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{27} および R_{28} は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{24} は、(1~6C)アルキル、アリール、アリールー(1~6C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、(3~6C)シクロアルキルー(1~4C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー(1~4C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー(1~4C)アルキルである)

である}であり、

R_8 および R_9 は、水素、(1~6C)アルキル、(1~6C)アルコキシ、(3~9C)シクロアルキル、(3~9C)シクロアルキルー(1~2C)アルキル、アリール、アリールー(1~2C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー(1~2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、 R_8 および R_9 は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 (1~2C)アルキルまたは(1~2C)アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

R_7 および R_{10} は、水素、(1~6C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、(3~6C)シクロアルキルー(1~2C)アルキルから独立に選択され、 R_7 および R_{10} は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2C)アルキルまたは(1~2C)アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されている]

を有する、請求項1に記載の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物

のがんを治療する薬剤の製造のための使用。

【請求項3】

R_1 が、(1～6 C) アルキル、フェニル、フェニル (1～2 C) アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール (1～2 C) アルキル、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル (1～2 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、(3～6 C) シクロアルキル (1～2 C) アルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $C(O)R_9$ 、 $C(O)OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、 $N(R_{10})OR_9$ 、 $N(R_{10})C(O)OR_9$ 、 $C(O)N(R_{10})R_9$ 、 $N(R_{10})C(O)R_9$ 、 $S(O)_pR_9$ (ここで、 p は、0 または 1 である)、 $SO_2N(R_{10})R_9$ 、または $N(R_{10})SO_2R_9$ から選択され、

10

R_1 が、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、スルファモイル、(1～4 C) アルキル、(1～4 C) アルコキシ、 $S(O)_qCH_3$ (ここで、 q は、0、1 または 2 である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール (1～2 C) アルキル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリル (1～2 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、または (3～6 C) シクロアルキル (1～2 C) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の (1～4 C) アルキル、(1～4 C) アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは (3～6 C) シクロアルキル部分が、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1～4 C) アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (ここで、 p は、0、1 または 2 である)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、または $N(R_b)SO_2R_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、H または (1～4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

20

R_8 および R_9 は、水素、(1～6 C) アルキル、(1～6 C) アルコキシ、(3～9 C) シクロアルキル、(3～9 C) シクロアルキル (1～2 C) アルキル、アリール、アリール (1～2 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル (1～2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、 R_8 および R_9 は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 (1～2 C) アルキルまたは (1～2 C) アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

30

R_7 および R_{10} は、水素、(1～6 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、(3～6 C) シクロアルキル (1～2 C) アルキルから独立に選択され、 R_7 および R_{10} は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1～2 C) アルキルまたは (1～2 C) アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されている、

請求項1又は2のいずれかに記載の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のがんを治療する薬剤の製造のための使用。

40

【請求項4】

R_1 が、(1～6 C) アルキル、フェニル、フェニル (1～2 C) アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール (1～2 C) アルキル、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル (1～2 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、(3～6 C) シクロアルキル (1～2 C) アルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $C(O)R_9$ 、 $C(O)OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、 $N(R_{10})OR_9$ 、 $N(R_{10})C(O)OR_9$ 、 $C(O)N(R_{10})R_9$ 、 $N(R_{10})C(O)R_9$ 、 $S(O)_pR_9$ (ここで、 p は、0 または 1 である)、 $SO_2N(R_{10})R_9$ 、または $N(R_{10})SO_2R_9$ から選択され、

50

R_1 が、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、スルファモイル、(1～4 C) アルキル、(1～4 C) アルコキシ、 $S(O)_q CH_3$ (ここで、 q は、0、1 または 2 である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または 4 員から 6 員のヘテロシクリルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の (1～4 C) アルキル、(1～4 C) アルコキシ、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分が、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、スルファモイル、(1～4 C) アルキル、 $NR_a R_b$ 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_p R_a$ (ここで、 p は、0、1 または 2 である)、 $SO_2 N(R_b)R_a$ 、または $N(R_b)SO_2 R_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、H または (1～4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_8 および R_9 は、水素、(1～6 C) アルキル、(1～6 C) アルコキシ、(3～9 C) シクロアルキル、(3～9 C) シクロアルキルー (1～2 C) アルキル、アリール、アリールー (1～2 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー (1～2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、 R_8 および R_9 は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 (1～2 C) アルキルまたは (1～2 C) アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

R_7 および R_{10} は、水素、(1～6 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、(3～6 C) シクロアルキルー (1～2 C) アルキルから独立に選択され、 R_7 および R_{10} は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1～2 C) アルキルまたは (1～2 C) アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されている、

請求項 3 に記載の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のがんを治療する薬剤の製造のための使用。

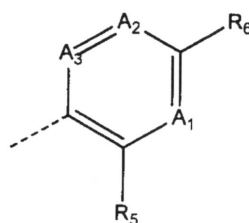
【請求項 5】

R_3 が、水素、(1～2 C) アルキルもしくは (3～6 C) シクロアルキルであり、または R_4 が、水素、(1～2 C) アルキル、(1～2 C) アルコキシ、フルオロ、クロロまたは CF_3 である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のがんを治療する薬剤の製造のための使用。

【請求項 6】

A_r が、式：

【化 5】



[式中、

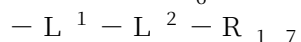
(i) A_1 、 A_2 および A_3 のすべてが CH であり、または

(ii) A_1 、 A_2 および A_3 の 1 つが N であり、他が CH であり、

R_5 は、水素、シアノ、(1～3 C) アルキル、(1～3 C) ペルフルオロアルキル、(1～3 C) アルコキシ、(1～3 C) フルオロアルコキシおよびハロであり、ここで、 R_5 置換基内に存在する任意のアルキルまたはアルコキシ部分は、ヒドロキシまたはメトキシによって場合によりさらに置換されており、

R_6 は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、

あるいは、 R_6 は、式：



の基

{式中、

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1 または 2 から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択され、

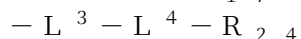
L^2 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1~6 C) アルキル、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または 3 員から 8 員のヘテロシクリルであり、

R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4 C) アルコキシ、(1~4 C) アルキル、(3~8 C) シクロアルキル、(3~8 C) シクロアルキル- (1~3 C) アルキル、(1~5 C) アルカノイル、(1~5 C) アルキルスルホニル、3 員から 6 員のヘテロシクリル、3 員から 6 員のヘテロシクリル- (1~2 C) アルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール- (1~2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1~4 C) アルキルまたは (3~6 C) シクロアルキルまたは (3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 R_{22} および R_{23} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2 C) アルキル、(1~2 C) アルコキシ、 SO_2 (1~2 C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素、(1~3 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、または (3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 R_{17} は、式：



を有する基

(L^3 は、存在しないか、または式 $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1、2、3 または 4 から選択される整数であり、 R_{25} および R_{26} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

L^4 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{27})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{27})$ 、 $C(O)N(R_{27})$ 、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$ 、もしくは $N(R_{28})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{27} および R_{28} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{24} は、(1~6 C) アルキル、アリール、アリール- (1~6 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、(3~6 C) シクロアルキル- (1~4 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- (1~4 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- (1~4 C) アルキルである)

である}

である]

10

20

30

40

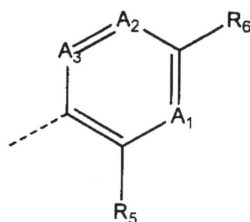
50

を有する、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のがんを治療する薬剤の製造のための使用。

【請求項7】

A_rが、式：

【化6】



10

[式中、

(i) A₁、A₂およびA₃のすべてがCHであり、または

(ii) A₃がCHであり、A₁またはA₂の一方がNであり、他方がCHであり、

R₅およびR₆が、それぞれ請求項1または請求項6で定義されている通りである]
を有する、請求項6に記載の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のがんを治療する薬剤の製造のための使用。

【請求項8】

R₅が、(1~2C)アルキル、CF₃、(1~2C)アルコキシ、-OCF₃、-OCF₂HまたはClである、請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のがんを治療する薬剤の製造のための使用。

20

【請求項9】

R₆が、式：

-L¹-L²-R₁₇

の基

[式中、

L¹は、存在しないか、または式-[CR₁₈R₁₉]_n-のリンカー基であり、ここで、nは、1または2から選択される整数であり、R₁₈およびR₁₉は、両方水素であり、

30

L²は、存在しないか、またはO、S、SO、SO₂、N(R₂₀)、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₀)、C(O)N(R₂₀)、N(R₂₀)C(O)、N(R₂₀)C(O)N(R₂₁)、S(O)₂N(R₂₀)、もしくはN(R₂₀)SO₂から選択され、ここで、R₂₀およびR₂₁は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R₁₇は、(1~6C)アルキル、アリール、(3~6C)シクロアルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、または3員から8員のヘテロシクリルであり、

R₁₇は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR₂₂R₂₃、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキル、(1~5C)アルキルスルホニル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリル-(1~2C)アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール-(1~2C)アルキル、CONR₂₂R₂₃、およびSO₂NR₂₂R₂₃から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、R₂₂およびR₂₃は、水素、(1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルまたは(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、R₂₂およびR₂₃は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~6員の複素環式環を形成するように連結してよく、

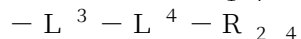
40

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、CF₃、OCF₃、(1~2C)アルキル、(1~2C)アルコキシ、SO₂(1~2C)アルキルまたはN

50

R_e 、 R_f （ここで、 R_e および R_f は、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立に選択される）によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 R_{17} は、式：



を有する基であり、

L^3 は、存在しないか、または式 $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、１、２、３または４から選択される整数であり、 R_{25} および R_{26} は、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立に選択され、

L^4 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{27})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{27})$ 、 $C(O)N(R_{27})$ 、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$ 、もしくは $N(R_{28})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{27} および R_{28} は、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{24} は、（１～６Ｃ）アルキル、アリール、アリールー（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアリールー（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー（１～４Ｃ）アルキルである]

である、請求項１から８のいずれか１項に記載の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のがんを治療する薬剤の製造のための使用。

【請求項１０】

R_8 および R_9 が、水素、（１～６Ｃ）アルキル、（３～９Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアリールー（１～２Ｃ）アルキル、フェニル、３員から９員のヘテロシクリル、３員から９員のヘテロシクリルー（１～２Ｃ）アルキル、５もしくは６員のヘテロアリール、５員もしくは６員のヘテロアリールー（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立に選択され、 R_8 および R_9 が、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、（１～２Ｃ）アルキルまたは（１～２Ｃ）アルコキシから選択される１つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換され、 R_7 および R_{10} が、水素または（１～４Ｃ）アルキルから独立に選択される、請求項１から９のいずれか１項に記載の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のがんを治療する薬剤の製造のための使用。

【請求項１１】

前記式Ⅰの化合物が下記：

５－（フラン－２－イル）－ N －（４－メトキシフェニル）イソキノリン－３－アミン；
 N －（４－メトキシフェニル）－５－（１－メチル－１ H －ピラゾール－４－イル）イソキノリン－３－アミン；

N －（２－メトキシ－４－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－５－（１－メチル－１ H －ピラゾール－４－イル）イソキノリン－３－アミン；

N －（２，４－ジメトキシフェニル）－５－（１－メチル－１ H －ピラゾール－４－イル）イソキノリン－３－アミン；

３－クロロ－ N ， N －ジメチル－４－（（５－（１－メチル－１ H －ピラゾール－４－イル）イソキノリン－３－イル）アミノ）ベンズアミド；

３－メトキシ－ N ， N －ジメチル－４－（（５－（１－メチル－１ H －ピラゾール－４－イル）イソキノリン－３－イル）アミノ）ベンズアミド；

（３－メトキシ－４－（（５－（１－メチル－１ H －ピラゾール－４－イル）イソキノリン－３－イル）アミノ）フェニル）（３－メトキシアゼチジン－１－イル）メタノン；

N －（２－クロロ－４－（１－メチル－１ H －ピラゾール－４－イル）フェニル）－５－（１－メチル－１ H －ピラゾール－４－イル）イソキノリン－３－アミン；

（３－クロロ－４－（（５－（１－メチル－１ H －ピラゾール－４－イル）イソキノリン－３－イル）アミノ）フェニル）（３－メトキシアゼチジン－１－イル）メタノン；

（３－メトキシ－４－（（５－（ピリジン－３－イル）イソキノリン－３－イル）アミノ

10

20

30

40

50

-) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;
 N-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-
 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 (3-メトキシ-4-((8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-
 イル) メタノン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-8-
 (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-
 アミン;
 N-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-8- 10
 (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-ア
 ミン;
 N-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル)-5-
 (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-5-
 (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 (3-メトキシ-4-((5-(ピリミジン-5-イル) イソキノリン-3-イル) アミ
 ノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル)- 20
 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 (4-((5-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-
 イル) アミノ)-3-メトキシフェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタ
 ノン;
 (3-メトキシ-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) イソキノリ
 ン-3-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタ
 ノン;
 N-(2-クロロ-4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル)
)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 N-(4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニ
 ル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-8 30
 -フェニルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 8-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-
 イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 N-(2-メトキシ-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フ
 ェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリ
 ミジン-2-アミン;
 (3-メトキシ-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) イソキノリ
 ン-3-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタ
 ノン;
 (4-((5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-
 イル) アミノ)-3-メトキシフェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタ
 ノン; 40
 (4-((5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-
 イル) アミノ)-3-メトキシフェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタ
 ノン;
 4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-イル) ア
 ミノ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメトキシ) ベン
 ズアミド;
 (4-((5-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) イソキノリン-3-イ
 ル) アミノ)-3-メトキシフェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタ
 ノン
 ; 50

(3-メトキシ-4-(5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(ピロリジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン;
 tert-ブチル4-(4-(3-(2-メトキシ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)イソキノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (3-メトキシ-4-(5-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン;
 (3-メトキシ-4-(5-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン;
 (3-メトキシ-4-(5-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン;
 N8, N8-ジエチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N8-シクロペンチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 (4-(5-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 6-ナフチリジン-3-アミン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン;
 N8-シクロヘキシル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン;
 8-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 6-ナフチリジン-3-アミン;
 N8-(シクロプロピルメチル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン;
 N8-シクロペンチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-

10

20

30

40

50

アミン；

N-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；

N-(2-(2-メトキシエトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；

N8-イソペンチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン；

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-モルホリノピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；
8-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；

N8-イソブチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン；

8-(シクロヘキシルチオ)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；

N8-シクロヘキシル-N2-(2-メトキシ-4-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン；

8-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；

8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン；

N1-(シクロプロピルメチル)-N7-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2, 6-ナフチリジン-1, 7-ジアミン；

N1-シクロヘキシル-N7-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2, 6-ナフチリジン-1, 7-ジアミン；

N8-シクロヘキシル-N2-(4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン；

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン；

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン；

N8-(シクロプロピルメチル)-N2-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラ

10

20

30

40

50

ザール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N8-シクロヘキシル-N2-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N8-(シクロプロピルメチル)-N2-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N8-(シクロヘキシルメチル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 2-(4-(4-(8-(シクロヘキシルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ)-3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) エタノール;
 8-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 1-((2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール;
 N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-N8-(オキセタン-3-イルメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N8-(3, 3-ジメチルブタン-2-イル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 3-((2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール;
 N2-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-N8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2-(2-メトキシ-6-モルホリノピリジン-3-イル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2-(2-メトキシ-6-(メチルスルホニル) ピリジン-3-イル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2-(4-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N8-(1-シクロプロピルエチル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 2-(4-(3-メトキシ-4-(8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) エタノール;
 N2-(4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 (R)-N8-(3, 3-ジメチルブタン-2-イル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 (S)-N8-(3, 3-ジメチルブタン-2-イル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-

10

20

30

40

50

N8 - (テトラヒドロフラン-3-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -
N8 - ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

1 - (2 - ((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) ピロリジン-3-オール;

N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -
N8 - メチル - N8 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N8 - (tert-ブチル) - N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -
N8 - (1-メチルシクロヘキシル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

8 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - N - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N2 - (4 - (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) - 2-メトキシフェニル) - N8 - ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -
6-メチル - N8 - ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
N2 - (2-メトキシ-4-モルホリノフェニル) - N8 - ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N8 - (2, 2-ジフルオロプロピル) - N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N8 - (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N8 - (2-メトキシ-2-メチルプロピル) - N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -
N8 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) - 8 - (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

1 - ((2 - ((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) メチル) シクロブタノール;

8-クロロ - N - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N2 - (2-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) - N8 - ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - N8 - ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -

10

20

30

40

50

- N 8－メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- N 2－(2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル)－N 8, N 8－ジメチルピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- N－(2－((2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－8－イル)－2－メチルプロパン－2－スルフィニアミド；
- N 2－(2－メトキシ－4－(4－モルホリノピペリジン－1－イル) フェニル)－N 8－ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- N 2－(2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル)－N 8－((3－メチルオキセタン－3－イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン； 10
- N 2－(2－メトキシ－4－(ピペリジン－1－イル) フェニル)－N 8－ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- N－(2－((2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－8－イル)－2－メチルプロパン－2－スルホンアミド；
- N 2－(2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル)－N 8－(オキセタン－3－イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- (1－(3－メトキシ－4－((8－(ネオペンチルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－2－イル) アミノ) フェニル) ピペリジン－4－イル) (モルホリノ) メタノン 20
- ；
- N 2－(2－メトキシ－4－(4－メチルピペラジン－1－イル) フェニル)－N 8－ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- 1－(((2－((2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－8－イル) アミノ) メチル) シクロプロパノール；
- N 2－(2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル)－N 8－(1－メチルピペリジン－4－イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- 2－((2－((2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－8－イル) アミノ)－2－メチルプロパン－1－オール； 30
- N－(2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル)－8－(2－オキサ－6－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－6－イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－2－アミン；
- N 2－(2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル)－N 8－(オキセタン－2－イルメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- N 2－(2－クロロ－4－モルホリノフェニル)－N 8－ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン 40
- N 2－(2－メトキシ－4－(4－メチル－4 H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル) フェニル)－N 8－ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- N 2－(2－メトキシ－4－(4－(メチルスルホニル) ピペラジン－1－イル) フェニル)－N 8－ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- N 2－(2－メトキシ－4－(1－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル) フェニル)－N 8－((3－メチルテトラヒドロフラン－3－イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン－2, 8－ジアミン；
- N－(4－(1, 5－ジメチル－1 H－ピラゾール－4－イル)－2－メトキシフェニル)－8－(2－オキサ－6－アザスピロ [3. 4] オクタン－6－イル) ピリド [3, 4 50

- d] ピリミジン-2-アミン;
 N2-(4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2-(4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2-(4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2-(4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 2-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)アミノ)エタノール;
 N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(2-メトキシエチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 1-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)アミノ)プロパン-2-オール;
 2-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)アミノ)プロパン-1-オール;
 N2-(4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 4-(2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)チオモルホリン1, 1-ジオキシド;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(7-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(6-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 1-(2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8

10

20

30

40

50

ー (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N8-((3-フルオロオキセタン-3-イル) メチル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N-(2, 4-ジクロロフェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

4-((8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ)-3-メトキシベンゾニトリル;

N-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル) フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N-(2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル) フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N-(2-クロロ-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル)-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

6-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

2-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) プロパン-1, 3-ジオール;

3-メトキシ-2-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) プロパン-1-オール;

(3-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) メチル) オキセタン-3-イル) メタノール;

(S)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-N8-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

(R)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-N8-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

4-((8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ)-3-クロロベンゾニトリル;

N2-(2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

10

20

30

40

50

N2 - (2-メトキシ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(ピリジン-4-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N8 - (2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2 - (2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

10

N - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-メチルモルホリノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

(4-(3-メトキシ-4-(8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール;

(4-(3-メトキシ-4-(8-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール;

N8 - (2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2 - (2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

20

N2 - (2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-N8 - (3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N8 - (2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N8 - (3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

30

8-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N8 - (2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2 - (2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (6-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-N8 - (2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

40

N8 - (2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(ピリミジン-5-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8 - (1-(テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2 - (4-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8 - (2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-

50

2, 8-ジアミン;

N2-(4-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン;

1-(2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-イル)ピペリジン-4-カルボニル;

10

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン;

N2-(4-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6-メチル-8-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン;

N2-(6-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

20

N2-(6-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-6-(2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

30

(3-メトキシ-4-((8-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン;

3-メトキシ-4-((8-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-N, N-ジメチルベンズアミド;

(3-メトキシ-4-((8-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン;

(1-(2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール;

40

(1-(2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-イル)ピペリジン-3-イル)メタノール;

(4-(2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-イル)モルホリン-2-イル)メタノール;

N2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリ

50

ミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

(3-メトキシ-4-(8-(ネオペンチルアミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン;

N2-(2-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-N8-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチル-N8-(3-メチルオキサタン-3-イル)メチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチル-N8-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチル-8-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン;

N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-2, 8-ジアミン;

(4-(3-メトキシ-4-(8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-6-メチルピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノールのいずれか1つである、請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のがんを治療する薬剤の製造のための使用。

【請求項12】

請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を、製薬学的に許容される賦形剤または担体と混合して含む、経口投与用医薬組成物。

【請求項13】

請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と、他の抗腫瘍剤との組み合わせ。

【請求項14】

前記抗腫瘍剤が、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、抗有糸分裂剤およびトポイソメラーゼ阻害剤から選ばれる請求項13に記載の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、直接的に、またはMps1キナーゼ自体との相互作用を介して間接的に、単極紡錘体1(Mps1、TTKとしても公知である)キナーゼの紡錘体チェックポイント機能を阻害する化合物に関する。特に、本発明は、がん等の増殖性疾患の治療および／または予防用の治療剤として使用するための化合物に関する。本発明は、これらの化合物の

調製のためのプロセス、およびそれらを含む医薬組成物にも関する。

【背景技術】

【0002】

がんは、無制御かつ無調節な細胞増殖によって引き起こされる。正確には、細胞を悪性にし、無制御かつ無調節な様式で増殖させるものは、ここ数十年にわたって、集中的な研究の焦点とされてきた。この研究は、抗がん剤による、細胞周期を調節することを司るものの等の監視機構の標的化につながった。例えば、公開特許出願第WO2009/103966号(CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED)は、がんの治療における、ビスクリルアリールアミン化合物によるチェックポイントキナーゼ1(CHK1)キナーゼ機能の阻害に関するものである。

10

【0003】

細胞周期の主な役割は、エラーのないDNA複製、染色体分離および細胞質分裂を可能にすることである。監視機構、いわゆるチェックポイント経路は、数段階で有糸分裂の通過をモニターする。最も特徴付けられているものの1つは、動原体の全体にわたって適正な張力および付着が実現されるまで後期開始を防止する、紡錘体形成チェックポイントである(HARDWICK KG、1998、「The spindle checkpoint」、Trends Genet 14、1~4)。チェックポイントに関与するタンパク質の大半は、ごく少数のキナーゼの関与とのタンパク質結合相互作用を通してそれらの機能を発揮する(MUSACCHIO Aら、2007、「The spindle-assembly checkpoint in space and time」、Nature Reviews, Molecular and Cell Biology、8、379~393)。3つのチェックポイントタンパク質(Mad2、BubR1/Mad3、Bub3)およびAPC/C補因子であるCDC20を含有する有糸分裂チェックポイント複合体(MCC)は、動原体において濃縮し、紡錘体チェックポイントエフェクターとして作用する。チェックポイントシグナルを増幅するために必要とされる他のコアタンパク質は、Mad1ならびにキナーゼBub1、Mps1(TTKとしても公知である)およびオーロラーB(上記で参照したMUSACCHIO)を含む。

20

【0004】

出芽酵母における遺伝学的スクリーニングによって同定された紡錘体形成チェックポイントシグナルの第一の成分の1つは、Mps1変異細胞によって生成された単極紡錘体を表し、Mps1(単極紡錘体1)と呼ばれた(WEISS E、1996、「The Saccharomyces cerevisiae spindle pole body duplication gene MPS1 is part of a mitotic checkpoint」、J Cell Biol 132、111~123)が、これは依然として高等真核生物において最も研究されていないチェックポイント成分の1つのままである。その後、Mps1遺伝子は、酵母からヒトへ保存された(MILLSら、1992、「Expression of TTK, a novel human protein kinase, is associated with cell proliferation」、J Biol Chem 267、16000~16006)必須二重特異性キナーゼ(LAUZEら、1995、「Yeast spindle pole body duplication gene MPS1 encodes an essential dual specificity protein kinase」、EMBO J 14、1655~1663およびPOCHら、1994、「RPK1, an essential yeast protein kinase involved in the regulation of the onset of mitosis, shows homology to mammalian dual-specificity kinases」、Mol Gen Genet 243、641~653)をコードすることが示された。Mps1活性はG₂/M遷移に達し、ノコダゾールによる紡錘体チェックポイントの活性化時に増強される(STUCKEら、2002、「Human Mps1 kinase is required

30

40

50

for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication」、EMBO J 21、1723～1732およびLIUら、2003、「Human MPS1 kinase is required for mitotic arrest induced by the loss of CENP-E from kinetochores」、Mol Biol Cell 14、1638～1651)。活性化ループ内のThr676におけるMps1の自己リン酸化が同定されており、これはMps1機能に必須である(MATTISONら、2007、「Mps1 activation loop autophosphorylation enhances kinase activity」、J Biol Chem 282、30553～30561)。

10

【0005】

紡錘体チェックポイント活性化におけるMps1の重要性を考慮すると、Mps1阻害剤の開発は、その細胞周期関連機能をさらに調査するためのツールとしてだけではなく、抗がん治療の形態としても価値あるものとなるであろう。Mps1の第一世代阻害剤について記述されている。酵母細胞において染色体の不分離および死を引き起こしたシンクレアジン(Cincreasin)(DORERら、2005、「A small-molecule inhibitor of Mps1 blocks the spindle-checkpoint response to a lack of tension on mitotic chromosomes」、Curr Biol 15、1070～1076)およびJNK(c-junアミノ末端キナーゼ)阻害剤であるSP600125も、Mps1の阻害を介してJNK非依存的様式で紡錘体チェックポイント機能を妨害する(SCHMIDTら、2005、「Ablation of the spindle assembly checkpoint by a compound targeting Mps1」、EMBO Rep 6、866～872)。最近、Mps1の3つの小分子阻害剤が同定された(KWIATOWSKIら、2010、「Small-molecule kinase inhibitors provide insight into Mps1 cell cycle function」、Nat Chem Biol 6、359～368; HEWITTら、2010、「Sustained Mps1 activity is required in mitosis to recruit O-Mad2 to the Mad1-C-Mad2 core complex」、J Cell Biol 190、25～34; およびSANTAGUIDAら、2010、「Dissecting the role of MPS1 in chromosome biorientation and the spindle checkpoint through the small molecule inhibitor reversine」、J Cell Biol 190、73～87)。Mps1の化学的阻害は、ヒトがん細胞株に、早期有糸分裂停止、総異数性および死を誘導した(上記のKWIATOWSKI)。Mps1阻害剤AZ3146およびリバーシンは、動原体へのMad1、Mad2およびCENP-Eの動員を著しく損なった(上記のHEWITTおよびSANTAGUIDA)。

20

30

【0006】

40

有糸分裂チェックポイントの調節異常は、悪性転換プロセスの特色として認識されている。腫瘍における有糸分裂チェックポイント機能不全は、小分子を使用する治療戦略を開発するための機会を提供する。これは、既に欠陥がある有糸分裂チェックポイントの薬理的妨害が腫瘍を選択的に感作し得るという提案に基づく。この観察は、Mps1の阻害が治療上有益であり得るという仮説につながった。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様では、本発明は、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

50

【0008】

別の態様では、本発明は、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と、1つまたは複数の製薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0009】

別の態様では、本発明は、療法において使用するための、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明は、増殖性状態の治療において使用するための、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を提供する。

10

【0011】

別の態様では、本発明は、がんの治療において使用するための、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、がんはヒトがんである。

【0012】

別の態様では、本発明は、Mps1キナーゼ阻害効果の生成において使用するための、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を提供する。

20

【0013】

別の態様では、本発明は、増殖性状態の治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0014】

別の態様では、本発明は、がんの治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。適切には、薬剤はヒトがんの治療において使用するためのものである。

30

【0015】

別の態様では、本発明は、Mps1キナーゼ阻害効果の生成において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0016】

別の態様では、本発明は、Mps1キナーゼを*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、細胞を、有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0017】

別の態様では、本発明は、細胞増殖を*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、細胞を、有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法を提供する。

40

【0018】

別の態様では、本発明は、そのような治療を必要とする患者において増殖性障害を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0019】

別の態様では、本発明は、そのような治療を必要とする患者においてがんを治療する方

50

法であって、前記患者に、治療有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0020】

本発明は、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を合成する方法をさらに提供する。

【0021】

別の態様では、本発明は、本明細書で定義されている通りの合成の方法によって取得可能な、またはそれによって取得される、またはそれによって直接的に取得された、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

10

【0022】

別の態様では、本発明は、本明細書で提示されている合成法のいずれか1つにおいて使用するのに適切な、本明細書で定義されている新規中間体を提供する。

【0023】

本発明の任意の1つの特定の態様の好ましい、適切な、および任意選択の特色は、任意の他の態様の好ましい、適切な、および任意選択の特色でもある。

【発明を実施するための形態】

【0024】

定義

20

別段の記載がない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される下記の用語は、以下で提示する下記の意味を有する。

【0025】

「治療すること」または「治療」への言及は、状態の確立された症状の予防および軽減を含むことを理解されたい。状況、障害または状態の「治療すること」または「治療」は、したがって、(1) 状況、障害または状態に罹患しているかもしれないまたはかかりやすいが、状況、障害または状態の臨床または亜臨床症状を未だ経験しても見せてもいないヒトにおいて発症している状況、障害または状態の臨床症状の出現を予防するまたは遅延させること、(2) 状況、障害または状態を阻害すること、すなわち、疾患またはその再発の(維持治療の事例において)、または少なくとも1つのその臨床もしくは亜臨床症状の発症を阻止する、低減させるまたは遅延させること、あるいは(3) 疾患を緩和するまたは和らげること、すなわち、状況、障害もしくは状態またはその臨床もしくは亜臨床症状の少なくとも1つの退行を引き起こすことを含む。

30

【0026】

「治療有効量」は、ある疾患を治療するために哺乳動物に投与される場合、該疾患のそのような治療を達成するのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに治療される哺乳動物の年齢、体重等に応じて変動することになる。

【0027】

本明細書では、用語「アルキル」は、直鎖および分枝鎖アルキル基の両方を含む。「プロピル」等の個々のアルキル基への言及は、直鎖バージョンのみに対して特異的であり、「イソプロピル」等の個々の分枝鎖アルキル基への言及は、分枝鎖バージョンのみに対して特異的である。例えば、「(1~6C) アルキル」は、(1~4C) アルキル、(1~3C) アルキル、プロピル、イソプロピルおよびtert-ブチルを含む。同様の慣例が他のラジカルに当てはまり、例えば、「フェニル(1~6C) アルキル」は、フェニル(1~4C) アルキル、ベンジル、1-フェニルエチルおよび2-フェニルエチルを含む。

40

【0028】

単独でまたは接頭辞として使用される用語「(m~nC)」または「(m~nC) 基」は、mからn個の炭素原子を有する任意の基を指す。

【0029】

50

「(3～8C)シクロアルキル」は、3から8個までの炭素原子を含有する炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはビシクル[2. 2. 2]オクタン、ビシクル[2. 2. 1]ヘキサン、ビシクル[1. 1. 1]ペンタンおよびビシクロ[2. 2. 1]ヘプチルを意味する。

【0030】

用語「(1～8C)ヘテロアルキル」は、N、OまたはSからなる群から選択される、アルキル鎖内に存在する1、2または3個のヘテロ原子を追加で含む、1～8個の炭素原子を含むアルキル鎖を指す。

【0031】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指す。

10

【0032】

用語「フルオロアルキル」は、本明細書では、1個または複数の水素原子がフッ素原子によって置き換えられたアルキル基を指すために使用される。フルオロアルキル基の例は、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、または $-\text{CF}_3$ もしくは $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 等のペルフルオロアルキル基を含む。

【0033】

用語「フルオロアコキシ(fluoroalkoxy)」は、本明細書では、1個または複数の水素原子がフッ素原子によって置き換えられたアルコキシ基を指すために使用される。フルオロアルコキシ基の例は、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、または $-\text{OCF}_3$ もしくは $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 等のペルフルオロアルコキシ基を含む。

20

【0034】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環式」または「複素環」は、非芳香族飽和または部分飽和の、単環式、縮合、架橋またはスピロ二環式複素環式環系(複数可)を意味する。単環式複素環式環は、約3から12個まで(適切には3から7個まで)の環原子を、窒素、酸素または硫黄から選択される1から5個までの(適切には1、2または3個の)ヘテロ原子とともに環中に含有する。二環式複素環は、7から17個までの員原子、適切には7から12個の員原子を環中に含有する。二環式複素環式(複数可)環は、縮合、スピロまたは架橋環系であってよい。複素環式基の例は、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、および置換環状エーテル等の環状エーテルを含む。窒素を含有する複素環は、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロトリアジニル、テトラヒドロピラゾリル等を含む。典型的な硫黄含有複素環は、テトラヒドロチエニル、ジヒドロ-1, 3-ジオキソール、テトラヒドロ-2H-チオピランおよびヘキサヒドロチエピンを含む。他の複素環は、ジヒドロ-オキサチオリル、テトラヒドロ-オキサゾリル、テトラヒドロ-オキサジアゾリル、テトラヒドロジオキサゾリル、テトラヒドロ-オキサチアゾリル、ヘキサヒドロトリアジニル、テトラヒドロ-オキサジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジオキサソリニル、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンゾイミダゾリル、およびオクタヒドロベンゾチアゾリルを含む。硫黄を含有する複素環について、SOまたはSO₂基を含有する酸化硫黄複素環も含まれる。例は、テトラヒドロチエン1, 1-ジオキシドおよびチオモルホリニル1, 1-ジオキシド等のテトラヒドロチエニルおよびチオモルホリニルのスルホキシドおよびスルホン形態を含む。1または2個のオキソ(=O)またはチオキソ(=S)置換基を持つヘテロシクリル基に適切な値は、例えば、2-オキソピロリジニル、2-チオキソピロリジニル、2-オキソイミダゾリジニル、2-チオキソイミダゾリジニル、2-オキソピペリジニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、2, 5-ジオキソイミダゾリジニルまたは2, 6-ジオキソピペリジニルである。特定のヘテロシクリル基は、窒素、酸素または硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する飽和単環式3員から7員のヘテロシクリル、例えば、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル1, 1-ジオキシド、チオモルホリニル、チオモルホリニル1, 1-ジオキシド、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニルまたはホモピペラジニルである

30

40

50

。当業者であれば理解するであろう通り、任意の複素環が、炭素または窒素原子を介して等、任意の適切な原子を介して別の基と連結してよい。しかしながら、本明細書でのピペリジノまたはモルホリノへの言及は、環窒素を介して連結しているピペリジン-1-イルまたはモルホリン-4-イル環を指す。

【0035】

「架橋環系」が意味するのは、2つの環が2個を超える原子を共有する環系であり、例えば、Advanced Organic Chemistry、Jerry March 著、第4版、Wiley Interscience、131~133頁、1992を参照されたい。架橋ヘテロシクリル環系の例は、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン、アザビシクロ[3.2.1]オクタンおよびキヌクリジンを含む。

10

【0036】

「スピロ二環式環系」とは、2つの環系が1つの共通のスピロ炭素原子を共有する、すなわち、複素環式環が単一の共通のスピロ炭素原子を介してさらなる炭素環式または複素環式環と連結していることを意味する。スピロ環系の例は、6-アザスピロ[3.4]オクタン、2-オキサー-6-アザスピロ[3.4]オクタン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、7-オキサー-2-アザスピロ[3.5]ノナン、6-オキサー-2-アザスピロ[3.4]オクタン、2-オキサー-7-アザスピロ[3.5]ノナンおよび2-オキサー-6-アザスピロ[3.5]ノナンを含む。

20

【0037】

「ヘテロシクリル(m~nC)アルキル」は、(m~nC)アルキレン基と共有結合しているヘテロシクリル基を意味し、これらはいずれも本明細書で定義されている通りである。

【0038】

用語「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素または硫黄から選択される1個または複数(例えば、1~4、特に1、2または3個)のヘテロ原子を組み込んだ、芳香族単環式、二環式または多環式環を意味する。ヘテロアリール基の例は、5個から12個までの環員、さらに通例は5個から10個までの環員を含有する単環式および二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、5員もしくは6員の単環式環または9員もしくは10員の二環式環、例えば、縮合5員環および縮合6員環または2つの縮合6員環から形成された二環式構造であってよい。各環は、典型的には窒素、硫黄および酸素から選択される最大約4個のヘテロ原子を含有し得る。典型的には、ヘテロアリール環は、最大3個のヘテロ原子、さらに通例は最大2個、例えば単一のヘテロ原子を含有することになる。一実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾールもしくはピリジンの事例のように塩基性、またはインドールもしくはピロール窒素の事例のように本質的に非塩基性であってよい。概して、環の任意のアミノ基置換基を含むヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、5個未満となる。

30

【0039】

ヘテロアリールの例は、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアゼニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、フェナジニル、ベンゾイソキノリニル、ピリドピラジニル、チエノ[2,3-b]フラニル、2H-フロ[3,2-b]-ピラニル、5H-ピリド[2,3-d]-o-オキサジニル、1H-ピラゾロ[4,3-d]-オキサゾリル、4H-イミダゾ[4,5-

40

50

d] チアゾリル、ピラジノ [2, 3-d] ピリダジニル、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル、イミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジニルを含む。「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの環が芳香族環であり、他の環（複数可）の1つまたは複数が、非芳香族、飽和または部分飽和環であり、但し、少なくとも1つの環が、窒素、酸素または硫黄から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する、部分的に芳香族の二環式または多環式環系も網羅する。部分的に芳香族のヘテロアリアル基の例は、例えば、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンズチエニル、ジヒドロベンズフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニル、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、2, 2-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンズチエニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズフラニル、インドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジニルおよび3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニルを含む。

10

【0040】

5員のヘテロアリアル基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルの各基を含むがこれらに限定されない。

【0041】

6員のヘテロアリアル基の例は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびトリアジニルを含むがこれらに限定されない。

20

【0042】

二環式ヘテロアリアル基は、例えば、

a) 1, 2または3個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているベンゼン環、

b) 1, 2または3個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているピリジン環、

c) 1または2個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているピリミジン環、

d) 1, 2または3個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているピロール環、

30

e) 1または2個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているピラゾール環、

f) 1または2個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているピラジン環、

g) 1または2個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているイミダゾール環、

h) 1または2個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているオキサゾール環、

i) 1または2個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているイソオキサゾール環、

40

j) 1または2個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているチアゾール環、

k) 1または2個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているイソチアゾール環、

l) 1, 2または3個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているチオフエン環、

m) 1, 2または3個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員環と縮合しているフラン環、

n) 1, 2または3個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員ヘテロ芳香族環と縮

50

合しているシクロヘキシル環、および

o) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含有する5員環または6員ヘテロ芳香族環と縮合しているシクロペンチル環から選択される基であってよい。

【0043】

5員環と縮合している6員環を含有する二環式ヘテロアリアル基の特定の例は、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、プリニル（例えば、アデニニル、グアニニル）、インダゾリル、ベンゾジオキサニル、ピロロピリジン、およびピラゾロピリジニルの各基を含むがこれらに限定されない。

10

【0044】

2つの縮合6員環を含有する二環式ヘテロアリアル基の特定の例は、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル、チオクロマニル、クロメニル、イソクロメニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾジオキサニル、キノリジニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジアジニル、ピリドピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニルおよびプテリジニルの各基を含むがこれらに限定されない。

【0045】

「ヘテロアリアル ($m \sim n$ C) アルキル」は、($m \sim n$ C) アルキレン基と共有結合しているヘテロアリアル基を意味し、これらはいずれも本明細書で定義されている通りである。ヘテロアラール基の例は、ピリジン-3-イルメチル、3-(ベンゾフラン-2-イル)プロピル等を含む。

20

【0046】

用語「アリアル」は、5個から12個までの炭素原子を有する環式または多環式芳香族環を意味する。用語アリアルは、一価種および二価種の両方を含む。アリアル基の例は、フェニル、ビフェニル、ナフチル等を含むがこれらに限定されない。特定の実施形態では、アリアルはフェニルである。

【0047】

用語「アリアル ($m \sim n$ C) アルキル」は、($m \sim n$ C) アルキレン基と共有結合しているアリアル基を意味し、これらはいずれも本明細書で定義されている通りである。アリアル- ($m \sim n$ C) アルキル基の例は、ベンジル、フェニルエチル等を含む。

30

【0048】

本明細書は、1個を超える官能基を含む基を記述するために、数種の複合用語も利用する。そのような用語は、当業者には理解されるであろう。例えば、ヘテロシクリル ($m \sim n$ C) アルキルは、ヘテロシクリルによって置換されている ($m \sim n$ C) アルキルを含む。

【0049】

用語「場合により置換されている」は、置換されている基、構造または分子のいずれか、および置換されていないそれらを指す。

【0050】

任意選択の置換基が「1つまたは複数の」群から選択される場合、この定義は、指定される群の1つから選択されるすべての置換基、または指定される群の2つ以上から選択される置換基を含むことを理解されたい。

40

【0051】

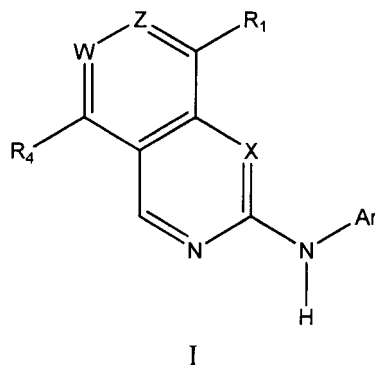
語句「本発明の化合物」は、本明細書で一般的にかつ具体的にの両方で開示されている化合物を意味する。

【0052】

本発明の化合物

一態様では、本発明は、以下に示す式 I の化合物

【化 1】



10

[式中、

Wは、NまたはC-R₃であり、

Xは、CHまたはNであり、

Zは、NまたはC-Hであり、

R₁は、クロロ、(1~6C)アルキル、(1~8C)ヘテロアルキル、アリール、アリール(1~2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1~2C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルキル(1~2C)アルキル、NR₇R₈、OR₉、C(O)R₉、C(O)OR₉、OC(O)R₉、N(R₁₀)OR₉、N(R₁₀)C(O)OR₉、C(O)N(R₁₀)R₉、N(R₁₀)C(O)R₉、S(O)_pR₉(ここで、pは、0、1または2である)、SO₂N(R₁₀)R₉、N(R₁₀)SO₂R₉、N(R₁₀)SOR₉またはSON(R₁₀)R₉から選択され、

20

R₁は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、S(O)_qCH₃(ここで、qは、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、アリール、アリール(1~2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1~2C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、または(3~8C)シクロアルキル(1~2C)アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

30

R₁上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~8C)シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、NR_aR_b、OR_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、OC(O)R_a、N(R_b)OR_a、C(O)N(R_b)R_a、N(R_b)C(O)R_a、S(O)_pR_a(ここで、pは、0、1または2である)、SO₂N(R_b)R_a、またはN(R_b)SO₂R_aによって場合によりさらに置換されており、ここで、R_aおよびR_bは、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

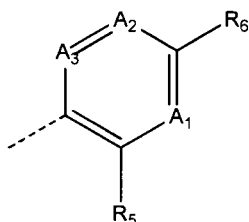
40

R₃は、水素、(1~4C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、ハロ、CF₃、CNおよび(1~4C)アルコキシであり、

R₄は、水素、(1~3C)アルキル、(1~3C)アルコキシ、フルオロ、クロロまたはCF₃であり、

Arは、式：

【化 2】



{式中、

- (i) A_1 、 A_2 および A_3 のすべてが CH であり、
- (ii) A_1 、 A_2 および A_3 の 1 つが N であり、他が CH であり、または
- (iii) A_1 、 A_2 および A_3 の 2 つが N であり、他が CH である}

を有し、

R_5 は、水素、シアノ、(1~3 C) アルキル、(1~3 C) フルオロアルキル、(1~3 C) アルコキシ、(1~3 C) フルオロアルコキシ、ハロ、(1~3 C) アルカノイル、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ または $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ から選択され、ここで、 R_{15} および R_{16} は、H または (1~3 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_5 置換基内に存在する任意のアルキルまたはアルコキシ部分は、ヒドロキシまたはメトキシによって場合によりさらに置換されており、

R_6 は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ウレイド、(1~6 C) アルキル、(2~6 C) アルケニル、(2~6 C) アルキニルから選択されるか、

あるいは、 R_6 は、式：

$-L^1-L^2-R_{17}$ の基

{式中、

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1、2、3 または 4 から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

L^2 は、存在しないか、または O、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{21})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1~6 C) アルキル、アリール、アリールー (1~6 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、(3~6 C) シクロアルキルー (1~4 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー (1~4 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー (1~4 C) アルキルであり、

R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4 C) アルコキシ、(1~4 C) アルキル、(3~8 C) シクロアルキル、(3~8 C) シクロアルキルー (1~3 C) アルキル、(1~5 C) アルカノイル、(1~5 C) アルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー (1~2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー (1~2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1~4 C) アルキルまたは (3~6 C) シクロアルキルまたは (3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2 C) アルキル、(1~2 C) アルコキシ、 SO_2 (1~2 C) アルキルまたは N

10

20

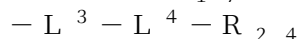
30

40

50

$R_e R_f$ (ここで、 R_e および R_f は、水素、(1～3 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、または (3～6 C) シクロアルキル (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 R_{17} は、式：



を有する基

(L^3 は、存在しないか、または式 $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1、2、3 または 4 から選択される整数であり、 R_{25} および R_{26} は、水素または (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

L^4 は、存在しないか、または O、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{27})$ 、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₇)、C(O)N(R₂₇)、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$ もしくは $N(R_{28})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{27} および R_{28} は、水素または (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{24} は、(1～6 C) アルキル、アリール、アリールー (1～6 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、(3～6 C) シクロアルキルー (1～4 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー (1～4 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー (1～4 C) アルキルである)

である}

であり、

R_8 および R_9 は、水素、(1～6 C) アルキル、(1～6 C) アルコキシ、(3～9 C) シクロアルキル、(3～9 C) シクロアルキルー (1～2 C) アルキル、アリール、アリールー (1～2 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー (1～2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー (1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、 R_8 および R_9 は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 (1～2 C) アルキルまたは (1～2 C) アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

R_7 および R_{10} は、水素、(1～6 C) アルキル、(3～6 C) シクロアルキル、(3～6 C) シクロアルキルー (1～2 C) アルキルから独立に選択され、 R_7 および R_{10} は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1～2 C) アルキルまたは (1～2 C) アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

但し、

X は、Z が N である場合に限って、N であることができ、

W は、X および Z が両方 N である場合に限って、N であることができ、

R_6 は、 R_1 が $S(O)_2R_9$ であり、 R_9 がヘテロシクリルである場合、メトキシではない]

または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0053】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物

[式中、

W、X、Z、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ上記で定義された (define) 通りであり、

R_1 は、クロロ、(1～6 C) アルキル、(1～8 C) ヘテロアルキル、アリール、アリールー (1～2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー (1～2 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル (1～2 C) アルキル、(3～8 C) シクロアルキル、(3～8 C) シクロアルキル (1～2 C) アルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、C(O) R_9 、C(O) OR_9 、OC(O) R_9 、 $N(R_{10})OR_9$ 、 $N(R_{10})C(O)OR_9$ 、C(O)N(R_{10}) R_9 、 $N(R_{10})C(O)R_9$ 、 $S(O)_pR_9$ (ここで、 p は、0、1 または 2 である)、 $SO_2N(R_{10})R_9$ または $N(R_{10})SO_2R_9$ か

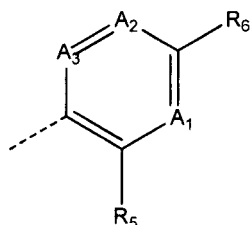
ら選択され、

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、 $S(O)_q CH_3$ (ここで、 q は、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、アリール、アリール(1~2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(1~2 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(1~2 C) アルキル、(3~8 C) シクロアルキル、または(3~8 C) シクロアルキル(1~2 C) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~8 C) シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、 $NR_a R_b$ 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_p R_a$ (ここで、 p は、0、1または2である)、 $SO_2 N(R_b)R_a$ 、または $N(R_b)SO_2 R_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

A_r は、式：

【化3】



{式中、

A_1 、 A_2 、 A_3 、 R_6 は、上記で定義された通りであり、

(i) A_1 、 A_2 および A_3 の1つがNであり、他がCHであり、または

(ii) A_1 、 A_2 および A_3 の2つがNであり、他がCHである}

を有し、

R_5 は、水素、シアノ、(1~3 C) アルキル、(1~3 C) ペルフルオロアルキル、(1~3 C) アルコキシ、(1~3 C) フルオロアルコキシ、ハロ、(1~3 C) アルカノイル、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ または $S(O)_2 NR_{15}R_{16}$ から選択され、ここで、 R_{15} および R_{16} は、Hまたは(1~3 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_5 置換基内に存在する任意のアルキルまたはアルコキシ部分は、ヒドロキシまたはメトキシによって場合によりさらに置換されており、

R_6 は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ウレイド、(1~6 C) アルキル、(2~6 C) アルケニル、(2~6 C) アルキニルから選択されるか、

あるいは、 R_6 は、式：

$-L^1-L^2-R_{17}$ の基

{式中、

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1、2、3または4から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、水素または(1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

L^2 は、存在しないか、またはO、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2 N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{21})$

SO₂から選択され、ここで、R₂₀およびR₂₁は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R₁₇は、(1~6C)アルキル、アリール、アリールー(1~6C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、(3~6C)シクロアルキルー(1~4C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー(1~4C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー(1~4C)アルキルであり、

R₁₇は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、NR₂₂R₂₃、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルキルー(1~3C)アルキル、(1~5C)アルカノイル、(1~5C)アルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー(1~2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー(1~2C)アルキル、CONR₂₂R₂₃およびSO₂NR₂₂R₂₃から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、R₂₂およびR₂₃は、水素、(1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルまたは(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、CF₃、OCF₃、(1~2C)アルキル、(1~2C)アルコキシ、SO₂(1~2C)アルキルまたはNR_eR_f(ここで、R_eおよびR_fは、水素、(1~3C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、または(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択される)によって場合によりさらに置換されている}であり、

但し、

Xは、ZがNである場合に限って、Nであることができ、

Wは、XおよびZが両方Nである場合に限って、Nであることができ、

R₆は、R₁がS(O)₂R₉であり、R₉がヘテロシクリルである場合、メトキシではない]または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0054】

適切には、R₆は、R₁がS(O)₂R₉である場合、メトキシではない。

【0055】

適切には、R₆は、R₁がS(O)_pR₉(ここで、pは、0、1または2である)である場合、メトキシではない。

【0056】

ある実施形態では、R₁は、S(O)_pR₉(ここで、pは、0、1または2である)ではない。

【0057】

本発明の特定の化合物は、例えば、式Iの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を含み、ここで、別段の記載がない限り、X、W、Z、R₁、R₃、R₄、Ar、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R_a、R_b、R_eおよびR_fのそれぞれは、以上で、または以下の項(1)から(63)のいずれか1つで定義されている意味のいずれかを有する：

(1) Xは、CHである、

(2) XおよびZは、両方Nである、

(3) Zは、Nである、

(4) Zは、C-Hである、

(5) R₁は、(1~6C)アルキル、(1~8C)ヘテロアルキル、フェニル、フェニル(1~2C)アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール(1~2C)アルキル、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、(3~6C)シクロア

10

20

30

40

50

ルキル (1~2 C) アルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{OR}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_9$ (ここで、 p は、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SOR}_9$ または $\text{SON}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ から選択され、

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_q\text{CH}_3$ (ここで、 q は、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、フェニル、フェニル (1~2 C) アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール (1~2 C) アルキル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリル (1~2 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、または(3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは(3~6 C) シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (ここで、 p は、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、または $\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(6) R_1 は、(1~6 C) アルキル、フェニル、フェニル (1~2 C) アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール (1~2 C) アルキル、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル (1~2 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、(3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{OR}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_9$ (ここで、 p は、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SOR}_9$ または $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_9$ から選択され、

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_q\text{CH}_3$ (ここで、 q は、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール (1~2 C) アルキル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリル (1~2 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、または(3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~6 C) シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (ここで、 p は、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、または $\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(7) R_1 は、(1~6 C) アルキル、フェニル、フェニル (1~2 C) アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール (1~2 C) アルキル、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル (1~2 C) アルキル

10

20

30

40

50

ル、(3~6C)シクロアルキル、(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{OR}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_9$ (ここで、pは、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SOR}_9$ 、または $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_9$ から選択され、

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_q\text{CH}_3$ (ここで、qは、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、5員もしくは6員のヘテロアリール、または3員から6員のヘテロシクリルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

10

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (ここで、pは、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、または $\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(8) R_1 は、(1~6C)アルキル、フェニル、フェニル(1~2C)アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール(1~2C)アルキル、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{OR}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_9$ (ここで、pは、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SOR}_9$ 、または $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_9$ から選択され、

20

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_q\text{CH}_3$ (ここで、qは、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、5員もしくは6員のヘテロアリール、または4員から6員のヘテロシクリルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

30

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (ここで、pは、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、または $\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、

40

(9) R_1 は、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{OR}_9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_9$ (ここで、pは、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SOR}_9$ または $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_9$ から選択され、

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_q\text{CH}_3$ (ここで、qは、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、また

50

は4員から6員のヘテロシクリルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキルまたはヘテロシクリル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (ここで、pは、0、1または2である)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、または $N(R_b)SO_2R_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、

10

(10) R_1 は、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $N(R_{10})OR_9$ 、 $C(O)N(R_{10})R_9$ 、 $N(R_{10})C(O)R_9$ 、 $S(O)_pR_9$ (ここで、pは、0、1または2である)、 $SO_2N(R_{10})R_9$ 、 $N(R_{10})SOR_9$ または $N(R_{10})SO_2R_9$ から選択され、

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $S(O)_qCH_3$ (ここで、qは、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、または4員から6員のヘテロシクリルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

20

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (ここで、pは、0、1または2である)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、または $N(R_b)SO_2R_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(11) R_1 は、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $N(R_{10})OR_9$ 、 $N(R_{10})SO_2R_9$ 、 $N(R_{10})SOR_9$ 、または $S(O)_pR_9$ (ここで、pは、0、1または2である)から選択され、

30

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $S(O)_qCH_3$ (ここで、qは、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、または4員から6員のヘテロシクリルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (ここで、pは、0、1または2である)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、または $N(R_b)SO_2R_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、

40

(12) R_1 は、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、 NR_7R_8 、 OR_9 、 $N(R_{10})OR_9$ 、 $N(R_{10})SO_2R_9$ 、 $N(R_{10})SOR_9$ または $S(O)_pR_9$ (ここで、pは0である)から選択され、

50

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、 $S(O)_q CH_3$ (ここで、 q は、0、1 または 2 である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、フェニル、フェニル(1~2 C) アルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール(1~2 C) アルキル、3 員から 6 員のヘテロシクリル、3 員から 6 員のヘテロシクリル(1~2 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、または(3~6 C) シクロアルキル(1~2 C) アルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~6 C) シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、 $NR_a R_b$ 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_p R_a$ (ここで、 p は、0、1 または 2 である)、 $SO_2 N(R_b)R_a$ 、または $N(R_b)SO_2 R_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、H または(1~4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(13) R_1 は、フェニル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、3 員から 9 員のヘテロシクリル、3 員から 9 員のヘテロシクリル(1~2 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、 $NR_7 R_8$ 、 $N(R_{10})OR_9$ 、 $N(R_{10})SO_2 R_9$ 、 $N(R_{10})SO$ 20 R_9 、または OR_9 から選択され、

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、 $S(O)_q CH_3$ (ここで、 q は、0、1 または 2 である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、フェニル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、3 員から 6 員のヘテロシクリル、または(3~6 C) シクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~6 C) シクロアルキル基は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、 $NR_a R_b$ 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_p R_a$ (ここで、 p は、0、1 または 2 である)、 $SO_2 N(R_b)R_a$ 、または $N(R_b)SO_2 R_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、H または(1~4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(14) R_1 は、フェニル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、3 員から 9 員のヘテロシクリル、3 員から 9 員のヘテロシクリル(1~2 C) アルキル、(4~6 C) シクロアルキル、 $N(R_{10})OR_9$ 、 $N(R_{10})SO_2 R_9$ 、 $N(R_{10})SOR_9$ 、または $NR_7 R_8$ 40 から選択され、

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、 $S(O)_q CH_3$ (ここで、 q は、0、1 または 2 である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、フェニル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、3 員から 6 員のヘテロシクリル、または(3~6 C) シクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~6 C) シクロアルキル基は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4 C) アルキル、

10

20

30

40

50

NR_aR_b 、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (ここで、 p は、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、または $\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(15) R_1 は、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリアル、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{OR}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{SOR}_9$ 、または NR_7R_8 から選択され、

R_1 は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_q\text{CH}_3$ (ここで、 q は、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリアル、3員から6員のヘテロシクリル、または(3~6C)シクロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_1 上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、フェニル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、または(3~6C)シクロアルキル基は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (ここで、 p は、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、または $\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_a および R_b は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(16) R_1 は、3員から9員の窒素で連結したヘテロシクリルまたは NR_7R_8 であり、

ここで、3員から9員の窒素で連結したヘテロシクリルは、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_q\text{CH}_3$ (ここで、 q は、0、1または2である)、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリアル、3員から6員のヘテロシクリル、または(3~6C)シクロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R_7 は、水素であり、

R_8 は、(1~6C)アルキルまたは3員から9員のヘテロシクリルであり、そのそれぞれは、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2C)アルキルまたは(1~2C)アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されている、

(17) R_1 は、3員から9員の窒素で連結した単環式、二環式、もしくはスピロ二環式ヘテロシクリルまたは NR_7R_8 であり、

ここで、3員から9員の窒素で連結したヘテロシクリルは、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_q\text{CH}_3$ (ここで、 q は、0、1または2である)、メチルアミノまたはジメチルアミノから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

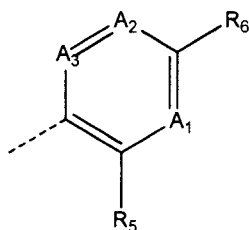
R_7 は、水素であり、

R_8 は、(1~6C)アルキルまたは3員から9員のヘテロシクリルであり、そのそれぞれは、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2C)アルキルまたは(1~2C)アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されている、

(18) R_3 は、水素、(1~2C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルである

- 、
- (19) R_3 は、水素または (1～2 C) アルキルである、
- (20) R_3 は、水素またはメチルである、
- (21) R_3 は、水素である、
- (22) R_3 は、メチルである、
- (23) R_3 は、(3～6 C) シクロアルキルである、
- (24) R_4 は、水素、(1～2 C) アルキル、(1～2 C) アルコキシ、フルオロ、クロロまたは CF_3 である、
- (25) R_4 は、クロロ、メトキシおよびエチルである、
- (26) R_4 は、水素またはメチルである、
- (27) R_4 は、水素である、
- (28) R_4 は、メチルである、
- (29) Ar は、式：
- 【化4】

10



20

[式中、

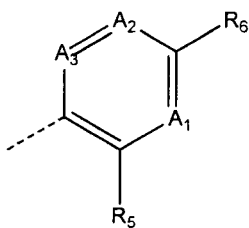
(i) A_1 、 A_2 および A_3 のすべてが CH であり、または

(ii) A_1 、 A_2 および A_3 の 1 つが N であり、他が CH であり、

R_5 および R_6 は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する]

(30) Ar は、式：

【化5】



30

[式中、

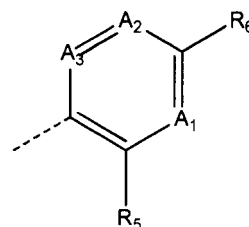
(i) A_1 、 A_2 および A_3 のすべてが CH であり、または

(ii) A_3 が CH であり、 A_1 もしくは A_2 が、N もしくは CH から選択され、

R_5 および R_6 は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する]

