

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6506845号
(P6506845)

(45) 発行日 平成31年4月24日 (2019. 4. 24)

(24) 登録日 平成31年4月5日 (2019. 4. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 3

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 7 N

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 31/20 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 31/20

請求項の数 15 (全 207 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-534939 (P2017-534939)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月28日 (2015. 12. 28)
 (65) 公表番号 特表2018-500374 (P2018-500374A)
 (43) 公表日 平成30年1月11日 (2018. 1. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/081257
 (87) 国際公開番号 W02016/107832
 (87) 国際公開日 平成28年7月7日 (2016. 7. 7)
 審査請求日 平成29年8月29日 (2017. 8. 29)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2014/095480
 (32) 優先日 平成26年12月30日 (2014. 12. 30)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2015/093954
 (32) 優先日 平成27年11月6日 (2015. 11. 6)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74) 代理人 100120112
 弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

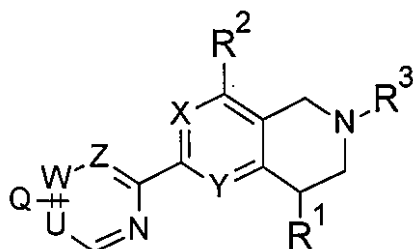
(54) 【発明の名称】 B型肝炎ウイルス感染症の治療及び予防のための新規テトラヒドロピリドピリミジン類及びテトラヒドロピリドピリジン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

[式中 :

R¹ は、水素、C₁ - 6 アルキル、又はハロ C₁ - 6 アルキルであり ;R² は、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、水素、ヒドロキシ、ハロ C₁ - 6 アルキル、フェニル C₁ - 6 アルコキシ、アミノ、C₁ - 6 アルキルアミノ、又はジ C₁ - 6 アルキルアミノであり ;R³ は、フェニル ; C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C₁ - 6 アルキル、シアノ、ニトロ、- C (= O) O R⁴、- O R⁵、- S O₂ R⁶、及び - C (= O) N R⁷ R⁸ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換され

るフェニル；チオフェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるチオフェニル；フラニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフラニル；N 含有ヘテロアリール；又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基で置換される N 含有ヘテロアリールであり；ここで

R^4 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 と R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

Q は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、又はハロ C_{1-6} アルキルであり；

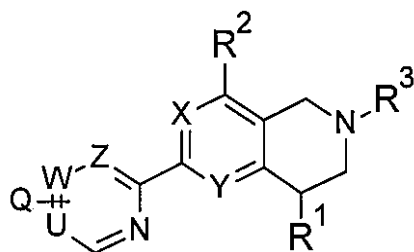
U、W、及び Z は、CH と N より独立して選択され；

X と Y の一方は N であって、他方は CH 又は N である] の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーの、HBV 感染症の治療又は予防用医薬品の製造への使用。

【請求項 2】

式 I：

【化 2】



(I)

[式中：

R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、又はハロ C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、水素、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^3 は、フェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、及び $-C(=O)NR^7R^8$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；チオフェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるチオフェニル；フラニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフラニル；N 含有ヘテロアリール；又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基で置換される N 含有ヘテロアリールであり；ここで

R^4 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ

、又はジ C₁₋₆ アルキルアミノであり；

R⁷ と R⁸ は、水素、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、及び C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキルより独立して選択され；

Q は、水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン、又はハロ C₁₋₆ アルキルであり；

U、W、及び Z は、CH と N より独立して選択され；

X と Y の一方は N であって、他方は CH 又は N である 1 の化合物 [但し、6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンは、除外される]、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

【請求項 3】

R¹ が水素又は C₁₋₆ アルキルであり；

R² が、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルコキシ、水素、ヒドロキシ、フェニル C₁₋₆ アルコキシ、又は C₁₋₆ アルキルアミノであり；

R³ が、フェニル；C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C₁₋₆ アルキル、シアノ、ニトロ、- C (= O) OR⁴、- OR⁵、- SO₂ R⁶、及び - C (= O) NR⁷ R⁸ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；チアゾリル；C₁₋₆ アルコキシによって置換されるキノリル；C₁₋₆ アルコキシによって置換されるイソキノリル；C₁₋₆ アルコキシ及びハロゲンより独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されるピリジニル；ピリジニル；又は、C₁₋₆ アルコキシ及びハロゲンより独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されるピリジニルであり；ここで、

R⁴ が、水素又は C₁₋₆ アルキルであり；

R⁵ が、水素、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、又はフェニル C₁₋₆ アルキルであり；

