

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2015 年 12 月 3 日(03.12.2015)



(10) 国際公開番号  
**WO 2015/182712 A1**

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 471/04* (2006.01) *A61P 5/28* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01) *A61P 13/08* (2006.01)  
*A61K 31/553* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/065425
- (22) 国際出願日: 2015 年 5 月 28 日(28.05.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2014-111147 2014 年 5 月 29 日(29.05.2014) JP
- (71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町 1-2-7 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 南口 和久(MINAMIGUCHI, Kazuhisa); 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター内 Ibaraki (JP). 岡嶋 茂雄(OKAJIMA, Shigeo); 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター内 Ibaraki (JP). 青木 真一(AOKI, Shinichi); 〒3670241 埼玉県児玉郡神川町大字元原 2-0-22 大鵬薬品工業株式会社合成技術研究所内 Saitama (JP). 浅井 雅則(ASAI, Masanori); 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター内 Ibaraki (JP). 浅井 隆宏(ASAI, Takahiro); 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 大鵬薬品工業株式会

社 つくば研究センター内 Ibaraki (JP). 山中 博義(YAMANAKA, Hiroyoshi); 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター内 Ibaraki (JP). 土肥 卓(DOHI, Suguru); 〒1018444 東京都千代田区神田錦町 1-2-7 大鵬薬品工業株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

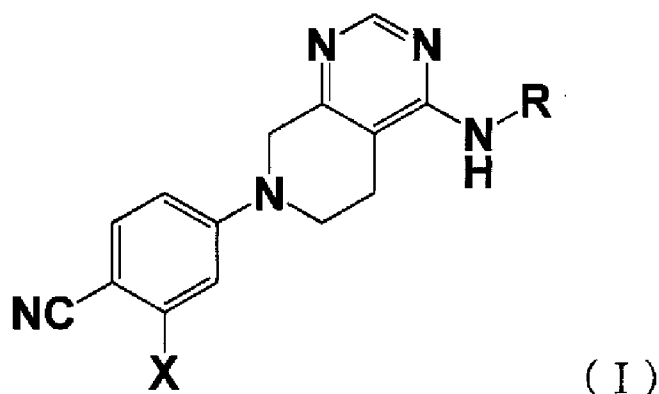
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

[続葉有]

(54) Title: NOVEL TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINE COMPOUND OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 新規テトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその塩



(57) Abstract: Provided is a compound which has an inhibitory effect on an androgen receptor. A tetrahydropyridopyrimidine compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. (In the formula, X and R are as defined in the description.)

(57) 要約: アンドロゲン受容体に対して阻害作用を有する化合物の提供。下記一般式 (I) で表されるテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩 (式中、X 及び R は明細書で定義した通りである)。

WO 2015/182712 A1

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称：

新規テトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその塩

### 技術分野

[0001] 本発明は、医薬、殊に抗アンドロゲン剤として有用な、新規テトラヒドロピリドピリミジン化合物及びその塩、並びにそれらを含む医薬組成物に関する。

### 背景技術

[0002] 前立腺癌は、欧米では男性が罹患する最も頻度の高い癌であり、癌の二番目に多い死因である。日本においても、食生活の欧米化及び人口の高齢化に伴い、前立腺癌患者数が年々増加している。一般に前立腺癌細胞の増殖は、アンドロゲンにより刺激される。そのため、切除不能な進行前立腺癌の治療においては、外科的又は化学的去勢、及び／又は抗アンドロゲン剤の投与、いわゆるアンドロゲン除去療法により治療される。外科的又は化学的去勢により、体内のアンドロゲン循環レベルが低下し、アンドロゲン受容体（A n d r o g e n r e c e p t o r、以降ARと呼ぶことがある）の活性が低下する。抗アンドロゲン剤の投与により、ARへのアンドロゲン結合が阻害され、AR活性が低下する。これらの治療は、大多数の患者において初期には極めて有効であるが、その癌は数年以内に再発する。この再発前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌（C a s t r a t i o n r e s i s t a n t p r o s t a t e c a n c e r : C R P C）と呼ばれる。

[0003] 去勢抵抗性前立腺癌の原因としては、AR遺伝子増幅及び過剰発現が確認され報告されている（非特許文献1、2）。ARの過剰発現によって、去勢治療による超低濃度のアンドロゲンに対しても去勢抵抗性前立腺癌は高い感受性を示す。即ち、ARの過剰発現によって、ARが活性化され、腫瘍増殖を引き起こす。また、ARの変異も去勢抵抗性前立腺癌の原因として確認され報告されている（非特許文献3～5）。ARが変異を起こすことにより、

アンドロゲン以外に、例えばエストロゲンや現在用いられている抗アンドロゲン剤そのものが、ARアゴニストとして作用するようになる。

[0004] 最も一般的に用いられている抗アンドロゲン剤であるビカルタミド (Bicalutamide) は、ホルモン感受性前立腺癌においてARに対するアンタゴニストとして阻害効果を示す。しかしながら、ビカルタミドをはじめとするアンドロゲン除去療法に用いられる抗アンドロゲン剤は、去勢抵抗性前立腺癌に対して有効性を持たない。主な原因は、去勢抵抗性前立腺癌ではARが過剰発現しており、ARアンタゴニスト活性が十分に発揮できないことと、ARアゴニスト活性を示してしまうこと（非特許文献6、7）にある。したがって、去勢抵抗性前立腺癌の有する過剰発現したARを阻害するために、現行の抗アンドロゲン剤より強力なARアンタゴニスト活性を有し、かつARアゴニスト作用を持たない抗アンドロゲン剤が求められている。さらに、抗アンドロゲン剤がAR発現を低下させる効果を併せ有することにより、より有効な去勢抵抗性前立腺癌の治療剤となりうる。

[0005] 従来、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジンは、バニロイド受容体1 (Vanilloid Receptor 1: VR1) 阻害剤として報告されている（特許文献1～3）。特許文献1には、VR1受容体を阻害することによる、痛み、炎症性痛覚過敏や過活動膀胱及び尿失禁に有用なビシクロヘテロアリールアミン化合物が記載されている。また特許文献2と3には、炎症性疼痛等の処置に有用なビシクロヘテロアリールアミン化合物が記載されており、熱痛覚過敏に対する試験データが開示されている。しかしながら、これら特許文献1～3において、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジンの7位にシアノベンゼンを有する化合物は報告されていない。加えて、抗腫瘍効果に関するデータの記載はなく、ARアンタゴニスト活性あるいはAR発現低下作用については全く記載がない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開公報第2006/062981号

特許文献2：国際公開公報第2005/066171号

特許文献3：国際公開公報第2006/118598号

### 非特許文献

[0007] 非特許文献1：Koivisto Pら，“Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer”，Cancer Res 57:314-319, 1997

非特許文献2：Gregory CWら，“Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen”，Cancer Res 61:2892-2898, 2001

非特許文献3：Taplin MEら，“Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer”，N Engl J Med 332:1393-1398, 1995

非特許文献4：Zhao XYら，“Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor”，Nat Med 6:703-706, 2000

非特許文献5：Tan Jら，“Dehydroepiandrosterone activates mutant androgen receptors expressed in the androgen-dependent human prostate cancer xenograft CWR22 and LNCaP cells”，Mol Endocrinol 11:450-459, 1997

非特許文献6：Charlie D Chenら，“Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy”，Nature Medicine 10:33-39, 2004

非特許文献7：Takahito Haraら，“Novel Mutations of Androgen Receptor: A Possible Mechanism of Bicalutamide Withdrawal Syndrome”，Cancer Res 63:149-153, 2003

### 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、ピカルタミドをはじめとする現行の抗アンドロゲン剤よりも去勢抵抗性前立腺癌において過剰発現しているARに対して強いアンタ

ゴニスト活性を有するとともに、ARに対してアゴニスト作用を示さず、かつAR発現量の低下作用を有する新規なテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩を提供することである。

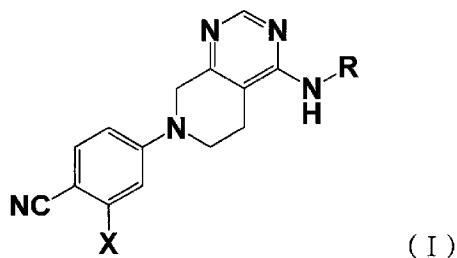
### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、鋭意探索した結果、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジンを基本構造とし、4位に-NHRで表される基を有し、かつ7位にシアノベンゼンを有する新規化合物群を見出した。これらの化合物群は、ARに対するアンタゴニスト活性を有する一方でアゴニスト活性を示さず、ARが発現する細胞に対する有効性に加え、ARが過剰発現する細胞においても強い細胞増殖抑制効果を有する。また、これらの化合物群は、ARに対するアンタゴニスト活性に加え、AR発現を低下させる作用を有し、去勢抵抗性前立腺癌の担癌マウスモデルにおいて抗腫瘍効果を示す。よって本発明者らは、これらの化合物群が癌を治療するための医薬として有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] したがって、本発明は、次の〔1〕～〔22〕を提供するものである。

[0011] 〔1〕下記一般式（I）：

[化1]



[式中、

Xは、ハロゲン原子、又はハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基を示し；

Rは、R<sup>1</sup>で置換されており、かつ同時にR<sup>2</sup>で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、又はR<sup>1</sup>で置換されており、かつ同時にR<sup>2</sup>で置換されていてもよい5員若しくは6員のヘテロアリール基を示し；

R<sup>1</sup>は、水素原子、フェニル基、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ

—C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、R<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルアミノスルホニル基、3～7員環の単環のヘテロシクロアルキルスルホニル基、ハロゲノ—C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲノ—C<sub>1-3</sub>アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシ—C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換された3～7員の単環のヘテロシクロアルカンカルボニル基、又は—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—C(=O)—NHR<sup>f</sup>を示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲノ—C<sub>1-3</sub>アルキル基を示し；

R<sup>a</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、又はC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルピペラジニル基を示し；

R<sup>f</sup>は、ハロゲノ—C<sub>1-3</sub>アルキル基、ヒドロキシ—C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ—C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、ヒドロキシ—C<sub>3-7</sub>シクロアルキル—C<sub>1-6</sub>アルキル基、又はR<sup>f</sup><sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

R<sup>f</sup><sup>a</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルピラゾリル基、ハロゲノ—C<sub>1-3</sub>アルキルチアゾリル基、オキサジアゾリル基、又はハロゲノ—C<sub>1-3</sub>アルキルオキサジアゾリル基を示し；

nは、0～3の整数を示す。]

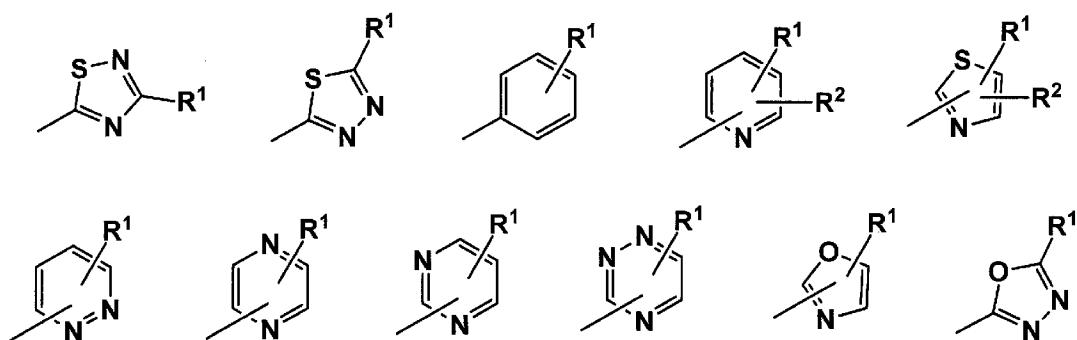
で表されるテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0012] [2] Xが塩素原子、臭素原子、又はトリフルオロメチル基である、[1]記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0013] [3] nが0又は1である、[1]又は[2]記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0014] [4] Rが以下の群から選ばれる、[1]～[3]のいずれか1項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[化2]



[0015] [5] R<sup>1</sup>が、水素原子、フェニル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシイソプロピル基、ヒドロキシシクロプロピル基、ヒドロキシシクロブチル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、メチルピラゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、メチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基、シクロプロピルアミノスルホニル基、1,4-オキサゼパニルスルホニル基、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニルアミノ基、ヒドロキシイソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$ であり；

R<sub>f</sub>は、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシ2-メチルプロピル基、ヒドロキシシクロヘキシル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、トリフルオロメチルチアゾリル基で置換されたメチル基、メチルチアゾリル基で置換されたエチル基、オキサジアゾリル基で置換されたエチル基、又はトリフルオロメチルオキサゾリル基で置換されたエチル基であり；

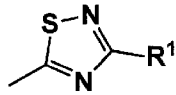
nは0又は1である、

[1]～[4]のいずれか1項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩

。

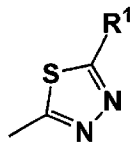
[0016] [6] Rが以下の群から選ばれる、〔1〕～〔5〕のいずれか1項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

[化3]



(式中、R¹は水素原子である)；

[化4]



(式中、

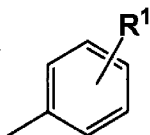
R¹は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ を示し、

R<sup>f</sup>はR<sup>f</sup>aで置換されたメチル基、又はR<sup>f</sup>aで置換されたエチル基を示し、

R<sup>f</sup>aはメチルピラゾリル基、又はオキサジアゾリル基であり、

nは0である)；

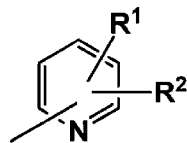
[化5]



(式中、

R¹はフェニル基、ヒドロキシーエチル基、ヒドロキシーイソプロピル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、メチルピラゾリル基で置換されたエトキシ基、又はメチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基である)；

[化6]



(式中、

R<sup>1</sup>は、ヒドロキシーイソプロピル基、ヒドロキシーシクロプロピル基、ヒドロキシーシクロブチル基、イソプロポキシ基、トリアゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、シクロプロピルアミノスルホニル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニルアミノ基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、

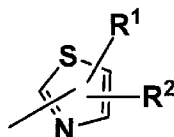
R<sup>2</sup>は水素原子、フッ素原子、又は塩素原子であり、

R<sup>f</sup>は2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、R<sup>f</sup>aで置換されたメチル基、又はR<sup>f</sup>aで置換されたエチル基を示し；

R<sup>f</sup>aは、トリフルオロメチルチアゾリル基、オキサジアゾリル基、又はトリフルオロメチルオキサジアゾリル基であり、

nは0又は1である)；

[化7]



(式中、

R<sup>1</sup>は、ヒドロキシーイソプロピル基、1, 4-オキサゼパニルスルホニル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、

R<sup>2</sup>は水素原子、又はトリフルオロメチル基であり、

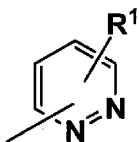
R<sup>f</sup>は2, 2, 2-トリフルオロエチル基、又はR<sup>f</sup>aで置換されたエチ

ル基であり、

R f aはオキサジアゾリル基であり、

nは0である) ;

[化8]



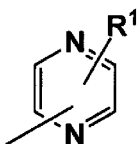
(式中、

R<sup>1</sup>はヒドロキシーイソプロピル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$ であり、

R fは2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシー2-メチルプロピル基、ヒドロキシシクロヘキシル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基であり、

nは0である) ;

[化9]



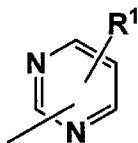
(式中、

R<sup>1</sup>は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$ であり、

R fはヒドロキシー2-メチルプロピル基であり、

nは0である) ;

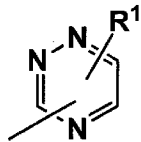
[化10]



(式中、

$R^1$ は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、  
 $R^f$ はヒドロキシ-2-メチルプロピル基であり、  
 $n$ は0である) ;

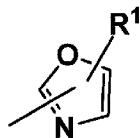
[化11]



(式中、

$R^1$ は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、  
 $R^f$ は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、  
 $n$ は0である) ;

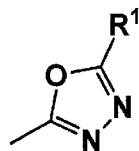
[化12]



(式中、

$R^1$ はヒドロキシ-イソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基である) ; 又は、

[化13]



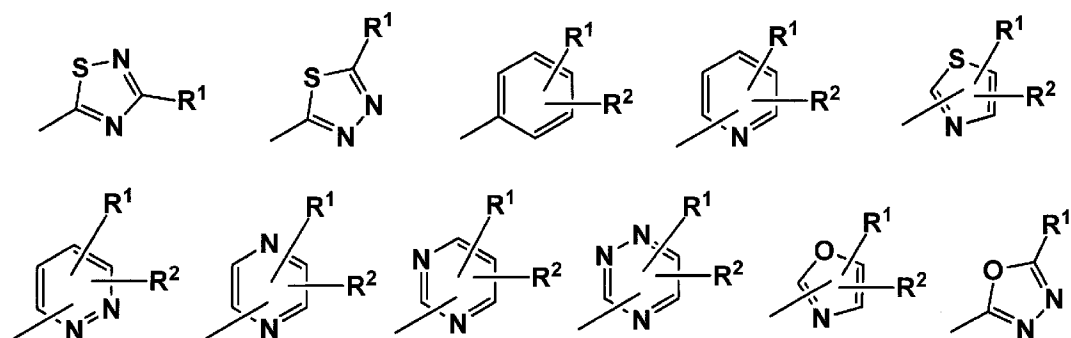
(式中、

$R^1$ はヒドロキシ-イソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基である)。

[0017] [7] Xは、塩素原子、臭素原子、又はトリフルオロメチル基であり ;

Rは以下の群から選ばれる基であり ;

[化14]



$R^1$ は、水素原子、フェニル基、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-5}$ シクロアルキル基、 $R^a$ で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{3-5}$ シクロアルキルアミノスルホニル基、7員環の単環のヘテロシクロアルキルスルホニル基、フルオロ- $C_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基、フルオロ- $C_{1-3}$ アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル基で置換された6員の単環のヘテロシクロアルカンカルボニル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ を示し；

$R^2$ は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はトリフルオロメチル基を示し；

$R^a$ は、 $C_{1-4}$ アルキルピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、又は $C_{1-4}$ アルキルスルホニルピペラジニル基を示し；

$R^f$ は、フルオロ- $C_{1-3}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-5}$ シクロアルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-5}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ アルキル基、又は $R^f a$ で置換された $C_{1-4}$ アルキル基を示し；

$R^f a$ は、 $C_{1-4}$ アルキルピラゾリル基、フルオロ- $C_{1-3}$ アルキルチアゾリル基、オキサジアゾリル基、又はフルオロ- $C_{1-3}$ アルキルオキサジアゾリル基を示し；

$n$ は、0又は1を示す、

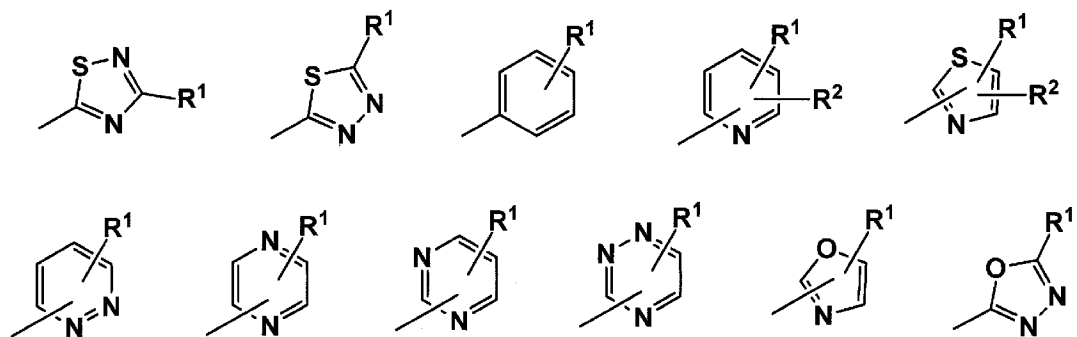
〔1〕～〔5〕のいずれか1項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩

。

[0018] [8] Xは、塩素原子、臭素原子、又はトリフルオロメチル基であり；

Rは以下の群から選ばれる基であり；

[化15]



R<sup>1</sup>が、水素原子、フェニル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシイソプロピル基、ヒドロキシシクロプロピル基、ヒドロキシシクロブチル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、メチルピラゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、メチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基、シクロプロピルアミノスルホニル基、1,4-オキサゼパニルスルホニル基、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニルアミノ基、ヒドロキシイソプロピル基で置換されたピペリジニルカルボニル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ を示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はトリフルオロメチル基を示し；

R<sup>f</sup>は、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシ2-メチルプロピル基、ヒドロキシシクロヘキシル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、トリフルオロメチルチアゾリル基で置換されたメチル基、メチルチアゾリル基で置換されたエチル基、オキサジアゾリル基で置換されたエチル基、又はトリフルオロメチル基で置換されたエチ

ル基を示し；

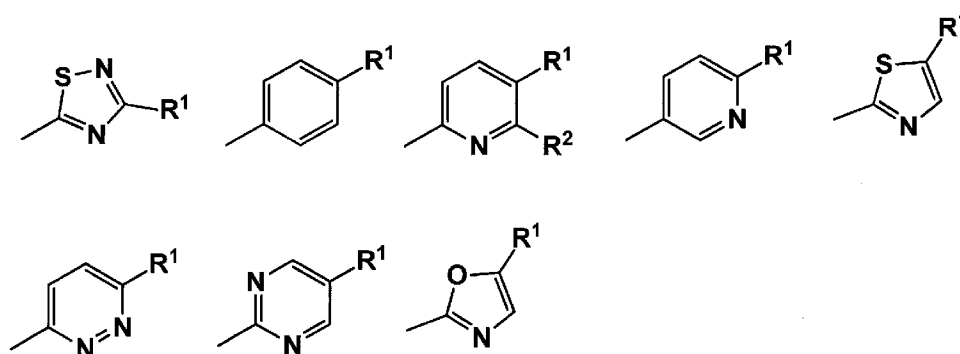
n は、0 又は 1 を示す、

〔7〕記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0019] 〔9〕X は、塩素原子又はトリフルオロメチル基であり；

R は以下の群から選ばれる基であり；

[化16]



R<sup>1</sup>が、水素原子、ヒドロキシ-イソプロピル基、イソプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、メチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基、1,4-オキサゼパニルスルホニル基、ヒドロキシ-イソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)-NHR<sub>f</sub>を示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子、又はフッ素原子を示し；

R<sub>f</sub>は、2,2,2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、トリフルオロメチルチアゾリル基で置換されたメチル基、オキサジアゾリル基で置換されたエチル基、又はトリフルオロメチルオキサジアゾリル基で置換されたエチル基を示し；

n は0を示す、

〔8〕記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0020] 〔10〕以下の化合物(1)～(19)からなる群より選択される、〔1〕記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

(1) 4-(4-((1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-

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

(2) 4- (4- ( (4-イソプロポキシフェニル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(3) 4- (4- ( (6-フルオロ-5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(4) 2-クロロ-4- (4- ( (6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリダジン-3-イル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) ベンゾニトリル ;

(5) 4- (4- ( (5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(6) 2-クロロ-4- (4- ( (5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) ベンゾニトリル ;

(7) 4- (4- ( (6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリダジン-3-イル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(8) 6- ( (7- (4-シアノ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -5, 6, 7, 8, -テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ニコチンアミド ;

(9) 4- (4- ( (6-イソプロポキシピリジン-3-イル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(10) 4-(4-((6-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

(11) 4-(4-((5-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

(12) 4-(4-((4-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

(13) 4-(4-((5-((1,4-オキサゼパン-4-イル)スルホニル)チアゾール-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

(14) 6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

(15) 2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミド;

(16) 6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-((4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メチル)ニコチンアミド;

(17) (R) - N - (1 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) エチル) - 6 - ( (7 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ニコチンアミド ;

(18) (R) - 6 - ( (7 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) エチル) ニコチンアミド ;

(19) 4 - (4 - ( (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) オキサゾール - 2 - イル) アミノ) - 5, 6 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル。

[0021] [11] [1] ~ [10] のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗アンドロゲン剤。

[0022] [12] [1] ~ [10] のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

[0023] [13] [1] ~ [10] のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[0024] [14] [1] ~ [10] のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

[0025] [15] 抗アンドロゲン剤の製造のための、[1] ~ [10] のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

[0026] [16] 抗腫瘍剤の製造のための、[1] ~ [10] のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩の使用

。

[0027] [17] 医薬の製造のための、[1]～[10]のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

[0028] [18] アンドロゲン活性抑制に使用するための、[1]～[10]のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0029] [19] 腫瘍の治療に使用するための、[1]～[10]のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0030] [20] 医薬として使用するための、[1]～[10]のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0031] [21] アンドロゲン活性抑制方法であって、それを必要とする対象に、[1]～[10]のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、方法。

[0032] [22] 腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、[1]～[10]のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、方法。

### 発明の効果

[0033] 本発明の新規テトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその塩は、アンドロゲン受容体（AR）に対してアンタゴニスト活性を示し、ARの活性化に関与する疾患に有効である。ARの活性化に関与する疾患としては、例えば、腫瘍、転移性骨疾患、前立腺肥大症、尋常性坐瘡、脂漏症、多毛症、男性型脱毛症、性的早熟症、男性化症などが挙げられる。当該腫瘍としては、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、子宮癌、膵臓癌、肝細胞癌等などが挙げられる。

### 発明を実施するための形態

[0034] 本明細書において、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子が挙げられる。

[0035] 本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」は、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖

状のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、2-メチルプロピル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、テキシル基などが挙げられる。また、本明細書における「C<sub>1-4</sub>アルキル基」及び「C<sub>1-3</sub>アルキル基」とは、それぞれ、上記に挙げた「C<sub>1-6</sub>アルキル基」のうち、炭素数1~4及び1~3のアルキル基をいう。

[0036] 本明細書において、「ハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基」は、1~7個の上述したハロゲン原子で置換された上述のC<sub>1-3</sub>アルキル基である。該「ハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基」としては、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、モノフルオロ-*n*-プロピル基、パーフルオロ-*n*-プロピル基、パーフルオロイソプロピル基などのフルオロ-C<sub>1-3</sub>アルキル基及びクロロ-C<sub>1-3</sub>アルキル基が挙げられる。

[0037] 本明細書において、「C<sub>6-14</sub>アリール基」は、炭素数6~14のアリール基であり、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、フェナントリル基、フルオレニル基などが挙げられる。

[0038] 本明細書において、「ヘテロアリール基」は、酸素、窒素、又は硫黄のいずれかのヘテロ原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、芳香族性を有する単環又は多環の基である。ヘテロアリール基の例としては、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾ[b]チエニル及びベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基などが挙げられる。

- [0039] 本明細書において、「ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基」は、1～3個のヒドロキシル基で置換された上述の $C_{1-6}$ アルキル基である。該「ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1,2-ジヒドロキシプロピル基、1,2,3-トリヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基などが挙げられる。
- [0040] 本明細書において、「 $C_{3-7}$ シクロアルキル基」は、炭素数3～7の環状のアルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。
- [0041] 本明細書において、「ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル基」は、1～3個のヒドロキシル基で置換された上述した $C_{3-7}$ シクロアルキル基である。該「ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル基」としては、例えば、1-ヒドロキシシクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、1,2-ジヒドロキシシクロプロピル基、1,2,3-トリヒドロキシシクロプロピル基、1-ヒドロキシシクロブチル基、1-ヒドロキシシクロペンチル基、1-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基などが挙げられる。
- [0042] 本明細書において、「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」は、炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状アルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基（イソブトキシ基）、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、テキシルオキシ基などが挙げられる。また、本明細書における「 $C_{1-4}$ アルコキシ基」及び「 $C_{1-3}$ アルコキシ基」とは、それぞれ、上記に挙げた「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」のうち、炭素数1～4及び1～3のアルコキシ基をいう。
- [0043] 本明細書において、「ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルコキシ基」は、1～7個の上述したハロゲン原子で置換された上述の $C_{1-3}$ アルコキシ基である。該「ハロゲノ-

C<sub>1-3</sub>アルコキシ基」としては、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシ基、モノフルオロ-n-プロポキシ基、パーフルオロ-n-プロポキシ基、パーフルオロイソプロポキシ基などのフルオロ-C<sub>1-3</sub>アルコキシ基及びクロロ-C<sub>1-3</sub>アルコキシ基が挙げられる。

[0044] 本明細書において、「C<sub>3-7</sub>シクロアルキルアミノスルホニル基」は、1個の上述したC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換されたアミノを有するスルホニル基である。該「C<sub>3-7</sub>シクロアルキルアミノスルホニル基」としては、例えば、シクロプロピルアミノスルホニル基、シクロブチルアミノスルホニル基、シクロペンチルアミノスルホニル基などが挙げられる。

[0045] 本明細書において、「ヘテロシクロアルキル基」は、環状のアルキル基のうち、1～3個の酸素、窒素、硫黄から選択されるいずれかのヘテロ原子を炭素の代わりに有する3～7員の単環のアルキル基であり、例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロチオフェニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、オキサジナニル基、チアジナニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、オキサゼパニル基などが挙げられる。

[0046] 本明細書において、「ヘテロシクロアルキルスルホニル基」は、上述したヘテロシクロアルキル基で置換されたスルホニル基である。該「ヘテロシクロアルキルスルホニル基」としては、例えば、ピペリジン-1-イルスルホニル基、モルホリルスルホニル基、1, 4-チアゼパン-4-イルスルホニル基、1, 4-オキサゼパニルスルホニル基などが挙げられる。

[0047] 本明細書において、「ハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニルアミノ基」は、1個のハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル基で置換されたアミノ基であり、該「ハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル基」は、上述のハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アル

コキシ基で置換されたカルボニル基である。該「ハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニルアミノ基」としては、例えば、トリフルオロメトキシカルボニルアミノ基、トリクロロメトキシカルボニルアミノ基、2-フルオロエトキシカルボニルアミノ基、2, 2-ジフルオロエトキシカルボニルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基などが挙げられる。

[0048] 本明細書において、「ハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキルカルボニルアミノ基」は、1個の上述したハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基であり、該「ハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキルカルボニル基」は、上述のハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキル基で置換されたカルボニル基である。該「ハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキルカルボニルアミノ基」としては、例えば、トリフルオロメチルカルボニルアミノ基、トリクロロメチルカルボニルアミノ基、2-フルオロエチルカルボニルアミノ基、2, 2-ジフルオロエチルカルボニルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニルアミノ基などが挙げられる。

[0049] 本明細書において、「ヘテロシクロアルカンカルボニル基」は、上述したヘテロシクロアルキル基で置換されたカルボニル基であり、例えば、4-ピペリジン-1-カルボニル基、4-ピペラジン-1-カルボニル基、アジリジン-1-カルボニル基、モルホリン-4-カルボニル基などが挙げられる。

[0050] 本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキルピラゾリル基」は、1個の上述したC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたピラゾリル基である。該「C<sub>1-6</sub>アルキルピラゾリル基」としては、例えば、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル基、1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル基、1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル基、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル基、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル基などが挙げられる。

[0051] 本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルピペラジニル基」は、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基で置換されたピペラジニル基であり、該「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」は、上述したC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたスルホニル基である。該「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルピペラジニル基」としては、例えば、4-

(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル基、4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル基、4-(プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル基、4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル基、4-(メチルスルホニル)ピペラジン-2-イル基、4-(メチルスルホニル)ピペラジン-3-イル基などが挙げられる。

[0052] 本明細書において、「ヒドロキシ-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル基」は、1個の上述したヒドロキシ-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上述のC<sub>1-6</sub>アルキル基である。該「ヒドロキシ-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、例えば、(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル基、(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル基、2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル基、(1, 2-ジヒドロキシシクロプロピル)メチル基、(1, 2, 3-トリヒドロキシシクロプロピル)メチル基などが挙げられる。

[0053] 本明細書において、「ハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキルチアゾリル基」は、1個の上述したハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基で置換されたチアゾリル基であり、例えば、4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、4-(トリクロロメチル)チアゾール-2-イル基、4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-2-イル基などが挙げられる。

[0054] 本明細書において、「ハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキルオキサジアゾリル基」は、1個の上述したハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキルで置換されたオキサジアゾリル基であり、例えば、5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、5-(2-フルオロエチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3-オキサゾール-5-イル基などが挙げられる。

[0055] 本明細書において、「薬学的に許容される塩」としては、薬学的に許容される塩の形態であればいずれでもよく、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、及び酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸

塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸が挙げられる。

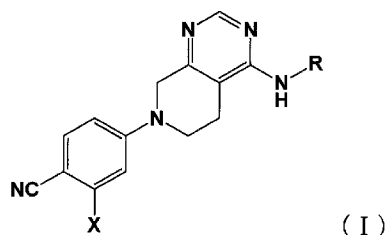
[0056] 本明細書において、基が置換基で「置換されていてもよい」とは、該基が該置換基で置換されているか、又は該置換基で置換されていない状態をいう。

[0057] 本発明のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその塩は、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン骨格を有し、該骨格の4位に-NHR（Rは後述のとおり）で表される基を、かつ7位にシアノベンゼンを有し、該シアノベンゼンが、4位にシアノ基を有し、かつ3位に特定の置換基X（Xは後述のとおり）を有することが特徴である。本発明のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその塩は、アンドロゲン受容体（AR）に対してアンタゴニスト活性を有し、抗腫瘍効果を発揮する。一方、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン骨格を、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン又は5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン骨格に代替した化合物では、上記ARアンタゴニスト活性や抗腫瘍効果は発揮されない。また、上記の4位にシアノ基、かつ3位に置換基Xを有するシアノベンゼンを他のシアノベンゼンに代替した化合物では、上記の効果は発揮されない。

[0058] 上記特許文献1～3には、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン骨格を有する化合物が開示されている。しかしながら、特許文献1～3のいずれにも5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジンの4位に-NHR（Rは後述のとおり）で示される基を有し、かつ7位にシアノベンゼンを有する化合物は開示されていない。また特許文献1～3には、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン化合物の抗腫瘍剤としての有用性は全く開示されておらず、さらに当該化合物のARに関する効果についての示唆もない。

[0059] 本発明のテトラヒドロピリドピリミジン化合物は、下記一般式（I）で表される。

[0060] [化17]



[0061] 一般式（I）中、Xはハロゲン原子、又はハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基を示す。Xで表される「ハロゲン原子」としては、上述のハロゲン原子が挙げられ、好ましくは塩素原子、臭素原子である。Xで表される「ハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基」としては、上述のハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基である。一般式（I）中、Xは、好ましくは塩素原子、臭素原子又はトリフルオロメチル基であり、より好ましくは塩素原子、又はトリフルオロメチル基である。

[0062] 一般式（I）中、Rは、R<sup>1</sup>で置換されており、かつ同時にR<sup>2</sup>で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、又はR<sup>1</sup>で置換されており、かつ同時にR<sup>2</sup>で置換されていてもよい5員若しくは6員のヘテロアリール基を示す。

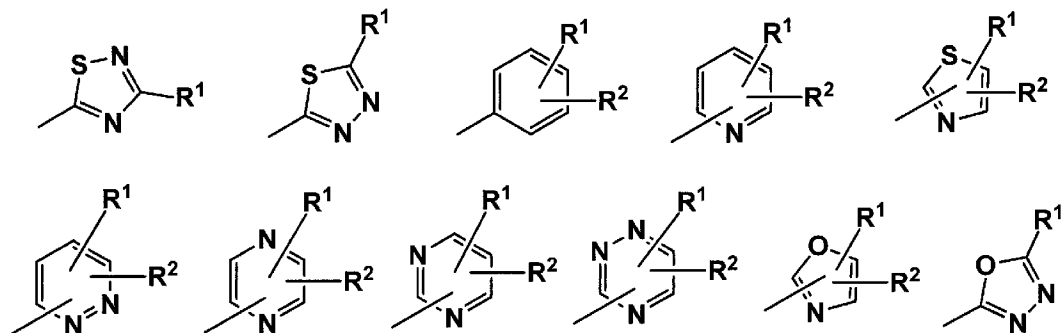
[0063] Rに関する、上記「R<sup>1</sup>で置換されており、かつ同時にR<sup>2</sup>で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基」におけるC<sub>6-14</sub>アリール基は、上述のC<sub>6-14</sub>アリール基であり、好ましくはフェニル基である。該「C<sub>6-14</sub>アリール基」に置換されているR<sup>1</sup>の個数は1個であり、R<sup>2</sup>の個数は0又は1個である。

[0064] Rに関する、上記「R<sup>1</sup>で置換されており、かつ同時にR<sup>2</sup>で置換されていてもよい5員若しくは6員のヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基は、上述のヘテロアリール基である。該「5員若しくは6員のヘテロアリール基」は、好ましくは、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサゾリル基、又はオキサジアゾリル基であり、より好ましくは、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、又はチ

アジアゾリル基であり、さらに好ましくは、ピリジニル基、又はピリダジニル基である。該「5員若しくは6員のヘテロアリール基」に置換されている  $R^1$  の個数は1個であり、 $R^2$  の個数は0又は1個である。

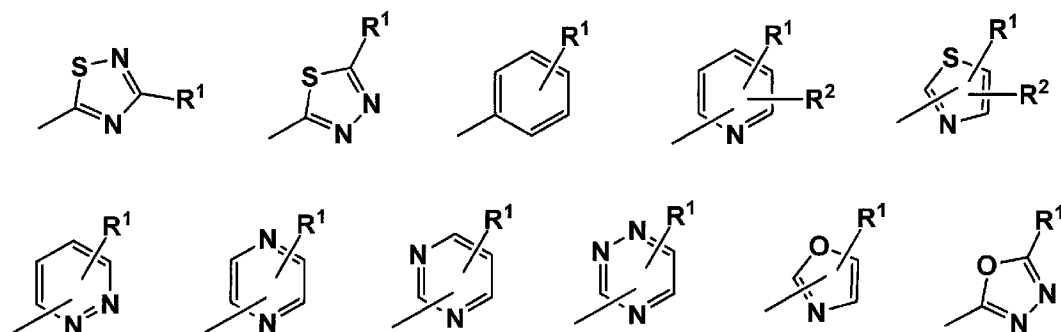
[0065] 一般式 (I) 中、R は、好ましくは以下の群より選ばれる基である。

[化18]