(31) Ar は、式：

【化6】



50

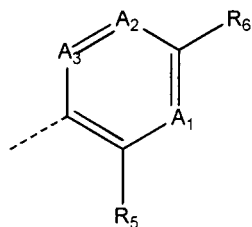
[式中、

(i) A_1 、 A_2 および A_3 のすべてが CH であり、または

(ii) A_3 が CH であり、 A_1 もしくは A_2 の一方が N であり、他方が CH であり、 R_5 および R_6 は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する]

(32) Ar は、式：

【化 7】



10

[式中、

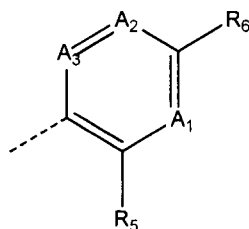
(i) A_1 、 A_2 および A_3 のすべてが CH であり、または

(ii) A_2 および A_3 が両方 CH であり、 A_1 が N であり、

R_5 および R_6 は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する]

(33) Ar は、式：

【化 8】



20

[式中、

A_1 、 A_2 および A_3 のすべてが CH であり、または

R_5 および R_6 は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する]

(34) R_5 は、水素、シアノ、(1~3 C) アルキル、(1~3 C) ペルフルオロアルキル、(1~3 C) アルコキシ、(1~3 C) フルオロアルコキシおよびハロであり、ここで、 R_5 置換基内に存在する任意のアルキルまたはアルコキシ部分は、ヒドロキシまたはメトキシによって場合によりさらに置換されている、

(35) R_5 は、水素、(1~3 C) アルキル、(1~3 C) アルコキシ、(1~3 C) フルオロアルコキシおよびハロであり、ここで、 R_5 置換基内に存在する任意のアルキルまたはアルコキシ部分は、メトキシによって場合によりさらに置換されている、

(36) R_5 は、(1~2 C) アルキル、 CF_3 、(1~2 C) アルコキシ、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ または Cl である、

(37) R_5 は、(1~2 C) アルコキシまたは Cl である、

(38) R_5 は、 OCH_3 である、

(39) R_5 は、Cl である、

(40) R_6 は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、

あるいは、 R_6 は、式：

$-L^1-L^2-R_{17}$

30

40

50

の基

[式中、

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1 または 2 から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択され、

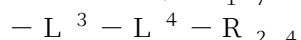
L^2 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1~6 C) アルキル、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または 3 員から 8 員のヘテロシクリルであり、

R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4 C) アルコキシ、(1~4 C) アルキル、(3~8 C) シクロアルキル、(3~8 C) シクロアルキルー (1~3 C) アルキル、(1~5 C) アルカノイル、(1~5 C) アルキルスルホニル、3 員から 6 員のヘテロシクリル、3 員から 6 員のヘテロシクリルー (1~2 C) アルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、5 員もしくは 6 員のヘテロアリールー (1~2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1~4 C) アルキルまたは (3~6 C) シクロアルキルまたは (3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 R_{22} および R_{23} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2 C) アルキル、(1~2 C) アルコキシ、 SO_2 (1~2 C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素、(1~3 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、または (3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 R_{17} は、式：



を有する基

{ L^3 は、存在しないか、または式 $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1、2、3 または 4 から選択される整数であり、 R_{25} および R_{26} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

L^4 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{27})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{27})$ 、 $C(O)N(R_{27})$ 、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$ 、もしくは $N(R_{28})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{27} および R_{28} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

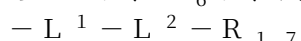
R_{24} は、(1~6 C) アルキル、アリール、アリールー (1~6 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、(3~6 C) シクロアルキルー (1~4 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールー (1~4 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルー (1~4 C) アルキルである}

である]

である、

(41) R_6 は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、

あるいは、 R_6 は、式：



の基

[式中、

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1 または 2 から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、両方水素であり、

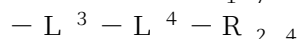
L^2 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1~6 C) アルキル、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または 3 員から 8 員のヘテロシクリルであり、

R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4 C) アルコキシ、(1~4 C) アルキル、(1~5 C) アルキルスルホニル、3 員から 6 員のヘテロシクリル、3 員から 6 員のヘテロシクリル (1~2 C) アルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール (1~2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1~4 C) アルキルまたは (3~6 C) シクロアルキルまたは (3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 R_{22} および R_{23} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2 C) アルキル、(1~2 C) アルコキシ、 SO_2 (1~2 C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素、または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 R_{17} は、式：



を有する基

$\{L^3$ は、存在しないか、または式 $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1 または 2 から選択される整数であり、 R_{25} および R_{26} は、それぞれ水素であり、

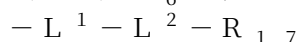
L^4 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{27})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{27})$ 、 $C(O)N(R_{27})$ 、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$ 、もしくは $N(R_{28})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{27} および R_{28} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{24} は、(1~2 C) アルキル、アリール、アリール (1~6 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、3 員から 8 員のヘテロシクリルである}

である]

である、

(42) R_6 は、式：



の基

[式中、

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1 または 2 から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、両方水素であり、

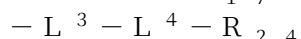
L^2 は、存在しないか、または O、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₀)、C(O)N(R_{20})、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1~6 C) アルキル、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または 3 員から 8 員のヘテロシクリルであり、

R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4 C) アルコキシ、(1~4 C) アルキル、(1~5 C) アルキルスルホニル、3 員から 6 員のヘテロシクリル、3 員から 6 員のヘテロシクリルー (1~2 C) アルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、5 員もしくは 6 員のヘテロアリールー (1~2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1~4 C) アルキルまたは (3~6 C) シクロアルキルまたは (3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 R_{22} および R_{23} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2 C) アルキル、(1~2 C) アルコキシ、 SO_2 (1~2 C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素、または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 R_{17} は、式：



を有する基

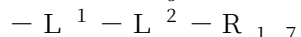
{ L^3 は、存在しないか、または式 $-[CR_{25}R_{26}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1 または 2 から選択される整数であり、 R_{25} および R_{26} は、それぞれ水素であり、

L^4 は、存在しないか、または O、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{27})$ 、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₇)、C(O)N(R_{27})、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$ 、もしくは $N(R_{28})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{27} および R_{28} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{24} は、(1~2 C) アルキル、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、3 員から 8 員のヘテロシクリルである}

である、

(43) R_6 は、式：



の基

[式中、

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1 または 2 から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、両方水素であり、

L^2 は、存在しないか、または O、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₀)、C(O)N(R_{20})、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1~6 C) アルキル、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もし

10

20

30

40

50

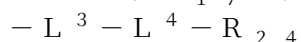
くは6員のヘテロアリール、または3員から8員のヘテロシクリルであり、

R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキル、(1~5C)アルキルスルホニル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリルー(1~2C)アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリールー(1~2C)アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルまたは(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 R_{22} および R_{23} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~6員の複素環式環を形成するように連結してよく、

10

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2C)アルキル、(1~2C)アルコキシ、 SO_2 (1~2C)アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素、または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択される)によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 R_{17} は、式：



を有する基

{ L^3 は存在せず、

20

L^4 は、存在しないか、またはO、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{27})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{27})$ 、 $C(O)N(R_{27})$ 、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$ 、もしくは $N(R_{28})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{27} および R_{28} は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

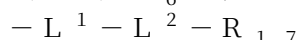
R_{24} は、(1~2C)アルキル、アリール、(3~6C)シクロアルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、3員から8員のヘテロシクリルである}

である]

である、

(44) R_6 は、式：

30



の基

[式中、

L^1 は、存在せず、

L^2 は、存在しないか、またはO、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} は、水素または(1~2C)アルキルから選択され、

R_{17} は、(1~6C)アルキル、アリール、(3~6C)シクロアルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、または3員から8員のヘテロシクリルであり、

40

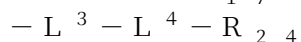
R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキル、(1~5C)アルキルスルホニル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリルー(1~2C)アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリールー(1~2C)アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素または(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2C)アルキル、(1~2C)アルコキシ、 SO_2 (1~2C)アルキルまたはN

50

$R_e R_f$ (ここで、 R_e および R_f は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 R_{17} は、式：



を有する基

{ L^3 は、存在せず、

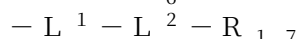
L^4 は、存在しないか、または O、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{27})$ 、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₇)、C(O)N(R_{27})、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$ 、もしくは $N(R_{28})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{27} および R_{28} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{24} は、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、3 員から 8 員のヘテロシクリルである}

である]

である、

(45) R_6 は、式：



の基

[式中、

L^1 は、存在せず、

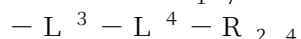
L^2 は、存在しないか、または O、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₀)、C(O)N(R_{20})、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} は、水素または (1~2 C) アルキルから選択され、

R_{17} は、(1~6 C) アルキル、フェニル、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または 3 員から 6 員のヘテロシクリルであり、

R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4 C) アルコキシ、(1~4 C) アルキル、(1~4 C) アルキルスルホニル、3 員から 6 員のヘテロシクリル、3 員から 6 員のヘテロシクリルー (1~2 C) アルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、5 員もしくは 6 員のヘテロアリールー (1~2 C) アルキル、CONR₂₂R₂₃、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、CF₃、OCF₃、(1~2 C) アルキル、(1~2 C) アルコキシ、 SO_2 (1~2 C) アルキルまたは $NR_e R_f$ (ここで、 R_e および R_f は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 R_{17} は、式：



を有する基

{ L^3 は、存在せず、

L^4 は、存在しないか、または O、S、SO、 SO_2 、 $N(R_{27})$ 、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₇)、C(O)N(R_{27})、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$ 、もしくは $N(R_{28})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{27} および R_{28} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{24} は、3 員から 8 員のヘテロシクリルである}

である]

である、

10

20

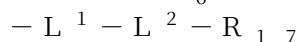
30

40

50

(46) R_6 は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、

あるいは、 R_6 は、式：



の基

[式中、

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1 または 2 から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択され、

L^2 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1~6 C) アルキル、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または 3 員から 8 員のヘテロシクリルであり、

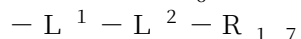
R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4 C) アルコキシ、(1~4 C) アルキル、(3~8 C) シクロアルキル、(3~8 C) シクロアルキル- (1~3 C) アルキル、(1~5 C) アルカノイル、(1~5 C) アルキルスルホニル、3 員から 6 員のヘテロシクリル、3 員から 6 員のヘテロシクリル- (1~2 C) アルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール- (1~2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1~4 C) アルキルまたは (3~6 C) シクロアルキルまたは (3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 R_{22} および R_{23} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2 C) アルキル、(1~2 C) アルコキシ、 SO_2 (1~2 C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素、(1~3 C) アルキル、(3~6 C) シクロアルキル、または (3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されている]

である、

(47) R_6 は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、

あるいは、 R_6 は、式：



の基

[式中、

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1 または 2 から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、両方水素であり、

L^2 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1~6 C) アルキル、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または 3 員から 8 員のヘテロシクリルであり、

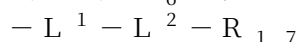
R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1～4 C) アルコキシ、(1～4 C) アルキル、(1～5 C) アルキルスルホニル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリル—(1～2 C) アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール—(1～2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1～4 C) アルキルまたは(3～6 C) シクロアルキルまたは(3～6 C) シクロアルキル(1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 R_{22} および R_{23} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～6員の複素環式環を形成するように連結してよく、

10

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1～2 C) アルキル、(1～2 C) アルコキシ、 SO_2 (1～2 C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素、または(1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されている]

である、

(48) R_6 は、式：



の基

[式中、

20

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1または2から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、両方水素であり、

L^2 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または(1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1～6 C) アルキル、アリール、(3～6 C) シクロアルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、または3員から8員のヘテロシクリルであり、

30

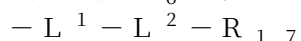
R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1～4 C) アルコキシ、(1～4 C) アルキル、(1～5 C) アルキルスルホニル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリル—(1～2 C) アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリール—(1～2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1～4 C) アルキルまたは(3～6 C) シクロアルキルまたは(3～6 C) シクロアルキル(1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 R_{22} および R_{23} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～6員の複素環式環を形成するように連結してよく、

40

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1～2 C) アルキル、(1～2 C) アルコキシ、 SO_2 (1～2 C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素、または(1～2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されている]

である、

(49) R_6 は、式：



の基

[式中、

50

L^1 は、存在しないか、または式 $-[CR_{18}R_{19}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 n は、1 または 2 から選択される整数であり、 R_{18} および R_{19} は、両方水素であり、

L^2 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} および R_{21} は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{17} は、(1~6 C) アルキル、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または 3 員から 8 員のヘテロシクリルであり、

R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4 C) アルコキシ、(1~4 C) アルキル、(1~5 C) アルキルスルホニル、3 員から 6 員のヘテロシクリル、3 員から 6 員のヘテロシクリル (1~2 C) アルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール (1~2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素、(1~4 C) アルキルまたは (3~6 C) シクロアルキルまたは (3~6 C) シクロアルキル (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 R_{22} および R_{23} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2 C) アルキル、(1~2 C) アルコキシ、 SO_2 (1~2 C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素、または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されている]

である、

(50) R_6 は、式：

$-L^1-L^2-R_{17}$

の基

[式中、

L^1 は、存在せず、

L^2 は、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 R_{20} は、水素または (1~2 C) アルキルから選択され、

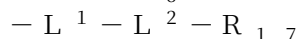
R_{17} は、(1~6 C) アルキル、アリール、(3~6 C) シクロアルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または 3 員から 8 員のヘテロシクリルであり、

R_{17} は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4 C) アルコキシ、(1~4 C) アルキル、(1~5 C) アルキルスルホニル、3 員から 6 員のヘテロシクリル、3 員から 6 員のヘテロシクリル (1~2 C) アルキル、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール (1~2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素または (1~4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、(1~2 C) アルキル、(1~2 C) アルコキシ、 SO_2 (1~2 C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、 R_e および R_f は、水素または (1~2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されている]

である、

(51) R_6 は、式：



の基

[式中、

L^1 は、存在せず、

L^2 は、存在しないか、または O、S、SO、SO₂、N(R₂₀)、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR₂₀)、C(O)N(R₂₀)、N(R₂₀)C(O)、S(O)₂N(R₂₀)、もしくは N(R₂₀)SO₂ から選択され、ここで、R₂₀ は、水素または (1~2C) アルキルから選択され、

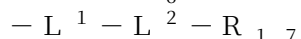
R₁₇ は、(1~6C) アルキル、フェニル、(3~6C) シクロアルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、または3員から6員のヘテロシクリルであり、

R₁₇ は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR₂₂R₂₃、(1~4C) アルコキシ、(1~4C) アルキル、(1~4C) アルキルスルホニル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリルー(1~2C) アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリールー(1~2C) アルキル、CONR₂₂R₂₃、および SO₂NR₂₂R₂₃ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、R₂₂ および R₂₃ は、水素または (1~2C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、CF₃、OCF₃、(1~2C) アルキル、(1~2C) アルコキシ、SO₂(1~2C) アルキルまたは NR_eR_f (ここで、R_e および R_f は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されている]

である、

(52) R_6 は、式：



の基

[式中、

L^1 は、存在せず、

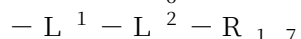
L^2 は、存在せず、

R₁₇ は、1、2または3個の窒素原子を含む5員または6員のヘテロアリールであり、

R₁₇ は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR₂₂R₂₃、(1~4C) アルコキシ、(1~4C) アルキル、(1~5C) アルキルスルホニル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリルー(1~2C) アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリール、5員もしくは6員のヘテロアリールー(1~2C) アルキル、CONR₂₂R₂₃、および SO₂NR₂₂R₂₃ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、R₂₂ および R₂₃ は、水素または (1~4C) アルキルからそれぞれ独立に選択される]

である、

(53) R_6 は、式：



の基

[式中、

L^1 は、存在せず、

L^2 は、存在せず、

R₁₇ は、1、2または3個の窒素原子を含む5員のヘテロアリールであり、

R₁₇ は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR₂₂R₂₃、(1~4C) アルコキシ、(1~4C) アルキル、(1~5C) アルキルスルホニル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリルー(1~2C) アルキル、5員もしくは6員のヘテロア

リール、5員もしくは6員のヘテロアリールー（1～2 C）アルキル、 $\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ 、および $\text{SO}_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 R_{22} および R_{23} は、水素または（1～4 C）アルキルからそれぞれ独立に選択される]

である、

（54） R_8 および R_9 は、水素、（1～6 C）アルキル、（3～9 C）シクロアルキル、（3～6 C）シクロアルキルー（1～2 C）アルキル、フェニル、3員から9員のヘテロシクリル、3員から9員のヘテロシクリルー（1～2 C）アルキル、5員もしくは6員のヘテロアリールー、5員もしくは6員のヘテロアリールー（1～2 C）アルキルからそれぞれ独立に選択され、 R_8 および R_9 は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、（1～2 C）アルキルまたは（1～2 C）アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されている、

10

（55） R_8 および R_9 は、水素、（1～6 C）アルキル、（3～6 C）シクロアルキル、（3～6 C）シクロアルキルー（1～2 C）アルキル、3員から6員のヘテロシクリル、3員から6員のヘテロシクリルー（1～2 C）アルキルからそれぞれ独立に選択され、 R_8 および R_9 は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、メチルまたはメトキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されている、

（56） R_7 および R_{10} は、水素、（1～4 C）アルキル、（3～6 C）シクロアルキル、（3～6 C）シクロアルキルー（1～2 C）アルキルから独立に選択される、

20

（57） R_7 および R_{10} は、水素または（1～4 C）アルキルから独立に選択される、

（58） R_7 および R_{10} は、水素または（1～2 C）アルキルから独立に選択される、

（59） R_7 および R_{10} は、水素またはメチルから独立に選択される、

（60） R_7 および R_{10} は、水素である、

（61）Wは、Nである、

（62）Wは、 $\text{C}-\text{R}_3$ である、

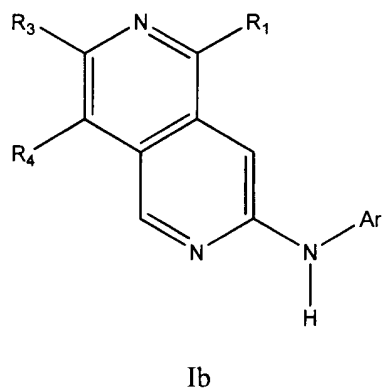
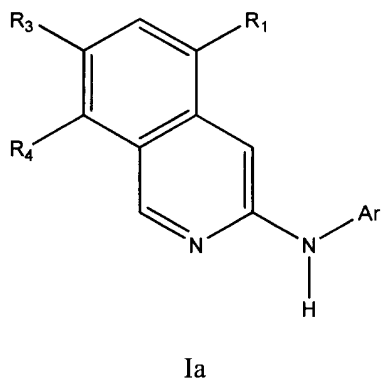
（63）Wは、 $\text{C}-\text{CH}_3$ である。

【0058】

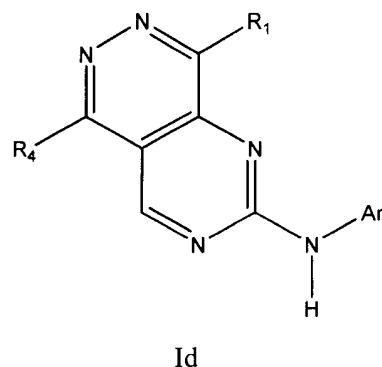
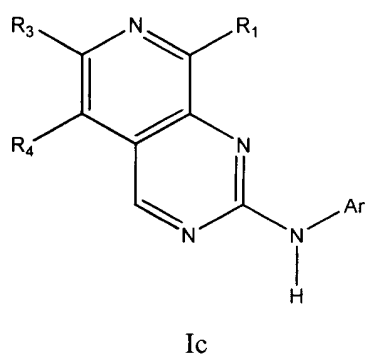
上述の通り、Xは、ZがNである場合に限って、Nであり得、Wは、XおよびZが両方Nである場合に限って、Nであってよい。したがって、式Iの化合物は、以下に示す構造I a、I b、I cもしくはI d：

30

【化 9】



10



20

の1つを有し得る、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0059】

適切には、式 I の化合物は、上記の構造 1 b、1 c もしくは 1 d の1つを有する、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0060】

ある実施形態では、本発明の化合物は、上記の式 I a の化合物〔式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 および Ar は、本明細書で提示されている定義のいずれか1つをそれぞれ有する〕、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

30

【0061】

ある実施形態では、本発明の化合物は、式 I b の化合物〔式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 および Ar は、本明細書で提示されている定義のいずれか1つをそれぞれ有する〕、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

【0062】

ある実施形態では、本発明の化合物は、式 I c の化合物〔式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 および Ar は、本明細書で提示されている定義のいずれか1つをそれぞれ有する〕、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

40

【0063】

ある実施形態では、本発明の化合物は、式 I d の化合物〔式中、 R_1 、 R_4 および Ar は、本明細書で提示されている定義のいずれか1つをそれぞれ有する〕、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

【0064】

適切には、式 I の化合物は、構造式 I a もしくは I c、とりわけ構造式 I c を有する、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【0065】

適切には、 R_1 は、上記の項 (5) から (17) のいずれか1つで定義された通りである。

50

【0066】

適切には、 R_3 は、上記の項(18)から(23)のいずれか1つで定義された通りである。

【0067】

適切には、 R_4 は、上記の項(24)から(28)のいずれか1つで定義された通りである。

【0068】

適切には、 A_r は、上記の項(29)から(33)のいずれか1つで定義された通りである。

【0069】

適切には、 R_5 は、上記の項(34)から(39)のいずれか1つで定義された通りである。

10

【0070】

適切には、 R_6 は、上記の項(40)から(53)のいずれか1つで定義された通りである。

【0071】

適切には、 R_8 および R_9 は、上記の項(54)から(55)のいずれか1つで定義された通りである。

【0072】

適切には、 R_7 および R_{10} は、上記の項(56)から(60)のいずれか1つで定義された通りである。

20

【0073】

適切には、 W は、上記の項(61)から(63)のいずれか1つで定義された通りである。

【0074】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式I、Ia、IbもしくはIcの化合物〔式中、 R_3 はHであり、 R_1 、 R_4 および A_r は、本明細書で提示されている定義のいずれか1つをそれぞれ有する〕、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

【0075】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式I、Ia、Ib、IcもしくはIdの化合物〔式中、 R_4 はHであり、 R_1 、 R_3 および A_r は、本明細書で提示されている定義のいずれか1つをそれぞれ有する〕、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

30

【0076】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式I、Ia、IbもしくはIcの化合物〔式中、 R_3 および R_4 はHであり、 R_1 および A_r は、本明細書で提示されている定義のいずれか1つをそれぞれ有する〕、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

【0077】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式I、Ia、Ib、IcもしくはIdの化合物〔式中、 A_3 はCHであり、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A_1 および A_2 は、本明細書で提示されている定義のいずれか1つをそれぞれ有する〕、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

40

【0078】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式Ia、Ib、IcもしくはIdの化合物〔式中、 A_3 はCHであり、 R_3 および R_4 は両方Hであり、 R_1 、 R_5 、 R_6 、 A_1 および A_2 は、本明細書で提示されている定義のいずれか1つをそれぞれ有する〕、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

【0079】

50

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 I a、I b、I c もしくは I d の化合物 [式中、

A₃ は、CH であり、

R₃ および R₄ は、両方 H であり、

R₁ は、上記の項 (5) から (15) のいずれか 1 つで定義された通りであり、

R₅ は、上記の項 (30) から (35) のいずれか 1 つで定義された通りであり、

R₆ は、上記の項 (36) から (44) のいずれか 1 つで定義された通りであり、

A₁ および A₂ の両方が CH であるか、または A₁ および A₂ の一方が CH であり、他方が N である]

または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

10

【0080】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 I a、I b、I c もしくは I d の化合物 [式中、

A₃ は、CH であり、

R₃ および R₄ は、両方 H であり、

R₂ は、上記の項 (10) から (16) のいずれか 1 つで定義された通りであり、

R₅ は、上記の項 (32) から (35) のいずれか 1 つで定義された通りであり、

R₆ は、上記の項 (36) から (44) のいずれか 1 つで定義された通りであり、

A₁ および A₂ の両方が CH であるか、または A₁ および A₂ の一方が CH であり、他方が N である]

20

または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

【0081】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 I、I a、I b、I c もしくは I d の化合物 [式中、A_r は、上記の項 (28) または (29) のいずれかで定義された通りであり、R₁、R₃ および R₄ は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する]、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

【0082】

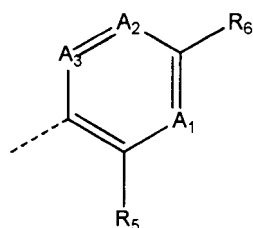
ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 I、I b、I c もしくは I d の化合物 [式中、A_r は、上記の項 (28) または (29) のいずれかで定義された通りであり、R₁、R₃ および R₄ は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する]、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

30

【0083】

ある実施形態では、化合物は、A_r が、式：

【化10】



40

[式中、

(i) A₁、A₂ および A₃ のすべてが CH であり、または

(ii) A₂ および A₃ の両方が CH であり、A₁ が N であり、

R₅ は、メトキシまたはクロロであり、

R₁、R₃、R₄ および R₆ は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する]

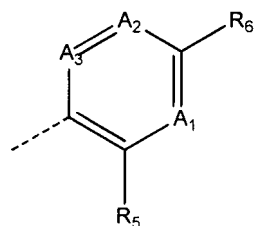
を有する本明細書で定義されている通りの式 I、I a、I b、I c もしくは I d の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

50

【0084】

ある実施形態では、化合物は、A_rが、式：

【化11】



10

[式中、

(i) A₁、A₂およびA₃のすべてがCHであり、または

(ii) A₃がCHであり、A₁もしくはA₂の一方がNであり、

R₅は、(1~2C)アルコキシ、OCF₃またはOCHF₂であり、

R₃は、水素またはメチルであり、

R₄は、水素であり、

R₁は、上記の項(16)または(17)のいずれか1つで定義された通りであり、

R₆は、上記の項(52)または(53)のいずれか1つで定義された通りである]

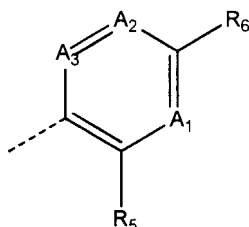
を有する以上で定義された通りの式I、Ia、Ib、IcもしくはId(とりわけ式Ic)の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

20

【0085】

ある実施形態では、化合物は、A_rが、式：

【化12】



30

[式中、

A₁、A₂およびA₃のすべてがCHであり、

R₅は、(1~2C)アルコキシまたはOCHF₂であり、

R₃は、水素またはメチルであり、

R₄は、水素であり、

R₁は、上記の項(16)または(17)で定義された通りであり、

R₆は、上記の項(52)または(53)のいずれか1つで定義された通りである]

を有する以上で定義された通りの式I、Ia、Ib、IcもしくはId(とりわけ式Ic)の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物である。

【0086】

40

本発明の特定の化合物は、本願で例示されている化合物のいずれか1つ、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および、特に、下記：

5-(フラン-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-3-アミン；
N-(4-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン；

N-(2-メトキシ-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン；

N-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン；

3-クロロ-N,N-ジメチル-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル

50

- ル) イソキノリン-3-イル) アミノ) ベンズアミド;
 3-メトキシ-N, N-ジメチル-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-イル) アミノ) ベンズアミド;
 (3-メトキシ-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;
 N-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 (3-クロロ-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;
 (3-メトキシ-4-((5-(ピリジン-3-イル) イソキノリン-3-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;
 N-(4-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 (3-メトキシ-4-((8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 N-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 N-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 (3-メトキシ-4-((5-(ピリミジン-5-イル) イソキノリン-3-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 (4-((5-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-イル) アミノ)-3-メトキシフェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;
 (3-メトキシ-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) イソキノリン-3-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;
 N-(2-クロロ-4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 N-(4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-アミン;
 N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-8-フェニルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 8-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 N-(2-メトキシ-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 (3-メトキシ-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) イソキノリン-3-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;
 (4-((5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン-3-イル) アミノ)-3-メトキシフェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノ

ン；

(4-((5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン；

4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド；

(4-((5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン；

(3-メトキシ-4-((5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン；
N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(ピロリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン；

N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン；

tert-ブチル4-(4-(3-((2-メトキシ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)イソキノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(3-メトキシ-4-((5-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン；

(3-メトキシ-4-((5-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン；

(3-メトキシ-4-((5-(1-(2-メトキシアチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン；

N8,N8-ジエチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン；

N8-シクロペンチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン；

(4-((5-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン；

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ナフチリジン-3-アミン；

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン；

N8-シクロヘキシル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン；

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン；

8-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン；

N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ナフチリジン-3-アミン；

10

20

30

40

50

- N 8 - (シクロプロピルメチル) - N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン;
 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
 N 8 - シクロペンチル - N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N 8 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン;
 N - (2 - エトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン; 10
 N - (2 - イソプロポキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
 N - (2 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
 N 8 - イソペンチル - N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン;
 N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - モルホリノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン; 20
 N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
 8 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
 N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
 N 8 - イソブチル - N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン; 30
 8 - (シクロヘキシルチオ) - N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
 N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - (6 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
 N 8 - シクロヘキシル - N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン;
 8 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン; 40
 8 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
 N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
 N 1 - (シクロプロピルメチル) - N 7 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2, 6 - ナフチリジン - 1, 7 - ジアミン;
 N 1 - シクロヘキシル - N 7 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 50

- 4-イル) フェニル) - 2, 6-ナフチリジン-1, 7-ジアミン;
- N8-シクロヘキシル-N2-(4-(1-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) - N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) - N8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N8-(シクロプロピルメチル) - N2-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N8-シクロヘキシル-N2-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N8-(シクロプロピルメチル) - N2-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N8-(シクロヘキシルメチル) - N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- 2-(4-(4-(8-(シクロヘキシルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) - 3-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) エタノール;
- 8-(シクロプロピルメトキシ) - N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
- 1-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) - 2-メチルプロパン-2-オール;
- N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) - N8-(オキセタン-3-イルメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N8-(3, 3-ジメチルブタン-2-イル) - N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- 3-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) - 2, 2-ジメチルプロパン-1-オール;
- N2-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) - N8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N2-(2-メトキシ-6-モルホリノピリジン-3-イル) - N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N2-(2-メトキシ-6-(メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) - N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル) - N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N2-(4-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 2-メトキシフェニル) - N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N8-(1-シクロプロピルエチル) - N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- 2-(4-(3-メトキシ-4-((8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) - 1H-ピラ

ゾール-1-イル) エタノール;

N2-(4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

(R)-N8-(3, 3-ジメチルブタン-2-イル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

(S)-N8-(3, 3-ジメチルブタン-2-イル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

1-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)ピロリジン-3-オール;

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-メチル-N8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N8-(tert-ブチル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(1-メチルシクロヘキシル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N2-(4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-メトキシ-4-モルホリノフェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N8-(2, 2-ジフルオロプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N8-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

1-((2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フ

10

20

30

40

50

- フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) メチル) シクロ
ブタノール;
- 8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェ
ニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
- N2-(2-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-N
8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメトキ
シ) フェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミ
ン;
- N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-N
N8-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン; 10
- N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-
N8, N8-ジメチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェ
ニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-
スルフィンアミド;
- N2-(2-メトキシ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル) フェニル)-N8
-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-
N8-(3-メチルオキセタン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン 20
-2, 8-ジアミン;
- N2-(2-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル) フェニル)-N8-ネオペンチル
ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- N-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェ
ニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-
スルホンアミド;
- N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-
N8-(オキセタン-3-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
(1-(3-メトキシ-4-(8-(ネオペンチルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピ
リミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-4-イル) (モルホリノ) メタノン 30
;
- N2-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル)-N8-ネ
オペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
- 1-((2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェ
ニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) メチル) シクロ
プロパノール;
- N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-
N8-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-
ジアミン;
- 2-((2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェ
ニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ)-2-メチルプロ
パン-1-オール; 40
- N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-8
-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) ピリド [3, 4-d]
ピリミジン-2-アミン;
- N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-
N8-(オキセタン-2-イルメチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジア
ミン;
- N2-(2-クロロ-4-モルホリノフェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-
d] ピリミジン-2, 8-ジアミン 50

N2 - (2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

N2 - (2-メトキシ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

N2 - (2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

N-(4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン ;

10

N2-(4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

N2-(4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

N2-(4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

20

N2-(4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン ;

2-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)アミノ)エタノール ;

30

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(2-メトキシエチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

1-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)アミノ)プロパン-2-オール ;

2-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)アミノ)プロパン-1-オール ;

N2-(4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

40

4-(2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル)チオモルホリン1, 1-ジオキシド ;

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(7-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン ;

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン ;

50

N- (2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -8- (6-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

1- (2- ((2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アゼチジン-3-カルボニトリル;

N- (2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -8- (2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N- (2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N8- ((3-フルオロオキセタン-3-イル) メチル) -N2- (2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N- (4-クロロ-2-メトキシフェニル) -8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N- (2, 4-ジクロロフェニル) -8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

4- ((8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシベンゾニトリル;

N- (2-クロロ-4- (メチルスルホニル) フェニル) -8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N- (2-クロロ-4- (ピリミジン-5-イル) フェニル) -8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N- (2-クロロ-4- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル) -8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

N8- (2-メトキシ-2-メチルプロピル) -N2- (2-メトキシ-4- (4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) -6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

6-シクロプロピル-N- (2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

2- ((2- ((2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) プロパン-1, 3-ジオール;

3-メトキシ-2- ((2- ((2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) プロパン-1-オール;

(3- ((2- ((2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) アミノ) メチル) オキセタン-3-イル) メタノール;

(S) -N2- (2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -N8- ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

(R) -N2- (2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -N8- ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

10

20

30

40

50

N- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3, 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 4- ((8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3, 4] オクタン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) - 3-クロロベンゾニトリル;
 N2- (2-メトキシ-4- (1- (2-メトキシエチル) - 2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル) - 6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2- (2-エトキシ-4- (4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) - 6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2- (2-メトキシ-4- (4- (メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) フェニル) - 6-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N- (2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) - 8- (ピリジン-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 N8- (2-メトキシ-2-メチルプロピル) - N2- (2-メトキシ-4- (4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) - 5-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2- (2-メトキシ-4- (4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) - 5-メチル-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N- (2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) - 8- (2-メチルモルホリノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 (4- (3-メトキシ-4- ((8- ((2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) - 1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール;
 (4- (3-メトキシ-4- ((8- ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) - 1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール;
 N8- (2-メトキシ-2-メチルプロピル) - N2- (2-メトキシ-4- (1- (2-メトキシエチル) - 2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2- (2-メトキシ-4- (1- (2-メトキシエチル) - 2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル) - N8- ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2- (2-エトキシ-4- (4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) - N8- (2-メトキシ-2-メチルプロピル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2- (2-エトキシ-4- (4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) - N8- ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 8- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N- (2-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;
 N8- (2-メトキシ-2-メチルプロピル) - N2- (2-メトキシ-6- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;
 N2- (6- (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) - 2-メトキシピリジン-3-イル) - N8- (2-メトキシ-2-メチルプロピル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

10

20

30

40

50

- N 8 - (2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) - N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン;
- N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
- N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N 8 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) エチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン;
- N 2 - (4 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - N 8 - (2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン; 10
- N 2 - (4 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - N 8 - ((3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン;
- N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
- 1 - (2 - ((2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル; 20
- N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 8 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
- N 2 - (4 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - N 8 - (2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン;
- N - (2 - エトキシ - 4 - (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 6 - メチル - 8 - (6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン;
- N 2 - (6 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N 8 - (2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン; 30
- N 2 - (6 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N 8 - (2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン;
- N 8 - (2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) - N 2 - (2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン;
- N 8 - (2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) - N 2 - (2 - メトキシ - 6 - (2 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 8 - ジアミン; 40
- (3 - メトキシ - 4 - ((8 - ((2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン;
- 3 - メトキシ - 4 - ((8 - ((2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - N, N - ジメチルベンズアミド;
- (3 - メトキシ - 4 - ((8 - ((2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン;
- (1 - (2 - ((2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェ 50

ニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) ピロリジン-3-イル) メタノール;

(1-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) ピペリジン-3-イル) メタノール;

(4-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル) モルホリン-2-イル) メタノール;

N2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

10

N2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

(3-メトキシ-4-(8-(ネオペンチルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン;

N2-(2-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) フェニル)-N8-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

20

N2-(4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル)-5-メチル-N8-(3-メチルオキサタン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル)-5-メチル-N8-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル)-5-メチル-8-(6-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミン;

30

N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル)-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

N2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン;

(4-(3-メトキシ-4-(8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ)-6-メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール;

40

のいずれか1つ、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を含む。

【0087】

本発明の化合物を構成する種々の官能基および置換基は、典型的には、化合物の分子量が1000を超えないように選択される。さらに通例は、化合物の分子量は、750未満、例えば、700未満、または650未満、または600未満、または550未満となる。より好ましくは、分子量は、525未満、例えば500以下である。

【0088】

本発明の任意の化合物の適切なまたは好ましい特色は、任意の他の態様の適切な特色でもあり得る。

50

【0089】

本発明の化合物の適切な製薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の酸付加塩、例えば、無機または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸またはマレイン酸との例えば酸付加塩である。加えて、十分に酸性である本発明の化合物の適切な製薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または生理学的に許容されるカチオンを生じさせる有機塩基との塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリスー（2-ヒドロキシエチル）アミンとの塩である。

【0090】

同じ分子式を有するがそれらの原子の結合の性質もしくは配列または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物を、「異性体」と称する。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体を、「立体異性体」と称する。互いに鏡像でない立体異性体を「ジアステレオマー」と称し、互いに重ね合わせることができない鏡像であるものを「鏡像異性体」と称する。化合物が不斉中心を有する場合、例えば4つの異なる基と結合している場合、一对の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、カーンおよびプレログのR-およびS-配列規則によって、または分子が偏光面を回転させ、右旋性もしくは左旋性として（すなわち、それぞれ（+）または（-）異性体として）指定される様式によって記述される。キラル化合物は、個々のいずれかの鏡像異性体として、またはそれらの混合物として存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物を、「ラセミ混合物」と呼ぶ。

【0091】

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を保有し得、したがって、そのような化合物は、個々の（R）-もしくは（S）-立体異性体として、またはそれらの混合物として生成され得る。別段の指示がない限り、本明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の記述または命名は、個々の鏡像異性体およびそれらのラセミまたは別様の混合物の両方を含むよう意図されている。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は、当技術分野において周知であり（「Advanced Organic Chemistry」、第4版、J. March、John Wiley and Sons、New York、2001の第4章における考察を参照）、例えば、光学活性出発材料からの合成によるもの、またはラセミ形態の分割によるものである。本発明の化合物のいくつかは、幾何異性中心を有し得る（E-およびZ-異性体）。本発明は、Mps1キナーゼ阻害活性を保有するすべての光学、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物を包含することを理解されたい。

【0092】

本発明は、1つまたは複数の同位体置換を含む本明細書で定義されている通りの本発明の化合物も包含する。例えば、Hは、 ^1H 、 ^2H （D）および ^3H （T）を含む任意の同位体形態であってよく、Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C を含む任意の同位体形態であってよく、Oは、 ^{16}O および ^{18}O を含む任意の同位体形態であってよい等である。

【0093】

本発明のある特定の化合物は、溶媒和および非溶媒和形態、例えば水和形態等で存在し得ることも理解されたい。本発明は、Mps1キナーゼ阻害活性を保有するすべてのそのような溶媒和形態を包含することを理解されたい。

【0094】

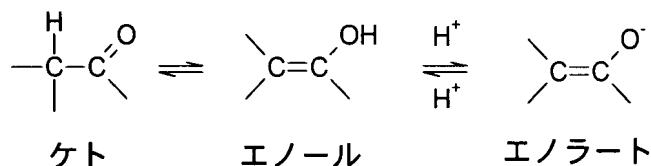
本発明のある特定の化合物は多形を呈し得ること、および本発明はMps1キナーゼ阻害活性を保有するすべてのそのような形態を包含することも理解されたい。

【0095】

本発明の化合物は、若干数の異なる互変異性形態で存在し得、本発明の化合物への言及は、すべてのそのような形態を含む。誤解を避けるために、化合物が数種の互変異性形態の1つで存在し得、1つのみが具体的に記述されているまたは示されている場合であって

も、その他すべてが本発明の化合物に内包される。互変異性形態の例は、例えば、下記の互変異性体の対：ケト／エノール（以下で例証する）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、およびニトロ／a c iーニトロのように、ケトー、エノールー、およびエノラートー形態を含む。

【化 1 3】



10

【0096】

アミン官能を含有する本発明の化合物は、N-オキシドも形成し得る。アミン官能を含有する式 I の化合物への本明細書での言及は、N-オキシドも含む。化合物が数種のアミン官能を含有する場合、1 個または 1 個を超える窒素原子を酸化させて N-オキシドを形成することができる。N-オキシドの特定の例は、第三級アミンの N-オキシドまたは窒素含有複素環の窒素原子である。N-オキシドは、過酸化水素または過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）等の酸化剤による対応するアミンの処理によって形成することができ、例えば、Advanced Organic Chemistry、Jerry March 著、第 4 版、Wiley Interscience、頁を参照されたい。より詳細には、N-オキシドは、アミン化合物を m-クロロ過安息香酸 (MCPBA) と、例えばジクロロメタン等の不活性溶媒中で反応させる、L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509~514) の手順によって作製され得る。

20

【0097】

本発明の化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解されて本発明の化合物を放出するプロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグは、本発明の化合物の物理的特性および／または薬物動態特性を変更するために使用され得る。プロドラッグは、本発明の化合物が、特性修飾基を結合させることができる適切な基または置換基を含有する場合に形成され得る。プロドラッグの例は、本発明の化合物中のカルボキシ基またはヒドロキシ基において形成され得る in vivo 開裂可能なエステル誘導体、および本発明の化合物中のカルボキシ基またはアミノ基において形成され得る in vivo 開裂可能なアミド誘導体を含む。

30

【0098】

したがって、本発明は、有機合成によって利用可能になる場合およびそのプロドラッグの開裂によってヒトまたは動物の体内で利用可能になる場合、以上で定義された通りの式 I の化合物を含む。したがって、本発明は、有機合成手段によって生成される式 I の化合物、また、ヒトまたは動物の体内で前駆体化合物の代謝によって生成されるような化合物も含み、すなわち、式 I の化合物は、合成的に生成された化合物または代謝的に生成された化合物であってよい。

40

【0099】

式 I の化合物の適切な製薬学的に許容されるプロドラッグは、望ましくない薬理学的活性がなく、かつ必要以上の毒性がなく、ヒトまたは動物の体への投与に適切であるとする合理的な医学的判断に基づくものである。

【0100】

例えば下記の文書において、種々の形態のプロドラッグが記述されている：

a) Methods in Enzymology、第 42 巻、309~396 頁、K. Widdler ら編 (Academic Press、1985)；

b) Design of Pro-drugs、H. Bundgaard 編 (Elsevier、1985)；

50

- c) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-LarsenおよびH. Bundgaard編、第5章「Design and Application of Pro-drugs」、H. Bundgaard著、113～191頁(1991)；
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews、8、1～38(1992)；
- e) H. Bundgaardら、Journal of Pharmaceutical Sciences、77、285(1988)；
- f) N. Kakeyaら、Chem. Pharm. Bull.、32、692(1984)；
- g) T. HiguchiおよびV. Stella、「Pro-Drugs as Novel Delivery Systems」、A. C. S. Symposium Series、第14巻；ならびに
- h) E. Roche(編)、「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press、1987。

10

【0101】

カルボキシ基を保有する式Iの化合物の適切な製薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo*開裂可能なそのエステルである。カルボキシ基を含有する式Iの化合物の*in vivo*開裂可能なエステルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で開裂されて親酸を生成する製薬学的に許容されるエステルである。カルボキシに適切な製薬学的に許容されるエステルは、メチル、エチルおよび*tert*-ブチル等のC₁～₆アルキルエステル、メトキシメチルエステル等のC₁～₆アルコキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、3-フタリジルエステル等のC₁～₆アルカノイルオキシメチルエステル、シクロペンチルカルボニルオキシメチルおよび1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステル等のC₃～₈シクロアルキルカルボニルオキシ-C₁～₆アルキルエステル、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イルメチルエステル等の2-オキソ-1, 3-ジオキサソレニルメチルエステル、ならびにメトキシカルボニルオキシメチルおよび1-メトキシカルボニルオキシエチルエステル等のC₁～₆アルコキシカルボニルオキシ-C₁～₆アルキルエステルを含む。

20

【0102】

ヒドロキシ基を保有する式Iの化合物の適切な製薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo*開裂可能なそのエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基を含有する式Iの化合物の*in vivo*開裂可能なエステルまたはエーテルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で開裂されて親ヒドロキシ化合物を生成する製薬学的に許容されるエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基に適切な製薬学的に許容されるエステル形成基は、リン酸エステル(ホスホルアミド環状エステルを含む)等の無機エステルを含む。ヒドロキシ基にさらに適切な製薬学的に許容されるエステル形成基は、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基等のC₁～₁₀アルカノイル基、エトキシカルボニル、N, N-(C₁～₆)₂カルバモイル、2-ジアルキルアミノアセチルおよび2-カルボキシアセチル基等のC₁～₁₀アルコキシカルボニル基を含む。フェニルアセチルおよびベンゾイル基上の環置換基の例は、アミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N, N-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジーン-1-イルメチルおよび4-(C₁～₄アルキル)ピペラジーン-1-イルメチルを含む。ヒドロキシ基に適切な製薬学的に許容されるエーテル形成基は、アセトキシメチルおよびピバロイルオキシメチル基等のα-アシルオキシアルキル基を含む。

30

40

【0103】

カルボキシ基を保有する式Iの化合物の適切な製薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo*開裂可能なそのアミド、例えば、アンモニア等のアミン、メチルアミン等のC₁～₄アルキルアミン、ジメチルアミン、N-エチル-N-メチルアミンまたはジエチルアミン等の(C₁～₄アルキル)₂アミン、2-メトキシエチルアミン等の

50

C₁ ~ 4 アルコキシ-C₂ ~ 4 アルキルアミン、ベンジルアミン等のフェニル-C₁ ~ 4 アルキルアミン、およびグリシン等のアミノ酸またはそのエステルと形成されるアミドである。

【0104】

アミノ基を保有する式 I の化合物の適切な製薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo* 開裂可能なそのアミド誘導体である。アミノ基に適切な製薬学的に許容されるアミドは、例えば、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基等の C₁ ~ 10 アルカノイル基と形成されるアミドを含む。フェニルアセチルおよびベンゾイル基上の環置換基の例は、アミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N, N-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジーン-1-イルメチルおよび 4-(C₁ ~ 4 アルキル) ピペラジーン-1-イルメチルを含む。

10

【0105】

式 I の化合物の *in vivo* での効果は、一部には、式 I の化合物の投与後、ヒトまたは動物の体内で形成される 1 つまたは複数の代謝産物によって発揮され得る。以上で記載した通り、式 I の化合物の *in vivo* での効果は、前駆体化合物（プロドラッグ）の代謝によっても発揮され得る。

【0106】

式 I の化合物は、例えば、可溶性部分（例えば、PEG ポリマー）、それらが固体支持体と結合することを可能にする部分（例えば、ビオチン含有部分等）、および標的化リガンド（抗体または抗体断片等）等の他の基と（任意の適切な位置で）共有結合していてもよいことも理解されるものとする。

20

【0107】

合成

以下で記述する合成法の説明において、および出発（*starting*）材料を調製するために使用される参照合成法において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の持続時間およびワークアップ手順を含むすべての提案される反応条件は、当業者によって選択され得ることを理解されたい。

【0108】

分子の種々の部分上に存在する官能基は、利用される試薬および反応条件に適合しないことが、有機合成の当業者には理解される。

30

【0109】

必要な出発材料は、有機化学の標準的な手順によって取得することができる。そのような出発材料の調製を、下記の代表的なプロセス変形と併せておよび添付の実施例内に記述する。代替として、必要な出発材料は、有機化学者の通常の技量内である、例証されているものと類似する手順によって取得可能である。

【0110】

以下で定義するプロセスにおける本発明の化合物の合成の間、またはある特定の出発材料の合成の間、それらの望まれない反応を防止するために、ある特定の置換基を保護することが望ましい場合があることが理解されよう。熟練した化学者であれば、そのような保護が必要とされること、およびそのような保護基をどのようにして導入し、後に除去することができるかを理解するであろう。

40

【0111】

保護基の例については、該主題についての多くの一般的なテキストの 1 つ、例えば、「*Protective Groups in Organic Synthesis*」Theodora Green 著（発行元：John Wiley & Sons）を参照されたい。保護基は、文献に記述されている、または問題の保護基の除去に適しているとして熟練した化学者に公知である任意の好都合な方法によって除去することができ、そのような方法は、分子中の他の場所における基の異常を最小限にして、保護基の除去を達成するように選択される。

【0112】

50

故に、反応物質が例えばアミノ、カルボキシまたはヒドロキシ等の基を含むのであれば、本明細書で述べられている反応のいくつかにおいて該基を保護することが望ましい場合がある。

【0113】

例として、アミノまたはアルキルアミノ基に適切な保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチル等のアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルもしくはtertブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、例えばベンゾイルである。上記の保護基のための脱保護条件は、保護基の選択により必然的に変動する。故に、例えば、アルカノイルもしくはアルコキシカルボニル基等のアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えばリチウムまたは水酸化ナトリウム等の適切な塩基による加水分解によって除去され得る。代替として、tertブトキシカルボニル基等のアシル基は、例えば、塩酸、硫酸もしくはリン酸またはトリフルオロ酢酸のような適切な酸による処理によって除去され得、ベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム炭素等の触媒上での水素化によって、またはルイス酸、例えばBF₃・OEt₂による処理によって除去され得る。第一級アミノ基に適切な代替の保護基は、例えば、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミンによる、またはヒドラジンによる処理によって除去され得るフタロイル基である。

10

【0114】

ヒドロキシ基に適切な保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチル等のアルカノイル基、アロイル基、例えばベンゾイル、またはアリールメチル基、例えばベンジルである。上記の保護基のための脱保護条件は、保護基の選択により必然的に変動する。故に、例えば、アルカノイルまたはアロイル基等のアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えばリチウム、水酸化ナトリウムまたはアンモニア等の適切な塩基による加水分解によって除去され得る。代替として、ベンジル基等のアリールメチル基は、例えば、パラジウム炭素等の触媒上での水素化によって除去され得る。

20

【0115】

カルボキシ基に適切な保護基は、例えば、エステル化基、例えば、水酸化ナトリウム等の塩基による加水分解によって除去され得る例えばメチルもしくはエチル基、または、例えば、酸、例えばトリフルオロ酢酸等の有機酸による処理によって除去され得る例えばtertブチル基、または、例えば、パラジウム炭素等の触媒上での水素化によって除去され得る例えばベンジル基である。

30

【0116】

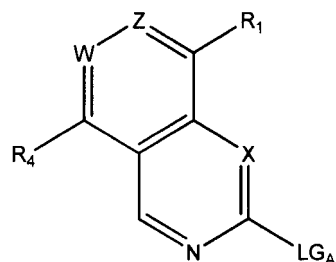
樹脂を保護基として使用してもよい。

【0117】

特定の態様では、本発明は、式Iの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を合成する方法であって、

a) 式A:

【化14】



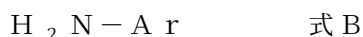
式A

40

[式中、W、X、Z、R₁およびR₄は、以上で定義された通りの意味のいずれか1つをそれぞれ有し、LG_Aは適切な脱離基である]

50

の化合物を、式 B :



[式中、Ar は、本明細書で定義されている通りである]

の化合物と反応させるステップ、

b) その後場合により、かつ必要ならば、

i) 存在する任意の保護基を除去するステップ、

ii) 化合物式 I を式 I の別の化合物に変換するステップ、および／または

iii) 製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を形成するステップ

を含む方法を提供する。

【0118】

LG_A は、任意の適切な脱離基であってよい。適切には、LG_A は、ハロゲンまたは任意の他の適切な脱離基（例えば、トリフルオロメチルスルホネート等）である。適切には、LG_A は、塩素、臭素またはトリフルオロメチルスルホネートであってよい。

【0119】

適切には、化合物 A と化合物 B との間のカップリング反応は、適切な溶媒の存在下で起こる。任意の適切な溶媒または溶媒混合物をこの反応に使用してよい。当業者であれば、これらの反応において使用するための適切な溶媒または溶媒混合物をどのようにして選択するかを知っているであろう。適切な溶媒の例は、DMA、1, 4-ジオキサン、トルエン、DMF、tBuOH、THF および H₂O を含む。

【0120】

当業者であれば、この反応を容易にするために使用する適正な反応条件を選択することもできるであろう。適切には、反応は、無水条件において、アルゴンまたは窒素等の不活性雰囲気の下で行われる。反応を、例えば、80 から 160 °C、またはより適切には 100 から 160 °C（利用される溶媒に応じて）の範囲内等の昇温で、例えば、2 時間から 7 日間、またはより適切には 2 から 10 時間の適切な期間にわたって、熱的にまたはマイクロ波照射下のいずれかで行ってよい。

【0121】

適切には、化合物 A と化合物 B との間のカップリング反応は、触媒、適切には、Pd もしくは Pd₂(dba)₃ 等のパラジウム由来の触媒の存在下で、またはトリフルオロ酢酸等の酸触媒作用を使用することによって起こる。

【0122】

適切には、化合物 A と化合物 B との間のカップリング反応は、有機リン化合物、適切には触媒に対して適当なリガンドとしての働きをする有機リン化合物の存在下で起こる。有機リン化合物は、適切には、キサントホス等のホスフィン誘導体であり得る。

【0123】

適切には、化合物 A と化合物 B との間のカップリング反応は、塩基、例えば炭酸セシウム等の金属炭酸塩、または水素化ナトリウム等の金属水素化物の存在下で起こる。

【0124】

式 A の化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、適切には例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

【0125】

式 B の化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、適切には例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

【0126】

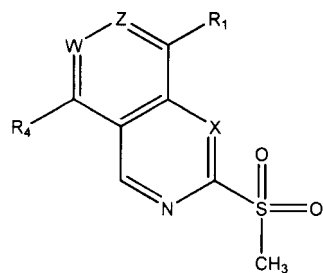
式 I のラセミ化合物は、所望の鏡像異性体を産出するための適切なキラル分離クロマトグラフィーを使用して分離され得る。

【0127】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を合成する方法であって、

a) 式 C :

【化 1 5】



式 C

10

〔式中、W、X、Z、R₁ および R₄ は、以上で定義された通りの意味のいずれか 1 つをそれぞれ有する〕

の化合物を、以上で定義された通りの式 B の化合物、または式 D :

HC(O)HN-Ar 式 D

〔式中、Ar は、本明細書で定義されている通りである〕

の化合物と反応させるステップ、ならびに

b) その後場合により、かつ必要ならば、

i) 存在する任意の保護基を除去するステップ、

ii) 化合物式 I を式 I の別の化合物に変換するステップ、および／または

iii) 製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を形成するステップ

20

を含む方法を提供する。

【0 1 2 8】

適切には、化合物 C と化合物 B または化合物 D との間のカップリング反応は、適切な溶媒の存在下で起こる。任意の適切な溶媒または溶媒混合物をこの反応に使用してよい。当業者であれば、これらの反応において使用するための適切な溶媒または溶媒混合物をどのようにして選択するかを知っているであろう。適切な溶媒の例は、THF、TFE (1, 2, 3-トリフルオロエタノール) または DMF を含む。

【0 1 2 9】

当業者であれば、この反応を容易にするために使用する適正な反応条件を選択することもできるであろう。適切には、反応は、無水条件において、アルゴンまたは窒素等の不活性雰囲気の下で行われる。反応を、例えば、式 D の化合物については 30 から 170 °C、またはより適切には 30 から 50 °C、式 B の化合物については 120 から 170 °C (利用される溶媒に応じて) の範囲内等の昇温で、例えば、2 時間から 7 日間、またはより適切には 2 から 10 時間の適切な期間にわたって、熱的にまたはマイクロ波照射下のいずれかで行ってよい。

30

【0 1 3 0】

適切には、化合物 C と化合物 B または D との間のカップリング反応は、触媒、適切には、Pd もしくは Pd₂(dba)₃ 等のパラジウム由来の触媒の存在下で、またはトリフルオロ酢酸等の酸触媒作用を使用することによって起こる。

【0 1 3 1】

40

適切には、化合物 C と化合物 B または D との間のカップリング反応は、有機リン化合物、適切には触媒に対して適切なリガンドとしての働きをする有機リン化合物の存在下で起こる。有機リン化合物は、適切には、キサントホス等のホスフィン誘導体であり得る。

【0 1 3 2】

適切には、化合物 C と化合物 B または D との間のカップリング反応は、塩基、例えば炭酸セシウム等の金属炭酸塩、または水素化ナトリウム等の金属水素化物の存在下で起こる。

【0 1 3 3】

式 C の化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、適切には例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

50

【0134】

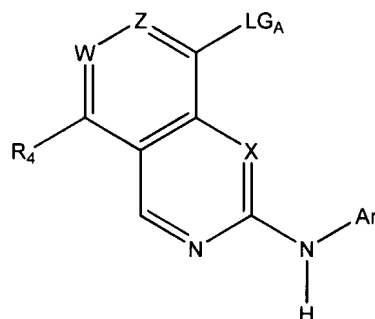
式Dの化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、適切には例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

【0135】

別の態様では、本発明は、式Iの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を合成する方法であって、

a) 式Eの化合物：

【化16】



式E

[式中、W、X、Z、ArおよびR₄は、以上で定義された通りの意味のいずれか1つをそれぞれ有し、LG_Aは、以上で定義された通りの適切な脱離基である]

を、式F：

H₂N-R₁ 式F

またはR₁BX₂ [式中、R₁は、本明細書で定義されている通りであり、BX₂は、ボロン酸（例えばB(OH)₂）、テトラフルオロボラート（例えばR₁BF₃⁻）またはピナコールエステルを表す]

またはR₁SH [式中、R₁は、本明細書で定義されている通りである]

の化合物と反応させるステップ、ならびに

b) その後場合により、かつ必要ならば、

i) 存在する任意の保護基を除去するステップ、

ii) 化合物式Iを式Iの別の化合物に変換するステップ、および/または

iii) 製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を形成するステップ

を含む方法を提供する。

【0136】

上記した通り、LG_Aは、任意の適切な脱離基であってよい。適切には、LG_Aは、ハロゲンまたは任意の他の適切な脱離基（例えば、トリフルオロメチルスルホネート等）である。適切には、LG_Aは、塩素または臭素であってよい。

【0137】

適切には、化合物Eと化合物Fとの間のカップリング反応は、適切な溶媒の存在下で起こる。任意の適切な溶媒または溶媒混合物をこの反応に使用してよい。当業者であれば、これらの反応において使用するための適切な溶媒または溶媒混合物をどのようにして選択するかを知っているであろう。適切な溶媒の例は、ジオキサン、DMA、NMP、THFまたはTFEを含む。

【0138】

当業者であれば、この反応を容易にするために使用する適正な反応条件を選択することもできるであろう。適切には、反応は、無水条件において、アルゴンまたは窒素等の不活性雰囲気の下で行われる。反応を、例えば、100から140℃（利用される溶媒に応じて）の範囲内等の昇温で、例えば、2時間から7日間、またはより適切には2から10時間の適切な期間にわたって、熱的にまたはマイクロ波照射下のいずれかで行ってもよい。

【0139】

適切には、化合物 E と化合物 F との間のカップリング反応は、触媒、適切には、Pd もしくは $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ もしくは $Pd(dppf)Cl_2$ 等のパラジウム由来の触媒の存在下で、またはトリフルオロ酢酸等の酸触媒作用を使用することによって起こる。