R⁶ が、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルアミノ、又はジ C₁₋₆ アルキルアミノであり；

R⁷ と R⁸ が、水素、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、及び C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキルより独立して選択され；

Q が、水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、又はハロゲンであり；

U が CH であり、W が CH であり、そして Z が CH である；又は U、W、及び Z の 1 つが N であって、他の 2 つが CH であり；

X と Y の一方が N であって、他方が CH 又は N である、請求項 2 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

【請求項 4】

U が CH であり；

W が、CH であり；

X が、N であり、；

Y が、CH 又は N であり；

Z が、CH 又は N である、請求項 2 又は請求項 3 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

【請求項 5】

R¹ が水素であり、R² が水素であり、Q が水素である、請求項 2 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

【請求項 6】

R³ が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、- OR⁵、及び - SO₂ R⁶ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニルであり、ここで R⁵ が、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、又はフェニル C₁₋₆ アルキルであり；R⁶ が、C₁₋₆ アルキル；又はハロゲン及び C₁₋₆ アルコキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルである、請求項 2 ~ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載の

10

20

30

40

50

化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

【請求項 7】

R³ が、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシエトキシ、ヒドロキシプロポキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、ベンジルオキシ、及びメチルスルホニルより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；又はフルオロ、クロロ、及びメトキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルである、請求項 2～請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

【請求項 8】

R¹ が水素であり；

R² が、水素であり；

R³ が、ハロゲン、シアノ、及び -OR⁵ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニルであり、ここで R⁵ が、C₁-6 アルキル、ヒドロキシ C₁-6 アルキル、又は C₁-6 アルコキシ C₁-6 アルキル；又はハロゲン及び C₁-6 アルコキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルであり；

Q が、水素であり；

U が、CH であり；

W が CH であり、Z が CH である；又は W と Z の一方が N であって、他方が CH であり；

X が、N であり；

Y が、CH 又は N である、請求項 2 又は請求項 3 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

【請求項 9】

R¹ が水素であり；

R² が、水素であり；

R³ が、フルオロ、クロロ、シアノ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシプロポキシ、及びメトキシプロポキシより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；又はフルオロ、クロロ、及びメトキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルであり；

Q が、水素であり；

U が、CH であり；

W が CH であり、Z が CH である；又は W 及び Z の一方が N であって、他方が CH であり；

X が、N であり；

Y が、CH 又は N である、請求項 2、請求項 3、又は請求項 8 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

【請求項 10】

6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (3 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8

- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 8 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- N - メチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3
- d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- N , N - ジメチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [
- 4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5
- H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 10
- 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - (2 - ピリジル) - 6 - [4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] - 7
- , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5
- H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5
- H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 ,
- 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸メチル ;
- 5 - ブロモ - 2 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 20
- d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸メチル ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド
- [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 -
- ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル)
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - エトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 30
- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - プロポキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7
- , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 -
- ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - 2 -
- ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (6 - メトキシ - 2 -
- ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 40
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 7
- , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル -
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミ 50

- ジン - 6 - イル] 安息香酸エチル ;
 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ;
 6 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 , 6 - ビス (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - (2 - ピリジル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - (2 - ピリジル) - 6 - (3 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - ピリミジン - 2 - イル - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (p - トリル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 8 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 4 - プロポキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジ

- ル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル)
) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル)
) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5
 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4,
 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゾニトリル ;
 6 - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 10
 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル)
 - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4,
 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ;
 2 - エトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4,
 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ; 20
 2 - ブトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4,
 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ;
 6 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (2 - ピリジル) -
 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (2 - ピリジル) -
 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 30
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ
 - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ
 - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 3 - メトキシ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [40
 4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ -
 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
 6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 -
 イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 -
 イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 3, 5, 7, 8 - テ
 トラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン ;
 4 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 50

- 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 4 - エトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 4 - ベンジルオキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 -
 イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - [(E) - プロパ - 1 - エニル] - 2 -
 ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - プロピル - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 4 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 10
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 4 - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 N - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ -
 5 H - 1, 6 - ナフチリジン ;
 6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジ
 ヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジ 20
 ヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピ
 リド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 3 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H -
 ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - オール ;
 2 - [2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H -
 ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] エタノール ;
 2 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル -
 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 2, 7 - ナフチリジン ;
 2 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3, 30
 4 - ジヒドロ - 1 H - 2, 7 - ナフチリジン ;
 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン ;
 6 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 -
 イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン ;
 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [40
 4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4
 4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸メチル ;
 3 - フルオロ - N - メチル - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5
 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4
 4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ベンズ
 アミド ;
 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [50
 4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;