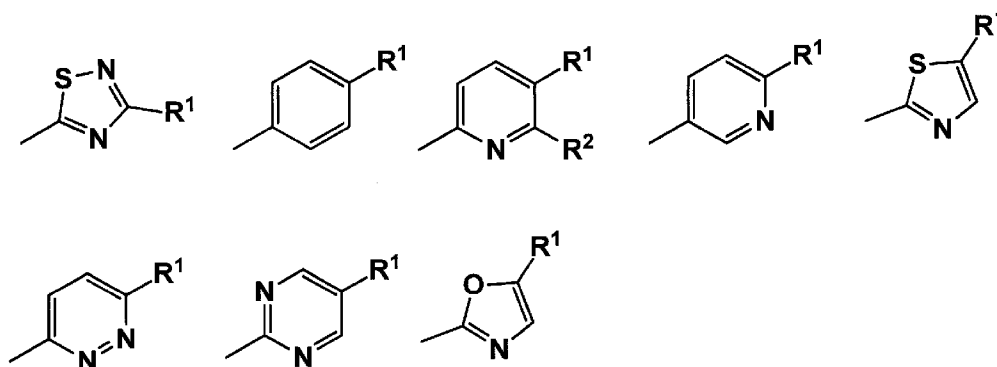
[0066] R は、より好ましくは以下の群より選ばれる基である。

[化19]



[0067] R は、さらに好ましくは以下の群より選ばれる基である。

[化20]



[0068] 一般式 (I) における R 中、R<sup>1</sup>は、水素原子、フェニル基、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、R<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルアミノスルホニル基、3～7員環の単環のヘテロシクロアルキルスルホニル基、ハロゲン-C<sub>1-3</sub>アルコシカルボニルアミノ基、ハロゲン-C<sub>1-3</sub>アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換された3～7員の単環のヘテロシクロアルカンカルボニル基、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)-NHR<sup>f</sup>を示す。

[0069] R<sup>1</sup>で表される「ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基」は、上述のヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、好ましくは1～3個のヒドロキシル基で置換された上述のC<sub>1-4</sub>アルキル基（ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基）であり、より好ましくは1～3個のヒドロキシル基で置換されたエチル基（ヒドロキシ-エチル基）、又は1～3個のヒドロキシル基で置換されたイソプロピル基（ヒドロキシ-イソプロピル基）である。該ヒドロキシル基の個数は1個がより好ましい。さらに好ましくは、該「ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基」は、1-ヒドロキシエチル基、又は2-ヒドロキシプロパン-2-イル基である。

[0070] R<sup>1</sup>で表される「ヒドロキシ-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基」は、上述のヒドロキシ-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、好ましくは1～3個のヒドロキシル基で置換された炭素数3～5の環状のアルキル基（ヒドロキシ-C<sub>3-5</sub>シクロアルキル基）であり、より好ましくは、1～3個のヒドロキシル基で置換されたシクロプロピル基（ヒドロキシ-シクロプロピル基）、又は1～3個のヒドロキ

シル基で置換されたシクロブチル基（ヒドロキシシクロブチル基）である。該ヒドロキシル基の個数は1個がより好ましい。さらに好ましくは、該「ヒドロキシ-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基」は、1-ヒドロキシシクロプロピル基、又は1-ヒドロキシシクロブチル基である。

[0071] R<sup>1</sup>で表される「R<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」は、0～3個のR<sup>a</sup>で置換された上述のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、好ましくは、0～3個のR<sup>a</sup>で置換された上述のC<sub>1-4</sub>アルコキシ基である。R<sup>a</sup>の数は0又は1個が好ましい。

[0072] R<sup>a</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、又はC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルピペラジニル基を示す。R<sup>a</sup>で表される「C<sub>1-6</sub>アルキルピラゾリル基」は、1個の上述したC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたピラゾリル基であり、好ましくは1個の上述したC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されたピラゾリル基（C<sub>1-4</sub>アルキルピラゾリル基）であり、より好ましくは1個のメチル基で置換されたピラゾリル基（メチルピラゾリル基）であり、さらに好ましくは、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル基である。R<sup>a</sup>で表される「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルピペラジニル基」は、上述のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換された1個のスルホニル基で置換されたピペラジニル基であり、好ましくは、上述のC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換された1個のスルホニル基で置換されたピペラジニル基（C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルピペラジニル基）であり、より好ましくはメチル基で置換された1個のスルホニル基で置換されたピペラジニル基（メチルスルホニルピペラジニル基）である。

[0073] 該「R<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」は、好ましくは、メトキシ基、イソプロポキシ基、メチルピラゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、又はメチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基であり、より好ましくは、イソプロポキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基

、又はメチルスルホニルピペラジニル基で置換された  $n$  -プロポキシ基である。

[0074]  $R^1$ で表される「 $C_{3-7}$ シクロアルキルアミノスルホニル基」は、上述の  $C_{3-7}$ シクロアルキルアミノスルホニル基であり、好ましくは、炭素数3～5の環状アルキル基1個で置換されたアミノ基で置換されたスルホニル基（ $C_{3-5}$ シクロアルキルアミノスルホニル基）であり、より好ましくはシクロプロピルアミノスルホニル基である。

[0075]  $R^1$ で表される「3～7員の単環のヘテロシクロアルキルスルホニル基」は、上述したヘテロシクロアルキル基で置換されたスルホニル基であり、好ましくは7員の単環のヘテロシクロアルキル基で置換されたスルホニル基であり、より好ましくは1, 4-オキサゼパニルスルホニル基である。

[0076]  $R^1$ で表される「ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基」は、上述したハロゲノ- $C_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基であり、好ましくは、上述のフルオロ- $C_{1-3}$ アルコキシ基で置換された1個のカルボニル基で置換されたアミノ基（フルオロ- $C_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基）であり、より好ましくは2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基である。

[0077]  $R^1$ で表される「ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキルカルボニルアミノ基」は、上述のハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキルカルボニルアミノ基であり、好ましくは、上述のフルオロ- $C_{1-3}$ アルキル基で置換された1個のカルボニル基で置換されたアミノ基（フルオロ- $C_{1-3}$ アルキルカルボニルアミノ基）であり、より好ましくは、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニルアミノ基である。

[0078]  $R^1$ で表される「ヒドロキシー- $C_{1-6}$ アルキル基で置換された3～7員の単環のヘテロシクロアルカンカルボニル基」は、1個の上述したヒドロキシー- $C_{1-6}$ アルキル基で置換された3～7員の単環のヘテロシクロアルカンで置換されたカルボニル基であり、好ましくは、1個の上述したヒドロキシー- $C_{1-4}$ アルキル基で置換された6員の単環のヘテロシクロアルカンカルボニル基であり、より好ましくは、1個の上述したヒドロキシーイソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基であり、さらに好ましくは、4-(2-ヒドロキシ

プロパン-2-イル) ピペリジンカルボニル基である。

[0079]  $R^1$ に関する「 $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ 」で表される基において、 $R^f$ は、ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基、又は $R^fa$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル基を示す。 $n$ は0~3の整数が挙げられ、好ましくは0又は1であり、より好ましくは0である。

[0080]  $R^f$ で表される「ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基」は、上述のハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基であり、好ましくは上述のフルオロ- $C_{1-3}$ アルキル基であり、より好ましくは2, 2, 2-トリフルオロエチル基、又は2, 2-ジフルオロエチル基であり、さらに好ましくは2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。

[0081]  $R^f$ で表される「ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基」は、上述のヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、好ましくは1~3個のヒドロキシル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基(ヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル基)であり、より好ましくは1~3個のヒドロキシル基で置換された2-メチルプロピル基(ヒドロキシ-2-メチルプロピル基)であり、さらに好ましくは2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基である。

[0082]  $R^f$ で表される「ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル基」は、上述のヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル基であり、好ましくは1~3個のヒドロキシル基で置換された炭素数5~7の環状のアルキル基(ヒドロキシ- $C_{5-7}$ シクロアルキル基)であり、より好ましくは1~3個のヒドロキシル基で置換されたシクロヘキシル基(ヒドロキシ-シクロヘキシル基)であり、さらに好ましくは、4-ヒドロキシシクロヘキシル基である。

[0083]  $R^f$ で表される「ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基」は、上述のヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基であり、好ましくは1~3個のヒドロキシル基で置換された1個の炭素数3~5の環状のアルキル基(ヒドロキシ- $C_{3-5}$ シクロアルキル基)で置換された上述の $C_{1-4}$ アルキル基(ヒドロキシ- $C_{3-5}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ アルキル基)であり、より好ましくは、1~3個のヒドロキシル基で置換された1個のシクロプロピル基(ヒ

ドロキシシクロプロピル基)で置換されたメチル基(ヒドロキシシクロプロピルメチル基)であり、さらに好ましくは、(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル基である。

[0084] R f で表される「R f a で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基」は、1～3個のR f a で置換された上述のC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、好ましくは、1～3個のR f a で置換された上述のC<sub>1-4</sub>アルキル基である。R f a の数は1個が好ましい。

[0085] R f a は、C<sub>1-6</sub>アルキルピラゾリル基、ハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキルチアゾリル基、オキサジアゾリル基、又はハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキルオキサジアゾリル基を示す。R f a で表される「C<sub>1-6</sub>アルキルピラゾリル基」は、上述のC<sub>1-6</sub>アルキルピラゾリル基であり、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキルピラゾリル基であり、より好ましくはメチルピラゾリル基であり、さらに好ましくは1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル基である。R f a で表される「ハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキルチアゾリル基」は、上述のハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキルチアゾリル基であり、好ましくは、1個の上述したフルオローC<sub>1-3</sub>アルキル基で置換されたチアゾリル基(フルオローC<sub>1-3</sub>アルキルチアゾリル基)であり、より好ましくは、1個のトリフルオロメチル基で置換されたチアゾリル基(トリフルオロメチルチアゾリル基)であり、さらに好ましくは、4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基である。R f a で表される「ハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキルオキサゾリル基」は、上述のハロゲノーC<sub>1-3</sub>アルキルオキサゾリル基であり、好ましくは、1個の上述したフルオローC<sub>1-3</sub>アルキル基で置換されたオキサジアゾリル基(フルオローC<sub>1-3</sub>アルキルオキサゾリル基)であり、より好ましくは、1個のトリフルオロメチル基で置換されたオキサジアゾリル基(トリフルオロメチルオキサゾリル基)であり、さらに好ましくは、5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基である。

[0086] 該「R f a で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基」は、好ましくは、1個の上述のC<sub>1-4</sub>アルキルピラゾリル基、1個の上述のフルオローC<sub>1-3</sub>アルキルチアゾリル基、1個のオキサジアゾリル基又は1個の上述のフルオローC<sub>1-3</sub>アルキルオキサジアゾリル基のいずれかで置換された、上述のC<sub>1-4</sub>アルキル基である。より好

ましくは、1個の上述のトリフルオロメチルチアゾリル基で置換されたメチル基、1個の上述のメチルチアゾリル基で置換されたエチル基、1個のオキサジアゾリル基で置換されたエチル基、又は1個の上述のトリフルオロメチルオキサジアゾリル基で置換されたエチル基である。さらに好ましくは、2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エチル基、(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メチル基、1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル基、1-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル基である。なお好ましくは、(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メチル基である。

[0087] 好ましくは、一般式(1)中：

$R^1$ は、水素原子、フェニル基、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-5}$ シクロアルキル基、 $R^a$ で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{3-5}$ シクロアルキルアミノスルホニル基、7員の単環のヘテロシクロアルキルスルホニル基、フルオロ- $C_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基、フルオロ- $C_{1-3}$ アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル基で置換された6員の単環のヘテロシクロアルカンカルボニル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり；

$R^a$ は、 $C_{1-4}$ アルキルピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、又は $C_{1-4}$ アルキルスルホニルピペラジニル基であり；

$R^f$ は、ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{5-7}$ シクロアルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-5}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ アルキル基、又は $R^f a$ で置換された $C_{1-4}$ アルキル基であり；

$R^f a$ は、 $C_{1-4}$ アルキルピラゾリル基、フルオロ- $C_{1-3}$ アルキルチアゾリル基、オキサジアゾリル基、フルオロ- $C_{1-3}$ アルキルオキサジアゾリル基であり；

$n$ は、0又は1である。

[0088] より好ましくは、一般式(1)中：

R<sup>1</sup>は、水素原子、フェニル基、ヒドロキシーエチル基、ヒドロキシーイソプロピル基、ヒドロキシーシクロプロピル基、ヒドロキシーシクロブチル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、メチルピラゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、メチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基、シクロプロピルアミノスルホニル基、1,4-オキサゼパニルスルホニル基、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニルアミノ基、ヒドロキシーイソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基、又は、 $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり；

R<sup>f</sup>は、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシー2-メチルプロピル基、ヒドロキシシクロヘキシル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、トリフルオロメチルチアゾリル基で置換されたメチル基、メチルチアゾリル基で置換されたエチル基、オキサジアゾリル基で置換されたエチル基、又はトリフルオロメチルオキサゾリル基で置換されたエチル基であり；

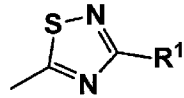
nは0又は1である。

[0089] 一般式(1)中、R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基を示す。該「ハロゲン原子」としては、上述のハロゲン原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子である。該「ハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基」としては、上述のハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基である。R<sup>2</sup>は、好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はトリフルオロメチル基である。より好ましくは、水素原子、又はフッ素原子である。

[0090] 一般式(1)中、R<sup>1</sup>で置換されており、かつ同時にR<sup>2</sup>で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、又はR<sup>1</sup>で置換されており、かつ同時にR<sup>2</sup>で置換されていてもよい5員若しくは6員のヘテロアリール基としては、以下が挙げられ

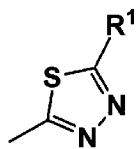
る：

[化21]



(式中、 $R^1$ は水素原子である)；

[化22]



(式中、

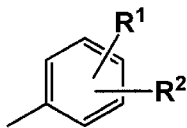
$R^1$ は、 $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、

$R^f$ は、 $R^fa$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^fa$ は、 $C_{1-6}$ アルキルピラゾリル基、又はオキサジアゾリル基であり、

$n$ は0である)；

[化23]



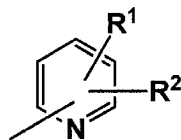
(式中、

$R^1$ は、フェニル基、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル基、又は $R^a$ で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン- $C_{1-3}$ アルキル基であり、

$R^a$ は $C_{1-6}$ アルキルピラゾリル基、又は $C_{1-6}$ アルキルスルホニルピペラジニル基である)；

[化24]



(式中、

R<sup>1</sup>は、上述したヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、R<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルアミノスルホニル基、ハロゲン-C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン-C<sub>1-3</sub>アルキルカルボニルアミノ基、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)-NH R<sup>f</sup>であり、

R<sup>2</sup>は、水素原子、又はハロゲン原子であり、

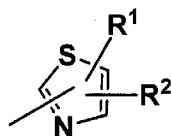
R<sup>a</sup>は、トリアゾリル基、又はテトラゾリル基であり、

R<sup>f</sup>は、ハロゲン-C<sub>1-3</sub>アルキル基、R<sup>f a</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>f a</sup>は、ハロゲン-C<sub>1-3</sub>アルキルチアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ハロゲン-C<sub>1-3</sub>アルキルオキサジアゾリル基であり、

nは0又は1である) ;

[化25]



(式中、

R<sup>1</sup>は上述したヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、3～7員環の単環のヘテロシクロアルキルスルホニル基、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)-NH R<sup>f</sup>であり、

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン-C<sub>1-3</sub>アルキル基であり、

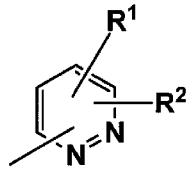
R<sup>f</sup>は、ハロゲン-C<sub>1-3</sub>アルキル基、又はR<sup>f a</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル

基であり、

$R^f$  は、オキサジアゾリル基であり、

$n$  は 0 である) ;

[化26]



(式中、

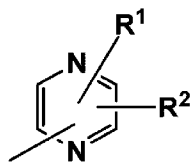
$R^1$  は、上述したヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基、又は  $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$  であり、

$R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基であり、

$R^f$  は、ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$n$  は 0 である) ;

[化27]



(式中、

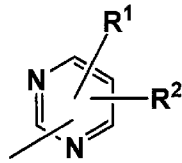
$R^1$  は上述した  $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$  であり、

$R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基であり、

$R^f$  は、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$n$  は 0 である) ;

[化28]

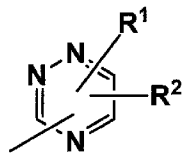


(式中、

R¹は上述した $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、R²は、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基であり、R<sup>f</sup>は、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基であり、

nは0である) ;

[化29]

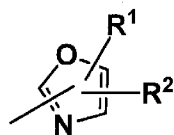


(式中、

R¹は上述した $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、R²は、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基であり、R<sup>f</sup>は、ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基であり、

nは0である) ;

[化30]



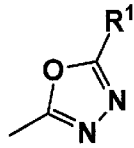
(式中、

R¹は上述したヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基で置換された3～7員の単環のシクロヘテロアルカンカルボニル基であり、

R²は、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基である)

; 又は、

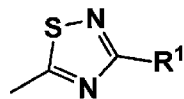
[化31]



(式中、 $R^1$ は上述したヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基で置換された3～7員の単環のシクロヘテロアルカンカルボニル基である)。

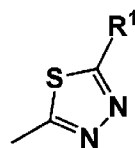
[0091] 一般式(1)中、 $R$ 、 $R^1$ 及び $R^2$ のより好ましい組み合わせとしては、以下が挙げられる：

[化32]



(式中、 $R^1$ は水素原子である)；

[化33]



(式中、

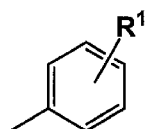
$R^1$ は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ を示し、

$R^f$ は $R^fa$ で置換されたメチル基、又は $R^fa$ で置換されたエチル基を示し、

$R^fa$ はメチルピラゾリル基、又はオキサジアゾリル基であり、

$n$ は0である)；

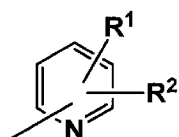
[化34]



(式中、

R<sup>1</sup>はフェニル基、ヒドロキシーエチル基、ヒドロキシーイソプロピル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、メチルピラゾリル基で置換されたエトキシ基、又はメチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基である) ;

[化35]



(式中、

R<sup>1</sup>は、ヒドロキシーイソプロピル基、ヒドロキシーシクロプロピル基、ヒドロキシーシクロブチル基、イソプロポキシ基、トリアゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、シクロプロピルアミノスルホニル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニルアミノ基、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)-NHR<sup>f</sup>であり、

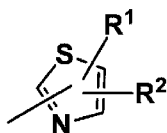
R<sup>2</sup>は水素原子、フッ素原子、又は塩素原子であり、

R<sup>f</sup>は2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、R<sup>f</sup>aで置換されたメチル基、又はR<sup>f</sup>aで置換されたエチル基を示し ;

R<sup>f</sup>aは、トリフルオロメチルチアゾリル基、オキサジアゾリル基、又はトリフルオロメチルオキサジアゾリル基であり、

nは0又は1である) ;

[化36]



(式中、

$R^1$ は、ヒドロキシイソプロピル基、1, 4-オキサゼパニルスルホニル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、

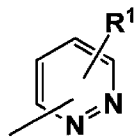
$R^2$ は水素原子、又はトリフルオロメチル基であり、

$R^f$ は2, 2, 2-トリフルオロエチル基、又は $R^f a$ で置換されたエチル基であり、

$R^f a$ はオキサジアゾリル基であり、

$n$ は0である) ;

[化37]



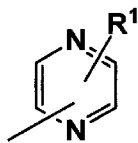
(式中、

$R^1$ はヒドロキシイソプロピル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、

$R^f$ は2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、ヒドロキシシクロヘキシル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基であり、

$n$ は0である) ;

[化38]



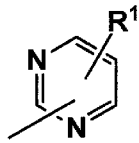
(式中、

$R^1$ は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、

$R^f$ はヒドロキシ-2-メチルプロピル基であり、

$n$ は0である) ;

[化39]

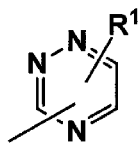


(式中、

R¹は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、R<sup>f</sup>はヒドロキシ-2-メチルプロピル基であり、

nは0である) ;

[化40]

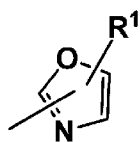


(式中、

R¹は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、R<sup>f</sup>は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、

nは0である) ;

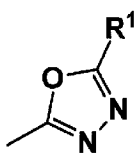
[化41]



(式中、

R¹はヒドロキシ-イソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基である) ; 又は、

[化42]

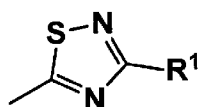


(式中、

$R^1$ はヒドロキシイソプロピル基で置換されたピペリジんカルボニル基である)。

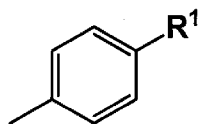
[0092] 一般式(1)中、 $R$ 、 $R^1$ 及び $R^2$ のさらに好ましい組み合わせとしては、以下が挙げられる：

[化43]



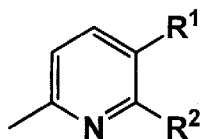
(式中、 $R^1$ は水素原子である)；

[化44]



(式中、 $R^1$ は、イソプロポキシ基、又はメチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基である)；

[化45]



(式中、

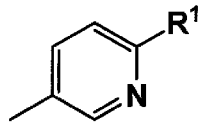
$R^1$ は、上述したヒドロキシイソプロピル基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、

$R^2$ は水素原子又はフッ素原子であり、

$R^f$ は、2,2,2-トリフルオロエチル基、トリフルオロメチルチアゾリル基で置換されたメチル基、オキサジアゾリル基で置換されたエチル基、トリフルオロメチルオキサジアゾリル基で置換されたエチル基であり、

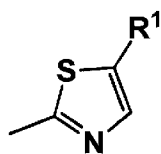
$n$ は0である)；

[化46]



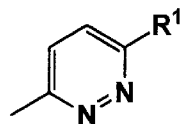
(式中、 $R^1$ は、イソプロポキシ基、又はテトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基である)；

[化47]



(式中、 $R^1$ は、1,4-オキサゼパニルスルホニル基である)；

[化48]



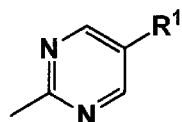
(式中、

$R^1$ は、上述したヒドロキシーイソプロピル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NH R^f$ であり、

$R^f$ は、上述したヒドロキシー2-メチルプロピル基であり、

$n$ は0である)；

[化49]



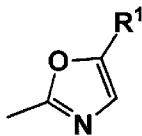
(式中、

$R^1$ は、 $-(CH_2)_n-C(=O)-NH R^f$ であり、

$R^f$ は、ヒドロキシー2-メチルプロピル基であり、

$n$ は0である)；又は、

[化50]



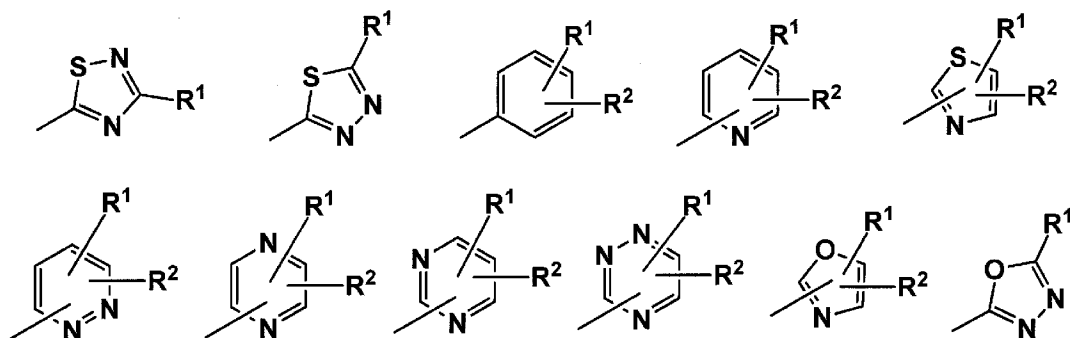
(式中、 $R^1$ はヒドロキシーイソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基である)。

[0093] 好ましい実施形態において、上記一般式(1)中、

$X$ は、塩素原子、臭素原子、又はトリフルオロメチル基であり；

$R$ は以下の群から選ばれる基であり；

[化51]



$R^1$ は、水素原子、フェニル基、ヒドロキシー $C_{1-4}$ アルキル基、ヒドロキシー $C_{3-5}$ シクロアルキル基、 $R^a$ で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{3-5}$ シクロアルキルアミノスルホニル基、7員環の単環のヘテロシクロアルキルスルホニル基、フルオロー $C_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基、フルオロー $C_{1-3}$ アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシー $C_{1-4}$ アルキル基で置換された6員の単環のヘテロシクロアルカンカルボニル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり；

$R^2$ は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はトリフルオロメチル基であり；

$R^a$ は、 $C_{1-4}$ アルキルピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、又は $C_{1-4}$ アルキルスルホニルピペラジニル基であり；

$R^f$ は、フルオロー $C_{1-3}$ アルキル基、ヒドロキシー $C_{1-4}$ アルキル基、ヒドロ

キシ- $C_{3-5}$ シクロアルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-5}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ アルキル基、又はR f aで置換された $C_{1-4}$ アルキル基であり；

R f aは、 $C_{1-4}$ アルキルピラゾリル基、フルオロ- $C_{1-3}$ アルキルチアゾリル基、オキサジアゾリル基、又はフルオロ- $C_{1-3}$ アルキルオキサジアゾリル基であり；

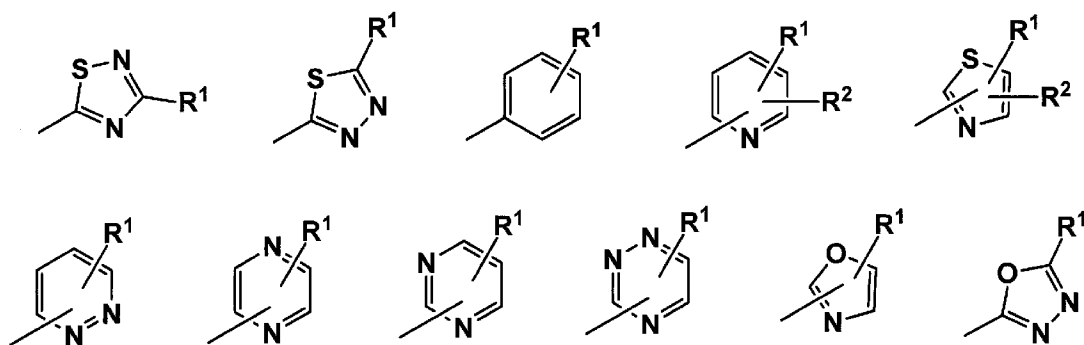
nは、0又は1である。

[0094] より好ましい実施形態において、上記一般式（I）中、

Xは、塩素原子、臭素原子、又はトリフルオロメチル基であり；

Rは、以下の群から選ばれる基であり；

[化52]



R<sup>1</sup>は、水素原子、フェニル基、ヒドロキシ-エチル基、ヒドロキシ-イソプロピル基、ヒドロキシ-シクロプロピル基、ヒドロキシ-シクロブチル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、メチルピラゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、メチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基、シクロプロピルアミノスルホニル基、1,4-オキサゼパニルスルホニル基、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニルアミノ基、ヒドロキシ-イソプロピル基で置換されたピペリジニルカルボニル基、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)-NHR fであり；

R<sup>2</sup>は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はトリフルオロメチル基であ

り；

R<sup>f</sup>は、2，2－ジフルオロエチル基、2，2，2－トリフルオロエチル基、ヒドロキシ－2－メチルプロピル基、ヒドロキシシクロヘキシル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、トリフルオロメチルチアゾリル基で置換されたメチル基、メチルチアゾリル基で置換されたエチル基、オキサジアゾリル基で置換されたエチル基、又はトリフルオロメチル基で置換されたエチル基であり；

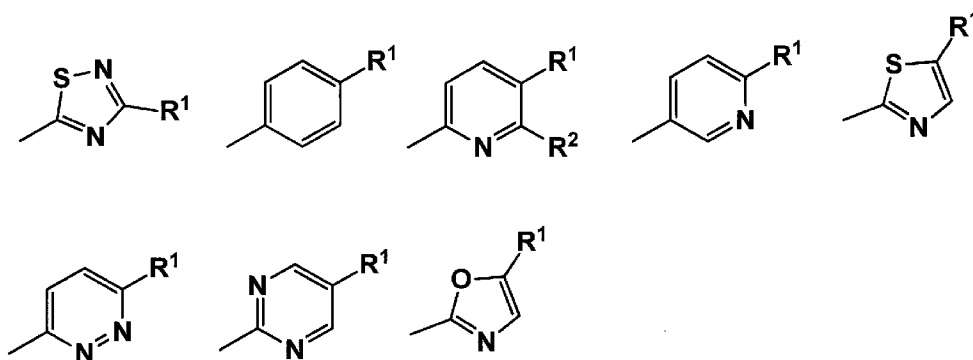
nは、0又は1である。

[0095] さらに好ましい実施形態において、上記一般式（I）中、

Xは、塩素原子又はトリフルオロメチル基であり；

Rは以下の群から選ばれる基であり；

[化53]



R<sup>1</sup>が、水素原子、ヒドロキシ－イソプロピル基、イソプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2－メチルプロポキシ基、メチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn－プロポキシ基、1，4－オキサゼパニルスルホニル基、ヒドロキシ－イソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基、又は－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－C(=O)－NHR<sup>f</sup>を示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子、又はフッ素原子であり；

R<sup>f</sup>は、2，2，2－トリフルオロエチル基、ヒドロキシ－2－メチルプロピル基、トリフルオロメチルチアゾリル基で置換されたメチル基、オキサジアゾリル基で置換されたエチル基、又はトリフルオロメチルオキサジアゾ

リル基で置換されたエチル基であり；

nは0である。

[0096] 本発明における好ましいテトラヒドロピリドピリミジン化合物の具体的な例としては、以下の(1)～(19)に記載の化合物が挙げられる。

(1) 4-(4-((1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例1)

(2) 4-(4-((4-イソプロポキシフェニル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例2)

(3) 4-(4-((6-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例5)

(4) 2-クロロ-4-(4-((6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル(実施例6)

(5) 4-(4-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例7)

(6) 2-クロロ-4-(4-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル(実施例9)

(7) 4-(4-((6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例10)

(8) 6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ニコチンアミド (実施例 11)

(9) 4-(4-((6-イソプロポキシピリジン-3-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (実施例 13)

(10) 4-(4-((6-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (実施例 16)

(11) 4-(4-((5-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (実施例 17)

(12) 4-(4-((4-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (実施例 18)

(13) 4-(4-((5-((1, 4-オキサゼパン-4-イル)スルホニル)チアゾール-2-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (実施例 20)

(14) 6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリダジン-3-カルボキサミド (実施例 32)

(15) 2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル

)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピリミジン-5-カルボキサミド (実施例 34)

(16) 6-(7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-N-(4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) メチル) ニコチンアミド (実施例 36)

(17) (R)-N-(1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチル)-6-(7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ニコチンアミド (実施例 38)

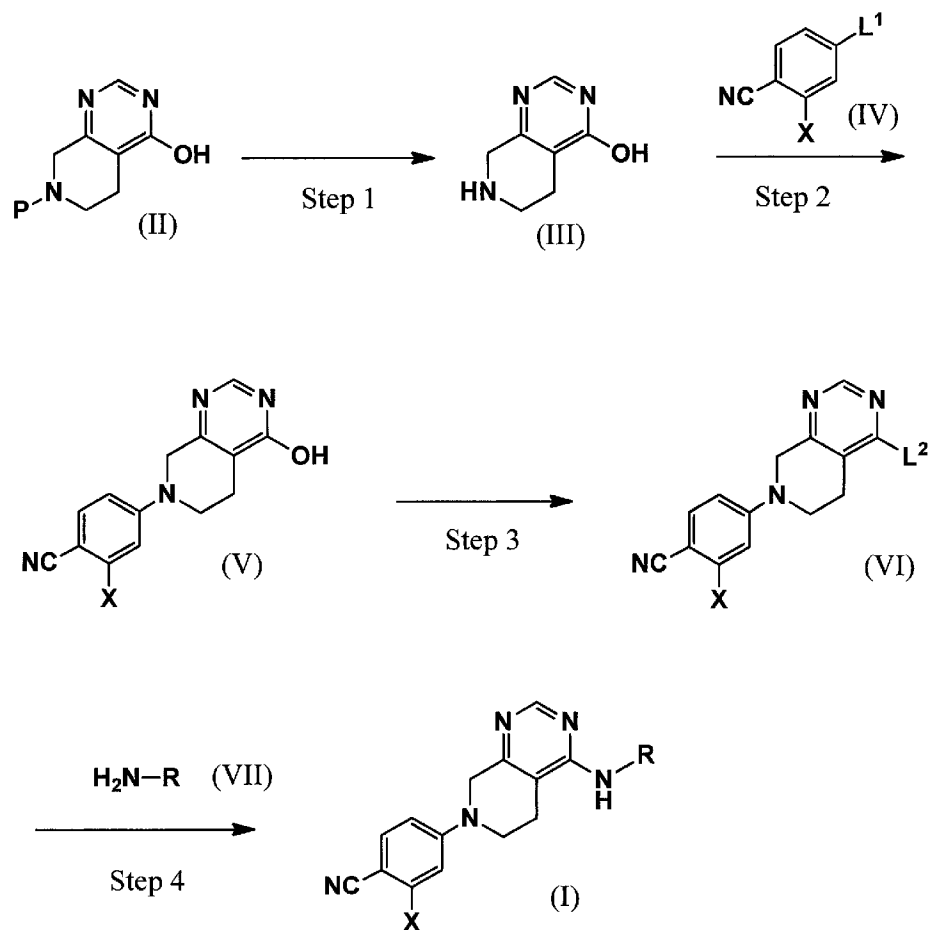
(18) (R)-6-(7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチル) ニコチンアミド (実施例 40)

(19) 4-(4-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピペリジン-1-カルボニル) オキサゾール-2-イル) アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (実施例 42)

[0097] 本発明のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその塩は、種々の方法により製造することができる。一般式 (I) で表される化合物は、通常公知の方法に準じて製造できる。例えば、一般式 (I) で表される化合物は、下記反応工程式 1~6 に従い製造することができる。反応工程式 1~6 中、X、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>R<sup>f</sup>、及び R<sup>a</sup> は上述と同じ定義である。

[0098] 反応工程式 1

[化54]



[0099] 本反応工程は、式 (II) より、一般式 (I) を合成する反応工程である。

[0100] (Step 1)

本工程は、上記反応工程 1 中に示した式 (II) 化合物の保護基 P の脱保護の反応である。脱保護の方法としては通常公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981 年) に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。保護基としては、Boc 基、ベンジルオキシカルボニル基、及びベンジル基が挙げられる。保護基としてベンジル基を用いた場合、加水素分解の触媒としては水酸化パラジウム、パラジウム／炭素、白金、ラネーニッケル、酸化白金、ロジウム－酸化アルミニウムなどが挙げられ、好ましくはパラジウム／炭素であ

る。試薬の使用量は、該式 (II) 化合物 1 当量に対し、0.001～10 当量であり、好ましくは 0.05～2 当量である。脱保護反応の温度は、0～100℃であり、好ましくは 40～80℃である。本工程により得られる式 (III) 化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付することができる。

[0101] (Step 2)

本工程は、式 (III) で表されるアミンと式 (IV) で表される脱離基  $L^1$  置換の芳香環との求核置換反応により、式 (V) で表される化合物を製造する工程である。脱離基  $L^1$  としては、フッ素、塩素等のハロゲン原子のほか、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基などが挙げられる。本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、トルエン、アセトニトリル、ベンゼン、ジオキサン、THF、DMSO、DMF、ピリジン等、又はその混合溶媒などが挙げられ、好ましくは DMSO である。当該反応に用いられる式 (IV) で表される芳香環の当量は、式 (III) で表されるアミン 1 モルに対し、0.1～過剰モルであり、好ましくは 0.5～3 モルである。該反応に塩基は用いても用いなくてもよい。塩基を使用する場合は、塩基はピリジン、DBU、炭酸カリウム、炭酸セシウム、3級アミンなどが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。当該求核置換反応の温度は 0～200℃であり、好ましくは 0～50℃である。本工程により得られる式 (V) 化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付することができる。

[0102] (Step 3)

本工程は、上記式 (V) 化合物の遊離の水酸基を脱離基  $L^2$  に変換する工程である。脱離基  $L^2$  としては、 $L^1$  と同様の基が挙げられ、ハロゲン原子が好ましい。上記変換反応は、無溶媒下又は溶媒中で行われる。本工程に使用する溶

媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、DMF、NMP、DMA、トルエン、ジクロロエタン、アセトニトリルなどが挙げられる。当該反応に用いられる塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。当該反応に用いられるハロゲン化剤（例えば、オキシ塩化リン、五塩化リン、三臭化リン）の量は、該式(V)化合物1モルに対して、0.5～20モルであり、好ましくは5～15モルである。当該変換反応の時間は、0.1～48時間であり、好ましくは0.5～24時間である。反応温度は、0～200℃であり、好ましくは、50～120℃である。本工程により得られる式(VI)化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

[0103] (Step 4)

本工程は、上記式(VI)化合物と、式(VII)化合物とを連結し、一般式(I)の化合物を得る工程である。本工程の反応は、種々の塩基存在下、適当な溶媒中において、金属触媒とホスフィン配位子を用いて行われる。当該金属触媒としては、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられ、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)などが挙げられる。ホスフィン配位子としては、dppf、Xantphos、XPhosなどが挙げられる。本工程の反応に使用される塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムtert-ブトキシドなどが挙げられる。本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、ジオキサン、酢酸エチル、トルエンなどが挙げられる。本工程の反応に用いられる金属触媒の量は、該式(VI)化合物1モルに対して、0.005～10モルであり、好ましくは0.01～1モルである。反応時間は、0.1～48時間であり、好ましくは0.5～24時間である。反応温度は、0～200℃で

あり、好ましくは、 $50 \sim 120^{\circ}\text{C}$ である。本工程により得られる一般式（I）の化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0104] 本工程の別法において、一般式（I）で表される化合物は当該金属触媒とホスフィン配位子を用いずに、塩基のみを用いて得ることができる。塩基としては、炭酸カリウムなどが挙げられる。塩基の量は、上記式（VI）化合物1モルに対して、 $0.005 \sim 10$ モルであり、好ましくは $1.0 \sim 5.0$ モルである。本工程の反応に使用される溶媒は、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリル又はジオキサンなどが挙げられる。反応時間は、 $0.1 \sim 48$ 時間であり、好ましくは $0.5 \sim 24$ 時間である。反応温度は、 $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは、 $50 \sim 120^{\circ}\text{C}$ である。本工程により得られる一般式（I）の化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