【0140】

適切には、化合物 E と化合物 F との間のカップリング反応は、有機リン化合物、適切には触媒に対して適切なリガンドとしての働きをする有機リン化合物の存在下で起こる。有機リン化合物は、適切には、キサントホスまたはダイブホス等のホスフィン誘導体であり得る。

【0141】

適切には、化合物 E と化合物 F との間のカップリング反応は、塩基、例えば炭酸セシウム等の金属炭酸塩、または水素化ナトリウム等の金属水素化物の存在下で起こる。

【0142】

式 E の化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、および／または例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

【0143】

式 F の化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、および／または例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

【0144】

当技術分野において周知の技術を使用して、式 I の得られた化合物を単離および精製することができる。

【0145】

本明細書で定義されているプロセスは、式 I の化合物を、特に式 I の化合物が異なる塩形態の混合物として形成される状況での、塩交換に供するステップをさらに含み得る。塩交換は、適切には、式 I の化合物を適切な固体支持体または樹脂上に固定すること、および化合物を適正な酸で溶離して、式 I の化合物の単塩を生み出すことを含む。

【0146】

本発明のさらなる態様では、本明細書で定義されているプロセスのいずれか 1 つによって取得可能な式 I の化合物が提供される。

【0147】

本発明のさらなる態様では、本明細書で定義されているプロセスのいずれか 1 つによって取得される式 I の化合物が提供される。

【0148】

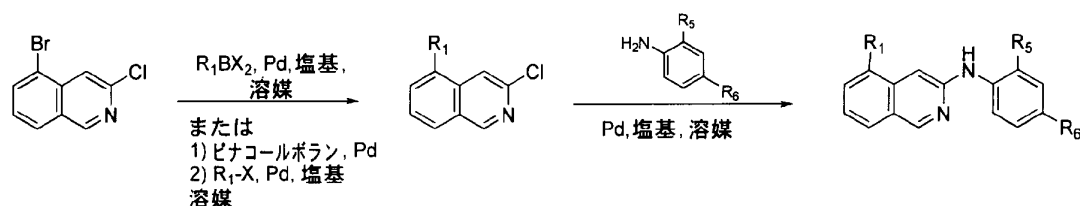
本発明のさらなる態様では、本明細書で定義されているプロセスのいずれか 1 つによって直接的に取得された式 I の化合物が提供される。

【0149】

例として、本発明の化合物を調製できる特定の合成スキームを、スキーム 1 から 12 において以下に示す：

【化 17】

スキーム 1：



10

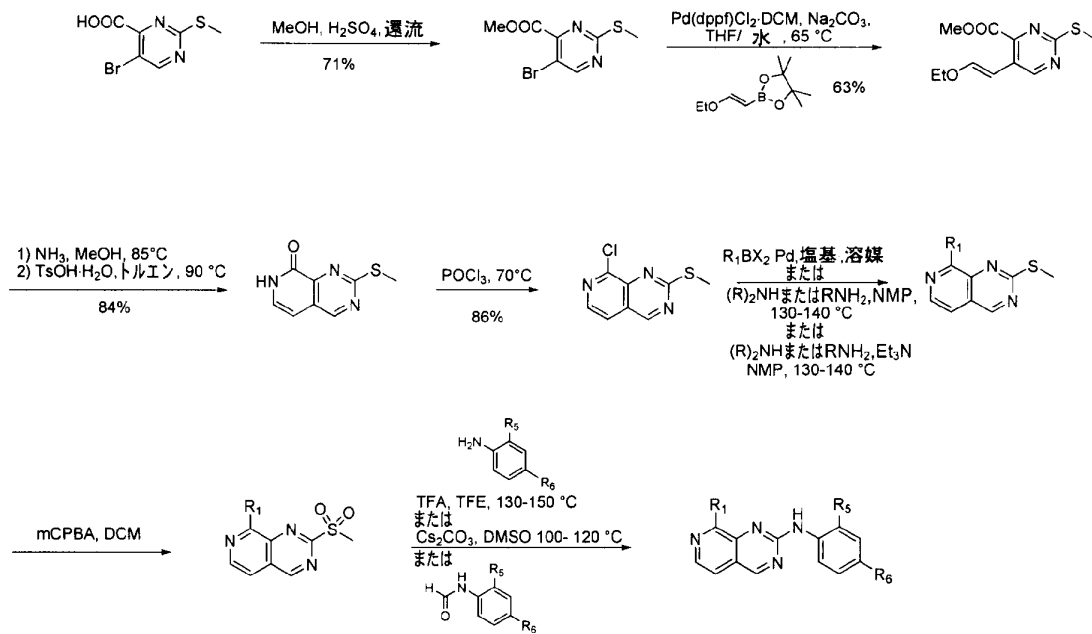
20

30

40

【化 18】

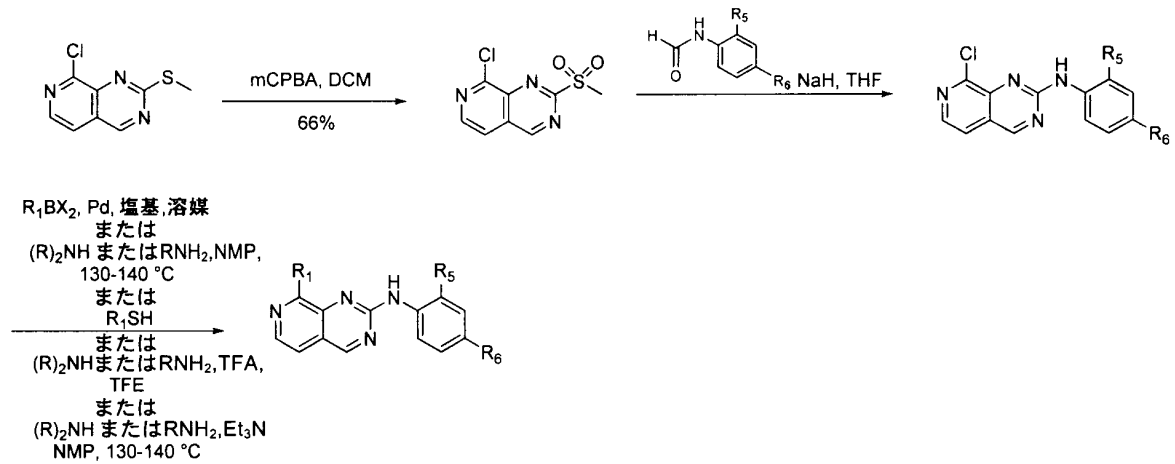
スキーム2:



10

【化 19】

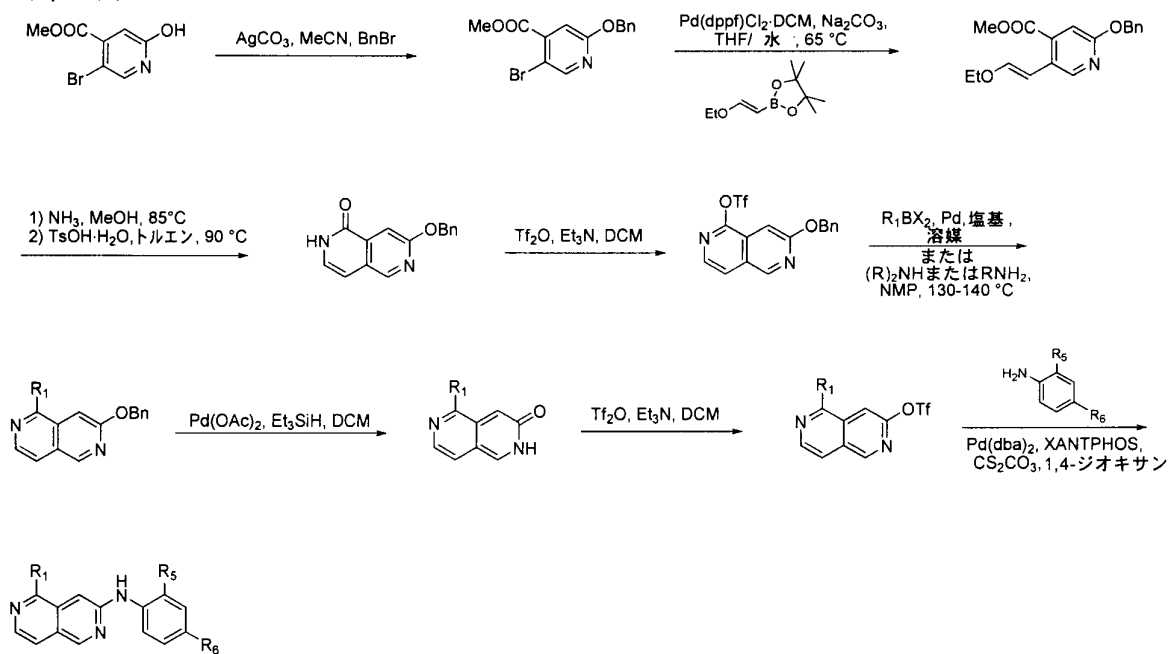
スキーム3:



30

【化 2 0】

スキーム4:

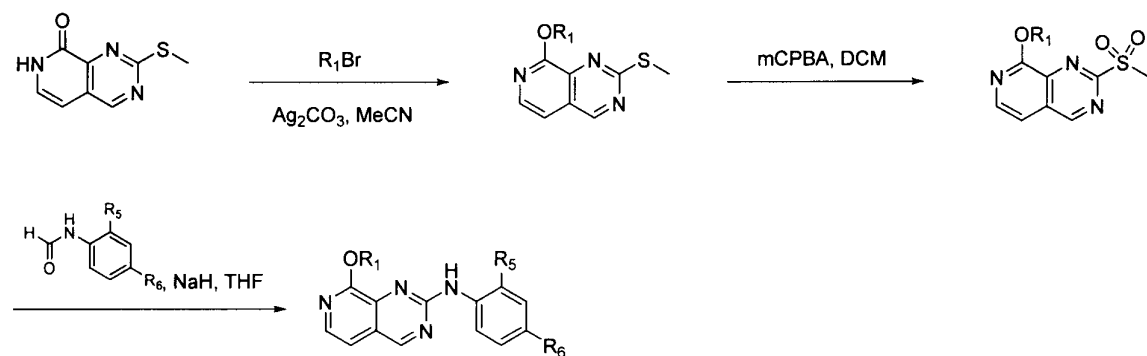


10

20

【化 2 1】

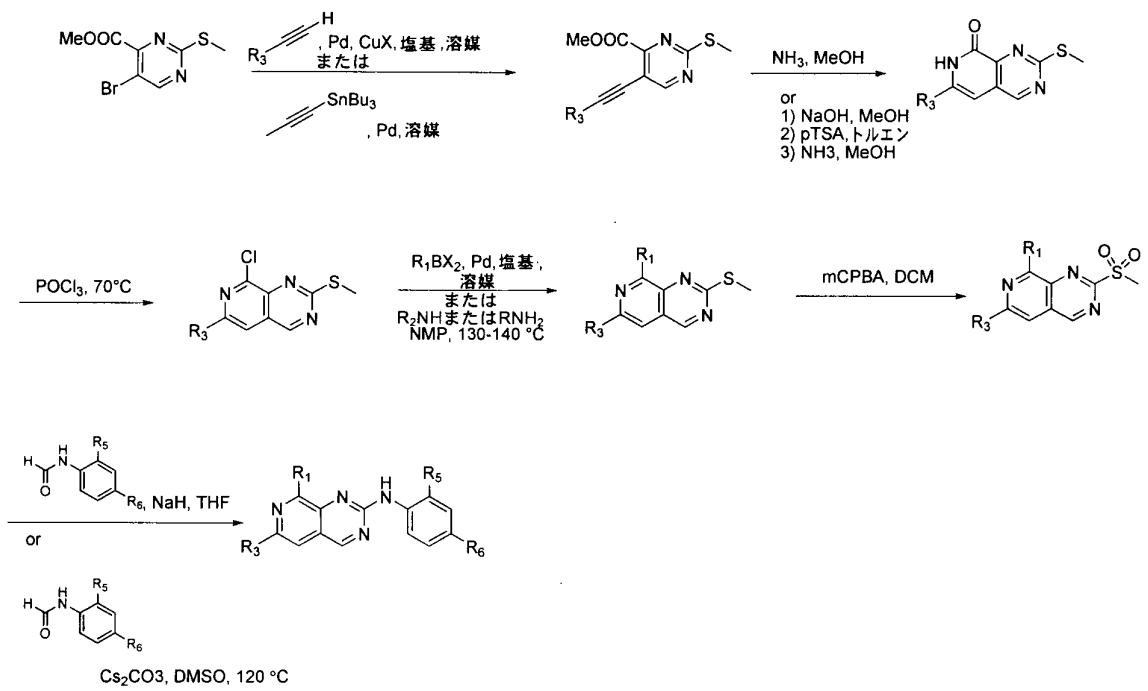
スキーム5:



30

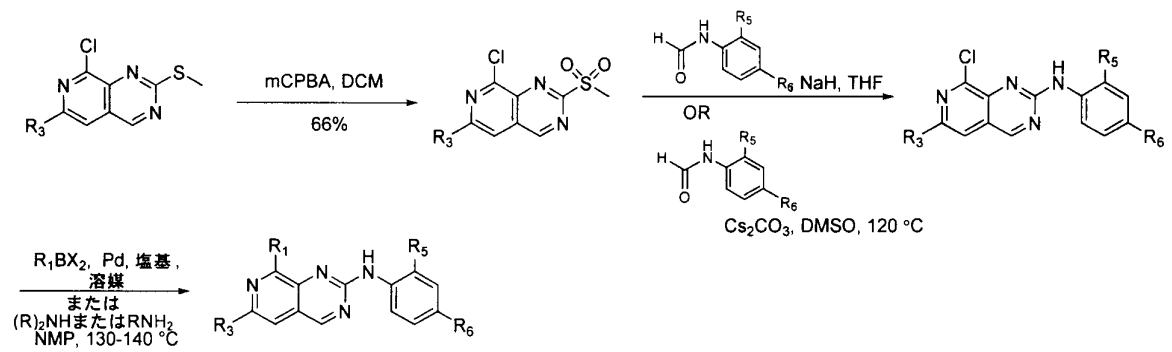
【化 2 2】

スキーム 6 :



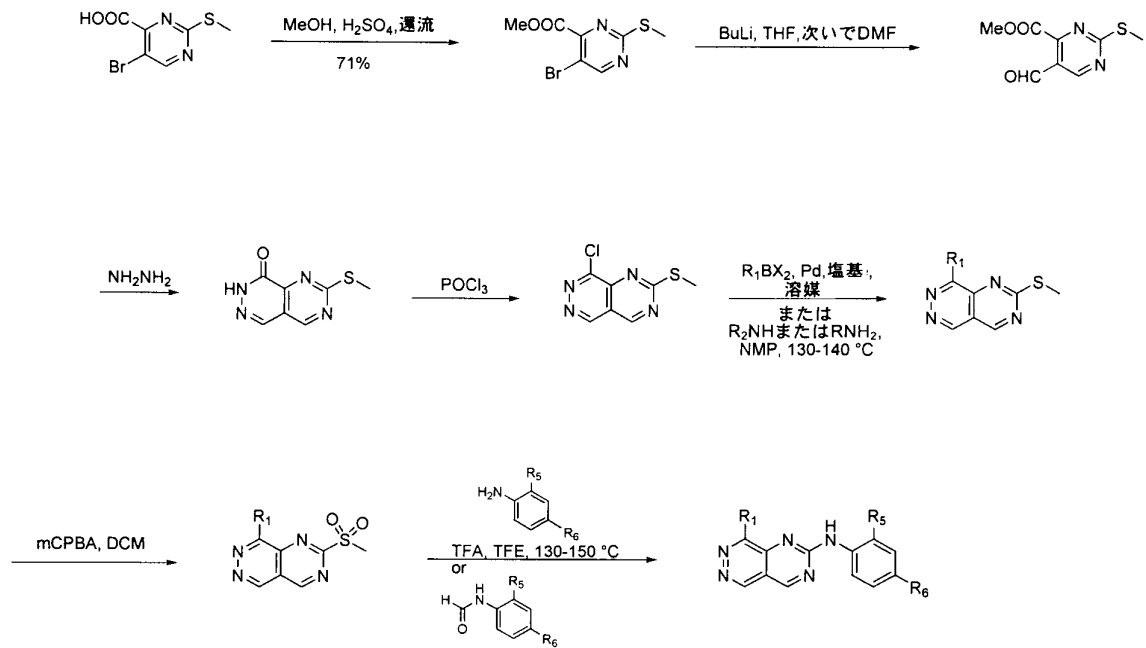
【化 2 3】

スキーム 7:



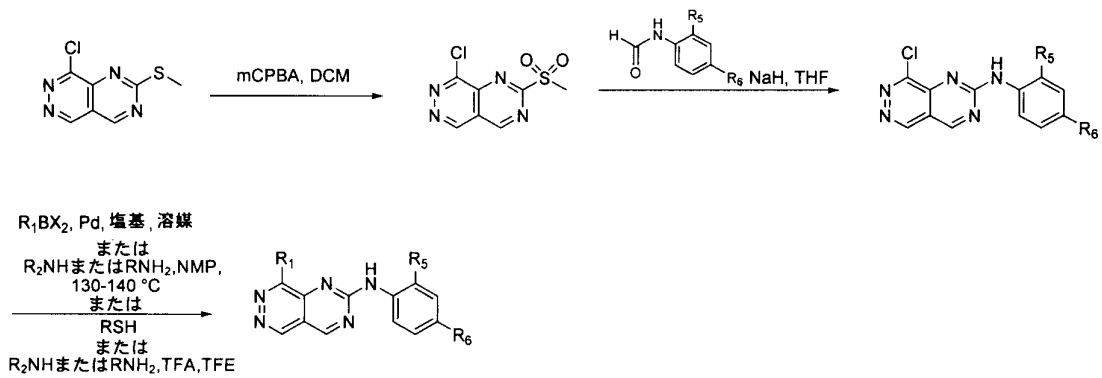
【化 2 4】

スキーム8:



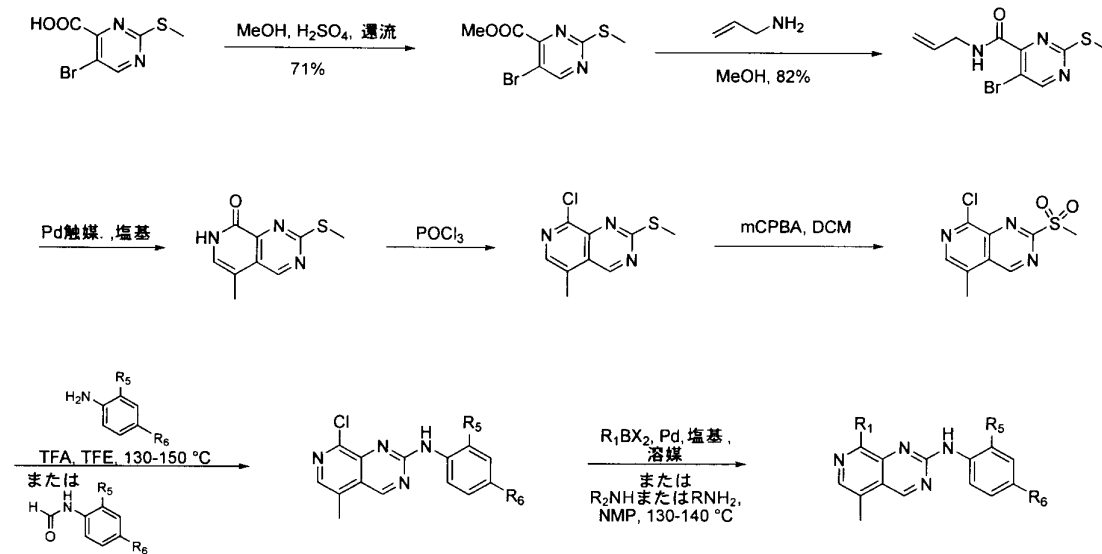
【化 2 5】

スキーム9:



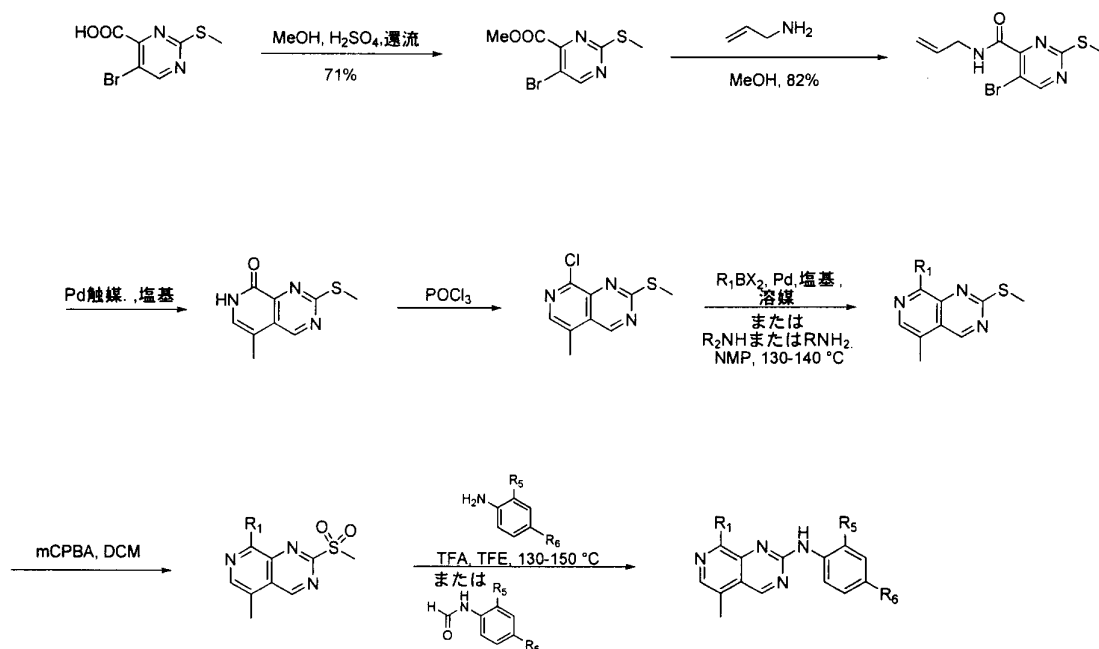
【化 2 6】

スキーム10:



【化 2 7】

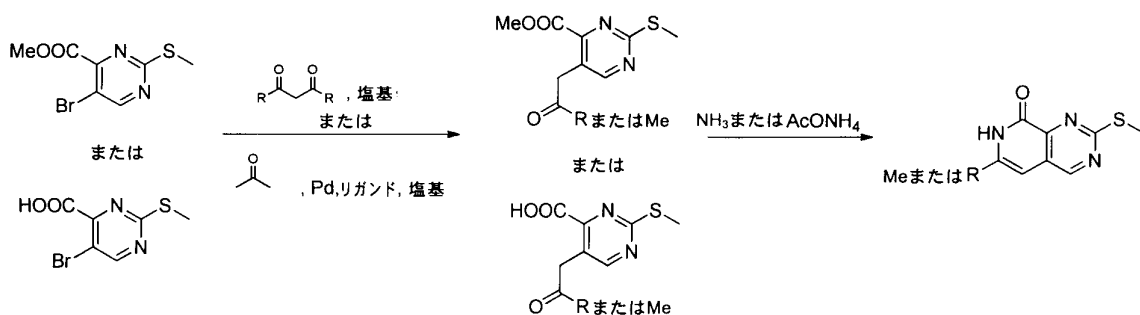
スキーム11:



10

【化 2 8】

スキーム12:



30

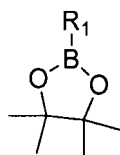
【0150】

次いで、スキーム12の生成物を、前のスキーム11の最後の2ステップを使用して反応させて、式Iの化合物を形成する。

【0151】

スキーム1から9では、 R_1 は、適切にはアリールまたはヘテロアリールであるが、アルキルまたはアルケニルであってもよい。 BX_2 は、ボロン酸($B(OH)_2$)、テトラフルオロボラート($R_1BF_3^-$)、またはピナコールエステル、例えば

【化 2 9】



40

を表す。

【0152】

[生物学的活性]

下記の生物学的アッセイを使用して、本発明の化合物の薬理学的効果を測定することができる。

【0153】

<MPS1キナーゼの阻害の測定>

50

酵素反応（総体積 $10\ \mu\text{l}$ ）は、完全長MPS1（ $12.5\ \text{nM}$ または $3\ \text{nM}$ ）、蛍光標識ペプチド〔H236として公知、配列：5FAM-DHTGFLTEYVATR-CONH₂を有する〕（ $5\ \mu\text{M}$ ）、ATP（ $10\ \mu\text{M}$ ）、DMSO（ $1\ \%\text{v/v}$ ）または試験化合物（ $1\ \%\text{DMSO}$ 中 $0.25\ \text{nM}\sim 100\ \mu\text{M}$ の範囲内）のいずれかおよびアッセイ緩衝液（ $50\ \text{mM}$ HEPES（ $\text{pH}7.0$ ）、 $0.02\ \%\text{NaN}_3$ 、 $0.01\ \%\text{BSA}$ 、 $0.1\ \text{mM}$ オルトバンデート（Orthovandate）、 $10\ \mu\text{M}$ MgCl₂、 $1\ \mu\text{M}$ DTT、Rocheプロテアーゼ阻害剤）を含有する黒色384ウェル低容量プレート中で行った。反応は、室温で60分間行い、 $0.1\ \text{M}$ HEPES緩衝生理食塩水（遊離酸、Sigma、UK）中に $20\ \text{mM}$ EDTA、 $0.05\ \%\text{(v/v)}$ Br i j - 35を含有する緩衝液（ $10\ \mu\text{l}$ ）の添加によって停止させた。プレートをキャリパーEZ読み取り機II（Caliper Life Sciences）で読み取った。

10

【0154】

読み取り機は、生成物および基質両方のピークを測定することによってピーク高さを%変換に変換し、 $0\ \%$ および $100\ \%$ 阻害をそれぞれ表す対照ウェルの選択を可能にするソフトウェアパッケージ（「レビューアー」）を備えている。化合物の%阻害は、選択された対照ウェルの平均に対して算出される。 IC_{50} は、 $0.25\ \text{nM}\sim 100\ \mu\text{M}$ までの濃度範囲で化合物を試験することによって決定される。次いで、各濃度における%阻害を、4パラメータロジスティックフィットに当てはめる：

$$y = (a + ((b - a) / (1 + ((c / x)^d)))$$

20

[式中、 a = 漸近線最小値であり、 b = 漸近線最大値であり、 $c = \text{IC}_{50}$ であり、 d = ヒル係数である]

【0155】

概して、式Iの化合物が保有する活性は、阻害アッセイにおいて $15\ \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値によって実証され得る。適切には、化合物は、 $10\ \mu\text{M}$ 未満、適切には $1\ \mu\text{M}$ 未満、適切には $0.1\ \mu\text{M}$ 未満、適切には $0.01\ \mu\text{M}$ 未満（すなわち $10\ \text{nM}$ 未満）の IC_{50} 値を有する。

【0156】

上記のアッセイにおける本発明の化合物の活性を、添付の実施例の項で示す。

【0157】

30

[医薬組成物]

本発明のさらなる態様によれば、以上で定義された通りの本発明の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を、製薬学的に許容される賦形剤または担体と会合して含む、医薬組成物が提供される。

【0158】

本発明の組成物は、経口使用に（例えば錠剤、ロゼンジ剤、硬もしくは軟カプセル剤、水性もしくは油性懸濁剤、乳剤、分散性の散剤もしくは顆粒剤、シロップ剤またはエリキシル剤として）、局所使用に（例えばクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性もしくは油性液剤もしくは懸濁剤として）、吸入による投与に（例えば微粉化散剤または液体エアゾール剤として）、注入による投与に（例えば微粉化散剤として）、または非経口投与に（例えば静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内もしくは筋肉内投薬用の滅菌水性もしくは油性液剤として、または経直腸投薬用の坐剤として）適切な形態であってよい。

40

【0159】

本発明の組成物は、当技術分野において周知の、従来の医薬添加剤を使用する従来の手順によって取得することができる。故に、経口使用が意図されている組成物は、例えば、1つまたは複数の着色剤、甘味剤、香味剤および／または保存剤を含有し得る。

【0160】

増殖性疾患の治療法において使用するための本発明の化合物の有効量は、温血動物、特にヒトにおいて感染症の症状を症候的に緩和するため、感染症の進行を減速させるため、または感染症の症状を持つ患者において悪化するリスクを低減させるために十分な量である

50

。

【0161】

単一剤形を生成するために1つまたは複数の添加剤と組み合わせられる活性成分の量は、治療されるホストおよび特定の投与ルートに応じて必然的に変動することになる。例えば、ヒトへの経口投与が意図されている製剤は、全組成の約5から約98重量パーセントまでで変動し得る適正かつ好都合な量の添加剤を配合した、例えば、0.5mgから0.5gまでの活性剤（より適切には、0.5から100mgまで、例えば1から30mgまで）を概して含有することになる。

【0162】

式Iの化合物の治療的または予防的目的のための用量のサイズは、医学の周知の原理に従い、状態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与ルートに従って自然に変動することになる。

10

【0163】

治療的または予防的目的のために本発明の化合物を使用する際、化合物は、概して、分割用量で必要とされると仮定すると、例えば、体重1kgにつき0.1mgから75mgの範囲内の日用量が受けられるように投与されることになる。概して、非経口ルートが用いられる場合には、より低用量が投与されることになる。故に、例えば、静脈内または腹腔内投与では、例えば、体重1kgにつき0.1mgから30mgの範囲内の用量が概して使用されることになる。同様に、吸入による投与では、例えば、体重1kgにつき0.05mgから25mgの範囲内の用量が使用されることになる。特に錠剤形態での経口投与も適切となり得る。典型的には、単位剤形は、約0.5mgから0.5gの本発明の化合物を含有することになる。

20

【0164】

[治療的使用および用途]

一態様では、本発明は、療法において使用するための、本明細書で定義されている通りの式Iの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または医薬組成物を提供する。

【0165】

本発明の化合物は、Mps1キナーゼ活性を阻害することができる。故に、別の態様では、本発明は、細胞においてMps1キナーゼ活性を阻害する方法であって、前記細胞に、本明細書で定義されている通りの式Iの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0166】

さらなる態様では、本発明は、Mps1キナーゼを*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、細胞を、有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0167】

別の態様では、本発明は、そのような阻害を必要とするヒトまたは動物対象においてMps1キナーゼ活性を阻害する方法であって、前記対象に、有効量の本明細書で定義されている通りの式Iの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0168】

別の態様では、本発明は、Mps1キナーゼ活性に関連する疾患または状態の治療において使用するための、本明細書で定義されている通りの式Iの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0169】

別の態様では、本発明は、Mps1キナーゼ活性に関連する疾患または状態の治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの式Iの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

50

【0170】

また別の態様では、本発明は、ヒトまたは動物対象において増殖性障害を治療する方法であって、前記対象に、治療上許容される量の本明細書で定義されている通りの式 I の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0171】

また別の態様では、本発明は、増殖性障害の治療において使用するための、本明細書で定義されている通りの式 I の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0172】

また別の態様では、本発明は、増殖性障害の治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの式 I の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0173】

用語「増殖性障害」は、本明細書では交換可能に使用され、*in vitro*または*in vivo*のいずれであるかにかかわらず、新生物または肥厚成長等、望まれない過剰または異常細胞の不要なまたは無制御な細胞増殖に関係する。増殖性状態の例は、悪性新生物および腫瘍を含むがこれらに限定されない前悪性および悪性細胞増殖、がん、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害（例えば結合組織の）、ならびにアテローム性動脈硬化症を含むがこれらに限定されない。肺、結腸、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、膵臓、脳および皮膚を含むがこれらに限定されない任意の種類の細胞が治療され得る。

【0174】

本発明の化合物の抗増殖効果は、それらのMps1キナーゼ阻害特性によるヒトがんの治療において特定の用途を有する。

【0175】

抗がん効果は、細胞増殖の調節、血管新生（新たな血管の形成）の阻害、転移（その起源からの腫瘍の広がり）の阻害、浸潤（近隣の正常構造への腫瘍細胞の広がり）の阻害、またはアポトーシス（プログラム細胞死）の促進を含むがこれらに限定されない1つまたは複数の機構を経由して発生し得る。

【0176】

したがって、別の態様では、本発明は、がんの治療において使用するための、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または医薬組成物を提供する。

【0177】

また別の態様では、本発明は、がんの治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0178】

また別の態様では、本発明は、そのような治療を必要とする患者においてがんを治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0179】

本発明は、ヒトまたは動物の体の治療方法であって、治療を必要とする対象に、治療有効量の活性化合物を、好ましくは医薬組成物の形態で投与するステップを含む方法をさらに提供する。

【0180】

[投与ルート]

本発明の化合物、または活性化合物を含む医薬組成物は、全身的に／末梢にまたは局所的にのいずれであるかにかかわらず（すなわち、所望の作用の部位に）、任意の好都合な

10

20

30

40

50

投与ルートによって対象に投与され得る。

【0181】

投与ルートは、経口（例えば、摂取による）；口腔；舌下；経皮（例えば、パッチ剤、硬膏剤等によるものを含む）；経粘膜（例えば、パッチ剤、硬膏剤等によるものを含む）；鼻腔内（例えば、鼻腔用スプレーによるもの）；眼内（例えば、点眼剤によるもの）；経肺（例えば、エアゾール剤を介して、例えば、口または鼻を経由して使用する、例えば吸入または注入療法によるもの）；経直腸（例えば、坐剤または浣腸剤によるもの）；経膣（例えば、ペッサリーによるもの）；非経口、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下および胸骨内を含む注射によるもの；デポー剤またはレザバーの、例えば皮下または筋肉内への移植によるものを含むがこれらに限定されない。

10

【0182】

[併用療法]

以上で定義された抗増殖治療は、単独療法として適用されてもよく、または本発明の化合物に加えて、従来手術または放射線療法または化学療法も伴い得る。そのような化学療法は、下記のカテゴリーの抗腫瘍剤の1つまたは複数を含み得る：

(i) アルキル化剤（例えばシスープラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミド（temozolamide）およびニトロソウレア）；代謝拮抗物質（例えばゲムシタビン、ならびに5-フルオロウラシルおよびテガフルのようなフロロピリミジン系、ラルチトレキセド、メトトレキサート等の抗葉酸剤、シトシンアラビノシド、およびヒドロキシウレア）；抗腫瘍抗生物質（例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのようなアントラサイクリン系）；抗有糸分裂剤（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンのようなビンカルカロイド系、ならびにタキソールおよびタキソテルのようなタキソイド系、ならびにポロキナーゼ阻害剤）；ならびにトポイソメラーゼ阻害剤（例えばエトポシドおよびテニポシドのようなエポドフィロトキシン系、アムサクリン、トポテカンならびにカンプトセシン）等、内科的腫瘍学において使用される通りの他の抗増殖／抗新生物薬およびそれらの組合せ；

20

30

(ii) 抗エストロゲン剤（antioestrogen）（例えばタモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびイドキシフェン）、抗アンドロゲン剤（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト（例えばゴセレリン、リユープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステゲン（例えば酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタン）ならびにフィナステライド等の5 α -レダクターゼの阻害剤等、細胞増殖抑制剤；

(iii) 抗浸潤剤 [例えば、4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン (AZD0530；国際特許出願WO01/94341)、N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキサミドのようなc-Srcキナーゼファミリー阻害剤（ダサチニブ、BMS-354825；J. Med. Chem.、2004、47、6658～6661）およびボスチニブ（SKI-606）、ならびにマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ヘパラナーゼに対するウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能または抗体の阻害剤]；

40

(iv) 成長因子機能の阻害剤：例えば、そのような阻害剤は、成長因子抗体および成長因子受容体抗体（例えば抗erbB2抗体トラスツズマブ [Herceptin（商標）

50

〕、抗EGFR抗体パニツムマブ、抗erbB1抗体セツキシマブ〔エルビタックス、C225〕およびSternら、Critical reviews in oncology/haematology、2005、第54巻、11～29頁によって開示されている任意の成長因子または成長因子受容体抗体)を含み；そのような阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤(例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、ZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミン(CI 1033)等のEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブ等のerbB2チロシンキナーゼ阻害剤)；肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤；インスリン成長因子ファミリーの阻害剤；イマチニブおよび／またはニロチニブ(AMN107)等の血小板由来の成長因子ファミリーの阻害剤；セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤(例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ(BAY43-9006)、チピファルニブ(R115777)およびロナファルニブ(SCH66336)等のRas/Rafシグナリング阻害剤)、MEKおよび／またはAKTキナーゼを経由する細胞シグナリングの阻害剤、c-kit阻害剤、ablキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、Plt3キナーゼ阻害剤、CSF-1Rキナーゼ阻害剤、IGF受容体(インスリン様成長因子)キナーゼ阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤(例えばAZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528およびAX39459)ならびにCDK2および／またはCDK4阻害剤等のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤も含む；

(v) 血管内皮成長因子の効果を阻害するもの等の抗血管新生剤〔例えば、抗血管内皮細胞成長因子抗体バシズマブ(Avastin(商標))、ならびに例えばバンデタニブ(ZD6474)、バタラニブ(PTK787)、スニチニブ(SU11248)、アクシチニブ(AG-013736)、パゾパニブ(GW786034)および4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キナゾリン(AZD2171；WO00/47212内の実施例240)等のVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、国際特許出願第WO97/22596号、同第WO97/30035号、同第WO97/32856号および同第WO98/13354号で開示されているもの等の化合物、ならびに他の機構によって働く化合物(例えばリノミド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤、およびアンギオスタチン)〕；

(vi) コンブレタスタチンA4、ならびに国際特許出願第WO99/02166号、同第WO00/40529号、同第WO00/41669号、同第WO01/92224号、同第WO02/04434号および同第WO02/08213号で開示されている化合物等の血管損傷剤；

(vii) エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばジボテンタン(ZD4054)またはアトラセンタン；

(viii) アンチセンス療法、例えばISIS2503、抗rasアンチセンス等、上記に掲載されている標的に向けられるもの；

(ix) 例えば、異常なp53または異常なBRCA1もしくはBRCA2等の異常な遺伝子を置き換えるためのアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌のニトロレダクターゼ酵素を使用するもの等のGDEPT(遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法)アプローチ、および多剤耐性遺伝子療法等の化学療法または放射線療法に対する患者の耐容性を増大させるためのアプローチを含む遺伝子療法アプローチ；ならびに

(x) 例えば、インターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子等のサイトカインのトランスフェクション等、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増大させるためのex-vivoおよびin-vivoアプローチ、T細胞アネルギー

10

20

30

40

50

を減少させるためのアプローチ、サイトカインをトランスフェクトした樹枝状細胞等のトランスフェクトした免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインをトランスフェクトした腫瘍細胞株を使用するアプローチ、ならびに抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含む、免疫療法アプローチ。

【0183】

そのような共同治療は、治療の個々の成分の同時、順次または別個投薬によって実現され得る。そのような併用生成物は、本発明の化合物を以上で記述した投薬量範囲内で、および他の製薬学的活性剤をその承認された投薬量範囲内で用いる。

【0184】

本発明のこの態様によれば、以上で定義された通りの本発明の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および別の抗腫瘍剤を含む、がん（例えば固形腫瘍を伴うがん）の治療において使用するのに適切な組合せが提供される。

10

【0185】

本発明のこの態様によれば、以上で定義された通りの本発明の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および上記に（i）～（ix）という名目で掲載されている抗腫瘍剤のいずれか1つを含む、がん（例えば固形腫瘍を伴うがん）の治療において使用するのに適切な組合せが提供される。

【0186】

本発明のさらなる態様では、本発明の化合物または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物が、本明細書で上記に（i）～（ix）という名目で掲載されているものから選択される抗腫瘍剤と組み合わせて提供される。

20

【0187】

本明細書で、用語「組合せ」が使用される場合、これは、同時、別個または順次投与を指すことを理解されたい。本発明の一態様では、「組合せ」は同時投与を指す。本発明の別の態様では、「組合せ」は別個投与を指す。本発明のさらなる態様では、「組合せ」は順次投与を指す。投与が順次または別個である場合、第二の成分の投与における遅延は、併用の有益な効果を喪失するようなものであってはならない。

【0188】

本発明のさらなる態様によれば、本発明の化合物、または製薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を、本明細書で上記に（i）～（ix）という名目で掲載されているものから選択される抗腫瘍剤と組み合わせ、製薬学的に許容される賦形剤または担体と会合して含む、医薬組成物が提供される。

30

【実施例】

【0189】

市販の出発材料、試薬および乾燥溶媒は、供給されたままで使用した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60（0.025～0.04mm）を使用して実施した。カラムクロマトグラフィーは、アイソルートフラッシュシリカカラムを使用するフラッシュマスターパーソナルユニット、またはMerckもしくはBiotageフラッシュシリカカートリッジを使用するBiotage SP1精製システムでも実施した。分取TLCは、AnalttechまたはMerckプレートで実施した。イオン交換クロマトグラフィーは、酸性アイソルートフラッシュSCX-IIカラム、アイソルートシーカーポネートカラムまたは塩基性アイソルートフラッシュNH₂カラムを使用して実施した。

40

【0190】

分取HPLC法を使用する場合、下記の条件が適用される：

Grad15mins20mlsLipo：

【0191】

試薬：

HPLCグレードの溶媒、ギ酸、または代替的溶離液修飾剤は、別段の記載がない限り、Sigma Aldrich（Poole、UK）から購入した。

50

【0192】

器具：

試料の450 μ Lの標準注入（針を洗浄した）を、MeOH中10 mg/mLの濃度で、Phenomenex Geminiカラム（10 μ m、250 $\times$ 21.2 mm、C18、Phenomenex、Torrance、USA）上に行った。

【0193】

室温でのクロマトグラフィー分離は、Gilson GX-281リキッドハンドラーシステムをGilson 322 HPLCポンプ（Gilson、Middleton、USA）と組み合わせて使用し、40：60から100：0 メタノール：水（いずれも0.1%ギ酸で調節したもの）までの15分間の勾配溶離で、20 mL/分の流速にて行った。

10

【0194】

UV-Visスペクトルは、254 nmにてGilson 156 UV-Vis検出器（Gilson、Middleton、USA）で獲得した。

【0195】

収集はUVシグナルによってトリガーし、Gilson GX-281リキッドハンドラーシステム（Gilson、Middleton、USA）を使用して収集した。

【0196】

生データは、Gilsonトリリクションソフトウェアを使用して加工した。

【0197】

20

LCMS法を使用する場合、下記の条件が適用される：

LCT法：

LC/MS分析は、Watersアライアンス2795分離モジュール、およびESI源を備えるWaters/マイクロマスLCT飛行時間形質量分析計と連結されたWaters 2487二波長吸光度検出器でも実施した。分析分離は、30℃で、MerckクロモリススピードRODカラム（RP-18e、50 $\times$ 4.6 mm）で、2 mL/分の流速を使用し、4分間の勾配溶離にて、254 nmにおける検出、または、MerckピュロスファーSTARカラム（RP-18e、30 $\times$ 4 mm）で、1.5 mL/分の流速を使用し、4分間の勾配溶離にて、254 nmにおける検出のいずれかで行った。移動相は、いずれも0.1%のギ酸を含有するメタノール（溶媒A）および水（溶媒B）の混合物であった。勾配溶離は、次の通りであった：2.25分間にわたって1：9（A/B）から9：1（A/B）、0.75分間9：1（A/B）、次いで0.3分間にわたって1：9（A/B）への復帰、最後に0.2分間1：9（A/B）。

30

【0198】

LCMS/HRMS法を使用する場合、下記の条件が適用される：

【0199】

Agilent ToF法：

LC/MSおよびHRMS分析は、Agilent 1200シリーズHPLC、およびデュアルマルチモードAPCI/ESI源を備える6210飛行時間形質量分析計と連結されたダイオードアレイ検出器で実施した。

40

【0200】

分析分離は、30℃で、MerckピュロスファーSTARカラム（RP-18e、30 $\times$ 4 mm）で、1.5 mL/分の流速を使用し、4分間の勾配溶離にて、254 nmにおける検出で行った。移動相は、メタノール（溶媒A）および0.1%のギ酸を含有する水（溶媒B）の混合物であった。勾配溶離は、次の通りであった：2.5分間にわたって1：9（A/B）から9：1（A/B）、1分間9：1（A/B）、次いで0.3分間にわたって1：9（A/B）への復帰、最後に0.2分間1：9（A/B）。

【0201】

HRMS分析に使用した参照は：カフェイン [M+H]⁺ 195.087652；ヘキサキス（2，2-ジフルオロエトキシ）ホスファゼン [M+H]⁺ 622.02896；

50

およびヘキサキス（1H, 1H, 3H-テトラフルオロペントキシ）ホスファゼン [M+H]⁺ 922.009798であった。

【0202】

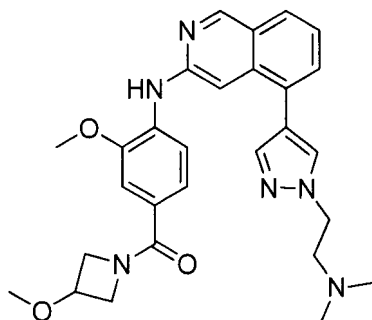
通常のLCMSは、LC法を使用して実施したのに対し、HRMSデータは、Agilent ToF法を使用して記録した。

【0203】

実施例1

（4-（（5-（1-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-1H-ピラゾール-4-イル）イソキノリン-3-イル）アミノ）-3-メトキシフェニル）（3-メトキシアゼチジン-1-イル）メタノン

【化30】



【0204】

方法1

トルエン/DMF（3/1mL）中の、2-（4-（3-クロロイソキノリン-5-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）-N,N-ジメチルエタンアミン（調製1、10mg、0.033mmol）、（4-アミノ-3-メトキシフェニル）（3-メトキシアゼチジン-1-イル）メタノン（調製28、15.7mg、0.066mmol）、キサントホス（11.5mg、0.02mmol）、Pd₂(dba)₃（3mg、0.003mmol）およびCs₂CO₃（87mg、0.27mmol）の懸濁液を、マイクロ波照射下、160℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、NaCl溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を、2M NH₃/MeOHで溶離するSCX-2カラムによって精製し、真空濃縮した。残留物を、EtOAc中0~4% MeOHで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLCによって精製して、表題化合物（5mg、30%）を生じさせた。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.07 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (dt, J=8.1, 1.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.52 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.2, 7.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 4.68 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.55-4.35 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.42 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.60 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt=1.92分 MS m/z 501 [M+H]⁺

MPS1 IC50 (μM): 0.061

【0205】

下記の実施例は、上記の方法1（実施例1）に従い、記述されている通りの適正なクロロイソキノリンおよび適正なアニリンを使用して調製した。粗反応残留物は、上記の通りにまたは下記の方法の1つに従って精製した：

方法A：0~6% MeOH/EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法B：EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法C：0~12% MeOH/EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法D：60% EtOAc/シクロヘキサンで溶離するBiotageシリカゲルカラム

クロマトグラフィー、続いて分取HPLC。

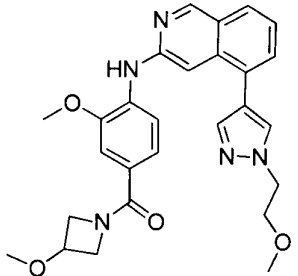
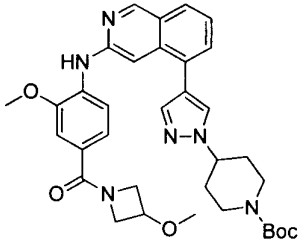
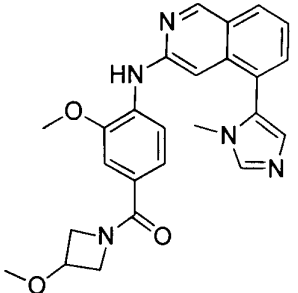
方法E：0～30%MeOH／EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC。

方法F：60～100%EtOAc／シクロヘキサンで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法G：40%EtOAc／シクロヘキサンで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

【0206】

【表 1 A】

実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 (μ M)
2	(3-メトキシ-4-((5-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.06 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dt, $J=8.3$, 1.1Hz, 1H), 7.79 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=7.1$, 1.2Hz, 1H), 7.51 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.21 (dd, $J=8.4$, 1.9Hz, 1H), 4.55-4.35 (m, 2H), 4.42 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t=2.57$ 分 MS m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 3-クロロ-5-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製2)および精製方法Aを用いて。	0.014
3	tert-ブチル 4-(4-(3-((2-メトキシ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)イソキノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.06 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dt, $J=8.2$, 1.0Hz, 1H), 7.79 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=7.1$, 1.2Hz, 1H), 7.46 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.19 (dd, $J=8.4$, 1.8Hz, 1H), 4.55-4.20 (m, 7H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). LCMS (ESI) $R_t=3.00$ 分 MS m/z 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$ tert-ブチル4-(4-(3-クロロイソキノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(調製5)を140℃で、および精製方法Bを用いて。	0.125
4	(3-メトキシ-4-((5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.10 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dt, $J=8.3$, 1.1Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=7.1$, 1.3Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.2$, 7.0Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.99 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.35 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t=1.73$ 分 MS m/z 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 3-クロロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン(調製4)および精製方法Cを用いて。	0.112

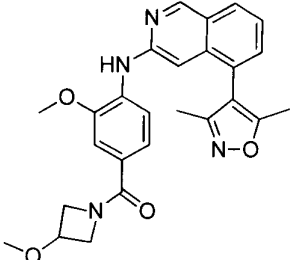
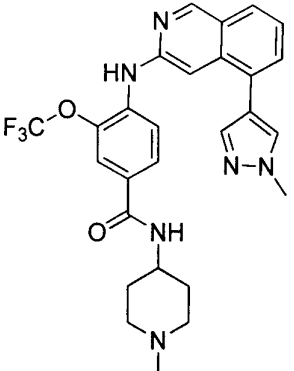
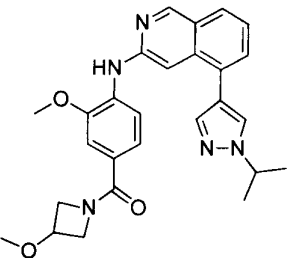
10

20

30

40

【表 1 B】

5	4-((5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.10 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.94 (ddd, J=6.9, 2.6, 0.9Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.36 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.19 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.85 (t, J=1.0Hz, 1H), 4.55-4.35 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.65分 MS m/z 459 [M+H]⁺ 4-(3-クロロイソキノリン-5-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(調製6)を140℃で、および精製方法Dを用いて。	0.261
6	4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.09 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.66-7.51 (m, 3H), 7.44 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.74-3.53 (m, 4H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 1H). LCMS (ESI) Rt=2.08分 MS m/z 525 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製7)および4-アミノ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(調製26)を140℃で、ならびに精製方法Eを用いて。	0.293
7	4-((5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 9.06 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.82 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.78 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.0, 1.2Hz, 1H), 7.53 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.19 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 4.63 (七重線, J=6.7Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.7Hz, 6H). LCMS (ESI) Rt=2.73分 MS m/z 472 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製8)を140℃で、および精製方法Aを用いて。	0.011

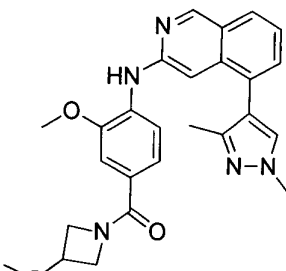
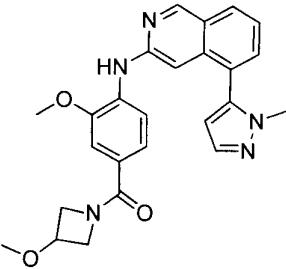
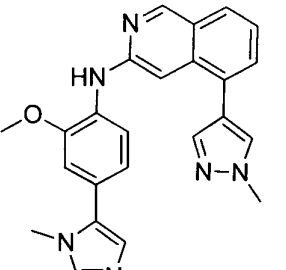
10

20

30

40

【表 1 C】

8	(4-((5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.07 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.46 (dd, J=7.0, 1.3Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.2, 7.0Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.18 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.62分 MS m/z 458 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製9)を140℃で、および精製方法Aを用いて。	0.027
9	(3-メトキシ-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.10 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.97 (dt, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.0, 1.2Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.2, 7.0Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.18 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.92 (t, J=0.9Hz, 1H), 6.42 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.54-4.35 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.60分 MS m/z 444 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イソキノリン(調製10)を140℃で、および精製方法Aを用いて。	0.022
10	N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.82 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.76 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.53 (dd, J=7.0, 1.2Hz, 1H), 7.49 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.89 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.00分 MS m/z 425 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製7)および4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシアニリン(調製18)ならびに精製方法Aを用いて。	0.006

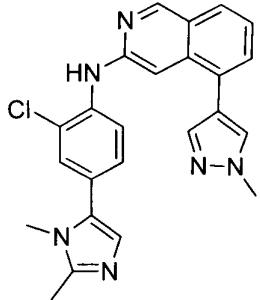
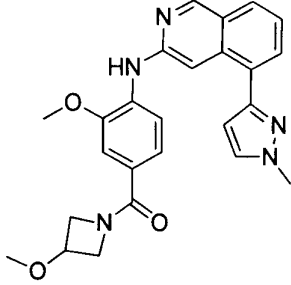
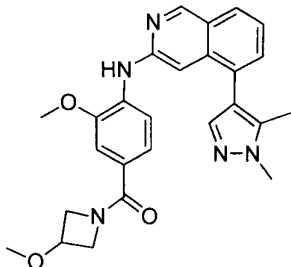
10

20

30

40

【表 1 D】

11	N-(2-クロロ-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.07 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.85 (dt, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.56 (dd, J=7.1, 1.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.95分 MS m/z 429 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製7)および2-クロロ-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製23)を140℃で用いて。	0.006
12	(3-メトキシ-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.25 (t, J=0.9Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.81 (dd, J=7.1, 1.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.32 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.59 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 2H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.58分 MS m/z 444 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イソキノリン(調製11)を140℃で、および精製方法Aを用いて。	0.026
13	(4-((5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.83 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.21 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 4.52-4.34 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.60分 MS m/z 458 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製12)を140℃で、および精製方法Aを用いて。	0.012

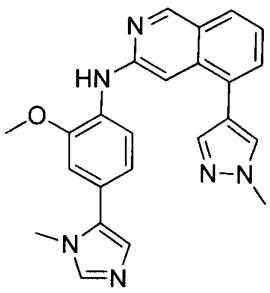
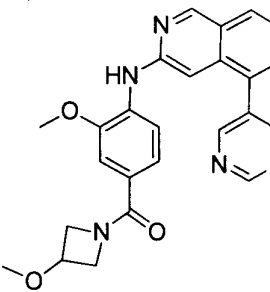
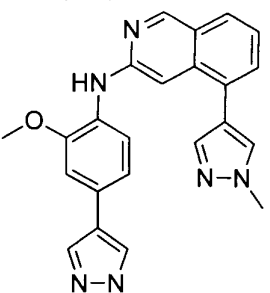
10

20

30

40

【表 1 E】

14	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.82 (dt, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.77 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (dd, J=7.1, 1.2Hz, 1H), 7.49 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.2, 7.0Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.92 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.92分 MS m/z 411 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製7)および2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製17)を140℃で、ならびに精製方法Aを用いて。	0.007
15	(3-メトキシ-4-((5-(ピリミジン-5-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.33 (s, 1H), 9.13 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.05 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.99 (dt, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.0, 1.3Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 6.9Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.18 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.06 (t, J=1.1Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.15-4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.47分 MS m/z 442 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(ピリミジン-5-イル)イソキノリン(調製13)を140℃で、および精製方法Aを用いて。	0.098
16	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.02 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.78 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.76 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.59 (d, J=0.8Hz, 2H), 7.50 (dd, J=7.1, 1.2Hz, 1H), 7.47 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.2, 7.0Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.57分 MS m/z 411 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製7)および2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製19)を140℃で、ならびに精製方法Fを用いて。	0.071

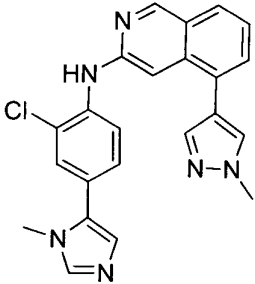
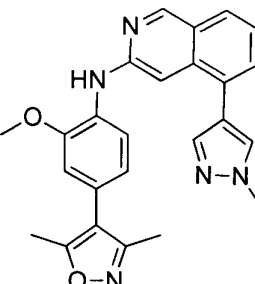
10

20

30

40

【表 1 F】

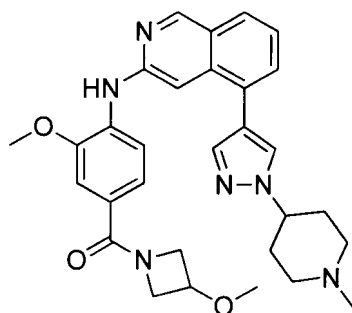
17	N-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.08 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.86 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, J=7.0, 1.2Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.2, 7.0Hz, 1H), 7.29 7.26 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.94分 MS m/z 415 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製7)および2-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製20)を140℃で、ならびに精製方法Aを用いて。	0.051
18	N-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.04 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.81 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.76 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.1, 1.2Hz, 1H), 7.49 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.2, 7.0Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.78 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.78分 MS m/z 426 [M+H]⁺ 3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製7)および4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-メトキシアニリン(調製22)を140℃で、ならびに精製方法Gを用いて。	0.095

【0207】

実施例 19:

(3-メトキシ-4-((5-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

【化 31】



DCM/MeOH (4/2 mL) 中の (3-メトキシ-4-((5-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン (実施例 20、18 mg、0.0

10

20

30

40

50

35 mmol) の溶液に、酢酸 (2.5 uL、0.044 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (38% w/w、6.0 uL、0.073 mmol)、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (11.2 mg、0.053 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を、2M NH₃/MeOHで溶離するSCX-2カラムによって精製して、表題化合物を黄色油 (17 mg、92%) として生じさせた。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.82 (dt, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.78 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.1, 1.2Hz, 1H), 7.49 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.20 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34-2.09 (m, 7H).