3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
 3 - フルオロ - N - (5 - ヒドロキシベンチル) - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 , 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) チアゾールより選択される、請求項 2 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

【請求項 11】

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - エトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゾニトリル ;
 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - オール ;

2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル -
3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;

2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 ,
4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;

6 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,
8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (4 , 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒ
ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

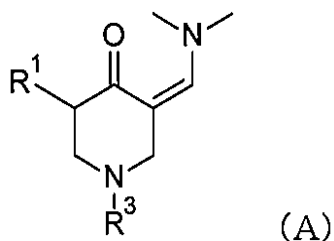
6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンより選択される、請求項 2 に記載の
化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

【請求項 1 2】

請求項 2 ~ 請求項 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造のための方法であって、

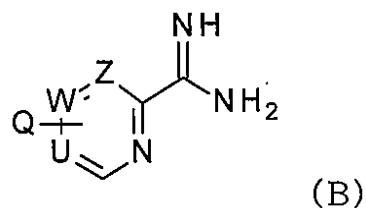
(a) 式 (A) :

【化 3】



の化合物の式 (B) :

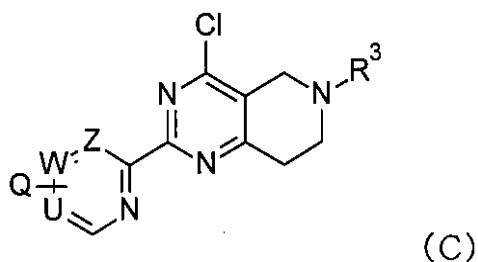
【化 4】



の化合物との環化 ;

(b) 式 (C) :

【化 5】



の化合物の式 (D) :

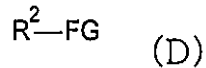
10

20

30

40

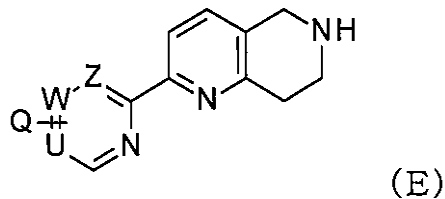
【化 6】



の化合物とのカップリング；

(c) 式 (E)：

【化 7】



10

の化合物の式 (F)：

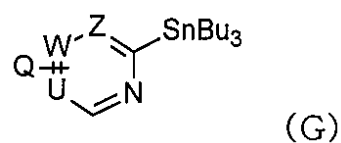
【化 8】



の化合物とのカップリング；又は

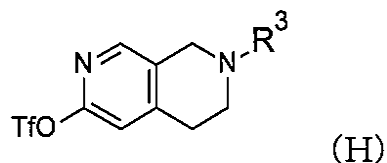
(d) 式 (G)：

【化 9】



の化合物の式 (H)：

【化 10】



30

の化合物とのカップリングを含んでなる、前記方法 [式中、 $R^1 \sim R^3$ 、Q、U、W、及び Z は、請求項 1 ～ 請求項 11 のいずれか 1 項に定義される通りであり、FG は、OH、 NH_2 、ボロン酸、又はピナコールエステルであり、L は、Cl、Br、I、O - メシル、又は O - トシルである]。

【請求項 13】

請求項 1 ～ 請求項 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーと治療的に不活性な担体を含んでなる、HBV 感染症の治療又は予防のための、医薬組成物。

40

【請求項 14】

請求項 1 ～ 請求項 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーの、HBV 感染症の治療又は予防用医薬品の製造への使用。

【請求項 15】

請求項 1 ～ 請求項 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーと治療的に不活性な担体を含んでなる、HBsAg 産生又は分泌の阻害のための、あるいは、HBV DNA 産生の阻害のための、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、哺乳動物における治療及び／又は予防に有用な有機化合物に、そして特にHBV感染症を治療するのに有用なHBsAg（HBV表面抗原）阻害剤に関する。

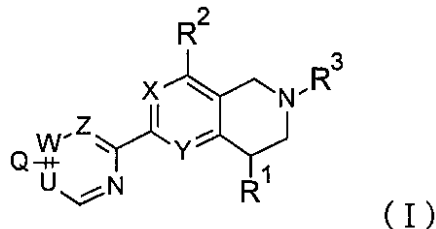
本発明は、医薬活性を有する新規のテトラヒドロピリドピリミジン類及びテトラヒドロピリドピリジン類、それらの製造、それらを含む医薬組成物、及び医薬品としてのそれらの潜在的な使用に関する。