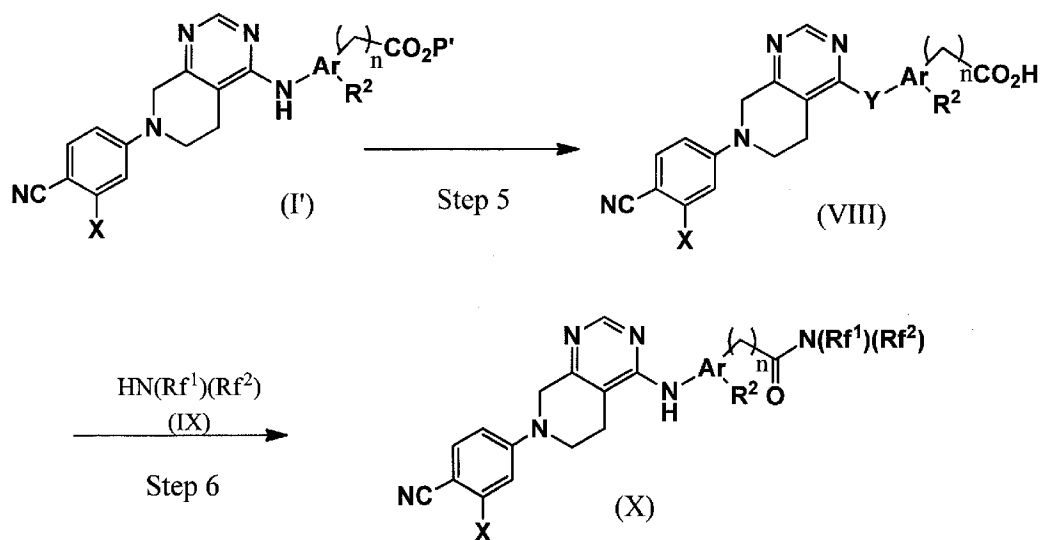
[0105] 本工程のさらなる別法として、上記式（VI）化合物と式（VII）化合物との連結はマイクロ波照射下で行うこともできる。この場合、塩基は本工程の上述の塩基を使用できるが、使用しなくてもよい。本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリルなどが挙げられる。反応時間は、 $0.01 \sim 10$ 時間であり、好ましくは $0.1 \sim 1$ 時間である。反応温度は、 $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは、 $100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ である。本工程により得られる一般式（I）の化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0106] さらに本工程の別法として、上記式（VI）化合物と式（VII）化合物との連結は、当該金属触媒とホスフィン配位子を用いずに、酸を用いて行われる。上記式（VII）化合物の当量は、上記式（VI）化合物1モルに対して、 $0.1 \sim$ 過剰モルであり、好ましくは $1 \sim 10$ モルである。用いる酸としては、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、塩酸などが挙げられる。酸

の量は、上記式 (VI) 化合物 1 モルに対して、0.005～過剰モルであり、好ましくは0.1～10モルである。本工程の反応に使用される溶媒は、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、*tert*-ブタノール、2-プロパノール、THF、ジオキサンなどが挙げられる。反応時間は、0.1～48時間であり、好ましくは0.1～24時間である。反応温度は、0～200℃であり、好ましくは、50～180℃である。本工程により得られる一般式 (I) の化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0107] 反応工程式 2

[化55]



[0108] 本反応工程式は、一般式 (I) の R に置換する  $R^1$  が、 $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ 、又は、ヒドロキシー- $C_{1-6}$ アルキル基で置換された3～7員の単環の含窒素ヘテロシクロアルキル基の場合に適用できる。

[0109] (Step 5)

本工程は、式 (I') で表される化合物のエステル基を、通常公知の方法で加水分解し、式 (VIII) で表される化合物を得る工程である。上記式 (I') 中、Ar は  $C_{6-14}$ アリール基、又は5員若しくは6員のヘテロアリール基であ

り、 $n$ は0～3の整数であり、 $R^2$ は上述と同定義である。式(I')化合物は、上記反応工程1の手順に従って調製することができる。保護基 $P'$ の脱保護の方法としては通常公知の方法、例えば、上述した *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981年)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。保護基 $P'$ としてはメチル基、エチル基などが挙げられる。この場合、塩基性条件での脱保護が好ましく、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基が挙げられる。該塩基の使用量は式(I')化合物1モルに対し、1～100モルである。本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、THFなどが挙げられる。反応時間は0.1～100時間であり、好ましくは0.5～24時間である。反応温度は、0～120℃であり、好ましくは0～90℃である。本工程により得られる式(VIII)化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧乾燥、結晶化、再沈殿、溶媒抽出、クロマトグラフィー、などにより単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

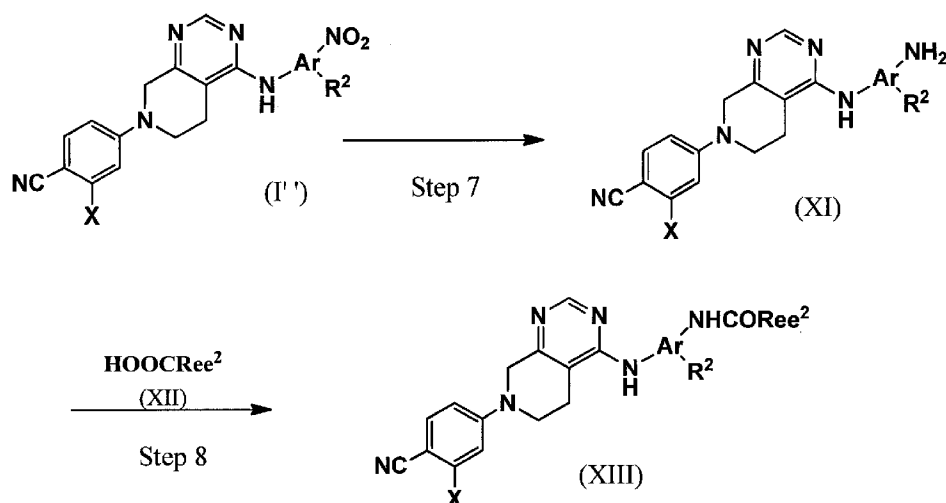
[0110] (Step 6)

本工程は、上記式(VIII)で表される化合物を、式(IX)で表されるアミンと縮合することにより、一般式(X)で表される化合物を合成する工程である。式(IX)中の $-N(R^{f1})(R^{f2})$ で表される基は、 $-NHR^f$ 、又はヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基で置換された3～7員の単環の含窒素ヘテロシクロアルキル基である。本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、DMF、トルエン、ジクロロメタン、アセトニトリル、THF、DMSOなどが挙げられ、好ましくはDMF又はメタノールである。縮合剤としては、DCC、WSC/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(以下HOBt)、DMT-MM、HATUなどが挙げられ、好ましくは、WSC/HOBt、DMT-MM、又はHATUである。

。当該縮合剤の当量数は、該式 (VIII) 化合物 1 当量に対し、それぞれ 0.2 ~ 5.0 当量であり、好ましくは 1.0 ~ 1.5 当量である。また、必要に応じて D I P E A などの塩基を用いることができる。反応温度は 0 ~ 100 °C であり、好ましくは 10 ~ 40 °C である。反応時間は 0.1 ~ 24 時間であり、好ましくは 0.5 ~ 16 時間である。本工程により得られる式 (X) の化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧乾燥、結晶化、再沈殿、溶媒抽出、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0111] 反応工程式 3

[化56]



[0112] 本反応工程式は、一般式 (I) の R に置換する R<sup>1</sup> がハロゲン- C<sub>1-3</sub> アルキルカルボニルアミノ基の場合に適用できる。

[0113] (Step 7)

本工程は、式 (I'') で表される化合物のニトロ基を、通常公知の接触還元法により、式 (XI) で表される化合物を得る工程である。式 (I'') 化合物は、上記反応工程式 1 の手順に従って調製することができる。本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、THF、ジオキ

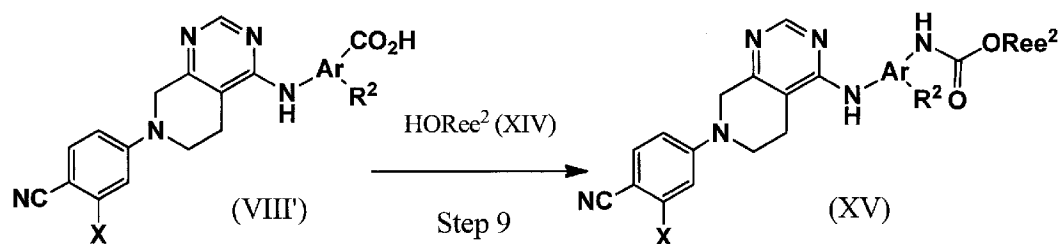
サン、酢酸エチル、酢酸ブチルなどが挙げられ、好ましくはメタノール又はエタノールである。本工程に使用する触媒としては、パラジウム／炭素、水酸化パラジウム／炭素、白金、ラネーニッケル、酸化白金、ロジウム／酸化アルミニウムなどが挙げられ、好ましくはパラジウム／炭素である。該触媒の当量数は、該式 (I'') 化合物 1 当量に対し、0.001～10 当量であり、好ましくは 0.01～5.0 当量である。還元反応の温度は 0℃～100℃であり、好ましくは 20℃～60℃である。反応時間は 0.1～72 時間であり、好ましくは 6～72 時間である。本工程により得られる式 (XI) の化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付することができる。

[0114] (Step 8)

本工程は、式 (XI) で表される化合物と式 (XII) で表されるカルボン酸のアミド化である。R<sup>e2</sup>はハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキル基を示す。本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、DMF、トルエン、ジクロロメタン、アセトニトリル、THF、DM SOなどが挙げられ、好ましくはDMF又はメタノールである。本工程に使用する縮合剤としてはDCC、WSC/HOBt、DMT-MM、HATUなどが挙げられ、好ましくは、WSC/HOBt、DMT-MM、又はHATUである。該縮合剤の当量数は、それぞれ式 (XI) 化合物 1 当量に対して 0.2～5.0 当量であり、好ましくは 1.0～1.5 当量である。また、必要に応じてDIPAなどの塩基を用いることができる。アミド化反応の温度は0～100℃であり、好ましくは10～40℃である。反応時間は0.1～24時間であり、好ましくは0.5～16時間である。本工程により得られる式 (XIII) の化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0115] 反応工程式 4

[化57]



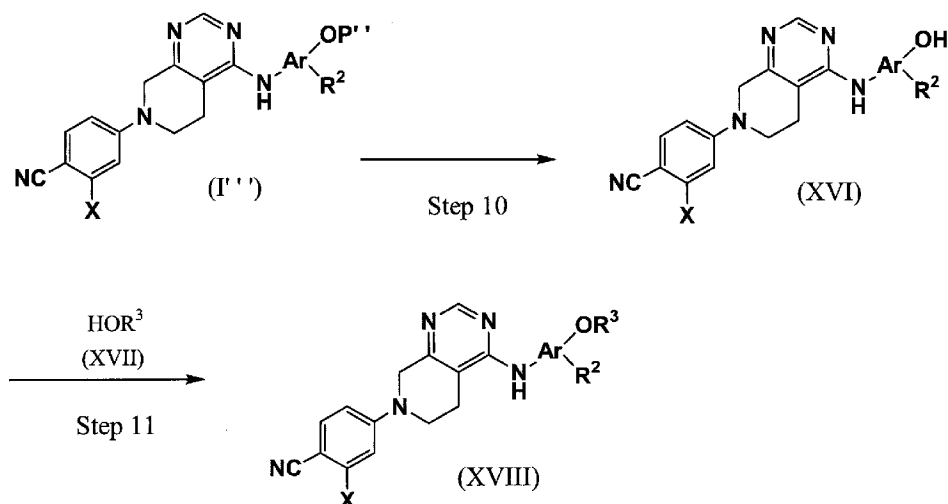
[0116] 本反応工程は、一般式 (I) の R に置換する R<sup>1</sup> がハロゲン—C<sub>1-3</sub> アルコキシカルボニルアミノ基の場合に適用できる。R e e<sup>2</sup> は上述の R e e<sup>2</sup> と同定義である。

[0117] (Step 9)

本工程は、式 (VIII') で表される化合物から式 (XV) で表される化合物を得る工程である。本工程は、式 (VIII') で表される化合物と式 (XIV) で表されるアルコールのクルチウス転移反応である。本工程に使用する塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルアミンなどが挙げられる。塩基の使用量としては、例えば該式 (VIII') 化合物 1 当量に対して、1 ~ 10 当量である。アジ化試薬としてはアジ化ナトリウム、DPPA などが挙げられる。該アジ化試薬の使用量としては、該式 (VIII') 化合物 1 当量に対して 1 ~ 5 当量である。該式 (XIV) で表されるアルコールの使用量としては、該式 (VIII') 化合物 1 当量に対して通常 1 ~ 10 当量であり、好ましくは 2 ~ 5 当量である。本工程に使用する溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF, トルエン、ジオキサンなどが挙げられる。反応温度は 0℃ ~ 200℃ である。反応時間は 0 ~ 24 時間である。必要に応じてマイクロ波照射下、反応を行うこともできる。本工程により得られる式 (XV) の化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0118] 反応工程 5

[化58]



[0119] 本反応工程は、一般式 (I) の R に置換する  $\text{R}^1$  が R a で置換されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基の場合に適用できる。 $-\text{OR}^3$  は R a で置換されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基である。

[0120] (Step 10)

本工程は、式 (I'') の保護基  $\text{P}''$  の脱保護反応である。式 (I'') 化合物は、上記反応工程 1 の手順に従って調製することができる。用いる脱保護の方法としては通常公知の方法、例えば、上述の *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981 年) に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。保護基  $\text{P}''$  としては、ベンジロキシメチル基 (BOM)、メトキシエトキシメチル基 (MEM)、tert-ブチル基、ベンジル基などが挙げられる。保護基  $\text{P}''$  としてベンジル基を用いた場合、加水素分解の触媒としては水酸化パラジウム、パラジウム／炭素、白金、ラネーニッケル、酸化白金、ロジウム-酸化アルミニウムなどが挙げられ、好ましくはパラジウム／炭素である。本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエー

テル、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、酢酸エチル、酢酸ブチルなどが挙げられ、好ましくはメタノール又はエタノールである。該触媒の使用量は、該式 (I''') 化合物 1 当量に対し、0.001～10 当量であり、好ましくは 0.05～2 当量である。反応温度は 0～100℃であり、好ましくは 40～80℃である。本工程で得られる式 (XVI) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

[0121] (Step 11)

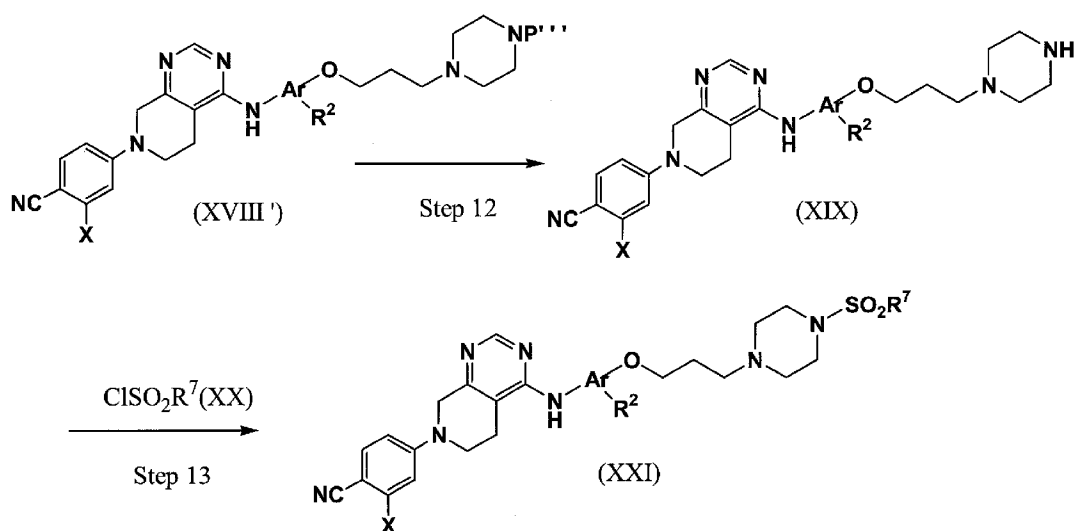
本工程は、上記式 (XVI) 化合物から式 (XVIII) で表される化合物を製造する方法である。本工程は、公知の方法、いわゆる光延反応 (Synthesis, 1981, 1-28) を用いて行うことができる。本工程に用いられる式 (XVII) で表される化合物の量は、該式 (XVI) 化合物 1 当量に対して 0.5～5 当量であり、好ましくは 1～3 当量である。本反応に用いられるアゾ化合物としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) などが挙げられる。用いられる該アゾ化合物の量は、式 (XVI) 化合物 1 当量に対して 1～5 当量であり、好ましくは 1.1～3 当量である。本工程に用いられるホスフィン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。用いられるホスフィン化合物の量は、該式 (XVI) 化合物 1 当量に対して 1～5 当量であり、好ましくは 1.1～3 当量である。本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、DMF、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、室温から還流温度である。反応時間は、1～4 時間である。本工程により得られる式 (XVIII) の化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製すること

ができる。

[0122] また本工程の反応は、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン、(シアノメチレン)トリブチルホスホラン(角田試薬)などの試薬を用いて行うことができる。用いられる該試薬の量は、上記式(XVI)化合物1当量に対して、1～5当量であり、好ましくは1.1～3当量である。反応に用いられる溶媒としては、本工程の上述の溶媒が挙げられる。反応温度は、通常室温から還流温度である。反応時間は1～48時間である。本工程で得られる式(XVIII)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0123] 反応工程式6

[化59]



[0124] 本反応工程式は、一般式(1)のRに置換する $R^1$ が $R^a$ で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基のうち、 $R^a$ が $C_{1-6}$ アルキルスルホニルピペラジニル基の場合に適用できる。ここでは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基としてn-プロピル基を例示する。 $R^7$ は $C_{1-6}$ アルキル基である。

[0125] (Step 12)

本工程は、式(XVIII')で表される化合物の保護基 $P'''$ の脱保護の反応である。用いる脱保護の方法としては通常公知の方法、例えば、上述した $P^r$

Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981年)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。保護基P'''の種類としては、tert-ブトキシカルボニル基、p-メトキシカルボベンゾキシ基、トリチル基などが挙げられ、好ましくは、tert-ブトキシカルボニル基が挙げられる。

[0126] 保護基P'''がtert-ブトキシカルボニル基の場合、酸によって脱保護をすることができる。その際、本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサン、THF、酢酸エチル、メタノール、水などが挙げられる。またその際、本工程に使用する酸としては、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。反応温度は、0～100℃であり、好ましくは室温～60℃である。反応時間は、1～48時間であり、好ましくは1～6時間である。本工程により得られる式(XIX)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

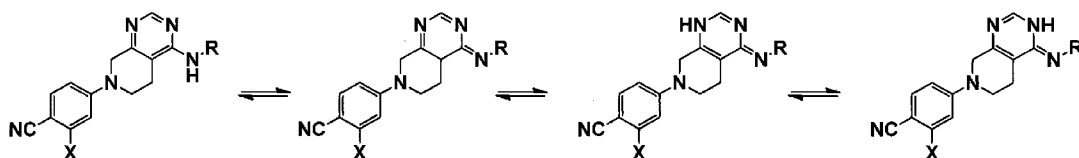
[0127] (Step 13)

本工程は、式(XIX)で表される化合物を用いて式(XXI)で表される化合物を製造する方法である。本工程の反応は、非プロトン性溶媒中、塩基の存在下、式(XX)で表されるスルホニルクロリドを用いて行うことができる。用いる該式(XX)化合物の量としては式(XIX)化合物1当量に対して0.5～5当量であり、好ましくは1～3当量である。塩基の種類としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、DMA P、DBUなどが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。本工程に使用する溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、DMFなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンである。反応温

度は、0～100℃であり、好ましくは0～50℃である。反応時間は、0.5～48時間であり、好ましくは1～6時間である。本工程により得られる式(XXI)化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0128] 上記の手順で得られた上記一般式(1)で表されるテトラヒドロピリドピリミジン化合物(以下、「本発明の式(1)化合物」ともいうことがある)は、置換基の種類によって光学異性体又は幾何異性体を生じることがあるが、それらはいずれも、本発明の式(1)化合物に包含される。当該異性体は、分割されてもよく、又は異性体の混合物のままでもよい。また、上記一般式(1)で表されるテトラヒドロピリドピリミジン化合物には下記に示す互変異性体が存在するが、いずれの互変異性体も本発明の式(1)化合物に包含される。

[化60]



[0129] さらに、本発明の式(1)化合物は、水和物に代表される溶媒和物、無晶形(アモルファス)又は結晶多形も包含する。

[0130] 本発明の式(1)化合物は、通常公知の方法で塩を形成することができる。本発明の式(1)化合物の塩の形態としては、上述した薬学的に許容される塩の形態であればいずれでもよい。

[0131] 本発明の式(1)化合物又はその塩は、通常公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等を用いることにより単離精製可能である。

[0132] 本発明の式(1)化合物又はその薬学的に許容される塩を医薬として用いるにあたっては、予防又は治療の目的に応じて各種の投与形態を採用可能で

ある。該投与形態としては、経口及び非経口投与形態、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、塗布剤、貼付剤などが挙げられ、好ましくは、経口剤が採用される。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0133] 上記医薬は、本発明の式（I）化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物であってもよい。薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用される各種有機又は無機の担体物質が用いられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、安定化剤、pH調節剤、界面活性剤、湿潤剤、保存剤、無痛化剤などが挙げられる。また該医薬は、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、矯味・矯臭剤などの製剤添加物を含有することもできる。

[0134] 薬学的に許容される担体及び製剤添加物としては、当該分野で一般的に使用されるものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸などが挙げられ；結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドンなどが挙げられ；崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖などが挙げられ；滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコールなどが挙げられ；着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄などが挙げられ；矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸などが挙げられる。

[0135] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明の式（I）化合物又はその薬学的に許容される塩に、賦形剤、及び必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤

、散剤、カプセル剤などを製造することができる。

[0136] 経口用液体製剤を調製する場合は、本発明の式（Ⅰ）化合物又はその薬学的に許容される塩に、矯味・矯臭剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて、常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤などを製造することができる。この場合、矯味・矯臭剤としては、上記に挙げられたものでよく；緩衝剤としては、クエン酸ナトリウムなどが挙げられ；安定剤としては、トラガント、アラビアゴム、ゼラチンなどが挙げられる。

[0137] 注射剤を調製する場合は、本発明の式（Ⅰ）化合物又はその薬学的に許容される塩に、pH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内又は静脈内用注射剤などを製造することができる。この場合、pH調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウムなどが挙げられ；安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸などが挙げられ；局所麻酔剤としては、塩酸プロカイン、塩酸リドカインなどが挙げられ；等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖などが挙げられる。

[0138] 坐剤を調製する場合は、本発明の式（Ⅰ）化合物又はその薬学的に許容される塩に、当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセリド等、さらに必要に応じてツイーン（登録商標）のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

[0139] 軟膏、クリーム、ゲル又はペーストなどの塗布剤を調製する場合は、本発明の式（Ⅰ）化合物又はその薬学的に許容される塩に、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等を必要に応じて添加し、常法により混合し、製剤化する。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィンなどが挙げられ；保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどが挙げられる。

[0140] 貼付剤を調製する場合は、通常の支持体に、上記軟膏、クリーム、ゲル、

ペーストなどを常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタンなどのフィルムあるいは発泡体シートが適当である。

[0141] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明の式(1)化合物又はその薬学的に許容される塩の量は、これを適用すべき対象の症状、体重、年齢、性別や、その剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、本発明の式(1)化合物の量に換算して、経口剤では0.05～1000mg、注射剤では0.01～500mg、坐剤では1～1000mgとするのが望ましい。また、上記投与形態の1日あたりの投与量は、対象の種、症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人1日あたり、本発明の式(1)化合物の量に換算して、0.05～5000mg、好ましくは0.1～1000mgとすればよく、これを1日1回又は2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。なお本発明においては、本発明の式(1)化合物又はその薬学的に許容される塩として、該化合物又は塩のいずれか1種を単独で用いてもよいが、いずれか複数種を組み合わせ用いてもよい。

[0142] 本明細書において、抗アンドロゲン活性とは、アンドロゲンの作用を抑制する活性のことであり、当該抗アンドロゲン活性を有する化合物、組成物、又は医薬を抗アンドロゲン剤という。本発明の式(1)化合物又はその薬学的に許容される塩は、アンドロゲン受容体(AR)アンタゴニストとして作用し、アンドロゲンに対するARの応答を抑制することにより、抗アンドロゲン活性を発揮する。また、本発明の式(1)化合物又はその塩は、AR発現を低下させる作用も有しており、その作用を介して抗アンドロゲン活性をもたらす得る。本発明の式(1)化合物又はその薬学的に許容される塩は、当該抗アンドロゲン活性により、各種疾患の発生や進行、腫瘍の発生、進行若しくは再発腫瘍の進行若しくは再発を抑制する効果を発揮する。

[0143] したがって、別の実施形態において、本発明は、本発明の式(1)化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗アンドロゲン剤

を提供する。また本発明は、本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩の、抗アンドロゲン剤の製造のための使用を提供する。また本発明は、本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩の抗アンドロゲン剤としての使用を提供する。また本発明は、抗アンドロゲン剤として使用するための本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

[0144] さらに別の実施形態において、本発明は、本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を提供する。また本発明は、本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩の、医薬の製造のための使用を提供する。また本発明は、本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩の医薬としての使用を提供する。また本発明は、医薬として使用するための本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

[0145] さらに別の実施形態において、本発明は、本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供する。

[0146] 好ましい実施形態において、上記医薬又は医薬組成物は抗アンドロゲン剤として使用される。また好ましい実施形態において、上記医薬又は医薬組成物は、ARの活性化に関与する疾患の治療剤である。また好ましい実施形態において、上記医薬又は医薬組成物は、抗腫瘍剤である。

[0147] なお別の実施形態において、本発明は、本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することを含む、アンドロゲン活性抑制方法を提供する。また本発明は、本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することを含む、ARの活性化に関与する疾患の治療方法を提供する。また本発明は、本発明の式（１）化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することを含む、腫瘍の治療方法を提供する。

[0148] 本発明によるアンドロゲン活性抑制方法、ARの活性化に関与する疾患の

治療方法、及び腫瘍の治療方法において、上記対象としては、当該方法を必要とするヒト又は非ヒト動物が挙げられる。非ヒト動物としては、サル、チンパンジーなどの霊長類、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの哺乳動物が挙げられるが、これらに限定されない。

[0149] 上記対象に投与される本発明の式(1)化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量や投与計画は、該対象の種、症状、体重、年齢、性別等に応じて、当業者が適宜決定することができる。例えば、該対象が成人の場合、通常1日あたり、本発明の式(1)化合物の量に換算して、0.05～5000mg、好ましくは0.1～1000mgであり、これを1日1回又は2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。

[0150] 上記ARの活性化に関与する疾患としては、腫瘍、転移性骨疾患、前立腺肥大症、尋常性坐瘡、脂漏症、多毛症、男性型脱毛症、性的早熟症、男性化症などが挙げられる。当該腫瘍としては、例えば、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、子宮癌、膵臓癌、肝細胞癌などが挙げられ、好ましくは、前立腺癌である。なお、当該腫瘍には、耐性化、再発、若しくは転移した腫瘍も含まれる。したがって、具体的な前立腺癌の例としては、通常の前立腺癌の他、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)、ホルモン耐性前立腺癌(HRPC)、PSA再燃前立腺癌、タキサン抵抗性前立腺癌、放射線耐性前立腺癌などが挙げられ、好ましくは去勢抵抗性前立腺癌である。

[0151] 既存の抗アンドロゲン剤としては、例えばビカルタミドなどが挙げられるが、これらはARに対するアゴニスト活性を有しており、その効果は長期間持続せず、いずれも奏功2年から5年後に再発癌が認められる。また、CRPCでは、ARが過剰発現していることが再発の要因と考えられている。本発明の式(1)化合物又はその塩は、ARに対する強力なアンタゴニスト活性を有する一方でアゴニスト活性はなく、ARが過剰発現する細胞において強いAR阻害作用を示す。また、本発明の式(1)化合物又はその塩は、ARに対するアンタゴニスト活性に加え、AR発現を低下させる作用を有して

いることから、CRPCなどのARが過剰発現した癌に対して有効である。

## 実施例

[0152] 以下に実施例、試験例によって本発明を具体的に説明するが、これらは例示の目的で記載されているものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

### [0153] <製造実施例>

以下の実施例において、各種試薬は特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、モリテックス社製プリフパック（登録商標）S I、バイオタージ社製K P-S i l（登録商標）S i l i c a プレパックドカラム、又はバイオタージ社製H P-S i l（登録商標）S i l i c a プレパックドカラムを用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、モリテックス社製プリフパック（登録商標）NH又はバイオタージ社製K P-NH（登録商標）プレパックドカラムを用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、モリテックス社製プリフパック（登録商標）NH又はバイオタージ社製K P-NH（登録商標）プレパックドカラムを用いた。

[0154] 逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィーは下記条件にて実施した。

カラム：YMC社製YMC-Actus Triart C18，  
30×50mm，5μm

UV検出：254nm

カラム流速：40mL/min

移動相：水／アセトニトリル（0.1%ギ酸）

インジェクション量：1.0mL

グラディエント 水／アセトニトリル 10%→60%（7分）

[0155] <sup>1</sup>H-NMRスペクトル測定には、AL400（400MHz；日本電子（JEOL））、Mercury400（400MHz；アジレント・テクノロジー）型スペクトロメータ、又はOMNMRプローブ（Protasis）を装備したInova400（400MHz；アジレント・テクノロジー）

）型スペクトロメータを使用した。 $^1\text{H}$ -NMRスペクトルは、TMS（テトラメチルシラン）を内部標準として測定し、 $\delta$ 値（ppm）で化学シフトを示した。化学シフトは、括弧内にプロトン数、吸収パターン、カップリング定数（J値）を示した。吸収パターンに関しては以下の記号を使用する：s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、sept = セプテット、dd = ダブルダブルレット、dt = ダブルトリプレット、dq = ダブルカルテット、m = マルチプレット、br-s = ブロードシングレット。

[0156] マススペクトルは、低分解能質量分析計（以下、LRMS）を用いて行い、エレクトロスプレーイオン化法（以下、ESI）にて測定した。

[0157] 化合物の構造式に関しては、次の記号を使用する場合がある：Me = メチル、Et = エチル、tBu = tert-ブチル、Ph = フェニル、Bn = ベンジル、Ac = アセチル、Boc = tert-ブトキシカルボニル、TFA = トリフルオロ酢酸、MsOH = メタンスルホン酸。

[0158] 溶媒・試薬等に関しては、次の略語を使用する場合がある：

DMSO = ジメチルスルホキシド；

DMF = N, N-ジメチルホルムアミド；

THF = テトラヒドロフラン；

dba = ジベンジリデンアセトン；

dppf = 1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン；

XantPhos = 4, 5'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9'-ジメチルキサンテン；

Boc<sub>2</sub>O = 二炭酸ジ-tert-ブチル；

DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン；

TFA = トリフルオロ酢酸；

DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン；

DMT-MM = 4-（4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウムクロリド；

HATU = O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート；

HOBt = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；

WSC = EDCI = 1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド；

DBU = 1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕ウンデセン；

NMP = N-メチル-2-ピロリドン；

DMA = ジメチルアセトアミド；

DCC = N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；

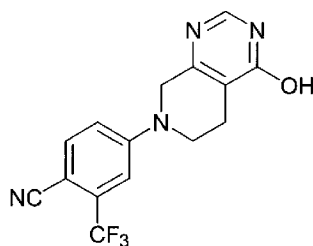
DPPA = ジフェニルリン酸アジド；

LDA = リチウムジイソプロピルアミド。

[0159]（参考例1-1）

4-（4-ヒドロキシー-5, 6-ジヒドロピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-7（8H）-イル）-2-（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル

[化61]



市販の7-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オール（12.6g）と10%パラジウム／炭素（2g）とギ酸アンモニウム（16.5g）をメタノール（200mL）に懸濁し、60℃にて一晩攪拌した。反応液は不溶物をセライト濾過後濃縮し、精製することなく次反応に用いた。このものを4-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（10g）とともにDMSO（150mL）に懸濁し室温にて一晩攪拌した。反応液に水（200mL）を加え、固体を濾別した。更に酢酸エチル100mLで懸濁洗浄し、加熱乾燥することで、標記化合

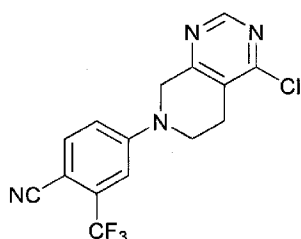
物を得た (7.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.35 (1H, br-s), 8.09 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 4.34 (2H, s), 3.71 (2H, t,  $J=4.0$ ), 2.56 (2H, t,  $J=4.0\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  321  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0160] (参考例 1-2)

4-(4-クロロ-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[化62]



参考例 1-1 で得られた固体 (12.3 g) をジクロロエタン (60 mL) に懸濁し、オキシ塩化リン (36 mL) とトリエチルアミン (12 mL) を加え 90°C にて 30 分間攪拌した。反応液を水 (300 mL) にあけ、炭酸ナトリウムで pH 7 に調整したクロロホルム (300 mL × 3 回) で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、酢酸エチルで懸濁洗浄することで 9.4 g (72%) の標記化合物を得た。

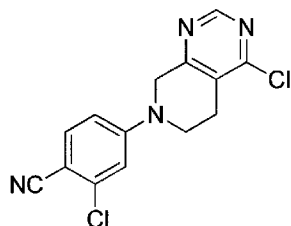
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.89 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 4.73 (2H, s), 3.90 (2H, t,  $J=4.0$ ), 2.94 (2H, t,  $J=4.0\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  339  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0161] (参考例 1-3)

2-クロロ-4-(4-クロロ-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピ

リミジン-7 (8H)-イル) ベンゾニトリル

[化63]



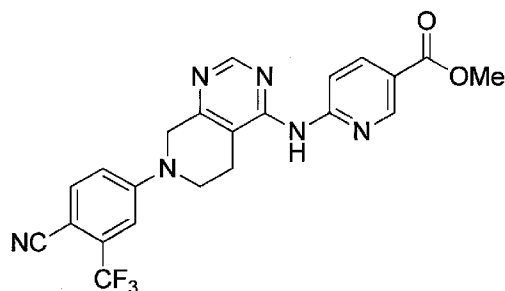
市販の5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-オール塩酸塩 (10.0 g) と2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル (8.1 g)、トリエチルアミン (22 mL) をDMSO (183 mL) に加え、室温で2日間攪拌した。水 (400 mL) を加え、濃塩酸でpH 4~6に調整し、析出した固体を濾取した。得られた固体を酢酸エチルで懸濁洗浄した後乾燥し、精製することなく次反応へ用いた。得られた固体 (6.4 g) をオキシ塩化リン (15 mL) 中で10分間還流した。減圧下濃縮後、水 (400 mL) を添加し、水層を炭酸ナトリウムでpH 8に調整した。析出した固体を濾取、乾燥後、トルエンで懸濁洗浄し、5.8 g (2段階収率47%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.12 (1H, dd,  $J=8.9, 2.3$  Hz), 4.66 (2H, s), 3.83 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=5.8$  Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  306  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0162] (参考例2-1)

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチン酸メチル

[化64]



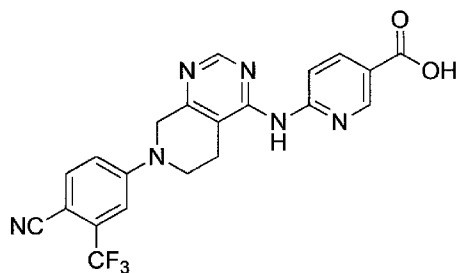
参考例 1-2 で得られた化合物 (10.0 g) と 6-アミノニコチン酸メチル (4.49 g)、Pd(dba)<sub>2</sub> (1.70 g)、dppf (1.64 g)、炭酸セシウム (24.1 g) をジオキサン (120 mL) に懸濁させ、窒素雰囲気下、80℃にて一晩攪拌した。反応液を放冷後、水を加え出てきた固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 9.42 g (70%) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.63 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.27-8.21 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 4.57 (2H, s), 3.85-3.80 (5H, m), 2.91 (2H, t, 5.2 Hz); LRMS (ESI) m/z 455 [M+H]<sup>+</sup>.