LCMS (ESI) Rt=1.97分 MS m/z 527 [M+H]⁺

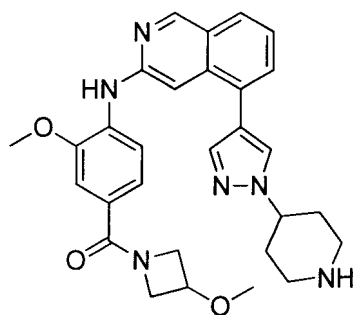
MPS1 IC50 (μM): 0.031

【0208】

実施例20:

(3-メトキシ-4-((5-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

【化32】



0℃のDCM (8 mL) 中のtert-ブチル4-(4-(3-((2-メトキシ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-アミノ)イソキノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例3、23 mg、0.038 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物を、2M NH₃/MeOHで溶離するSCX-2カラムによって精製して、表題化合物を黄色油 (19 mg、98%) として生じさせた。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (dd, J=7.1, 1.3Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 4.55-4.35 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt=1.97分 MS m/z 513 [M+H]⁺

MPS1 IC50 (μM): 0.020

【0209】

実施例21:

(3-メトキシ-4-((5-(ピリジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

COc1ccc(cc1NC2=CN=C3C=CC=CC=C3C2c4cccnc4)C(=O)N5CCOC5

10

方法 2

トルエン／DMF（3／1 mL）中の、3-クロロ-5-（ピリジン-3-イル）イソキノリン（調製14、33 mg、0.14 mmol）、（4-アミノ-3-メトキシフェニル）（3-メトキシアゼチジン-1-イル）メタノン（調製28、32.5 mg、0.14 mmol）、キサントホス（55.5 mg、0.10 mmol）、Pd（OAc）₂（18.5 mg、0.08 mmol）およびCs₂CO₃（366 mg、1.12 mmol）の懸濁液を、マイクロ波照射下、120℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、NaCl溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を、2 M NH₃／MeOHで溶離するSCX-2カラムによって精製し、真空濃縮した。残留物を、0～4% MeOH／EtOAcで溶離するBiotaゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色油（13 mg、22%）として生じさせた。

20

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.12 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.79 (dd, J=2.4, 0.9Hz, 1H), 8.73 (dd, J=4.9, 1.6Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.95 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.84 (ddd, J=7.7, 2.2, 1.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.1, 1.2Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.49分MS m/z 441 [M+H]⁺

MPS1 IC50 (μ M): 0.030

【 0 2 1 0 】

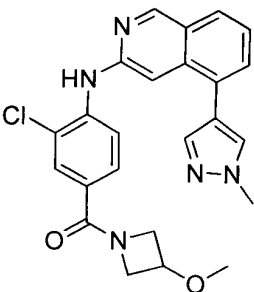
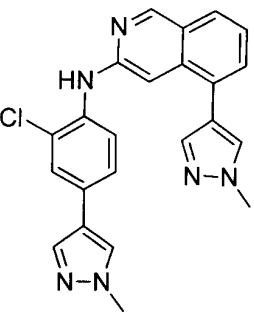
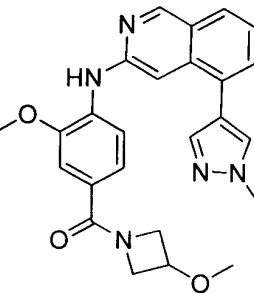
30

下記の実施例は、上記の方法 2（実施例 21）に従い、1～2 時間、3-クロロ-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）イソキノリン（調製 7）および記述されている通りの適正なアニリンを使用して調製した。粗反応残留物は、上記の通りにまたは下記の方法の 1 つに従って精製した：

方法A：60% EtOAc / シクロヘキサンで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

【 0 2 1 1 】

【表 2 A】

実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 (μ M)
22	(3-クロロ-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.08 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=4.9$, 1.6Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=7.1$, 1.2Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t=2.60$ 分 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (4-アミノ-3-クロロフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製27)を用いて。	0.100
23	N-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン 	^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.97 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dt, $J=8.3$, 1.1Hz, 1H), 7.81 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=7.1$, 1.2Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.4$, 2.1Hz, 1H), 7.40 (t, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=8.2$, 7.1Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t=2.73$ 分 MS m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製21)を用いて。	0.225
24	(3-メトキシ-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.97 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dt, $J=8.4$, 1.1Hz, 1H), 7.75 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=7.1$, 1.2Hz, 1H), 7.54 (t, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=8.2$, 7.1Hz, 1H), 7.28 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=8.4$, 1.9Hz, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.340-4.22 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H + 3H), 3.94 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t=2.57$ 分 MS m/z 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製28)を用いて。	0.020

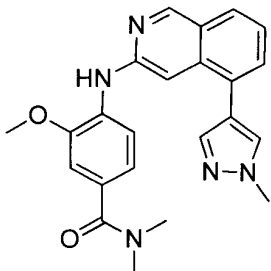
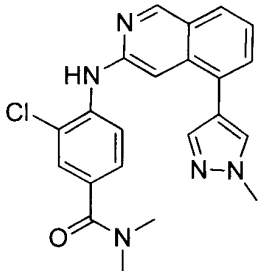
10

20

30

40

【表 2 B】

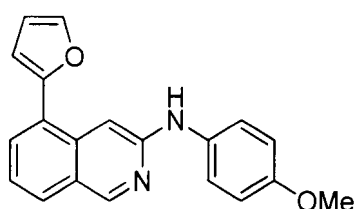
25	3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)ベンズアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.02 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.88 (dt, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.78 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.61 (dd, J=7.1, 1.2Hz, 1H), 7.56 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.2, 7.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.13 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt=2.57分 MS m/z 402 [M+H]⁺ 4-アミノ-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド(調製24)および精製方法Aを用いて。	0.028
26	3-クロロ-N,N-ジメチル-4-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)ベンズアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.06 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.94 (dt, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.80 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.57 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.2, 7.1Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.12 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt=2.58分 MS m/z 406 [M+H]⁺ 4-アミノ-3-クロロ-N,N-ジメチルベンズアミド(調製25)および精製方法Aを用いて。	0.078

【0212】

実施例 27:

5-(フラン-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-3-アミン

【化 3 4】



方法 3

3-クロロ-5-(フラン-2-イル)イソキノリン(調製15、41mg、0.18mmol)、4-メトシアニリン(29mg、0.23mmol)、炭酸セシウム(204mg、0.63mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(30mg、0.071mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(16mg、0.018mmol)および^tBuOH(3% H₂O)(1mL)を混合し、混合物を、マイクロ波照射下、80℃で3時間加熱した。反応混合物をシリカゲル上に真空濃縮し、シクロヘキサン中0~100% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(10mg、18%)を生じさせた。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.58-7.25 (m, 3H), 7.17-6.90 (m, 2H), 6.77-6.60 (m, 2H), 6.54 (dd, J=3.3

10

20

30

40

50

, 1.8Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

LCMS m/z 317 [M+H]⁺ HRMS (ESI) m/z C₂₀H₁₇N₂O₂の計算値 [M+H]⁺ 317.1285, 実測値 317.1282.

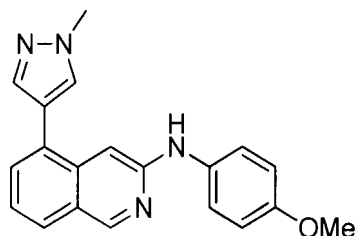
MPS1 IC50 (μM): 3.657

【0213】

実施例28:

N-(4-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン

【化35】



10

表題化合物は、方法3（実施例27）に従い、4-メトキシアニリンおよび3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン（調製7）を使用して調製した。

20

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 3H), 7.03-6.89 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

LCMS m/z 331 [M+H]⁺ HRMS (ESI) m/z C₂₀H₁₉N₄Oの計算値[M+H]⁺ 331.1553, 実測値 331.1546

MPS1 IC50 (μM): 0.666

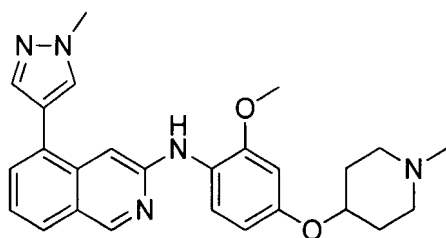
【0214】

実施例29:

N-(2-メトキシ-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン

30

【化36】



表題化合物は、方法3（実施例27）に従い、100℃で3時間、3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン（調製7）および2-メトキシ-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)アニリンを使用して調製した。反応混合物をシリカゲル上に真空濃縮し、シクロヘキサン中0~100% EtOAc、続いてCH₂Cl₂中0~10% MeOHで溶離し、最後にDCM中10% 1M NH₃/MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（5mg、5%）を生じさせた。

40

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.86 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (dt, J=7.6, 3.8Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 7.1Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.66 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.56 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.77 (br s, 2H), 2.43 (br s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (br s,

50

2H), 1.83 (br s, 2H).

LCMS m/z 444 [M+H]⁺ HRMS (ESI) m/z C₂₆H₃₀N₅O₂の計算値 [M+H]⁺ 444.2394, 実測値 444.2388.

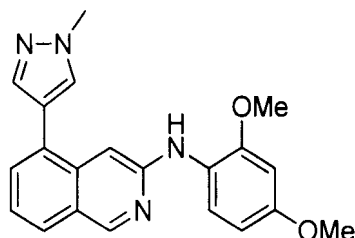
MPS1 IC50 (μM): 0.017

【0215】

実施例30:

N-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン

【化37】



10

表題化合物は、方法3（実施例27）に従い、80℃で1.5時間、続いて100℃で1.5時間、3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン（調製7）および2,4-ジメトキシアニリンを使用して調製した。反応混合物をシリカゲル上に真空濃縮し、シクロヘキサン中0~100% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（22mg、27%）を生じさせた。

20

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (dd, J=7.0, 1.0Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.58-6.49 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

LCMS m/z 61 [M+H]⁺ HRMS (ESI) m/z C₂₁H₂₁N₄O₂の計算値 [M+H]⁺ 361.1659, 実測値 361.1661.

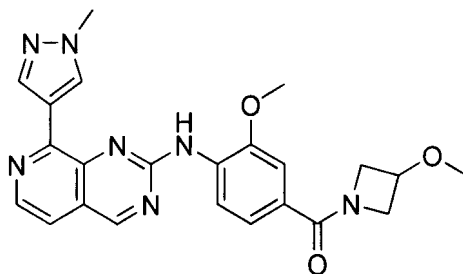
MPS1 IC50 (μM): 0.074

【0216】

実施例31:

(3-メトキシ-4-((8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

【化38】



40

2,2,2-トリフルオロエタノール（0.6mL）中の（4-アミノ-3-メトキシフェニル）（3-メトキシアゼチジン-1-イル）メタノン（調製28、56mg、0.237mmol）、TFA（46μL、0.601mmol）および8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン（調製35、35mg、0.121mmol）の溶液を、5時間加熱還流し、次いで80℃に18時間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥

50

させ、真空濃縮し、シクロヘキサン中0から100% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてEtOAc中0から10% MeOHで溶離する第二のクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (11mg、20%) を生じさせた。¹H

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.33-4.20 (m, 3H), 3.89-3.87 (m, 7H), 3.25 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₄N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 446.1935, 実測値 446.1925.

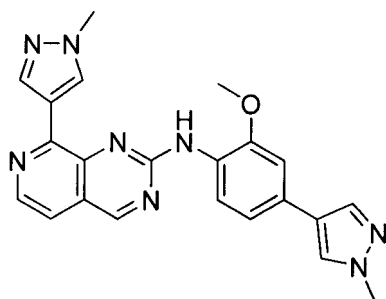
MPS1 IC50 (μM): - データなし

【0217】

実施例32:

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化39】



方法4

2, 2, 2-トリフルオロエタノール (0.6 mL) 中の、2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン (調製19、42mg、0.207 mmol)、TFA (45 μL、0.588 mmol) および8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン (調製35、31mg、0.107 mmol) の溶液を、マイクロ波照射下、130℃に1時間30分加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空濃縮し、EtOAc中0から10% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (21mg、48%) を得た。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 7.96 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₂N₈Oの計算値 [M+H]⁺ 413.1833, 実測値 413.1823.

MPS1 IC50 (μM): 0.008

【0218】

下記の実施例は、上記の方法4 (実施例32) に従い、記述されている通りの適正なピリドピリミジンおよび適正なアニリンを使用して調製した。粗反応残留物は、上記の通りにまたは下記の方法の1つに従って精製した:

方法A: DCM中0~40% EtOAc、続いてシクロヘキサン中0~60% EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法B: シクロヘキサン中0~60%または0~70% EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法C: シクロヘキサン中0~100% EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

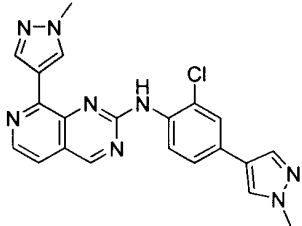
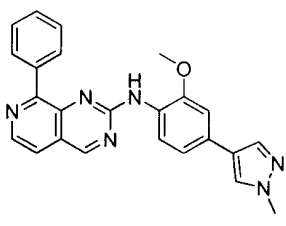
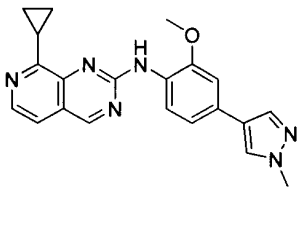
方法D: シクロヘキサン中0~70% EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー、続いてDCM中0～2%MeOHで溶離する第二のクロマトグラフィー、続いてH₂O中10%から90%MeOH(0.1%ギ酸)で溶離する分取HPLC。

方法E: DCM中0～5%MeOHで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

【0219】

【表3A】

実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 (μ M)
33	N-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 9.69 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.39-8.32 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.59 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C ₂₁ H ₁₈ ClN ₈ の計算値[M+H] ⁺ 417.1337, 実測値417.1327. 2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製21)を2時間用いて。	-
34	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 9.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.26-8.16 (m, 4H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 3H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C ₂₄ H ₂₁ N ₆ O の計算値[M+H] ⁺ 409.1771, 実測値409.1763. 2-(メチルスルホニル)-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン(調製36)および方法Aを用いて。	0.014
35	8-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 9.40 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.28 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.17 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 4H). HRMS (ESI) MS m/z C ₂₁ H ₂₁ N ₆ O の計算値[M+H] ⁺ 373.1771, 実測値373.1773. 8-シクロプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製38)および精製方法Bを用いて。	0.096

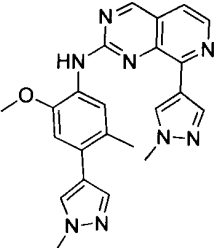
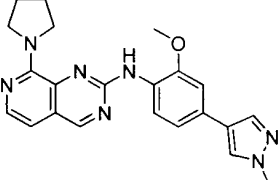
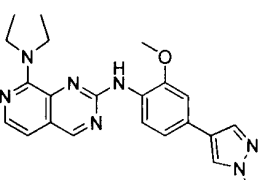
10

20

30

40

【表 3 B】

36	N-(2-メトキシ-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ 9.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₂N₈O の計算値[M+H]⁺ 427.1989, 実測値427.1980; LCMS (ESI) Rt=2.65分 427 [M+H]⁺ 2-メトキシ-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製40)を130℃で4.5時間、および精製方法Eを用いて。	0.100
37	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(ピロリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.86 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 4H), 1.91-1.81 (m, 4H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₄N₇O の計算値[M+H]⁺ 402.2037, 実測値402.2040. TFAの余分のアリコート(50uL)入りの2-(メチルスルホニル)-8-(ピロリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製41)を180℃でさらに2時間、および精製方法Cを用いて。	0.008
38	N⁸,N⁸-ジエチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.84 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (q, J=6.9Hz, 4H), 1.02 (t, J=6.9Hz, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₆N₇O の計算値[M+H]⁺ 404.2193, 実測値404.2191. N,N-ジエチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製42)を170℃で4時間、続いて方法Dを用いて。	0.069

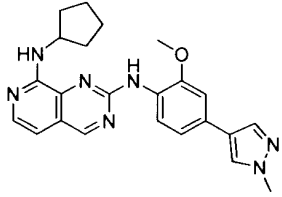
10

20

30

40

【表 3 C】

39	N8-シクロペンチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.78 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.39 (h, J=6.8Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.68-1.49 (m, 4H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₆N₇O の計算値[M+H]⁺ 416.2193, 実測値416.2182. N-シクロペンチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製43)を170℃で4時間、続いて方法Bを用いて。	0.007
----	---	--	-------

10

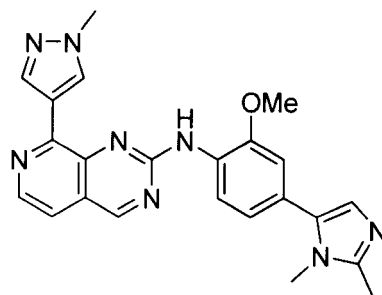
【0220】

実施例40:

N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

20

【化40】



30

THF (1 mL) 中の N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド (調製55、37 mg、0.151 mmol) の溶液を、0℃にて水素化ナトリウム (10 mg、0.250 mmol) で処理した。室温で20分間攪拌した後、混合物を0℃に冷却し、8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン (調製35、50 mg、0.173 mmol) を添加した。反応物を室温に達するようにし、18時間攪拌した。NaOH水溶液 (2 M、0.5 mL) および MeOH (0.5 mL) を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物を EtOAc と水とに分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残留物を、EtOAc 中から10% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (9 mg、14%) を得た。

40

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.59 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₃N₈O の計算値 [M+H]⁺ 427.1989, 実測値 427.1991.

MPS1 IC50 (μM): 0.004

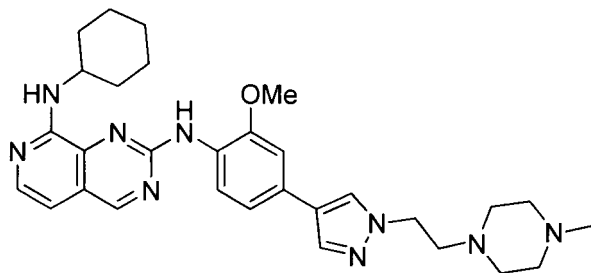
50

【0221】

実施例41:

N⁸-シクロヘキシル-N²-(2-メトキシ-4-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化41】



10

表題化合物は、上記の実施例40に従い、N-(2-メトキシ-4-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド(調製61)およびN-シクロヘキシル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製44)を使用して調製した。残留物を、DCM中0から15%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製

20

して、表題化合物(51mg、48%)を得た。
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.22 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.74 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.45 (br s, 4H), 2.34 (br s, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.45-1.34 (d, 4H), 1.29 (br s, 1H).

HRMS (ESI) MS m/z C₃₀H₄₀N₉Oの計算値 [M+H]⁺ 542.3350, 実測値 542.3320.

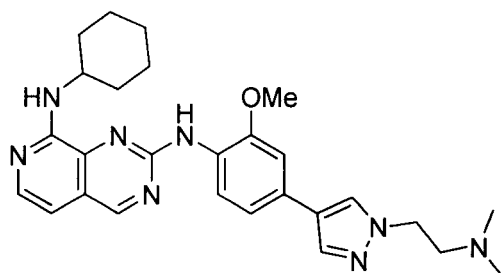
MPS1 IC50 (μM): 0.003

【0222】

実施例42:

N⁸-シクロヘキシル-N²-(4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化42】



40

表題化合物は、実施例40に従い、N-(4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製64)およびN-シクロヘキシル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製44)を使用して調製した。残留物を、DCM中0から10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(26mg、25%)を得た。

50

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=8.2$, 1.9Hz , 1H), 6.86 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.22 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.70 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.62 (br d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 1.48-1.34 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 1H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.2928, 実測値 487.2921

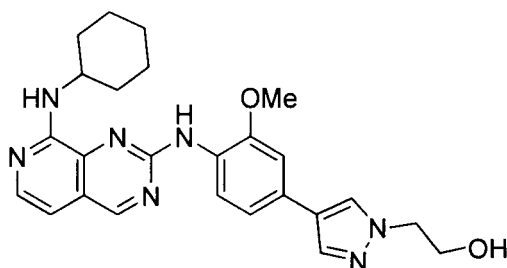
MPS1 IC50 (μM): 0.003

【0223】

実施例43:

2-(4-(4-(8-(シクロヘキシルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

【化43】



THF (1.5 mL) 中の N-(4-(1-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド (調製67、124 mg、0.248 mmol) の溶液を、 0°C にて水素化ナトリウム (14 mg、0.350 mmol) で処理した。室温で25分間攪拌した後、混合物を 0°C に冷却し、N-シクロヘキシル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン (調製44、79 mg、0.258 mmol) を添加した。反応物を室温に達するようにし、18時間攪拌した。NaOH水溶液 (2 M、1 mL) および MeOH (1 mL) を添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物を EtOAc と水とに分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残留物を、シクロヘキサン中0から30% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、シリルエーテル (53 mg、31%) を得た。

【0224】

THF (0.4 mL) 中のシリルエーテル (30 mg、0.043 mmol) の溶液を、室温にて2時間、TBFA (THF 中 1 M、100 μL 、0.100 mmol) で処理した。揮発物を減圧下で除去し、残留物をシリカに吸着させた。残留物を、シクロヘキサン中0から100% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (12 mg、60%) を得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=8.2$, 1.9Hz , 1H), 6.86 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.95 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.17 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.62 (br d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 1.45-1.33 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 1H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.2455, 実測値 460.2454.

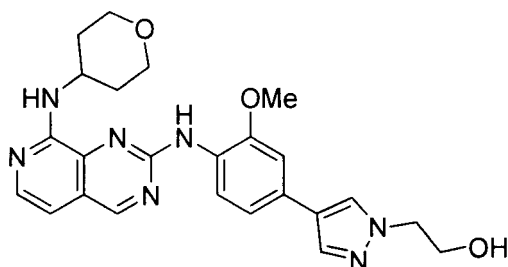
MPS1 IC50 (μM): 0.014

【0225】

実施例 44 :

2-(4-(3-メトキシ-4-((8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

【化 44】



10

表題化合物は、実施例 43 に従い、N-(4-(1-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製 67) および 2-(メチルスルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製 45) を使用して調製した。中間体シリルエーテルを、シクロヘキサン中 0 から 55% EtOAc で溶

20

離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製し、表題化合物を、EtOAc 中 0 から 5% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した(6 mg、85%)。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.19 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.06 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.79 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.42-4.30 (m, 3H), 4.12-4.04 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.20 (br d, J=12.6Hz, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H)。

HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₈N₇O₃ の計算値 [M+H]⁺ 462.2248, 実測値 462.2239

MPS1 IC50 (μM): 0.003

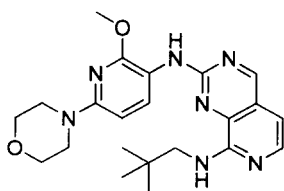
【0226】

30

実施例 45 :

N²-(2-メトキシ-6-モルホリノピリジン-3-イル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化 45】



40

表題化合物は、実施例 40 に従い、N-(2-メトキシ-6-モルホリノピリジン-3-イル)ホルムアミド(調製 71) および 2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製 47) を使用して調製した。残留物を、0~5% MeOH EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてシクロヘキサン中 50~100% EtOAc で溶離する第二のクロマトグラフィーによって精製した。残留物を EtOAc に溶解し、HCl (0.5 M、10 mL) で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、100% MeOH~MeOH 中 1 M NH₃ で溶離する SCX-2 カートリッジの通過によってさらに精製して、表題化合物(10 mg、14%)を生じさせた。

50

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 8.52 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.72 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.22 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (見かけt, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.46 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.44 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.10 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.2455, 実測値 424.2446; LCMS (ESI) $R_t=2.18$ 分 MS m/z 424.07 $[\text{M}+\text{H}]^+$

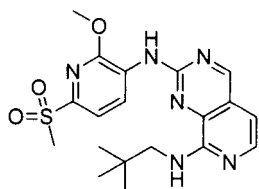
MPS1 IC50 (μM): 0.013

【0227】

実施例46:

N2-(2-メトキシ-6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化46】



表題化合物は、実施例40に従い、N-(2-メトキシ-6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)ホルムアミド(調製73)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)を使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中50~100%EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。残留物をEtOAcに溶解し、HCl(0.5M、10mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空濃縮した。残留物をDCMで粉碎し、真空下で乾燥させて、表題化合物(3mg、6%)を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.09 (s, 1H), 9.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.99 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.48 (br t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.49 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.1703, 実測値 417.1699; LCMS (ESI) $R_t=2.02$ 分 MS m/z 416.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$

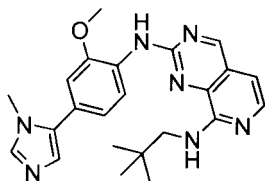
MPS1 IC50 (μM): 0.017

【0228】

実施例47:

N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化47】



表題化合物は、実施例40に従い、N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ホルムアミド(調製74)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)を使用して調製した。残留物を、EtOAc中0~20%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてEtOAc中0~10%MeOHで溶離する第二のクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(7.5mg、38%)を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.01 (s, 1H), 8.68 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.63 (br t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.49 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.12 (s, 9H).

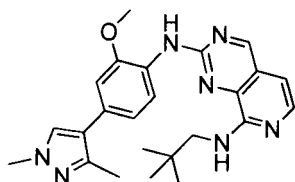
HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.2360, 実測値418.2341; LCMS (ESI) Rt=1.45分 MS m/z 418.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

MPS1 IC50 (μM): 0.002

【0229】

実施例48:

N2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン
【化48】



表題化合物は、実施例40に従い、N-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製76)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)を使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中50~100%EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(4mg、21%)を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.89 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.63 (br t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.47 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

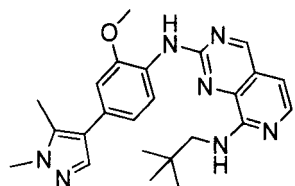
HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.2506, 実測値432.2502; LCMS (ESI) Rt=2.37分 MS m/z 432.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$

MPS1 IC50 (μM): 0.005

【0230】

実施例49:

N2-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン
【化49】



表題化合物は、実施例40に従い、N-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製77)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)を使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中50~100%EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてシクロヘキサン中50~90%EtOAcで溶離する第二のクロマトグラフィーによって精製した。残留物を、100%MeOH

10

20

30

40

50

～MeOH中1M NH₃で溶離するSCX-2カートリッジに通過させて、表題化合物（5mg、8%）を得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.02 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (br s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.14 (s, 9H)

HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₉N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 432.2506, 実測値432.2504; LCMS (ESI) Rt=2.33分 MS m/z 432.10 [M+H]⁺

MPS1 IC50 (μM): 0.005

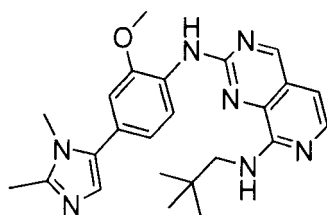
【0231】

10

実施例50:

N²-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化50】



20

表題化合物は、実施例40に従い、N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド（調製55）および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン（調製47）を使用して調製した。残留物を、EtOAc中0～10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。残留物を、100%MeOH～MeOH中1M NH₃で溶離するSCX-2カートリッジの通過によって精製した。残留物をDCM（30mL）で希釈し、0.1M HCl（30mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、真空濃縮した。残留物を、100%MeOH～MeOH中1M NH₃で溶離するSCX-2カートリッジ、続いてEtOAc中0～7%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、表題化合物（5.5mg、21%）を得た。

30

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₉N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 432.2506, 実測値 432.2504; LCMS (ESI) Rt=1.49分 MS m/z 432.37 [M+H]⁺

MPS1 IC50 (μM): 0.007

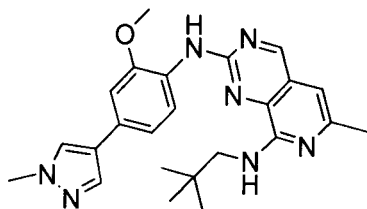
【0232】

40

実施例51:

N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-メチル-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化 5 1】



THF (1 mL) 中の N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド (調製 56、8.5 mg、0.037 mmol) の冷却 (0℃) 懸濁液に、NaH (油中 60% 分散、2.4 mg、0.059 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、THF (1 mL) 中の 6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン (調製 54、12.5 mg、0.040 mmol) を添加した。反応混合物を、ゆっくりと室温に加温しながら、5 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を EtOAc (30 mL) と水 (30 mL) とに分配した。水層を EtOAc および DCM (25 mL) で再抽出した。合わせた有機層を水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 50~100% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。残留物を、100% MeOH~MeOH 中 1 M NH₃ で溶離する SCX-2 カートリッジの通過によって精製して、表題化合物 (5.0 mg、32%) を得た。

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.98 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₉N₇O の計算値 [M+H]⁺ 432.2506, 実測値 432.2505; LCMS (ESI) Rt=2.32 分 MS m/z 432.36 [M+H]⁺

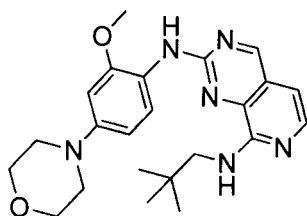
MPS1 IC50 (μM): 0.029

【0233】

実施例 52:

N2-(2-メトキシ-4-モルホリノフェニル)-N8-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン

【化 5 2】



表題化合物は、実施例 40 に従い、N-(2-メトキシ-4-モルホリノフェニル)ホルムアミド (調製 80) および 2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン (調製 47) を使用して調製した。残留物を、ヘキサン中 50~100% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (55.5 mg、77%) を得た。

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.01 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.81 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.58 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.17-3.15 (m, 4H), 1.06 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₃₀N₆O₂ の計算値 [M+H]⁺ 423.2503, 実測値 423.2498; LCMS (ESI) Rt=2.07 分 MS m/z 423.36 [M+H]⁺

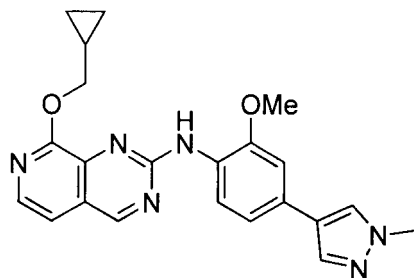
MPS1 IC50 (μM): 0.008

【0234】

実施例53:

8-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化53】



10

表題化合物は、実施例40に従い、N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド(調製56)および8-(シクロプロピルメトキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製69)を使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中0から75%EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(27mg、52%)を得た。

20

^1H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.84 (m, 2H), 7.35 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.45-1.33 (m, 1H), 0.68-0.59 (m, 2H), 0.49-0.39 (m, 2H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.1877, 実測値 403.1871.

MPS1 IC50 (μM): 0.098

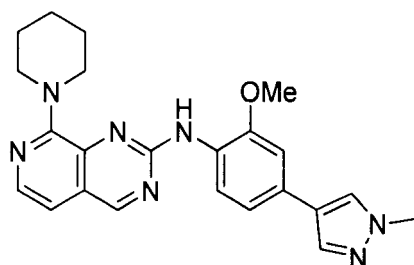
【0235】

実施例54:

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

30

【化54】



方法5

40

N-メチル-2-ピロリジノン(0.7mL)中の8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(実施例94、27mg、0.074mmol)およびピペリジン(100 μL 、1.010mmol)の混合物を、密閉したキャップバイアル内120℃で2時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から80%EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(24mg、77%)を得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=$

50

1.8Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.77-3.69 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 6H).

HRMS (ESI) MS /z $C_{23}H_{26}N_7O$ の計算値 $[M+H]^+$ 416.2193, 実測値 416.2190.

MPS1 IC50 (μM):- データなし

【0236】

下記の実施例は、上記の方法5（実施例54）に従い、8-クロロ-N-（2-メトキシ-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン（実施例94）および記述されている通りの適正なアミンを使用して調製した。アミン塩酸塩を使用する場合、トリエチルアミン（190 μL 、0.373 mmol）も反応物に添加した。粗反応残留物は、上記の通りにまたは下記の方法の1つに従って精製した：

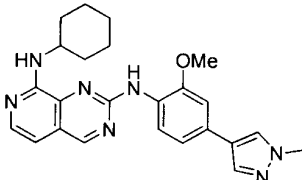
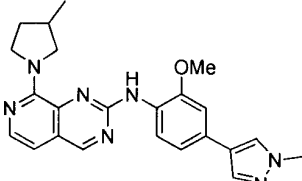
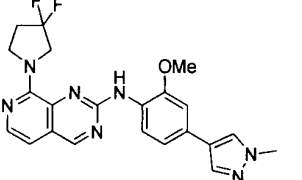
方法A：DCM中0～5%または0～10% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法B：EtOAc中0～5% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法C：シクロヘキサン中0～70% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて水中10～90% MeOH（0.1%ギ酸）で溶離する逆相分取HPLC。

【0237】

【表 4 A】

実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 (μ M)
55	N8-シクロヘキシル-N2-(2- メトキシ-4-(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)フェニ ル)ピリド[3,4-d]ピリミジン -2,8-ジアミン 	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=8.2$, 1.9Hz , 1H), 6.86 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 4H), 1.33-1.23 (m, 1H). HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.2350, 実測値430.2347. シクロヘキシルアミンを130℃で6時間用いて。	0.009
56	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル- 1H-ピラゾール-4-イル)フェ ニル)-8-(3-メチルピロリジ ン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピ リミジン-2-アミン 	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=8.1$, 1.8Hz , 1H), 6.85 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 4H), 3.71 (q, $J=10.9$, 9.6Hz , 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.54-1.38 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H). HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.2193, 実測値416.2201. 3-メチルピロリジン塩酸塩を用いて。	0.010
57	8-(3,3-ジフルオロピロリジ ン-1-イル)-N-(2-メトキシ-4 -(1-メチル-1H-ピラゾール- 4-イル)フェニル)ピリド[3,4 -d]ピリミジン-2-アミン 	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.15 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=8.2$, 1.8Hz , 1H), 7.03 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.23 (t, $J=13.7\text{Hz}$, 2H), 3.95 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (tt, $J=14.3$, 7.4Hz , 2H). ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6): δ -100.17 (s). HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.1848, 実測値438.1839. 3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩を5時間用いて。	0.012

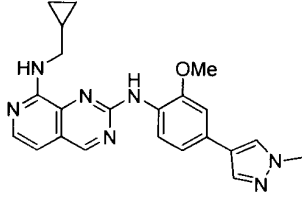
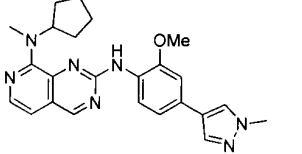
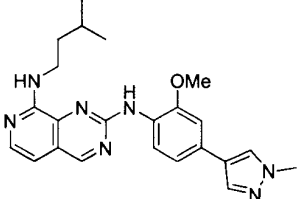
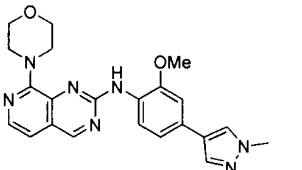
10

20

30

40

【表 4 B】

58	N8-(シクロプロピルメチル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.90 (t, J=5.7Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.54-0.43 (m, 2H), 0.35-0.26 (m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₄N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 402.2037, 実測値402.2030 シクロプロピルメタンアミンを130℃で7時間用いて。	0.006
59	N8-シクロペンチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.26 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.47-5.36 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.46-1.37 (m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₈N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 430.2350, 実測値430.2360 N-メチルシクロペンタンアミンを130℃で12時間用いて。	0.045
60	N8-イソペンチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.15 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.89-6.79 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (ddd, J=8.4, 7.2, 5.9Hz, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 2H), 0.95 (d, J=6.6Hz, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₈N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 418.2350, 実測値418.2355. 3-メチルブタン-1-アミンを3時間用いて。	0.021
61	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-モルホリノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.98 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.67 (m, 8H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 418.1986, 実測値418.1983. モルホリンを3時間用いて。	0.003

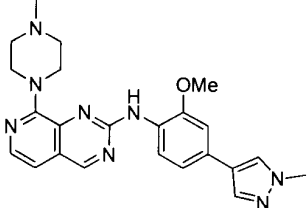
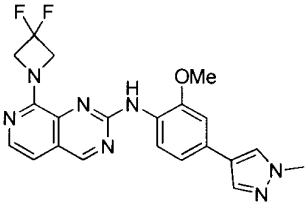
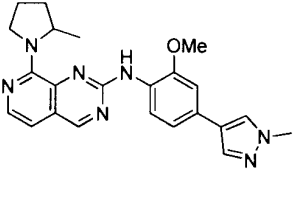
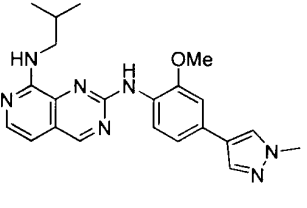
10

20

30

40

【表 4 C】

62	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.26 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.96 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (br s, 4H), 2.50 (br s, 4H), 2.26 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₇N₈Oの計算値 [M+H]⁺ 431.2302, 実測値431.2295 1-メチルピペラジンを130℃で6時間用い、方法Aを使用して精製した。	0.009
63	8-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 7.14 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.68-4.57 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆): δ -99.23 (s). HRMS (ESI) MS m/z C₂₁H₂₀F₂N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 424.1692, 実測値424.1681. 3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩を130℃で4時間用いて。	0.025
64	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.90-4.76 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.1Hz, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₆N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 416.2193, 実測値416.2180. 2-メチルピロリジンを130℃で5時間用いて。	0.006
65	N8-イソブチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.15 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.85 (dd, J=9.3, 5.8Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 2H), 1.99 (dp, J=13.5, 6.7Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.7Hz, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₆N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 404.2193, 実測値404.2177. 2-メチルプロパン-1-アミンを130℃で5時間用いて。	0.008

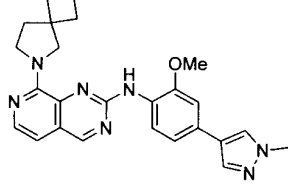
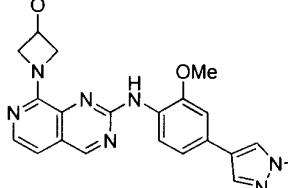
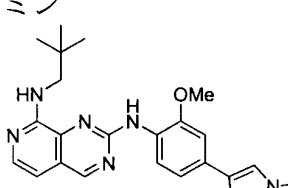
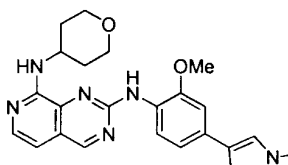
10

20

30

40

【表 4 D】

66	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.83 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 8H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₅H₂₈N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 442.2350, 実測値442.2326 6-アザスピロ[3,4]オクタンを130℃で4時間用いて。	0.008
67	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.96 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 418.1986, 実測値418.1966. 3-メトキシアゼチジン塩酸塩を130℃で5時間、および精製方法Bを用いて。	0.010
68	N8-シクロヘキシル-N2-(4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.65 (t, J=6.2Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (d, J=6.2Hz, 2H), 0.99 (s, 9H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₈N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 418.2350, 実測値418.2352. 2,2-ジメチルプロパン-1-アミンを130℃で5時間用いて。	0.008
69	N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23-8.09 (m, 2H), 7.90 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.89 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 8H), 3.49 (td, J=11.5, 2.2Hz, 2H), 1.98 (br d, J=14.0Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₆N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 432.2142, 実測値432.2135. テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを135℃で6時間、および精製方法Bを用いて。	0.003

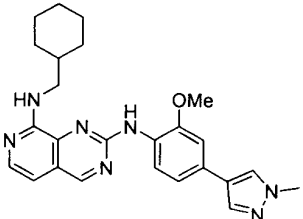
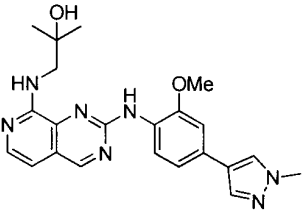
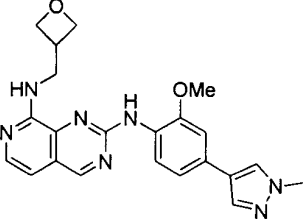
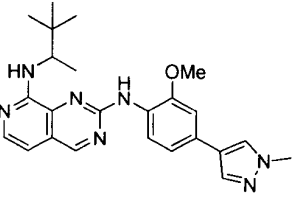
10

20

30

40

【表 4 E】

70	N8-(シクロヘキシルメチル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.89-6.79 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.82-1.60 (m, 7H), 1.29-1.12 (m, 2H), 1.08-0.96 (m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₅H₃₀N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 444.2506, 実測値444.2497. シクロヘキシルメタンアミンを130℃で8時間用いて。	0.061
71	1-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.90 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.20 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₆N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 420.2142, 実測値420.2138. 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを130℃で8時間、および精製方法Bを用いて。	0.006
72	N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(オキシタン-3-イルメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.92 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.78 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.33 (br s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 418.1986, 実測値418.1986. オキシタン-3-イル-メタンアミンを130℃で8時間、および精製方法Bを用いて。	0.005
73	N8-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.44 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.99 (s, 9H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₃₀N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 432.2506, 実測値432.2503. 3,3-ジメチルブタン-2-アミンを140℃で8時間用いて。	0.012

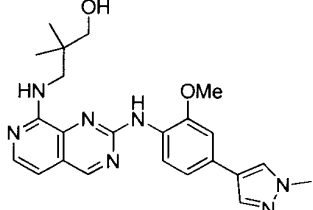
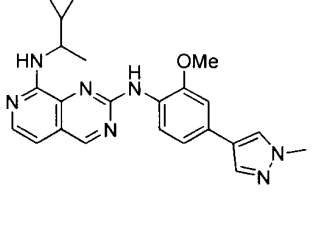
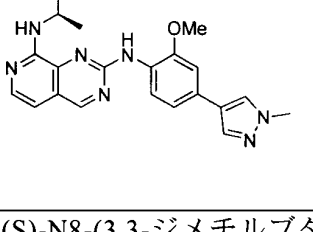
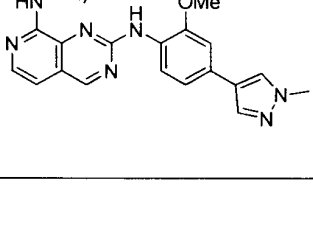
10

20

30

40

【表 4 F】

74	3-((2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)アミノ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.86 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.14 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.30 (d, J=5.5Hz, 2H), 0.94 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 434.2299, 実測値434.2296. 3-アミノ-2,2-ジメチルプロパン-1-オールを130℃で4時間用いて。	0.004
75	N8-(1-シクロプロピルエチル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.55 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.06 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.74 (d, J=5.9Hz, 1H), 6.50 (br d, J=7.8Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.91-3.81 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.18-1.08 (m, 1H), 0.67-0.54 (m, 2H), 0.53-0.45 (m, 1H), 0.43-0.36 (m, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₆N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 416.2193, 実測値416.2189. 1-シクロプロピルエタンアミンを130℃で8時間、および精製方法Cを用いて。	0.004
76	(R)-N8-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.44 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.98 (s, 9H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₃₀N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 432.2506, 実測値432.2504. (R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミンを140℃で18時間用いて。	0.009
77	(S)-N8-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.44 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.98 (s, 9H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₃₀N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 432.2506, 実測値432.2503. (S)-3,3-ジメチルブタン-2-アミンを140℃で18時間用いて。	0.005

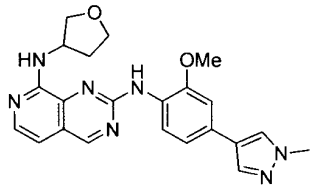
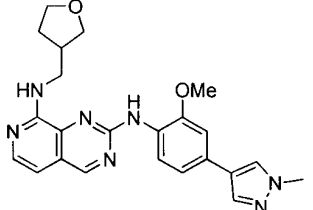
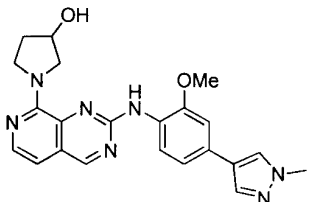
10

20

30

40

【表 4 G】

78	N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.20 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.78 (br d, J=6.8Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 8H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.68 (dd, J=8.9, 3.9Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 418.1986, 実測値418.1983. テトラヒドロフラン-3-アミンを140℃で24時間、および精製方法Bを用いて。	0.008
79	N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.24-9.15 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.15 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.80 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.08 (t, J=5.8Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (td, J=8.1, 5.6Hz, 1H), 3.73 (dd, J=8.5, 7.0Hz, 1H), 3.65 (td, J=7.9, 6.7Hz, 1H), 3.58 (dd, J=8.5, 5.1Hz, 1H), 3.53 (ddd, J=7.1, 5.9, 1.6Hz, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.68 (dddd, J=12.2, 7.9, 6.8, 5.6Hz, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₆N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 432.2142, 実測値432.2137. (テトラヒドロフラン-3-イル)メタンアミンを135℃で18時間、および精製方法Bを用いて。	0.005
80	1-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)ピロリジン-3-オール 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.87 (d, J=3.4Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.96-3.83 (m, 9H), 3.78 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 418.1986, 実測値418.1982. ピロリジン-3-オールを135℃で7時間、および精製方法Aを用いて。	0.006

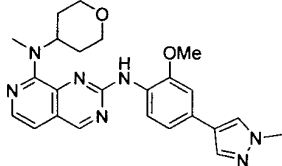
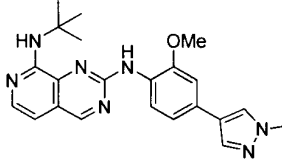
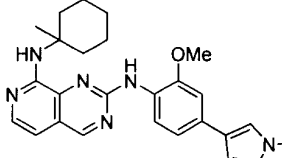
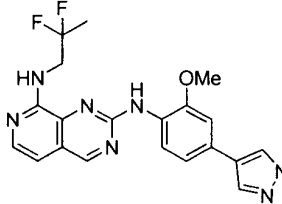
10

20

30

40

【表 4 H】

81	N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-メチル-N8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 3H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.95 (tt, J=11.7, 3.9Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 2H), 3.13-3.04 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.81 (qd, J=12.1, 4.5Hz, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 446.2299, 実測値446.2295. N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを135℃17時間、および精製方法Aを用いて。	0.033
82	N8-tert-ブチル-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₆N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 404.2193, 実測値404.2191 2-メチルプロパン-2-アミンを140℃で7日間用いて。	0.025
83	N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(1-メチルシクロヘキシル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.62-1.37 (m, 9H), 1.32-1.19 (m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₅H₃₀N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 444.2506, 実測値444.2521. 1-メチルシクロヘキササンアミン塩酸塩を130℃で7日間、および精製方法Cを用いて。	0.019
84	N8-(2,2-ジフルオロプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 7.88 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.00 (t, J=6.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.05 (td, J=14.2, 6.6Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.66 (t, J=19.0Hz, 3H). ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆): δ-94.22 (s). HRMS (ESI) MS m/z C₂₁H₂₂F₂N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 426.1848, 実測値426.1842. 2,2-ジフルオロプロパン-1-アミン塩酸塩を140℃で24時間用いて。	0.014

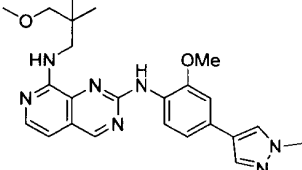
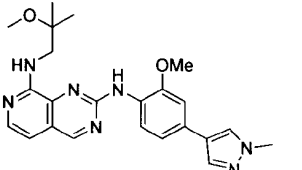
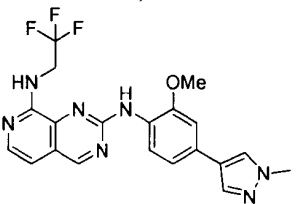
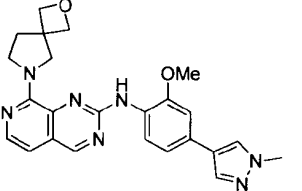
10

20

30

40

【表 4 I】

85	N8-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.87 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.84 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 0.95 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₃₀N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 448.2455, 実測値448.2451. 3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩を2時間用いて。	0.024
86	N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.67 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.19 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 434.2299, 実測値434.2296. 2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミンを24時間用いて。	0.005
87	N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.24 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.85 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.33 (t, J=6.6Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.04 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.48-4.32 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆): δ -70.33 (s). HRMS (ESI) MS m/z C₂₀H₁₉F₃N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 430.1598, 実測値430.1593. N-メチル-2-ピロリジノンの代わりに2,2,2-トリフルオロエタンアミン、トリフルオロ酢酸および2,2,2-トリフルオロエタノールを130℃で6時間用いて。	0.075
88	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77-3.66 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₆N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 444.2142, 実測値444.2137. (2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-アミンを130℃で4時間、および精製方法Bを用いて。	0.003

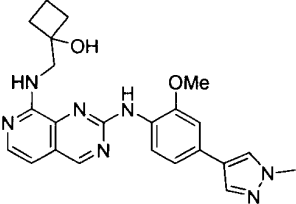
10

20

30

40

【表 4 J】

89	1-((2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イルアミノ)メチル)シクロブタノール 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21-8.06 (m, 2H), 7.87 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.92-6.74 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₆N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 432.2142, 実測値432.2161. 1-(アミノメチル)シクロブタノールを130℃で4時間、および精製方法Bを用いて。	0.007
----	--	--	-------

10

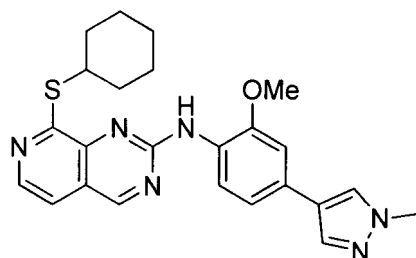
【0238】

実施例90:

8-(シクロヘキシルチオ)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化55】

20



DMF (0.35 mL) 中の 8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン (実施例94、26 mg、0.071 mmol) および炭酸カリウム (15 mg、0.109 mmol) の混合物を、シクロヘキサントール (12 μL、0.098 mmol) で処理し、室温で4日間攪拌した。追加バッチの炭酸カリウム (10 mg、0.07 mmol) およびチオール (12 μL、0.098 mmol) を添加し、混合物を50℃で18時間攪拌した。反応物をブラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から80% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (30 mg、94%) を得た。

30

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.35 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.29 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.93 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.48 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 3.96 (br s, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.59-1.40 (m, 4H), 1.39-1.28 (m, 1H).

40

HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₇N₆OSの計算値 [M+H]⁺ 447.1962, 実測値 447.1948.

MPS1 IC50 (μM): 0.234

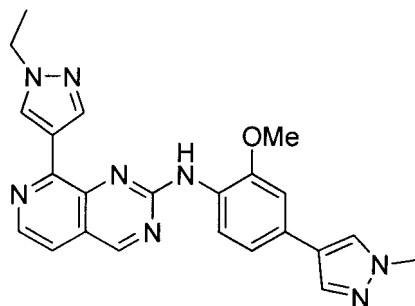
【0239】

実施例91:

8-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

50

【化 5 6】



8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(実施例94、35mg、0.095mmol)、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(32mg、0.144mmol)およびPd(dppf)Cl₂·DCM(8mg、9.79μmol)の溶液を、THF(0.6mL)および水中2M炭酸ナトリウム(0.2mL)に溶解し、65℃に18時間加熱した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物を、EtOAc中0から5%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(28mg、68%)を得た。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.35 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 3.99 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₃N₈Oの計算値 [M+H]⁺ 427.1989, 実測値 427.1967.

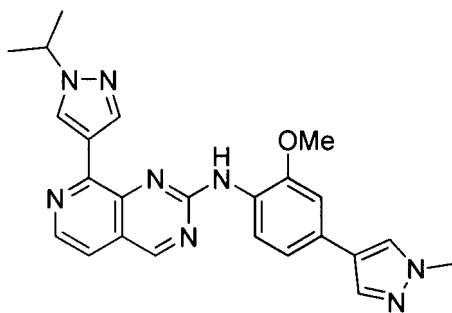
MPS1 IC50 (μM): 0.010

【0240】

実施例92:

8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化 5 7】



表題化合物は、実施例91について記述されている方法に従い、1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを使用して調製した。65℃に18時間加熱した後、追加バッチの触媒(8mg、9.79μmol)およびボロン酸エステル(17mg、0.07)を添加し、混合物を65℃に3時間加熱した。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.36 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.34 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.96 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.7Hz, 6H).

HRMS (ESI) MS m/z $C_{24}H_{25}N_8O$ の計算値 $[M+H]^+$ 441.2146, 実測値 441.2122.

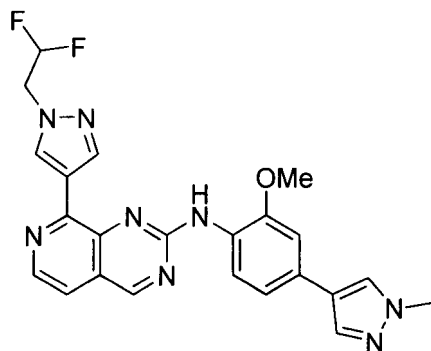
MPS1 IC50 (μM): 0.014

【0241】

実施例 93:

8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化58】



10

表題化合物は、実施例 91 について記述されている方法に従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製 112) を使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 80% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (18 mg、41%) を得た。

20

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.39 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44-8.32 (m, 2H), 8.21 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.50-6.18 (m, 1H), 4.50 (t, $J=14.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). ^{19}F NMR (471MHz, DMSO) δ -122.71 (d, $J=54.8$ Hz).

HRMS (ESI) MS m/z $C_{23}H_{21}F_2N_8O$ の計算値 $[M+H]^+$ 463.1801, 実測値 463.1808.

MPS1 IC50 (μM): 0.010

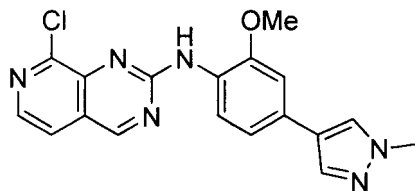
30

【0242】

実施例 94:

8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化59】



40

THF (1 mL) 中の N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド (調製 56、24 mg、0.104 mmol) の溶液を、0℃にて水酸化ナトリウム (7 mg、0.175 mmol) で処理した。室温で 20 分間攪拌した後、混合物を 0℃に冷却し、8-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン (調製 97、33 mg、0.135 mmol) を添加した。反応物を室温に達するようにし、18 時間攪拌した。NaOH 水溶液 (2 M、0.5 mL) および MeOH (0.5 mL) を添加し、得られた混合物を 1 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物を EtOAc と水とに分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0

50

から 80% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (30 mg、79%) を得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.47 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.25 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=2.81\text{分}$ MS m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$

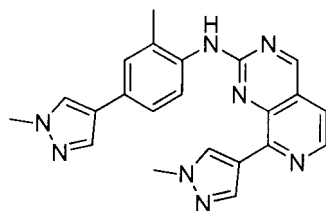
MPS1 IC₅₀ (μM): 0.164

【0243】

実施例 95:

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

【化60】



1,4-ジオキサン (2 mL) および水 (1 mL) 中の 8-クロロ-N-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン (調製 113、12 mg、0.034 mmol) の溶液に、1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (14 mg、0.068 mmol)、炭酸セシウム (17 mg、0.051 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (2 mg、1.71 μmol) を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下、100 °C に 30 分間加熱した。反応混合物を EtOAc (20 mL) および水 (20 mL) で希釈した。有機層を水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、EtOAc 中 0~15% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (7 mg、52%) を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.16 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.36 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₀N₈ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.1884, 実測値 397.1878;

LCMS (ESI) $R_t=2.37\text{分}$ MS m/z 397.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

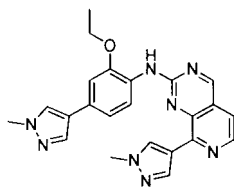
MPS1 IC₅₀ (μM): 0.021

【0244】

実施例 96:

N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化61】



表題化合物は、実施例 95 について記述されている方法に従い、8-クロロ-N-(2

10

20

30

40

50

ーエトキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）ピリド〔３，４－ｄ〕ピリミジン－２－アミン（調製１１４）および１－メチルピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステルを使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.16 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.77 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.23 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.54 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.1989, 実測値 427.1984.

LCMS (ESI) RT=2.66分 MS m/z 427.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$

MPS1 IC50 (μM): 0.008

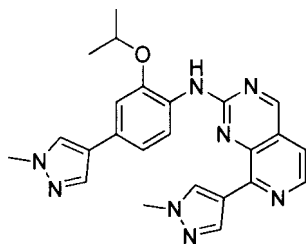
10

【０２４５】

実施例９７：

N－（２－イソプロポキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－８－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，４－ｄ〕ピリミジン－２－アミン

【化６２】



20

表題化合物は、実施例９５について記述されている方法に従い、８－クロロ－N－（２－イソプロポキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）ピリド〔３，４－ｄ〕ピリミジン－２－アミン（調製１１５）および１－メチルピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステルを使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.76 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.74 (五重線, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

30

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.2146, 実測値 441.2139.

LCMS (ESI) Rt=2.75分 MS m/z 441.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

MPS1 IC50 (μM): 0.049

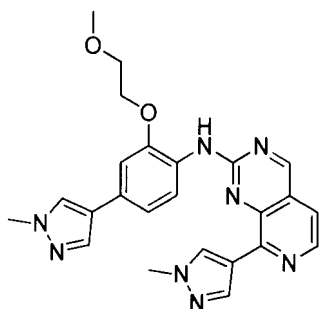
【０２４６】

実施例９８：

N－（２－（２－メトキシエトキシ）－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－８－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，４－ｄ〕ピリミジン－２－アミン

40

【化６３】



50

表題化合物は、実施例 95 について記述されている方法に従い、8-クロロ-N-(2-(2-メトキシエトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製 116)および1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.16 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.77 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.51 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.2095, 実測値 457.2089

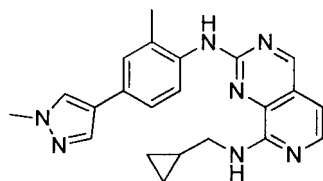
LCMS (ESI) $R_t=2.45$ 分 MS m/z 457.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$

MPS1 IC50 (μM): 0.146

【0247】

実施例 99:

N8-(シクロプロピルメチル)-N2-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン
【化64】



NMP (3 mL) 中の 8-クロロ-N-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製 113、40 mg、0.114 mmol) の溶液に、シクロプロパンメチルアミン (0.1 mL、1.140 mmol) を添加した。反応混合物を 120°C に 18 時間加熱した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) および EtOAc (2 x 20 mL) で希釈した。合わせた有機層を水 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空濃縮した。残留物を、EtOAc 中 0~5% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (4.2 mg、10%) を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.96 (s, 1H), 8.11 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 6.74 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.51 (br t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.45 (dd, $J=7.0, 5.5\text{Hz}$, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.21 (m, 1H), 0.60 (ddd, $J=8.0, 5.5, 5.0\text{Hz}$, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.2088, 実測値 386.2083.

LCMS (ESI) $R_t=1.81$ 分 MS m/z 386.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

MPS1 IC50 (μM): 0.008

【0248】

実施例 100:

N8-シクロヘキシル-N2-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

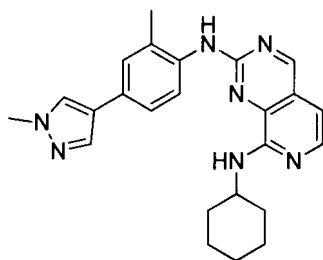
10

20

30

40

【化 6 5】



表題化合物は、実施例 99 について記述されている方法に従い、シクロヘキシルアミン 10
を使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.95 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.04 (br s, 1H), 6.72 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.40 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23(m, 1H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 4H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.2401, 実測値 414.2398.

LCMS (ESI) $\text{Rt}=2.03$ 分MS m/z 414.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$

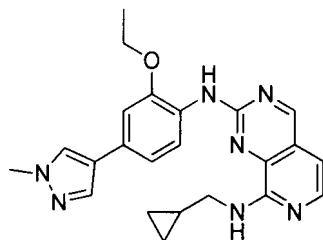
MPS1 IC50 (μM): データなし

【 0 2 4 9 】

実施例 101:

N8-(シクロプロピルメチル)-N2-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化 6 6】



表題化合物は、実施例 99 について記述されている方法に従い、5 時間、8-クロロ-N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン (調製 114) およびシクロプロパンメチルアミンを使用して調製した。残留物を、100% MeOH~MeOH 中 0.5 M NH_3 で溶離する SCX-2 カートリッジの通過によってさらに精製して、表題化合物 (2.6 mg, 5%) を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (br s, 1H), 4.23 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.56 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.27 (m, 1H), 0.65 (ddd, $J=8.0, 5.0, 4.0\text{Hz}$, 2H), 0.40 (見かけq, $J=5.0\text{Hz}$, 2H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.2193, 実測値 416.2185.

LCMS (ESI) $\text{Rt}=2.13$ 分MS m/z 416.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$

MPS1 IC50 (μM): 0.049

【 0 2 5 0 】

実施例 102:

N2-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

10

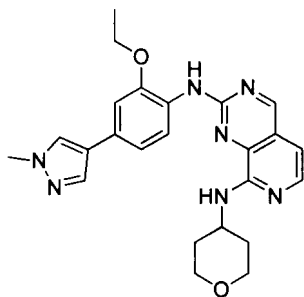
20

30

40

50

【化 6 7】



10

表題化合物は、実施例 99 について記述されている方法に従い、8-クロロ-N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製 114)および4-アミノテトラヒドロピランを使用して調製した。残留物を、100% MeOH~MeOH 中 1M NH₃ で溶離する SCX-2 カートリッジの通過によってさらに精製して、表題化合物(3mg、9%)を得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.89 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.77 (d, J=0.5Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.40 (br d, J=8.0Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.24 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.08 (dt, J=11.0, 3.0Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.68 (td, J=11.0, 2.0Hz, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H).

20

HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₇N₇O₂ の計算値 [M+H]⁺ 446.2299, 実測値 446.2299.

LCMS (ESI) Rt=2.16分 MS m/z 446.01 [M+H]⁺

MPS1 IC50 (μM): 0.010

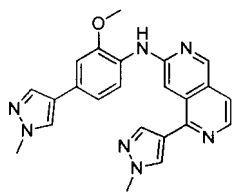
【0251】

実施例 103:

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ナフチリジン-3-アミン

【化 6 8】

30



方法 6

1,4-ジオキサン(1.5ml)中の5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ナフチリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート(調製90、7mg、0.020mmol)の溶液に、2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製19、5mg、0.023mmol)、炭酸セシウム(9mg、0.028mmol)、キサントホス(0.51mg、0.879μmol)およびPd(dba)₂(1mg、1.1739μmol)を添加した。反応混合物を100℃に1時間加熱した。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中50~100%EtOAc、続いてEtOAc中100%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。残留物を、100%MeOH、続いてMeOH中1M NH₃で溶離するSCX-2カートリッジに通過させて、表題化合物(2.2mg、27%)を得た。

40

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.40 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.03 (s

50

, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 2H), 7.51 (dd, J=5.5, 1.0Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.15 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (d, J=1.0Hz, 6H).