【0002】

本発明は、式I：

【0003】

【化1】



【0004】

[式中、R¹～R³、Q、U、W、X、Y、及びZは、下記に記載される通りである]の化合物に、又はその医薬的に許容される塩に、又はそのエナンチオマーに関する。

B型肝炎ウイルス（HBV）は、エンベロープのある、一部二本鎖のDNAウイルスである。コンパクトな3.2kb HBVゲノムは、4つの重複したオープンリーディングフレーム（ORF）からなり、これは、コア、ポリメラーゼ（Pol）、エンベロープ、及びXタンパク質をコードする。最も長いのがPol ORFであって、エンベロープORFは、その内側に位置し、一方、XのORFとコアのORFは、Pol ORFと重複する。HBVの生活環には、1）弛緩型環状DNA（RC DNA）からの閉環状DNA（cccDNA）の産生と、2）プレゲノムRNA（pgRNA）の逆転写によるRC DNAの産生という、2つの主要なイベントがある。宿主細胞への感染に先立って、HBVゲノムは、ビリオン内部で、RC DNAとして存在する。HBVビリオンは、ヒト肝細胞の表面に存在する負電荷を帯びたプロテオグリカンへ非特異的に結合することによって（Schulze, A., P. Gripon & S. Urban. Hepatology, 46, (2007), 1759-68）、そして肝細胞タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド（NTCP）受容体へのHBV表面抗原（HBsAg）の特異的な結合を介して（Yan, H. et al. J Virol, 87, (2013), 7977-91）宿主細胞へ侵入することが可能であることがわかっている。ビリオンがその細胞に入ると、ウイルスのコアと被包化されたRC DNAは、宿主因子によって、ある核内局在化シグナルを介して、Impβ / Impα核内輸送受容体により核内へ輸送される。核の内部では、宿主DNA修復酵素がRC DNAをcccDNAへ変換する。cccDNAは、すべてのウイルスmRNAの鋳型として作用して、それ自体が被感染個体におけるHBV存続の原因となる。cccDNAより産生される転写産物は、プレゲノムRNA（pgRNA）とサブゲノムRNAという2つのカテゴリーへ群分けされる。サブゲノム転写産物は、3種のエンベロープ（L、M、及びS）とXタンパク質をコードして、pgRNAは、ブレコア、コア、及びPolのタンパク質をコードする（Quasdorff, M. & U. Protzer. J Viral Hepat, 17, (2010), 527-36）。HBV遺伝子発現又はHBV RNA合成の阻害は、HBVのウイルス複製及び抗原産生の阻害をもたらす（Mao, R. et al. PLoS Pathog, 9, (2013), e1003494; Mao, R. et al. J Virol, 85, (2011), 1048-57）。例えば、IFN-αは、HBVの共有結合閉環状DNA（cccDNA）微小染色体からのpgRNA及びサブゲノムRNAの転写を減少させることによってHBV複製とHBsAg産生を阻害することが示された（Belloni, L. et al. J Clin Invest, 122, (2012), 529-37; Mao, R. et al. J Virol, 85, (2011), 1048-57）。HBVウイルスのすべてのmRNAは、キャップが付されてポリアデニル化されてから、翻訳のために細胞質へ移送される。細胞質においては、新たなビリオンの組立てが開始されて、新生のpgRNA

10

20

30

40

50

がウイルスの P o l とともにパッケージされて、一本鎖 D N A 中間体を介した、p g R N A の R C D N A への逆転写を開始することが可能になる。R C D N A を含有する成熟したヌクレオキャプシドは、細胞脂質とウイルスの L、M、及び S タンパク質と一緒に被包されてから、この感染性の H B V 粒子は、細胞内膜での出芽によって放出される (Locarnini, S. Semin Liver Dis, (2005), 25 Suppl 1, 9-19)。興味深いことに、感染性ピリオンより数で大いに優る非感染性の粒子も産生される。これらの空のエンベローブ粒子 (L、M、及び S) は、サブウイルス粒子と呼ばれる。重要にも、サブウイルス粒子は、感染性粒子と同じエンベローブタンパク質を共有するので、それらは、宿主免疫系に対するデコイとして作用すると推測されて、H B V ワクチンに使用されてきた。この S、M、及び L エンベローブタンパク質は、3 種の異なる開始コドンを含む単一の O R F より発現される。この 3 種のタンパク質は、その C 末端に、S ドメインという 2 2 6 a a 配列を共有する。M と L は、追加のプレ S ドメイン、プレ S 2 とプレ S 2 及びプレ S 1 をそれぞれ有する。しかしながら、H B s A g エピトープを有するのは、S ドメインである (Lambert, C. & R. Prange. Virology, (2007), 4, 45)。