[0163] (参考例 2-2)

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチン酸

[化65]



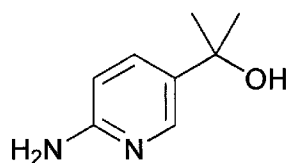
参考例 2-1 で得られた化合物 (9.21 g) をメタノール (100 mL) に懸濁させ、5.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (11 mL) を加えた後 40℃ にて一晩攪拌した。反応液を放冷後、5.0 mol/L 塩酸を用いて pH 3 付近に調整した。析出した固体を濾取し、蒸留水で洗浄した後風乾することにより、8.24 g (92%) の標記化合物を得た。この化合物は精製を行わず、直接次の工程で用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.59 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.67 (1H, s), 8.27–8.23 (2H, m), 7.87 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 4.60 (2H, s), 3.86 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=5.6$  Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  441  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0164] (参考例 3)

2-(6-アミノピリジン-3-イル) プロパン-2-オール

[化66]



6-アミノニコチン酸メチル (5.0 g) を THF (500 mL) に懸濁し、メチルリチウムを -78℃ にて添加後、自然昇温させながら 15 時間攪拌した。反応混合物へ氷水浴下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロ

ホルム/メタノール=5/1で3回抽出した。有機層を合一し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別した後濃縮乾固し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物2.2g(44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.97 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 5.66 (2H, br-s), 4.82 (1H, s), 1.36 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  153  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

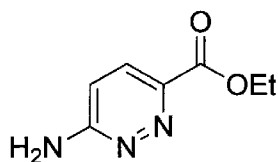
#### [0165] 製造実施例A

2-(6-アミノピリダジン-3-イル)プロパン-2-オール

(工程1)

6-アミノピリダジン-3-カルボン酸エチルの合成

[化67]



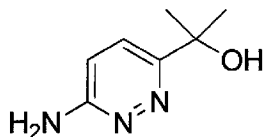
エタノール(800mL)にナトリウム(7.2g)を徐々に加え、室温にて2時間攪拌した。全てのナトリウムが溶解したことを確認した後、市販の6-アミノピリダジン-3-カルボン酸メチル(40.0g)を加えて更に1時間室温にて攪拌した。反応液に塩化水素(4.0mol/L酢酸エチル溶液、約80mL)を滴下しpH5程度に調整した。得られた反応液を濃縮乾固し、さらに蒸留水にて懸濁洗浄した後濾取、風乾することにより、標記化合物39.9g(99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.73 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.14 (2H, br-s), 6.77 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 4.29 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  168  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [0166] (工程2)

## 2-((6-アミノピリダジン-3-イル)プロパン-2-オール)の合成

[化68]



参考例3に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに工程1で得られた化合物(4.00g)を用い、同様の操作を行うことによって1.21g(33%)の標記化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.45 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 6.14 (2H, br-s), 5.12 (1H, s), 1.41 (6H, s);  $\text{LRMS (ESI)}$   $m/z$  154  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

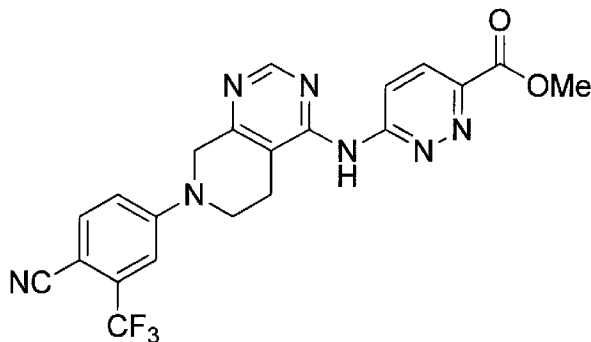
## [0167] 製造実施例B

6-((7-((4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボン酸

(工程1)

メチル 6-((7-((4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキシレート

[化69]



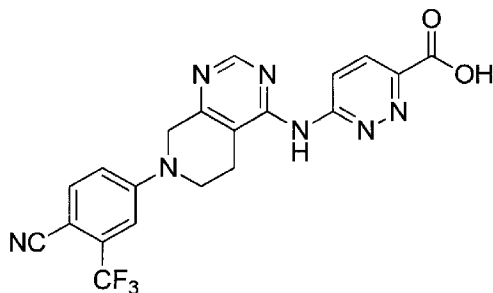
参考例 2-1 に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに市販の 6-アミノピリダジン-3-カルボン酸メチル (100 mg) を用い、同様の操作を行うことによって 38 mg (28%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.39 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.48 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 4.60 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  456  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0168] (工程 2)

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボン酸の合成

[化70]



参考例 2-2 に準じ、参考例 2-1 で得られた化合物の代わりに工程 1 で得られた化合物 (2.30 g) を用い、同様の操作を行うことによって 2.04 g (91%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.32 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.45 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ )

, 4.60 (2H, s), 3.85 (2H, t, J=5.6 Hz), 2.97 (2H, t, 6.0 Hz); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]<sup>+</sup>.

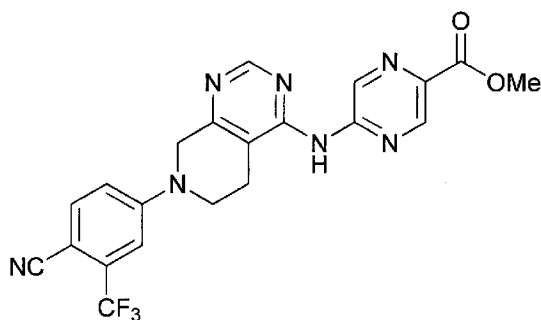
[0169] 製造実施例C

5-((7-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボン酸

(工程1)

5-((7-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボン酸メチルエステルの合成

[化71]



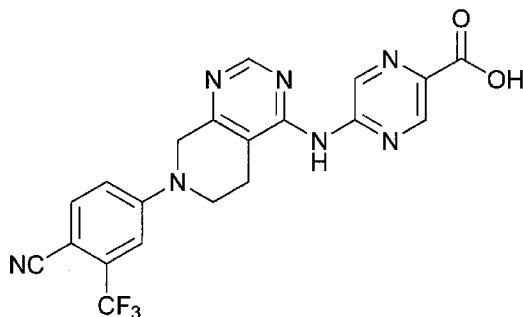
参考例2-1に準じ、参考例1-2で得られた化合物(700mg)と6-アミノニコチン酸メチルの代わりに、5-アミノピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(320mg)を用い、同様の操作を行うことで、360mg(38%)の標記化合物を得た(収率66%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.99 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.9 Hz), 4.57 (2H, s), 4.03 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.94 (2H, t, 5.5 Hz); LRMS (ESI) m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>.

## [0170] (工程2)

5-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボン酸の合成

[化72]



参考例2-2に準じ、工程1で得た化合物(360mg)に対して、同様の操作を行うことで、310mgの標記化合物を得た(収率89%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.06 (1H, br-s), 9.39 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $9.0\text{ Hz}$ ), 4.63 (2H, s), 3.87 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.94 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  442  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

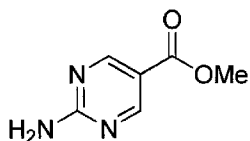
## [0171] 製造実施例D

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸

(工程1)

2-アミノピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの合成

[化73]



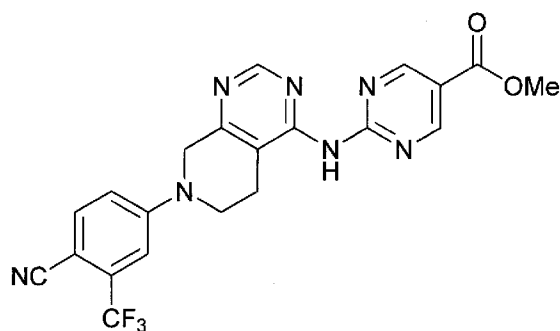
Synthesis, 2002, 6, 720に記載の方法により合成した3, 3-ジメトキシ-2-メトキシカルボニルプロペン-1-オール・ナトリウム塩(3.0g)とグアニジン・塩酸塩をDMF(24mL)に溶解し、100℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え析出した固体を濾取し、減圧乾燥後、標記の化合物720mg(30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (2H, s), 7.57 (2H, s), 3.78 (3H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  154  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0172] (工程2)

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸メチルの合成

[化74]



参考例2-1に準じ、参考例1-2で得られた化合物(300mg)と、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに、工程1で得た2-アミノピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル(164mg)を用い、同様の操作を行うことで、128mgの標記化合物を得た(収率32%)。

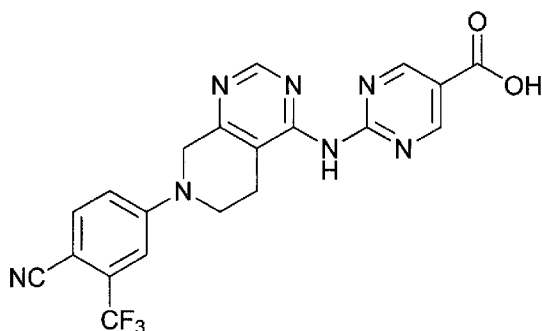
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  9.11 (2H, s), 8.94 (1H, s),

8. 01 (1H, s), 7. 71 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 23 (1H, s), 7. 07 (1H, d, J=8. 8 Hz), 4. 63 (2H, s), 3. 97 (3H, s), 3. 78 (2H, t, J=5. 7 Hz), 2. 92 (2H, t, 5. 5 Hz); LRMS (ESI) m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>.

[0173] (工程3)

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸の合成

[化75]



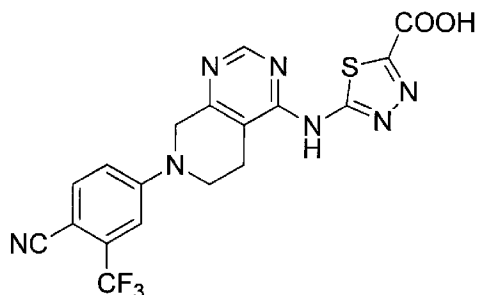
参考例2-2に準じ、工程2で得た化合物(120mg)に対して同様の操作を行うことで、114mgの標記化合物を得た(収率99%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10. 65 (1H, s), 8. 94 (2H, m), 8. 82 (1H, s), 7. 88 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 43 (1H, s), 7. 36 (1H, d, J=9. 0 Hz), 4. 69 (2H, s), 3. 78 (2H, t, J=5. 5 Hz), 2. 77 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]<sup>+</sup>.

[0174] 製造実施例E

5-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボン酸

[化76]



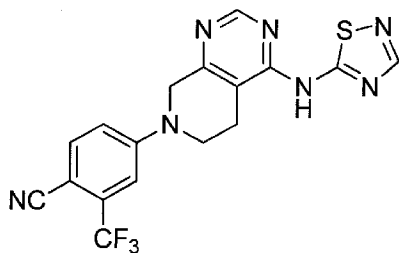
参考例 2-1 ~ 2-2 に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりにエチル 5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキシレート (92 mg) を用い、同様の操作を行うことで 141 mg の標記化合物を得た (2 段階収率 72%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.80 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, br-s), 7.39 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 4.62 (2H, s), 3.88 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  448  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0175] 実施例 1

4-((4-((1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[化77]



参考例 2-1 に準じ、参考例 1-2 で得られた化合物 (100 mg) と、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに、5-アミノ-1, 2, 4-チアジ

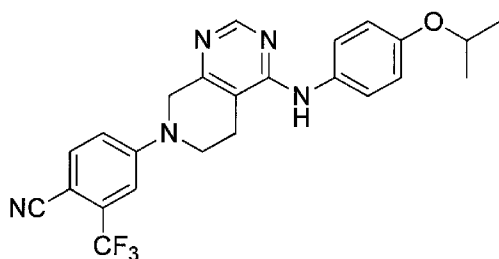
アゾール (45 mg) を、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$  の代わりに  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (30 mg) を、 $\text{dppf}$  の代わりに  $\text{Xantphos}$  (17 mg) を用い、同様の操作を行うことで、10 mg の標記化合物を得た (収率 8%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.88 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 3.89 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.96 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ );  $\text{LRMS}$  ( $\text{ESI}$ )  $m/z$  404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [0176] 実施例 2

4-(4-((4-イソプロポキシフェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロ  
ピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオ  
ロメチル)ベンゾニトリル

[化78]



参考例 1-2 で得られた化合物 (19 mg) と 4-イソプロポキシアニリン (10 mg) をアセトニトリル (1.5 mL) に溶解し、マイクロ波照射下 180℃ にて 10 分間反応させた。溶媒を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た (17 mg, 60%)。

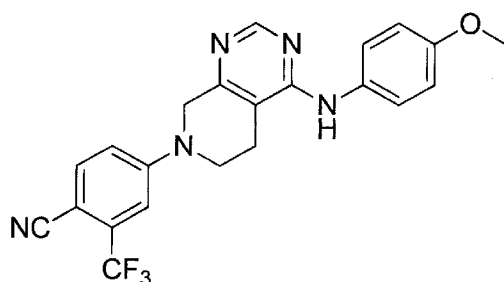
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.45-7.36 (2H, m), 7.24 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.96-6.88 (2H, m), 6.31 (1H, s), 4.53 (1H, sept,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.48 (2H, s), 3.87 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.75 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 1.35 (

6 H, d, J = 6.1 Hz) ; LRMS (ESI) m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>.

[0177] 実施例 3

4-(4-((4-メトキシフェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド  
[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチ  
ル)ベンゾニトリル

[化79]



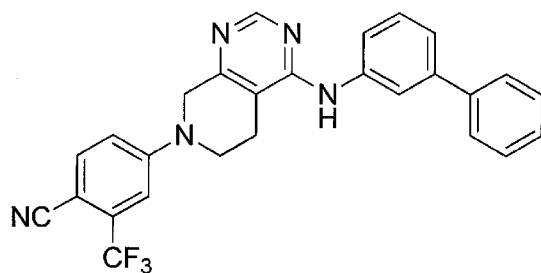
参考例 1-2 で得られた固体 (600 mg) と p-アニシジン (262 mg) をアセトニトリル (12 mL) に懸濁し、マイクロ波照射下 180℃ にて 20 分間攪拌した。得られた反応液を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 555 mg の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.89 (1H, br-s), 8.68 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.48-7.42 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 20.0 Hz), 4.68 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 4.0 Hz), 3.17 (3H, s), 2.83 (2H, t, 4.0 Hz) ; LRMS (ESI) m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>.

[0178] 実施例 4

4-(4-((1,1'-ビフェニル)-3-イルアミノ)-5,6-ジヒ  
ドロピリド [3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフ  
ルオロメチル)ベンゾニトリル

[化80]



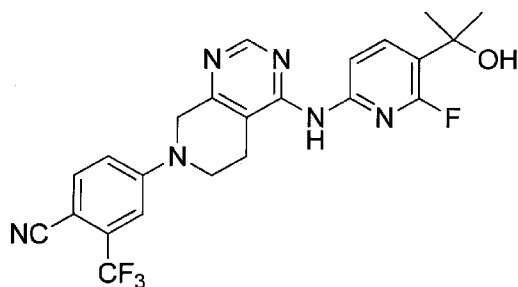
参考例 1 - 2 で得られた固体 (100 mg) と 3-アミノビフェニル (125 mg) をアセトニトリル (2.0 mL) に懸濁し、炭酸カリウム (182 mg) を加えて、80℃にて8時間攪拌した。得られた反応液を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより15 mgの標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.63 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.95 (1H, t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.67–7.62 (2H, m), 7.51–7.33 (7H, m), 4.53 (2H, s), 3.91 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  472  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0179] 実施例 5

4-(4-((6-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

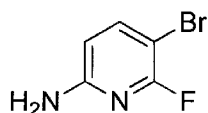
[化81]



(工程 1)

5-ブロモ-6-フルオロピリジン-2-アミンの合成

[化82]



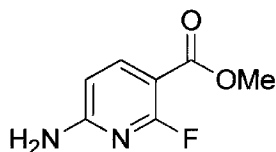
6-フルオロピリジン-2-アミン (2.40 g) をアセトニトリル (45 mL) に溶解し、遮光下、氷冷下でN-ブロモスクシンイミド (3.81 g) を加え、遮光下、室温にて3昼夜攪拌した。反応液を濃縮乾固した後、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3.22 g (79%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (1H, t), 6.27 (1H, dd,  $J=8.4, 0.8\text{ Hz}$ ), 4.63 (2H, br-s); LRMS (ESI)  $m/z$  191  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0180] (工程 2)

6-アミノ-2-フルオロニコチン酸メチルの合成

[化83]



工程 1 で得られた固体 (500 mg)、酢酸パラジウム (II) (118 m

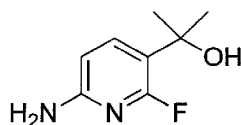
g)、d p p f (290 mg)、トリエチルアミン (1.1 mL) をメタノール (10 mL)、N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に懸濁し、一酸化炭素雰囲気下 (0.4 MPa) 75℃にて18時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後減圧濃縮した。得られた油状物を酢酸エチルに溶解した後、蒸留水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別した後濃縮乾固し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、133 mg (30%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.91 (1H, dd、 $J=10.0, 8.4$  Hz), 7.22 (2H, br-s), 6.34 (1H, dd、 $J=8.8, 2.0$  Hz), 3.73 (3H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  171  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0181] (工程3)

2-(6-アミノ-2-フルオロピリジン-3-イル)プロパン-2-オール  
の合成

[化84]



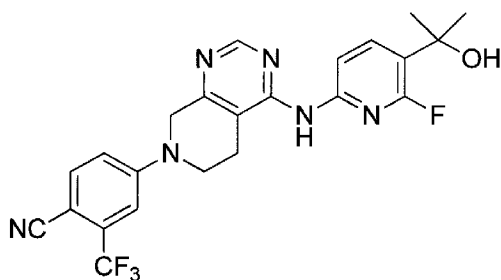
工程2で得られた固体 (200 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷冷下でメチルマグネシウムブロミド (3.0 mol/Lテトラヒドロフラン溶液、1.96 mL) を加えて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。不溶物を濾別した後減圧濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、32 mg (16%) の標記化合物を油状物として得た。この化合物はこれ以上の精製を行わず、直接次の工程で用いた。

LRMS (ESI)  $m/z$  171  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [0182] (工程4)

4-(4-((6-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化85]



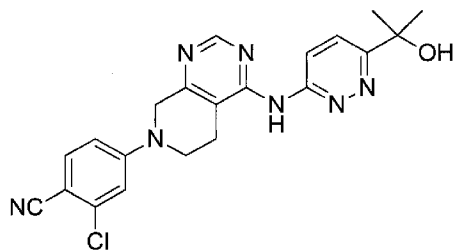
参考例2-1に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに工程3で得られた油状物を用い、同様の操作を行うことによって25mg(30%)の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.25 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.04-7.97 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 5.32 (1H, s), 4.53 (2H, s), 3.82 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 1.44 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  473  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [0183] 実施例6

2-クロロ-4-(4-((6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル

[化86]



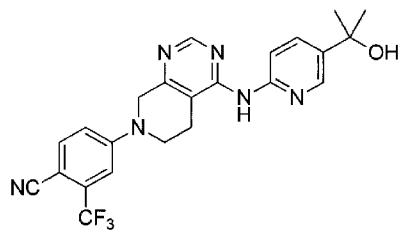
参考例 2-1 に準じ、参考例 1-2 で得られた化合物の代わりに参考例 1-3 で得られた固体 (1.85 g) を用い、また 6-アミノニコチン酸メチルの代わりに製造実施例 A で得られた油状物 (975 mg) を用いて同様の操作を行うことによって 650 mg (収率 25%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.74 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 5.41 (1H, s), 4.50 (2H, s), 3.80 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 1.51 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  422  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [0184] 実施例 7

4-(4-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[化87]



参考例 2-1 に準じ、参考例 1-2 で得られた固体 (50 mg) と、6-

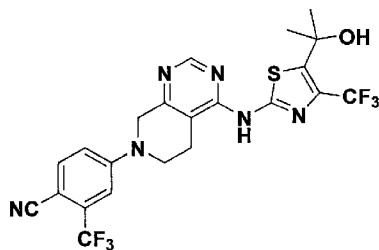
アミノニコチン酸メチルの代わりに参考例3で得られた固体(25 mg)を用い、同様の操作を行うことによって17 mg(26%)の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.04 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 5.14 (1H, s), 4.54 (2H, s), 3.85 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.86 (2H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 1.45 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  455  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [0185] 実施例8

4-(4-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[化88]



(工程1)

2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルの合成

[化89]



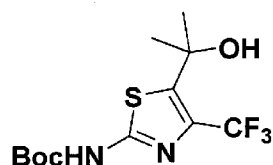
2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.0 g) を THF に溶解させ、 $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.0 g)、DMAP (25 mg) を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、標記化合物を得た (1.14 g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (1H, br-s), 4.36 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.55 (9H, s), 1.36 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  285 [ $\text{M-tert-ブチル}+\text{H}$ ] $^+$ .

[0186] (工程2)

tert-ブチル (5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)カルバメートの合成

[化90]



工程1で得られた化合物 (450 mg) を THF に溶解させ、アルゴンガス雰囲気下、-78℃にてメチルリチウム (3.0 mol/L ジエトキシメタン溶液; 1.76 mL) を滴下し、40分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、標記化合物を得た (410 mg, 95%)。

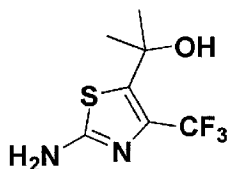
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (1H, br-s), 2.36 (1H,

s), 1.71 (6H, s), 1.51 (9H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  271 [M-tert-ブチル+H]<sup>+</sup>.

[0187] (工程3)

2-(2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)プロパン-2-オール

[化91]



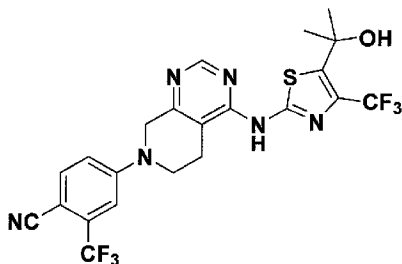
工程2で得られた化合物(250mg)を塩化メチレン(5mL)に溶解させ、TFA(1mL)を加え、0℃にて60時間、室温にて7時間攪拌した。飽和重曹水を滴下し、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、標記化合物を得た(50mg, 29%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.89 (2H, br-s), 2.31 (1H, s), 1.68 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  227 [M+H]<sup>+</sup>.

[0188] (工程4)

4-(4-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化92]



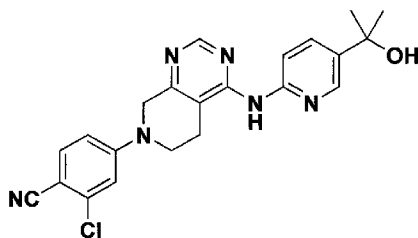
参考例 2-1 に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに工程 3 で得られた化合物 (37 mg) を用い、80℃一晩攪拌の代わりにマイクロ波照射下 150℃にて 25 分間反応させ、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た (48 mg, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.29 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$ ), 6.14 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.86 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 2.92 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 1.58 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  529  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [0189] 実施例 9

2-クロロ-4-(4-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル

[化93]



参考例 2-1 に準じ、参考例 1-2 で得られた化合物の代わりに参考例 1-3 で得られた化合物 (3.0 g) を、また 6-アミノニコチン酸メチルの代わりに参考例 3 で得られた化合物 (1.59 g) を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た (1.0 g, 23%)。

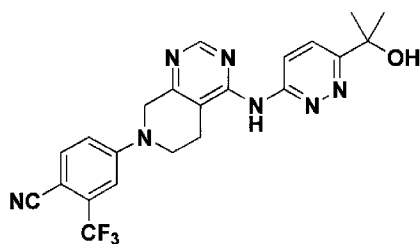
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.04 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ),

7. 11 (1 H, d d, J = 2. 6, 8. 8 Hz), 5. 14 (1 H, s), 4. 48 (2 H, s), 3. 80 (2 H, t, J = 5. 7 Hz), 2. 85 (2 H, t, J = 5. 7 Hz), 1. 46 (6 H, s); LRMS (ESI) m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>.

[0190] 実施例 10

4 - (4 - ((6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリダジン-3-イル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7-(8 H) -イル) -2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

[化94]



参考例 2-1 に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに製造実施例 A で得られた化合物 (30 mg) を用い、80℃一晩攪拌の代わりにマイクロ波照射下 150℃にて 25 分間反応させ、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た (30 mg, 36%)。

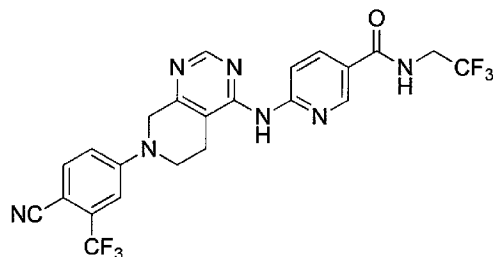
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9. 74 (1 H, s), 8. 52 (1 H, s), 8. 19 (1 H, d, J = 9. 2 Hz), 7. 88-7. 81 (1 H, m), 7. 43 (1 H, d, J = 2. 2 Hz), 7. 37 (1 H, d d, J = 2. 2, 8. 8 Hz), 5. 40 (1 H, s), 4. 56 (2 H, s), 3. 87 (2 H, t, J = 5. 7 Hz), 2. 91 (2 H, t, J = 5. 7 Hz), 1. 51 (6 H, s); LRMS (ESI) m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>.

[0191] 実施例 11

6 - ((7 - (4-シアノ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル) -5, 6, 7, 8, -テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル)

アミノ) - N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ニコチンアミド

[化95]



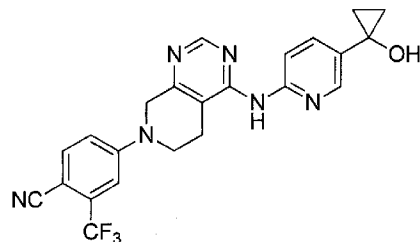
参考例 2-2 で得られた化合物 (8.24 g) と DMT-MM (10.36 g) をメタノール (20 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) に懸濁させ、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン (3.71 g) を加えた後室温にて一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を合一し、蒸留水、飽和食塩水にて洗浄した後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別した後濃縮乾固し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6.80 g (70%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.53 (1H, s), 9.13 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 8.84–8.81 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.27–8.20 (1H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 4.57 (2H, s), 4.15–4.04 (2H, m), 3.84 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  522  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0192] 実施例 12

4 - (4 - ((5 - (1-ヒドロキシシクロプロピル) ピリジン-2-イル) アミノ) - 5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

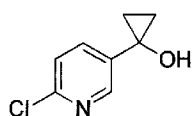
[化96]



(工程 1)

1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) シクロプロパノールの合成

[化97]



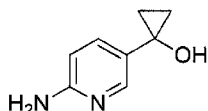
メチル 6 - クロロニコチンアミド (1 g) をジエチルエーテル (20 mL) に懸濁させ、窒素雰囲気下室温にてチタンテトライソプロポキシド (1.76 mL) を加えて 30 分攪拌した。反応溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却したのち、エチルマグネシウムブロミド (3M, 6.8 mL) を加えて  $-78^{\circ}\text{C}$  で 4 時間攪拌した。さらに室温にて一晩攪拌し、反応溶液に水を加え、クロロホルムにて 3 回抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで油状物として標記化合物を得た (283 mg, 29%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.33 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J=8.1, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 0.95 (4H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  170  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0193] (工程 2)

1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) シクロプロパノールの合成

[化98]



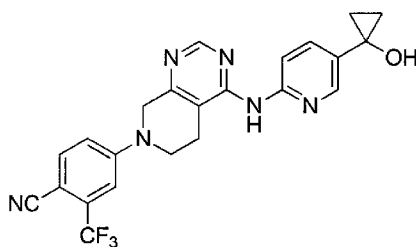
工程1で得られた化合物(283mg)とベンゾフェノンイミン(363mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (76mg)、XantPhos(145mg)及び炭酸セシウム(761mg)をTHF(10mL)に溶解させ、60℃で3日間攪拌した。反応溶液を濾過後、残渣を酢酸エチルで洗浄したのち濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をTHF(5mL)に懸濁し、2N塩酸を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて3回抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た(98mg, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 1.22 (4H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  151  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0194] (工程3)

4-(4-((5-(1-ヒドロキシシクロプロピル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリルの合成

[化99]



参考例2-1に準じ、参考例1-2で得られた化合物(50mg)と工程2で得られた化合物(27mg)を反応させることで標記化合物を得た(9

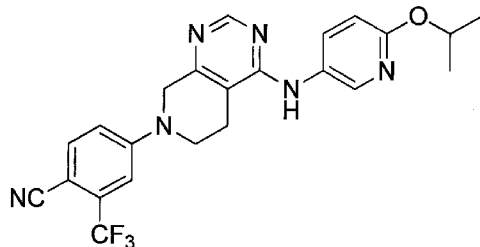
. 0 mg, 13%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.61 (1H, s), 8.89 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, s), 8.27 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=8.8, 2.3\text{ Hz}$ ), 4.58 (2H, s), 3.84 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 1.07 (4H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  453  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0195] 実施例 13

4-(4-((6-イソプロポキシピリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[化100]



参考例 2-1 に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに 6-イソプロポキシピリジン-3-アミン (54 mg) を用い、同様の操作を行うことによって 43 mg (32%) の標記化合物を得た。

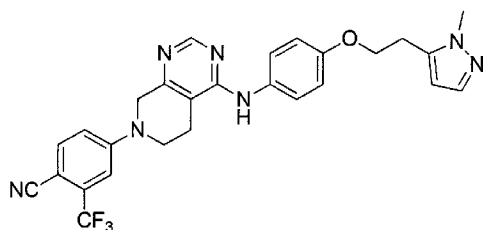
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.64 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 5.18 (1H, quin,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.49 (2H, s), 3.88 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 2.76 (2H, t, 5.5 Hz), 1.26 (6H

, d, J = 6.2 Hz) ; LRMS (ESI) m/z 455 [M+H]<sup>+</sup>.

[0196] 実施例 14

4-(4-((4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

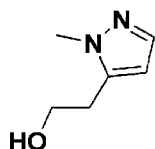
[化101]



(工程 1)

2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エタノールの合成

[化102]



1-メチル-1H-ピラゾール (3.57 g) を THF (50 mL) に溶解させ、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて *tert*-ブチルリチウム (30.5 mL, 1.6 mol/L ペンタン溶液) を加え、窒素雰囲気下  $-60^{\circ}\text{C}$  にて 30 分、 $-10^{\circ}\text{C}$  にて 40 分攪拌した。反応溶液にオキシラン (2.42 g) の THF 溶液 (50 mL) を  $-10^{\circ}\text{C}$  にて滴下した。反応溶液を室温にて一晩攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムにて 3 回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た (2.42 g、45%)。

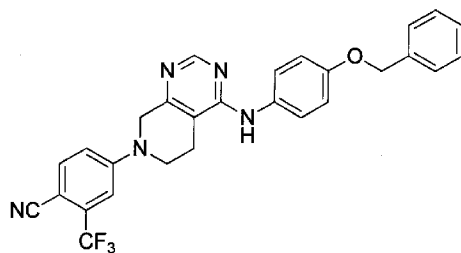
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.02 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.76 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.71 (3H, s), 3.60 (2H, td, J = 6.9, 5.3

H z), 2.74 (2H, t, J=6.9 Hz); LRMS (ESI) m/z 127 [M+H]<sup>+</sup>.

[0197] (工程2)

4-(4-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化103]



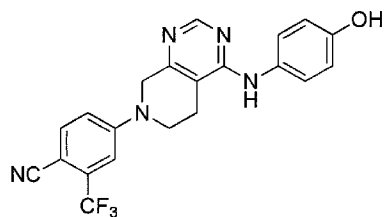
参考例2-1に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに4-(ベンジルオキシ)アニリン(706mg)を用い、同様の操作を行うことで標記の化合物を得た(1.39g, 94%)。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.30 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.47-7.24 (9H, m), 7.02-6.97 (2H, m), 5.09 (2H, s), 4.45 (2H, s), 3.89 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.80 (2H, t, J=5.8 Hz); LRMS (ESI) m/z 502 [M+H]<sup>+</sup>.

[0198] (工程3)

4-(4-(4-ヒドロキシフェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化104]



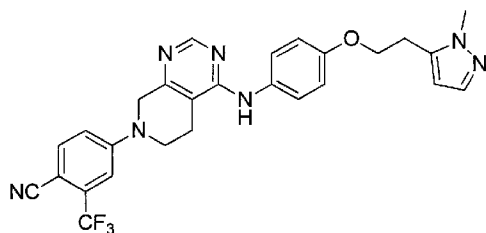
工程2で得られた化合物(1, 39 g)と10%パラジウム／炭素(50%含水, 300 mg)、ギ酸アンモニウム(872 mg)をメタノール(30 mL)に懸濁させ、60℃にて一晩攪拌した。反応液を濾過後、残渣をクロロホルム－メタノールにて洗浄したのち水を加え、クロロホルム－メタノール(3:1)で4回抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し標記化合物を得た(971 mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.25 (1H, b r - s), 8.43 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.46–7.30 (4H, m), 6.73 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 4.48 (2H, s), 3.88 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.75 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  412 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

[0199] (工程4)

4-(4-(4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化105]



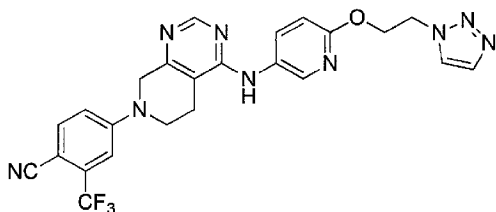
工程3で得られた化合物(802mg)とシアノメチレントリブチルホスホラン(角田試薬, 565mg)、工程1で得られた2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エタノール(246mg)をトルエン(10mL)-テトラヒドロフラン(8mL)に溶解させ、95℃にて一晩攪拌した。溶媒を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た(724mg, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.47-7.39 (3H, m), 7.24 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.96-6.90 (2H, m), 6.32 (1H, br-s), 6.14 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 4.49 (2H, s), 4.22 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 3.87 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.13 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.76 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [0200] 実施例15

4-(4-(6-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

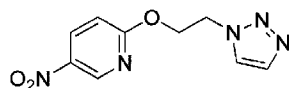
[化106]



(工程1)

2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-5-ニトロピリジンの合成

[化107]



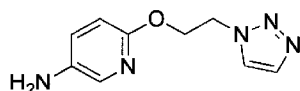
2-クロロ-5-ニトロピリジン (300 mg) を THF に溶解させ、0℃にて水素化ナトリウム (151 mg, 60%) を加えて10分間攪拌し、さらに2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) エタノールを加えたのち0℃にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加えたのち酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た (376 mg, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.47 (1H, dd,  $J=9.2, 2.9$  Hz), 8.20 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.07 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 4.87-4.78 (4H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  236  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0201] (工程2)

6-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) エトキシ) ピリジン-3-アミンの合成

[化108]



工程1で得られた化合物 (270 mg) をメタノール (8 mL) に溶解後10%パラジウム/炭素 (135 mg, 50%含水) を加え、水素雰囲気下、大気圧にて一晩攪拌した。反応溶液をハイフロスーパーセルにて濾過後、溶媒を濃縮することで標記化合物を無色油状物として得た (200 mg)。

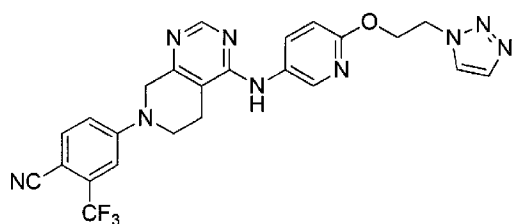
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J=8.4, 2.9$  Hz), 6.49 (1H

, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 4.77 (2H, s), 4.70 (2H, t,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ ), 4.48 (2H, t,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  206  $[M+H]^+$ .

[0202] (工程3)

4-(4-((6-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化109]



参考例2-1に準じ、参考例1-2で得られた化合物(50mg)と工程2で得られた化合物(36mg)を反応させることで標記化合物を得た(28mg, 37%)。

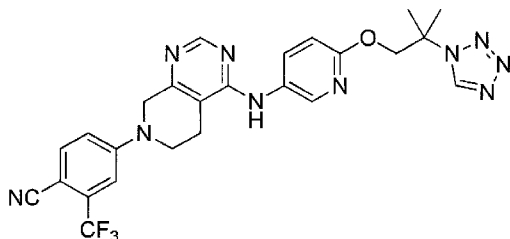
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.69 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.33 (1H, d,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, s), 7.92 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.6 \text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2 \text{ Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 4.79 (2H, t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 4.65 (2H, t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 4.51 (2H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ), 2.78 (2H, t,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  508  $[M+H]^+$ .

[0203] 実施例16

4-(4-((6-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,

， 4 - d ] ピリミジン - 7 ( 8 H ) - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル )  
ベンゾニトリル

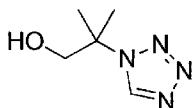
[化110]



(工程 1)

2 - メチル - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) プロパン - 1 - オールの  
 の合成

[化111]



2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オール ( 3 0 g ) 、 オルトギ酸ト  
 リエチル ( 6 4 . 8 g ) 及びアジ化ナトリウム ( 2 6 . 3 g ) を酢酸 ( 1 5  
 0 m L ) に懸濁し、還流条件にて一晩攪拌した。反応溶液に濃塩酸 ( 4 0 m  
 L ) を加えて生成した不溶物を濾過にて除去した。濾液を減圧濃縮にて溶媒  
 の除いたのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製  
 することで固体を得た。得られた固体をトルエンに懸濁したのち濾過し、ト  
 ルエンにて洗浄後に減圧下乾燥することで標記化合物を得た ( 2 8 . 5 g ,  
 6 0 % ) 。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO-d}_6$  )  $\delta$  9 . 3 9 ( 1 H , s ) , 5 . 2 4 ( 1 H , t  
 ,  $J = 5 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 5 9 ( 2 H , d ,  $J = 5 . 6 \text{ Hz}$  ) , 1 . 5 6 ( 6 H , s ) ;  $\text{LRMS (ESI)}$   $m/z$  143  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0204] (工程 2)

6 - ( 2 - メチル - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) プロポキシ ) ピ  
 リジン - 3 - アミンの合成

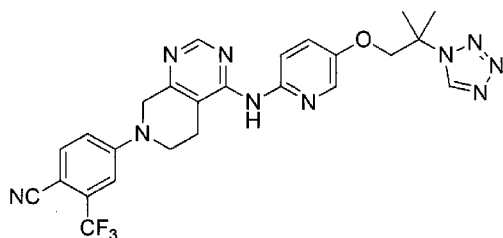


), 8.39 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.92 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J=9.1, 2.5$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=9.1$  Hz), 4.57 (2H, s), 4.50 (2H, br-s), 3.89 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 2.77 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 1.76 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  537  $[M+H]^+$ .