HRMS (ESI) MS m/z $C_{23}H_{21}N_7O$ の計算値 $[M+H]^+$ 412.1880, 実測値 412.1876; LCMS (ESI) Rt=2.30分 MS m/z 412.07 $[M+H]^+$

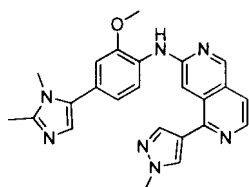
MPS1 IC50 (μM): 0.012

【0252】

実施例104:

N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ナフチリジン-3-アミン

【化69】



表題化合物は、方法6（実施例103）に従い、18時間、4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシアニリン（調製18）を使用して調製した。残留物を、EtOAc中0~20%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 9.09 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (dd, J=5.5, 1.0Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS m/z $C_{24}H_{23}N_7O$ の計算値 $[M+H]^+$ 426.2037, 実測値 426.2029; LCMS (ESI) Rt=1.62分 MS m/z 426.05 $[M+H]^+$

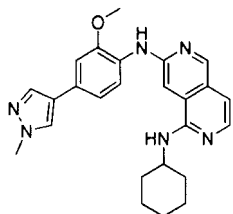
MPS1 IC50 (μM): 0.007

【0253】

実施例105:

N1-シクロヘキシル-N7-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2,6-ナフチリジン-1,7-ジアミン

【化70】



表題化合物は、方法6（実施例103）に従い、18時間、5-(シクロヘキシルアミノ)-2,6-ナフチリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート（調製93）および2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン（調製19）を使用して調製した。残留物を、DCM中0~10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.19-2.14 (m

, 4H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.74-1.67 (m, 3H).

HRMS (ESI) MS m/z $C_{25}H_{28}N_6O$ の計算値 $[M+H]^+$ 429.2397, 実測値 429.2394; LCMS (ESI)

Rt=2.02分 MS m/z 429.07 $[M+H]^+$

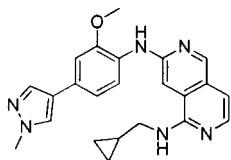
MPS1 IC50 (μM): 0.056

【0254】

実施例106:

N1-(シクロプロピルメチル)-N7-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2,6-ナフチリジン-1,7-ジアミン

【化71】



10

表題化合物は、方法6(実施例103)に従い、3時間、5-(シクロプロピルメチル)アミノ)-2,6-ナフチリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート(調製96)および2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製19)を使用して調製した。残留物を、DCM中0~10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

20

^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.85 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.06 (dd, $J=5.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.46-3.42 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H).

HRMS (ESI) MS m/z $C_{23}H_{24}N_6O$ の計算値 $[M+H]^+$ 401.2084, 実測値 401.2077; LCMS (ESI)

Rt=1.89分 MS m/z 401.06 $[M+H]^+$

MPS1 IC50 (μM): 0.082

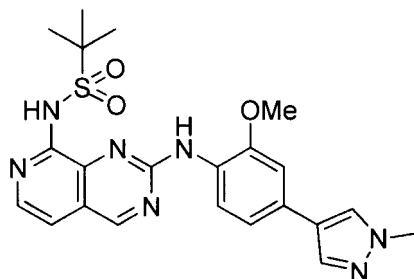
【0255】

実施例107:

N-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-スルホンアミド

30

【化72】



40

1,4-ジオキササン(0.7mL)(脱気)中の8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(実施例94、27mg、0.074mmol)、tert-ブチルスルホンアミド(13mg、0.095mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(2mg、2.183 μ mol)、炭酸セシウム(34mg、0.104mmol)およびDavePhos(3mg、7.61 μ mol)の混合物を、100℃で18時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から9

50

0 % E t O A c で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (2 9 m g 、 8 5 %) を得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 11.97 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.84 (br. s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.9Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.1812, 実測値 468.1808.

MPS1 IC50 (μM): 0.039

【 0 2 5 6 】

下記の実施例は、上記の方法 5 (実施例 5 4) に従い、8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン-2-アミン (実施例 9 4) および記述されている通りの適正なアミンを使用して調製した。粗反応残留物は、上記の通りにまたは下記の方法の 1 つに従って精製した

10

方法 A : D C M 中 0 ~ 5 % または 0 ~ 1 0 % M e O H で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 B : E t O A c 中 0 ~ 5 % M e O H で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 C : シクロヘキサン中 0 ~ 7 0 % E t O A c で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて水中 1 0 ~ 9 0 % M e O H (0 . 1 % ギ酸) で溶離する逆相分取 H P L C 。

20

方法 D : シクロヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて D C M または E t O A c 中の 0 ~ 5 % または 0 ~ 2 0 % M e O H で溶離する第二のクロマトグラフィー。

方法 E : D C M 中 0 ~ 2 0 % M e O H で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 F : S C X - 2 カラムに通す溶離、続いて E t O A c 中 0 ~ 5 % M e O H で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 G : S C X - 2 カラムに通す溶離、続いて D C M 中 1 ~ 1 0 % M e O H / N H ₃ 水溶液 (1 0 / 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 I : 1 M 、続いて 7 M メタノール性アンモニアを使用する、S C X - 2 カラムに通す溶離、続いて M e O H による粉碎。

30

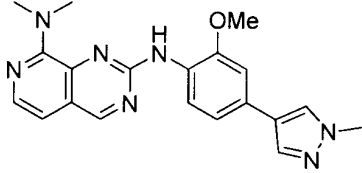
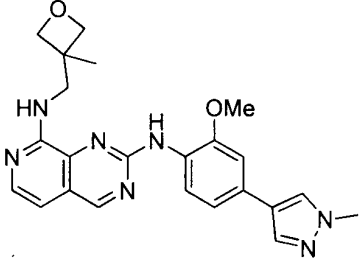
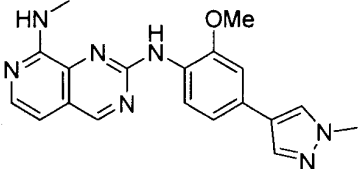
方法 J : S C X - 2 カラムに通す溶離、続いて D C M 中 0 ~ 1 0 % E t O H で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 K : エーテルによる粉碎。

方法 L : クロロホルム中 5 0 % M e O H 、続いて 7 N N H ₃ / M e O H 中 5 0 % クロロホルムを使用する、S C X カラムに通す溶離。

【 0 2 5 7 】

【表 5 A】

実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 (μ M)
108	N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸,N⁸-ジメチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.05 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.27 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₀H₂₂N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 376.1880, 実測値376.1876. THFの中で2Mジメチルアミンを100℃で5時間用いて。	0.016
109	N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-((3-メチルオキシetan-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.90 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.90 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.17 (br. s, 2H), 3.97-3.80 (m, 8H), 3.43 (d, J=5.3Hz, 2H), 1.25 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₆N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 432.2142, 実測値432.2137. (3-メチルオキシetan-3-イル)メタンアミンを130℃で8時間、および精製方法Bを用いて。	0.002
110	N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.86 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.03 (d, J=4.8Hz, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₁₉H₂₀N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 362.1724, 実測値362.1746. THFの中で2Mメチルアミンを100℃で10時間用いて。	0.017

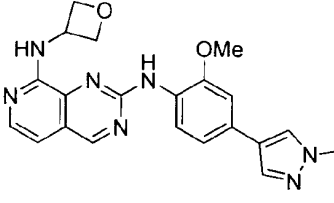
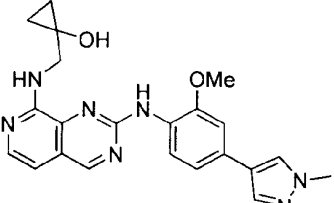
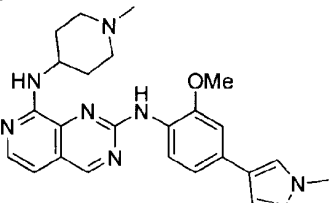
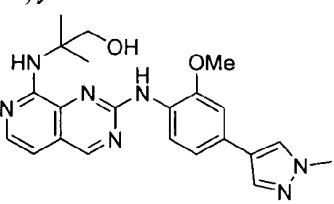
10

20

30

40

【表 5 B】

111	N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO): δ 8.78 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.99 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.82 (br. s, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 4.11 (t, J=11.0Hz, 1H), 3.99-3.91 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z C₂₁H₂₂N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 404.1829, 実測値404.1827. オキセタン-3-アミンを130℃で3時間、および精製方法Dを用いて。	>1
112	1-((2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イルアミノ)メチル)シクロプロパノール 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23-8.09 (m, 2H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.96 (t, J=5.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (d, J=5.4Hz, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 418.1986, 実測値418.1995. 1-(アミノメチル)シクロプロパノールを130℃で6時間用いて。	0.005
113	N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.60 (br. d, J=7.5Hz, 1H), 4.03 (br. s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.82 (br. s, 2H), 2.30 (br. s, 5H), 2.08-1.95 (br. m, 2H), 1.76-1.57 (br. m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₉N₈Oの計算値 [M+H]⁺ 445.2459, 実測値445.2458. 1-メチルピペリジン-4-アミンを130℃で10時間、および精製方法Eを用いて。	0.009
114	2-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オール 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.38 (t, J=5.1Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (d, J=5.1Hz, 2H), 1.46 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₆N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 420.2142, 実測値420.2146. 未希釈の2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールを130℃で36時間用いて。	0.017

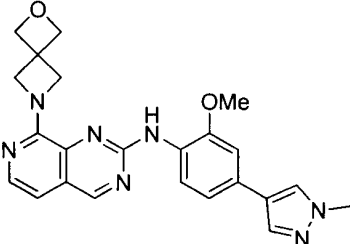
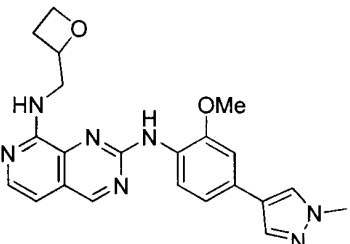
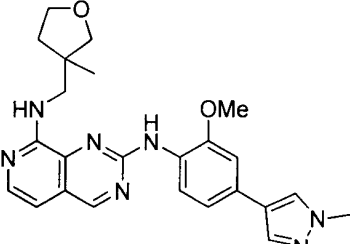
10

20

30

40

【表 5 C】

115	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.92 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 2H), 6.97 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.46 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 430.1986, 実測値430.1990. 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンオキサレートおよびトリエチルアミンを130℃で6時間、および精製方法Bを用いて。	0.003
116	N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(オキセタン-2-イルメチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.20 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.16 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.01 (t, J=5.9Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.01 (ddd, J=12.2, 7.1, 5.2Hz, 1H), 4.56 (ddd, J=8.5, 7.3, 5.8Hz, 1H), 4.46 (dt, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.71 (dt, J=13.9, 5.0Hz, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 418.1986, 実測値418.1990. オキセタン-2-イルメタンアミンを130℃で11時間、および精製方法Bを用いて。	0.008
117	N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.78 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.88 (dd, J=5.6, 0.9Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.78 (td, J=8.3, 6.8Hz, 1H), 3.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 1.92 (ddd, J=12.5, 8.3, 6.8Hz, 1H), 1.65 (ddd, J=12.2, 8.1, 5.6Hz, 1H), 1.16 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 446.2299, 実測値446.2321. (3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メタンアミンを135℃で16時間用いて。	0.003

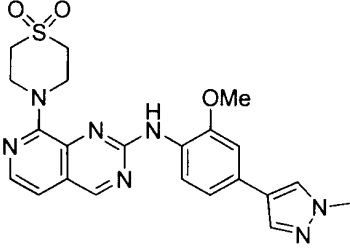
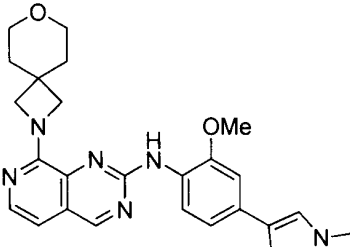
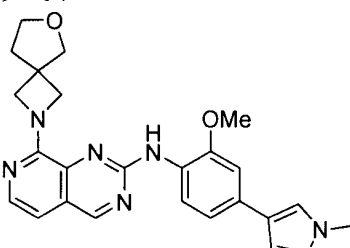
10

20

30

40

【表 5 D】

118	4-(2-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)チオモルホリン 1,1-ジオキシド 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.98 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.17 (s, 4H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₄N₇O₃Sの計算値 [M+H]⁺ 466.1656, 実測値466.1647. チオモルホリン1,1-ジオキシドを135℃で18時間用いて。	0.011
119	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.89 (d, J=2.0Hz, 6H), 3.50 (s, 4H), 1.72 (t, J=5.1Hz, 4H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₅H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 458.2299, 実測値458.2289. N-メチル-2-ピロリジノンを135℃で3時間、および精製方法Dを用いて。	0.003
120	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.83 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.96 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.14 (t, J=6.9Hz, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₆N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 444.2142, 実測値444.2127. 6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタンオキサレートおよびトリエチルアミンを135℃で2時間、ならびに精製方法Dを用いて。	0.003

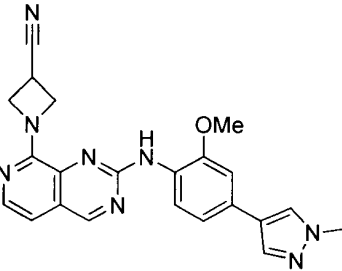
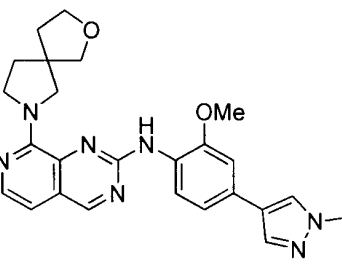
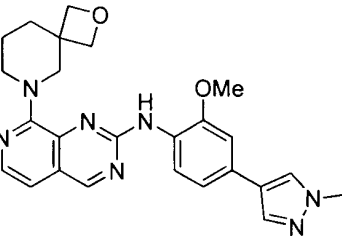
10

20

30

40

【表 5 E】

121	1-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.54 (t, J=8.8Hz, 2H), 4.42-4.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 4H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₁N₈Oの計算値 [M+H]⁺ 413.1833, 実測値413.1817. アゼチジン-3-カルボニトリル塩酸塩およびトリエチルアミンを135℃で8時間用いて。	0.008
122	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86-3.66 (m, 6H), 3.58-3.46 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₅H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 458.2299, 実測値458.2292. 2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナンを135℃で2時間用いて。	0.003
123	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.17 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.09-3.99 (m, 5H), 3.99-3.91 (m, 5H), 3.87-3.77 (m, 2H), 2.84 (t, J=7.4Hz, 1H), 2.59 (t, J=7.4Hz, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₅H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 458.2299, 実測値458.2299. 2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナンを135℃で24時間用いて。	0.011

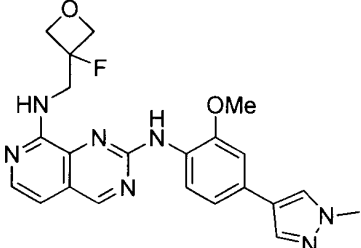
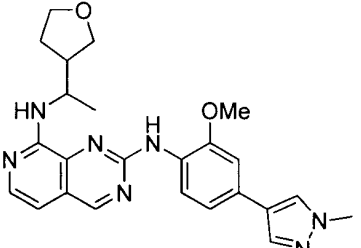
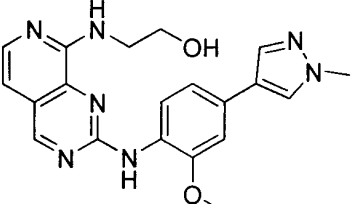
10

20

30

40

【表 5 F】

124	N⁸-((3-フルオロオキシタン-3-イル)メチル)-N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.22 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.44-3.20 (m, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₃FN₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 436.1892, 実測値436.1887. 2,2,2-トリフルオロエタノールの中で(3-フルオロオキシタン-3-イル)メタンアミンおよびTFAを130℃で7時間、ならびに精製方法Eを用いて。	>1
125	ラセミN²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (dd, J=33.1, 8.3Hz, 1Ha), 8.16 (d, J=6.4Hz, 1Hb), 7.89 (dd, J=7.2, 0.8Hz, 1H), 7.78 (dd, J=5.6, 4.7Hz, 1H), 7.28 (dd, J=3.6, 1.8Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.87 (dd, J=5.7, 1.4Hz, 1H), 6.68 (dd, J=23.9, 8.6Hz, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.94 (s, 3Ha), 3.93 (s, 3Hb), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.69 (ddd, J=19.6, 12.2, 7.6Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.5Hz, 3Ha), 1.22 (d, J=6.5Hz, 3Hb). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 446.2299, 実測値446.2288. ラセミ1-(テトラヒドロフラン-3-イル)エタンアミンを135℃で24時間用いて。	0.003
126	2-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イルアミノ)エタノール 	¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.78 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.76 (d, J=5.8Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (dd, J=5.8, 4.9Hz, 2H), 3.67 (dd, J=5.8, 4.9Hz, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₀H₂₂N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 392.1819, 実測値: 392.1819. エタノールアミンを130℃で5時間、および精製方法Fを用いて。	0.011

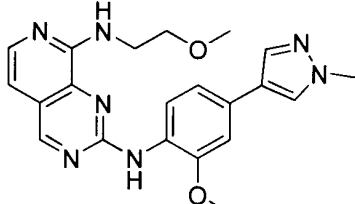
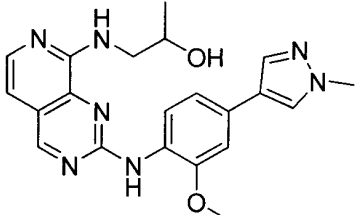
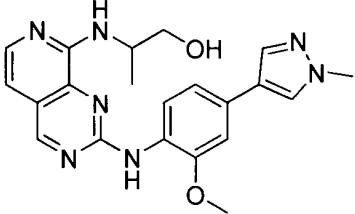
10

20

30

40

【表 5 G】

127	N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-(2-メトキシエチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 8.98 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.81 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.49 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₁H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 406.1986, 実測値: 406.1979. 2-メトキシエチルアミンを130℃で5時間、および精製方法Fを用いて。	0.008
128	ラセミ 1-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イルアミノ)プロパン-2-オール 	¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 8.98 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (dd, J=13.5, 3.6Hz, 1H), 3.37 (dd, J=13.5, 7.6Hz, 1H), 1.31 (d, J=6.2Hz, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₁H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 406.1986, 実測値406.1978. ラセミ1-アミノプロパン-2-オールを130℃で5時間、および精製方法Fを用いて。	0.008
129	ラセミ 2-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イルアミノ)プロパン-1-オール 	¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.75 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.22 (qt, J=6.6, 4.5Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (dd, J=10.9, 4.5Hz, 1H), 3.72 (dd, J=10.9, 4.5Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.6Hz, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₁H₂₄N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 406.1986, 実測値406.1976. DL-アラニノールおよびトリエチルアミンを130℃で1.5時間用いて。	0.007

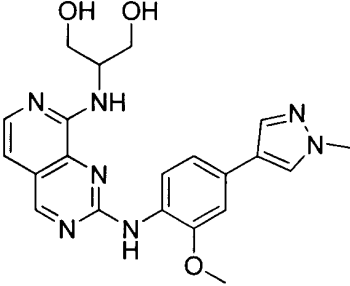
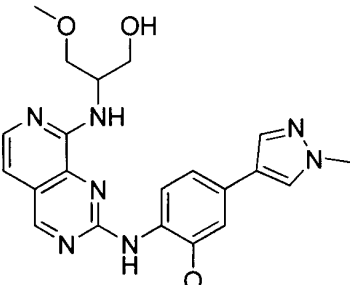
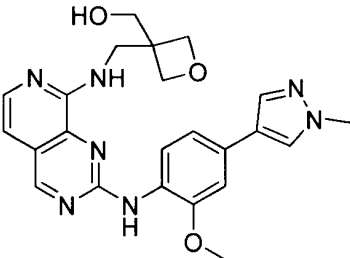
10

20

30

40

【表 5 H】

130	2-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イルアミノ)プロパン-1,3-ジオール 	¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 9.07 (s, 1H), 8.49 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.96 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.89 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.20 (五重線, J=5.2Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (dd, J=11.0, 5.2Hz, 2H), 3.83 (dd, J=11.0, 5.2Hz, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₁H₂₄N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 422.1935, 実測値422.1929 DMAの中で2-アミノプロパン-1,3-ジオールおよびトリエチルアミンを130℃で4時間、ならびに精製方法Gを用いて。	0.004
131	3-メトキシ-2-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イルアミノ)プロパン-1-オール 	¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.94 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.74 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 6.86 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.31 (tt, J=5.6, 4.4Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (dd, J=10.9, 4.4Hz, 1H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.66 (dd, J=9.4, 5.6Hz, 1H), 3.48 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₆N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 436.2092, 実測値436.2085. 2-アミノ-3-メトキシプロパン-1-オールおよびトリエチルアミンを130℃で5時間、続いて精製方法Fを用いて。	0.004
132	(3-((2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)メタノール 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.24 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.08 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.34 (s, 4H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₆N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 448.2092, 実測値448.2086. (3-(アミノメチル)オキセタン-3-イル)メタノールを130℃で3時間、および精製方法Iを用いて。	>1

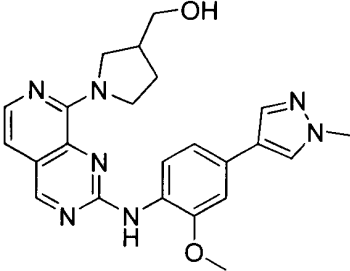
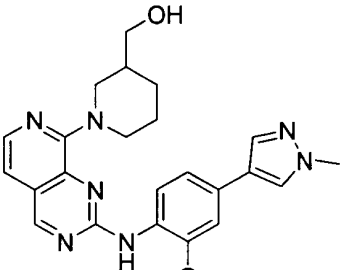
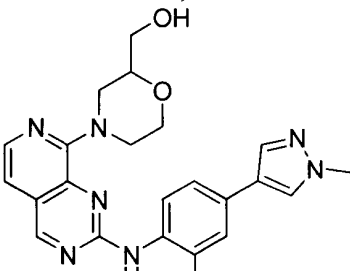
10

20

30

40

【表 5 I】

133	(1-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.94 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.94 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 7.00 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.75 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.21 (dd, J=11.7, 7.4Hz, 1H), 4.14 (ddd, J=11.9, 7.9, 4.2Hz, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (dd, J=11.7, 7.4Hz, 1H), 3.76 (d, J=6.7 Hz, 2H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.16 (dtd, J=11.8, 7.0, 4.2Hz, 1H), 1.97 (br s, 1 H), 1.82 (dq, J=11.8, 7.9Hz, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₆N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 432.2142, 実測値432.2150. ピロリジン-3-イルメタノールおよびトリエチルアミンを130℃で4.5時間、ならびに精製方法Jを用いて。	0.003
134	(1-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)ピペリジン-3-イル)メタノール 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.79 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.65 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.97 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56-3.71 (m, 3H), 3.61 (br s, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.00 (ddt, J=12.4, 8.2, 4.4Hz, 1H), 1.65-1.88 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 446.2299, 実測値446.2303. ピペリジン-3-イルメタノールおよびトリエチルアミンを130℃で4.5時間、ならびに精製方法Jを用いて。	0.004
135	(4-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)モルホリン-2-イル)メタノール 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.07 (s, 1H), 8.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.56-4.65 (m, 2H), 4.17 (ddd, J=11.4, 3.4, 1.7Hz, 1H), 4.06-4.13 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.67-3.81 (m, 2 H), 3.22 (ddd, J=12.8, 11.4, 3.4Hz, 1H), 2.96 (dd, J=12.5, 10.4Hz, 1H), 2.20 (d, J=6.5Hz, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₆N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 448.2092, 実測値 448.2098. モルホリン-2-イルメタノールおよびトリエチルアミンを130℃で4.5時間、ならびに精製方法Jを用いて。	0.004

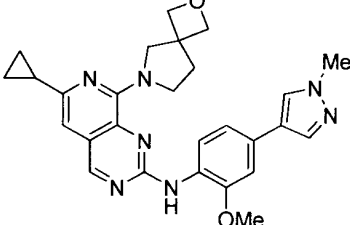
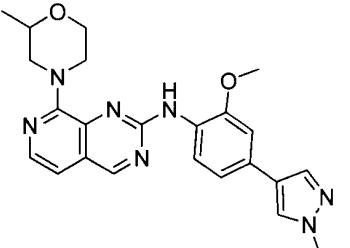
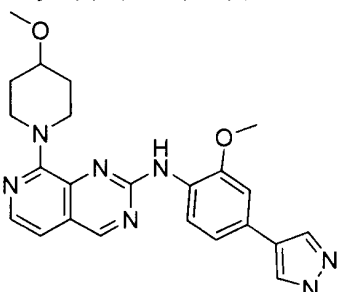
10

20

30

40

【表 5 J】

136	6-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.90 (s, 1H), 8.29 (br d, J=7.25Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (dd, J=1.89, 8.20Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (br, 2H), 2.26 (t, J=6.62Hz, 2H), 1.98 (br s, 1H), 1.07 (br s, 2H), 0.89 (br s, 2H). HRMS (ESI) C₂₇H₃₀N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 484.2456, 実測値484.2453. 8-クロロ-6-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製125)および2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタンを130℃で3時間、ならびに精製方法Kを用いて。	0.093
137	ラセミ N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-メチルモルホリノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.06 (s, 1H), 8.6 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.07 (d J=5.5Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.13 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.59 (d, J=12Hz, 2H), 4.16-4.1 (m, 3H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.81-2.79 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.3Hz, 3H). HRMS (ESI) C₂₃H₂₅N₇NaO₂の計算値 [M+H]⁺ 454.1962, 実測値454.1956. トリエチルアミン入りのラセミ2-メチルモルホリン塩酸塩を135℃で18時間、および精製方法Bを用いて。	0.007
138	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.04 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.01 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.52-3.5 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.39-3.41 (m, 2H), 2.2-2.18 (m, 2H), 1.92-1.9 (m, 2H). HRMS (ESI) C₂₄H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 446.2299, 実測値446.229. トリエチルアミン入りの4-メトキシピペリジン塩酸塩を135℃で18時間、および精製方法Lを用いて。	0.008

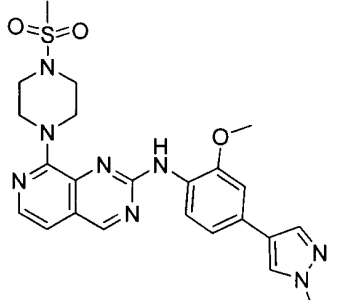
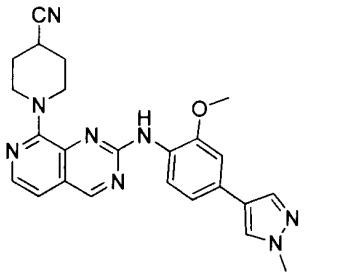
10

20

30

40

【表 5 K】

139	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.08 (s, 1H), 8.48 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.09 (dd, J=5.4, 1.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.08 (br, s, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.51 (t, J=5Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.39-2.37 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.61 (br s, 2H). HRMS (ESI) C₂₃H₂₇N₈O₃Sの計算値 [M+H]⁺ 495.1921, 実測値495.1914. 1-(メチルスルホニル)ピペラジンを135℃で18時間、および精製方法Lを用いて。	0.006
140	1-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)ピペラジン-4-カルボニトリル 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1H), 8.59 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.14 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.06 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (br, s, 2H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 4H). HRMS (ESI) C₂₄H₂₅N₈Oの計算値 [M+H]⁺ 441.2146, 実測値441.2138. 4-シアノピペリジンを135℃で18時間、および精製方法Lを用いて。	0.004

【0258】

実施例141および142

(S)-N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミンおよび(R)-N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

表題化合物を、分取HPLC(キラルパックIA 90/10 MeCN/IPA(0.1%ジエチルアミン))によって、ラセミン2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン(実施例117)から分離した。

【0259】

実施例141: (S)-N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

LCMS (ESI) Rt = 2.35分 MS m/z 446 [M+H]⁺, 99% ee

MPS1 IC50 (μM): 0.003

【0260】

実施例142: (R)-N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N⁸-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル

) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 8-ジアミン

LCMS (ESI) Rt = 2.36分 MS m/z 446 [M+H]⁺, 97% ee

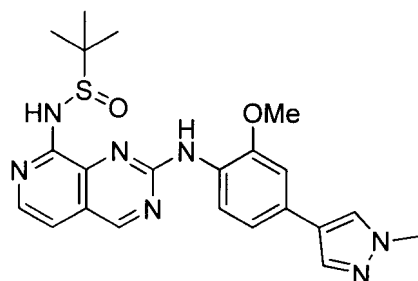
MPS1 IC50 (μM): 0.003

【0261】

実施例 143:

(±)-N-(2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

【化73】



10

1, 4-ジオキサン (0.7 mL) (脱気) 中の 8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン (実施例 94、27 mg、0.074 mmol)、(±)-2-メチル-2-プロパンスルフィニアミド (12 mg、0.099 mmol)、酢酸パラジウム (II) (1 mg、4.44 μmol)、炭酸セシウム (48 mg、0.147 mmol) およびキシントホス (5 mg、8.64 μmol) の混合物を、100℃で18時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、シロカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (14 mg、42%) を得た。

20

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.35 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.36 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

30

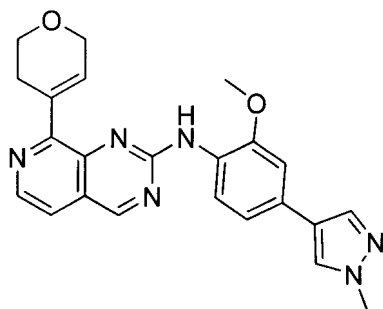
HRMS (ESI) MS m/z C₂₂H₂₆N₇O₂S の計算値 [M+H]⁺ 452.1863, 実測値 452.1856.

MPS1 IC50 (μM): 0.005

【0262】

実施例 144: 8-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン

【化74】



40

表題化合物は、実施例 91 について記述されている方法に従い、8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン (実施例 94) および 2-(3, 6-ジヒドロ-2H-

50

ピラン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.14(s, 1H), 8.8 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, $J=5.3$, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.53 (q, $J=2.7\text{Hz}$, 2H), 4.07 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.9-2.88 (m, 2H).

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.1877, 実測値 415.1875

MPS1 IC50 (μM): 0.005

【0263】

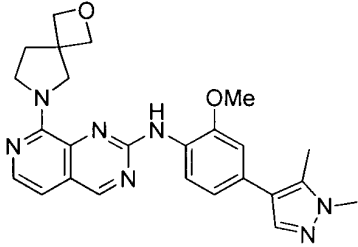
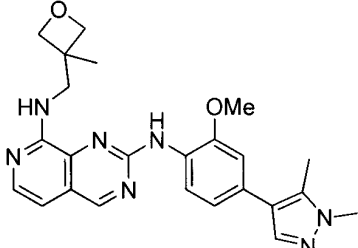
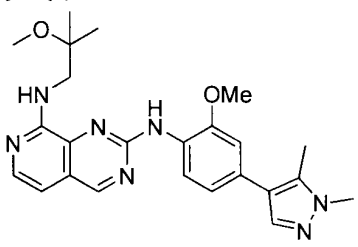
下記の実施例は、上記の方法5（実施例54）に従い、8-クロロ-N-(4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン（調製117）および記述されている通りの適正なアミンを使用して調製した。粗反応残留物は、記述されている通りにまたは下記の方法の1つに従って精製した：

方法A：DCMまたはEtOAc中の0～5%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法B：シクロヘキサン中0～90%EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

【0264】

【表 6 A】

実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 (μ M)
145	N-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.15 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.07 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=8.1$, 1.8Hz, 1H), 6.90 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.49 (s, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.14 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H). HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.2299, 実測値458.229 2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタンを130℃で7時間、および精製方法Aを用いて。	0.002
146	N^2 -(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)- N^8 -((3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.03 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J=8.2$, 1.9Hz, 1H), 6.90 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.89 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br s, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.15 (br. s, 2H), 3.88 (br. s, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.2299, 実測値446.2284. (3-メチルオキシタン-3-イル)メタンアミンを130℃で8時間、および精製方法Aを用いて。	0.004
147	N^2 -(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)- N^8 -(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.19 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=8.2$, 1.9Hz, 1H), 6.88 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.67 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.19 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.2455, 実測値448.2447. 2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミンを130℃で、および精製方法Bを用いて。	0.002

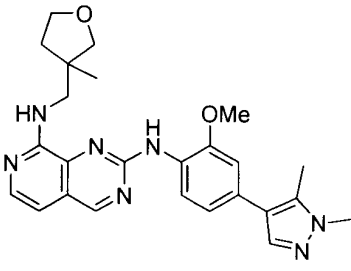
10

20

30

40

【表 6 B】

148	N²-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N⁸-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.78 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.07 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (td, J=8.3, 5.6Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (td, J=8.3, 6.9Hz, 1H), 3.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.57 (qd, J=13.1, 6.0Hz, 2H), 3.36 (d, J=8.5Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (ddd, J=12.2, 8.3, 6.8Hz, 1H), 1.65 (ddd, J=12.2, 8.1, 5.5Hz, 1H), 1.15 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₅H₃₀N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 460.2455, 実測値460.2445. (3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メタンアミンを135℃で24時間、および精製方法Bを用いて。	0.003
-----	---	---	-------

10

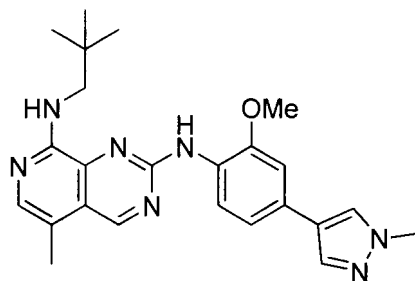
【0265】

実施例149:

20

N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-メチル-N⁸-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化75】



30

THF (1 mL) 中の N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド (調製56、35 mg、0.151 mmol) の溶液を、0℃にて水酸化ナトリウム (60% w/w、8 mg、0.200 mmol) で処理した。室温で20分間攪拌した後、混合物を0℃に冷却し、THF (2 mL) 中の8-クロロ-5-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン (調製184、42 mg、0.163 mmol) を添加した。反応物を室温に達するようにし、18時間攪拌した。2M NaOH (1 mL) 水溶液およびMeOH (1 mL) の溶液を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、真空濃縮した。残留物をDCMと水とに分配した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から75% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体を生じさせ、これをN-メチル-2-ピロリジノン (0.7 mL) 中の2,2-ジメチルプロパン-1-アミン (110 μl、0.934 mmol) と合わせ、130℃で13時間攪拌した。追加バッチの2,2-ジメチルプロパン-1-アミン (55 μl、0.47 mmol) を添加し、混合物を130℃に18時間加熱した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、分取HPLC (H₂O中40%から100% MeOH (0.1%ギ酸)) によって精製して、表題化合物 (20 mg、50%) を得た。

40

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19-8.10 (m, 2H), 7.88

50

(d, J=0.9Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.52 (t, J=6.2Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.38 (d, J=1.2Hz, 3H), 0.98 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS m/z $C_{24}H_{30}N_7O$ の計算値 $[M+H]^+$ 432.2506, 実測値 432.2497.

MPS1 IC50 (μM): 0.034

【0266】

下記の実施例は、上記の方法5（実施例54）に従い、記述されている通りの適正なクロロピリド〔3, 4-d〕ピリミジンおよび適正なアミンを使用して調製した。粗反応残留物は、記述されている通りにまたは下記の方法の1つに従って精製した：

方法A：DCMまたはEtOAc中の0～10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。 10

方法B：シクロヘキサン中0～90%EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法C：シクロヘキサン中0～40%EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

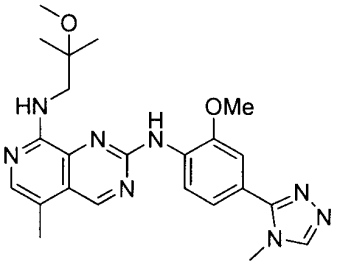
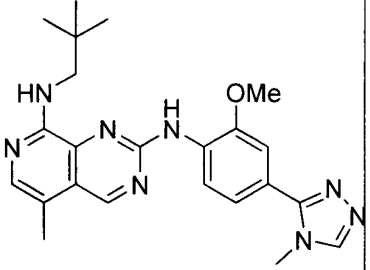
方法D：EtOAc中0～10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてMeOH中1M NH_3 を使用する、SCX-2カートリッジに通す溶離。

方法E：MeOH中1M NH_3 を使用する、SCX-2カラムに通す溶離。

方法F：DCM中0～10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてMeOH中1M NH_3 を使用する、SCX-2カートリッジに通す溶離、続いてEtOAc中0～20%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。 20

【0267】

【表 7 A】

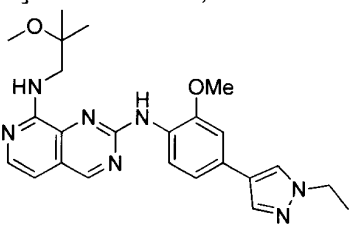
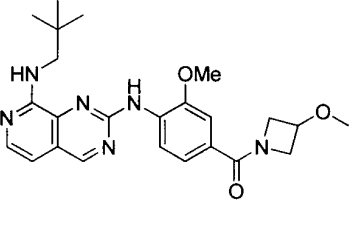
実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 (μ M)
150	N⁸-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N²-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.34 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.62 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.44 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 6.60 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.19 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₉N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 449.2408, 実測値449.2408. 8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製118)および2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミンを135℃で18時間、ならびに精製方法Aを用いて。	0.003
151	N²-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチル-N⁸-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.33 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 6.61 (br. s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (d, J=6.2Hz, 2H), 2.40 (d, J=1.1Hz, 3H), 0.98 (s, 9H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₉N₈Oの計算値 [M+H]⁺ 433.2459, 実測値433.2446. 8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製118)および2,2-ジメチルプロパン-1-アミンを135℃で18時間、ならびに精製方法Aを用いて。	0.002

10

20

30

【表 7 B】

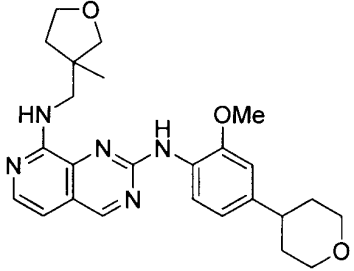
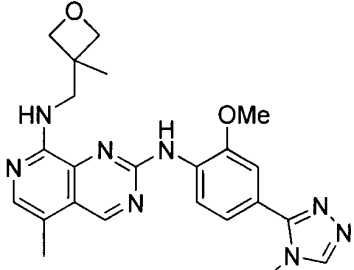
152	N²-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N⁸-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.67 (t, J=5.5Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.20 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₃₀N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 448.2455, 実測値448.2461. 8-クロロ-N-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製119)および2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミンを130℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.007
153	(3-メトキシ-4-(8-(ネオペンチルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.24 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.89 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.74 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.51 (br. s, 1H), 4.33-4.21 (br. m, 2H), 4.18 (br. s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (br. s, 1H), 3.40 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 0.99 (s, 9H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₃₁N₆O₃の計算値 [M+H]⁺ 451.2452, 実測値451.2458. (4-(8-クロロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製120)および2,2-ジメチルプロパン-1-アミンを130℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.004

10

20

30

【表 7 C】

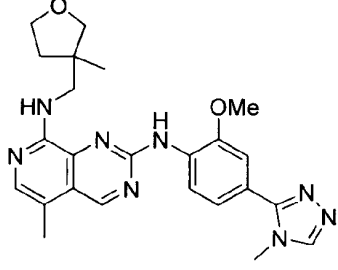
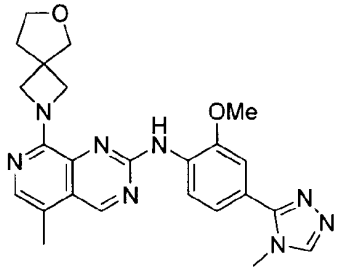
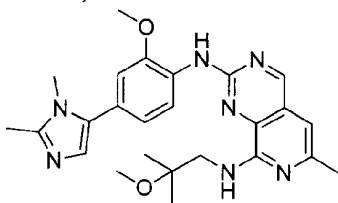
154 N²-(2-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-N⁸-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.99 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.8Hz, 2H), 6.83 (t, J=6.1Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (td, J=8.5, 5.8Hz, 1H), 3.77 (td, J=8.3, 6.8Hz, 1H), 3.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 1.90 (ddd, J=12.3, 8.3, 6.8Hz, 1H), 1.77-1.69 (m, 4H), 1.65 (ddd, J=12.2, 8.1, 5.7Hz, 1H), 1.15 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₅H₃₁N₅NaO₃の計算値 [M+Na]⁺ 472.2319, 実測値472.2315. 8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製123)および(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メタンアミンを130℃で18時間、ならびに精製方法Cを用いて。	0.007
155 N²-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチル-N⁸-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.32 (s, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (br. d, J=8.1Hz, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.40 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 4.90 (br. t, J=5.3Hz, 1H), 4.16 (br. d, J=8.7Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (br. s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (d, J=5.0Hz, 2H), 2.40 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.24 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₃H₂₇N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 447.2251, 実測値447.2250. 8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製118)および(3-メチルオキセタン-3-イル)メタンアミンを130℃で36時間、ならびに精製方法Aを用いて。	0.004

10

20

30

【表 7 D】

156 N²-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチル-N⁸-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.34 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (td, J=8.4, 5.5Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (td, J=8.4, 7.0Hz, 1H), 3.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.59 (dd, J=13.1, 6.5Hz, 1H), 3.52 (d, J=13.1, 5.6Hz, 1H), 3.36 (d, J=8.5Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.93 (ddd, J=12.3, 8.3, 6.9Hz, 1H), 1.65 (ddd, J=12.3, 8.1, 5.5Hz, 1H), 1.15 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₉N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 461.2408, 実測値461.2411. 8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製118)および(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メタンアミンを130℃で36時間、ならびに精製方法Aを用いて。	0.005
157 N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチル-8-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.34 (s, 1H), 8.70 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.42 (d, J=1.1Hz, 3H), 2.14 (t, J=6.9Hz, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₂₄H₂₇N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 459.2251, 実測値459.2247. 8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製118)および6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタンオキサレートおよびトリエチルアミンを130℃で36時間、ならびに精製方法Aを用いて。	0.006
158 N2-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1H), 8.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.5 および 2.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₅H₃₂N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 462.2612, 実測値462.2605. 8-クロロ-N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製121)および2-メトキシ-2-メチルプロピルアミンを135℃で24時間、ならびに精製方法Dを用いて。	0.003

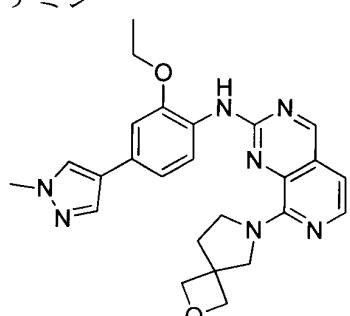
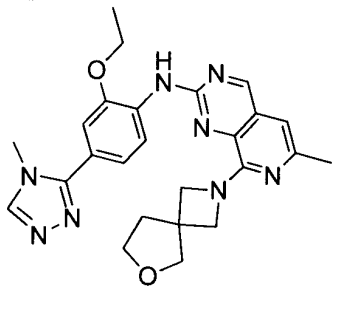
10

20

30

40

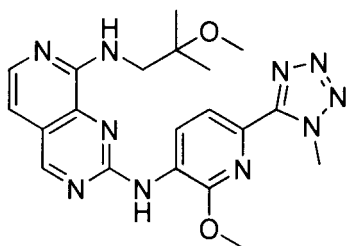
【表 7 E】

159	N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.06 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.84 (見かけ s, 1H), 7.80 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.89 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.66 (q, J=7.0Hz, 4H), 4.29 (br s, 2H), 4.23 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.25 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.46 (t, J=7.0Hz, 3H). HRMS (ESI) C₂₅H₂₈N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 458.2299, 実測値458.2294. 8-クロロ-N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製122)およびトリエチルアミン入りの2-オキサ-6-アザスピロ[3,4]オクタンならびに精製方法Eを用いて。	0.005
160	N-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6-メチル-8-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500 Mhz, アセトン-d₆): δ 9.11 (s, 1H), 8.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.46 (br s, 4H), 4.33 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.54 (t, J=7.0Hz, 3H). HRMS (ESI) C₂₅H₂₉N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 473.2408, 実測値473.2409. 8-クロロ-N-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(調製124)およびトリエチルアミン入りの6-オキサ-2-アザスピロ[3,4]オクタンならびに精製方法Fを用いて。	0.003

【0268】

実施例 161: N⁸-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N²-(2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化 7 6】



方法 7

水素化ナトリウム (3.4 mg、0.086 mmol) を、0℃のDMF (815 μL) 中の N-(2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ホルムアミド (調製126、20 mg、0.086 mmol) の懸濁液に添加した。室温で20分間攪拌した後、溶液を0℃に冷却し、N-(2-メトキシ-2-

10

20

30

40

50

メチルプロピル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン (調製 173、29.2 mg、0.094 mmol) を添加した。次いで、反応物を室温で 18 時間攪拌した。2 M NaOH 水溶液 (0.25 mL) および MeOH (0.25 mL) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空濃縮し、残留物を DCM と水とに分配した。水層を DCM で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮した。残留物を DCM/EtOAc (80/20 から 67/33) で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて DCM および MeOH 中 1 M アンモニアの混合物を使用する、SCX-2 カラムに通す溶離を使用して精製して、表題生成物を黄色固体 (22 mg、59%) として生じさせた。

10

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1H), 9.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 7.95 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 4.55 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.66 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).

HRMS (ESI) C₂₀H₂₅N₁₀O₂ の計算値 [M+H]⁺, 437.2156, 実測値: 437.2154.

MPS1 IC50 (μM): 0.031

【0269】

下記の実施例は、上記の方法 7 (実施例 161) に従い、DMF または THF 中の、記述されている通りの適正なピリド [3, 4-d] ピリミジンおよびホルムアミドを使用して調製した。粗反応残留物は、記述されている通りにまたは下記の方法の 1 つに従って精製した：

20

方法 A：DCM 中 1~10% EtOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて水/MeOH (90/10 から 0/100、0.1% ギ酸を含有) で溶離する分取 HPLC。

方法 B：水/MeOH (60/40 から 0/100、0.1% ギ酸を含有) で溶離する分取 HPLC、続いて 1:1 DCM:EtOAc、続いて DCM 中 3~5% EtOH で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 C：水/MeOH (60/40 から 0/100、0.1% ギ酸を含有) で溶離する分取 HPLC。

方法 D：シクロヘキサン中 50~100% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて MeOH 中 1 M NH₃ を使用する、SCX カラムに通す溶離、続いて DCM 中 0~10% MeOH またはシクロヘキサン中 0~40% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

30

方法 E：EtOAc 中 0~15% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて MeOH 中 0.7 M NH₃ を使用する、SCX カラムに通す溶離。

方法 F：シクロヘキサン中 0~80% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて MeOH 中 0.7 M NH₃ を使用する、SCX カラムに通す溶離。

方法 G：水中 0~50% MeCN で溶離する逆相クロマトグラフィー、続いてシクロヘキサン中 0~20% EtOAc または DCM 中 0~10% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

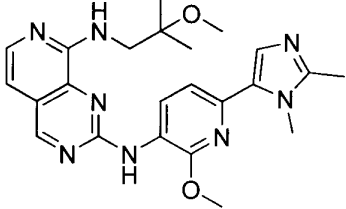
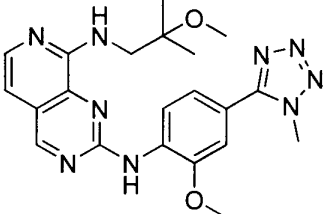
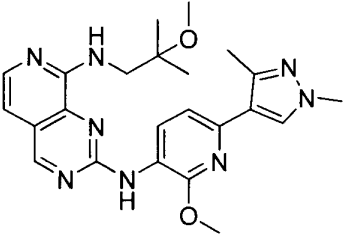
方法 H：シクロヘキサン中 20~60% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて水中 0~75% MeCN で溶離する逆相クロマトグラフィー。

40

方法 I：シクロヘキサン中 20~100% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー

【0270】

【表 8 A】

実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 (μ M)
162	N²-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-N⁸-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 8.84 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.81 (t, J=5.3Hz, 1H), 6.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). HRMS (ESI) C₂₃H₂₉N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 449.2408, 実測値449.2399. N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド(調製130)およびN-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)ならびに精製方法Aを用いて	0.003
163	N⁸-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N²-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1H), 8.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 6.84 (t, J=5.1Hz, 1H), 6.80 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (d, J=5.1Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.34 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₁H₂₆N₉O₂の計算値 [M+H]⁺ 436.2204, 実測値436.2195. N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ホルムアミド(調製131)およびN-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)を用いて。	0.002
164	N²-(6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-N⁸-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.81 (t, J=5.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.33 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₃H₂₉N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 449.2408, 実測値449.2408. N-(6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド(調製132)およびN-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)ならびに精製方法Bを用いて。	0.003

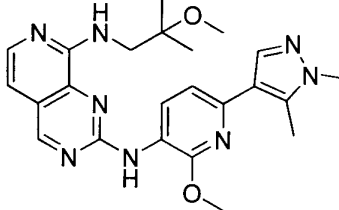
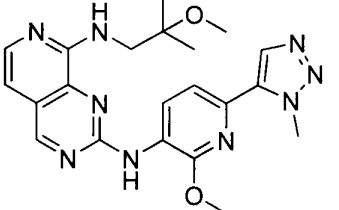
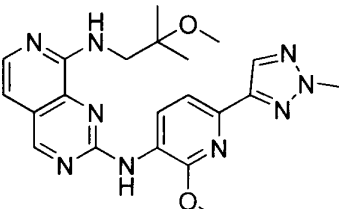
10

20

30

40

【表 8 B】

165	N²-(6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-N⁸-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.79 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.81 (t, J=5.2Hz, 1H), 6.75 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.34 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₃H₂₉N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 449.2408, 実測値449.2404. N-(6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド(調製133)およびN-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)ならびに精製方法Cを用いて。	0.003
166	N⁸-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N²-(2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.47 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.68 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.35 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₁H₂₆N₉O₂の計算値 [M+H]⁺ 436.2204, 実測値436.2210. N-(2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ホルムアミド(調製134)およびN-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)ならびに精製方法Cを用いて。	0.003
167	N⁸-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N²-(2-メトキシ-6-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.01 (s, 1H), 8.88 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.82 (t, J=5.2Hz, 1H), 6.78 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.67 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). HRMS (ESI) C₂₁H₂₆N₉O₂の計算値 [M+H]⁺ 436.2204, 実測値436.2209. N-(2-メトキシ-6-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ホルムアミド(調製135)およびN-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)ならびに精製方法Cを用いて。	0.023

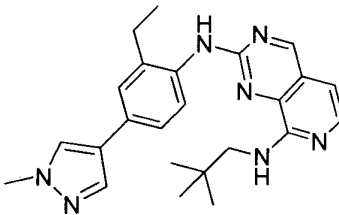
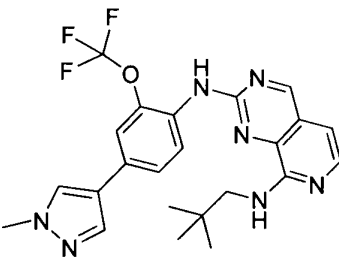
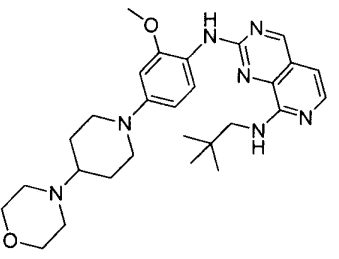
10

20

30

40

【表 8 C】

168	N2-(2-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.52 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.85 (br d, J=7.0Hz, 1H), 3.96 (3H, s), 3.29 (2H, s), 2.75 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.5Hz, 3H), 0.97 (9H, s). HRMS (ESI) C₂₄H₃₀N₇の計算値 [M+H]⁺ 416.2557, 実測値416.2540. N-(2-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド(調製136)および-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)ならびに精製方法Dを用いて。	0.027
169	N2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.20 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J=0.5Hz, 1H), 7.72 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.56 (見かけ s, 1H), 6.86 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₃H₂₅F₃N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 472.2067, 実測値472.2054. N-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ホルムアミド(調製137)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)ならびに精製方法Dを用いて。	0.048
170	N2-(2-メトキシ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 6H), 3.38 (s, 2H), 2.94-2.84 (m, 4H), 2.77 (dt, J=12.0, 1.5Hz, 3H), 2.14 (br d, J=12.0Hz, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.07 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₈H₄₀N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 506.3238, 実測値506.3232. N-(2-メトキシ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド(調製138)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)ならびに精製方法Eを用いて。	0.004

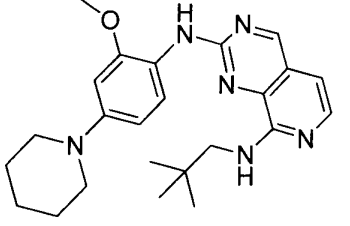
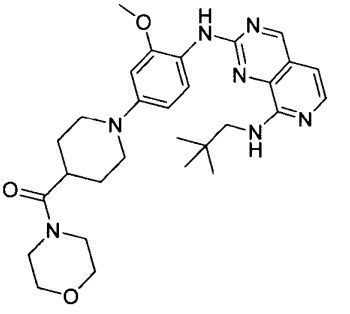
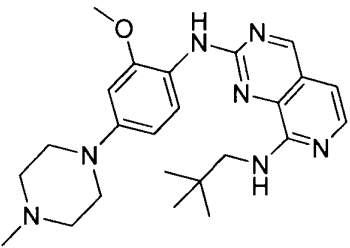
10

20

30

40

【表 8 D】

171	N2-(2-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.61 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.15 (見かけ t, J=5.0Hz, 4H), 1.77 (ほぼ五重線, J=5.0Hz, 4H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.07 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₄H₃₃N₆Oの計算値 [M+H]⁺ 421.271, 実測値421.2722. N-(2-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド(調製139)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)ならびに精製方法Fを用いて。	0.065
172	(1-(3-メトキシ-4-((8-(ネオペンチルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-4-イル)(モルホリノ)メタノン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.01 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 8H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.07 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₉H₄₀N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 534.3187, 実測値534.3182. N-(2-メトキシ-4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド(調製140)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)ならびに精製方法Eを用いて。	0.012
173	N2-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): 9.01 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.81 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (br s, 2H), 3.22 (見かけ t, J=5.5Hz, 4H), 2.67 (見かけ t, J=5.5Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₄H₃₄N₇Oの計算値 [M+H]⁺ 436.2819, 実測値436.2815. N-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド(調製141)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)ならびに精製方法Gを用いて。	0.004

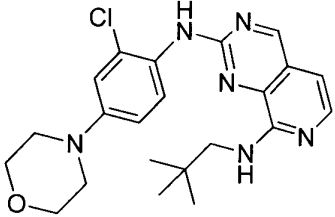
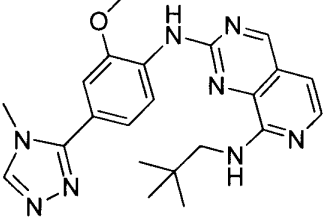
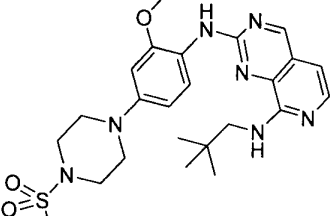
10

20

30

40

【表 8 E】

174	N2-(2-クロロ-4-モルホリノフェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.5, 3.0Hz, 1H), 6.82 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.86 (見かけ t, J=5.0Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.17 (見かけ t, J=5.0Hz, 4H), 1.01 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₂H₂₈ClN₆Oの計算値 [M+H]⁺ 427.2008, 実測値427.2001. N-(2-クロロ-4-モルホリノフェニル)ホルムアミド(調製142)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)ならびに精製方法Hを用いて。	0.010
175	N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.15 (s, 1H), 8.74 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 6.90 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 1.10 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₂H₂₇N₈Oの計算値 [M+H]⁺ 419.2302, 実測値419.2288. N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド(調製221)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)ならびに精製方法Gを用いて。	0.002
176	N2-(2-メトキシ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): 9.02 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.67 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.82 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.61 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.29-3.27 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₄H₃₄N₇O₃Sの計算値 [M+H]⁺ 500.2438, 実測値500.2423. N-(2-メトキシ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド(調製143)および2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製47)ならびに精製方法Iを用いて。	0.003

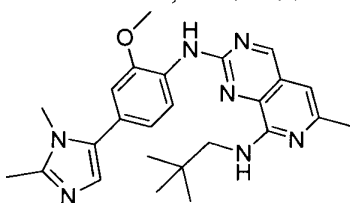
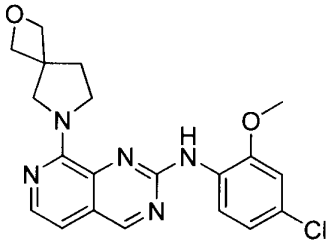
10

20

30

40

【表 8 F】

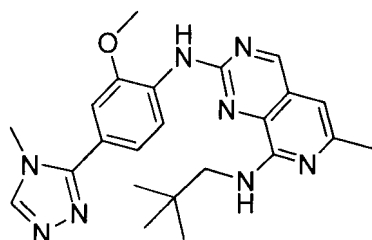
177	N2-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.57 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.5 および 2.0Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.09 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₅H₃₂N₇O の計算値 [M+H]⁺ 446.2663, 実測値446.2648. N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製55)および6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製54)ならびに精製方法Eを用いて。	0.005
178	N-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.96 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.99 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.81 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.73 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.69 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.3 (s, 2H), 4 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.31 (t, J=6.9Hz, 2H). HRMS (ESI) C₂₀H₂₁ClN₅O₂ の計算値 [M+H]⁺ 398.1378, 実測値398.1375. N-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)ホルムアミドおよび6-(2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン(調製220)ならびに精製方法Fを用いて。	0.024

【0271】

実施例 179:

N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン

【化77】



方法 8

DMSO (7 mL) 中の 6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製54、40 mg、0.130 mmol)の溶液に、N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド(調製221、36 mg、0.156 mmol)およびCs₂CO₃ (85 mg、0.259 mmol)を添加した。反応混合物を100℃に18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (40 mL) および水 (4

10

20

30

40

50

0 mL) で希釈した。水層を DCM (40 mL) で再抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、MeOH 中 1 M NH₃ を使用する、SCX-2 カラムに通す溶離によって精製して、表題化合物 (6.7 mg、48%) を生じさせた。

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.05 (s, 1H), 8.75 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.42 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.44 (見かけs, 3H), 1.10 (s, 9H).

HRMS (ESI) C₂₃H₂₉N₈O の計算値 [M+H]⁺ 433.2459, 実測値 433.2447.