[0206] 実施例 17

4-(4-(5-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

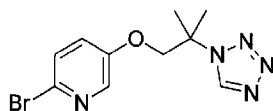
[化114]



(工程 1)

2-ブロモ-5-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジンの合成

[化115]



実施例 16 の工程 1 で得られた 2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-1-オール (3.27 g) と 6-ブロモピリジン-3-オール (4.00 g)、及びシアノメチレントリブチルホスホラン (角田試薬, 9.99 g) をトルエン (100 mL) に溶解させ、還流下で一晩攪

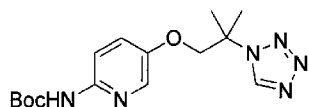
拌した。溶媒を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た（5.08 g, 74%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.60 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=8.8, 3.3\text{ Hz}$ ), 4.39 (2H, s), 1.76 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  298  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0207] (工程2)

*tert*-ブチル (5-(2-メチル-2-(1*H*-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)カーバメートの合成

[化116]



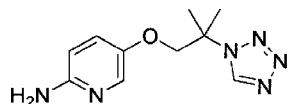
工程1で得られた化合物（4 g）と *tert*-ブチルカーバメート（4.72 g）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （1.23 g）、XantPhos（2.33 g）及びナトリウム *tert*-ブトキシド（2.58 g）をジオキサン（100 mL）に溶解させ、還流下で一晩攪拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムにて3回抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た（3.36 g, 74%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.59 (1H, s), 9.58 (1H, br-s), 7.89 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, dd,  $J=9.1, 3.0\text{ Hz}$ ), 4.32 (2H, s), 1.75 (6H, s), 1.44 (9H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  335  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0208] (工程3)

5-(2-メチル-2-(1*H*-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-アミンの合成

[化117]



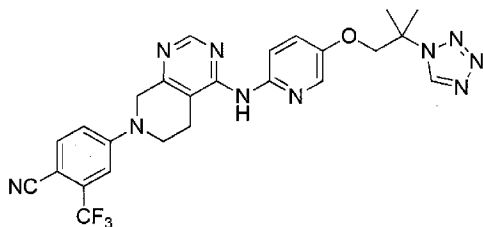
工程2で得られた化合物(185mg)を4N塩酸-ジオキサン溶液(3mL)に溶解させ、還流下で一晩攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて3回抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮することで黄色油状物質として標記化合物を得た(130mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.60 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.9, 3.0\text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 5.52 (2H, br-s), 4.18 (2H, s), 1.76 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  235  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0209] (工程4)

4-((4-((5-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化118]



参考例2-1に準じ、参考例1-2で得られた化合物(1.6g)と工程3で得られた化合物(1.14g)を反応させることで標記化合物を得た(0.80g, 32%)。

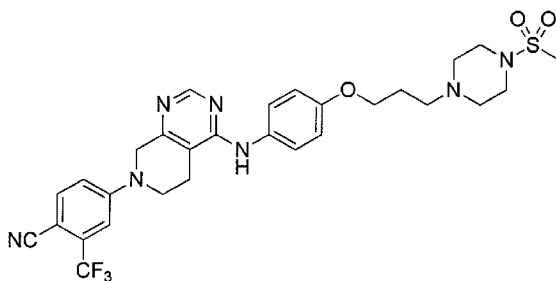
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.62 (1H, s), 9.02 (1H, s

), 8.49 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.99 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46–7.34 (3H, m), 4.53 (2H, br-s), 4.37 (2H, s), 3.85 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.84 (2H, t, J=5.7 Hz) 1.77 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>.

[0210] 実施例 18

4-(4-(4-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

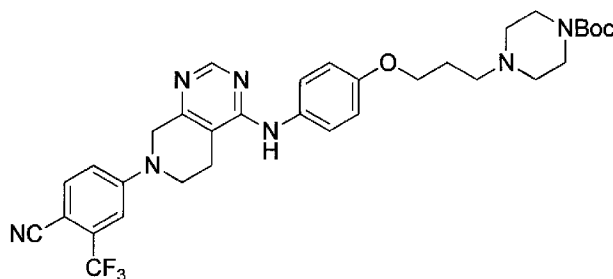
[化119]



(工程 1)

tert-ブチル 4-(3-(4-(4-(7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

[化120]



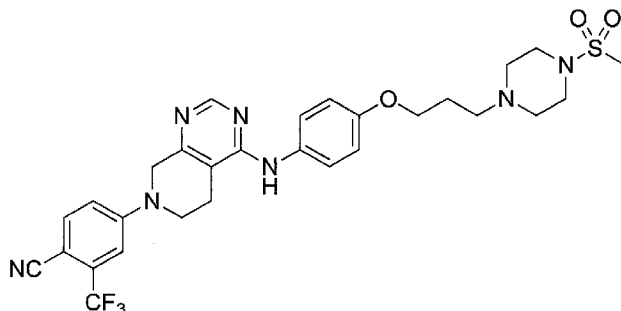
実施例 14（工程 4）に準じ、2-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）エタノールの代わりに *tert*-ブチル 4-（3-ヒドロキシプロピル）ピペラジーン-1-カルボキシレート（65 mg）を用い、同様の操作を行うことで標記化合物を得た（140 mg，92%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.34–7.31 (1H, m), 7.29–7.22 (2H, m), 7.06 (2H, dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=8.3, 2.2$  Hz), 6.50 (1H, s), 4.49 (2H, s), 4.05 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.87 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 3.48–3.38 (4H, m), 2.79 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 2.54 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.46–2.35 (4H, m), 2.04–1.92 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  638  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0211]（工程 2）

4-（4-（（4-（3-（4-（メチルスルホニル）ピペラジーン-1-イル）プロポキシ）フェニル）アミノ）-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7（8H）-イル）-2-（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルの合成

[化121]



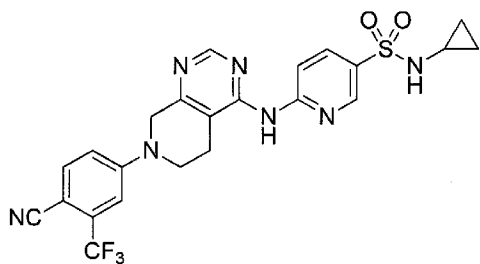
工程1で得られた化合物(140mg)に10%塩酸-メタノール溶液を加え50℃にて3時間攪拌したのち、溶媒を濃縮することで脱Boc体を得た(132mg)。得られた固体の一部(30mg)をジクロロメタン懸濁し、トリエチルアミン(22 $\mu$ L)及びメタンスルホンクロリド(5 $\mu$ L)を順次加えたのち、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて3回抽出したのち、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、標記化合物を得た(6.7mg, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45–7.36 (2H, m), 7.23 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.95–6.89 (2H, m), 6.32 (1H, s), 4.48 (2H, s), 4.03 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.87 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.30–3.23 (4H, m), 2.83–2.73 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.63–2.55 (5H, m), 2.02–1.93 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  616  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0212] 実施例19

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-シクロプロピルピリジン-3-スルホンアミド

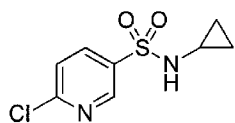
[化122]



(工程 1)

6-クロロ-N-シクロプロピルピリジン-3-スルホンアミドの合成

[化123]



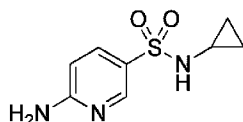
6-クロロピリジン-3-スルホンクロリド (300 mg)、トリエチルアミン (0.59 mL) をジクロロメタン (6 mL) に溶解し、シクロプロピルアミン (121 mg) 及びジメチルアミノピリジン (5 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて3回抽出したのち硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮することで標記化合物を得た (442 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.78 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 8.24 (1H, br-s), 8.20 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 2.25–2.17 (1H, m), 0.56–0.49 (2H, m), 0.40–0.36 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  233  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0213] (工程 2)

6-アミノ-N-シクロプロピルピリジン-3-スルホンアミドの合成

[化124]



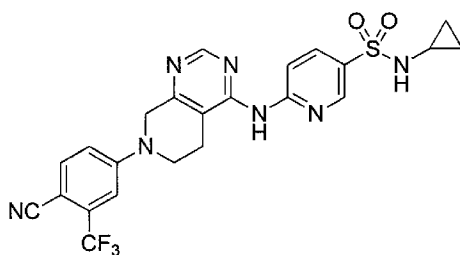
工程1で得られた化合物(200mg)をエタノール(2mL)に溶解させ、28%アンモニア水(2mL)を加えて、マイクロ波照射下140℃にて1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た(90mg, 2段階収率66%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.87 (2H, s), 6.52 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 2.13–2.05 (1H, m), 0.52–0.45 (2H, m), 0.39–0.33 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  214 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

[0214] (工程3)

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-シクロプロピルピリジン-3-スルホンアミドの合成

[化125]



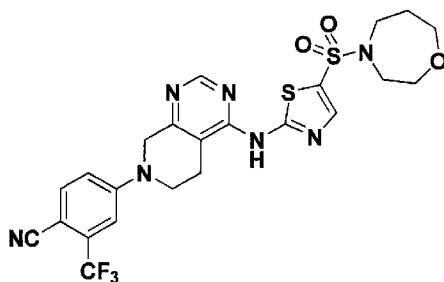
参考例2-1に準じ、参考例1-2で得られた化合物(50mg)と工程2で得られた化合物(38mg)を反応させることで標記化合物を得た(21mg, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.74 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.67 (1H, dd,  $J=2.6, 0.8\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, dd,  $J=8.8, 0.8\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 4.61 (2H, s), 3.86 (2H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 2.94 (2H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 2.24–2.15 (1H, m), 0.57–0.49 (2H, m), 0.43–0.36 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  516  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0215] 実施例 20

4-(4-(5-(1,4-オキサゼパン-4-イル)スルホニル)チアゾール-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

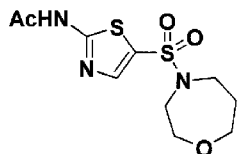
[化126]



(工程 1)

N-(5-(1,4-オキサゼパン-4-イル)スルホニル)チアゾール-2-イル)アセトアミドの合成

[化127]



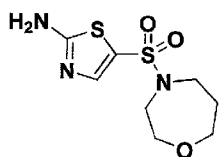
2-(アセチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-スルホニルクロライド (200 mg) を DMF (5 mL) に溶解し、1,4-オキサゼパン塩酸塩 (170 mg) と DIPEA (424  $\mu$ L) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、析出物を濾取することで標記化合物を得た (200 mg, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.03 (1H, br-s), 8.31 (1H, s), 3.99-3.95 (4H, m), 3.71-3.58 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.16-2.10 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  306  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0216] (工程2)

5-((1,4-オキサゼパン-4-イル)スルホニル)チアゾール-2-アミンの合成

[化128]



工程1で得られた化合物 (183 mg) をエタノール (4 mL) に溶解し、4.0 mol/L 塩酸 (ジオキサン溶液; 1.2 mL) を加え70℃にて4.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、氷冷下にてアンモニア水を加え、析出物を濾取することで標記化合物を得た (110 mg, 70%)。

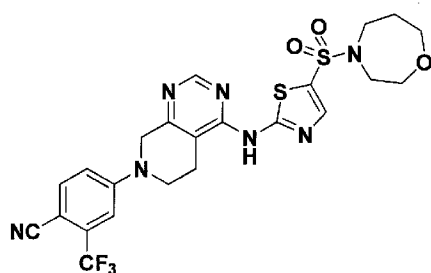
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88 (2H, br-s), 7.45 (1H, s), 3.67-3.64 (4H, m), 3.39-3.27 (4H, m), 1.84-1.78 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  26

4  $[M+H]^+$ .

[0217] (工程3)

4-(4-((5-((1,4-オキサゼパン-4-イル)スルホニル)チアゾール-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化129]



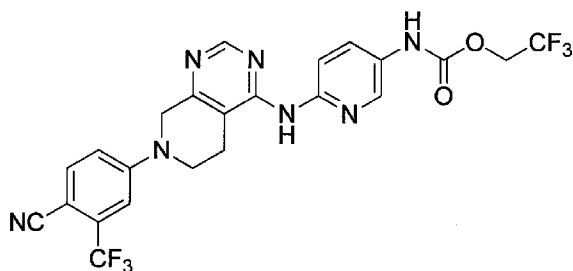
参考例2-1に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに工程2で得られた化合物(47mg)を用い、80℃一晩攪拌の代わりにマイクロ波照射下150℃にて30分間反応させ、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た(10mg, 12%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.97 (1H, br-s), 8.81 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $2.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 4.61 (2H, s), 3.86 (2H, t,  $5.6\text{ Hz}$ ), 3.69-3.63 (4H, m), 3.42-3.30 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $5.6\text{ Hz}$ ), 1.84-1.78 (2H, m);  $\text{LRMS (ESI)} m/z$  566  $[M+H]^+$ .

[0218] 実施例21

2, 2, 2-トリフルオロエチル(6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カーバメート

[化130]



参考例 2-2 で得られた化合物 (100 mg)、ジフェニルリン酸アジド (188 mg)、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (68 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (88 mg) をジオキサン (2.5 mL) に懸濁させ、マイクロ波照射下 125℃ にて 2 時間攪拌した。得られた反応液を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 5.8 mg (2.4%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.24 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.89–7.82 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 4.79 (2H, q,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 4.53 (2H, s), 3.84 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.85 (2H, t, 5.1 Hz);  $\text{LRMS}$  (ESI)  $m/z$  538  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

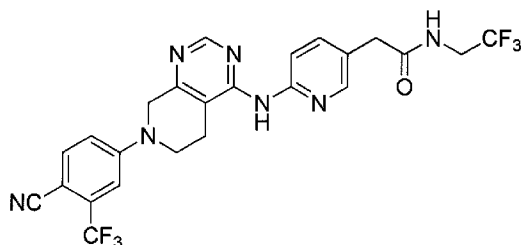
[0219] 実施例 22

2-((6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセトアミド



2-((6-((7-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-3-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamide)の合成

[化133]



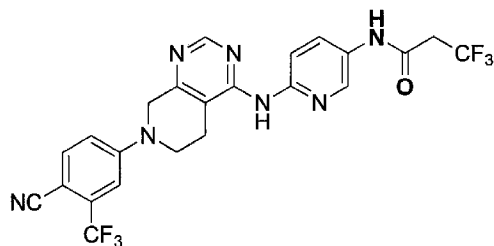
実施例 11 に準じ、参考例 2-2 で得られた化合物の代わりに工程 1 で得られた化合物 (30 mg) を用い、同様の操作を行うことで標記化合物を得た (29 mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.10 (1H, br-s), 8.79 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 4.55 (2H, s), 3.98–3.82 (4H, m), 3.52 (2H, s), 2.88 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  536  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0221] 実施例 23

N-((6-((7-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-3-yl)-3,3,3-trifluoropropanamide)

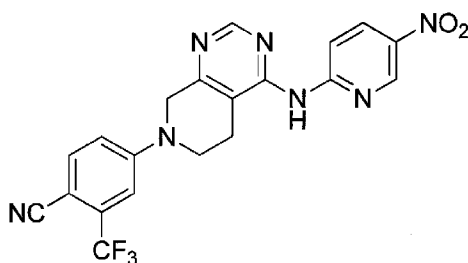
[化134]



(工程1)

4-(4-(5-(2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[化135]



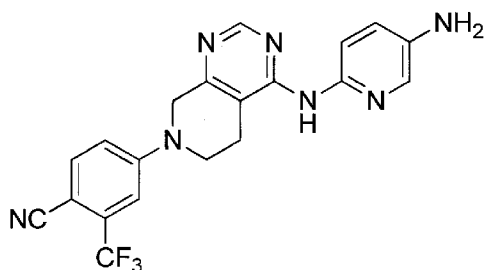
参考例2-1に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに5-ニトロピリジン-2-アミン(986mg)を用い、同様の操作を行うことによって810mg(31%)の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.11 (1H, s), 9.14 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, s), 8.54 (1H, dd,  $J=9.3, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 4.61 (2H, s), 3.84 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 2.94 (2H, t, 5.7 Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  442  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0222] (工程2)

4-((5-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[化136]



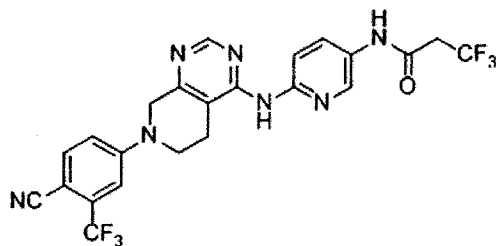
工程1で得られた化合物(100mg), 10%パラジウム/炭素(10mg)をメタノール(2.0mL)に懸濁させ、水素雰囲気下室温で2日間攪拌した。得られた懸濁液をセライト濾過し、濾液を濃縮乾固することにより、12mg(13%)の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.67 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 4.49 (2H, s), 3.85 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.78 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  412 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

[0223] (工程3)

N-(6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド

[化137]



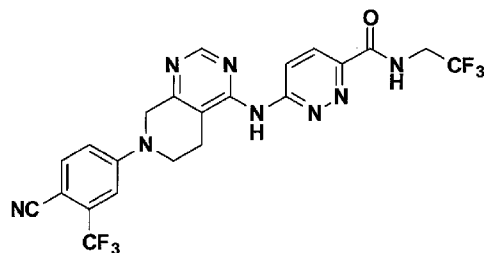
実施例 11 に準じ、6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチン酸の代わりに3,3,3-トリフルオロプロパン酸(7.0 mg)を、2,2,2-トリフルオロエチルアミンの代わりに工程3で得られた化合物(15 mg)を用い、同様の操作を行うことによって2.8 mg(15%)の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.51 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.57 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, s), 8.12 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 4.54 (2H, s), 3.85 (2H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.53 (2H, q,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 2.86 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  522  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0224] 実施例 24

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリダジン-3-カルボキサミド

[化138]



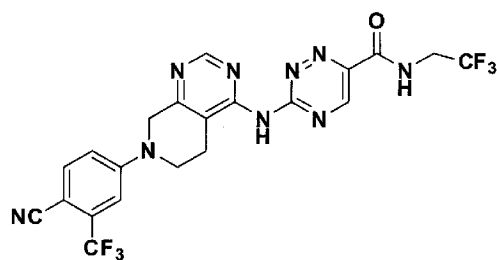
実施例 11 に準じ、参考例 2-2 で得られた化合物の代わりに製造実施例 B で得られた化合物 (5.0 mg) を、DMT-MM の代わりに HATU (8.6 mg)、DIPEA (8.1  $\mu$ L) を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物 (1.22 mg) を得た (収率 21%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.53 (1H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 8.62 (1H, s), 8.49–8.42 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, s), 7.36 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 4.09 (2H, m), 3.85 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 2.96 (2H, m) LRMS (ESI)  $m/z$  523  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0225] 実施例 25

3-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド

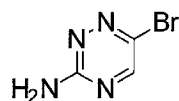
[化139]



(工程 1)

## 6-ブロモ-1, 2, 4-トリアジン-3-アミンの合成

[化140]



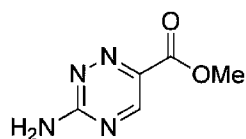
1, 2, 4-トリアジン-3-アミン (5.00 g) をアセトニトリル (45 mL)、蒸留水 (75 mL) に溶解し、遮光下、氷冷下でN-ブロモスクシンイミド (10.0 g) を加え、遮光下、室温にて一晩攪拌した。反応液に蒸留水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (150 mL) にて3回抽出した。得られた有機層を合一し、飽和食塩水にて洗浄した後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別した後濃縮乾固することにより、2.64 g (収率29%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.38 (1H, s), 7.45 (2H, b r - s); LRMS (ESI)  $m/z$  175  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0226] (工程2)

## 3-アミノ-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボン酸メチルの合成

[化141]



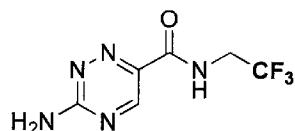
実施例5の工程に準じ、実施例5の工程1で得られた化合物の代わりに本実施例の工程1で得られた化合物 (1.0 g) を用い、同様の操作を行うことによって728 mg (収率83%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.64 (1H, s), 3.85 (3H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  155  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0227] (工程3)

## 3-アミノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミドの合成

[化142]



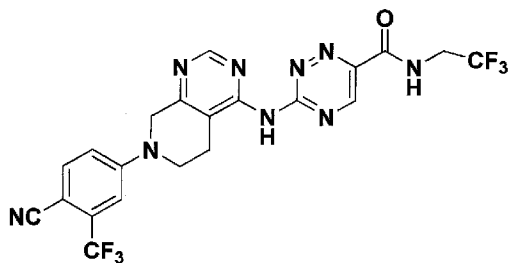
工程2で得た化合物(100mg)をメタノール(6.5mL)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加えて3時間攪拌した。2N塩酸を用いてpH4とし、その後減圧下濃縮乾固した。得られた残渣と2,2,2-トリフルオロエチルアミン(102μL)をDMF(3mL)とメタノール(3mL)の混合溶液に溶解し、DMT-MMを加えて一終夜攪拌した。反応液に蒸留水を加え、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を合一し、蒸留水、飽和食塩水にて洗浄した後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別した後濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製を行い、標記の化合物(56mg)を得た(収率39%)。

LRMS (ESI) m/z 222 [M+H]<sup>+</sup>.

[0228] (工程4)

3-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミドの合成

[化143]



参考例2-1に準じ、参考例1-2で得られた化合物(30mg)と6-アミノニコチン酸メチルのかわりに工程3で得られた化合物(23mg)を用い、80℃一晩攪拌の代わりにマイクロ波照射下140℃、30分攪拌し

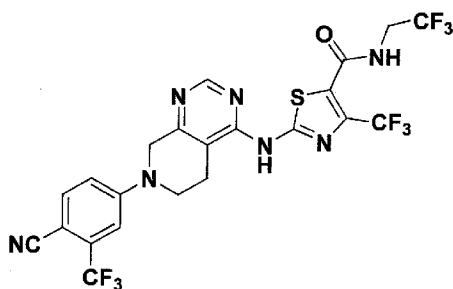
た。その後、同様の操作を行うことで、32 mg の標記化合物を得た（収率 70%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.62 (1H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.99 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, s), 7.36 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 4.68 (2H, s), 4.14 (2H, m), 3.79 (2H, m), 2.81 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0229] 実施例 26

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド

[化144]

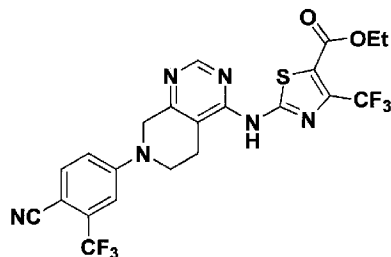


(工程 1)

エチル 2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキシレート

の合成

[化145]



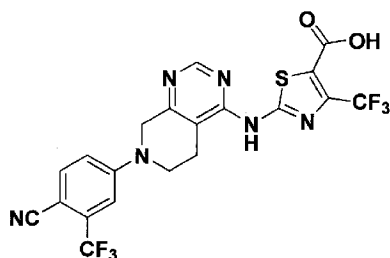
参考例 2-1 に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりにエチル 2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキシレート (341 mg) を用い、80℃一晩攪拌の代わりにマイクロ波照射下 150℃にて 30 分間反応させ、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た (670 mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.59 (1H, s), 7.79 (1H, d, 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, 2.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4, 8.8 Hz), 4.43 (2H, s), 4.19 (2H, q, 7.0 Hz), 3.79 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.80 (2H, t, J=5.9 Hz), 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  543  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0230] (工程 2)

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボン酸の合成

[化146]



工程 1 で得られた化合物 (670 mg) をエタノール (10 mL) に懸濁

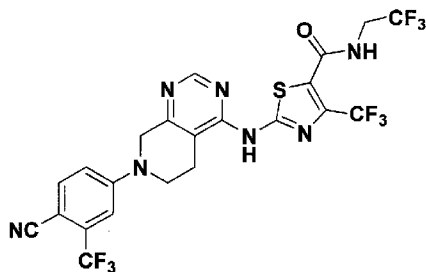
させ、2.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (4.8 mL) を加え 60 °C にて 6 時間攪拌した。反応液を濃縮後、蒸留水で希釈し、2.0 mol/L 塩酸を用いて pH 5 付近に調整した。析出物を濾取することで、標記化合物を得た (275 mg, 45%)。

LRMS (ESI)  $m/z$  515  $[M+H]^+$ .

[0231] (工程3)

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミドの合成

[化147]



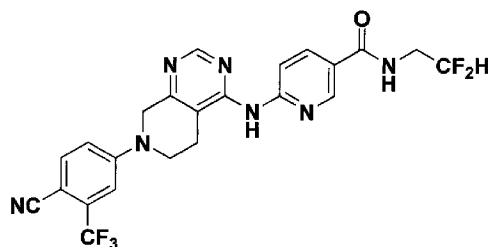
実施例 11 に準じ、参考例 2-2 で得られた化合物の代わりに工程 2 で得られた化合物 (40 mg) を DMT-MM の代わりに HOBt (13 mg)、WSC (16 mg) を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た (11 mg, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.02 (1H, s), 9.43 (1H, t,  $J=6.2$  Hz), 8.83 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 4.63 (2H, s), 4.11-4.01 (2H, m), 3.88 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 2.96 (2H, t,  $J=5.7$  Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  596  $[M+H]^+$ .

## [0232] 実施例 27

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2-ジフルオロエチル)ニコチンアミド

[化148]



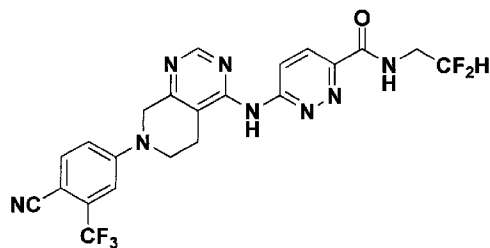
実施例 11 に準じ、2,2,2-トリフルオロエチルアミンの代わりに2,2-ジフルオロエチルアミンを、DMT-MMの代わりにHATU、DIEAを用い、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た（収率58%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.48 (1H, s), 8.90 (1H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.25–8.16 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 6.10 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.56 (2H, s), 3.83 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.66 (2H, m), 2.90 (2H, m) LRMS (ESI)  $m/z$  504  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [0233] 実施例 28

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2-ジフルオロエチル)ピリダジン-3-カルボキサミド

[化149]



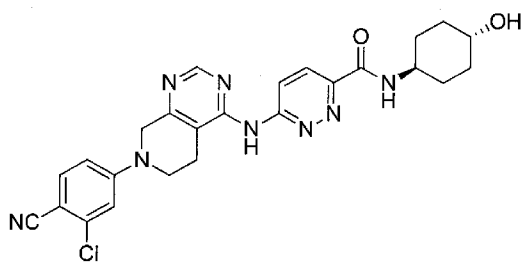
実施例 11 に準じ、参考例 2-2 で得られた化合物の代わりに製造実施例 B で得られた化合物 (5.0 mg) を、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの代わりに 2, 2-ジフルオロエチルアミンを、DMT-MM の代わりに HATU (8.6 mg)、DIPEA (8.1  $\mu$ L) を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物 (3.52 mg) を得た (収率 62%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (1H, br-s), 9.26 (1H, t,  $J=6.2$  Hz), 8.62 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.43 (1H, s), 7.36 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.14 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.59 (2H, s), 3.85 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.96 (2H, m) LRMS (ESI)  $m/z$  505  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0234] 実施例 29

6-((7-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-((1*r*, 4*r*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピリダジン-3-カルボキサミド

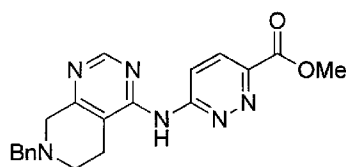
[化150]



(工程1)

6-((7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボン酸メチルの合成

[化151]



参考例2-1に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに6-アミノピリダジン-3-カルボン酸メチル(353mg)を用い、参考例1-2で得られた化合物の代わりに市販の7-ベンジル-4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン(500mg)を用い、同様の操作を行うことで標記化合物を得た(267mg, 37%)。

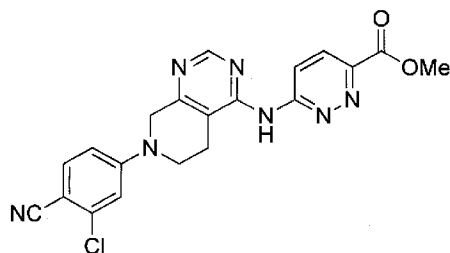
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.56 (1H, s), 8.52 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, s), 7.59–7.32 (5H, m), 3.93 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.50 (2H, s), 2.83 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 2.74 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  377  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0235] (工程2)

6-((7-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,6,7,8-テト

ラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ピリダジン  
-3-カルボン酸メチルの合成

[化152]



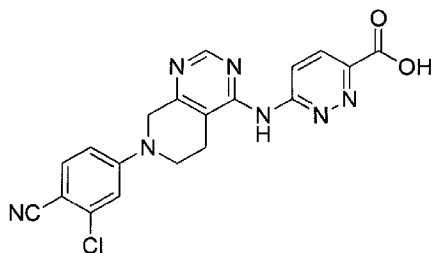
参考例 1-1 に準じ、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) ベンゾ  
ニトリルの代わりに 2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル (322 mg  
) を用い、工程 1 で得られた化合物 (260 mg) と同様の操作を行うこと  
で標記化合物を得た (34 mg, 12%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 7.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 4.52 (2H, s), 4.06 (3H, s), 3.87 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 3.04 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  422  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0236] (工程 3)

6-(7-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラ  
ラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ピリダジン  
-3-カルボン酸の合成

[化153]



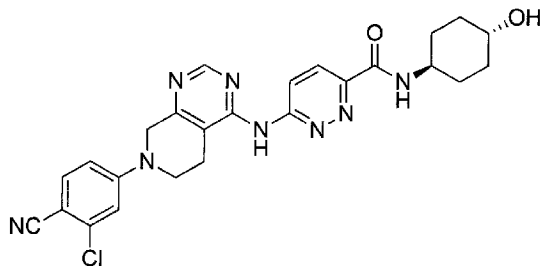
工程2で得られた化合物 (34 mg) を用い、参考例2-2と同様の方法により標記化合物を得た (27 mg, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.33 (1H, br-s), 8.65 (1H, s), 8.47 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 4.55 (2H, s), 3.82 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  408  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0237] (工程4)

6-((7-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピリダジン-3-カルボキサミドの合成

[化154]



実施例11に準じ、工程3で得られた化合物とトランス-4-アミノシクロヘキサノールを反応させることで、標記化合物を得た (5.6 mg, 50

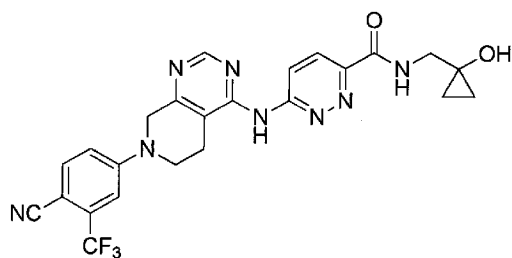
%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.14 (1H, br-s), 8.67 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, dd,  $J=8.7, 2.2\text{ Hz}$ ), 4.60–4.52 (3H, m), 3.84–3.74 (3H, m), 2.95 (2H, t,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 1.90–1.75 (4H, m), 1.56–1.45 (2H, m), 1.33–1.18 (3H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  505  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0238] 実施例 30

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)ピリダジン-3-カルボキサミド

[化155]



実施例 11 に準じ、製造実施例 B で得られた化合物 (20 mg) と 1-(アミノメチル)シクロプロパノール (34 mg) 用い、同様の操作を行うことで標記化合物を得た (3.6 mg, 16%)。

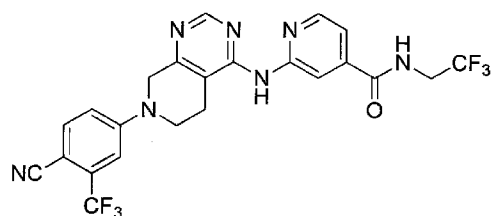
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, s), 8.38 (1H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 8.25–8.08 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.

1.0 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.8, 2.3 Hz), 4.57 (2H, s), 3.92 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.69 (2H, d, J=5.8 Hz), 3.00 (2H, t, J=5.6 Hz), 0.95–0.89 (2H, m), 0.77–0.70 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 511 [M+H]<sup>+</sup>.

[0239] 実施例 31

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソニコチンアミド

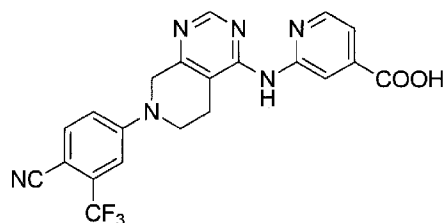
[化156]



(工程 1)

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)イソニコチン酸の合成

[化157]



参考例 2-1～2-2に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに2-アミノイソニコチン酸エチル(135mg)を用い、同様の操作を行うことで標記化合物を得た(147mg, 2段階収率45%)。

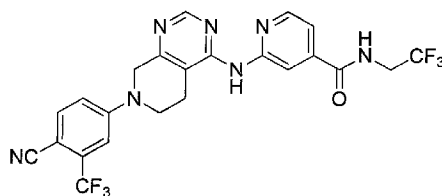
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.35 (1H, s) 8.62 (2H, s)

, 8.48 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J=5.0, 1.1 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.9, 2.0 Hz), 4.57 (2H, s), 3.85 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=5.4 Hz); LRMS (ESI) m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>.

[0240] (工程2)

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソニコチンアミドの合成

[化158]



工程1で得られた化合物(25mg)と2,2,2-トリフルオロエチルアミン(11mg)をDMF(1mL)に溶解させ、HATU(43mg)及びジイソプロピルエチルアミン(40μL)を加えて室温にて3時間攪拌した。反応溶液に水を加えたのち酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た(22mg, 73%)。

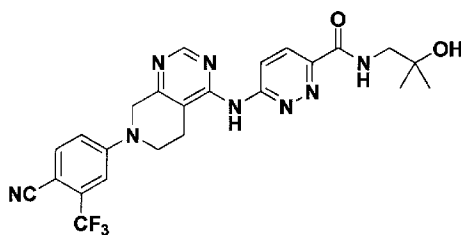
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J=5.1, 1.5 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 6.71 (1H, t, J=5.9 Hz), 4

. 53 (2H, s), 4.18 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.89 (2H, t, J=5.8 Hz); LRMS (ESI) m/z 522 [M+H]<sup>+</sup>.

[0241] 実施例 32

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリダジン-3-カルボキサミド

[化159]



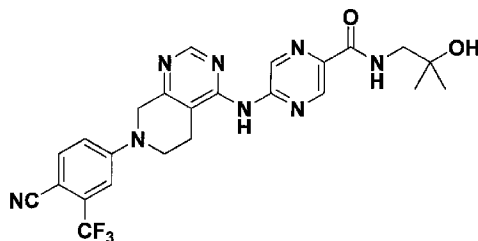
実施例 11 に準じ、参考例 2-2 で得られた化合物の代わりに製造実施例 B で得られた化合物 (20 mg) を、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの代わりに 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (4 mg) を、DMT-MM の代わりに HATU (26 mg)、DIPEA (15  $\mu$ L) を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た。(4.2 mg, 18%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.81 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.65 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 4.64-4.54 (3H, m), 3.93 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.47 (2H, s), 3.02 (2H, t, J=5.5 Hz), 1.26 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 513 [M+H]<sup>+</sup>.

[0242] 実施例 33

5 - ( ( 7 - ( 4 - シアノ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 ,  
6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) ア  
ミノ ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピラジン - 2 - カル  
ボキサミド

[化160]



実施例 1 1 に準じ、参考例 2 - 2 で得られた化合物の代わりに製造実施例 C で得られた化合物 ( 1 0 m g ) を、2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミンの代わりに 1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ( 8 m g ) を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た。 ( 6 . 4 m g , 5 5 % )  
 。

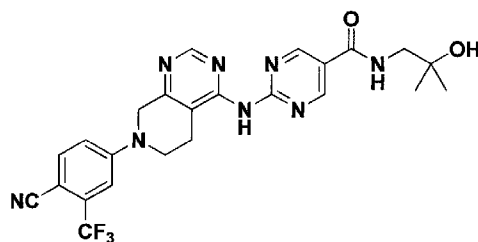
$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  10 . 04 ( 1 H , b r - s ) , 9 . 35 ( 1 H , s ) , 8 . 92 ( 1 H , s ) , 8 . 67 ( 1 H , s ) , 8 . 29 ( 1 H , t , J = 6 . 2 \text{ Hz } ) , 7 . 88 ( 1 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz } ) , 7 . 46 ( 1 H , d , J = 2 . 2 \text{ Hz } ) , 7 . 39 ( 1 H , dd , J = 2 . 2 , 8 . 9 \text{ Hz } ) , 4 . 72 ( 1 H , s ) , 4 . 62 ( 2 H , s ) , 3 . 87 ( 2 H , t , J = 5 . 5 \text{ Hz } ) , 3 . 34 - 3 . 30 ( 2 H , m ) , 2 . 94 ( 2 H , t , J = 5 . 5 \text{ Hz } ) , 1 . 12 ( 6 H , s ) ; \text{LRMS (ESI)}

)  $m/z$  513 [M+H] $^+$ .

[0243] 実施例 3 4

2 - ( ( 7 - ( 4 - シアノ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 ,  
6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) ア  
ミノ ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピリミジン - 5 - カ  
ルボキサミド

[化161]



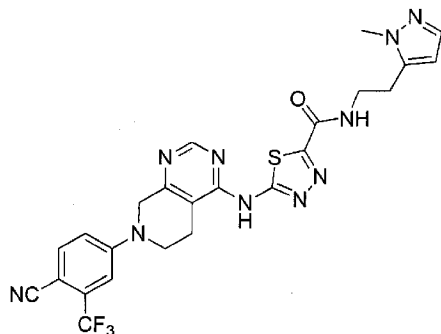
実施例 11 に準じ、参考例 2-2 で得られた化合物の代わりに製造実施例 D で得られた化合物 (5 mg) を、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの代わりに 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (4 mg) を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た (3.2 mg, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.42 (1H, br-s), 8.95 (2H, s), 8.77 (1H, s), 8.42 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=2.1, 8.9\text{ Hz}$ ), 4.67 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.79 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.24 (2H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 2.77 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 1.11 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  513  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0244] 実施例 35

5-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

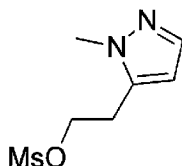
[化162]



(工程 1)

2- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) エチル メタンスルホネートの合成

[化163]



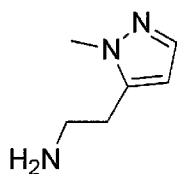
実施例 14 の工程 1 で得られた 2- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) エタノール (537 mg) 及びトリエチルアミン (0.89 mL) をクロロホルム (10 mL) に溶解させ、0℃にてメタンスルホニルクロリド (0.4 mL) を滴下した。反応溶液を室温にて6時間攪拌後、反応溶液に水を加えクロロホルムにて3回抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで無色油状物質として標記化合物を得た (930 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 6.14 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 4.44 (2H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.85 (3H, s), 3.11 (2H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 2.95 (3H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  205  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0245] (工程 2)

2- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) エタンアミンの合成

[化164]

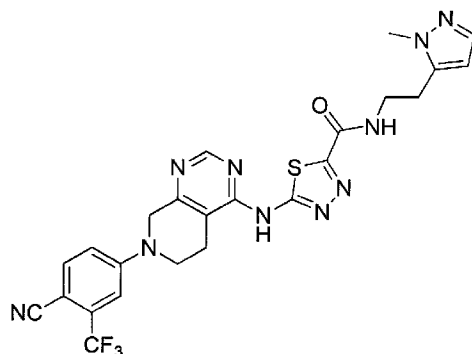


工程1で得られた化合物(443mg)をDMFに溶解し、アジ化ナトリウム(705mg)を加え60℃にて3時間攪拌した。反応溶液に水を加えたのち酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をメタノール(8mL)に溶解後10%パラジウム／炭素(50mg, 50%含水)を加え、水素雰囲気下、大気圧にて一晩攪拌した。反応溶液をハイフロスーパーセルにて濾過後、溶媒を濃縮することで標記化合物を得た(180mg, 76%)。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (1H,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 6.10 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 3.84 (3H, s), 3.57 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  126  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0246] (工程3)

5-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミドの合成

[化165]



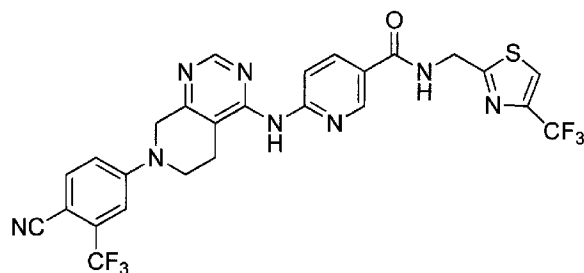
工程2で得られた化合物(17mg)と製造実施例Eで得られた化合物(30mg)をDMFに溶解させ、EDC・HCl(25mg)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(18mg)を加えて室温にて一晩攪拌した。反応溶液に水を加えたのち酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た(17mg, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.11 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 3.91–3.71 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.07–2.94 (4H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  555  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0247] 実施例36

6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-((4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メチル)ニコチンアミド

[化166]



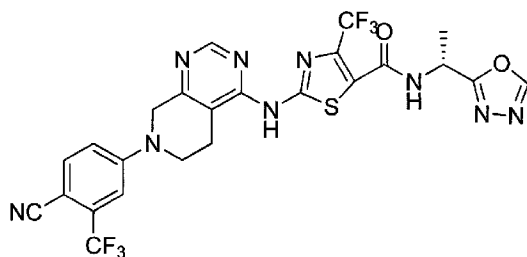
実施例11に準じ、参考例2-2で得られた化合物(30mg)と、2,2,2-トリフルオロエチルアミンの代わりに(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メタンアミン塩酸塩(16mg)を用い、DMT

—MMの代わりにHATU（39mg）、DIPEA（18mg）を加え、同様の操作を行うことで、20mgの標記化合物を得た（収率48%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.53 (1H, m), 8.84 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.24 (2H, m), 8.11 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 4.78 (2H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 4.58 (2H, s), 3.84 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 2.92 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ );  $\text{LRMS (ESI)} m/z$  605  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0248] 実施例37

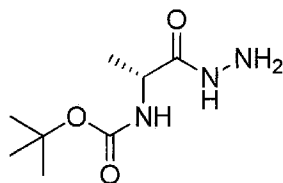
(R) - N - (1 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) エチル) - 2 - ((7 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - カルボキサミド  
[化167]



(工程1)

(R) - tert - ブチル (1 - ヒドラジニル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カーバメートの合成

[化168]



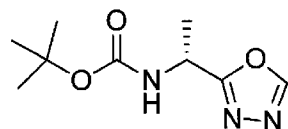
Boc-D-アラニンメチルエステル (2.0 g) をエタノール (50 mL) に溶解し、ヒドラジノー水和物 (0.6 mL) を加えて一終夜攪拌した。反応終了後、酢酸エチル、水を加えて分配した。有機層を、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別した後濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、500 mg (収率25%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.96 (1H, br-s), 6.83 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 4.16 (2H, br-s), 3.91 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.36 (9H, s), 1.13 (3H, d,  $J=7.0$  Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  204  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0249] (工程2)

(R)-tert-ブチル (1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)カーバメートの合成

[化169]



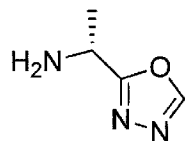
工程1で得た化合物をオルトギ酸トリエチル (11 mL) に溶解し、150°Cで一終夜攪拌した。反応後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 (960 mg) を得た (収率82%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.15 (1H, s), 7.62 (1H, m), 4.87 (1H, m), 1.45 (3H, d,  $J=7.1$  Hz), 1.38 (9H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  157  $[\text{M-tert-ブチル}+\text{H}]^+$ .

[0250] (工程3)

(R)-1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エタンアミンの合成

[化170]



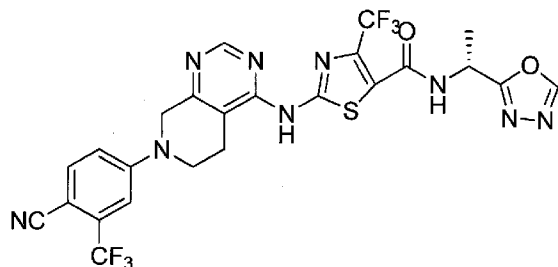
工程2で得た化合物(200mg)を1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(4.7mL)に溶解し、マイクロ波照射下150℃で1時間攪拌した。冷却後、減圧下濃縮し、油状の標記化合物(96mg)を得た(収率91%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.13 (1H, s), 4.18 (1H, m), 2.12 (2H, br-s), 1.38 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ) ; LRMS (ESI)  $m/z$  114  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0251] (工程4)

(R)-N-(1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミドの合成

[化171]



実施例11に準じ、参考例2-2で得られた化合物の代わりに実施例26(工程2)で得られた化合物(45mg)を、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの代わりに工程3で得られた(R)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エタンアミン(17mg)を用い、同様の操作を行

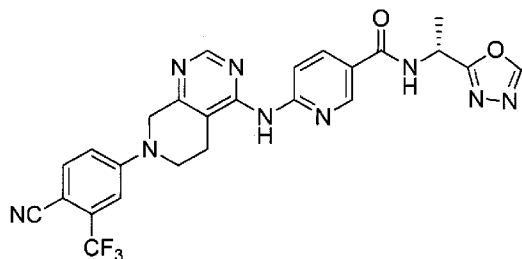
うことで、29 mg の標記化合物を得た（収率55%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.38 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.19 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, s), 7.36 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 5.33 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.56 (2H, s), 3.84 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 2.90 (2H, m), 1.55 (3H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ) LRMS (ESI)  $m/z$  610  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0252] 実施例38

(R)-N-(1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチンアミド

[化172]



実施例11に準じ、参考例2-2で得られた化合物(30 mg)と、2,2,2-トリフルオロエチルアミンの代わりに実施例37の工程3で得られた化合物(15 mg)を用い、同様の操作を行うことで、12 mg の標記化合物を得た（収率33%）。

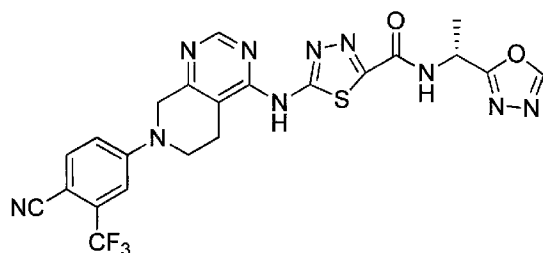
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.50 (1H, s), 9.18-9.11 (2H, m), 8.80 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.24-8.17 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 5.42 (1H, m), 4.56 (2H, s), 3.83 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 2

. 90 (2H, m), 1.60 (3H, d, J=6.8 Hz) LRMS (ESI) m/z 536 [M+H]<sup>+</sup>.

[0253] 実施例 39

(R)-N-(1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-5-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

[化173]



実施例 11 に準じ、参考例 2-2 で得た化合物の代わりに製造実施例 E で得た化合物を、2,2,2-トリフルオロエチルアミンの代わりに実施例 37 の工程 3 で得た化合物を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た (収率 44%)。

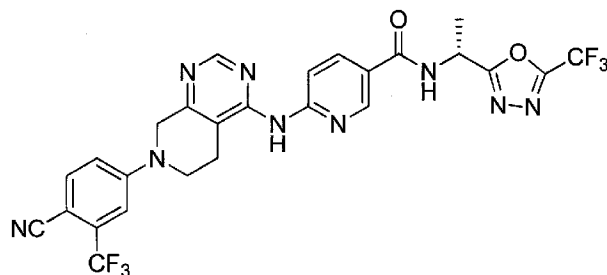
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.74 (1H, d, J=7.5 Hz), 9.15 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.43 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.9 Hz), 5.41 (1H, m), 4.59 (2H, s), 3.85 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.94 (2H, m), 1.62 (3H, d, J=7.5 Hz) LRMS (ESI) m/z 543 [M+H]<sup>+</sup>.

[0254] 実施例 40

(R)-6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-

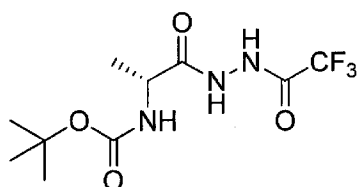
オキサジアゾール-2-イル) エチル) ニコチンアミド

[化174]



(工程 1)

(R) -tert-ブチル (1-オキソ-1-(2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ヒドラジニル)プロパン-2-イル)カーバメートの合成  
[化175]



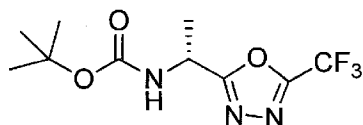
実施例 37 の工程 1 で得た化合物 (400 mg) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、DIPEA (0.77 mL) を加えた。窒素雰囲気下 -45℃へ冷却し、トリフルオロ酢酸無水物 (0.56 mL) を加えた。その混合液を徐々に昇温し、室温で 30 分攪拌した。減圧濃縮により、溶媒を除去した後、酢酸エチル、水を加えて分配した。有機層を、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別した後濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、236 mg (収率 40%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.90 (1H, m)、4.28 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.42 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  243  $[\text{M-tert-ブチル}+\text{H}]^+$ .

[0255] (工程 2)

(R) -tert-ブチル (1 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 -オキサジアゾール - 2 -イル) エチル) カーバメートの合成

[化176]



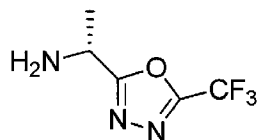
工程1で得た化合物 (230 mg) のアセトニトリル懸濁液 (7.7 mL) にDIPEA (780  $\mu$ L) とトリフェニルホスフィン (830 mg) を加え、室温で5分攪拌した。ヘキサクロロエタン (420 mg) を加えて室温で一終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去させ、残渣に酢酸エチルと水を加えて分配した。抽出後飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別した後濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、142 mgの標記化合物を得た (収率65%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.18–5.11 (2H, m), 1.80–1.60 (3H, m), 1.45 (9H, s)

[0256] (工程3)

(R) -1 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 -オキサジアゾール - 2 -イル) エタンアミンの合成

[化177]



工程2で得た化合物 (140 mg) を1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (2.5 mL) に溶解し、マイクロ波照射下150°Cで1時間攪拌した。冷却後、減圧下濃縮し、油状の標記化合物を得た (99 mg、収率99%)。

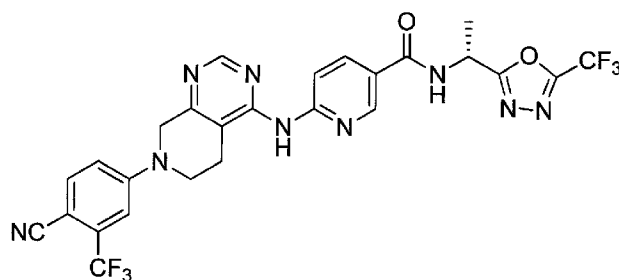
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.47–4.36 (3H, m), 1.63 (3

H, d, J = 7.0 Hz)

[0257] (工程4)

(R)-6-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)ニコチンアミドの合成

[化178]



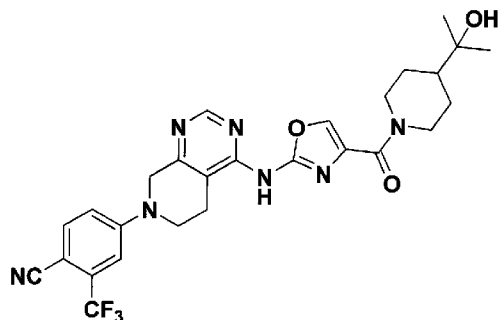
実施例11に準じ、2,2,2-トリフルオロエチルアミンの代わりに工程3で得た化合物を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た(41%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.53 (1H, br-s), 9.22 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.82 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.25–8.15 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.4 Hz), 5.50 (1H, dq, J = 7.3 Hz, 7.1 Hz), 4.58 (2H, s), 3.85 (2H, m), 2.92 (2H, m), 1.66 (3H, d, J = 7.1 Hz)、LRMS (ESI)  $m/z$  604  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0258] 実施例41

4-(4-((4-(4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)オキサゾール-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

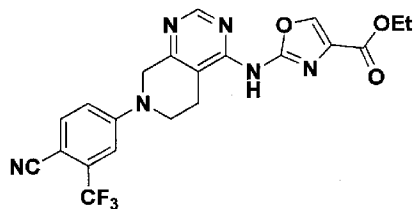
[化179]



(工程1)

エチル 2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)オキサゾール-4-カルボキシレート

[化180]



参考例2-1に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに2-アミノオキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル(387mg)を用い、80℃一晩攪拌の代わりにマイクロ波照射下160℃にて20分間反応させ、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た(570mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.30 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.69 (1H, d, 8.9 Hz), 7.23 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=2.4, 8.9$  Hz), 4.47-4.34 (4H, m), 3.74 (2H, t, 5.5 Hz), 2.96 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 1.39 (3H, t,  $J=7.2$  Hz); LRM S (ESI)  $m/z$  459  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0259] (工程2)

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,



DMT-MMの代わりにHATU (20 mg)、DIPEA (12  $\mu$ L) を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た (4.8 mg, 25%)

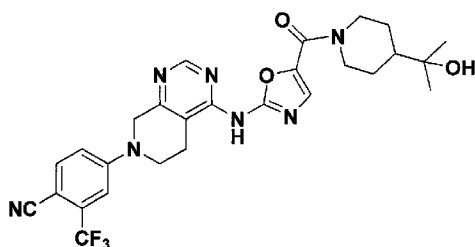
。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.40 (1H, s), 7.99 (1H, br-s), 7.95–7.85 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J=2.3, 8.8$  Hz), 4.75–4.60 (2H, m), 4.48 (2H, br-s), 3.84–3.80 (2H, m), 3.32–3.24 (2H, m), 2.90–2.65 (3H, m), 1.95–1.80 (2H, m), 1.66–1.58 (1H, m), 1.41–1.25 (2H, m), 1.17 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  556 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

#### [0261] 実施例 42

4-(4-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)オキサゾール-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

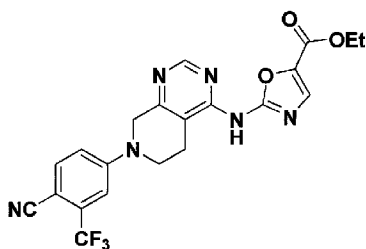
[化183]



(工程 1)

エチル 2-(7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)オキサゾール-5-カルボキシレートの合成

[化184]



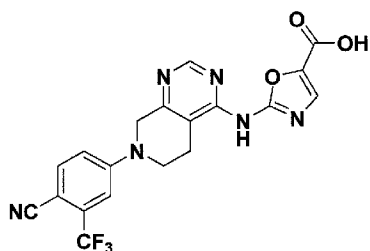
参考例 2-1 に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに 2-アミノオキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (276 mg) を用い、80℃一晩攪拌の代わりにマイクロ波照射下 160℃にて 25 分間反応させ、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た (180 mg, 27%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (1H, s), 7.68–7.77 (3H, s), 7.23 (1H, d, 2.6 Hz), 7.08 (1H, dd,  $J$  = 2.6, 8.8 Hz), 4.45–4.36 (4H, m), 3.75 (2H, t, 5.7 Hz), 2.98 (2H, t,  $J$  = 5.7 Hz), 1.39 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  459  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0262] (工程 2)

2-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)オキサゾール-5-カルボン酸の合成

[化185]



実施例 41 の工程 2 に準じ、実施例 41 の工程 1 で得られた化合物の代わりに本実施例の工程 1 で得られた化合物 (180 mg) を用い、同様の操作

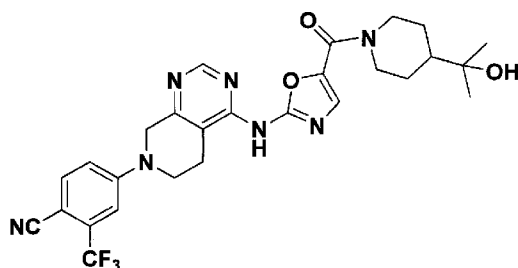
を行うことで、標記化合物を得た（137mg，81％）。

LRMS (ESI)  $m/z$  431  $[M+H]^+$ .

[0263] (工程3)

4-(4-((5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)オキサゾール-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化186]



実施例11に準じ、参考例2-2で得られた化合物の代わりに工程2で得られた化合物（25mg）を、2,2,2-トリフルオロエチルアミンの代わりに2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール（10mg）を、DMT-MMの代わりにHOBt（10mg）、WSC（13mg）を用い、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た（8.6mg，27％）。

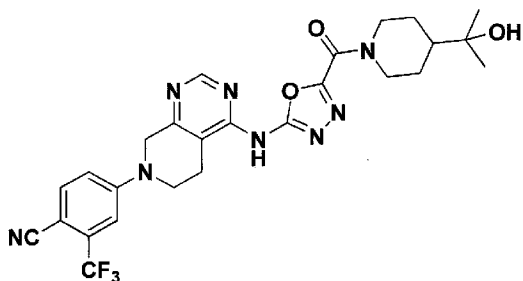
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, s), 7.29-7.21 (1H, m), 7.07 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$ ), 4.75-4.60 (2H, m), 4.42 (2H, s), 3.75 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.06-2.92 (2H, m), 1.94-1.86 (2H, m), 1.61 (2H, dt,  $J=2.9, 12.1\text{ Hz}$ ), 1.39-1.16 (9H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  556  $[M+H]^+$ .

[0264] 実施例43

4-(4-((5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ

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

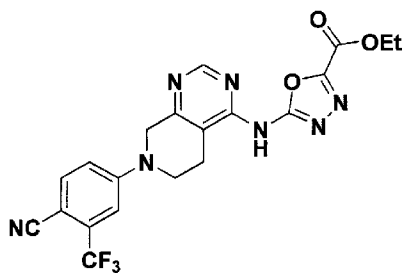
[化187]



(工程1)

エチル 5-(7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート  
 の合成

[化188]



参考例2-1に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルエステル(418mg)を用い、80℃一晩攪拌の代わりにマイクロ波照射下150℃にて30分間反応させ、同様の操作を行うことで、標記化合物を得た(120mg, 15%)。

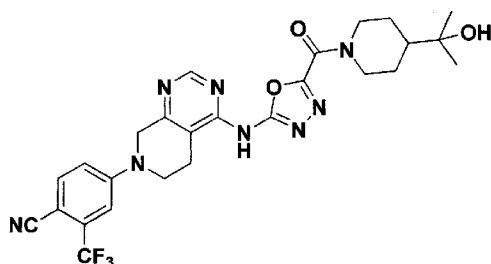
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.59 (1H, s), 7.88 (1H, d, 8.8Hz), 7.46 (1H, d, 2.6Hz), 7.38 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.40 (2H,

q, 7.0 Hz), 3.83 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.80 (2H, t, J=5.9 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.0 Hz); LRMS (ESI) m/z 460 [M+H]<sup>+</sup>.

[0265] (工程2)

4-(4-((5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化189]



工程1で得られた化合物(30mg)をエタノール(2mL)、THF(2mL)に溶解し、1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液(130μL)を加え、室温にて5分攪拌した。反応液を氷冷し、1.0mol/L塩酸を用いてpH5付近に調整した後、濃縮乾固した。得られた固体をメタノール(1mL)、DMF(1mL)に溶解させ、2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール(11mg)とDMT-MM(21mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール(10mg)とDMT-MM(88mg)を加え、室温にてさらに6時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た(5.0mg, 14%)。

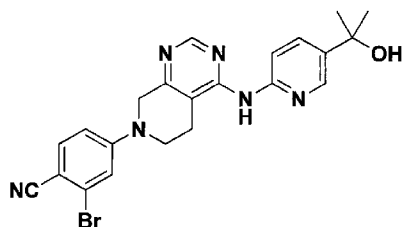
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (1H, br-s), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 4.69-4.43 (4H

, m), 4.20 (1H, s), 3.81 (2H, t,  $J=5.7$  Hz) 3.17–3.04 (1H, m), 2.85–2.61 (3H, m), 1.80 (2H, t,  $J=12.8$  Hz), 1.57–1.45 (1H, m), 1.31–1.12 (2H, m), 1.03 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  557  $[M+H]^+$ .

[0266] 実施例 44

2-ブロモ-4-(4-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル

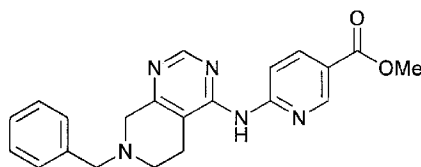
[化190]



(工程 1)

6-(7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロピロドピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチン酸メチルの合成

[化191]



参考例 2-1 に準じ、市販の 7-ベンジル-4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン (5.37 g) と 6-アミノニコチン酸メチル (3.45 g)、Pd(dba)<sub>2</sub> (1.19 g)、dppf (1.15 g)、炭酸カリウム (5.70 g) を 1,2-ジメトキシエタン (100 mL) に懸濁させ、窒素雰囲気下、83℃にて一時間攪拌した。反応液を放冷後、水 (400 mL) を加え出てきた固体を濾取し、メタノ

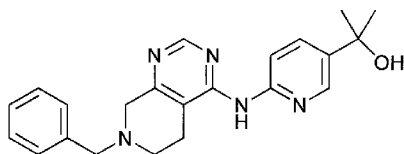
ール／水（３／１，６０ｍＬ）で懸濁洗浄後、トルエン（６０ｍＬ）で懸濁洗浄し、加熱乾燥することで標記化合物（５．１８ｇ，収率６７％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.39 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.32 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, dd,  $J=8.0, 4.0\text{ Hz}$ ), 7.40–7.20 (5H, m), 3.86 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.48 (2H, s), 2.80–2.70 (4H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  376  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0267] (工程２)

２－（６－（（７－ベンジル－５，６，７，８－テトラヒドロピリドピロド〔３，４－*d*〕ピリミジン－４－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）プロパン－２－オール

[化192]



窒素雰囲気下、工程１で得た化合物（５．０ｇ）をTHF（１６ｍＬ）に懸濁し、氷冷下、１ｍｏｌ／ＬメチルマグネシウムブロミドTHF溶液（４７ｍＬ）を５分かけて滴下した。滴下終了後室温まで昇温しそのままの温度で３．５時間攪拌した。再び反応容器を氷冷し、２０℃以下で２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（２４ｍＬ）を加えた。セライトで不溶物を除き、分層で得られた油層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物にｍ－キシレン（２５ｍＬ）を加え、氷冷下攪拌し、固体を晶析させた。析出した沈殿物を濾取後、加熱乾燥して標記化合物（２．４４ｇ，収率４９％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.78 (1H, s), 8.44 (1H, s)

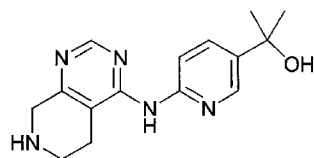
), 8.40 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz), 7.40–7.25 (5H, m), 5.14 (1H, s), 3.68 (2H, s), 3.43 (2H, s), 2.80–2.65 (4H, m), 1.45 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 376 [M+H]<sup>+</sup>

[0268] (工程3)

2-(6-((5,6,7,8-テトラヒドロピリドピロド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール

の合成

[化193]

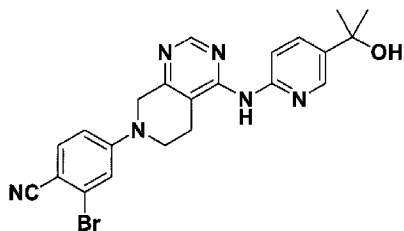


工程2で得られた化合物(1.0g)をエタノール(10mL)に溶解し、10%パラジウム／炭素(50%ウェット品、600mg)を加え、水素雰囲気下60℃で7時間攪拌した。セライトで不溶物を濾別し、母液を濃縮した。得られた油状物にメチルイソブチルケトン(12mL)を加え、冷却して沈殿物を析出させた。固体を濾取後、減圧下加熱乾燥して析出した不溶物を濾取することにより、標記化合物を得た(576mg, 収率76%)を得た。

[0269] (工程4)

2-ブロモ-4-(4-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリルの合成

[化194]



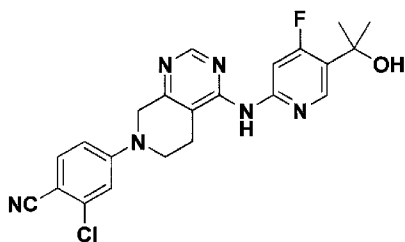
工程3で得られた化合物（20 mg）、2-ブロモ-4-フルオロベンゾニトリル（21 mg）、炭酸カリウム（15 mg）をDMSO（0.2 mL）に溶解し、マイクロ波照射下125℃にて25分間攪拌した。反応混合物を逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィー精製し、得られたフラクションを減圧濃縮することで、標記化合物を白色アモルファスとして得た（15 mg，46％）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (1H, s), 8.47 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, br-s), 7.17 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 4.45 (2H, s), 3.81 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.83 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 1.62 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  465 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0270] 実施例45

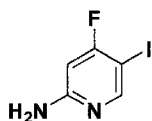
2-クロロ-4-(4-(4-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル

[化195]



(工程 1) 4-フルオロ-5-ヨードピリジン-2-アミンの合成

[化196]

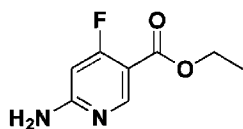


4-フルオロピリジン-2-アミン (1.20 g) をアセトニトリル (24 mL) に溶解し、遮光及び氷冷下で N-ヨードスクシンイミド (2.41 g) を加えた後、室温で終夜攪拌した。得られた反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、132 mg (5%) の標題化合物を淡黄色固体として得た。

[0271] (工程 2)

6-アミノ-4-フルオロピリジン-3-カルボン酸エチルの合成

[化197]



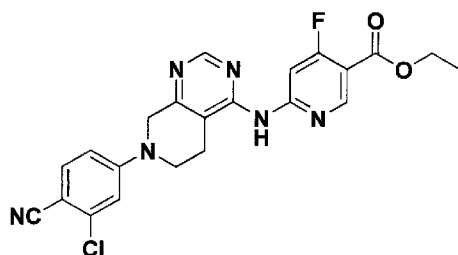
工程 1 で得られた化合物 (132 mg)、酢酸パラジウム (II) (31 mg)、dppf (77 mg)、トリエチルアミン (0.23 mL) をエタノール (26 mL) に懸濁し、一酸化炭素雰囲気下 (0.5 MPa) 60℃ にて 2 終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル (20 mL)、蒸留水 (20 mL) を加え、セライト濾過した。有機相を蒸留水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別した後濃縮乾

固し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、67 mg (66%) の標記化合物を灰白色固体として得た。

[0272] (工程3)

6-((7-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリドピロド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-フルオロニコチン酸エチルの合成

[化198]

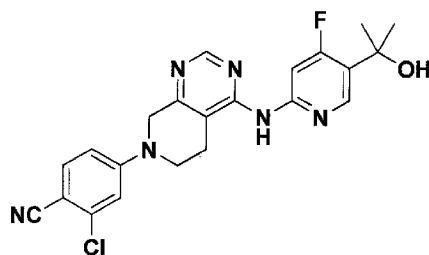


参考例1-3で得られ化合物(139 mg)、工程2で得られた化合物(60 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (30 mg)、XantPhos (38 mg)、炭酸セシウム(318 mg)をジオキサン(1.2 mL)に懸濁させ、窒素雰囲気下、80℃にて4時間攪拌した。反応液を放冷後セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより14 mg (9%) の標記化合物を淡黄色固体として得た。

[0273] (工程4)

2-クロロ-4-(4-((4-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンズニトリルの合成

[化199]



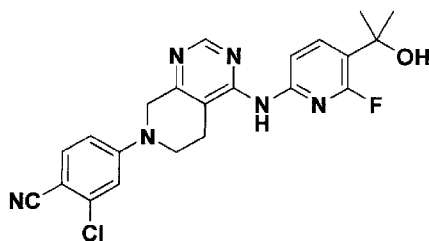
工程3で得られた化合物(14 mg)をTHF(1.4 mL)に溶解し、氷浴下メチルマグネシウムブロミド(3 mol/Lジエチルエーテル溶液、0.11 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)を加え、クロロホルムにて3度抽出した。有機相を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後不溶物を濾別し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィー精製することにより、2.1 mg(16%)の標題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (1H, s), 8.47 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=14.3\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, br-s), 6.99 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, s), 3.81 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.83 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 1.67 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  439  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [0274] 実施例46

2-クロロ-4-(4-(6-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル

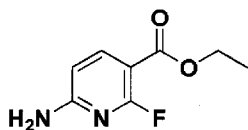
[化200]



(工程1)

6-アミノ-2-フルオロニコチン酸エチルの合成

[化201]

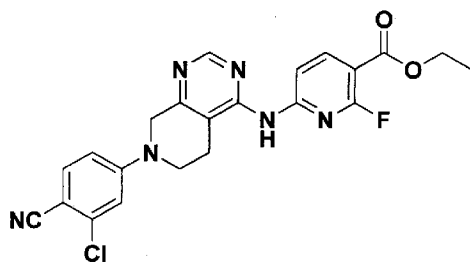


実施例5の工程2に準じ、メタノールの代わりにエタノールを用いて同様の操作を行うことによって標題化合物を得た。

[0275] (工程2)

6-((7-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-フルオロニコチン酸エチル

[化202]

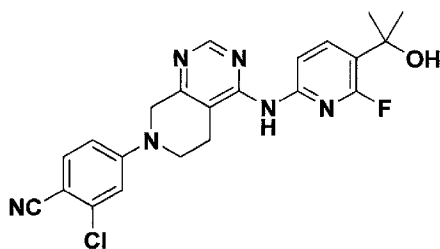


参考例2-1に準じ、参考例1-2で得られた化合物と工程1で得られた化合物を用い、同様の操作を行うことによって標題化合物を得た。

[0276] (工程3)

2-クロロ-4-(4-((6-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンズニトリル

[化203]



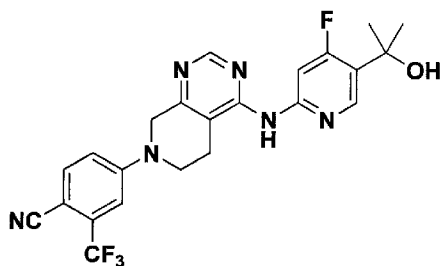
実施例 45 の工程 4 に準じ、工程 3 で得られた化合物 (30 mg) を用い、同様の操作を行うことによって標題化合物 (4.2 mg, 14%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (1H, s), 8.39 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=10.6, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, s), 3.81 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 2.80 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 1.65 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  439  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0277] 実施例 47

4-(4-(4-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[化204]



実施例 46 に準じ、実施例 5 の工程 2 に準じて 6-フルオロピリジン-2-アミンの代わりに 4-フルオロピリジン-2-アミンを用いて合成した 6-アミノ-4-フルオロニコチン酸エチルを用い、また参考例 1-3 で得られた化合物の代わりに参考例 1-2 で得られた化合物を用い、同様の操作を行うことによって標題化合物 (21.3 mg, 20%) を白色固体として得た。

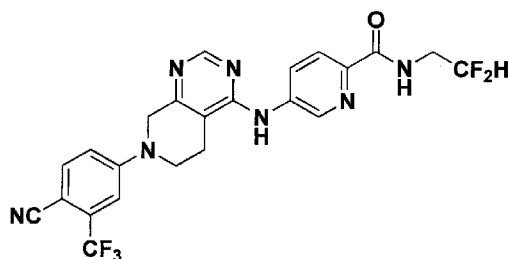
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (1H, s), 8.47 (1H, d,  $J$

= 11.0 Hz), 8.37 (1H, d, J = 14.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (1H, br-s), 7.25 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 4.47 (2H, s), 3.80 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.83 (2H, t, J = 5.8 Hz), 1.67 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>.

[0278] 実施例 48

5-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2-ジフルオロエチル)ピコリンアミド

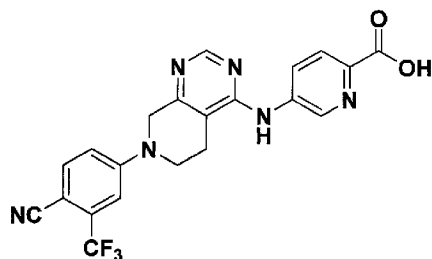
[化205]



(工程 1)

5-((7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピコリン酸の合成

[化206]



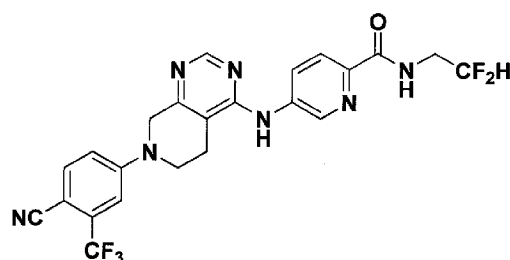
参考例 2-1 ~ 2-2 に準じ、6-アミノニコチン酸メチルの代わりに 5

ーアミノピコリン酸メチル（540mg）を用い、同様の操作を行うことで標記化合物を得た（496mg，2段階収率38％）。

[0279]（工程2）

5-（（7-（4-シアノ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル）アミノ）-N-（2,2-ジフルオロエチル）ピリジン-3-イル）ピコリンアミドの合成

[化207]



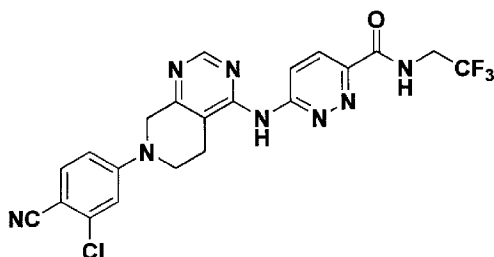
実施例11に準じ、参考例2-2で得られた化合物の代わりに工程1で得られた化合物（40mg）を、DMT-MMの代わりにHATU（69mg）、DIPEA（63μL）を、2,2,2-トリフルオロエチルアミンの代わりに2,2-ジフルオロエチルアミンを用い、同様の操作を行うことで標記化合物（24mg）を得た（収率52％）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.13 (b r - s, 1H), 8.97 (d,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 1H), 8.94 (t,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (dd,  $J=8.6, 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (b r d,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,  $J=9.1, 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 5.94-6.33 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (b r t,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 2H), 3.63-3.74 (m, 2H), 3.25 (b r - s, 1H), 2.87 (t,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  504  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0280] 実施例49

6 - ( ( 7 - ( 3 - クロロ - 4 - シアノフェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピリダジン - 3 - カルボキサミド

[化208]



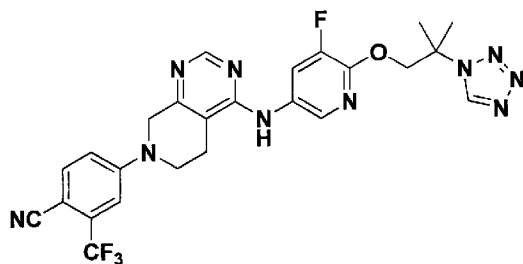
実施例 29 に準じ、実施例 29 の工程 3 で得られた化合物 ( 9 . 0 m g ) と、2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン ( 4 . 4 m g ) を反応させることで、標記化合物 ( 7 . 0 m g , 6 5 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  )  $\delta$  10. 27 ( b r - s , 1 H ) , 9. 58 ( t ,  $J=6. 6 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8. 65 ( s , 1 H ) , 8. 47 ( d ,  $J=9. 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8. 18 ( d ,  $J=9. 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7. 70 ( d ,  $J=9. 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7. 33 ( d ,  $J=2. 4 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7. 13 ( d d ,  $J=9. 0, 2. 4 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4. 56 ( s , 2 H ) , 4. 06 - 4. 17 ( m , 2 H ) , 3. 82 ( t ,  $J=5. 6 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2. 97 ( b r t ,  $J=5. 6 \text{ Hz}$  , 2 H ) ; LRMS ( ESI )  $m/z$  489 [  $\text{M}+\text{H}$  ]  $^+$ .