MPS1 IC50 (μM): 0.002

【0272】

10

下記の実施例は、上記の方法 8 (実施例 179) に従い、記述されている通りの適正なピリド [3, 4-d] ピリミジンおよびホルムアミドまたはアニリンを使用して調製した。粗反応残留物は、記述されている通りにまたは下記の方法の 1 つに従って精製し、必要な場合、MeOH 中 1 M または 7 M NH₃ を使用し、残留物を SCX-2 カラムに通して溶離した。

方法 A: EtOAc 中 0 ~ 10 % MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 B: DCM 中 0 ~ 10 % MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 C: DCM 中 0 ~ 10 % MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて MeOH / 水で溶離する逆相クロマトグラフィー。

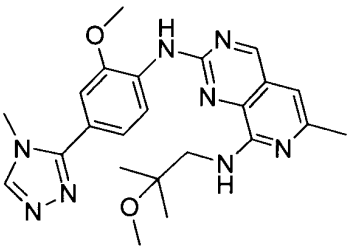
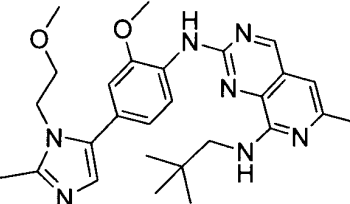
20

方法 D: EtOAc / DCM 1 / 1 中 3 % MeOH または EtOAc 中 6 % MeOH で溶離する分取 TLC。

方法 E: クロロホルム中 50 % MeOH、続いて 7 N NH₃ / MeOH 中 50 % クロロホルムを使用する、SCX-2 カラムに通す溶離。

【0273】

【表 9 A】

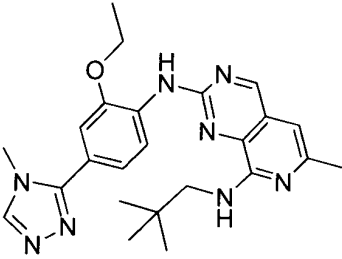
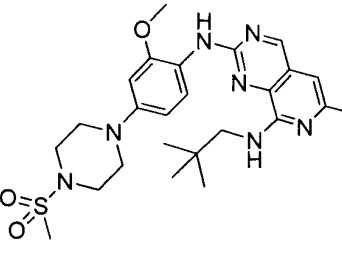
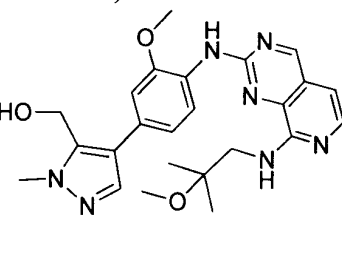
実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 (μ M)
180	N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	^1H NMR (500MHz, アセトン-d_6): δ 9.11 (s, 1H), 8.81 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.48 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=8.5$, 2.0Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.75 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.42 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 3H), 1.30 (s, 6H). HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.2408, 実測値449.2404. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製172)およびN-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド(調製221)を120℃で18時間用いて。	0.003
181	N2-(2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-6-メチル-N8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.57 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=8.5$, 2.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.70 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 4.21 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.52 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 3H), 1.09 (s, 9H). HRMS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_2$の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490.2925, 実測値490.2921. 6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製54)およびN-(2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ホルムアミド(調製144)を120℃で18時間、ならびに精製方法Aを用いて。	0.0194

10

20

30

【表 9 B】

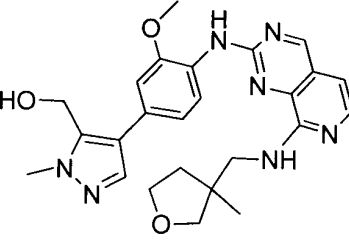
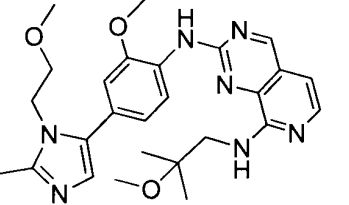
182	N2-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6-メチル-N-8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, アセトン-d₆): δ 9.11 (s, 1H), 8.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.74 (d, J=0.5Hz, 1H), 4.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.41 (d, J=0.5Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.08 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₄H₃₁N₈Oの計算値 [M+H]⁺ 447.2615, 実測値447.2629. 6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製54)およびN-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド(調製150)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.003
183	N2-(2-メトキシ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-メチル-N-8-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41-3.40 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). HRMS (ESI) C₂₅H₃₆N₇O₃Sの計算値 [M+H]⁺ 514.2595, 実測値514.2613. 6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製54)およびN-(2-メトキシ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド(調製143)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.016
184	(4-(3-メトキシ-4-((8-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.10 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.75 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.33 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₄H₃₀N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 465.2433, 実測値465.2426. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)および(4-(4-ホルムアミド-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルホルメート(調製145)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.002

10

20

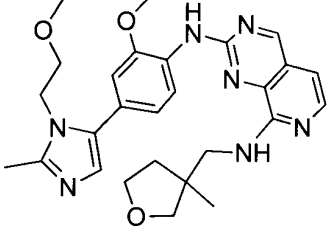
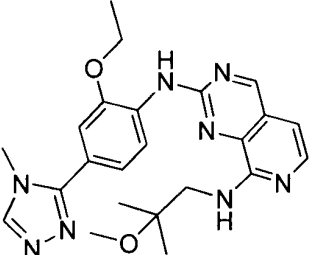
30

40

185	(4-(3-メトキシ-4-((8-(((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.10 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.75 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.96-3.86 (m, 3H), 3.65 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.58 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.53 (d, J=8.5Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.29 (s, 3H). HRMS (ESI) C₂₅H₃₀N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 476.2405, 実測値476.2398. 2-(メチルスルホニル)-N-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製174)および(4-(4-ホルムアミド-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルホルメート(調製145)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.001
186	N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.12 (s, 1H), 8.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.77 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.90 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.23 (t, J=5.5Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.53 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₆H₃₄N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 492.2718, 実測値492.2714. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)およびN-(2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ホルムアミド(調製144)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.004

30

【表 9 D】

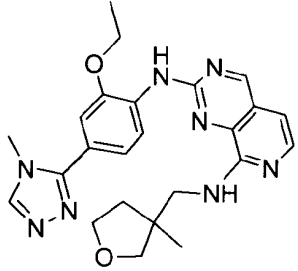
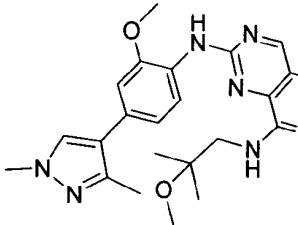
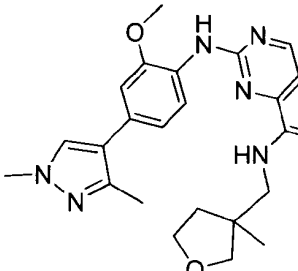
187	N2-(2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-N8-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.11 (s, 1H), 8.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.77 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.23 (t, J=5.5Hz, 2H), 4.05 (td, J=8.5, 5.5Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91-3.87 (m, 3H), 3.66 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.57 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.53 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.29 (s, 3H). HRMS (ESI) C₂₇H₃₄N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 504.2718, 実測値504.2717. 2-(メチルスルホニル)-N-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製174)およびN-(2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ホルムアミド(調製144)を120℃で18時間、ならびに精製方法Aを用いて。	0.002
188	N2-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.57 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.33 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₃H₂₉N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 449.2408, 実測値449.2392. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)およびN-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド(調製150)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.002

10

20

30

【表 9 E】

189	N2-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N8-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.15 (s, 1H), 8.81 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 6.93 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.31 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.07 (td, J=8.5, 6.0Hz, 1H), 3.91 (t, J=9.0Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.58 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.52 (d, J=9.0Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.29 (s, 3H). HRMS (ESI) C₂₄H₂₉N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 461.2408, 実測値461.2404. 2-(メチルスルホニル)-N-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製174)およびN-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド(調製150)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.001
190	N2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.09 (s, 1H), 8.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.89 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₄H₃₀N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 448.2455, 実測値448.2459. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)およびN-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製76)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.003
191	N2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.07 (s, 1H), 8.48 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.04 (td, J=8.0, 5.5, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (td, J=8.0, 7.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.60 (q, J=13.0Hz, 2H), 3.52 (d, J=8.5Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.28 (s, 3H). HRMS (ESI) C₂₅H₃₀N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 460.2455, 実測値460.2450. 2-(メチルスルホニル)-N-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製174)およびN-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製76)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.002

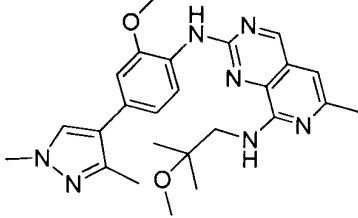
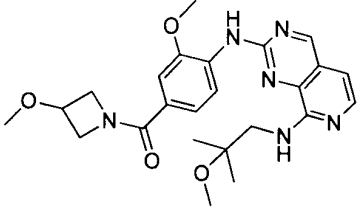
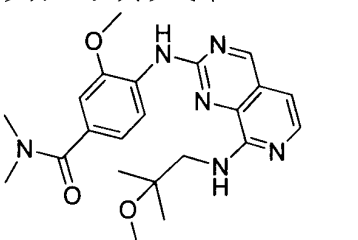
10

20

30

40

【表 9 F】

192	N2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.98 (s, 1H), 8.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.70 (d, J=0.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.44 (d, J=0.5Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₅H₃₂N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 462.2612, 実測値462.2613. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製172)およびN-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製76)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.005
193	(3-メトキシ-4-((8-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.15 (s, 1H), 8.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.62 (br m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.33 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₄H₃₁N₆O₄の計算値 [M+H]⁺ 467.2401, 実測値467.2397. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)およびN-(2-メトキシ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ホルムアミド(調製129)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.004
194	3-メトキシ-4-((8-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.14 (s, 1H), 8.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 1.32 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₂H₂₉N₆O₃の計算値 [M+H]⁺ 425.2296, 実測値425.2289. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)および4-ホルムアミド-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド(調製146)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.011

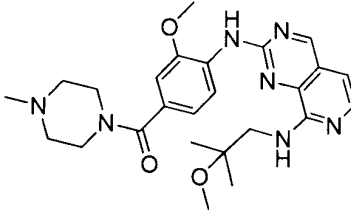
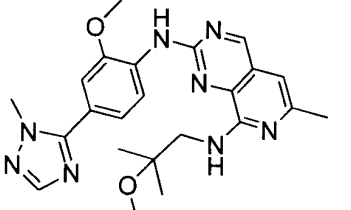
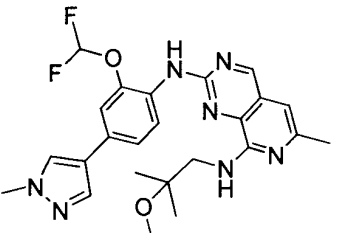
10

20

30

40

【表 9 G】

195	(3-メトキシ-4-((8-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.13 (s, 1H), 8.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.54 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₅H₃₄N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 480.2718, 実測値480.2711. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)およびN-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ホルムアミド(調製147)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.008
196	N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.43 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 6.74 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.45 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.33 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₃H₂₉N₈O₂の計算値 [M+H]⁺ 449.2408, 実測値449.2391. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製172)およびN-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)ホルムアミド(調製127)を120℃で18時間用いて。	0.020
197	N2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.01 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.71 (d, J=0.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.44 (d, J=0.5Hz, 3H), 1.30 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₄H₂₈F₂N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 484.2267, 実測値484.2246. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製172)およびN-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド(調製149)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.034

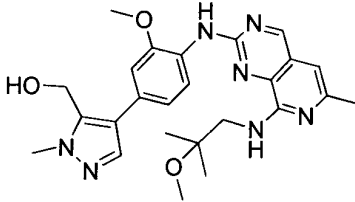
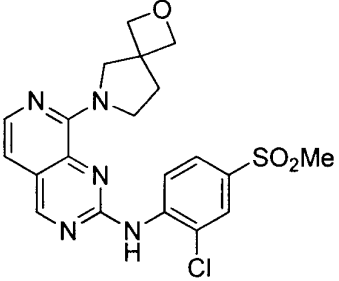
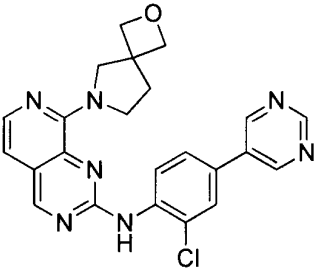
10

20

30

40

【表 9 H】

198	(4-(3-メトキシ-4-((8-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.00 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.71 (d, J=0.5Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.44 (d, J=0.5Hz, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₅H₃₂N₇O₃の計算値 [M+H]⁺ 478.2561, 実測値478.2546. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製172)および(4-(4-ホルムアミド-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルホルメート(調製145)を120℃で18時間、ならびに精製方法Bを用いて。	0.009
199	N-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.52 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.94 (dd, J=2.2, 8.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.51-4.46 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.72 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.14 (t, J=6.8Hz, 2H). HRMS (ESI) C₂₀H₂₁ClN₅O₃Sの計算値 [M+H]⁺ 446.1048, 実測値446.1053. 6-(2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン(調製220)および2-クロロ-4-(メチルスルホニル)アニリンならびに精製方法Dを用いて。	0.025
200	N-(2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 1H), 9.21 (br s, 3H), 9.20 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.85 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.46 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.39 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.69 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.09 (t, J=6.9Hz, 2H). HRMS (ESI) C₂₃H₂₁ClN₇Oの計算値 [M+H]⁺ 446.1491, 実測値446.1498. 6-(2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン(調製220)および2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)アニリン(WO2012123745A1)ならびに精製方法Dを用いて。	0.006

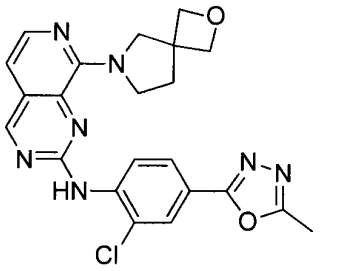
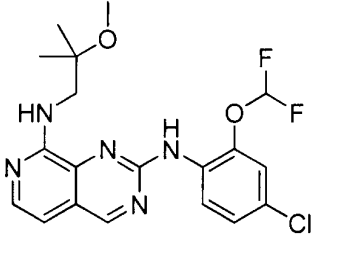
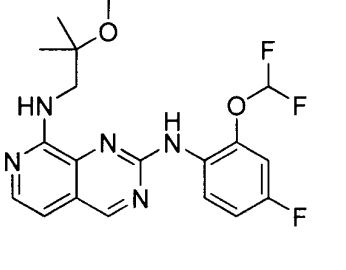
10

20

30

40

【表 9 I】

201	N-(2-クロロ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.08 (d, J=1.8 Hz), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.89 (d, J=5.6 Hz), 6.94 (d, J=5.5 Hz), 4.46 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.71 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.11 (t, J=7.0Hz, 2H). HRMS (ESI) C₂₂H₂₁ClN₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 450.1440, 実測値450.1431. 6-(2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン(調製220)および2-クロロ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アニリン(調製157)ならびに精製方法Dを用いて。	0.040
202	N2-(4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.07 (t, J=73.3Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.51 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.16 (s, 6H). HRMS (ESI) C₁₉H₂₁ClF₂N₅O₂の計算値 [M+H]⁺ 424.1346, 実測値424.1356. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)およびN-(4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ホルムアミド(調製151)を120℃で1時間、ならびに精製方法Eを用いて。	0.070
203	N2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (dd, J=9.5, 6Hz, 1H), 7.9 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.02-7 (m, 2H), (d, J=2.3Hz, 1H), 6.76 (d, J=6Hz, 2H), 1H), 6.62 (t, J=72.7Hz, 1H), 3.63 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS (ESI) C₁₉H₂₁F₃N₅O₂の計算値 [M+H]⁺ 408.1642, 実測値408.1659. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)およびN-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)ホルムアミド(調製152)を120℃で1時間、ならびに精製方法Eを用いて。	0.046

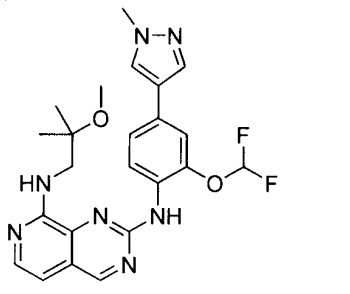
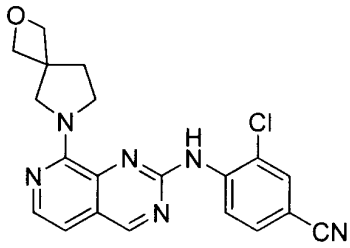
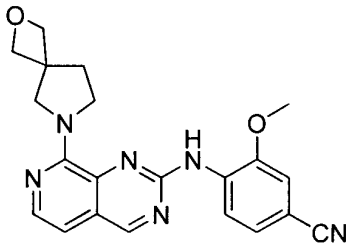
10

20

30

40

【表 9 J】

204	N2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N8-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 8.66 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.9 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.78 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.65 (t, J=73.3Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.33 (s, 6H). HRMS (ESI) C₂₃H₂₆F₂N₇O₂の計算値 [M+H]⁺ 470.2111, 実測値470.2118. N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン(調製173)およびN-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド(調製149)を120℃で1時間、ならびに精製方法Aを用いて。	0.002
205	4-(8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-3-クロロベンズニトリル 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.10 (s, 1H), 8.61 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.6 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.74-4.71 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.34 (t, J=7Hz, 2H). HRMS (ESI) C₂₀H₁₈ClN₆Oの計算値 [M+H]⁺ 393.1225, 実測値393.1219. 6-(2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3,4]オクタン(調製220)および4-シアノ-2-クロロアニリンを120℃で1時間、ならびに精製方法Aを用いて。	0.087
206	4-(8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシベンズニトリル 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.05(s, 1H), 8.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.33 (t, J=6.9Hz, 2H) HRMS (ESI) C₂₁H₂₁N₆O₂の計算値 [M+H]⁺ 389.1721, 実測値389.1715. 6-(2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3,4]オクタン(調製220)およびN-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製148)を120℃で1時間、ならびに精製方法Aを用いて。	0.017

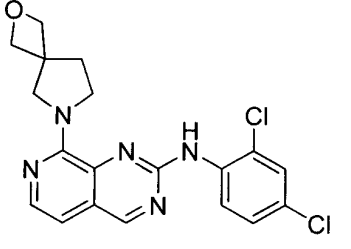
10

20

30

40

【表 9 K】

207	N-(2,4-ジクロロフェニル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.03 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.71 (d, J=6.2Hz, 2H), 4.68 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.3 (t, J=6.9Hz, 2H). HRMS (ESI) MS m/z C₁₉H₁₈Cl₂N₅O [M+H]⁺ 398.1378, 実測値398.1375.	0.094
-----	--	--	-------

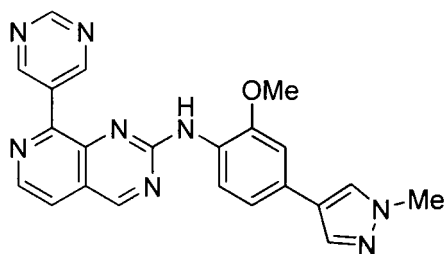
10

【0274】

実施例 208:

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(ピリミジン-5-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
【化78】

20



炭酸カリウム (50 mg、0.36 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (6 mg 0.0005 mmol) を加えた 8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン (実施例 94、36 mg 0.1 mmol) およびピリミジン-5-ボロン酸 (18 mg、0.14 mmol) を、DMF (0.8 mL) に溶解し、アルゴン下に置き、混合物を、マイクロ波照射下、150 °C で 30 分間加熱した。反応物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (7 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (10 mL) で逆洗浄した。合わせた有機層を、水 (2 × 10 mL) およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、2 : 1 酢酸エチル : エタノールで溶離する分取 TLC、続いて EtOAc からの再結晶を使用して精製して、表題化合物 (12 mg、33%) を生じさせた。

30

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.65 (s, 2H), 9.38 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.65 (d, J=5.04Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.51Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.78 (d, J=0.95Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (d, J=5.04Hz, 1H), 7.12 (dd, J=1.89, 8.51Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.89Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).

HRMS (ESI) C₂₂H₁₉N₈O の計算値 [M+H]⁺ 411.1676, 実測値 411.1688.

MPS1 IC50 (μM): 0.200

【0275】

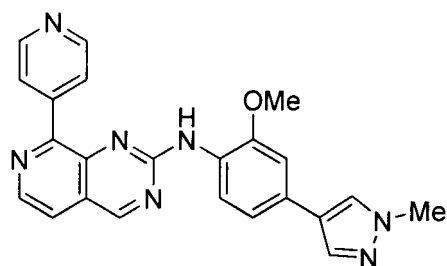
実施例 209:

N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-8-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミンピリジン-4

50

ーイルボロネート

【化 7 9】



10

表題化合物は、実施例 208 について記述されている方法に従い、100℃、110℃、120℃および130℃のそれぞれで30分間、8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン(実施例94)およびピリジン-4-ボロン酸を使用して調製した。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.22 (s, 1H), 8.84 (d, J=5.99Hz, 2H), 8.63 (d, J=5.36 Hz, 1H), 8.19 (d, J=6.31Hz, 2H), 7.76 (d, J=0.63Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, J=5.36Hz, 1H), 7.03 (dd, 1.89, 6.31Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).

HRMS (ESI) C₂₃H₂₀N₇O の計算値 [M+H]⁺ 410.1724, 実測値 410.1722.

MPS1 IC50 (μM): 0.007

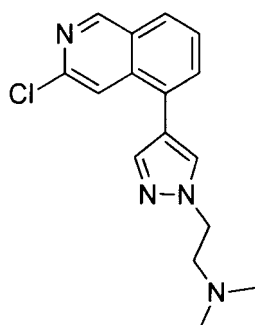
20

【0276】

〔調製方法〕

調製1: 2-(4-(3-クロロイソキノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン

【化 8 0】



30

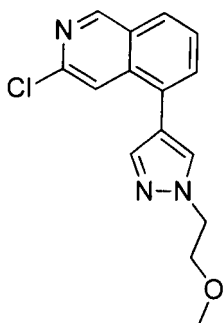
DMF (4 mL) 中の 3-クロロ-5-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製3、28 mg、0.122 mmol)、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩(35.1 mg、0.244 mmol)およびK₂CO₃(50.5 mg、0.366 mmol)の混合物を、マイクロ波照射下、190℃で90分間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、2M NH₃/MeOHで溶離するSCX-2カラムによって精製し、真空濃縮して、表題化合物を黄色油として得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

40

【0277】

調製2: 3-クロロ-5-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン

【化 8 1】



10

DMF (3 mL) 中の 3-クロロ-5-(1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン (調製 3、10 mg、0.42 mmol) の溶液に、NaH (60%、28 mg、0.122 mmol) を添加した。室温で 15 分間攪拌した後、1-ブロモ-2-メトキシエタン (25.4 mg、0.183 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C で 60 分間攪拌した。反応物をブラインで希釈し、EtOAc で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を生じさせ、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した (15 mg)。

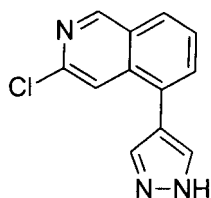
LCMS (ESI) Rt = 2.37 分 MS m/z 288 [M+H]⁺

【0278】

20

調製 3：3-クロロ-5-(1H-ピラゾール-4-イル) イソキノリン

【化 8 2】



方法 9

30

DME (10 mL) 中の 5-ブロモ-3-クロロイソキノリン (522 mg、2.15 mmol)、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (697 mg、2.37 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (182 mg、0.22 mmol) および Na₂CO₃ (2M、2.2 mL、4.30 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、130 °C で 120 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 20~30% EtOAc で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を黄色固体 (182 mg、37%) として生じさせた。

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.15 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.09 (dt, J=8.4, 1.1Hz, 1H), 8.04 (s, 広幅, 1H), 8.01 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.87 (s, 広幅, 1H), 7.84 (dd, J=7.1, 1.2Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.3, 7.2Hz, 1H).

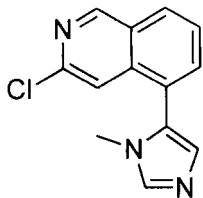
40

LCMS (ESI) Rt=2.17 分 MS m/z 230 [M+H]⁺

【0279】

調製 4：3-クロロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) イソキノリン

【化 8 3】



方法 10

DME/MeOH (3/1 mL) 中の 3-クロロ-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) イソキノリン (調製 16、40 mg、0.14 mmol)、5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール (43 mg、0.21 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (16 mg、0.014 mmol)、CsF (63 mg、0.41 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、150 °C で 60 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空濃縮した。残留物を、EtOAc 中 0~4% MeOH で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物 (12 mg、36%) を生じさせた。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.17 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.17-8.03 (m, 1H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.61 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.2Hz, 1H), 3.49 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=0.90分 MS m/z 244 [M+H]⁺

【0280】

下記の調製は、上記の方法 9 または 10 (調製 3 または 4) に従い、記述されている通りの適正なクロロイソキノリンおよび適正なクロスカップリングパートナーを使用して調製した。

【0281】

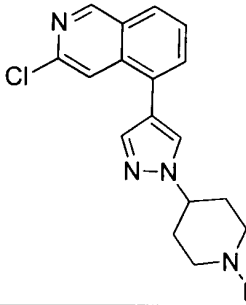
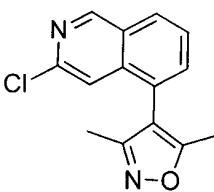
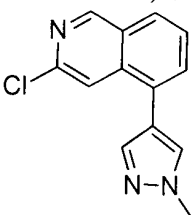
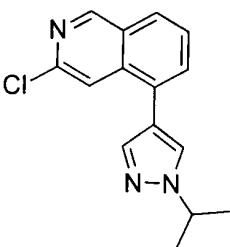
調製は、記述されている方法に従って、または以下で記述する通りに精製した:

方法 A: シクロヘキサン中 30~35% EtOAc で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 B: シクロヘキサン中 50% EtOAc で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

【0282】

【表10A】

調製番号	名称/構造	データ
5	tert-ブチル 4-(4-(3-クロロイソキノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 9.07 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.94 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.90 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 4.42-4.18 (m, 3H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.52 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt=2.83分 MS m/z 413 [M+H] ⁺ 方法9においてtert-ブチル4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて。
6	4-(3-クロロイソキノリン-5-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 9.17 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.07 (dt, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.3, 7.0Hz, 1H), 7.59 (dd, J=7.0, 1.2Hz, 1H), 7.45 (t, J=0.9Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.42分 MS m/z 259 [M+H] ⁺ 方法9において3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾールを110℃で90分間用いて。
7	3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 9.10 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.74 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.72-7.59 (m, 3H), 4.07 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.30分 MS m/z 244 [M+H] ⁺ 方法9において1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを110℃で120分間用いて。
8	3-クロロ-5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 9.10 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.00 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.92 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.76 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.61 (dd, J=8.2, 7.1Hz, 1H), 4.64 (七重線, J=6.7Hz, 1H), 1.64 (d, J=6.7Hz, 6H). LCMS (ESI) Rt=2.56分 MS m/z 272 [M+H] ⁺ 方法9において1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを110℃で60分間用いて。

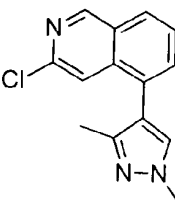
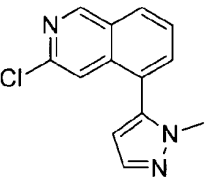
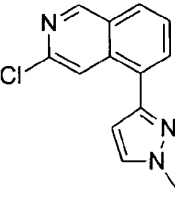
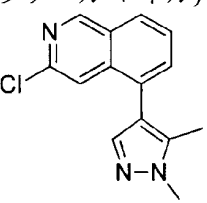
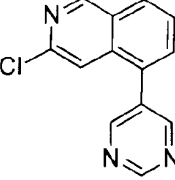
10

20

30

40

【表 10 B】

9	3-クロロ-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 9.10 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.95 (ddd, J=7.8, 1.5, 0.9Hz, 1H), 7.70 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.39分 MS m/z 258 [M+H] ⁺ 方法9において1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを130℃で60分間用いて。
10	3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イソキノリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 9.17 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.54 (t, J=1.0Hz, 1H), 6.43 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.34分 MS m/z 244 [M+H] ⁺ 方法9において5-ブromo-3-クロロイソキノリンおよび1-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)-1H-ピラゾールを、ならびに精製方法Aを用いて。
11	3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イソキノリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 9.10 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.59 (t, J=0.9Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.64 (dd, J=8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.07 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.38分 MS m/z 244 [M+H] ⁺ 方法10において3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾールを、および精製方法Aを用いて。
12	3-クロロ-5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 9.10 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.96 (dt, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.72 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.2, 7.1Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.1, 1.3Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.38分 MS m/z 258 [M+H] ⁺ 方法9において5-ブromo-3-クロロイソキノリンおよび1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを、ならびに精製方法Aを用いて。
13	3-クロロ-5-(ピリミジン-5-イル)イソキノリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 9.39 (s, 1H), 9.21 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.14 (dt, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.68-7.57 (m, 1H). LCMS (ESI) Rt=2.03分 MS m/z 242 [M+H] ⁺ 方法9において5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジンを用いて。

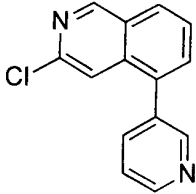
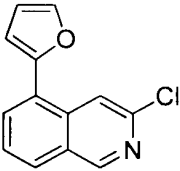
10

20

30

40

【表 10 C】

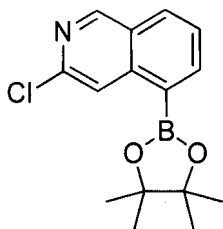
14	3-クロロ-5-(ピリジン-3-イル)イソキノリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 9.14 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.81-8.68 (m, 2H), 8.10-7.99 (m, 1H), 7.80 (ddd, J=7.7, 2.3, 1.7Hz, 1H), 7.75-7.62 (m, 3H), 7.49 (d dd, J=7.8, 4.8, 0.9Hz, 1H). LCMS (ESI) Rt=2.04分 MS m/z 241 [M+H] ⁺ 方法9においてピリジン-3-イルボロン酸を110℃で60分間用いて。
15	3-クロロ-5-(フラン-2-イル)イソキノリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.71-7.55 (m, 2H), 6.79 (dd, J=3.4, 0.6Hz, 1H), 6.62 (dd, J=3.4, 1.8Hz, 1H). LCMS (ESI) MS m/z 230 [M+H] ⁺ HR MS (ESI) MS m/z C ₁₃ H ₉ ClNOの計算値 [M+H] ⁺ 230.0367, 実測値230.0343. 方法9においてフラン-2-イルボロン酸を105℃で1時間用いて。

10

【0283】

調製16: 3-クロロ-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)イソキノリン

【化84】



20

30

DMF (8 mL) 中の5-ブロモ-3-クロロイソキノリン (63 mg、0.41 mmol)、KOAc (63 mg、0.41 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (22 mg、0.03 mmol) およびビス(ピナコラト)ジボロン (63 mg、0.41 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で60分間攪拌した。反応混合物を濾過し、NaCl溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。粗製物を、20% EtOAc/シクロヘキサンで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色油 (170 mg、41%) として生じさせた。

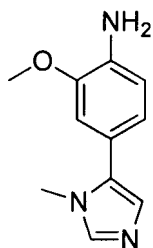
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.06 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 8.31 (dd, J=6.9, 1.4Hz, 1H), 8.15-7.96 (m, 1H), 7.60 (dd, J=8.2, 6.9Hz, 1H), 1.44 (s, 12H).
 LCMS (ESI) Rt=3.02分 MS m/z 290 [M+H]⁺

40

【0284】

調製17: 2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン

【化 8 5】



方法 1 1

10

DME/MeOH (9/3 mL) 中の 5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール (228 mg、1.42 mmol)、2-メトキシ-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) アニリン (423 mg、1.70 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (164 mg、0.142 mmol) および CsF (645 mg、4.25 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、150℃で60分間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空濃縮した。残留物を、EtOAc 中 0~4% MeOH で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物 (137 mg、48%) を生じさせた。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.56 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81-6.76 (m, 3H), 3.95 (s, 広幅, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

20

LCMS (ESI) Rt=0.43分 MS m/z 204 [M+H]⁺

【0285】

下記の調製は、上記の方法 1 1 (調製 1 7) に従い、記述されている通りの適正なアニリンおよび複素環式クロスカップリングパートナーを使用して調製した。

【0286】

調製は、記述されている方法に従って、または以下で記述する通りに精製した：

方法 A：シクロヘキサン中 40% EtOAc で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 B：反応混合物を EtOAc で希釈し、濾過した。有機層を 2M HCl で抽出した。合わせた水層を EtOAc で洗浄し、固体 NaHCO₃ で塩基性化した。得られた水溶液を EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、さらに精製することなく表題化合物を生じさせた。

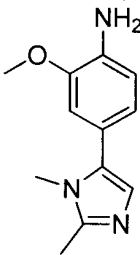
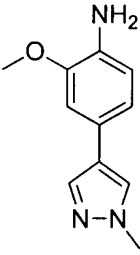
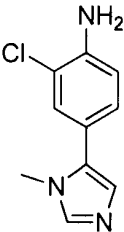
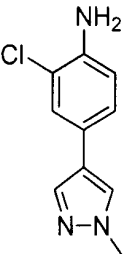
30

方法 C：方法 B、続いてシクロヘキサン中 25~40% EtOAc で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 D：DCM 中 1~5% MeOH で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

【0287】

【表 1 1 A】

調製番号	名称/構造	データ
18	4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシアニリン 	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 6.77 (s, 1H), 6.65-6.72 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=0.49分 MS m/z 218 [M+H] ⁺ 5-プロモ-1,2-ジメチル-1H-イミダゾールを用いて。
19	2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.92 (dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.9Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 広幅, 2H). LCMS (ESI) Rt=0.95分 MS m/z 204 [M+H] ⁺ 4-プロモ-2-メトキシアニリンおよび1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールならびに精製方法Aを用いて。
20	2-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 7.52 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.05 (s, 広幅, 2H), 3.61 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=0.79分 MS m/z 208 [M+H] ⁺ DMEの中で5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾールを140℃で用いて。
21	2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.91分 MS m/z 208 [M+H] ⁺ THFの中で4-プロモ-2-クロロアニリンおよび1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを100℃で、ならびに精製方法Bを用いて。

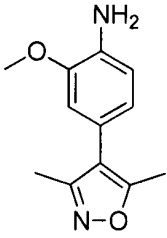
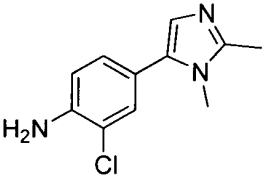
10

20

30

40

【表 1 1 B】

22	4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-メトキシアニリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 6.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.71-6.64 (m, 2H), 3.96-3.88 (s, 広幅, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.48分 MS m/z 219 [M+H] ⁺ 4-ブromo-2-メトキシアニリンおよび3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾールを120℃で60分間、ならびに精製方法Cを用いて。
23	2-クロロ-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 2.43 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.21 (br s, 2H), 6.81 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.0Hz, 1H). LCMS (ESI) Rt=0.96分 MS m/z 222 [M+H] ⁺ 5-ブromo-1,2-ジメチル-1H-イミダゾールを150℃で10分間、および精製方法Dを用いて。

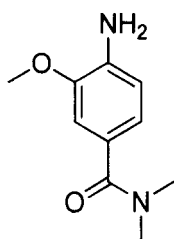
10

20

【0288】

調製 24 : 4-アミノ-3-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド

【化 86】



30

HATU (0.296 g、0.778 mmol) を、THF (1.617 ml) 中の 4-アミノ-3-メトキシ安息香酸 (0.1 g、0.598 mmol)、DIPEA (0.156 mL、0.897 mmol) およびジメチルアミン (THF 中 2 M、0.598 mL、1.196 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 18 時間攪拌した。反応物を EtOAc と水とに分配し、有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、DCM/EtOAc 60/40 から 40/60 で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて 2 M NH₃/MeOH で溶離する SCX-2 カラムに通す濾過によって精製して、表題化合物を無色油 (69 mg、59%) として生じさせた。

40

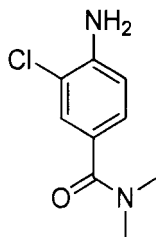
¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 6.95 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.89 (dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt=0.96分 MS m/z 195 [M+H]⁺

【0289】

調製 25 : 4-アミノ-3-クロロ-N, N-ジメチルベンズアミド

【化 8 7】



表題化合物は、調製 2 4 について記述されている方法に従い、4-アミノ-3-クロロ安息香酸を使用して調製した。NaCl 水溶液を添加し、沈殿物を濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、表題化合物 (265mg、99%) を生じさせた。

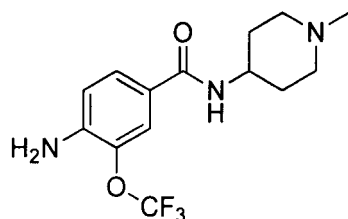
¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 7.35 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.07 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt=1.55分 MS m/z 199 [M+H]⁺

【0290】

調製 2 6 : 4-アミノ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【化 8 8】



表題化合物は、調製 2 5 について記述されている方法に従い、4-アミノ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸および 4-アミノ-1-メチルピペリジンを使用して調製した。

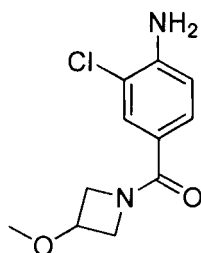
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.66 (s, 広幅, 1H), 7.63 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt=0.95分 MS m/z 318 [M+H]⁺

【0291】

調製 2 7 : (4-アミノ-3-クロロフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

【化 8 9】



表題化合物は、調製 2 5 について記述されている方法に従い、4-アミノ-3-クロロ安息香酸および 3-メトキシアゼチジン塩酸塩を使用して調製した。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 6

10

20

30

40

50

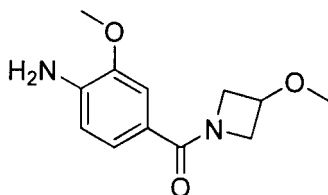
.74 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.35 (m, 4H), 4.28-4.00 (m, 3H), 3.32 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.68\text{分}$ MS m/z 241 $[M+H]^+$

【0292】

調製28: (4-アミノ-3-メトキシフェニル) (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メタノン

【化90】



10

HATU (2.70 g, 7.10 mmol) を、室温の THF (15 mL) 中の 4-アミノ-3-メトキシ安息香酸 (880 mg, 5.26 mmol)、3-メトキシアゼチジン塩酸塩 (0.971 g, 7.86 mmol) および DIPEA (2.85 mL, 16.32 mmol) の溶液に添加した。THF を減圧下で除去し、残留物を EtOAc と飽和 NaHCO_3 水溶液とに分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 100% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて DCM 中 0 から 4% MeOH

20

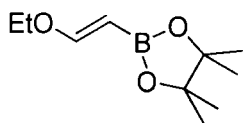
で溶離する第二のクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (728 mg, 59%) を生じさせた。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.24 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.31-3.99 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

【0293】

調製29: (E)-2-(2-エトキシビニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化91】



30

DCM (230 mL) 中のエトキシエチン (ヘキサン中 60% w/w, 30 mL, 154 mmol) の溶液を 0°C に冷却し、ピナコールボラン (27 mL, 186 mmol)、続いて $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (1.96 g, 7.60 mmol) を添加した。混合物を室温に達するようにし、18時間攪拌した。反応物を、シクロヘキサン中 10% EtOAc で溶離する中性アルミナのパッドに通して濾過して、表題化合物 (27.66 g, 91%) を生じさせた。

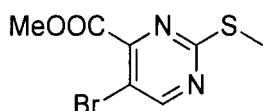
40

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.05 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 3.86 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.30 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.27 (s, 12H).

【0294】

調製30: メチル5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレート

【化92】



50

MeOH (60 mL) 中の 5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボン酸 (7.64 g、30.7 mmol) の溶液を、硫酸 (2 mL) で処理し、24 時間沸騰させた。混合物を氷水の上に注ぎ、DCM で抽出した。DCM 相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、表題化合物 (6.42 g、80%) を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.72 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

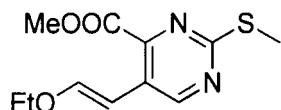
LCMS (ESI) Rt=2.35分 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0295】

調製 31: (E)-メチル 5-(2-エトキシビニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレート

【化 93】

10



(E)-2-(2-エトキシビニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (調製 29、4.34 g、21.91 mmol)、メチル 5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレート (調製 30、3.81 g、14.48 mmol) および Pd(dppf)Cl₂·DCM (505 mg、0.618 mmol) の溶液を、THF (45 mL) および水中 2 M 炭酸ナトリウム (15 mL) に溶解し、65 °C に 18 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、ブラインでクエンチした。水層を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 10% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (2.30 g、63%) を得た。

20

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.67 (s, 1H), 6.96 (d, J=13.1Hz, 1H), 6.26 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.13-3.81 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.0Hz, 3H).

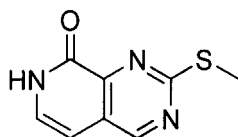
LCMS (ESI) Rt=2.49分 MS m/z 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0296】

調製 32: 2-(メチルチオ)ピリド [3,4-d]ピリミジン-8(7H)-オン

【化 94】

30



(E)-メチル 5-(2-エトキシビニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレート (調製 31、2.30 g、9.04 mmol) を、メタノール中アンモニア 7 M (45 mL) で処理し、キャップされたバイアル内で、85 °C に 18 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、得られた固体を TsOH-水和物 (175 mg、0.92 mmol) で処理し、トルエン (50 mL) 中に懸濁させ、90 °C に 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物を、DCM 中 0 から 5% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (1.47 g、84%) を得た。

40

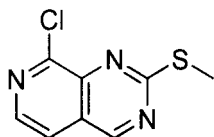
^1H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.21 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.0Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.38分 MS m/z 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0297】

調製 33: 8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド [3,4-d]ピリミジン

【化 9 5】



POCl₃ (70 mL) 中の 2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8(7H)-オン(調製 32、1.47 g、7.61 mmol) の溶液を、70℃に 18 時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液とに分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 20% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(1.39 g、86%)を得た。

10

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.24 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=5.4Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).

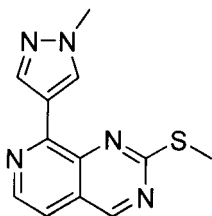
LCMS (ESI) Rt=2.36分 MS m/z 212 [M+H]⁺

【0298】

調製 34: 8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン

【化 9 6】

20



8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製 33、480 mg、2.268 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(940 mg、4.52 mmol) および Pd(dppf)Cl₂·DCM(100 mg、0.122 mmol) の溶液を、THF(15 mL) および水中 2 M 炭酸ナトリウム(5 mL) に溶解し、65℃に 18 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、ブラインでクエンチした。水層を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、DCM 中 0 から 4% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(658 mg、定量的)を得た。

30

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63-8.56 (m, 2H), 7.47 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

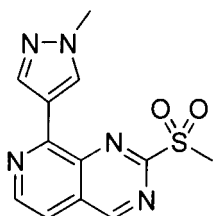
LCMS (ESI) Rt=2.24分 MS m/z 258 [M+H]⁺

【0299】

40

調製 35: 8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン

【化 9 7】



50

DCM (22 mL) 中の 8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製34、0.584 g、2.27 mmol)の懸濁液を、0℃にてmCPBA(77% w/w、1.12 g、4.98 mmol)で処理し、次いで18時間室温に達するようにした。混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から100% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(408 mg、62%)を得た。

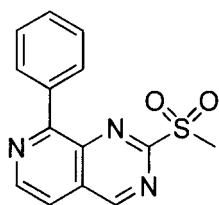
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.00 (s, 1H), 8.91 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.60分 MS m/z 290 [M+H] $^+$

10

【0300】

調製36: 2-(メチルスルホニル)-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン
【化98】



20

8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製33、131 mg、0.619 mmol)、フェニル硼酸(150 mg、1.230 mmol)およびPd(dppf)Cl₂·DCM(25 mg、0.031 mmol)の溶液を、THF(3 mL)および水中2M炭酸ナトリウム(1 mL)に溶解し、60℃に18時間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインでクエンチした。水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から20% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗硫化物(約134 mg)を得た。

【0301】

DCM(5 mL)中の粗硫化物(134 mg、約0.53 mmol)の懸濁液を、0℃にてmCPBA(77% w/w、260 mg、1.157 mmol)で処理し、次いで18時間室温に達するようにした。混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から60% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(2ステップにわたり78 mg、44%)を得た。

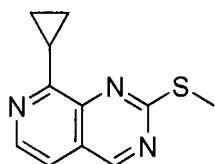
30

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.10 (s, 1H), 9.09 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.27-8.16 (m, 3H), 7.65-7.51 (m, 3H), 3.50 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.89分 MS m/z 286 [M+H] $^+$

【0302】

調製37: 8-シクロプロピル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン
【化99】



40

8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製33、20 mg、0.094 mmol)、シクロプロピル硼酸(11 mg、0.128 mmol)、PCy₃(3 mg、10.70 μ mol)、およびPd(OAc)₂(1 mg、4.4

50

5 μmol) の溶液を、トルエン／水 6 : 1 (1 mL) に溶解し、95 $^{\circ}\text{C}$ に 18 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、ブラインでクエンチした。水層を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 20 % EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (13 mg、62 %) を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.18 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.46 (tt, $J=8.2, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H).

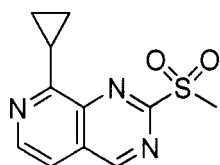
LCMS (ESI) Rt=2.65分 MS m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0303】

10

調製 38 : 8-シクロプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン

【化100】



DCM (5 mL) 中の 8-シクロプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン (調製 37、127 mg、0.584 mmol) の懸濁液を、0 $^{\circ}\text{C}$ にて mCPBA (77 % w/w、290 mg、1.291 mmol) で処理し、次いで 18 時間室温に達するようにした。混合物を水でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ、シリカゲル上で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 70 % EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (128 mg、88 %) を得た。

20

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.99 (s, 1H), 8.79 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 2H).

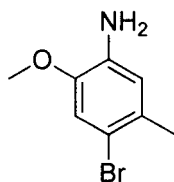
LCMS (ESI) Rt=1.49分 MS m/z 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0304】

30

調製 39 : 4-ブロモ-2-メトキシ-5-メチルアニリン

【化101】



DMF (5 mL) 中の 2-メトキシ-5-メチルアニリン (500 mg、3.64 mmol) の冷却 (0 $^{\circ}\text{C}$) 溶液に、DMF (2.5 mL) 中の N-ブロモスクシンイミド (662 mg、3.72 mmol) の溶液を、10 分間かけてゆっくりと添加した。反応混合物を、ゆっくりと室温に加温しながら、18 時間攪拌した。反応混合物をブライン (25 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 ~ 20 % EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (679 mg、86 %) を得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 6.93 (s, 1H), 6.62 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H).

40

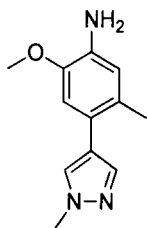
LCMS (ESI) Rt=1.95分 MS m/z 216.297 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0305】

調製 40 : 2-メトキシ-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル

50

) アニリン
【化102】



10

EtOH (2.5 mL)、トルエン (2.5 mL) および水 (2.5 mL) 中の、4-ブロモ-2-メトキシ-5-メチルアニリン (調製39、350 mg、1.620 mmol) の溶液に、1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (404 mg、1.944 mmol)、炭酸ナトリウム (343 mg、3.24 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (225 mg、0.194 mmol) を添加した。反応混合物を、窒素下、80℃に2.5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、DCM中0~5% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (140 mg、36%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, J=0.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H).

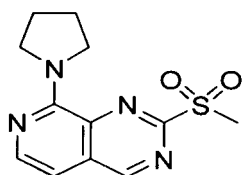
20

LCMS (ESI) Rt=1.13分 MS m/z 218.30 [M+H]⁺

【0306】

調製41: 2-(メチルスルホニル)-8-(ピロリジン-1-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン

【化103】



30

方法12

N-メチル-2-ピロリジノン (2.5 mL) 中の8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン (調製33、105 mg、0.496 mmol) およびピロリジン (425 μL、5.08 mmol) の混合物を、135℃で3時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗硫化物を生じさせた。

【0307】

40

DCM (4 mL) 中の粗硫化物 (約0.49 mmol) の懸濁液を、0℃にてmCPBA (250 mg、1.113 mmol) で処理し、次いで18時間室温に達するようにした。追加分量のmCPBA (77% w/w、60 mg、0.27 mmol) を室温で添加し、混合物を2時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から70% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (2ステップにわたり62 mg、45%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.62 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.97 (br s, 4H), 3.45 (s, 3H), 1.98 (s, 4H).

LCMS (ESI) Rt=0.90分 MS m/z 279 [M+H]⁺

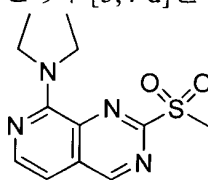
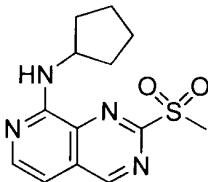
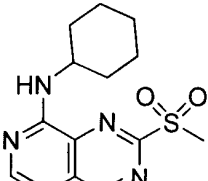
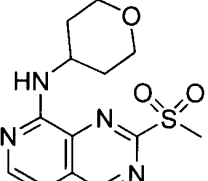
50

【0308】

下記の調製は、方法12に従い、8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製33)および適正なアミンを使用して調製した。

【0309】

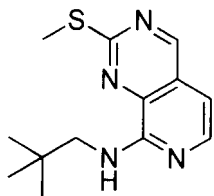
【表12】

調製番号	名称/構造	データ
42	N,N-ジエチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン 	¹ H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.95 (q, J=6.9Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 1.30 (t, J=6.9Hz, 6H). LCMS (ESI) Rt=1.48分 MS m/z 281 [M+H] ⁺ ジエチルアミンを用いて。
43	N-シクロペンチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン 	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.53 (h, J=7.3Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 4H). LCMS (ESI) Rt 1.50分 MS m/z 293 [M+H] ⁺ シクロペンチルアミンを用いて。
44	N-シクロヘキシル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン 	¹ H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.27-1.13 (m, 1H). LCMS (ESI) Rt=2.20分 MS m/z 307 [M+H] ⁺ シクロヘキシルアミンを用いて。
45	2-(メチルスルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン 	¹ H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.67 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.13 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52-3.39 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt=1.36分 MS m/z 309 [M+H] ⁺ アミノテトラヒドロピランを用いて。

【0310】

調製46: 2-(メチルチオ)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン

【化 1 0 4】



NMP (15 mL) 中の 8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン (調製 33、1 g、4.72 mmol) の溶液に、ネオペンチルアミン (5.5 mL、4.72 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C に 20 時間加熱した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) および EtOAc (2 × 50 mL) で希釈した。合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (915 mg、74 %) を得た。

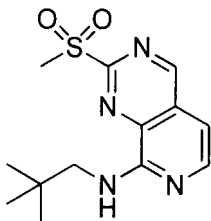
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.01 (s, 1H), 8.01 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 3.46 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt=2.12分 MS m/z 263.07 [M+H]⁺

【 0 3 1 1】

調製 47: 2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン

【化 1 0 5】



DCM (40 mL) 中の 2-(メチルチオ)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン (調製 46、1.0 g、4.72 mmol) の冷却 (0 °C) 溶液に、mCPBA (2.54 g、11.34 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を、ゆっくりと室温に加温しながら、18 時間攪拌した。反応混合物を水 (40 mL) でクエンチし、DCM (40 mL) で希釈した。有機層を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (700 mg、68 %) を得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.35 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.95 (br t, J=6.5Hz, 1H), 6.92 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.53 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt=2.00分 MS m/z 295.05 [M+H]⁺

【 0 3 1 2】

調製 48: 4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシアニリン

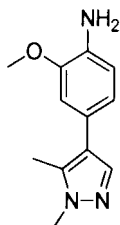
10

20

30

40

【化 1 0 6】



ジオキサン（2 mL）および水（1 mL）中の2-メトキシ-4-ブロモアニリン（100 mg、0.495 mmol）の溶液に、ボロン酸エステル（143 mg、0.643 mmol）、Pd(PPh₃)₄（57 mg、0.049 mmol）および炭酸ナトリウム（91 mg、1.089 mmol）を添加した。反応物を、マイクロ波照射下、120℃に30分間加熱した。反応混合物をEtOAc（30 mL）および水（30 mL）で希釈した。水層をEtOAc（30 mL）で再抽出した。合わせた有機層を水（30 mL）およびブライン（30 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、真空濃縮した。残留物を、EtOAc中0～10% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（35 mg、33%）を得た。

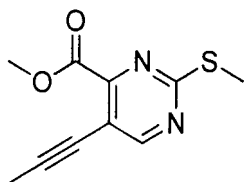
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.63 (s, 1H), 6.91 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.85 (見かけs, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.41 (s, 3H).

LCMS (ESI,) Rt=1.12分 MS m/z 218.20 [M+H]⁺

【0 3 1 3】

調製49：メチル2-(メチルチオ)-5-プロパー-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキシレート

【化 1 0 7】



DMF（10 mL）中のメチル5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレート（調製30、1.0 g、3.80 mmol）の溶液に、トリブチルプロピニルスズ(tributylpropynyl tin)（1.4 mL、4.56 mmol）およびPd(PPh₃)₄（132 mg、0.114 mmol）を添加した。反応混合物を、マイクロ波条件下、110℃に30分間加熱した。反応混合物をEtOAc（30 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液（30 mL）および水（30 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中50～100% DCMで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（414 mg、49%）を得た。

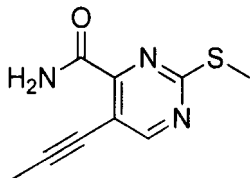
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.67 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.42分 MS m/z 223.23 [M+H]⁺

【0 3 1 4】

調製50：2-(メチルチオ)-5-(プロパー-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 0 8】



MeOH中NH₃（7M、12mL）中のメチル2-（メチルチオ）-5-プロパー1-イン-1-イル）ピリミジン-4-カルボキシレート（調製49、410mg、1.845mmol）の溶液を、120℃に18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮した。残留物を、DCM中0～5%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（280mg、73%）を得た。

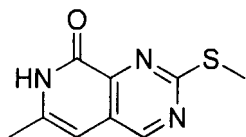
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.87分 MS m/z 208.27 [M+H]⁺

【0315】

調製51：6-メチル-2-（メチルチオ）ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8（7H）-オン

【化 1 0 9】



トルエン（30mL）中の2-（メチルチオ）-5-（プロパー1-イン-1-イル）ピリミジン-4-カルボキサミド（調製50、270mg、1.303mmol）の溶液に、pTSA（50mg、0.261mmol）を添加した。反応混合物を90℃に18時間加熱した。反応混合物を真空濃縮した。残留物をMeOH中NH₃（7M、10mL）に溶解し、80℃に18時間加熱した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を、DCM中0～5%MeOHで溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（150mg、56%）を得た。

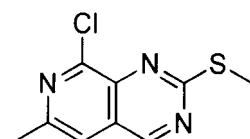
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 10.52 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.66分 MS m/z 208.24 [M+H]⁺

【0316】

調製52：8-クロロ-6-メチル-2-（メチルチオ）ピリド[3, 4-d]ピリミジン

【化 1 1 0】



POCl₃（5mL）中の6-メチル-2-（メチルチオ）ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8（7H）-オン（調製51、100mg、0.483mmol）の溶液を、70℃に1時間加熱した。反応混合物を真空濃縮した。残留物をEtOAc（30mL）間で分配し、水（30mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0～20%EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ーによって精製して、表題化合物（28.4mg、52%）を得た。

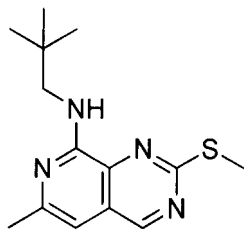
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.16 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.57分 MS m/z 226.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0317】

調製53：6-メチル-2-(メチルチオ)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン

【化111】



10

NMP (6mL) 中の8-クロロ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン（調製52、128mg、0.567mmol）の溶液に、ネオペンチルアミン（0.66mL、5.67mmol）を添加した。反応混合物を80℃に3時間加熱した。反応混合物をEtOAc（30mL）および水（30mL）で希釈し、有機層を乾燥させ（ MgSO_4 ）、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0～50% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（38mg、24%）を得た。

20

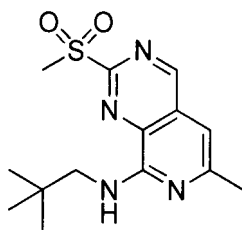
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.48 (br s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt=2.37分 MS m/z 277.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0318】

調製54：6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン

【化112】



30

DCM (2mL) 中の6-メチル-2-(メチルチオ)-N-ネオペンチルピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン（調製53、38mg、0.137mmol）の冷却（0℃）溶液に、mCPBA（37mg、0.165mmol）を少量ずつ添加した。反応混合物を、ゆっくりと室温に加熱しながら、6時間攪拌した。反応混合物を水（40mL）でクエンチし、DCM（40mL）で希釈した。有機層を、飽和 NaHCO_3 水溶液（40mL）、ブライン（40mL）で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0～100% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（12.5mg、30%）を得た。

40

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.23 (s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.55 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt=2.44分 MS m/z 309.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$

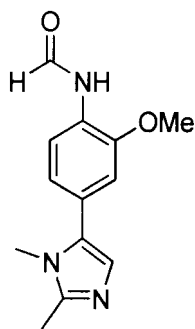
【0319】

調製55：N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メト

50

キシフェニル) ホルムアミド

【化 1 1 3】



10

方法 1 3

ギ酸 (3 mL) 中の 4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシアニリン (調製 18、127 mg、0.585 mmol) の溶液を、1 時間 30 分加熱還流した。溶液を減圧下で濃縮した。残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc とに分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、DCM 中 0 から 10% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (60 mg、42%) を得た。

20

¹H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.73 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

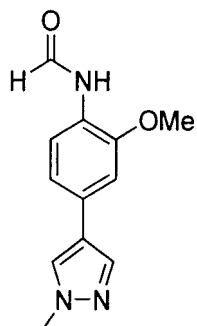
LCMS (ESI) Rt=0.83分 MS m/z 246 [M+H]⁺

【0 3 2 0】

調製 5 6: N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド

【化 1 1 4】

30



表題化合物は、方法 1 3 (調製 5 5) に従い、2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン (調製 1 9) を使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 80% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (81 mg、65%) を得た。

40

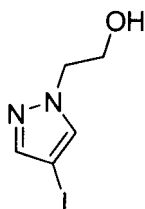
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.61 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.75分 MS m/z 232 [M+H]⁺

【0 3 2 1】

調製 5 7: 2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

【化 1 1 5】



DMF (45 mL) 中の 4-ヨード-1H-ピラゾール (4.50 g、23.20 mmol) の溶液を、0℃にて水素化ナトリウム (60% w/w、1.42 g、35.5 mmol) で処理し、室温で攪拌した。1時間後、得られた混合物を、0℃にて2-プロモエタノール (2.5 mL、35.2 mmol) で処理した。得られた混合物を65℃に3日間加熱した。反応物をブライン/EtOAcでクエンチし、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から50% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (3.55 g、64%) を得た。

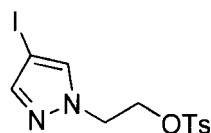
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 2.79-2.68 (br m, 1H).

LCMS (ESI) Rt=1.50分 MS m/z 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 2 2】

調製 58: 2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化 1 1 6】



DCM (11 mL) 中の 2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル) エタノール (調製 57、535 mg、2.248 mmol) を、0℃にてトリエチルアミン (1.55 mL、11.14 mmol) で処理した。塩化トシル (857 mg、4.50 mmol) を0℃で添加し、混合物を室温に18時間加温させた。有機層を水、HCl 1Mおよび水 (2回) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、シクロヘキサン中0から30% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (817 mg、93%) を得た。

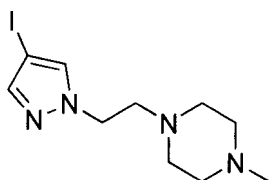
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.38-4.34 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.26分 MS m/z 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 2 3】

調製 59: 1-(2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -4-メチルピペラジン

【化 1 1 7】



アセトニトリル (6 mL) 中の 2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル) エチ

ル 4-メチルベンゼンスルホネート（調製 58、377 mg、0.961 mmol）の溶液を、1-メチルピペラジン（1.1 mL、9.88 mmol）で処理した。得られた混合物を室温で 3 日間攪拌した。溶媒の大半を減圧下で除去し、残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc とに分配した。水層を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、DCM 中 0 から 15% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（208 mg、68%）を得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.50 (d, J=0.7Hz, 1H), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.80 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.54-2.46 (br m, 8H), 2.32 (s, 3H).

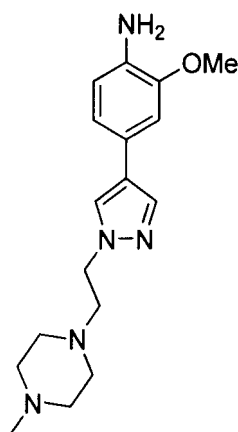
LCMS (ESI) Rt=0.97分 MS m/z 321 [M+H]⁺

10

【0324】

調製 60: 2-メトキシ-4-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン

【化118】



20

2-メトキシ-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)アニリン（210 mg、0.843 mmol）、1-(2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-4-メチルピペラジン（調製 59、206 mg、0.643 mmol）および Pd(dppf)Cl₂·DCM（52 mg、0.064 mmol）の溶液を、THF（4.5 mL）および水中 2 M 炭酸ナトリウム（1.5 mL）に溶解し、60℃に 18 時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水と DCM とに分配した。水層を DCM で 3 回抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物を、DCM 中 0 から 15% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（72 mg、35%）を得た。

30

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.61 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.27 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 2.88 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.68-2.40 (m, 8H), 2.32 (s, 3H).