[0281] 実施例 50

4 - ( 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - メチル - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) プロポキシ ) ピリジン - 3 - イル ) アミノ ) - 5 , 6 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 ( 8 H ) - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル

[化209]



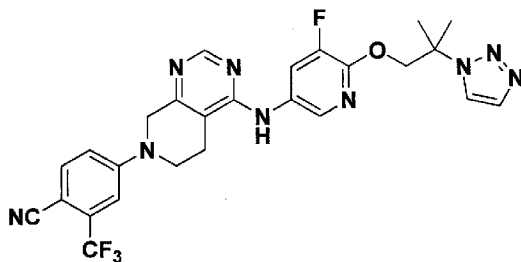
実施例 15 に準じ、2-クロロ-5-ニトロピリジンの代わりに2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジン (100 mg)、及び2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エタノールの代わりに実施例 16 の工程 1 で得られた2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル) プロパン-1-オール (97 mg) を用い、同様の操作を行うことで標記化合物を得た (40 mg, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.59 (s, 1H), 8.82 (br-s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 1H), 8.05 (dd,  $J=12.1, 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.44 (d,  $J=2.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.38 (dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.67 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.88 (t,  $J=5.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.78 (br t,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 2H), 1.77 (s, 6H); LRMS (ESI)  $m/z$  555  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0282] 実施例 51

4-(4-((5-フルオロ-6-(2-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロポキシ) ピリジン-3-イル) アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

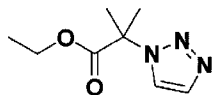
[化210]



(工程1)

2-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパン酸エチルの合成

[化211]

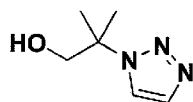


2-アジド-2-メチルプロパン酸エチル (3.1 g) をトルエン (190 mL) に溶解し、エチニルトリメチルシラン (13 mL) を加えて 130 °C にて 36 時間攪拌した。反応液を濃縮乾固した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで粗体の油状物 (2.16 g) を得た。得られた油状物を THF (20 mL) に溶解し、1.0 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 (9.8 mL) を加えて室温にて 15 時間攪拌した後、1.0 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 (3.0 mL) を加えて室温にて 7 時間攪拌した。反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別した後濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を得た (500 mg, 42%)。

[0283] (工程2)

2-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オール

[化212]

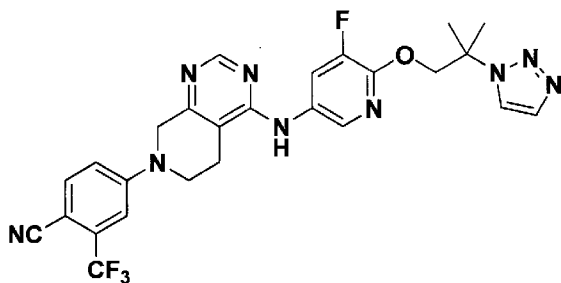


工程1で得た化合物(420mg)をTHF(10mL)に溶解し、水酸化アルミニウムリチウム(130mg)のTHF溶液(10mL)を氷冷下加えた。氷冷下2時間攪拌した後、水(132 $\mu$ L)、1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液(132 $\mu$ L)、水(400 $\mu$ L)を滴下した。反応液をセライト濾過後酢酸エチルにて洗浄した。濾液を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を得た(240mg, 74%)。

[0284] (工程3)

4-(4-(5-フルオロ-6-(2-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化213]



実施例15に準じ、2-クロロ-5-ニトロピリジンの代わりに2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジン(100mg)、及び2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エタノールの代わりに工程2で得られた2-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オール(80mg)を用い、同様の操作を行うことで標記化合物を

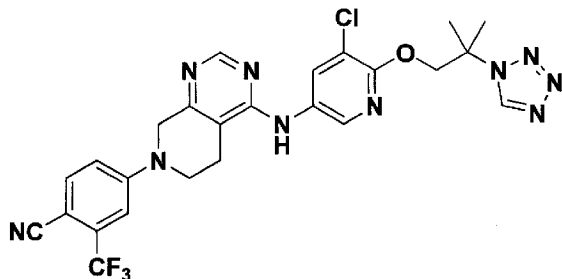
得た (54 mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.82 (br-s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=2.1\text{ Hz}$ , 1H), 8.05 (dd,  $J=12.3, 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (d,  $J=2.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.38 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.66 (s, 2H), 4.52 (br-s, 2H), 3.89 (t,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 2H), 2.78 (brt,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 2H), 1.73 (s, 6H); LRMS (ESI)  $m/z$  554  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0285] 実施例 52

4-(4-(5-クロロ-6-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[化214]



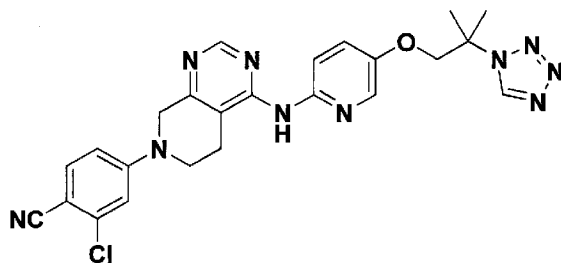
実施例 15 に準じ、2-クロロ-5-ニトロピリジンの代わりに2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジン (100 mg)、及び2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エタノールの代わりに実施例 16 の工程 1 で得られた2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-1-オール (88 mg) を用い、同様の操作を行うことで標記化合物を得た (33 mg, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 8.79 (s, 1H

), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J=8.8$ , 2.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.52 (br-s, 2H), 3.89 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 2.78 (brt,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.79 (s, 6H); LRMS (ESI)  $m/z$  571  $[M+H]^+$ .

[0286] 実施例 53

2-クロロ-4-(4-(5-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル  
[化215]



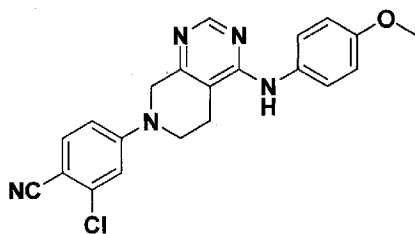
実施例 17 の工程 4 に準じ、実施例 17 の工程 3 で得られた化合物 (42 mg) と、参考例 1-2 で得られた化合物の代わりに参考例 1-3 で得られた化合物 (50 mg) を用い、同様の操作を行うことで標記化合物を得た (27 mg, 33%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 8.97 (br-s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 7.67 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J=9.0$ , 3.1 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J=9.2$ , 2.2 Hz, 1H), 4.45 (br-s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.78 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 2.80 (brt

,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $2\text{H}$ ),  $1.77$  (s,  $6\text{H}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$   $503$   $[M+H]^+$ .

[0287] 実施例 54

2-クロロ-4-(4-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル ベンゾニトリル  
[化216]



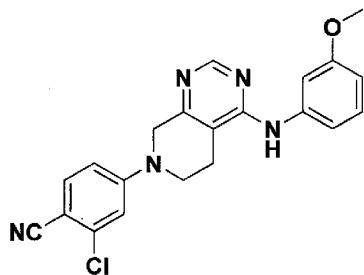
参考例 1-3 で得られた固体 ( $5.0 \text{ mg}$ )、4-メトキシアニリン ( $1 \text{ g}$ )、(+)-10-カンファースルホン酸 ( $3.8 \text{ mg}$ ) を 2-プロパノール ( $1 \text{ mL}$ ) に懸濁し、マイクロ波照射下  $120^\circ\text{C}$  にて 1 時間攪拌した。窒素気流にて反応液を濃縮乾固した後、残渣を逆相分取 HPLC カラムクロマトグラフィーで精製し、得られたフラクションを減圧濃縮することで、標題化合物を得た ( $1.7 \text{ mg}$ ,  $26\%$ )。

$^1\text{H-NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $8.54$  ( $1\text{H}$ , s),  $7.52$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ),  $7.41$  ( $2\text{H}$ , brd,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $6.99$  ( $1\text{H}$ , s),  $6.93$  ( $2\text{H}$ , d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $6.84$  ( $1\text{H}$ , brd,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ),  $6.34$  ( $1\text{H}$ , br-s),  $4.45$  ( $2\text{H}$ , s),  $3.82$  ( $3\text{H}$ , s),  $3.78$ – $3.84$  ( $2\text{H}$ , m),  $2.73$  ( $2\text{H}$ , br-s); LRMS (ESI)  $m/z$   $392$   $[M+H]^+$ .

[0288] 実施例 55

2-クロロ-4-(4-(3-メトキシフェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル ベンゾニトリル

[化217]



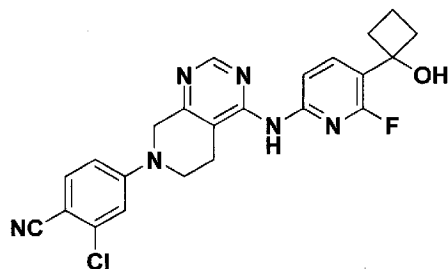
参考例 1 - 3 で得られた固体 (12 mg)、3-メトキシアニリン (15 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (5.3 mg) を *tert*-ブタノール (1 mL) に懸濁し、マイクロ波照射下 115℃ にて 45 分間攪拌した。窒素気流にて反応液を濃縮乾固した後、残渣を逆相分取 HPLC カラムクロマトグラフィーで精製し、得られたフラクションを減圧濃縮することで、標題化合物を得た (5.5 mg, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.45–7.58 (2H, m), 7.07 (1H, brd,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.48 (1H, br-s), 4.45 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.78–3.84 (2H, m), 2.67–2.84 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0289] 実施例 56

2-クロロ-4-(4-(6-フルオロ-5-(1-ヒドロキシシクロブチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル

[化218]



(工程 1)

1 - (6-クロロ-2-フルオロ-3-ピリジル) シクロブタノールの合成

[化219]

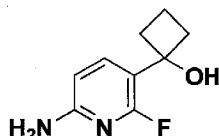


2-クロロ-6-フルオロピリジン (910 mg) の THF (15 mL) 溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、LDA (2 mol/L THF 溶液、5.2 mL) を滴下した。反応液を  $-78^{\circ}\text{C}$  にて 45 分間攪拌した後、シクロブタノン (480 mg) を滴下し、反応液を  $-78^{\circ}\text{C}$  にて 90 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別した後、濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (1.5 g) を無色油状物質として得た。

[0290] (工程 2)

1 - (6-アミノ-2-フルオロ-3-ピリジル) シクロブタノールの合成

[化220]



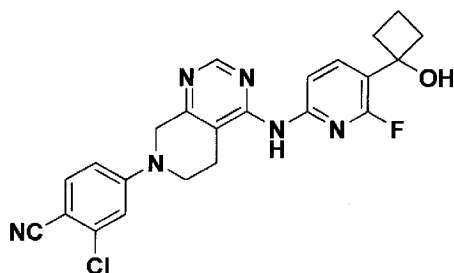
工程 1 で得られた化合物 (200 mg)、酸化銅 (I) (30 mg) を NM

P (2 mL) 及び 28% アンモニア水の混合溶媒に懸濁し、マイクロ波照射下 110℃ にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧流去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物 (8.4 mg、4.6%) を得た。

[0291] (工程 3)

2-クロロ-4-(4-(6-フルオロ-5-(1-ヒドロキシシクロブチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリルの合成

[化221]



参考例 2-1 に準じ、参考例 1-2 で得られた化合物の代わりに参考例 1-3 で得られた固体 (7.2 mg) を用い、また 6-アミノニコチン酸メチルの代わりに工程 2 で得られた化合物 (4.2 mg) を用いることで、表題化合物 (2.0 mg, 19%) を黄色アモルファスとして得た。

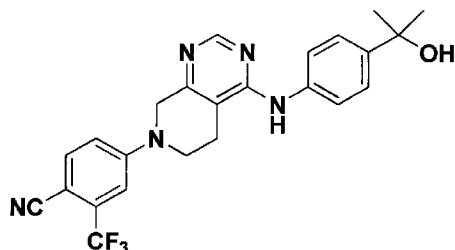
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (1H, s), 8.40 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=11.0, 8.1\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 4.48 (2H, s), 3.75-3.86 (2H, m), 2.76-2.86 (2H, m), 2.56-2.72 (2H, m), 2.33-2.48 (2H, m), 2.07-2.22 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  451  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0292] 実施例 57

4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-

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

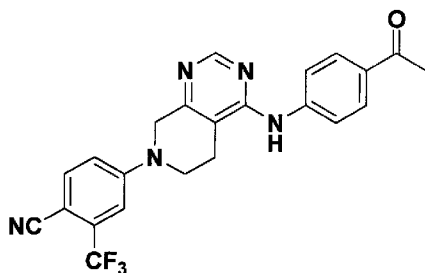
[化222]



(工程 1)

4- (4- ( (4-アセチルフェニル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド  
[3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) -2- (トリフルオロメチル)  
ベンゾニトリルの合成

[化223]

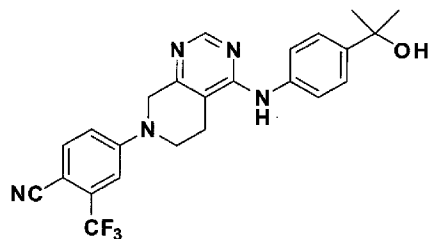


参考例 1-2 で得られた化合物 (8. 2 mg)、1- (4-アミノフェニル) エタノン (8. 3 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (2. 9 mg) を *tert*-ブタノール (1 mL) に懸濁し、マイクロ波照射下 135℃ にて 90 分間攪拌した。窒素気流にて反応液を濃縮乾固した後、残渣を逆相分取 HPLC カラムクロマトグラフィーで精製し、得られたフラクションを減圧濃縮することで、表題化合物を得た (7. 9 mg, 75%)。

[0293] (工程 2)

4- (4- ( (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) アミノ) -  
5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) -  
2- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルの合成

[化224]



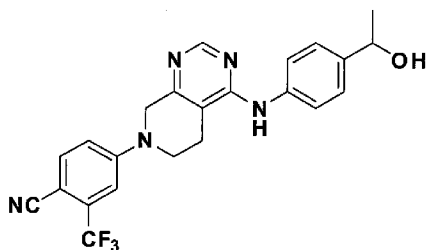
工程1で得られた化合物（2.5 mg）のTHF（0.5 mL）溶液に、臭化メチルマグネシウム（2M THF溶液，0.1 mL）を室温にて加え、反応液を室温にて15分間撹拌した。窒素気流にて反応液を濃縮乾固した後、残渣を逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィー精製し、得られたフラクションを減圧濃縮することで、標題化合物を白色固体として得た（1.8 mg，69%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (4H, s), 7.24 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 6.42 (1H, s), 4.51 (2H, s), 3.89 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.78 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 1.61 (6H, s); LRM S (ESI)  $m/z$  454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0294] 実施例58

4-(4-((1-ヒドロキシエチル)フェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[化225]



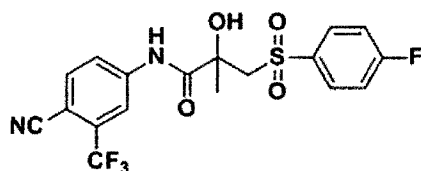
実施例 57 (工程 1) で得られた化合物 (1.7 mg) のメタノール (0.5 mL) 溶液に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (3 mg) を室温にて加え、反応液を室温にて 15 分間攪拌した。窒素気流にて反応液を濃縮乾固した後、残渣を逆相分取 HPLC カラムクロマトグラフィー精製し、得られたフラクションを減圧濃縮することで、表題化合物を白色固体として得た (1.6 mg, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.53–7.60 (2H, m), 7.38–7.46 (2H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.03–7.13 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ), 4.88–4.98 (1H, m), 4.51 (2H, s), 3.85–3.93 (2H, m), 2.75–2.85 (2H, m), 1.49–1.56 (3H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  440  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0295] 比較例 1

N-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-ヒドロキシー-2-メチルプロパンアミド (Bicalutamide)

[化226]

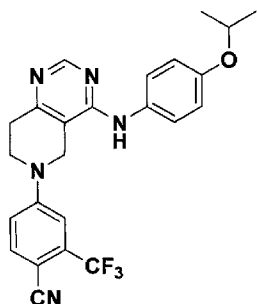


J. Org. Chem., 2003, 68 (26) : 10181–2 に記載の方法で合成した。

[0296] 比較例 2

4-(4-((4-イソプロポキシフェニル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

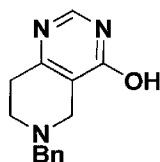
[化227]



(工程 1)

6-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オール

[化228]



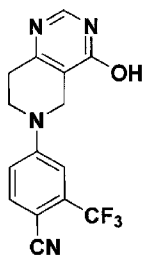
エチル 1-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (5.31 g) にホルムアミジン塩酸塩 (1.67 g) 及びナトリウムメトキシド (30 mL, 28% メタノール溶液) を加え、85℃にて終夜攪拌した。反応溶液に水を加えたのちクロロホルムで5回抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮することで標記化合物を得た (3.16 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81 (1H, s), 7.32–7.23 (5H, m), 3.58 (2H, s), 3.09 (2H, s), 2.58 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 2.43 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0297] (工程 2)

(4-(4-ヒドロキシ-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6(5H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化229]



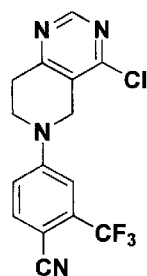
工程1で得られた化合物(3.16g)をメタノール(8mL)に溶解後10%パラジウム／炭素(600mg, 50%含水)及びギ酸アンモニウム(4.13g)を加え、60℃にて二日間攪拌した。反応溶液をハイフロッパーセルにて濾過後、残渣をメタノール及びDMSOで洗浄したのち、濾液のメタノールを減圧留除した。得られた溶液に4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(2.70g)を加え、40℃で二日間攪拌した。反応溶液に水を加えたのち酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄した。得られた溶液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮することで標記化合物を得た(4.03g, 44%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=8.9, 2.2\text{ Hz}$ ), 4.20 (2H, s), 3.75 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.72 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ );  
LRMS (ESI)  $m/z$  321  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0298] (工程3)

(4-(4-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化230]



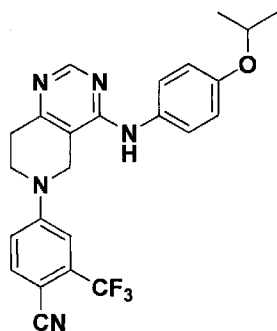
工程2で得られた化合物（1.82 g）を1,2-ジクロロエタン（10 mL）に溶解後、オキシ塩化リン（5.3 mL）及びトリエチルアミン（1.73 mL）を加え、90℃にて2時間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、固体の炭酸カリウムを注意深く加えて中和した。得られた溶液をクロロホルムで3回抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た（1.09 g, 57%）。

LRMS (ESI)  $m/z$  339  $[M+H]^+$ .

[0299] (工程4)

4-(4-(4-(4-イソプロポキシフェニル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

[化231]



工程3で得られた化合物（60 mg）をアセトニトリル（1.5 mL）に溶解させ、4-イソプロポキシアニリン（40 mg）を加え、マイクロ波照

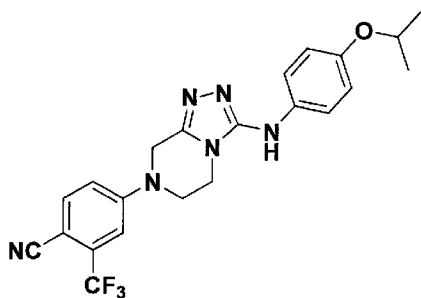
射下 180℃にて30分撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのちクロロホルムで3回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た (82 mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) 7.41–7.37 (2H, m), 7.23 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 6.95–6.90 (2H, m), 6.30 (1H, b-rs), 4.55 (1H, sept,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.30 (2H, s), 3.82 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.06 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 1.36 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [0300] 比較例 3

4-(3-((4-イソプロポキシフェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

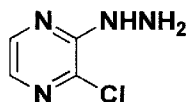
[化232]



(工程 1)

2-クロロ-3-ヒドラジニルピラジンの合成

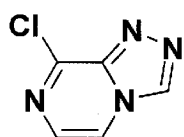
[化233]



2, 3-ジクロロピラジン (25 g) をエタノール (500 mL) に溶解させ、ヒドラジーン水和物 (16.7 mL) を加え、還流下1時間半撈拌した。反応溶液に水を加え、析出した固体を濾取したのち減圧下乾燥した。得られた固体をエタノールから再結晶することで白色結晶として標記化合物を得た (18.12 g, 74%)。

[0301] (工程2)

8-クロロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジンの合成  
[化234]

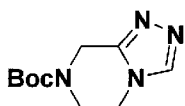


工程1で得られた化合物 (8 g) とオルトギ酸トリエチル (32 mL) の混合物を還流下で4時間撈拌した。反応液を室温まで冷却したのち、析出した固体を濾過後、エタノールにて洗浄し、減圧下乾燥することで標記化合物を得た (8.10 g, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.53 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ); LRMS (ESI)  $m/z$  155  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0302] (工程3)

tert-ブチル 5, 6, -ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7 (8H) -カルボキシレートの合成  
[化235]



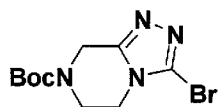
工程2で得られた化合物 (8.10 g) と酸化白金 (IV) 及び10%パラジウム/炭素 (2 g, 50%含水) をメタノール (8 mL) に溶解後、水素雰囲気下50 psi (Parr) にて34時間撈拌した。反応溶液をハイフ

ロスーパーセルにて濾過後、溶媒を濃縮することで得られた油状物をジクロロメタン（200 mL）に溶解し、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（10 mL）及び二炭酸ジ-tert-ブチル（11.4 g）を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのちクロロホルムで3回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た（2.55 g，22%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.09 (1H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.88 (1H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 1.50 (9H, s);  $\text{LRMS (ESI)} m/z$  225  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0303] (工程4)

tert-ブチル 3-ブromo-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート  
[化236]



工程3で得られた化合物（1 g）をクロロホルム（20 mL）に溶解させ、炭酸水素ナトリウム（688 mg）及びN-ブromosuccinimide（873 mg）を0℃で加え、室温で2時間半攪拌した。反応溶液に水を加えたのちクロロホルムで3回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た（693 mg，51%）。

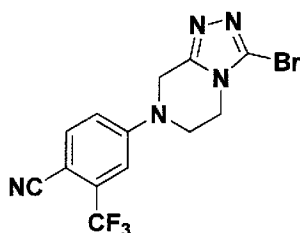
$\text{LRMS (ESI)} m/z$  303  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0304] (工程5)

4-(3-ブromo-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾ

## ニトリルの合成

[化237]



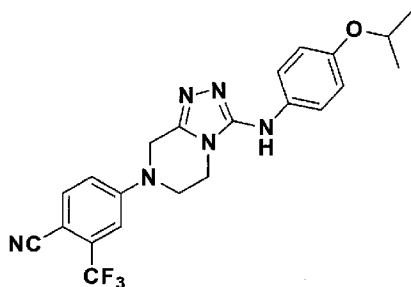
工程4で得られた化合物（53 mg）をクロロホルム（2 mL）に溶解させ、トリフルオロ酢酸（0.2 mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮することで得られた油状物をN,N-ジメチルホルムアミド（1.5 mL）に溶解し、炭酸セシウム（111 mg）及び4-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（64 mg）を加えて200℃で2時間攪拌した。反応溶液に水を加えたのち酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た（19 mg, 30%）。

L RMS (ESI)  $m/z$  372  $[M+H]^+$ .

[0305] (工程6)

4-（3-（（4-イソプロポキシフェニル）アミノ）-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル）-2-（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルの合成

[化238]



工程5で得られた化合物（19 mg）をジオキサン（1 mL）に溶解させ

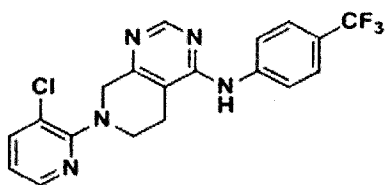
、4-イソプロポキシアニリン（12 mg）及び4-N-塩酸-ジオキサン（64  $\mu$ L）を加え、マイクロ波照射下180℃にて20分撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのちクロロホルムで3回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで標記化合物を得た（13 mg, 57%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.29 (1H, s), 7.18–7.12 (3H, m), 7.03 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz), 6.88–6.79 (2H, m), 4.66 (2H, s), 4.45 (1H, sept,  $J=6.1$  Hz), 3.83 (4H, br-s), 1.31 (6H, d,  $J=6.1$  Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  443  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0306] 比較例4

7-（3-クロロピリジン-2-イル）-N-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン

[化239]

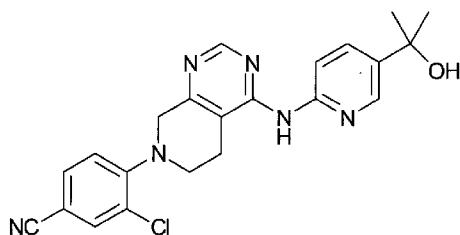


特許文献1又は3に記載の方法で合成した。

[0307] 比較例5

3-クロロ-4-（4-（（5-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7（8H）-イル）ベンゾニトリル

[化240]



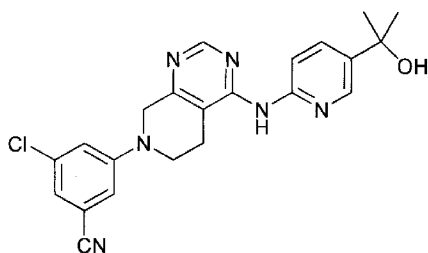
実施例44の工程3で得られた化合物(74mg)、3-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル(40mg)、炭酸ナトリウム(82mg)をDMSO(2mL)に加え、120℃で3時間反応させた。不溶物を濾過後、逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィーにて標記化合物を得た(26mg, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.4, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 5.14 (1H, s), 4.26 (2H, s), 3.53 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 1.46 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  421  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0308] 比較例6

3-クロロ-5-(4-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル

[化241]



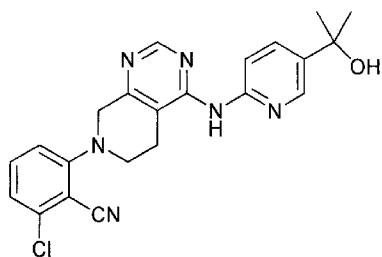
実施例44の工程3で得られた化合物(74 mg)、3-クロロ-5-フルオロベンゾニトリル(40 mg)、炭酸ナトリウム(82 mg)をDMSO(2 mL)に加え、120℃で15時間反応させた。不溶物を濾過後、逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィーにて標記化合物(17 mg, 収率15%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.99 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.43 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 7.26 (1H, s), 5.13 (1H, s), 4.40 (2H, s), 3.73 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 1.46 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  421  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0309] 比較例7

2-クロロ-6-(4-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル

[化242]



実施例44の工程3で得られた化合物(74 mg)、2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル(40 mg)、炭酸ナトリウム(82 mg)をDMSO(2 mL)に加え、120℃で3時間反応させた。不溶物を濾過後、逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィーにて標記化合物(18 mg, 収率16%)を得た。

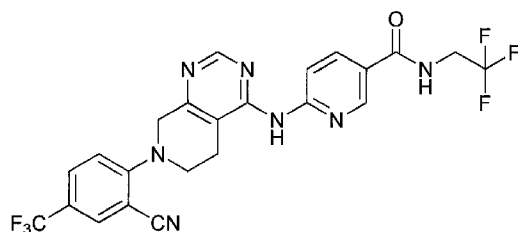
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.01 (1H, s), 8.52 (1H,

s), 8.43 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.62 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.27 (2H, t, J=8.4 Hz), 5.14 (1H, s), 4.31 (2H, s), 3.66 (2H, t, J=5.6 Hz), 2.94 (2H, t, J=5.6 Hz), 1.46 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

[0310] 比較例 8

6-((7-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ニコチンアミド

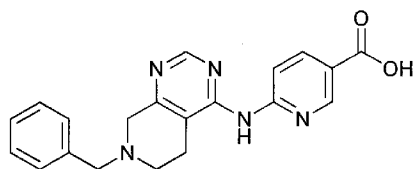
[化243]



(工程 1)

6-((7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチン酸の合成

[化244]

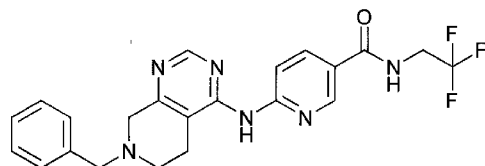


実施例 44 の工程 1 で得られた化合物 (150 mg) をメタノール (1 mL)、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL) に懸濁し、マイクロ波照射下 120℃ で 10 分間反応させた。続いて 5 N-HCl (0.24 mL) を加えて出てきた固体を濾取、乾燥し、淡褐色の目的物を得た (120 mg, 83%)。このものは精製することなく次の反応に用いた。

## [0311] (工程2)

6-((7-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ニコチンアミドの合成

[化245]



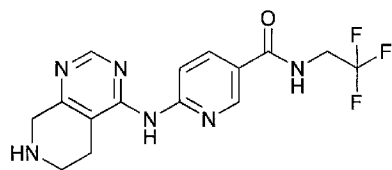
工程1で得られた化合物(120mg)をDMF(3mL)に加え、DIEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン, 76 $\mu$ L)、HATU(162mg)を加えた。次に2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン(43mg)を加え、室温で2時間攪拌した。続いて氷冷下、水(3mL)を加え1時間攪拌した。析出した固体は、濾取、乾燥し、標記化合物(70mg, 収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.28 (1H, s), 9.14 (1H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40–7.30 (5H, m), 4.13–4.09 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.46 (2H, s), 2.76–2.72 (4H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  443  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## [0312] (工程3)

6-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリドピロド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ニコチンアミド

[化246]



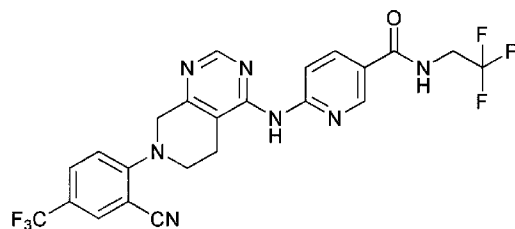
工程2で得られた化合物（640mg）をエタノール（30mL）に溶解し、10%パラジウム／炭素（50%ウェット品、300mg）を加え、水素雰囲気下70℃で5時間攪拌した。セライトで不溶物を濾別し、母液を濃縮した。得られた粗生成物にメチルイソブチルケトン（1mL）、ヘキサン（1mL）を加えて固体を析出させた。固体を濾取後、乾燥することで標記化合物（440mg、収率86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.16–9.10 (2H, m), 8.80 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.13–4.04 (2H, m), 3.71 (2H, s), 2.94 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 2.62–2.60 (2H, m); LRMS (ESI)  $m/z$  353 [ $M+H$ ] $^+$ .

[0313] (工程4)

6-((7-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ニコチンアミドの合成

[化247]



工程3で得られた化合物（74mg）、2-フルオロ-5-(トリフルオ

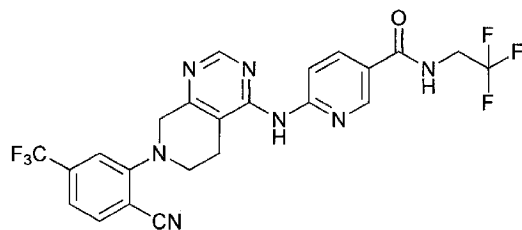
ロメチル) ベンゾニトリル (50 mg)、炭酸ナトリウム (82 mg) を DMSO (2 mL) に加え、120℃で3時間反応させた。不溶物を濾過後、逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィーにて標記化合物を得た (31 mg, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.56 (1H, s), 9.12 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 8.84 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 8.67 (1H, s), 8.30–8.20 (3H, m), 7.61 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 6.23 (2H, s), 4.23 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.20–4.05 (2H, m), 3.23 (2H, t,  $J=6.4$  Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  522  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0314] 比較例9

6-((7-(2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ニコチンアミド

[化248]



比較例8の工程3で得られた化合物 (74 mg)、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (50 mg)、炭酸ナトリウム (82 mg) を DMSO (2 mL) に加え、120℃で3時間反応させた。不溶物を濾過後、逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィーにて標記化合物 (32 mg, 収率29%) を得た。

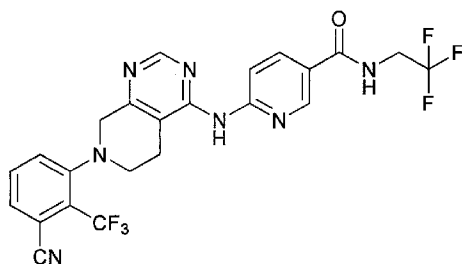
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.57 (1H, s), 9.13 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 8.85 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8

. 24 (2 H, s), 7.94 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.87 (1 H, s), 7.22 (1 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.12 (2 H, s), 4.26 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.18–4.06 (2 H, m), 3.24 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  522  $[M+H]^+$ .

[0315] 比較例 10

6-(7-(3-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ニコチンアミド

[化249]



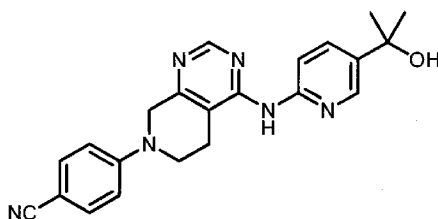
比較例 8 の工程 3 で得られた化合物 (148 mg)、3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (100 mg)、炭酸ナトリウム (164 mg) を DMSO (2 mL) に加え、120℃で15時間反応させた。不溶物を濾過後、逆相分取 HPLC カラムクロマトグラフィーにて標記化合物 (18 mg, 収率 17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.41 (1 H, s), 9.14 (1 H, t,  $J=6.4$  Hz), 8.86 (1 H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.62 (1 H, s), 8.31 (1 H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.25 (1 H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 8.05–8.00 (1 H, m), 7.95–7.85 (2 H, m), 4.18–4.06 (4 H, m), 3.29 (2 H, t,  $J=5.6$  Hz), 2.92 (2 H, t,  $J=5.6$  Hz); LRMS (ESI)  $m/z$  522  $[M+H]^+$ .

[0316] 比較例 11

4 - (4 - ( (5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 5, 6 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - イル) ベンゾニトリル

[化250]



実施例 44 の工程 3 で得られた化合物 (20 mg)、4 - フルオロベンゾニトリル (11 mg)、炭酸カリウム (15 mg) を DMSO (0.2 mL) に溶解し、マイクロ波照射下 125℃ にて 25 分間攪拌した。反応混合物を逆相分取 HPLC カラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (4.4 mg, 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (1H, s), 8.47 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 4.46 (2H, s), 3.82 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 2.82 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 1.62 (6H, s); LRMS (ESI)  $m/z$  387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [0317] <生物評価試験>

##### 試験例 1 : AR に対するアンタゴニスト活性

AR に対するアンタゴニスト活性を以下の方法で評価した。pMMTV-*Luc* ベクター (アンドロゲンレスポンスエレメントとしてマウス乳癌ウイルス末端反復配列 (Murine Mouse mammary Virus Long Terminal Repeat) をもつレポータープラスミド) と pEX-hAR ベクター (ヒトのアンドロゲン受容体の発現ベクタ

ー：CMVプロモーターの制御下にヒトAR遺伝子を発現する）を、トランスフェクション試薬としてNucleofector（登録商標）Kit R（Lonza）を使用し、Amaxa（Lonza）を用いてCOS-7細胞（ATCC）にトランスフェクションした。トランスフェクションしたCOS-7細胞をチャコール処理した牛胎児血清（以下、DCC-FBS）10%を含むフェノールレッドフリーRPMI 1640（以下、評価培地）で $1.5 \times 10^4$ /wellとなるようにクリアボトム96wellマイクロプレート（BD）に播種し、一晚培養した。この培養物に、ジヒドロテストステロン（DHT）を含む評価培地（DHTの終濃度1nmol/L）と、実施例化合物又は比較例化合物を含む評価培地（該実施例化合物又は比較例化合物の終濃度5、14、41、123、370、1111、3333、又は10000nmol/L）を添加し、24時間培養後、転写活性値を測定した。転写活性は、Bright-Glo™ Luciferase Assay System（Promega）で測定した。測定した転写活性から、1nmol/L DHTによる転写活性値を100%、評価培地のみの転写活性値を0%として、ロジスティック回帰により50%転写活性阻害濃度（IC<sub>50</sub>値）を算出した。

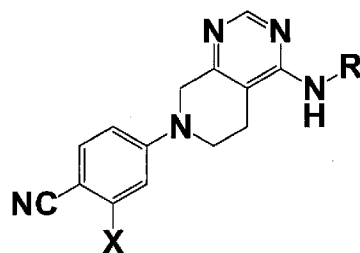
[0318] 結果を第1表に示す。本発明化合物はBicalutamide（比較例1）と比べても同等以上のARに対するアンタゴニスト活性を示した。一方、特許文献1及び3に記載された比較例4の化合物は、本発明の実施例化合物に見られるようなARに対するアンタゴニスト活性を示さなかった。また、比較例2の5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン骨格を有する化合物、比較例3の5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン骨格を有する化合物、及び比較例4の特許文献2～3に記載の化合物は、実施例の5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン骨格を有する化合物と異なり、ARに対するアンタゴニスト活性を示さなかった。加えて、比較例5～10に記載の置換基Xを有するが本発明化合物とは異なるシアノベンゼンを有する化

合物も、A R に対するアンタゴニスト活性を示さなかった。さらに、比較例 1 1 に記載の置換基 X を持たない化合物も A R に対するアンタゴニスト活性を示さなかった。

[0319]

[表1-1]

第1表

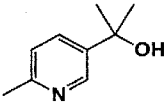
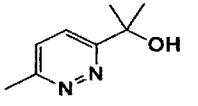
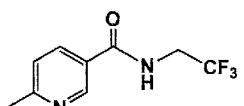
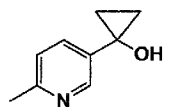
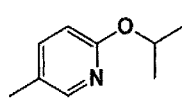
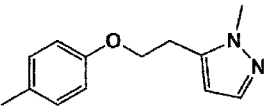
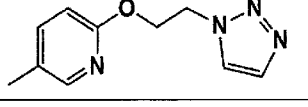
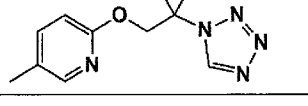
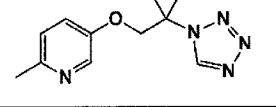
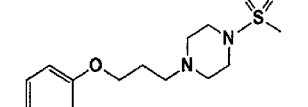


| 実施例 | X               | -R | IC <sub>50</sub> 値<br>( $\mu$ M) |
|-----|-----------------|----|----------------------------------|
| 1   | CF <sub>3</sub> |    | 0.08                             |
| 2   | CF <sub>3</sub> |    | 0.37                             |
| 3   | CF <sub>3</sub> |    | 0.53                             |
| 4   | CF <sub>3</sub> |    | 0.62                             |
| 5   | CF <sub>3</sub> |    | 0.19                             |
| 6   | Cl              |    | 0.07                             |
| 7   | CF <sub>3</sub> |    | 0.16                             |
| 8   | CF <sub>3</sub> |    | 0.25                             |

[0320]

[表1-2]

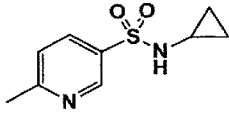
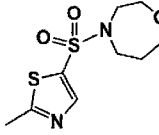
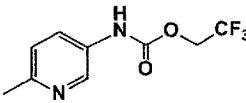
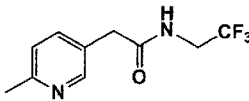
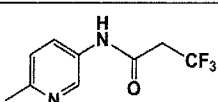
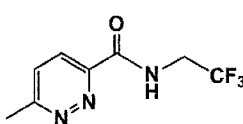
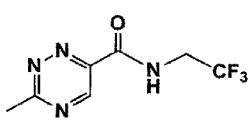
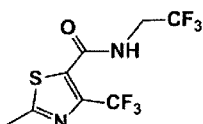
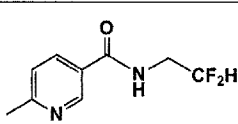
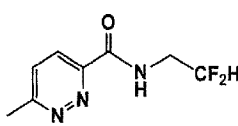
第1表 (続き)

| 実施例 | X               | -R                                                                                   | IC <sub>50</sub> 値<br>( $\mu$ M) |
|-----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 9   | Cl              |    | 0.25                             |
| 10  | CF <sub>3</sub> |    | 0.09                             |
| 11  | CF <sub>3</sub> |    | 0.03                             |
| 12  | CF <sub>3</sub> |   | 0.17                             |
| 13  | CF <sub>3</sub> |  | 0.11                             |
| 14  | CF <sub>3</sub> |  | 0.30                             |
| 15  | CF <sub>3</sub> |  | 0.13                             |
| 16  | CF <sub>3</sub> |  | 0.21                             |
| 17  | CF <sub>3</sub> |  | 0.17                             |
| 18  | CF <sub>3</sub> |  | 0.36                             |