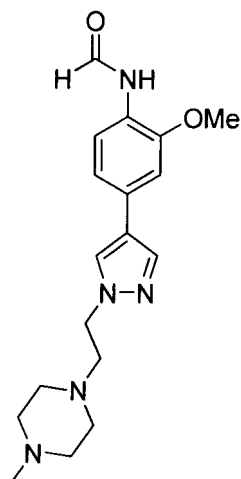
40

LCMS (ESI) Rt=0.30分 MS m/z 316 [M+H]⁺

【0325】

調製 61: N-(2-メトキシ-4-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド

【化 1 1 9】



10

表題化合物は、方法 1 3（調製 5 5）に従い、2-メトキシ-4-（1-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル）-1H-ピラゾール-4-イル）アニリン（調製 6 0）を使用して調製した。残留物を、DCM中0から17%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（71mg、69%）を得た。

20

^1H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.63 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.21 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.74 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.48-2.29 (br m, 8H), 2.17 (s, 3H).

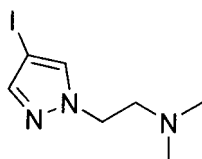
LCMS (ESI) $R_t=1.16$ 分MS m/z 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 2 6】

調製 6 2：2-（4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル）-N,N-ジメチルエタニン

【化 1 2 0】

30



2-（4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル）エチル 4-メチルベンゼンスルホネート（調製 5 8）（1.03g、2.63mmol）を、THF中ジメチルアミン（2M、10mL、20.00mmol）で処理し、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCMと飽和NaHCO₃水溶液とに分配した。水性物をDCMで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物を、DCM中0から10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（616mg、89%）を得た。

40

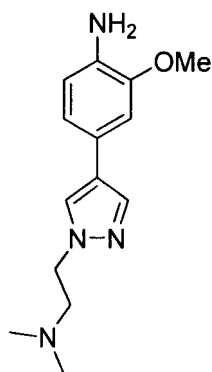
^1H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 4.24 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.29 (s, 6H).

LCMS (ESI) $R_t=0.59$ 分MS m/z 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 2 7】

調製 6 3：4-（1-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-メトキシアニリン

【化 1 2 1】



10

2-メトキシ-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)アニリン(313mg、1.256mmol)、2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン(調製62、270mg、1.019mmol)およびPd(dppf)Cl₂・DCM(80mg、0.098mmol)の溶液を、THF(4.5mL)および水中2M炭酸ナトリウム(1.5mL)に溶解し、60℃に18時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水とDCMとに分配し、水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物を、DCM中0から10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(74mg、28%)を得た。

20

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.93 (dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.27 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (br s, 2H), 2.83 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.32 (s, 6H).

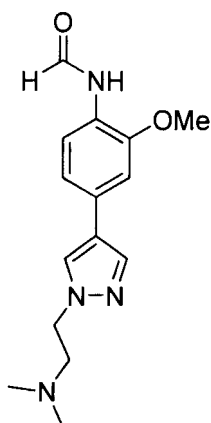
LCMS (ESI) Rt=0.29分 MS m/z 261 [M+H]⁺

【0328】

調製64: N-(4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド

【化 1 2 2】

30



40

表題化合物は、方法13(調製55)に従い、4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシアニリン(調製63)を使用して調製した。残留物を、DCM中0から15%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.61 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.86 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 4.20 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.20 (

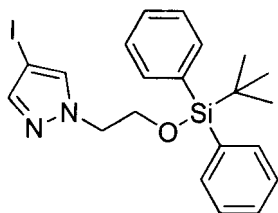
50

s, 6H).

【0329】

調製65: 1-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール

【化123】



10

DMF (21 mL) 中の 2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル) エタノール (調製57) (1.01 g、4.24 mmol) の溶液を、イミダゾール (410 mg、6.03 mmol)、続いて tert-ブチルクロロジフェニルシラン (1.321 mL、5.09 mmol) で処理し、混合物を室温に18時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、ブラインでクエンチした。水層を EtOAc で3回抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から10% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (2.25 g、定量的) を得た。

20

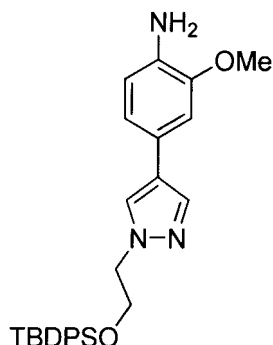
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.56 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 5H), 7.47-7.35 (m, 6H), 4.26 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt=1.98分 MS m/z 498 [M+Na]⁺

【0330】

調製66: 4-(1-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシアニン

【化124】



30

2-メトキシ-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) アニン (383 mg、1.537 mmol)、1-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール (調製65、554 mg、1.163 mmol) および Pd(dppf)Cl₂·DCM (90 mg、0.110 mmol) の溶液を、THF (6 mL) および水中2M炭酸ナトリウム (2 mL) に溶解し、60℃に18時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、ブラインでクエンチした。水層を EtOAc で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から20% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (141 mg、26%) を得た。

40

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 4H), 6.94 (dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 6

50

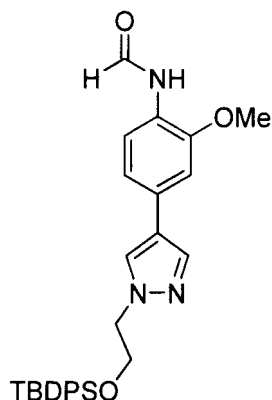
.91 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.30 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 4.01 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 1.06 (s, 9H).

LCMS (ESI) $R_t=2.83\text{分}$ MS m/z 472 $[M+H]^+$

【0331】

調製67: N-(4-(1-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド

【化125】



10

ギ酸(2 mL)中の4-(1-(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシアニリン(調製66、130 mg、0.276 mmol)の溶液を、3時間加熱還流した。溶液を減圧下で濃縮し、トルエンと2回共沸させた。残留物をMeOH(1 mL)に溶解し、室温にてEt₃N(50 μ L)で1時間処理した。混合物を減圧下で濃縮し、DCMで2回共蒸発させて、粗製ホルミル化アニリンを生じさせた。

20

【0332】

DMF(1.5 mL)中の粗製ホルミル化アニリン(約0.27 mmol)の溶液を、イミダゾール(30 mg、0.441 mmol)、続いてtert-ブチルクロロジフェニルシラン(100 μ L、0.386 mmol)で処理し、混合物を室温に18時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインでクエンチした。水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から40% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(2ステップにわたり126 mg、91%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.59-7.52 (m, 5H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 5H), 4.33-4.27 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).

30

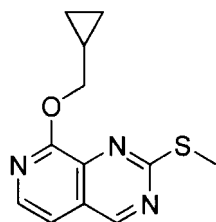
LCMS (ESI) $R_t=3.08\text{分}$ MS m/z 500 $[M+H]^+$

【0333】

調製68: 8-(シクロプロピルメトキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン

40

【化126】



CHCl₃(25 mL)中の2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8

50

(7H) -オン (調製32、502mg、2.60mmol) および炭酸銀 (988mg、3.58mmol) の懸濁液を、ブロモメチルシクロプロパン (310μl、3.19mmol) で処理し、室温で18時間攪拌した。混合物を4時間攪拌還流し、追加のブロモメチルシクロプロパン (310μl、3.19mmol) を添加した。反応物を6℃で18時間攪拌した。さらなるブロモメチルシクロプロパン (310μl、3.19mmol) を添加し、加熱を2時間続けた。Et₃Nを添加し (6mL)、混合物を、DCMで洗浄しながらセライトに通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、シクロヘキサン中0から80% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (112mg、17%) を得た。

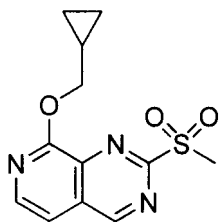
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.14 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.43 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.54-1.43 (m, 1H), 0.73-0.61 (m, 2H), 0.54-0.43 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt=2.69分 MS m/z 248 [M+H]⁺

【0334】

調製69: 8-(シクロプロピルメトキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン

【化127】



DCM (4mL) 中の8-(シクロプロピルメトキシ)-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン (調製68、110mg、0.445mmol) の懸濁液を、0℃にてmCPBA (77%w/w、325mg、1.353mmol) で処理し、次いで18時間室温に達するようにした。混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0から55% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (95mg、77%) を得た。

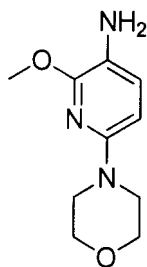
¹H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.92 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.43 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.51-1.32 (m, 1H), 0.69-0.57 (m, 2H), 0.49-0.40 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt=1.95分 MS m/z 302 [M+Na]⁺

【0335】

調製70: 2-メトキシ-6-モルホリノピリジン-3-アミン

【化128】



EtOAc/EtOH (1:1、10mL) 中の4-(6-メトキシ-5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリン (調製81、280mg、1.170mmol) の溶液に、

活性炭担持パラジウム（１０％、１００ｍｇ）を添加した。フラスコに水素を充填し、反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物をＣｅｌｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、真空濃縮して、表題化合物（２４５ｍｇ、９９％）を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 6.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H), 3.34 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H).

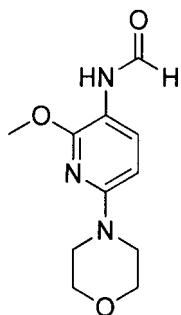
LCMS (ESI) $R_t=1.05$ 分 MS m/z 210.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【０３３６】

調製７１：Ｎ－（２－メトキシ－６－モルホリノピリジン－３－イル）ホルムアミド

【化１２９】

10



ギ酸（３ｍＬ）中の２－メトキシ－６－モルホリノピリジン－３－アミン（調製７０、４０ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）の溶液を、３時間加熱還流した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を飽和 NaHCO_3 水溶液（４０ｍＬ）と EtOAc （４０ｍＬ）とに分配した。水層を EtOAc （４０ｍＬ）で再抽出した。合わせた有機層を水（４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、真空濃縮して、表題化合物（４０ｍｇ、８８％）を得た。

20

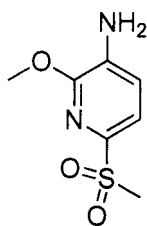
LCMS (ESI) $R_t = 1.84$ 分 MS m/z 238.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【０３３７】

調製７２：２－メトキシ－６－（メチルスルホニル）ピリジン－３－アミン

【化１３０】

30



EtOAc/EtOH （１：１、１０ｍＬ）中の２－メトキシ－６－（メチルスルホニル）－３－ニトロピリジン（調製８３、２９０ｍｇ、１．２４９ｍｍｏｌ）の溶液に、活性炭担持パラジウム（１０％、１００ｍｇ）を添加した。フラスコに水素を充填し、反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物をＣｅｌｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、真空濃縮して、表題化合物（２４５ｍｇ、９７％）を得た。

40

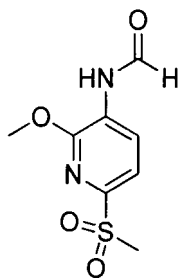
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.13 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.52$ 分 MS m/z 203.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【０３３８】

調製７３：Ｎ－（２－メトキシ－６－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）ホルムアミド

【化 1 3 1】



10

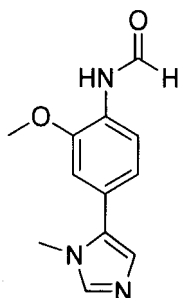
表題化合物は、方法 1 3（調製 5 5）に従い、3 時間、2-メトキシ-6-（メチルスルホニル）ピリジン-3-アミン（調製 7 2）を使用して調製した。粗残留物を次の反応において直接使用した。

LCMS (ESI) Rt = 1.26 分 MS m/z 231.06 [M+H]⁺

【0 3 3 9】

調製 7 4：N-（2-メトキシ-4-（1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）フェニル）ホルムアミド

【化 1 3 2】



20

表題化合物は、方法 1 3（調製 5 5）に従い、2-メトキシ-4-（1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）アニリン（調製 1 7）を使用して調製した。粗残留物を次の反応において直接使用した。

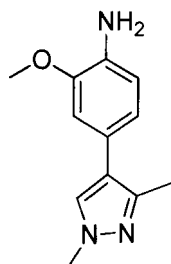
¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=0.69分 MS m/z 232.11 [M+H]⁺

【0 3 4 0】

調製 7 5：4-（1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-2-メトキシアニリン

【化 1 3 3】



40

DME/MeOH（2：1、1.5 mL）中の、2-メトキシ-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）アニリン（50 mg、0.201 mmol）、4-ブromo-1, 3-メチルピラゾール（35 mg、0.201 mmol）、CsF（91 mg、0.602 mmol）および Pd(PPh₃)₄（12 mg

50

、10.04 μmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、150℃に10分間加熱した。反応混合物をEtOAc (30 mL) および水 (30 mL) で希釈した。有機層を、水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空濃縮した。残留物を、EtOAc 中 0~20% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (10 mg、23%) を得た。

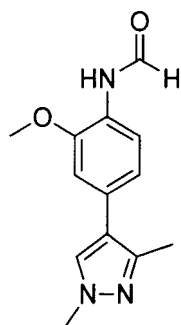
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.38 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.15$ 分 MS m/z 218.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0341】

調製76: N-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド

【化134】



20

表題化合物は、方法13 (調製55) に従い、4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシアニリン (調製75) を使用して調製した。粗残留物を次の反応において直接使用した。

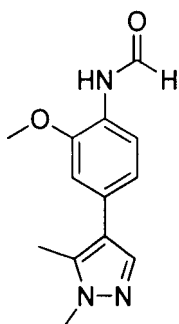
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.05 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.92$ 分 MS m/z 246.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0342】

調製77: N-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド

【化135】



40

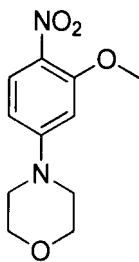
表題化合物は、方法13 (調製55) に従い、4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシアニリン (調製48) を使用して調製した。粗残留物を次の反応において直接使用した。

LCMS (ESI) $R_t = 1.90$ 分 MS m/z 246.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0343】

調製78: 4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)モルホリン

【化 1 3 6】



10

MeCN (10 mL) 中の 4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (750 mg、4.38 mmol) の溶液に、モルホリン (3.83 mL、43.8 mmol) および炭酸カリウム (606 mg、4.38 mmol) を添加した。反応混合物を 70 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を DCM (30 mL) に溶解し、水 (2 × 30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮して、表題化合物 (1.0 g、96%) を得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.48 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 6.44 (d, J=2.5Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (見かけ t, J=5.0Hz, 4H), 3.38 (見かけ t, J=5.0Hz, 4H).

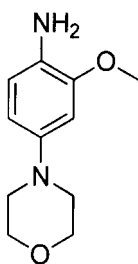
LCMS (ESI) Rt=1.95分 MS m/z 239.28 [M+H]⁺

20

【0 3 4 4】

調製 79: 2-メトキシ-4-モルホリノアニリン

【化 1 3 7】



30

EtOH (42 mL) 中の 4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)モルホリン (調製 78、1.00 g、4.20 mmol) の溶液に、塩化スズ (II) (2.79 g、14.69 mmol) を添加した。反応混合物を 70 °C に 18 時間加熱した。反応混合物を氷水 (10 mL) で希釈し、真空濃縮した。Na₂CO₃ 水溶液 (2 M、20 mL) を添加し、反応混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、100% MeOH ~ MeOH 中 1 M NH₃ で溶離する SCX-2 カートリッジの通過によって精製して、表題化合物 (418 mg、48%) を得た。

40

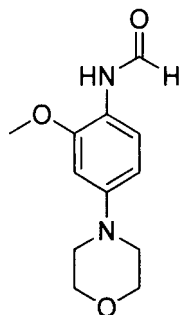
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 6.71-6.64 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 3.93 (t, J=5.5Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.14-3.08 (m, 4H).

LCMS (ESI) Rt=0.60分 MS m/z 209.34 [M+H]⁺

【0 3 4 5】

調製 80: N-(2-メトキシ-4-モルホリノフェニル)ホルムアミド

【化 1 3 8】



10

表題化合物は、方法 1 3（調製 5 5）に従い、2-メトキシ-4-モルホリノアニリン（調製 7 9）を使用して調製した。粗残留物を次の反応において直接使用した。

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.52 (dd, $J=8.5$, 2.5Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 4H).

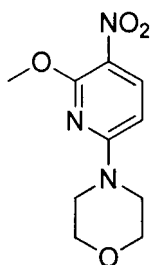
LCMS (ESI) $R_t=1.49$ 分MS m/z 237.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 4 6】

調製 8 1：4-（6-メトキシ-5-ニトロピリジン-2-イル）モルホリン

【化 1 3 9】

20



30

アセトニトリル／DMF（2：1、3 mL）中の6-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロピリジン（283 mg、1.5 mmol）の溶液に、モルホリン（0.13 mL、1.5 mmol）およびトリエチルアミン（0.21 mL、1.5 mmol）を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を水（30 mL）とEtOAc（30 mL）とに分配した。有機層を乾燥させ（ MgSO_4 ）、真空濃縮した。残留物を、EtOAc中20%シクロヘキサンので溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（280 mg、78%）を得た。 ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3): δ 8.28 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.82 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H), 3.71 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H).

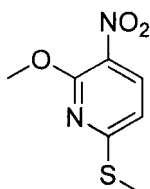
LCMS (ESI) $R_t=1.96$ 分MS m/z 240.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

【0 3 4 7】

調製 8 2：2-メトキシ-6-（メチルチオ）-3-ニトロピリジン

【化 1 4 0】



50

アセトニトリル／DMF（２：１、３ｍＬ）中の６－クロロ－２－メトキシ－３－ニトロピリジン（３００ｍｇ、１．５９１ｍｍｏｌ）の溶液に、ナトリウムチオメトキシド（１３３ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１８時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物を水（３０ｍＬ）とEtOAc（３０ｍＬ）とに分配した。有機層を乾燥させ（MgSO₄）、真空濃縮して、表題化合物（２９０ｍｇ、９１％）を得た。

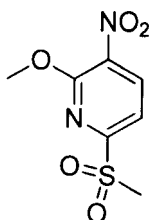
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.42分 MS m/z 201.07 [M+H]⁺

【０３４８】

調製８３：２－メトキシ－６－（メチルスルホニル）－３－ニトロピリジン

【化１４１】



DCM（１０ｍＬ）中の２－メトキシ－６－（メチルチオ）－３－ニトロピリジン（調製８２、２９０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、mCPBA（６５０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間攪拌した。反応混合物をDCM（３０ｍＬ）で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液（３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、真空濃縮して、表題化合物（２９０ｍｇ、８６％）を得た。

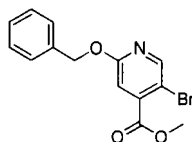
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.44 (d, J=8.0Hz), 7.8 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.25 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.48分 MS m/z 233.03 [M+H]⁺

【０３４９】

調製８４：メチル２－（ベンジルオキシ）－５－ブロモイソニコチネート

【化１４２】



MeCN（３５ｍＬ）中のメチル５－ブロモ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボキシレート（２．５ｇ、１０．７７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、炭酸銀（４．４６ｇ、１６．１６ｍｍｏｌ）および臭化ベンジル（１．５４ｍＬ、１２．９３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃に加熱し、１８時間攪拌した。反応混合物をCelite（登録商標）のプラグに通して濾過し、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中５０～１００％DCMで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（３．３１ｇ、９５％）を得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.38 (s, 1H), 7.45 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=3.04分 MS m/z 321.97 [M+H]⁺

【０３５０】

調製８５：（Ｅ）－メチル２－（ベンジルオキシ）－５－（２－エトキシビニル）イソニ

10

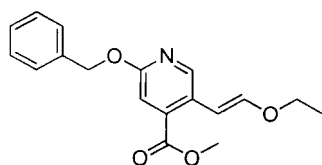
20

30

40

50

コチネート
【化 1 4 3】



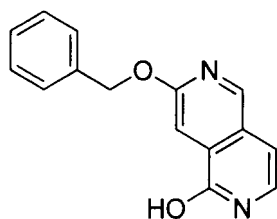
トルエン（5 mL）、EtOH（5 mL）および水（5 mL）中の、メチル 2-（ベン
ジロキシ）-5-ブロモイソニコチネート（調製 8 4、1.5 g、4.66 mmol）
、（E）-2-（2-エトキシビニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-
ジオキサボロラン（調製 2 9、1.844 g、9.31 mmol）および Na₂CO₃（
0.99 g、9.31 mmol）の懸濁液に、Pd（PPh₃）₄（377 mg、0.3
26 mmol）を添加した。反応混合物を、窒素下、70℃に 18 時間加熱した。反応混
合物を EtOAc（75 mL）および水（75 mL）で希釈した。有機層を乾燥させ（M
gSO₄）、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0～10% EtOAc で溶離す
るシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（1.2 g、82
%）を得た。¹H NMR（500MHz, CDCl₃）: δ 8.23（s, 1H）, 7.47（d, J=7.5, 1.5Hz, 2H）,
7.39（td, J=8.5, 2.5Hz, 2H）, 7.33（m, 1H）, 7.24（s, 1H）, 6.80（d, J=13.0Hz, 1H）
、6.39（d, J=13.0Hz, 1H）, 5.40（s, 2H）, 3.95（q, J=7.5Hz, 2H）, 3.92（s, 3H）, 1.3
7（t, J=7.5Hz, 3H）.

LCMS（ESI）Rt=3.09分 MS m/z 314.27 [M+H]⁺

【0 3 5 1】

調製 8 6：7-（ベンジロキシ）-2,6-ナフチリジン-1-オール

【化 1 4 4】



（E）-メチル 2-（ベンジロキシ）-5-（2-エトキシビニル）イソニコチネー
ト（調製 8 5、1.2 g、3.83 mmol）を、3つのマイクロ波管中のメタノール性
アンモニア（7 M、28 mL）に溶解した。反応混合物を密閉し、80℃に 3 日間加熱し
た。反応混合物を真空濃縮した。残留物をトルエン（30 mL）に溶解し、pTsOH・
H₂O（150 mg、0.789 mmol）を添加した。反応混合物を 90℃で 2 時間加
熱した。反応混合物を濾過し、真空下で乾燥させて、表題化合物（937 mg、97%）
を得た。

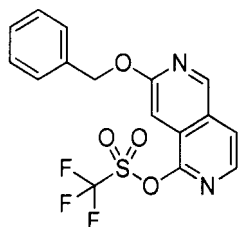
¹H NMR（500MHz, CDCl₃）: δ 10.20（br s, 1H）, 8.68（s, 1H）, 7.70（s, 1H）, 7.50（d
、J=7.5Hz, 2H）, 7.40（t, J=7.5Hz, 2H）, 7.34（m, 1H）, 7.03（m, 1H）, 6.61（d, J=7.
0Hz, 1H）, 5.50（s, 2H）.

LCMS（ESI）Rt=2.47分 MS m/z 253.33 [M+H]⁺

【0 3 5 2】

調製 8 7：7-（ベンジロキシ）-2,6-ナフチリジン-1-イルトリフルオロメタ
ンスルホネート

【化 1 4 5】



DCM (20 mL) 中の 7-(ベンジルオキシ)-2,6-ナフチリジン-1-オール (調製 86、450 mg、1.784 mmol) の懸濁液に、Et₃N (0.50 mL、3.57 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.36 mL、2.141 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 2.5 時間未満で攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を、50~80% DCM で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (415 mg、58%) を得た。

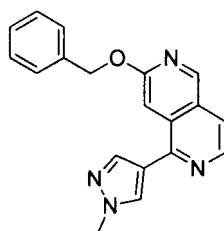
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.13 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=6.0, 1.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.56 (s, 2H).

LCMS (ESI) Rt=3.15分 MS m/z 385.28 [M+H]⁺

【0353】

調製 88: 7-(ベンジルオキシ)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ナフチリジン

【化 1 4 6】



1,4-ジオキサン (6 mL) および水 (3 mL) 中の 7-(ベンジルオキシ)-2,6-ナフチリジン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (調製 87、350 mg、0.911 mmol) の懸濁液に、1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (379 mg、1.821 mmol)、炭酸セシウム (460 mg、1.412 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (220 mg、0.190 mmol) を添加した。反応混合物を、マイクロ波条件下、100℃に 30 分間加熱した。反応混合物を EtOAc (25 mL) および水 (25 mL) で希釈した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、DCM 中 0~15% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて DCM 中 0~10% MeOH で溶離する第二のクロマトグラフィーによ

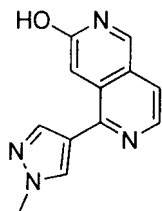
って精製して、表題化合物 (249 mg、86%) を得た。
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.04 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.47 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.04 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.60分 MS m/z 317.28 [M+H]⁺

【0354】

調製 89: 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ナフチリジン-3-オール

【化 1 4 7】



DCM (8 mL) 中の、Pd(OAc)₂ (4 mg、0.019 mmol)、Et₃N (7.5 uL、0.053 mmol)、トリエチルシラン (0.085 mL、0.531 mmol) の溶液を、室温で 10 分間攪拌した。DCM (1 mL) 中の 7-(ベンジルオキシ)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ナフチリジン (調製 88、120 mg、0.379 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、エーテル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、DCM 中 0 ~ 10 % MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (13 mg、15 %) を得た。

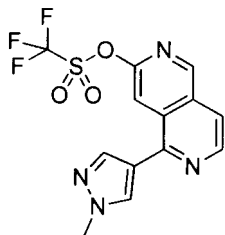
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 4.06 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.10分 MS m/z 227.12 [M+H]⁺

【0 3 5 5】

調製 90: 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ナフチリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート

【化 1 4 8】



DCM (0.5 mL) 中の 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ナフチリジン-3-オール (調製 89、15 mg、0.066 mmol) の溶液に、Tf₂O (0.013 mL、0.080 mmol) およびトリエチルアミン (9.3 uL、0.066 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 1 時間未満で攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を、100 % MeOH ~ MeOH 中 1 M NH₃ で溶離する SCX-2 カートリッジに通過させて、表題化合物 (14 mg、59 %) を得た。

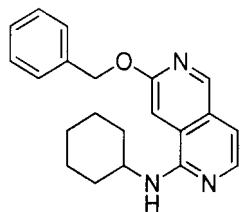
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.18 (s, 1H), 8.78 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (dd, J=5.5, 1.0Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.09 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.52分 MS m/z 358.96 [M+H]⁺

【0 3 5 6】

調製 91: 7-(ベンジルオキシ)-N-シクロヘキシル-2,6-ナフチリジン-1-アミン

【化 1 4 9】



NMP (6 mL) 中の 7-(ベンジルオキシ)-2,6-ナフチリジン-1-イルトリ
フルオロメタンスルホネート (調製 87、130 mg、0.338 mmol) の溶液に、
シクロヘキシルアミン (0.39 mL、3.38 mmol) を添加した。反応混合物を 1
20 °C に 30 分間加熱した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) でクエンチし
、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL) およびブラ
イン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、DCM
中 0~10% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して
、表題化合物 (70 mg、62%) を得た。

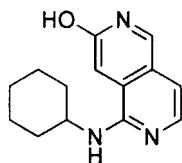
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.78 (s, 1H), 7.90 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H)
, 7.41-7.38 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.51 (s
, 2H), 4.99 (br d, J=7.0Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 2H), 1.81-1.76 (m,
2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 4H).

LCMS (ESI) Rt=2.11分 MS m/z 334.11 [M+H]⁺

【0357】

調製 92: 5-(シクロヘキシルアミノ)-2,6-ナフチリジン-3-オール

【化 1 5 0】



表題化合物は、調製 89 について記述されている方法に従い、7-(ベンジルオキシ)
-N-シクロヘキシル-2,6-ナフチリジン-1-アミン (調製 91) を使用して調製
した。

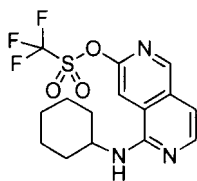
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.46 (s, 1H), 7.79 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.
79 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.03 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.8
3-1.78 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt=1.18分 MS m/z 244.14 [M+H]⁺

【0358】

調製 93: 5-(シクロヘキシルアミノ)-2,6-ナフチリジン-3-イルトリフルオ
ロメタンスルホネート

【化 1 5 1】



表題化合物は、調製 90 について記述されている方法に従い、5-(シクロヘキシルア
ミノ)-2,6-ナフチリジン-3-オール (調製 92) を使用して調製した。

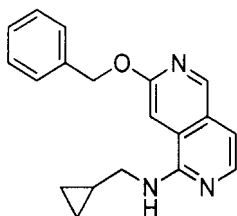
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.88 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=5.5$, 1.0Hz , 1H), 5.11 (br d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.84 (dt, $J=13.0$, 3.5Hz , 2H), 1.73 (dt, $J=13.0$, 3.5Hz , 2H), 1.51 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H).

LCMS (ESI) $R_t=2.50$ 分 MS m/z 375.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0359】

調製94：7-(ベンジルオキシ)-N-(シクロプロピルメチル)-2,6-ナフチリジン-1-アミン

【化152】



10

表題化合物は、調製91について記述されている方法に従い、シクロプロパンメチルアミンを使用して調製した。

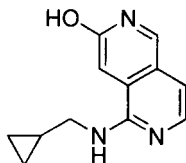
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.80 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (dd, $J=6.0$, 0.5Hz , 1H), 5.52 (s, 2H), 5.23 (br s, 1H), 3.43 (dd, $J=7.0$, 5.0Hz , 2H), 1.19 (m, 1H), 0.63-0.59 (m, 2H), 0.35-0.31 (m, 2H).

LCMS (ESI) $R_t=1.96$ 分 MS m/z 306.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0360】

調製95：5-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2,6-ナフチリジン-3-オール

【化153】



30

表題化合物は、調製89について記述されている方法に従い、7-(ベンジルオキシ)-N-(シクロプロピルメチル)-2,6-ナフチリジン-1-アミン(調製94)を使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.46 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.29 (br s, 1H), 3.44 (dd, $J=7.0$, 5.0Hz , 2H), 1.22 (m, 1H), 0.63 (q, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 0.35 (q, $J=5.5\text{Hz}$, 2H).

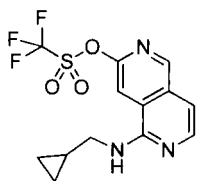
LCMS (ESI) $R_t=0.84$ 分 MS m/z 216.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0361】

調製96：5-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2,6-ナフチリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート

40

【化 1 5 4】



表題化合物は、調製 9 0 について記述されている方法に従い、5-(シクロプロピルメチル)アミノ)-2,6-ナフチリジン-3-オール(調製 9 5)を使用して調製した。

10

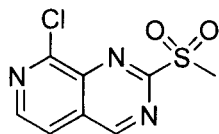
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.91 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.06 (dd, $J=6.0, 0.5\text{Hz}$, 1H), 5.46 (br t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.47 (dd, $J=7.0, 5.0\text{Hz}$, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.67-0.63 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H).

LCMS (ESI) $R_t=2.22$ 分 MS m/z 347.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 6 2】

調製 9 7: 8-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン

【化 1 5 5】



20

DCM (3 mL) 中の 8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン (調製 3 3、71 mg、0.335 mmol) の懸濁液を、 0°C にて mCPBA (77% w/w、180 mg、0.801 mmol) で処理し、次いで 18 時間室温に達するようにした。混合物を水でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 80% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (55 mg、67%) を得た。

30

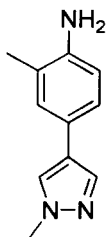
^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 8.77 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.59 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.31$ 分 MS m/z 266 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

【0 3 6 3】

調製 9 8: 2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン

【化 1 5 6】



40

EtOH (10 mL)、トルエン (10 mL) および水 (10 mL) 中の、4-ブロモ-2-メチルアニリン (500 mg、2.69 mmol) の溶液に、1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (671 mg、3.22 mmol)、炭酸ナトリウム (570 mg、5.37 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (373 mg、0.322 mmol) を添加した。反応混合物を 80°C に 2.5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (30 mL) およびブライン (30 mL

50

）で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、真空濃縮した。残留物を、100% MeOH～MeOH中1M NH_3 で溶離するSCX-2カートリッジの通過によって精製した。残留物を、DCM中0～10% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（106mg、21%）を得た。

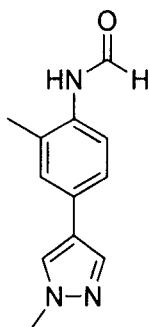
^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=8.0$, 2.0Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=0.98$ 分MS m/z 188.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0364】

調製99：N-（2-メチル-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）ホルムアミド

【化157】



20

ギ酸（3mL）中の2-メチル-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）アニリン（調製98、100mg、0.534mmol）の溶液を、3時間加熱還流した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を飽和 NaHCO_3 水溶液（30mL）とEtOAc（30mL）とに分配した。水層をEtOAc（30mL）で再抽出した。合わせた有機層を水（30mL）およびブライン（30mL）で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、真空濃縮した。残留物を、EtOAc中0～10% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（160mg、34%）を得た。

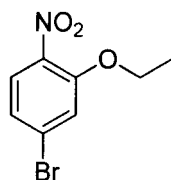
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.31 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=8.0$, 2.0Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.72$ 分MS m/z 216.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0365】

調製100：4-ブロモ-2-エトキシ-1-ニトロベンゼン

【化158】



40

THF（5mL）中のEtOH（0.07mL、1.193mmol）の冷却（0℃）溶液に、NaH（鉱油中60%懸濁液、68mg、1.705mmol）を添加した。反応混合物を、窒素下、0℃で15分間攪拌した。2-フルオロ-4-ブロモニトロベンゼン（250mg、1.136mmol）を添加し、反応混合物を、ゆっくりと室温に加熱しながら、さらに18時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。エーテル（20mL）およびHCl（0.5M、20mL）を添加した。水層を飽和 NaHCO_3 水溶液で塩基性化し、EtOAc（3×20mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20m

50

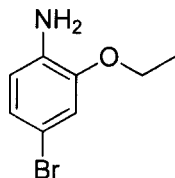
L) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空濃縮して、表題化合物 (270 mg、97%) を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.5$, 2.0Hz, 1H), 4.19 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.50 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

【0366】

調製101: 1 4-ブロモ-2-エトキシアニリン

【化159】



10

EtOH (15 mL) 中の4-ブロモ-2-エトキシ-1-ニトロベンゼン (調製100、250 mg、1.016 mmol) の溶液に、塩化スズ (II) (963 mg、5.08 mmol) を添加した。反応混合物を70℃に2時間加熱した。反応混合物を氷水 (10 mL) で希釈し、真空濃縮した。 Na_2CO_3 水溶液 (2 M、20 mL) を添加し、反応混合物をEtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空濃縮した。残留物を、100% MeOH 20
~MeOH中1M NH_3 で溶離するSCX-2カートリッジの通過によって精製して、表題化合物 (179 mg、82%) を得た。

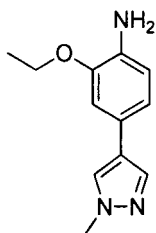
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 6.91-6.88 (m, 2H), 6.60 (dd, $J=8.0$, 0.5Hz, 1H), 4.05 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.45 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.96分 MS m/z 216.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0367】

調製102: 2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アニリン

【化160】



30

表題化合物は、調製98に従い、4-ブロモ-2-エトキシアニリン (調製101) を使用して調製した。

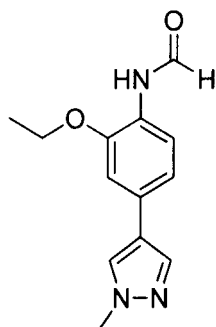
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.67 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.92 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=7.5$, 2.0Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.12 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) 40
, 3.94 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 1.47 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.18分 MS m/z 218.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0368】

調製103: N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド

【化 1 6 1】



10

表題化合物は、調製 99 に従い、2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン (調製 102) を使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=8.5$, 2.0Hz , 1H), 6.97 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.18 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.51 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

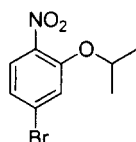
LCMS (ESI) $R_t=1.96$ 分 MS m/z 246.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 6 9】

調製 104: 4-ブロモ-2-イソプロポキシ-1-ニトロベンゼン

【化 1 6 2】

20



表題化合物は、調製 100 に従い、2-プロパノールを使用して調製した。

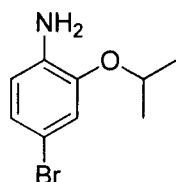
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.5$, 2.0Hz , 1H), 4.67 (五重線, $J=6\text{Hz}$, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

【0 3 7 0】

30

調製 105: 4-ブロモ-2-イソプロポキシアニリン

【化 1 6 3】



表題化合物は、調製 101 に従い、4-ブロモ-2-イソプロポキシ-1-ニトロベンゼン (調製 104) を使用して調製した。

40

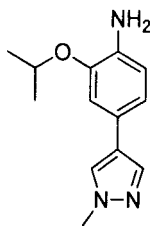
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 7.03 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=8.5$, 2.0Hz , 1H), 6.77 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.60 (五重線, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=2.22$ 分 MS m/z 230.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 7 1】

調製 106: 2-イソプロポキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン

【化 1 6 4】



表題化合物は、調製 9 8 に従い、4-ブロモ-2-イソプロポキシアニリン（調製 1 0 5）を使用して調製した。

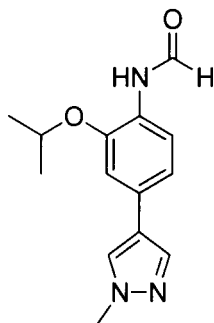
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.66 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.91 (dd, $J=7.5$, 2.0Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.59 (五重線, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.36$ 分 MS m/z 232.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 3 7 2】

調製 1 0 7 : N-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド

【化 1 6 5】



表題化合物は、調製 9 9 に従い、2-イソプロポキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン（調製 1 0 6）を使用して調製した。

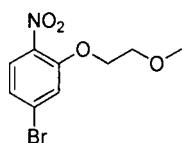
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.48 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.05 (dd, $J=8.5$, 2.0Hz, 1H), 4.69 (五重線, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.42 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1.40 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=2.03$ 分 MS m/z 260.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 3 7 3】

調製 1 0 8 : 4-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-1-ニトロベンゼン

【化 1 6 6】



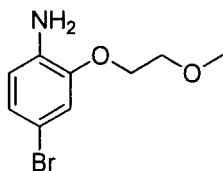
表題化合物は、調製 1 0 0 に従い、2-メトキシエタノールを使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.76 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.5$, 2.0Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=5.0$, 4.0Hz, 2H), 3.82 (dd, $J=5.0$, 4.0Hz, 2H), 3.47 (s, 3H).

【 0 3 7 4】

調製 1 0 9 : 4-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)アニリン

【化 1 6 7】



表題化合物は、調製 1 0 1 に従い、4-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-1-ニトロベンゼン（調製 1 0 8）を使用して調製した。

10

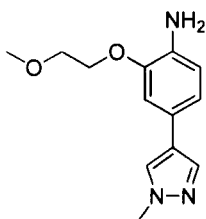
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 6.99 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=8.5$, 2.0Hz , 1H), 6.68 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.73$ 分 MS m/z 246.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 3 7 5】

調製 1 1 0 : 2-(2-メトキシエトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン

【化 1 6 8】



20

表題化合物は、調製 9 8 に従い、4-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)アニリン（調製 1 0 9）を使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.67 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (dd, $J=7.5$, 2.0Hz , 1H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (dd, $J=7.5$, 1.5Hz , 1H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (br s, 2H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.47 (s, 3H).

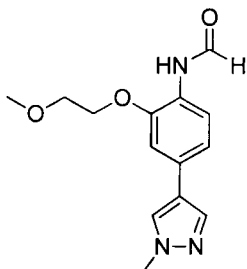
LCMS (ESI) $R_t=1.15$ 分 MS m/z 248.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

【 0 3 7 6】

調製 1 1 1 : N-(2-(2-メトキシエトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド

【化 1 6 9】



40

表題化合物は、調製 9 9 に従い、2-(2-メトキシエトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン（調製 1 1 0）を使用して調製した。

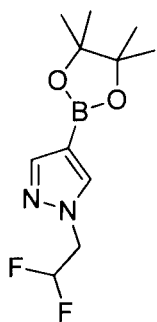
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.47 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=8.5$, 2.0Hz , 1H), 7.05 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.48 (s, 3H).

【 0 3 7 7】

調製 1 1 2 : 1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル

50

ー1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール
【化170】



10

NaH (60%, 128 mg) を、DMF (4 mL) 中の 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (313 mg、1.61 mmol) の溶液に添加した。15 分間攪拌した後、DMF (1 mL) 中の 1, 1-ジフルオロ-2-ヨードエタン (372 mg、1.94 mmol) を添加した。得られた溶液を、マイクロ波照射下、80℃で60分間攪拌した。反応混合物をブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を黄色油として生じさせ、これを次のステップにおいて直接使用した (210 mg、50%)。

20

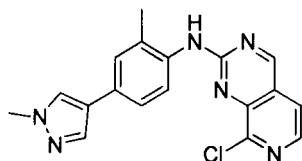
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=0.7Hz, 1H), 6.25-5.93 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 1.33 (s, 12H).

LCMS (ESI) Rt=2.64分 MS m/z 259 [M+H]⁺

【0378】

調製113: 8-クロロ-N-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン

【化171】



30

THF (4 mL) 中の N-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド (調製99、40 mg、0.186 mmol) の冷却 (0℃) 懸濁液に、NaH (油中60%分散、12 mg、0.297 mmol) を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、8-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン (調製97、59 mg、0.242 mmol) を添加した。反応混合物を、ゆっくりと室温に加温しながら、18時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。残留物をEtOAc (30 mL) と水 (30 mL) とに分配した。水層をEtOAc (30 mL) およびDCM (30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、EtOAc中0~5% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (79 mg、97%) を得た。

40

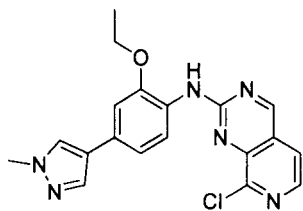
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.17 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.39 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.56分 MS m/z 351.02 [M+H]⁺

【0379】

50

調製 114: 8-クロロ-N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
【化172】



10

表題化合物は、調製 113 について記述されている方法に従い、N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド(調製 103)を使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中 50~100% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(27mg、44%)を得た。

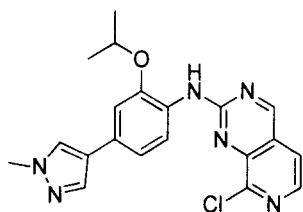
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.17 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.26 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.25 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.56 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=2.88$ 分 MS m/z 381.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

【0380】

調製 115: 8-クロロ-N-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
【化173】



30

表題化合物は、調製 113 について記述されている方法に従い、N-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド(調製 107)を使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中 50~80% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(37.7mg、62%)を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.16 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.26 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.24 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.76 (五重線, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

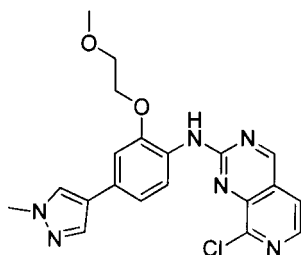
40

LCMS (ESI) $R_t=2.93$ 分 MS m/z 395.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0381】

調製 116: 8-クロロ-N-(2-(2-メトキシエトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化 1 7 4】



表題化合物は、調製 1 1 3 について記述されている方法に従い、N-(2-(2-メトキシエトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド(調製 1 1 1)を使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中 50~100% EtOAc~EtOAc 中 5% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(18mg、30%)を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.17 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.33-4.31 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.53 (s, 3H).

LCMS (ESI,) Rt=2.68分 MS m/z 410.97 $[\text{M}+\text{H}]^+$

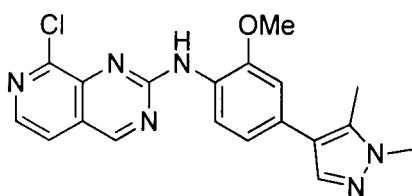
MPS1 IC50 (uM):

【0 3 8 2】

調製 1 1 7

8-クロロ-N-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化 1 7 5】



方法 1 4

THF (8mL) 中の N-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製 7 7、240mg、0.978mmol)の溶液を、0℃にて水素化ナトリウム(60%w/w、65mg、1.625mmol)で処理した。室温で20分間攪拌した後、混合物を0℃に冷却し、8-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製 9 7、325mg、1.334mmol)を添加した。反応物を室温に達するようにし、18時間攪拌した。2M NaOH水溶液の溶液(4mL)およびMeOH(4mL)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、真空濃縮した。残留物をDCMと水とに分配した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0~100% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(362mg、97%)を得た。

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.47 (s, 1H), 8.85 (br. s, 1H), 8.54 (br. s, 1H), 8.25 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=3.10分 MS m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 8 3】

下記の調製は、方法 1 4 に従い、以下で記述する通りの適正なホルムアミドおよびピリ

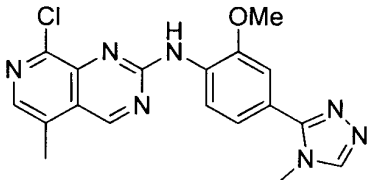
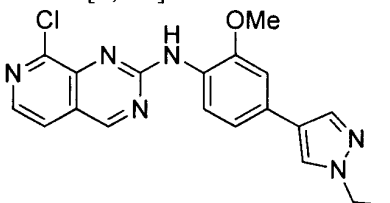
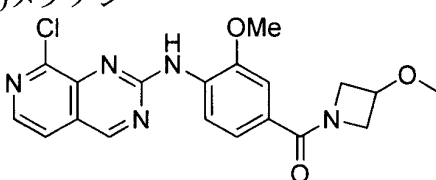
ド〔3, 4-d〕ピリミジンを使用して調製した。粗反応残留物は、記述されている通りにまたは下記の方法の1つに従って精製した：

方法A：DCMまたはEtOAc中の0～10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法B：シクロヘキサン中0から40%EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてH₂O中40%から100%MeOH（0.1%ギ酸）で溶離する分取HPLC。

【0384】

【表 1 3 A】

調製番号	名称/構造	データ
118	8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 9.63 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (br. d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=8.3$, 1.9Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H). LCMS (ESI) $R_t=2.57$分 MS m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$ N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド(調製221)および8-クロロ-5-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製184)ならびに精製方法Aを用いて。
119	8-クロロ-N-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 7.93 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=8.4$, 1.8Hz, 1H), 4.16 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H). LCMS (ESI) $R_t=3.07$分 MS m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$ N-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製128)および8-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製97)を用いて。
120	(4-((8-クロロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン 	^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 9.55 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (br. d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.3$, 1.8Hz, 1H), 7.33 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 4.54 (br. s, 1H), 4.26 (br. s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (br. s, 1H), 3.25 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t=2.71$分 MS m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$ N-(2-メトキシ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ホルムアミド(調製129)および8-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製97)を用いて。

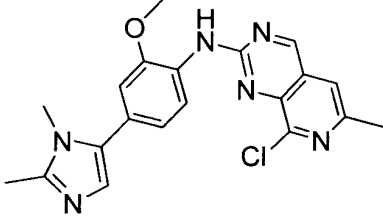
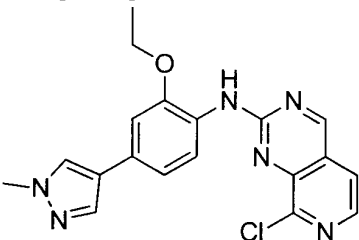
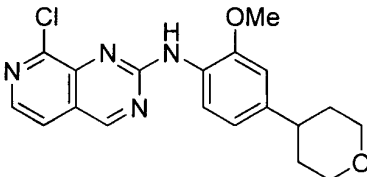
10

20

30

40

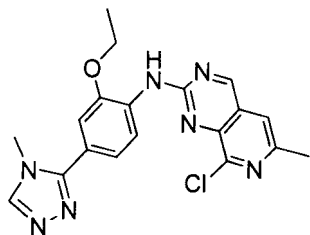
【表 1 3 B】

121	8-クロロ-N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ 8.38 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.20分 MS m/z 395 [M+H]⁺ N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製55)および8-クロロ-6-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製178)ならびに精製方法Aを用いて。
122	8-クロロ-N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.36 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.25 (q, J=6.5Hz, 2H), 1.56 (t, J=6.5Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.93分 MS m/z 381[M+H]⁺ N-(2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド(調製103)および8-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製97)ならびに精製方法Aを用いて。
123	8-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 	¹H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.46 (s, 1H), 8.81 (br. s, 1H), 8.40 (br. s, 1H), 8.24 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.01 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.39 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 1H), 1.89-1.63 (m, 4H). LCMS (ESI) Rt=3.17分 MS m/z 371 [M+H]⁺ N-(2-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)ホルムアミド(調製154)および8-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(調製97)ならびに精製方法Aを用いて。

【0385】

調製124: 8-クロロ-N-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化 1 7 6】



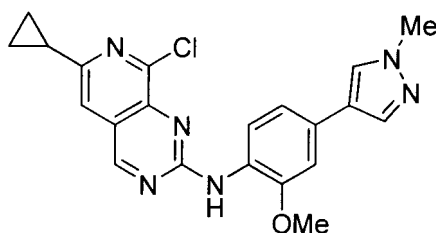
DMSO (5 mL) 中の 8-クロロ-6-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド [10
 3, 4-d] ピリミジン (調製 178、31 mg、0.120 mmol) の溶液に、N-
 (2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェ
 ニル) ホルムアミド (調製 150、35.5 mg、0.144 mmol) および Cs₂C
 O₃ (78 mg、0.241 mmol) を添加した。反応混合物を 120℃ に 18 時間加
 熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (30 mL) および水 (30 mL) で希
 釈した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮し
 た。残留物を、シクロヘキサン中 50~100% EtOAc で溶離するシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー、続いて MeOH~MeOH 中 1 M NH₃ を使用する SCX-2 カ
 ラムに通す溶離によって精製して、表題化合物 (12.9 mg、27%) を生じさせた。
¹H NMR (500MHz, アセトン-d₆): δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.50 (br s 20
 , 1H), 8.38 (s, 1H), 7.71 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (dd, J=8.0, 2.0Hz
 , 1H), 4.38 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.57 (t, J=7
 .0Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.91分 MS m/z 396 [M+H]⁺

【0386】

調製 125: 8-クロロ-6-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル
 -1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-アミ
 ン

【化 1 7 7】



N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ホ
 ルムアミド (調製 56、50 mg、0.21 mmol) を、THF (1 mL) 中で攪拌
 した。ナトリウムヘキサメチルジシラジド (0.25 mL の THF 中 1 M 溶液) を添加し 40
 、反応物を室温で 20 分間攪拌した。8-クロロ-6-シクロプロピル-2-(メチルス
 ルホニル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン (調製 179、80 mg、0.28 mmol
 e) を、THF 中の懸濁液 (1.5 mL) として添加し、反応物を室温で 80 分間攪拌し
 た。メタノール (1 mL) および 1 M 水酸化ナトリウム溶液 (1 mL) を反応物に添加し
 、55 分間攪拌した。次いで、溶媒を真空濃縮した。残留物をクロロホルム (10 mL)
 と水 (10 mL) とに分配した。層を分離し、水性物をクロロホルムで再度抽出した。合
 わせた有機層を乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、1:1 アセトン:シクロヘキサン
 で溶離する分取 TLC を使用して精製して、表題化合物 (41 mg、44%) を生じさせ
 た。

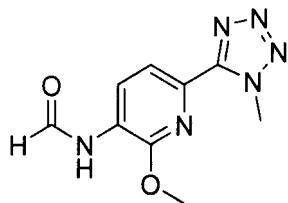
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.08 (s, 1H), 9.03 (br d, J=8.20Hz, 1H), 8.24 (br s, 50

1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (dd, J=1.89, 8.51Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.58Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.04-1.13 (m, 4H).

【0387】

調製126: N-(2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ホルムアミド

【化178】



10

方法15

ギ酸(59.3 μL, 1.571 mmol)を、攪拌し、0℃で冷却しながら、無水酢酸(99 μL, 1.048 mmol)に添加した。攪拌を室温で1時間続けた。反応物を0℃に冷却し、0℃のTHF(100 μL)中の2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-アミン(調製158、18 mg, 0.087 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で30時間攪拌した。残留物をDCMに溶解し、溶液を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮して、表題化合物を白色固体(20 mg, 98%)として生じさせた。

20

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 8.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.17 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.02分 MS m/z 235 [M+H]⁺

【0388】

下記の調製は、方法13(調製55)または方法15(調製126)に従い、以下で記述する通りの適正なアニリンを使用して調製した。粗反応残留物は、記述されている通りにまたは下記の方法の1つに従って精製した:

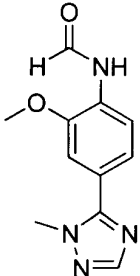
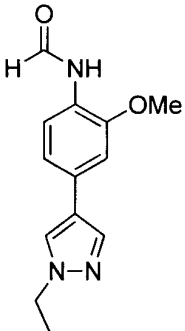
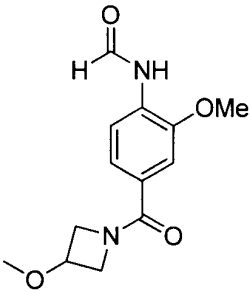
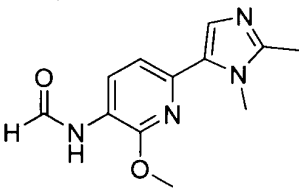
30

方法A: EtOAc中0~15% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法B: シクロヘキサン中0~60% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

【0389】

【表 1 4 A】

調製番号	名称/構造	データ
127	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹ H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.47 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.61分 MS m/z 233 [M+H] ⁺ 2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)アニリン(調製166)を用いて。 方法13
128	N-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド 	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 9.63 (s, 1H), 8.28 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.3Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.99分 MS m/z 246 [M+H] ⁺ 4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシアニリン(調製155)および精製方法Bを用いて。 方法13
129	N-(2-メトキシ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ホルムアミド 	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 9.86 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 4.22 (br. s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (br. s, 1H), 3.22 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.66分 MS m/z 265 [M+H] ⁺ (4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製28)および精製方法Aを用いて。 方法13
130	N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド 	¹ H NMR (500MHz, CD ₃ OD): δ 8.54 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). LCMS Rt=1.32分 MS m/z 247 [M+H] ⁺ 6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシピリジン-3-アミン(調製191)を用いて。 方法15

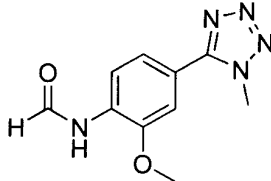
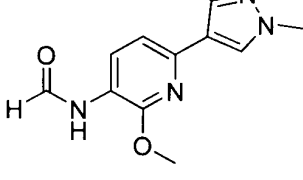
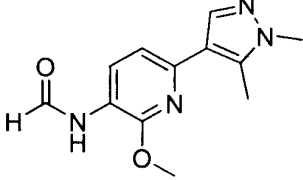
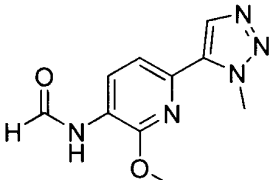
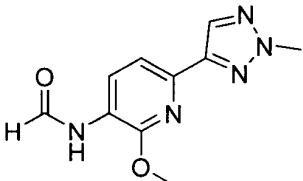
10

20

30

40

【表 1 4 B】

131	N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 8.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.48 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.02 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.72分 MS m/z 234 [M+H]⁺ 2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アニリン(調製192)を用いて。 方法15
132	N-(6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.36分 [M+H]⁺ 6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-アミン(調製163)を用いて。 方法15
133	N-(6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.57 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.07 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.36分 MS m/z 247 [M+H]⁺ 6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-アミン(調製167)を用いて。 方法15
134	N-(2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.29 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.10 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.80分 MS m/z 234 [M+H]⁺ 2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-アミン(調製193)を用いて。 方法15
135	N-(2-メトキシ-6-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.53 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.11 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.06分 MS m/z 234 [M+H]⁺ 2-メトキシ-6-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン(調製194)を用いて。 方法15

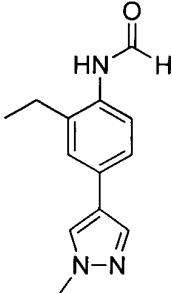
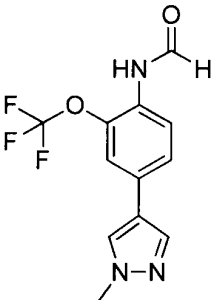
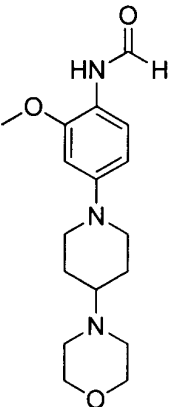
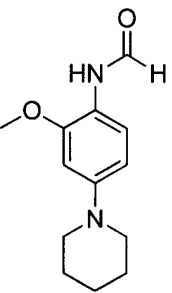
10

20

30

40

【表 1 4 C】

136	N-(2-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.31 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.68 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.5Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.87分 MS m/z 230 [M+H]⁺ 2-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製168)を3時間用いて。 方法13
137	N-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, J=0.5Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=2.09分 MS m/z 286 [M+H]⁺ 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン(調製169)を1時間用いて。 方法13
138	N-(2-メトキシ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.54 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 6H), 2.71 (dt, J=12.5, 2.0Hz, 2H), 2.63 (見かけ t, J=5.0Hz, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.04 (br d, J=12.5Hz, 2H), 1.63 (qd, J=12.5, 3.5Hz, 2H). LCMS (ESI) Rt=0.64分 MS m/z 320 [M+H]⁺ 2-メトキシ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)アニリン(調製170)を3時間用いて。 方法13
139	N-(2-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.54 (dd, J=9.0, 3.0Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 4H), 1.73 (五重線, J=6.0Hz, 4H), 1.63-1.58 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt=0.86分 MS m/z 235 [M+H]⁺ 2-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)アニリン(調製171)を3時間用いて。 方法13

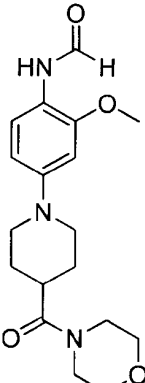
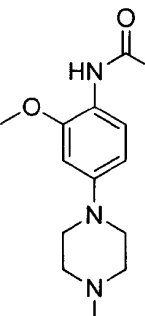
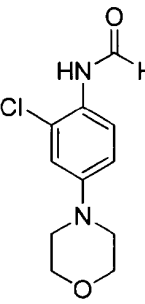
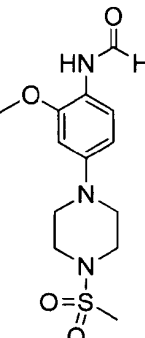
10

20

30

40

【表 1 4 D】

140	N-(2-メトキシ-4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.54 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.68-3.64 (m, 4H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.77 (dd, J=12.0, 2.5Hz, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt=1.09分 MS m/z 348 [M+H]⁺ (1-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル)(モルホリノ)メタノン(調製159)を2時間用いて。 方法13
141	N-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.53 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (t, J=5.5Hz, 4H), 2.68 (見かけ t, J=5.5Hz, 4H), 2.40 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=0.50分 MS m/z 250 [M+H]⁺ 2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(調製160)を2時間用いて。 方法13
142	N-(2-クロロ-4-モルホリノフェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.03 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.93 (dd, J=9.0, 3.0Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 4H). LCMS (ESI) Rt=1.74分 MS m/z 241 [M+H]⁺ 2-クロロ-4-モルホリノアニリン(調製161)を用いて。 方法13
143	N-(2-メトキシ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.56 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.90 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.57分 MS m/z 314 [M+H]⁺ 2-メトキシ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)アニリン(調製162)を用いて。 方法13

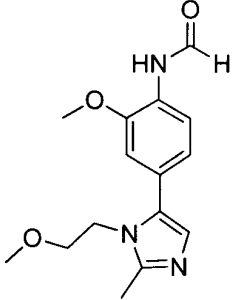
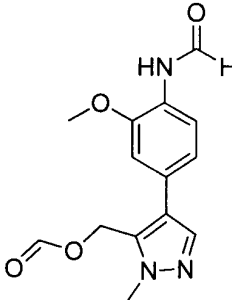
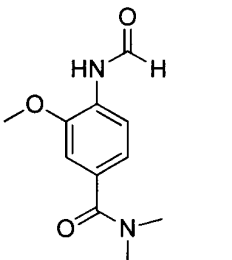
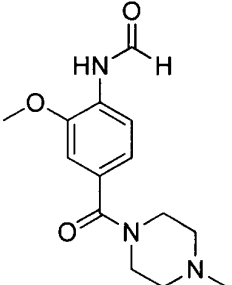
10

20

30

40

【表 1 4 E】

144	N-(2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.19 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.16分 MS m/z 290 [M+H]⁺ 2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製164)を1時間用いて。 方法13
145	(4-(4-ホルムアミド-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルホルメート 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.95分 MS m/z 290 [M+H]⁺ (4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(調製165)を用いて。 方法13
146	4-ホルムアミド-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.08 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt=1.50分 MS m/z 223 [M+H]⁺ 4-アミノ-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド(調製24)を3時間用いて。 方法13
147	N-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=0.51分 MS m/z 278 [M+H]⁺ (4-アミノ-3-メトキシフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(調製211)を3時間用いて。 方法13

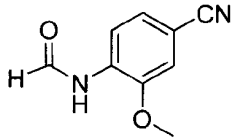
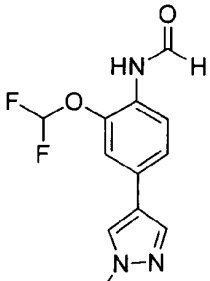
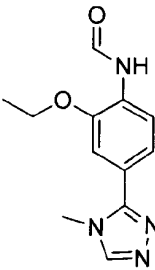
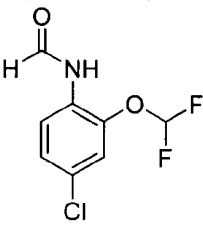
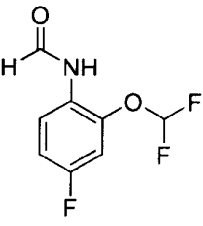
10

20

30

40

【表 1 4 F】

148	N-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 10.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.52 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.4 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.76分 MS m/z 177 [M+H]⁺ 4-アミノ-3-メトキシベンゾニトリルを用いて。 方法15
149	N-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, MeOD): 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 3.96 (d, J=3.5Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.99分 MS m/z 268 [M+H]⁺ 2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製213)を用いて。 方法13
150	N-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, アセトン-d₆): δ 9.22 (br s, 1H), 8.55 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.41 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 4.25 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.0Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.29分 MS m/z 247 [M+H]⁺ 2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン(調製216)を30分間用いて。 方法13
151	N-(4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO): δ 10.01(s, 1H), 8.32 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.37 (d, J=2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.14 (t, J=73Hz, 1H). LCMS (ESI) Rt=2.12分 MS m/z 222 [M+H]⁺ 4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)アニリンを用いて。 方法13
152	N-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)ホルムアミド 	¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO): δ 9.91(s, 1H), 8.29 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.14 (dd, J=9.1, 6.2Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.21 (dd, J=9.6, 2.8Hz, 1H), 7.12 (m, 1H). LCMS (ESI) Rt=2.04分 MS m/z 206 [M+H]⁺ 2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロアニリンを用いて。 方法13

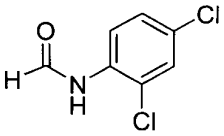
10

20

30

40

【表 1 4 G】

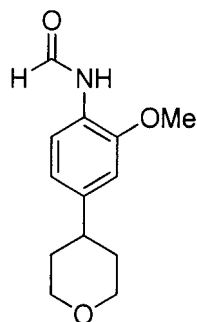
153	N-(2,4-ジクロロフェニル)ホルムアミド 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.9Hz, 1H). LCMS (ESI) Rt=1.84分 MS m/z 190 [M+H] ⁺ 2,4-ジクロロアニリンを用いて。 方法13
-----	---	--

【0 3 9 0】

10

調製 1 5 4 : N - (2 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) フェニル) ホルムアミド

【化 1 7 9】



20

EtOH (10 mL) 中の 4 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - メトシアニリン (調製 1 5 6 、 2 0 6 mg 、 1 . 0 0 4 mmol) の溶液を、Pd/C (1 0 % w / w 、 5 0 mg 、 0 . 0 4 7 mmol) で処理し、水素雰囲気中で 3 6 時間攪拌した。懸濁液をセライト上で濾過し、真空濃縮した。残留物をギ酸 (6 mL) に溶解し、2 時間加熱還流した。溶液を真空濃縮し、トルエンと 2 回共沸させた。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 3 0 % EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (1 6 5 mg 、 7 0 %) を得た。

30

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.56 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 3.95 (dt, J=11.1, 3.1Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (ddd, J=11.3, 8.6, 5.5Hz, 2H), 2.80-2.67 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 4H).

LCMS (ESI) Rt=2.09分 MS m/z 236 [M+H]⁺

【0 3 9 1】

下記の調製は、調製 6 6 に従い、以下で記述する通りの適正なハロアニリンおよびボロン酸またはエステルを使用して調製した。粗反応残留物は、記述されている通りにまたは下記の方法の 1 つに従って精製した：

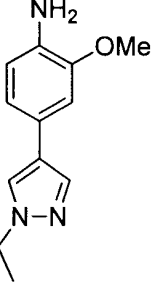
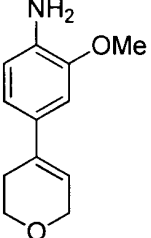
方法 A : で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー

40

方法 B : で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー

【0 3 9 2】

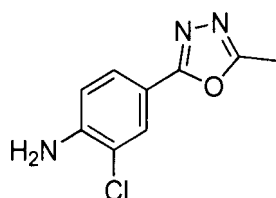
【表 1 5】

調製番号	名称/構造	データ
155	4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)- 2-メトキシアニリン 	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 7.71 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.57 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.94 (dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 6.92 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (br. s, 2H), 1.55 (t, J=7.3Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt=1.28分 MS m/z 218 [M+H] ⁺ 4-ブromo-2-メトキシアニリンおよび1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用いて。
156	4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)- 2-メトキシアニリン 	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 6.89 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.78 (dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.03 (p, J=1.6Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.19 (q, J=2.7Hz, 2H), 3.85-3.73 (m, 5H), 2.42-2.33 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt=1.28分 MS m/z 206 [M+H] ⁺ 2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランおよび4-ブromo-2-メトキシアニリンを用いて。

【0393】

調製157: 2-クロロ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アニリン

【化180】



4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アニリン (0.220 g、1.26 mmol) および無水DMF (1.9 mL) の混合物に、N-クロロスクシンイミド (0.168 g、1.26 mmol) を添加した。反応混合物を、アルゴン下、40℃で1.5時間加熱した後、室温に冷却し、EtOAc (90 mL) と飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL) とに分配した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮した。残留物をシリカゲル (1.4 g) に吸収させ、DCM中0~30% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物 (0.130 g、49%) を生じさせた。

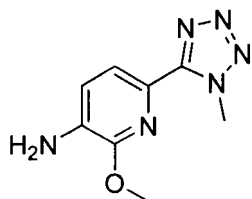
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 7.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.0, 8.5Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.06分MS m/z 210 $[M^{35}Cl+H]^+$

【0394】

調製158：2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-アミン

【化181】



10

10% Pd炭素 (10mg、0.411mmol) を、EtOH/DCM 2/1 (2.7mL) 中の2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-3-ニトロピリジン (調製189、97mg、0.411mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題生成物を白色固体 (84mg、99%) として生じさせた。

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 7.67 (d, $J=8.0Hz$, 1H); 7.03 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 4.48 (s, 3H), 4.07 (s, 3H).

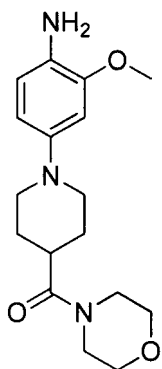
LCMS (ESI) Rt=2.08分MS m/z 207 $[M+H]^+$

20

【0395】

調製159：(1-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル)(モルホリノ)メタノン

【化182】



30

表題化合物は、調製158について記述されている方法に従い、30℃で(1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)(モルホリノ)メタノン (調製204) を使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, MeOD): 6.71 (d, $J=9.0Hz$, 1H), 6.63 (d, $J=2.5Hz$, 1H), 6.48 (dd, $J=9.0, 2.5Hz$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71-3.59 (m, 8H), 3.50 (br d, $J=12.5Hz$, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.70 (dt, $J=12.5, 2.5Hz$, 2H), 1.92 (dq, $J=12.5, 2.5Hz$, 2H), 1.82 (br d, $J=12.5Hz$, 2H).

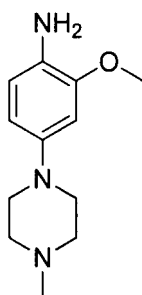
40

LCMS (ESI) Rt=0.81分MS m/z 320 $[M+H]^+$

【0396】

調製160：2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン

【化 1 8 3】



10

表題化合物は、調製 1 5 8 について記述されている方法に従い、1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン（調製 2 0 6）を使用して調製した。

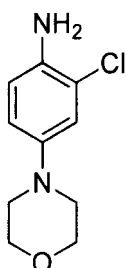
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 6.72 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $J=8.5$, 2.5Hz , 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (br t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.63 (br t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.36 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=0.24$ 分 MS m/z 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 9 7】

調製 1 6 1 : 2-クロロ-4-モルホリノアニリン

【化 1 8 4】



20

表題化合物は、調製 1 5 8 について記述されている方法に従い、4-(3-クロロ-4-ニトロフェニル)モルホリン（調製 2 0 7）を使用して調製した。残留物を、水中 0 ~ 2 0 % MeCN で溶離する逆相クロマトグラフィーを使用して精製した。

30

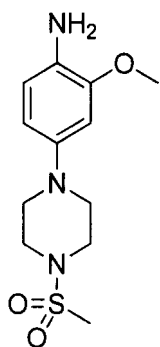
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 6.90 (dd, $J=2.5$, 0.5Hz , 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.00-2.98 (m, 4H).

LCMS (ESI) $R_t=1.13$ 分 MS m/z 213 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 9 8】

調製 1 6 2 : 2-メトキシ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)アニリン

【化 1 8 5】



40

表題化合物は、調製 1 5 8 について記述されている方法に従い、1-(3-メトキシ-

50

4-ニトロフェニル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン(調製208)を使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 6.72 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.47 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37-3.35 (m, 4H), 3.14-3.12 (m, 4H), 2.89 (s, 3H).

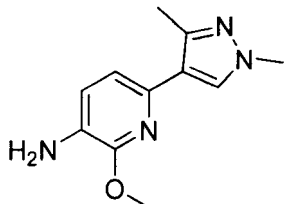
LCMS (ESI) $R_t=0.67$ 分 MS m/z 286.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0399】

調製163: 6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-アミン

【化186】

10



テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.085g、0.074mmol)を、DME/MeOH 2/1(4.6mL)中の、6-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-アミン(0.15g、0.739mmol)、1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.180g、0.813mmol)およびフッ化セシウム(0.337g、2.216mmol)の溶液に添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下、150℃で10分間加熱した。反応物を真空濃縮した。残留物を、DCM/EtOH(99/1から90/10、12gカラム)で溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、次いでSCX-2カラムに通して溶離して、表題生成物を黄色固体(120mg、74%)として生じさせた。

20

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 7.79 (s, 1H), 6.97 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

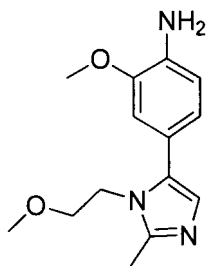
30

LCMS (ESI) $R_t=2.19$ 分 MS m/z 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0400】

調製164: 2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン

【化187】



40

表題化合物は、調製158について記述されている方法に従い、2-メトキシ-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)アニリンおよび5-ブロモ-1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール(調製209)を使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 6.90 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.13 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (t

50

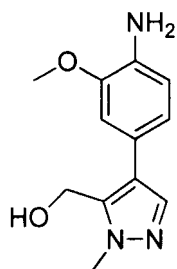
, J=5.5Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.02分 MS m/z 262.27 [M+H]⁺

【0401】

調製165: (4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール

【化188】



10

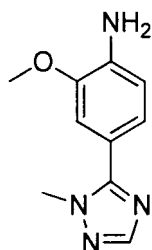
表題化合物は、調製158について記述されている方法に従い、(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール (調製222) および2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリンを使用して調製した。残留物を、EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてSCX-2カートリッジに通す溶離を使用して精製した。

20

【0402】

調製166: 2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル) アニリン

【化189】



30

表題化合物は、調製158について記述されている方法に従い、5-ブロモ-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールおよび2-メトキシ-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) アニリンを使用して調製した。残留物を、EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.88 (s, 1H), 7.18 (d, J=1.86Hz, 1H), 7.04 (dd, J=1.86, 8.02Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.02Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

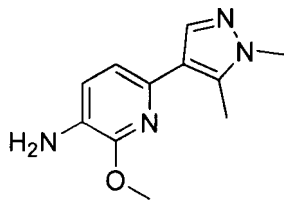
40

LCMS (ESI) Rt=1.25分 MS m/z 205 [M+H]⁺

【0403】

調製167: 6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシピリジン-3-アミン

【化 1 9 0】



表題化合物は、調製 1 5 8 について記述されている方法に従い、6-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-アミンおよび 1, 5-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを使用して調製した。粗残留物を、DCM 中 1~10% MeOH/アンモニア水溶液 (10/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

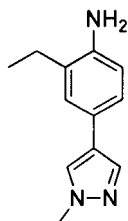
^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 7.69 (s, 1H), 7.00 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=2.24$ 分 MS m/z 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 4 0 4】

調製 1 6 8 : 2-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン

【化 1 9 1】



表題化合物は、調製 9 8 について記述されている方法に従い、4-ブロモ-2-エチルアニリンおよび 1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用して調製した。

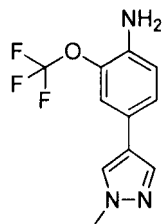
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.57 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.24$ 分 MS m/z 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 4 0 5】

調製 1 6 9 : 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン

【化 1 9 2】



表題化合物は、調製 9 8 について記述されている方法に従い、2-トリフルオロメトキシ-4-ブロモアニリンおよび 1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用して調製した。

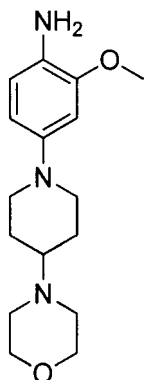
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.87 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.16分 MS m/z 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0406】

調製170: 2-メトキシ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)アニリン

【化193】



10

表題化合物は、調製79について記述されている方法に従い、4-(1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)モルホリン(調製202)を使用して調製した。残留物を、100%の水で溶離する逆相クロマトグラフィーを使用して精製した。

20

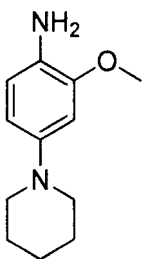
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 6.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.63 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.48 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 3.85 (3H, s), 3.73 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.53 (br d, J=12.5Hz, 2H), 2.67-2.62 (m, 6H), 2.31 (m, 1H), 2.03 (br d, J=12.5Hz, 2H), 1.67 (qd, J=12.5, 4.0Hz, 2H).

LCMS (ESI) Rt=0.25分 MS m/z 観察されず

【0407】

調製171: 2-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)アニリン

【化194】



30

表題化合物は、調製79について記述されている方法に従い、1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジン(調製203)を使用して調製した。残留物を、100%の水で溶離する逆相クロマトグラフィーを使用して精製した。

40

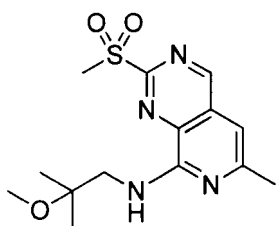
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 6.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.49 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (見かけbr s, 4H), 1.75 (五重線, J=5.5Hz, 4H), 1.60-1.54 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt=0.55分 MS m/z 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0408】

調製172: N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン

【化 1 9 5】



DCM (10 mL) 中の N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン (調製 175、63 mg、0.215 mmol) の冷却 (0℃) 溶液に、mCPBA (116 mg、0.517 mmol) を添加した。反応混合物を、ゆっくりと室温に加温しながら、18 時間攪拌した。さらなる mCPBA (50 mg、0.223 mmol) を添加し、反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM (30 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 50~100% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (29 mg、41%) を生じさせた。

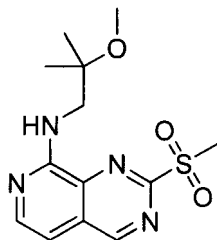
¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.41 (s, 1H), 6.94 (d, J=0.5Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.53 (d, J=0.5Hz, 3H), 1.29 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt=1.94分 MS m/z 325 [M+H]⁺

【0409】

調製 173: N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン

【化 1 9 6】



N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-アミン (調製 176、220 mg、0.79 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) に溶解した。攪拌した溶液に、3-クロロベンゾペルオキシ酸 (75%、370 mg、1.58 mmol) を少量ずつ添加した。1 時間後、酢酸エチルを添加し (50 mL)、有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。粗製物を、酢酸エチル中 20% ヘキサンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色粉末 (180 mg、73%) として生じさせた。

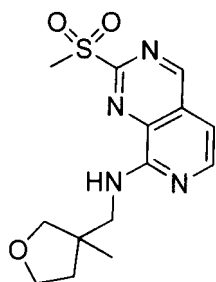
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.37 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.93 (d, J=5.8Hz, 1H), 3.71 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt=1.68分 MS m/z 311 [M+H]⁺

【0410】

調製 174: 2-(メチルスルホニル)-N-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-

イル) メチル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-アミン
【化197】



10

表題化合物は、調製172について記述されている方法に従い、N-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-2-(メチルチオ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン(調製177)を使用して調製した。残留物を、EtOAc中0~3% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.54 (s, 1H), 8.23 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.99 (td, J=8.5, 6.5Hz, 1H), 3.90 (td, J=8.5, 6.5Hz, 1H), 3.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.77 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.71 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.47 (d, J=8.5Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

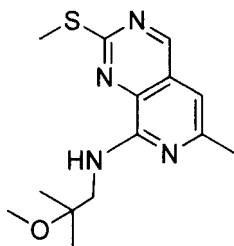
LCMS (ESI) Rt=1.75分 MS m/z 323 [M+H]⁺

20

【0411】

調製175: N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン

【化198】



30

NMP (7 mL) 中の 8-クロロ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン(調製52、80 mg、0.354 mmol)の溶液に、2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミン(0.086 mL、0.709 mmol)およびトリエチルアミン(0.249 mL、1.772 mmol)を添加した。反応混合物を120℃に18時間加熱した。反応混合物をEtOAc (30 mL)で希釈し、水(30 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中0~50% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(63 mg、61%)を生じさせた。

40

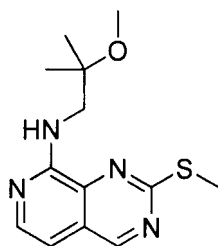
^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1H), 6.75 (d, J=0.5Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (d, J=0.5Hz, 3H), 1.29 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt=2.10分 MS m/z 293 [M+H]⁺

【0412】

調製176: N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-2-(メチルチオ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン

【化 1 9 9】



10

表題化合物は、調製 1 7 5 について記述されている方法に従い、2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミンおよび8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン(調製 3 3)を使用して調製した。残留物を、クロロホルム中50%メタノール、続いて7N NH₃/MeOH中50%クロロホルムを使用するSCX-2カラムに通す溶離、続いてEtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.75 (d, J=5.8Hz, 1H), 3.63 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

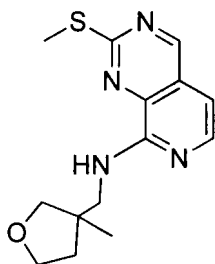
LCMS (ESI) Rt=2.01分MS m/z 279 [M+H]⁺

20

【0 4 1 3】

調製 1 7 7: N-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-2-(メチルチオ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-アミン

【化 2 0 0】



30

表題化合物は、調製 1 7 5 について記述されている方法に従い、130℃で8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン(調製 3 3)および(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メタンアミンを使用して調製した。

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.13 (s, 1H), 7.92 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.01 (dt, J=8.5, 5.5Hz, 1H), 3.89 (dt, J=8.5, 7.0Hz, 1H), 3.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.65 (q, J=13.0Hz, 2H), 3.48 (d, J=8.5Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).

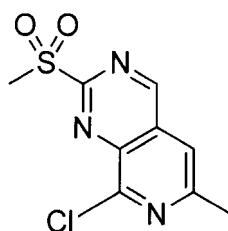
LCMS (ESI) Rt=1.89分MS m/z 291 [M+H]⁺

40

【0 4 1 4】

調製 1 7 8: 8-クロロ-6-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン

【化 2 0 1】



表題化合物は、調製 1 7 2 について記述されている方法に従い、8-クロロ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン (調製 5 2) を使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

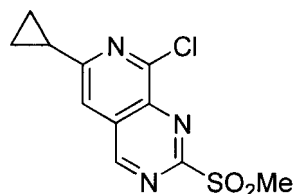
^1H NMR (500MHz, アセトン- d_6): δ 9.91 (s, 1H), 8.07 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.77 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.52$ 分 MS m/z 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 4 1 5】

調製 1 7 9 : 8-クロロ-6-シクロプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン

【化 2 0 2】



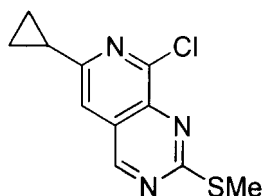
表題化合物は、調製 1 7 2 について記述されている方法に従い、8-クロロ-6-シクロプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン (調製 1 8 0) を使用して調製した。残留物を、2 : 3 E t O A c : D C M で溶離する分取 T L C を使用して精製した。

^1H NMR (500MHz, アセトン- d_6): δ 8.10 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 1.13-1.22 (m, 4H).

【0 4 1 6】

調製 1 8 0 : 8-クロロ-6-シクロプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン

【化 2 0 3】



6-シクロプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8 (7 H) -オン (調製 1 8 1、1 8 0 m g、0. 7 7 m m o l e) を、オキシ塩化リン (6 m L) とともに攪拌し、反応物を 7 0 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間加熱した後、真空濃縮した。酢酸エチル (2 0 m L) を残留物に添加し、溶液を水中で冷却した。少々の氷、次いで重炭酸ナトリウム

溶液（10 mL）を添加した。混合物を十分に振とうし、水層を分離した。有機層を重炭酸ナトリウム溶液（10 mL）、ブライン（5 mL）で洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、1 : 3 酢酸エチル : シクロヘキサンで溶離する分取TLCを使用して精製して、表題化合物（171 mg、88%）を生じさせた。

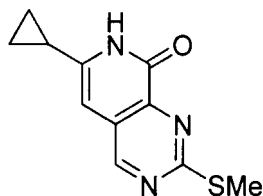
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.13 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

【0417】

調製181 : 6-シクロプロピル-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8(7H)-オン

【化204】

10



5-(シクロプロピルエチニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボン酸（調製182、215 mg、0.92 mmol）をジウテリオクロロホルム（4.3 mL）に溶解し、カンファー-10-スルホン酸（22 mg、0.092 mmol）を添加した。反応物を60℃で18時間加熱した。溶液を真空濃縮し、残留物をメタノール中7 Mアンモニア（4.5 mL）に溶解した。反応物を、マイクロ波照射下、80℃に7.5時間加熱した。反応物を冷却し、真空濃縮した。残留物をクロロホルム（20 mL）に溶かし、溶液を10%炭酸ナトリウム溶液（5 mL）および水（5 mL）で洗浄した。溶液を濾過し、真空濃縮した。残留物を、EtOAcで溶離する分取TLCによって精製して、表題化合物（95 mg、44%）を生じさせた。

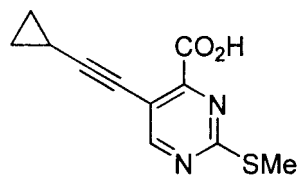
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.78 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.82-1.89 (m, 1H), 0.96-1.05 (m, 4H).

【0418】

調製182 : 5-(シクロプロピルエチニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボン酸

【化205】

30



メチル5-(シクロプロピルエチニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレート（調製183、520 mg、2.1 mmol）をメタノール（8 mL）に溶解し、2 M水酸化ナトリウム（1.6 mL、3.2 mmol）を添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を水中で冷却し、2 M塩酸（1.6 mL）を添加した。堆積した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物（387 mg、78%）を生じさせた。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.55-1.61 (m, 1H), 0.95-1.02 (m, 4H).

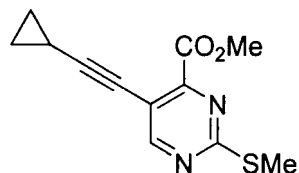
【0419】

調製183 : メチル5-(シクロプロピルエチニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレート

40

50

【化 2 0 6】

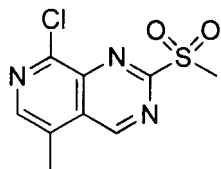


メチル 5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレート (639 mg、2.43 mmol) を DMF (6 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.37 mL) を添加した。溶液に、エチニルシクロプロパン (287 μ L、3.40 mmol)、続いてヨウ化銅 (I) (22.4 mg、0.115 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド (85.4 mg、0.115 mmol) を添加した。反応物を窒素下に置き、80℃で3.25時間加熱した。反応物を酢酸エチル (75 mL) で希釈し、溶液を水 (25 mL) で洗浄した。有機層を、水 (2×25 mL)、ブラインで再度洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中5~10%酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (520 mg、86%) を生じさせた。次のステップに直接持ち込んだ。

【0420】

調製 184: 8-クロロ-5-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン

【化 2 0 7】



DCM (2.5 mL) 中の 8-クロロ-5-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン (調製 185、53 mg、0.235 mmol) の懸濁液を、0℃にて mCPBA (77% w/w、150 mg、0.668 mmol) で処理し、次いで 18 時間室温に達するようにした。混合物を水でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機層を水および飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 60% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (44 mg、72%) を得た。

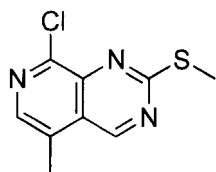
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 10.19 (s, 1H), 8.63 (d, J=1.0Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.78 (d, J=1.1Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.60分 MS m/z 258 [M+H]⁺

【0421】

調製 185: 8-クロロ-5-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン

【化 2 0 8】



POCl₃ (1.5 mL) 中の 5-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8 (7H)-オン (調製 186、48 mg、0.232 mmol) の溶液を、70℃に2時間加熱した。反応物を真空濃縮し、EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液

とに分配した。水層を E t O A c で抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、シリカに吸着させた。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 1 5 % E t O A c で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (2 7 m g 、 5 2 %) を得た。

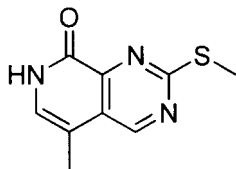
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.38 (s, 1H), 8.23 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=2.70$ 分 MS m/z 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 4 2 2 】

調製 1 8 6 : 5 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 (7 H) - オン

【 化 2 0 9 】



N - アリル - 5 - ブロモ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - カルボキサミド (調製 1 8 7 、 2 4 m g 、 0 . 0 8 3 m m o l) 、 ジイソプロピルエチルアミン (6 0 μ l 、 0 . 3 4 4 m m o l) および $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (7 m g 、 8 . 5 7 μ m o l) の溶液を、DMA (0 . 8 m L) に溶解し、1 2 0 $^{\circ}\text{C}$ に 1 8 時間加熱した。追加バッチの塩基 (6 0 μ l) および触媒 (7 m g) を添加し、混合物を 1 5 0 $^{\circ}\text{C}$ で 8 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、ブラインでクエンチした。水層を DCM で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、DCM 中 0 から 5 % M e O H で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (8 m g 、 4 7 %) を得た。

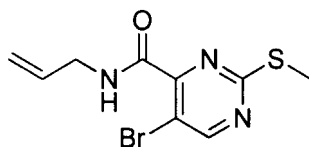
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.68 (br. s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=5.7$, 1.2Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.25 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=1.74$ 分 MS m/z 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 4 2 3 】

調製 1 8 7 : N - アリル - 5 - ブロモ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

【 化 2 1 0 】



メチル 5 - ブロモ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - カルボキシレート (調製 3 0 、 1 . 0 0 g 、 3 . 8 0 m m o l) の溶液を、メタノール (1 6 m L) に溶解し、アリルアミン (3 . 0 0 m L 、 4 0 . 0 m m o l) で処理し、9 0 $^{\circ}\text{C}$ に 1 8 時間加熱した。混合物を真空濃縮し、残留物を、シクロヘキサン中 0 から 5 % E t O A c で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (9 8 1 m g 、 9 0 %) を得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 7.73 (br. s, 1H), 5.94 (ddt, $J=17.2$, 10.2, 5.6Hz, 1H), 5.31 (dq, $J=17.1$, 1.6Hz, 1H), 5.23 (dq, $J=10.3$, 1.4Hz, 1H), 4.09 (tt, $J=5.9$, 1.6Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=2.18$ 分 MS m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 4 2 4 】

10

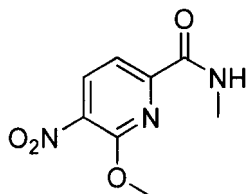
20

30

40

50

調製 188 : 6-メトキシ-N-メチル-5-ニトロピコリンアミド
【化 2 1 1】



HATU (0.606 g, 1.594 mmol) を、THF (3.3 mL) 中の、6-
メトキシ-5-ニトロピコリン酸 (調製 190、0.243 g, 1.226 mmol)、
DIPEA (0.320 mL, 1.840 mmol) および THF 中 2 M メチルアミン溶
液 (1.2 mL, 2.453 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪
拌した。さらなるメチルアミン (0.6 mL) を添加し、混合物を 18 時間攪拌した。反
応物を水でクエンチし、真空濃縮した。水相を EtOAc (x 2) で抽出し、合わせた有
機層を水で 2 回洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物を、
DCM/EtOAc 99/1 から 90/10 で溶離する Biotage シリカゲルカラム
クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色固体 (182 mg, 70%)
として生じさせた。

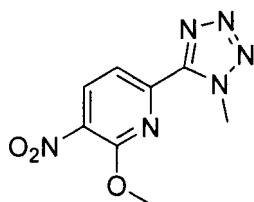
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (b
r s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.09 (d, J=5.1Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.06分 MS m/z 212 [M+H]⁺

【0425】

調製 189 : 2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-3-
ニトロピリジン

【化 2 1 2】



トリフル酸無水物 (Triflic anhydride) (0.29 mL, 1.724 mmol) を、-
10℃の MeCN (4.3 mL) 中の 6-メトキシ-N-メチル-5-ニトロピコリンア
ミド (調製 188、0.182 g, 0.862 mmol) およびアジ化ナトリウム (0.
224 g, 3.45 mmol) の溶液に滴下添加した。反応混合物を 3 時間かけて室温に
加温した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液中で中和した。混合物を EtOAc で抽出
し、有機層を、飽和 NaHCO₃ 水溶液で、次いでブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂
SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン/EtOAc 70/30
から 50/50 で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって
精製して、表題化合物を白色固体 (99 mg, 49%) として生じさせた。

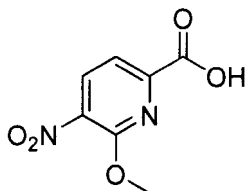
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.56 (s,
3H), 4.22 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.15分 MS m/z 237 [M+H]⁺

【0426】

調製 190 : 6-メトキシ-5-ニトロピコリン酸

【化 2 1 3】



三酸化クロム（519mg、5.19mmol）を、硫酸（1.7mL）中の2-メトキシ-6-メチル-3-ニトロピリジン（300mg、1.731mmol）の溶液に添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。混合物を氷／水（15mL）上に注いだ。固体を収集し、冷水で洗浄した。次いで、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、真空濃縮した。取得された固体を合わせ、DCM／EtOAc、90／10から70／30中の1%ギ酸で溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を白色固体（254mg、74%）として生じさせた。

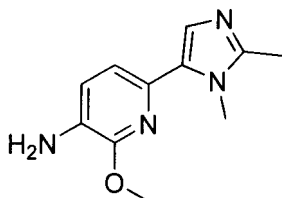
¹H NMR (500MHz, アセトン-d₆): δ 8.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.19 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.96分 MS m/z 199 [M+H]⁺

【0 4 2 7】

調製 191: 6-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシピリジン-3-アミン

【化 2 1 4】



酢酸パラジウム（5.5mg、0.025mmol）を、DMA（410μL）中の、6-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-アミン（25mg、0.123mmol）、1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール（35.5mg、0.369mmol）、ピバル酸（3.8mg、0.037mmol）、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロホウ酸塩（18.1mg、0.049mmol）および炭酸カリウム（25.5mg、0.185mmol）の溶液に添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下、120℃で1時間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、水でクエンチした。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、真空濃縮した。粗混合物を、DCM中の1から5%のMeOH／NH₃水溶液（10／1）で溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色固体（9mg、35%）として生じさせた。

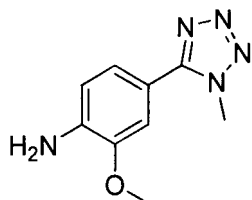
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.12 (s, 1H), 6.99 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (br s, 2H), 2.44 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.09分 MS m/z 219 [M+H]⁺

【0 4 2 8】

調製 192: 2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アニリン

【化 2 1 5】



10% Pd 炭素 (7 mg、0.268 mmol) を、EtOAc (1.2 mL) 中の 5-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾール (調製 195、63 mg、0.268 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。EtOH (0.5 mL) を添加し、反応混合物を 1.5 時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を真空濃縮して、表題生成物を白色固体 (52 mg、95%) として生じさせた。

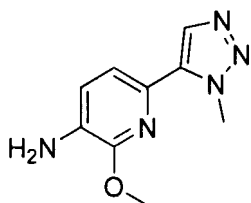
^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 7.25-7.26 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

LCMS (ESI) R_t =1.54分 MS m/z 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0429】

調製 193: 2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-アミン

【化 2 1 6】



表題化合物は、調製 192 について記述されている方法に従い、35℃で 18 時間、2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-3-ニトロピリジン (調製 197) を使用して調製した。残留物を、DCM 中 1~10% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

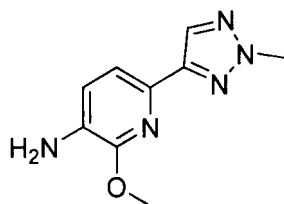
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.84 (s, 1H), 7.11 (d, J =7.8Hz, 1H), 6.96 (d, J =7.8Hz, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.05 (s, 5H).

LCMS (ESI) R_t =1.98分 MS m/z 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0430】

調製 194: 2-メトキシ-6-(2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン

【化 2 1 7】



表題化合物は、調製 192 について記述されている方法に従い、36 時間、2-メトキシ-6-(2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-ニトロピリジン (調製 198) を使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, J =7.7Hz, 1H), 6.93 (d, J =7.7Hz

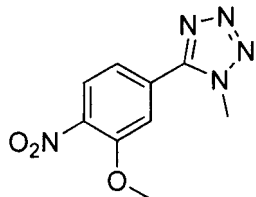
, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.89 (br s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.11分 MS m/z 206 [M+H]⁺

【0431】

調製195: 5-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾール

【化218】



10

トリフル酸無水物 (0.27 mL, 1.580 mmol) を、-10℃の MeCN (4.0 mL) 中の 3-メトキシ-N-メチル-4-ニトロベンズアミド (調製196、0.166 g、0.790 mmol) およびアジ化ナトリウム (0.205 g、3.16 mmol) の溶液に、滴下添加した。反応混合物を、3時間かけて室温まで加温した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン/EtOAc 70/30 から 50/50 で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色固体 (129 mg、69%) として生じさせた。

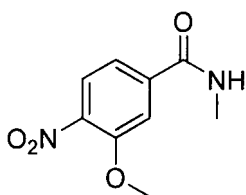
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=1.98分 MS m/z 236 [M+H]⁺

【0432】

調製196: 3-メトキシ-N-メチル-4-ニトロベンズアミド

【化219】



30

HATU (0.501 g, 1.319 mmol) を、THF (2.7 mL) 中の、3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (0.2 g、1.014 mmol)、DIPEA (0.265 mL、1.522 mmol) および THF 中 2M メチルアミン溶液 (1.0 mL、2.029 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応物を真空濃縮し、DCM/EtOAc 80/20 から 60/40 で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてシクロヘキサン/EtOAc 50/50 から 40/60 で溶離する第二のクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色固体 (166 mg、78%) として生じさせた。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.07 (d, J=4.9Hz, 3H).

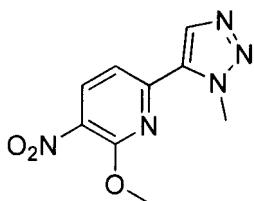
LCMS (ESI) Rt=2.04分 MS m/z 211 [M+H]⁺

【0433】

調製197: 2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-3-ニトロピリジン

40

【化 2 2 0】



1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール (0.044 g、0.530 mmol) を THF (5.3 mL) に溶解し、 -78°C に冷却した。ヘキサン中 n-ブチルリチウム溶液 (0.25 mL、0.636 mmol) を滴下添加し、溶液をさらに5分間攪拌した後、塩化亜鉛 (3.18 mL、1.591 mmol) を添加した。 -78°C で30分後、反応混合物を DMF (2.1 mL) で希釈し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.027 mmol) および DMF (0.53 mL) 中の 6-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロピリジン (0.1 g、0.530 mmol) の溶液を添加した。溶液を 80°C で4時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、 H_2O および EtOAc を添加し、相を分離した。有機相を、 H_2O 、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空除去した。残留物を、シクロヘキサン/EtOAc (99/1 から 50/50) で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、表題化合物を薄黄色固体 (51 mg、41%) として生じさせた。

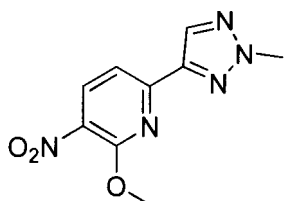
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.44 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.50 (s, 3H), 4.21 (s, 3H).

LCMS Rt=2.26分 MS m/z 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0434】

調製 198: 2-メトキシ-6-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-ニトロピリジン

【化 2 2 1】



ヨードメタン (330 μL 、5.31 mmol) を、THF (5.1 mL) 中の 2-メトキシ-3-ニトロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン (調製 199、235 mg、1.063 mmol) および炭酸カリウム (294 mg、2.125 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で72時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン/EtOAc 80/20 から 40/60 で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物をベージュ色の固体 (48 mg、19%) として生じさせた。

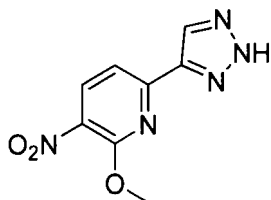
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.22 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt=2.97分 MS m/z 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0435】

調製 199: 2-メトキシ-3-ニトロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン

【化 2 2 2】



トリメチルシリルアジド（1.2 mL、9.21 mmol）を、トルエン（10.2 mL）中の 6-エチニル-2-メトキシ-3-ニトロピリジン（調製 200、0.082 g、0.460 mmol）の溶液に添加した。反応混合物を 130℃で 48 時間攪拌した。反応物を水で希釈し、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン/EtOAc 70/30 から 50/50 で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物をベージュ色の固体（235 mg、77%）として生じさせた。

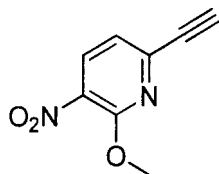
^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 8.44-8.46 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.19 (s, 3H).

LCMS (ESI) $R_t=2.47$ 分 MS m/z 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 4 3 6】

調製 200: 6-エチニル-2-メトキシ-3-ニトロピリジン

【化 2 2 3】



炭酸カリウム（0.020 g、0.148 mmol）を、MeOH（3 mL）中の 2-メトキシ-3-ニトロ-6-（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン（調製 201、0.37 g、1.478 mmol）の溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を真空濃縮し、EtOAc で希釈した。溶液を水で洗浄し、有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空濃縮して、表題化合物を褐色固体（248 mg、94%）として生じさせた。

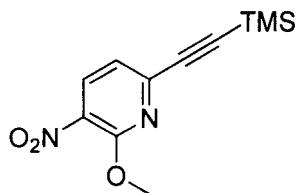
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.24 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.37 (s, 1H).

LCMS (ESI) $R_t=2.56$ 分 MS m/z 179 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 4 3 7】

調製 201: 2-メトキシ-3-ニトロ-6-（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン

【化 2 2 4】



ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド（0.082 g、0.118 mmol）を、DMF（10.1 mL）中の、6-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロピリ

ジン (0.554 g、2.94 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (0.623 mL、4.41 mmol)、トリエチルアミン (1.843 mL、13.22 mmol) およびヨウ化銅 (0.022 g、0.118 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 80℃で1時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を、シクロヘキサン/EtOAc (99/1) で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色油 (370 mg、50%) として生じさせた。

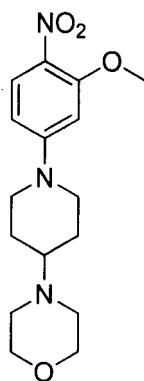
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 0.31 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt=3.25分 MS m/z 251 [M+H]⁺

【0438】

調製 202: 4-(1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)モルホリン

【化225】



表題化合物は、調製 78 について記述されている方法に従い、4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼンおよび 4-(ピペリジン-4-イル)モルホリンを使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中 80~100% DCM で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

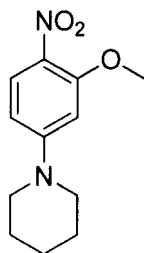
¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 7.95 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.57 (dd, J=9.5, 2.5Hz, 1H), 6.52 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.10 (br d, J=13.0Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.99 (td, J=13.0, 2.5Hz, 2H), 2.62 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.49 (m, 1H), 2.04 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.58 (dd, J=13.0, 5.0Hz, 1H), 1.53 (dd, J=13.0, 5.0Hz, 1H).

LCMS (ESI) Rt=1.03分 MS m/z 322 [M+H]⁺

【0439】

調製 203: 1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジン

【化226】



表題化合物は、調製 78 について記述されている方法に従い、4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼンおよびピペリジンを使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中 50~80% DCM で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精

製した。

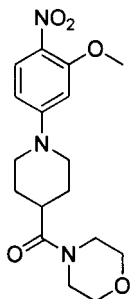
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): 8.02 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $J=9.5$, 3.0Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 6H).

LCMS (ESI) $R_t=2.46\text{分}$ MS m/z 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0440】

調製204: (1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル) (モルホリノ) メタノン

【化227】



10

DMF (5 mL) 中の 1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (調製205、150 mg、0.535 mmol) の溶液に、モルホリン (0.07 mL、0.803 mmol)、DIPEA (0.19 mL、1.070 mmol) および HATU (244 mg、0.642 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) および EtOAc (30 mL) で希釈し、乾燥させ (MgSO_4)、真空濃縮した。残留物を、EtOAc 中 0~10% MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (166 mg、89%) を生じさせた。

20

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 7.96 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=9.5$, 2.5Hz, 1H), 6.52 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 4H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 4H).

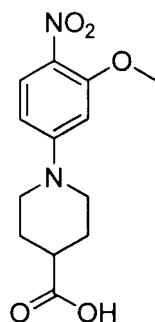
30

LCMS (ESI) $R_t=1.90\text{分}$ MS m/z 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0441】

調製205: 1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化228】



40

表題化合物は、調製78について記述されている方法に従い、4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼンおよびピペリジン-4-カルボン酸を使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 7.95 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=9.5$, 2.5Hz, 1H), 6.52 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 3.98 (dt, $J=13.5$, 3.5Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.11 (ddd, $J=13.5$, 12.0, 3.5Hz, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H).

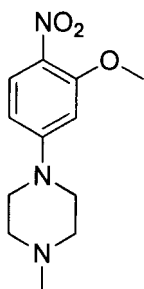
50

LCMS (ESI) Rt=2.04分MS m/z 281 [M+H]⁺

【0442】

調製206：1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン

【化229】



10

表題化合物は、調製78および79について記述されている方法に従い、4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼンおよび1-メチルピペラジンを使用して調製した。残留物を、EtOAc中0～20% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 7.95 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.58 (dd, J=9.5, 2.5Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.5Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 4H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

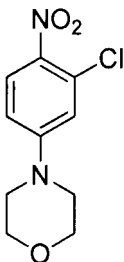
20

LCMS (ESI) Rt=0.82分MS m/z 252 [M+H]⁺

【0443】

調製207：4-(3-クロロ-4-ニトロフェニル)モルホリン

【化230】



30

表題化合物は、調製78について記述されている方法に従い、2-クロロ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼンを使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中0～50% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.77 (dd, J=9.5, 2.5Hz, 1H), 3.88-3.87 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 4H).

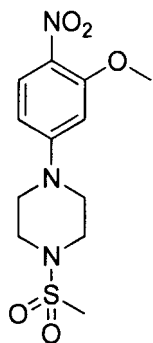
LCMS (ESI) Rt=2.31分MS m/z 243 [M+H]⁺

40

【0444】

調製208：1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン

【化 2 3 1】



10

表題化合物は、調製 7 8 について記述されている方法に従い、9 6 時間、4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼンおよび 1-(メチルスルホニル)ピペラジンを使用して調製した。残留物を、シクロヘキサン中 5 0 ~ 1 0 0 % D C M で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.54-6.50 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.47-3.45 (m, 4H), 2.87 (s, 3H).

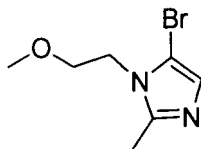
LCMS (ESI) $R_t=1.82$ 分 MS m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 4 4 5】

20

調製 2 0 9 : 5-ブロモ-1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール

【化 2 3 2】



THF (6.5 ml) 中の 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール (調製 2 1 0、0.5 g、3.57 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0.1 g、0.713 mmol) および NBS (0.6 g、3.39 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 ml) および水 (30 ml) で希釈した。水層を EtOAc (30 ml) で再抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空濃縮して、表題化合物 (500 mg、64%) を生じさせた。

30

^1H NMR (500MHz, MeOD) 6.86 (s, 1H), 4.16 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.63 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

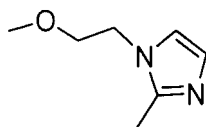
LCMS (ESI) $R_t=0.67$ 分, MS m/z 219.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

【0 4 4 6】

40

調製 2 1 0 : 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール

【化 2 3 3】



DMF (15 ml) 中の 2-メチル-1H-イミダゾール (1.0 g、12.2 mmol) および 1-クロロ-2-メトキシエタン (1.34 ml、14.62 mmol) の溶

50

液に、水素化ナトリウム（0.49 g、12.2 mmol）を添加した。反応混合物を80℃に18時間加熱した。反応混合物をマイクロ波バイアルに移し、マイクロ波条件下、80℃に1時間加熱した。反応混合物を、DCM（40 ml）および2 M Na₂CO₃水溶液（30 ml）および水（40 ml）で希釈した。水層をDCMで数回再抽出した。残留物を、逆相クロマトグラフィー（C18、100%の水）によって精製して、表題化合物（1.13 g、66%）を生じさせた。

¹H NMR (500MHz, MeOD) 7.02 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.80 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.09 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.64 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

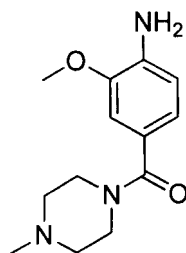
LCMS (ESI) Rt=0.47分, MS m/z 141.26 [M+H]⁺

【0447】

10

調製211: (4-アミノ-3-メトキシフェニル) (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン

【化234】



20

HATU（1179 mg、3.10 mmol）を、DMF（12 mL）中の、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸（461 mg、2.76 mmol）、DIPEA（1.24 mL、7.12 mmol）および1-メチルピペラジン（230 mg、2.30 mmol）の溶液に添加し、反応混合物を18時間攪拌した。反応物をEtOAcと水とに分配した。有機相を、飽和NaHCO₃水溶液、水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、SCX-2カラムに通す溶離によって精製して、表題化合物を褐色油（179 mg、31%）として生じさせた。

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 6.94 (dd, J=1.78, 8.62Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=1.78, 8.00, 8.62Hz, 1H), 6.73 (dd, J=0.87, 8.00Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 4H).

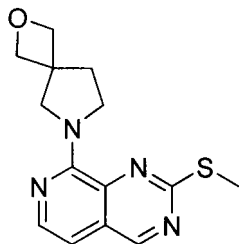
LCMS (ESI) Rt=0.43分 MS m/z 250 [M+H]⁺

【0448】

30

調製212: 6-(2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.4]オクタン

【化235】



40

表題化合物は、調製175について記述されている方法に従い、8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン（調製33）および2-オキサー-6-アザスピロ[3.4]オクタンヘミシュウ酸塩を使用して調製した。残留物を、EtOAc中0~2% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

50

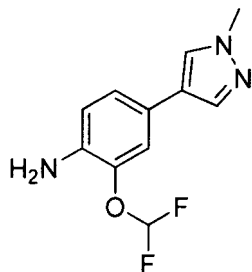
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.98 (s, 1H), 8.05 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.75 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.68 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.29 (br, s, 2H), 4.1 (br s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.32 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H).

LCMS (ESI) $R_t=1.32$ 分 MS m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0449】

調製213: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン

【化236】



10

表題化合物は、調製158について記述されている方法に従い、EtOH中で40分間、4-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(調製214)を使用して調製した。残留物を、クロロホルム中50%メタノール、続いて7N NH_3 /MeOH中50%クロロホルムを使用する、SCX-2カラムに通す溶離によって精製した。

20

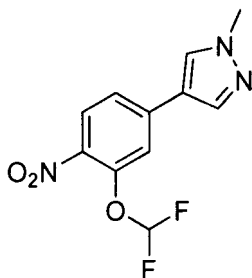
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.66 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.5 (t, $J=74.3\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (br s, 2H).

LCMS (ESI) $R_t=2.07$ 分 MS m/z 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0450】

調製214: 4-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール

【化237】



30

THF (4 mL) 中の、4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-1-ニトロベンゼン(調製215、174 mg、0.65 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(150 mg、0.72 mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (55 mg、0.068 mmol)、 Na_2CO_3 (2 M、0.65 mL、1.3 mmol)の懸濁液を、65°Cで18時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル中2%メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色粉末(140 mg、80%)として生じさせた。

40

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.67 (t, $J=73.3\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H).

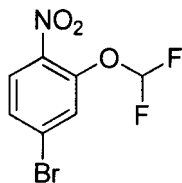
LCMS (ESI) $R_t=2.38$ 分 MS m/z 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$

50

【0451】

調製215：2-（ジフルオロメトキシ）-4-ブロモ-1-ニトロベンゼン

【化238】



10

5-ブロモ-2-ニトロフェノール（1 g、4.59 mmol）およびメチル2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート（991 mg、6.9 mmol）を、乾燥DMF（3 mL）に溶解した。炭酸カリウム（1.27 g、9.18 mmol）を添加し、反応物を120℃で1時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル（20 mL）で希釈した。有機溶液を、水（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、ヘキサン中20%ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を暗褐色油（375 mg、30%）として生じさせた。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 2Hz, 1H), 6.65 (t, J=72.5Hz, 1H).

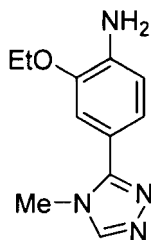
20

LCMS (ESI) Rt=2.58 分

【0452】

調製216：2-エトキシ-4-（4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）アニリン

【化239】



30

表題化合物は、調製158について記述されている方法に従い、EtOAcおよびEtOH（1：8 v：v）中の3-（3-エトキシ-4-ニトロフェニル）-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール（調製217）を使用して調製した。

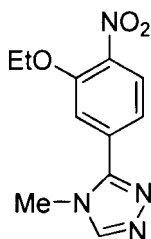
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (s, 1H), 7.11 (d, J=1.89Hz, 1H), 7.04 (dd, J=1.89, 7.88Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.88Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.06 (q, J=6.94Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.36 (t, J=6.94Hz, 3H).

【0453】

40

調製217：3-（3-エトキシ-4-ニトロフェニル）-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール

【化 2 4 0】



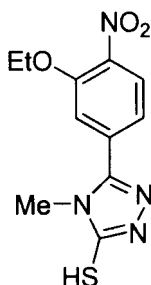
5-(3-エトキシ-4-ニトロフェニル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール (調製 218、1.16 g、4.14 mmol) を、ジクロロメタン (11.8 mL) とともに攪拌し、懸濁液を水中で冷却した。酢酸 (6 mL) 中の 35% 過酸化水素 (0.91 mL、12.2 mmol) の溶液を滴下添加し、反応物を室温で 70 分間攪拌した。ジクロロメタン (50 mL)、続いて 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (48 mL) を、pH = 7 まで添加した。層を分離し、水性物をさらなるジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、DCM 中 5~10% EtOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (607 mg、60%) を生じさせた。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.66 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=1.58\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=1.58, 8.51\text{Hz}$, 1H), 4.31 (q, $J=7.25\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.36 (t, $J=6.94\text{Hz}$, 3H).

【0 4 5 4】

調製 218: 5-(3-エトキシ-4-ニトロフェニル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール

【化 2 4 1】



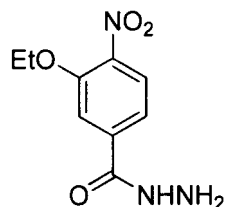
3-エトキシ-4-ニトロベンゾヒドラジド (調製 219、1287 mg、5.72 mmol) を THF (26 mL) 中で攪拌し、THF (5 mL) 中のメチルイソチオシアネート (422 mg、5.78 mmol) の溶液を添加した。トリエチルアミン (102 μL 、0.71 mmol) を添加し、反応物を 20°C で 22 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、1 M 水酸化ナトリウム溶液 (85 mL) に置き換えて、反応物を 45°C で 2.5 時間攪拌した。反応物をセライトに通して濾過し、濾液をエーテル (2 $\times$ 45 mL) で抽出した。水性物を、濃塩酸を使用して酸性化し、酢酸エチル (2 $\times$ 50 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物 (1.16 g、72%) を生じさせた。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 14.11 (br s, 1H), 8.03 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=1.58\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=1.89, 8.51\text{Hz}$, 1H), 4.29 (q, $J=6.94\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.35 (t, $J=6.94\text{Hz}$, 3H).

【0 4 5 5】

調製 219: 3-エトキシ-4-ニトロベンゾヒドラジド

【化 2 4 2】



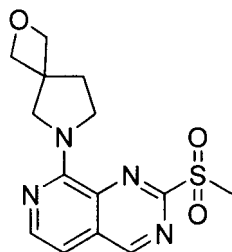
3-エトキシ-4-ニトロ安息香酸（PCT国際出願第2008003958号、1.06g、5.02mmol）を、乾燥THF（10mL）およびトリエチルアミン（0.86mL、6.1mmol）とともに攪拌し、溶液を氷浴中で冷却した。クロロギ酸エチル（0.56mL、5.85mmol）を滴下添加し、反応物を氷浴中で15分間攪拌した。ヒドラジン水和物（1.27mL、26mmol）を一度に添加し、反応物を、氷浴中で5分間、次いで20℃で1時間攪拌した。反応物を真空濃縮し、EtOAc（100mL）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（15mL）とに分配した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物（1.07g、95%）を生じさせた。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.05 (br s, 1H, NH), 7.92 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=1.89\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=1.58, 8.51\text{Hz}$, 1H), 4.70 (br s, 2H, NH_2), 4.27 (q, $J=6.94\text{Hz}$, 2H), 1.35 (t, $J=6.94\text{Hz}$, 3H).

【0 4 5 6】

調製220: 6-(2-(メチルスルホニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタン

【化 2 4 3】



表題化合物は、調製172について記述されている方法に従い、6-(2-(メチルスルホニル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタン（調製212）を使用して調製した。残留物を、EtOAc中0~5% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.34 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.69 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.25 (br s, 4H), 3.4 (s, 3H), 2.39 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

LCMS (ESI) $R_t=1.25$ 分 MS m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 4 5 7】

調製221: N-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド

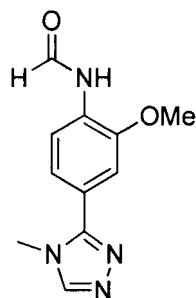
10

20

30

40

【化 2 4 4】



10

表題化合物は、調製 1 5 0、2 1 6、2 1 7、2 1 8 および 2 1 9 について記述されている方法に従い、3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸を使用して調製した。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.89 (br. s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

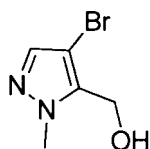
LCMS (ESI) Rt=1.27分 MS m/z 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 4 5 8】

調製 2 2 2 : (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール

【化 2 4 5】

20



0 °C の Me OH (8 mL) 中の 4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド (6 7 7 mg、3. 5 8 mmol) の溶液に、NaBH₄ (1 3 6 mg、0. 8 6 mmol) を添加した。溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応物を真空濃縮し、水で希釈した。溶液を Et O A c で抽出し、有機層を収集し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を白色固体 (6 1 4 mg、9 0 %) として生じさせた。

30

^1H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.43 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.09 (s, 1H).

LCMS (ESI) Rt=1.29分 MS m/z 191 $[\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<i>C 0 7 D</i> 519/00 (2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 471/04 1 1 7 Z
<i>A 6 1 K</i> 31/4375 (2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 519/00 3 0 1
<i>A 6 1 K</i> 31/4725 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/4375
<i>A 6 1 K</i> 31/506 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/4725
<i>A 6 1 K</i> 31/519 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/506
<i>A 6 1 K</i> 31/5377 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/519
<i>A 6 1 K</i> 31/54 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/5377
<i>A 6 1 P</i> 35/00 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/54
<i>A 6 1 P</i> 43/00 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 35/00
	<i>A 6 1 P</i> 43/00 1 1 1

(74)代理人 100142996

弁理士 森本 聡二

(74)代理人 100166268

弁理士 田中 祐

(74)代理人 100170379

弁理士 徳本 浩一

(74)代理人 100180231

弁理士 水島 亜希子

(72)発明者 ヘルダー, スウェン

イギリス国, エスエム2・5エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

(72)発明者 ブラッグ, ジュリアン

イギリス国, エスエム2・5エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

(72)発明者 ソランキ, サヴァーデ

イギリス国, エスエム2・5エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

(72)発明者 ウッドワード, ハンナ

イギリス国, エスエム2・5エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

(72)発明者 ノー, セバスチャン

イギリス国, エスエム2・5エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

(72)発明者 バヴェツィアス, ヴァシリオス

イギリス国, エスエム2・5エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

(72)発明者 シェルドレイク, ピーター

イギリス国, エスエム2・5エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

- (72)発明者 イノセンティ, パオロ
イギリス国, エスエム2・5エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内
- (72)発明者 チャン, クウェイ・ミン・ジェイ
イギリス国, エスエム2・5エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内
- (72)発明者 アトラッシュ, ブトルス
イギリス国, エスエム2・5エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

審査官 阿久津 江梨子

- (56)参考文献 特許第6216791 (JP, B2)
国際公開第2009/084695 (WO, A1)
特表2010-514693 (JP, A)
特表2009-532486 (JP, A)
ALAJARIN, Mateo et al., Unprecedented intramolecular [3+2] cycloadditions of azido-ket enimes and azido-carbodiimides. Synt, Organic & Biomolecular Chemistry, 2011年, Vol.9, No.19, p.6741-6749
HE, Yuanjun et al., Synthesis and SAR of novel quinazolines as potent and brain-penetrant c-jun N-terminal kinase (JNK), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011年, Vol.21, No.6, p.1719-1723
AGUILERA, Cristina et al., c-Jun N-terminal phosphorylation antagonises recruitment of the Mbd3/NuRD repressor complex, Nature, 2011年, Vol.469, No.7329, p.231-236
PROISY, Nicolas et al., Rapid Synthesis of 3-Aminoisoquinoline-5-sulfonamides Using the Buchwald-Hartwig Reaction, SYNTHESIS, 2009年 2月 1日, Vol.2009, No.4, p.561-566

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/04
A61K 31/4375
A61K 31/4725
A61K 31/506
A61K 31/519
A61K 31/5377
A61K 31/54
A61P 35/00
A61P 43/00
C07D 401/14
C07D 405/04
C07D 413/14
C07D 471/04
C07D 519/00
Caplus/REGISTRY (STN)
CASREACT (STN)