[0321]

[表1-3]

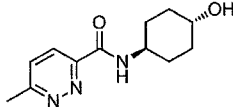
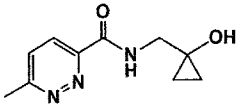
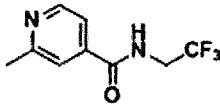
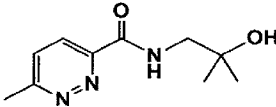
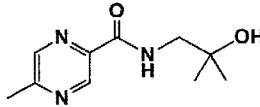
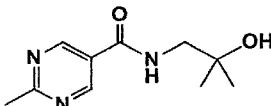
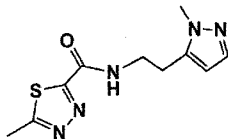
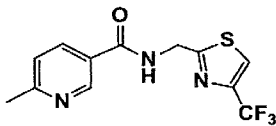
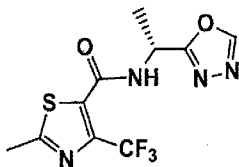
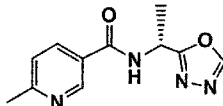
第1表 (続き)

| 実施例 | X               | -R                                                                                   | IC <sub>50</sub> 値<br>( $\mu$ M) |
|-----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 19  | CF <sub>3</sub> |    | 0.13                             |
| 20  | CF <sub>3</sub> |    | 0.10                             |
| 21  | CF <sub>3</sub> |    | 0.38                             |
| 22  | CF <sub>3</sub> |   | 0.37                             |
| 23  | CF <sub>3</sub> |  | 0.80                             |
| 24  | CF <sub>3</sub> |  | 0.07                             |
| 25  | CF <sub>3</sub> |  | 3.32                             |
| 26  | CF <sub>3</sub> |  | 0.06                             |
| 27  | CF <sub>3</sub> |  | 0.09                             |
| 28  | CF <sub>3</sub> |  | 0.02                             |

[0322]

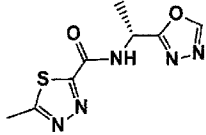
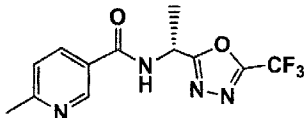
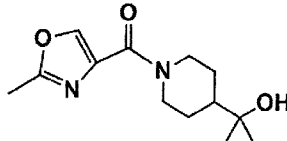
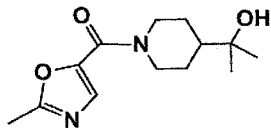
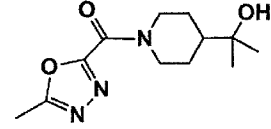
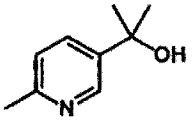
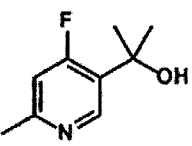
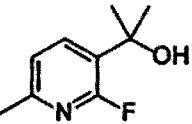
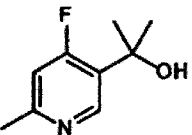
[表1-4]

第1表 (続き)

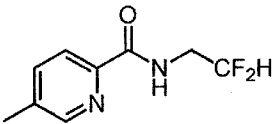
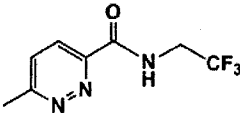
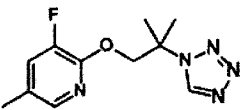
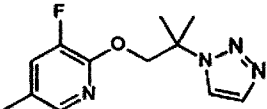
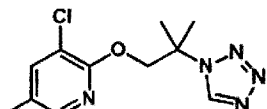
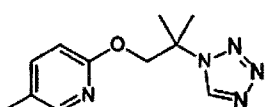
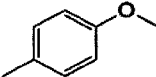
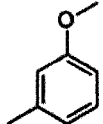
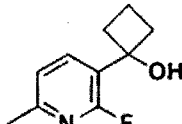
| 実施例 | X               | -R                                                                                   | IC <sub>50</sub> 値<br>( $\mu$ M) |
|-----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 29  | Cl              |    | 0.02                             |
| 30  | CF <sub>3</sub> |    | ND                               |
| 31  | CF <sub>3</sub> |    | 0.39                             |
| 32  | CF <sub>3</sub> |    | 0.06                             |
| 33  | CF <sub>3</sub> |  | 0.31                             |
| 34  | CF <sub>3</sub> |  | 0.70                             |
| 35  | CF <sub>3</sub> |  | 0.19                             |
| 36  | CF <sub>3</sub> |  | 0.17                             |
| 37  | CF <sub>3</sub> |  | 0.17                             |
| 38  | CF <sub>3</sub> |  | 0.56                             |

[表1-5]

第1表 (続き)

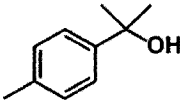
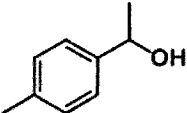
| 実施例 | X               | -R                                                                                   | IC <sub>50</sub> 値(μ M) |
|-----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 39  | CF <sub>3</sub> |    | 2.05                    |
| 40  | CF <sub>3</sub> |    | 0.26                    |
| 41  | CF <sub>3</sub> |    | 1.94                    |
| 42  | CF <sub>3</sub> |   | 0.34                    |
| 43  | CF <sub>3</sub> |  | 0.79                    |
| 44  | Br              |  | 0.05                    |
| 45  | Cl              |  | 0.94                    |
| 46  | Cl              |  | 0.25                    |
| 47  | CF <sub>3</sub> |  | 0.07                    |

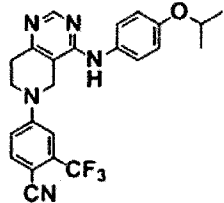
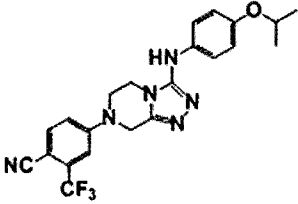
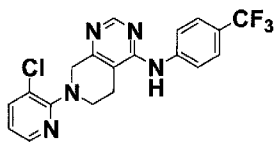
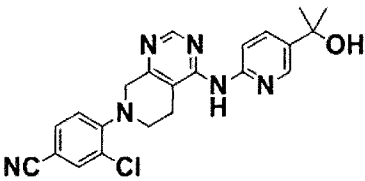
[0324]

| 实施例 | X               | -R                                                                                   | IC <sub>50</sub> 值(μ M) |
|-----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 48  | CF <sub>3</sub> |    | 0.49                    |
| 49  | Cl              |    | 0.002                   |
| 50  | CF <sub>3</sub> |    | 0.32                    |
| 51  | CF <sub>3</sub> |   | 1.1                     |
| 52  | CF <sub>3</sub> |  | 0.15                    |
| 53  | Cl              |  | 0.055                   |
| 54  | Cl              |  | NT                      |
| 55  | Cl              |  | NT                      |
| 56  | Cl              |  | 0.84                    |

[0325] [表1-7]

第1表 (続き)

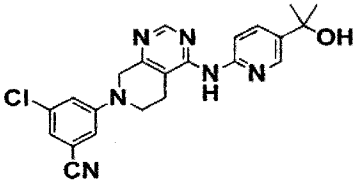
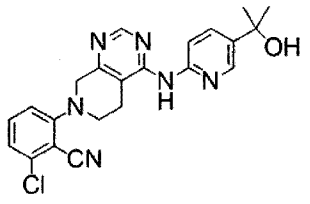
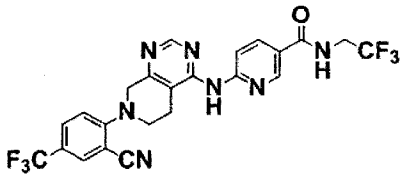
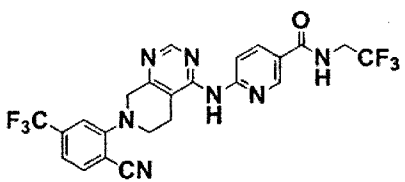
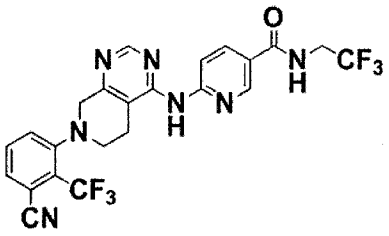
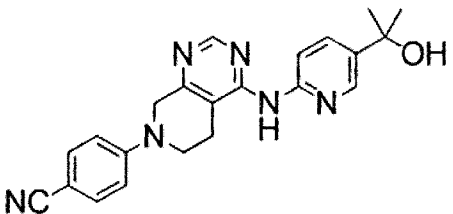
| 実施例 | X               | -R                                                                                 | IC <sub>50</sub> 値(μ M) |
|-----|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 57  | CF <sub>3</sub> |  | NT                      |
| 58  | CF <sub>3</sub> |  | NT                      |

| 比較例 | 構造式又は化合物名                                                                            | IC <sub>50</sub> 値(μ M) |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1   | Bicalutamide                                                                         | 1.27                    |
| 2   |  | >10                     |
| 3   |  | >10                     |
| 4   |  | >10                     |
| 5   |  | >10                     |

[0326]

[表1-8]

第1表 (続き)

| 比較例 | 構造式又は化合物名                                                                            | IC <sub>50</sub> 値(μM) |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 6   |    | >10                    |
| 7   |    | >10                    |
| 8   |   | >10                    |
| 9   |  | >10                    |
| 10  |  | >10                    |
| 11  |  | >10                    |

[0327] 試験例2 : アンドロゲン依存的前立腺癌細胞増殖阻害活性

アンドロゲン受容体遺伝子が増幅しているヒト前立腺癌細胞 LNCaP (非特許文献 5) を DCC-FBS 5% を含むフェノールレッドフリー RPMI 1640 (以下、評価培地) で  $4.0 \times 10^3$  /well となるようクリアボトム 96 well マイクロプレート (BD) に播種し、一晚培養した。この培養物に、DHT を含む評価培地 (DHT の終濃度  $10 \text{ nmol/L}$ ) と、実施例化合物又は比較例化合物を含む評価培地 (該実施例又は比較例化合物の終濃度 10、30、100、300、1000、3000、10000、又は  $30000 \text{ nmol/L}$ ) を添加し、72 時間培養後、生細胞数を測定した。生細胞数は Cell Counting Kit-8 (同仁化学研究所) を用いて測定した。測定した生細胞数から、 $10 \text{ nmol/L}$  DHT による細胞増殖活性値を 100%、評価培地のみの細胞増殖活性を 0% として、ロジスティック回帰により 50% 増殖阻害濃度 ( $GI_{50}$  値) を算出した。

[0328] 結果を第 2 表に示す。実施例化合物は、Bicalutamide (比較例 1) と比べて同等以上のアンドロゲン依存的な前立腺癌細胞増殖阻害活性を示した。

[0329]

[表2]

第2表

| 実施例 | GI <sub>50</sub> 値<br>( $\mu$ M) | 実施例  | GI <sub>50</sub> 値<br>( $\mu$ M) |
|-----|----------------------------------|------|----------------------------------|
| 1   | 3.0                              | 24   | 3.5                              |
| 2   | 1.0                              | 27   | 2.8                              |
| 5   | 0.6                              | 28   | 3.2                              |
| 6   | 0.4                              | 29   | 0.2                              |
| 7   | 0.5                              | 30   | 3.2                              |
| 9   | 0.5                              | 32   | 3.1                              |
| 10  | 0.8                              | 33   | 2.1                              |
| 11  | 0.38                             | 34   | 3.8                              |
| 13  | 0.6                              | 35   | 1.6                              |
| 14  | 1.4                              | 36   | 0.3                              |
| 16  | 0.7                              | 38   | 1.1                              |
| 17  | 0.7                              | 40   | 0.4                              |
| 18  | 1.9                              | 41   | 2.4                              |
| 19  | 3.0                              | 42   | 1.1                              |
| 20  | 2.5                              | 比較例1 | 3.5                              |
| 23  | 1.5                              |      |                                  |

[0330] 試験例3：ARに対するアゴニスト活性

AR陽性ヒト前立腺癌細胞VCaP (In Vivo 15:163-168, 2001) DCC-FBS 5%を含むフェノールレッドフリーRPMI 1640 (以下、評価培地) で $1.5 \times 10^4$ /wellとなるようクリアボトム96wellマイクロプレート (BD) に播種し、一晚培養した。

この培養物に、実施例化合物又は比較例化合物を含む評価培地（該実施例又は比較例化合物の終濃度 2、5、14、41、123、370、1111、3333、又は 10000 nmol/L）を添加し、72 時間培養後、生細胞数を測定した（試験群）。対照として、評価培地のみ添加して培養し、生細胞数を測定した（対照群）。生細胞数は Cell Titer-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay (Promega) で測定した。測定した生細胞数から、評価培地のための生細胞数を基準として実施例又は比較例化合物の細胞増殖率を算出した。

細胞増殖率 (%)

$$= (\text{試験群の生細胞数} - \text{対照群の生細胞数}) / (\text{対照群の生細胞数}) \times 100$$

評価培地のための生細胞数の誤差を考慮し、評価した 9 濃度における細胞増殖率がいずれかの濃度で細胞増殖率が 10% を超えた場合、AR に対するアゴニスト活性有りと判断した。

[0331] 結果を第 3 表に示す。Bicalutamide（比較例 1）と異なり、本発明化合物に AR に対するアゴニスト活性は認められなかった。

[0332]

[表3]

第3表

| 実施例 | 細胞増殖率<br>(%) | 実施例   | 細胞増殖率<br>(%) |
|-----|--------------|-------|--------------|
| 1   | 8.7          | 34    | 6.4          |
| 2   | 3.8          | 35    | 0.1          |
| 3   | 1.0          | 36    | -1.9         |
| 5   | -5.5         | 37    | 0.9          |
| 6   | -0.7         | 38    | -2.7         |
| 7   | 4.9          | 39    | 5.5          |
| 9   | -0.7         | 40    | 0.0          |
| 10  | 2.8          | 42    | -17.2        |
| 11  | 2.9          | 44    | 5.2          |
| 13  | 2.8          | 46    | 1.0          |
| 15  | 0.3          | 47    | 1.9          |
| 16  | -1.5         | 48    | -2.6         |
| 17  | 0.6          | 50    | -3.7         |
| 18  | -4.6         | 51    | -5.4         |
| 20  | 0.0          | 52    | -3.4         |
| 21  | -0.6         | 54    | 3.4          |
| 23  | 5.1          | 55    | 1.0          |
| 25  | 6.3          | 56    | 8.0          |
| 26  | 5.7          | 57    | 5.0          |
| 27  | -0.2         | 58    | 2.0          |
| 32  | -2.2         | 比較例 1 | 39.7         |
| 33  | 4.4          |       |              |

[0333] 試験例4：アンドロゲン受容体発現量の低下作用の評価

AR陽性ヒト前立腺癌細胞LNCaPを、5%FBSを含むRPMI1640（以下、評価培地）で $3.5 \times 10^5$ /wellとなるよう6wellマイクロプレート（BD）に播種し、一晚培養した。この培養物に、実施例化合物又は比較例化合物を含む評価培地を、実施例化合物又は比較例化合物の終濃度が10000nmol/Lとなるよう添加し、48時間培養した。48時間培養後に培地を除き、細胞をPBSで洗浄後、Lysis buffer（M-PERにProtease Inhibitor Cocktailを添加）0.1mLを添加して、4℃で20分間静置し、細胞を溶解後、細胞溶液を遠心分離して上清をCell Lysateとして回収した。Cell Lysateの蛋白質濃度をそろえて、SDS-PAGEを行い、抗AR抗体（サンタクルズ社、N-20）を用いてWestern Blottingを行った。Super Signal West Pico Substrate（Thermo Scientific）を検出試薬として用い、LAS-3000（FUJIFILM）で抗体反応バンド（抗AR受容体）を定量した。この定量において、評価培地コントロールと比べてLNCaPのAR発現が50%以上低下していた場合、AR発現低下作用ありと判断した。

[0334] 結果を、第4表に示す。AR発現低下作用が50%以上の場合を「低下」で示した。比較例1～4は10μMにおいてAR発現低下作用が10%未満となり全く作用が認められなかったが、本発明化合物では10μMにおいて50%以上のAR発現低下作用が確認された。

[0335]

[表4]

第4表

| 実施例 | 10 $\mu$ M<br>AR 発現低下作用 | 実施例   | 10 $\mu$ M<br>AR 発現低下作用 |
|-----|-------------------------|-------|-------------------------|
| 1   | 低下                      | 32    | 低下                      |
| 2   | 低下                      | 34    | 低下                      |
| 3   | 低下                      | 36    | 低下                      |
| 4   | 低下                      | 37    | 低下                      |
| 5   | 低下                      | 38    | 低下                      |
| 6   | 低下                      | 39    | 低下                      |
| 7   | 低下                      | 40    | 低下                      |
| 8   | 低下                      | 41    | 低下                      |
| 9   | 低下                      | 42    | 低下                      |
| 10  | 低下                      | 44    | 低下                      |
| 11  | 低下                      | 46    | 低下                      |
| 12  | 低下                      | 47    | 低下                      |
| 13  | 低下                      | 49    | 低下                      |
| 14  | 低下                      | 50    | 低下                      |
| 16  | 低下                      | 51    | 低下                      |
| 17  | 低下                      | 52    | 低下                      |
| 18  | 低下                      | 57    | 低下                      |
| 20  | 低下                      | 比較例 1 | < 10%                   |
| 24  | 低下                      | 比較例 2 | < 10%                   |
| 26  | 低下                      | 比較例 3 | < 10%                   |
| 28  | 低下                      | 比較例 4 | <10%                    |
| 30  | 低下                      |       |                         |

[0336] 試験例 5 : 去勢耐性前立腺癌 *in vivo* モデルでの抗腫瘍作用の評価  
 AR 陽性ヒト前立腺癌細胞 LNCaP から論文 (Clin Cancer Res, 2001 7:2941-8) 報告を基に、去勢耐性前立腺癌 L

NCaP-Xeno-IL-6細胞（当該論文ではLNCaP-IL-6+細胞と報告）を樹立し、*in vivo*試験に用いた。LNCaP-Xeno-IL-6細胞を雄ヌードマウス皮下に移植し、腫瘍体積がおよそ200 mm<sup>3</sup>になったところで、去勢処置を行った。去勢後、媒体（0.5%HPMC）のみ、又は媒体に懸濁した実施例化合物を、2週間連日経口投与した。実施例化合物は曝露量を合わせて投与した。2週間投与後の腫瘍体積を記録し、媒体のみ投与群の平均腫瘍体積に対する評価化合物投与群の平均腫瘍体積を、T/C（%）として下記式に基づき算出した。

$$T/C (\%) = (\text{評価化合物群の平均腫瘍体積}) / (\text{媒体投与群の平均腫瘍体積})$$

[0337] 結果を第5表に示す。本発明化合物は、去勢抵抗性前立腺癌 *in vivo* モデルにおいて抗腫瘍効果を示した。

[0338] [表5]

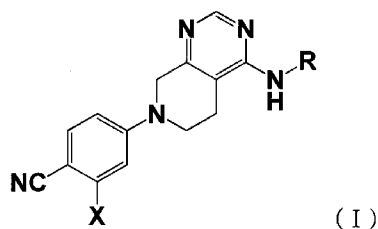
第5表

| 実施例 | 1日投与量<br>(mg/kg/day) | T/C (%) |
|-----|----------------------|---------|
| 6   | 100                  | 29      |
| 7   | 30                   | 49      |
| 9   | 15                   | 40      |
| 11  | 200                  | 47      |

## 請求の範囲

[請求項1] 下記一般式 (I) :

[化1]



[式中、

Xは、ハロゲン原子、又はハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基を示し；

Rは、 $R^1$ で置換されており、かつ同時に $R^2$ で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基、又は $R^1$ で置換されており、かつ同時に $R^2$ で置換されていてもよい5員若しくは6員のヘテロアリール基を示し；

$R^1$ は、水素原子、フェニル基、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $R^a$ で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルアミノスルホニル基、3～7員環の単環のヘテロシクロアルキルスルホニル基、ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基で置換された3～7員の単環のヘテロシクロアルカンカルボニル基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NH-R^f$ を示し；

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基を示し；

$R^a$ は、 $C_{1-6}$ アルキルピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、又は $C_{1-6}$ アルキルスルホニルピペラジニル基を示し；

$R^f$ は、ハロゲノ- $C_{1-3}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル基、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基、又は $R^f a$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル基を示し；

R f a は、C<sub>1-6</sub>アルキルピラゾリル基、ハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキルチアゾリル基、オキサジアゾリル基、又はハロゲノ-C<sub>1-3</sub>アルキルオキサジアゾリル基を示し；

n は、0～3の整数を示す。]

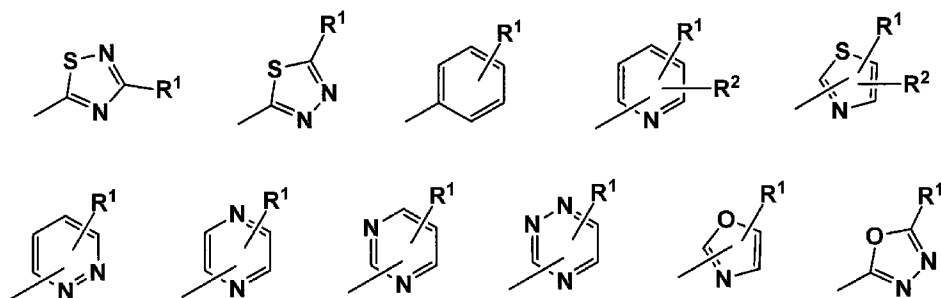
で表されるテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項2] Xが塩素原子、臭素原子、又はトリフルオロメチル基である、請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3] nが0又は1である、請求項1又は2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項4] Rが以下の群から選ばれる、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[化2]



[請求項5] R<sup>1</sup>が、水素原子、フェニル基、ヒドロキシーエチル基、ヒドロキシーイソプロピル基、ヒドロキシーシクロプロピル基、ヒドロキシーシクロブチル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、メチルピラゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、メチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基、シクロプロピルアミノスルホニル基、1,4-オキサゼパニルスルホニル基、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基、2,2,2-トリフルオロエ

チルカルボニルアミノ基、ヒドロキシーイソプロピル基で置換された  
 ピペリジンカルボニル基、又は  $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$   
 であり；

$R_f$  は、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロ  
 エチル基、ヒドロキシー-2-メチルプロピル基、ヒドロキシシクロヘ  
 キシル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、トリフルオロメチル  
 チアゾリル基で置換されたメチル基、メチルチアゾリル基で置換され  
 たエチル基、オキサジアゾリル基で置換されたエチル基、又はトリフ  
 ルオロメチルオキサゾリル基で置換されたエチル基であり；

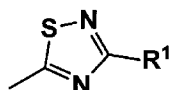
$n$  は 0 又は 1 である、

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬学的に許容され  
 る塩。

[請求項 6]

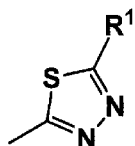
$R$  が以下の群から選ばれる、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載の化  
 合物又はその薬学的に許容される塩：

[化 3]



(式中、 $R^1$  は水素原子である) ；

[化 4]



(式中、

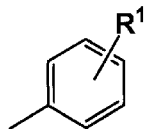
$R^1$  は  $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$  を示し、

$R_f$  は  $R_{fa}$  で置換されたメチル基、又は  $R_{fa}$  で置換されたエチ  
 ル基を示し、

$R_{fa}$  はメチルピラゾリル基、又はオキサジアゾリル基であり、

n は 0 である) ;

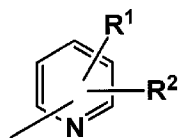
[化5]



(式中、

R¹はフェニル基、ヒドロキシーエチル基、ヒドロキシーイソプロピル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、メチルピラゾリル基で置換されたエトキシ基、又はメチルスルホニルピペラジニル基で置換されたn-プロポキシ基である) ;

[化6]



(式中、

R¹は、ヒドロキシーイソプロピル基、ヒドロキシーシクロプロピル基、ヒドロキシーシクロブチル基、イソプロポキシ基、トリアゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、シクロプロピルアミノスルホニル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニルアミノ基、又は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、

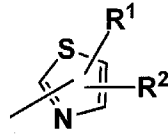
R²は水素原子、フッ素原子、又は塩素原子であり、

R<sup>f</sup>は2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、R<sup>f</sup>aで置換されたメチル基、又はR<sup>f</sup>aで置換されたエチル基を示し ;

R<sup>f</sup>aは、トリフルオロメチルチアゾリル基、オキサジアゾリル基

、又はトリフルオロメチルオキサジアゾリル基であり、  
 $n$  は 0 又は 1 である) ;

[化7]



(式中、

$R^1$  は、ヒドロキシイソプロピル基、1, 4-オキサゼパニルホルボニル基、又は  $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$  であり、

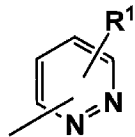
$R^2$  は水素原子、又はトリフルオロメチル基であり、

$R^f$  は 2, 2, 2-トリフルオロエチル基、又は  $R^fa$  で置換されたエチル基であり、

$R^fa$  はオキサジアゾリル基であり、

$n$  は 0 である) ;

[化8]



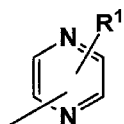
(式中、

$R^1$  はヒドロキシイソプロピル基、又は  $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$  であり、

$R^f$  は 2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、ヒドロキシシクロヘキシル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基であり、

$n$  は 0 である) ;

[化9]

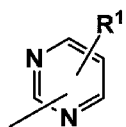


(式中、

R¹は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、R<sup>f</sup>はヒドロキシー-2-メチルプロピル基であり、

nは0である) ;

[化10]

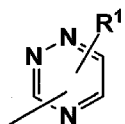


(式中、

R¹は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、R<sup>f</sup>はヒドロキシー-2-メチルプロピル基であり、

nは0である) ;

[化11]

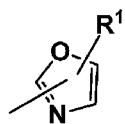


(式中、

R¹は $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$ であり、R<sup>f</sup>は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、

nは0である) ;

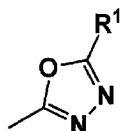
[化12]



(式中、

R<sup>1</sup>はヒドロキシイソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基である) ; 又は、

[化13]



(式中、

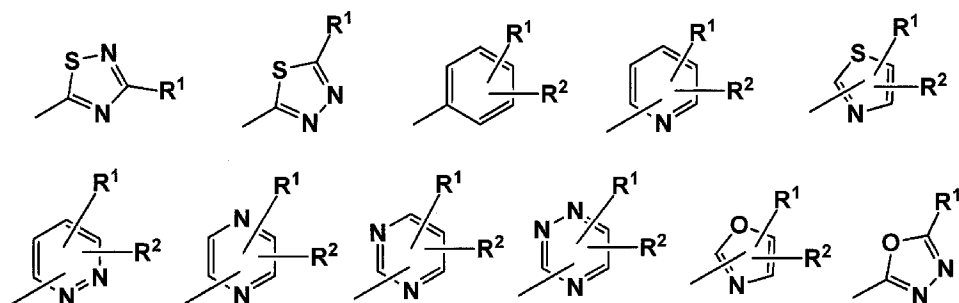
R<sup>1</sup>はヒドロキシイソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基である)。

[請求項7]

Xは、塩素原子、臭素原子、又はトリフルオロメチル基であり ;

Rは以下の群から選ばれる基であり ;

[化14]



R<sup>1</sup>は、水素原子、フェニル基、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基、ヒドロキシ-C<sub>3-5</sub>シクロアルキル基、R<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>3-5</sub>シクロアルキルアミノスルホニル基、7員環の単環のヘテロシクロアルキルスルホニル基、フルオロー-C<sub>1-3</sub>アルコシカルボニルアミノ基、フルオロー-C<sub>1-3</sub>アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換された6員の単環のヘテロシクロアルカンカルボニル基、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)-NHR<sup>f</sup>を示し ;

R<sup>2</sup>は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はトリフルオロメチ

ル基を示し；

R a は、C<sub>1-4</sub>アルキルピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、又はC<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルピペラジニル基を示し；

R f は、フルオロ-C<sub>1-3</sub>アルキル基、ヒドロキシー-C<sub>1-4</sub>アルキル基、ヒドロキシー-C<sub>3-5</sub>シクロアルキル基、ヒドロキシー-C<sub>3-5</sub>シクロアルキル-C<sub>1-4</sub>アルキル基、又はR f a で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基を示し；

R f a は、C<sub>1-4</sub>アルキルピラゾリル基、フルオロ-C<sub>1-3</sub>アルキルチアゾリル基、オキサジアゾリル基、又はフルオロ-C<sub>1-3</sub>アルキルオキサジアゾリル基を示し；

n は、0 又は 1 を示す、

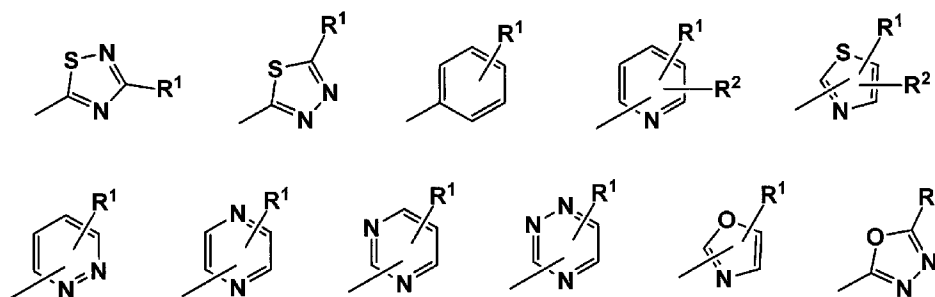
請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項8]

X は、塩素原子、臭素原子、又はトリフルオロメチル基であり；

R は以下の群から選ばれる基であり；

[化15]



R<sup>1</sup>が、水素原子、フェニル基、ヒドロキシーエチル基、ヒドロキシーイソプロピル基、ヒドロキシーシクロプロピル基、ヒドロキシーシクロブチル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、メチルピラゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換されたエトキシ基、トリアゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された2-メチルプロポキシ基、メチルスルホニルピペラ

ジニル基で置換された  $n$ -プロポキシ基、シクロプロピルアミノスルホニル基、1, 4-オキサゼパニルスルホニル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニルアミノ基、ヒドロキシーイソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基、又は  $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$  を示し；

$R^2$  は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はトリフルオロメチル基を示し；

$R^f$  は、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシー-2-メチルプロピル基、ヒドロキシシクロヘキシル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、トリフルオロメチルチアゾリル基で置換されたメチル基、メチルチアゾリル基で置換されたエチル基、オキサジアゾリル基で置換されたエチル基、又はトリフルオロメチル基で置換されたエチル基を示し；

$n$  は、0 又は 1 を示す、

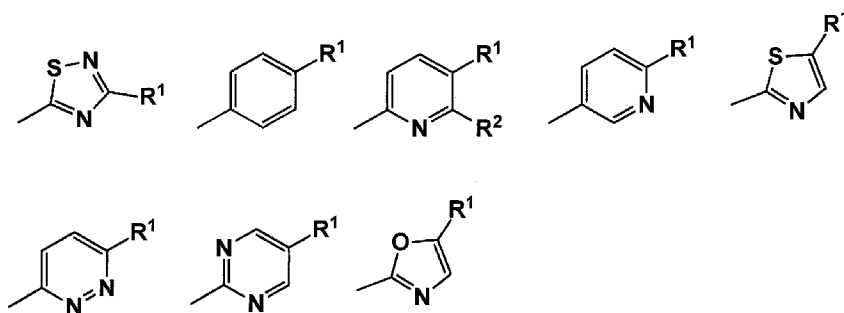
請求項 7 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 9]

$X$  は、塩素原子又はトリフルオロメチル基であり；

$R$  は以下の群から選ばれる基であり；

[化 16]



$R^1$  が、水素原子、ヒドロキシーイソプロピル基、イソプロポキシ基、テトラゾリル基で置換された 2-メチルプロポキシ基、メチルスルホニルピペラジニル基で置換された  $n$ -プロポキシ基、1, 4-オ

キサゼパニルスルホニル基、ヒドロキシーイソプロピル基で置換されたピペリジンカルボニル基、又は  $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR^f$  を示し；

$R^2$  は、水素原子、又はフッ素原子を示し；

$R^f$  は、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシー2-メチルプロピル基、トリフルオロメチルチアゾリル基で置換されたメチル基、オキサジアゾリル基で置換されたエチル基、又はトリフルオロメチルオキサジアゾリル基で置換されたエチル基を示し；

$n$  は0を示す、

請求項8記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項10] 以下の化合物(1)～(19)からなる群より選択される、請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

(1) 4-(4-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

(2) 4-(4-(4-イソプロポキシフェニル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

(3) 4-(4-(6-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

(4) 2-クロロ-4-(4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル；

(5) 4-(4-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5, 6-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベ

ンゾニトリル；

(6) 2-クロロ-4-(4-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-7(8H)-イル)ベンゾニトリル；

(7) 4-(4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

(8) 6-(7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ニコチンアミド；

(9) 4-(4-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

(10) 4-(4-(6-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

(11) 4-(4-(5-(2-メチル-2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

(12) 4-(4-(4-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-5,6-ジヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-7(8H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

(13) 4-(4-(5-(1,4-オキサゼパン-4-イル)

スルホニル) チアゾール-2-イル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(14) 6- ( (7- (4-シアノ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピリダジン-3-カルボキサミド ;

(15) 2- ( (7- (4-シアノ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピリミジン-5-カルボキサミド ;

(16) 6- ( (7- (4-シアノ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -N- ( (4- (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) メチル) ニコチンアミド ;

(17) (R) -N- (1- (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチル) -6- ( (7- (4-シアノ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ニコチンアミド ;

(18) (R) -6- ( (7- (4-シアノ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -N- (1- (5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチル) ニコチンアミド ;

(19) 4- (4- ( (5- (4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピペリジン-1-カルボニル) オキサゾール-2-イル) アミノ) -5, 6-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-7 (8H) -イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル。

- [請求項11] 請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗アンドロゲン剤。
- [請求項12] 請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。
- [請求項13] 請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。
- [請求項14] 請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体含有する医薬組成物。
- [請求項15] 抗アンドロゲン剤の製造のための、請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項16] 抗腫瘍剤の製造のための、請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項17] 医薬の製造のための、請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項18] アンドロゲン活性抑制に使用するための、請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項19] 腫瘍の治療に使用するための、請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項20] 医薬として使用するための、請求項1～10のいずれか1項記載の

テトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩  
。

[請求項21]       アンドロゲン活性抑制方法であって、それを必要とする対象に、請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、方法。

[請求項22]       腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、請求項1～10のいずれか1項記載のテトラヒドロピリドピリミジン化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/065425

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61P5/28(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/04, A61K31/519, A61K31/553, A61P5/28, A61P13/08, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2015 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2015 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2015 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP 2007-517045 A (Renovis, Inc.),<br>28 June 2007 (28.06.2007),<br>claim 88<br>& US 2005/0215572 A1 & WO 2005/066171 A1<br>& EP 1697361 A1                                                                                             | 1-20                  |
| A         | JP 2008-526888 A (Acadia Pharmaceuticals Inc.),<br>24 July 2008 (24.07.2008),<br>entire text; particularly, claims; examples<br>& US 2006/0160845 A1 & WO 2006/076317 A2<br>& EP 1836202 A2 & KR 10-2007-0112775 A<br>& CN 101119993 A | 1-20                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 July 2015 (13.07.15)

Date of mailing of the international search report  
21 July 2015 (21.07.15)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2015/065425

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP 2002-88073 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>27 March 2002 (27.03.2002),<br>entire text; particularly, claims; examples<br>(Family: none)                    | 1-20                  |
| A         | TRUMP, R.P. et al, Design and Synthesis of an<br>Array of Selective Androgen Receptor Modulators,<br>Journal of Combinatorial Chemistry, 2007, Vol.9,<br>No.1, pp.107-114 | 1-20                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2015/065425

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21, 22  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 21, 22 involve "methods for therapy of the human body or animal body" and thus relate to a subject matter on which it is not required to carry out an international search under the provision of PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61P5/28(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D471/04, A61K31/519, A61K31/553, A61P5/28, A61P13/08, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |                     |
|-------------|---------------------|
| 日本国実用新案公報   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 1 5 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 1 5 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 1 5 年 |

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                           | 関連する<br>請求項の番号 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| A               | JP 2007-517045 A (レノビス, インコーポレイテッド) 2007.06.28,<br>請求項 88<br>& US 2005/0215572 A1 & WO 2005/066171 A1 & EP 1697361 A1                                                                       | 1-20           |
| A               | JP 2008-526888 A (アカディア ファーマシューティカルズ イン<br>コーポレイテッド) 2008.07.24,<br>全文、特に特許請求の範囲、実施例<br>& US 2006/0160845 A1 & WO 2006/076317 A2 & EP 1836202 A2 & KR<br>10-2007-0112775 A & CN 101119993 A | 1-20           |

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 3 . 0 7 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 7 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）  
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5  
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

三上 晶子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

4 0 4 2

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                            |                |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                          | 関連する<br>請求項の番号 |
| A                     | JP 2002-88073 A (山之内製薬株式会社) 2002. 03. 27,<br>全文、特に特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)                                                                                                    | 1-20           |
| A                     | TRUMP, R. P. et al, Design and Synthesis of an Array of Selective<br>Androgen Receptor Modulators, Journal of Combinatorial<br>Chemistry, 2007, Vol. 9, No. 1, pp. 107-114 | 1-20           |

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 21, 22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求項21, 22は「人体又は動物の体の治療方法」を包含するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 は、従属請求の範囲であってP C T規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。