【0005】

ウイルス感染の制御には、感染後数分～数時間以内に応答して、ウイルスの初期増殖に影響を及ぼして、慢性及び持続性の感染の発現を制限することが可能である、宿主の自然免疫系の厳格な監視が求められる。I F N とヌクレオシ (チ) ド類似体に基づいた現行の治療薬が利用可能であるにもかかわらず、B 型肝炎ウイルス (H B V) の感染は、肝硬変と肝細胞癌へのより高いリスクを有する推定 3 億 5 千万人の慢性キャリアが懸念される、重大な全世界の医療問題であることに変わりはない。

【0006】

被感染肝臓のウイルスクリアランスにおいて中心的な役割を担うのは、H B V 感染へ応答した、肝細胞及び/又は肝内免疫細胞による、抗ウイルスサイトカインの分泌である。しかしながら、慢性の被感染患者では、宿主の細胞認識システムと後続の抗ウイルス反応に対抗するためにウイルスが採用する様々なエスケープ戦略のために、弱い免疫応答しか示せない。

【0007】

多くの観測事実は、いくつかの H B V ウイルスタンパク質が、ウイルス認識のシグナル伝達システムと後続のインターフェロン (I F N) 抗ウイルス活性に干渉することによって、宿主の初期細胞応答に対抗し得ることを示した。この中でも、H B V エンベティサブウイルス粒子 (S V P s、H B s A g) の過剰分泌は、慢性被感染患者 (C H B) において観測される免疫寛容状態の維持へ参画する場合がある。H B s A g や他のウイルス抗原へ永続的に曝露されると、H B V 特異的 T 細胞の枯渇、又は進行性の機能障害をもたらす可能性がある (Kondo et al. Journal of Immunology (1993), 150, 4659-4671; Kondo et al. Journal of Medical Virology (2004), 74, 425-433; Fisicaro et al. Gastroenterology, (2010), 138, 682-93)。さらに、H B s A g については、単球、樹状細胞 (D C)、及びナチュラルキラー (N K) 細胞のような免疫細胞の機能を直接的な相互作用によって抑制することが報告されている (Op den Brouw et al. Immunology, (2009b), 126, 280-9; Woltman et al. PLoS One, (2011), 6, e15324; Shi et al. J Viral Hepat. (2012), 19, e26-33; Kondo et al. ISRN Gastroenterology, (2013), Article ID 935295)。

【0008】

H B s A g の定量は、慢性 B 型肝炎における予後判定と治療応答にとって有意義なバイオマーカーである。しかしながら、H B s A g 消失の達成と血清転換は、慢性被感染患者でにおいてめったに観測されないが、依然として究極の治療目標となっている。ヌクレオシ (チ) ド類似体のような現行の治療薬は、H B V D N A 合成を阻害する分子であるが、H B s A g レベルを低下させることに指向していない。ヌクレオシ (チ) ド類似体は、長期療法であったとしても、H B s A g クリアランス率が自然に観測されるレベル (- 1 % ~ 2 % の間) と同等であることが実証されている (Janssen et al. Lancet, (2005), 3

65, 123-9; Marcellin et al. N. Engl. J. Med., (2004), 351, 1206-17; Buster et al. Hepatology, (2007), 46, 388-94)。故に、HBV治療のためにHBsAgを標的とすることへの未充足な医療ニーズがある(Wieland, S. F. & F. V. Chisari. J Virol, (2005), 79, 9369-80; Kumar et al. J Virol, (2011), 85, 987-95; Woltman et al. PLoS One, (2011), 6, e15324; Op den Brouw et al. Immunology, (2009b), 126, 280-9)。

【発明の概要】

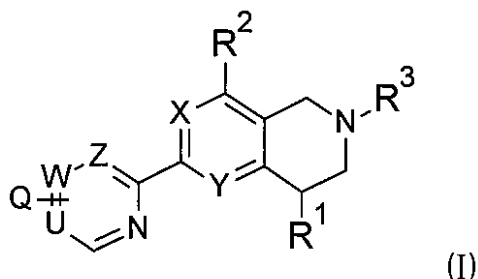
【0009】

本発明は、式I：

【0010】

【化2】

10



【0011】

[式中：

20

R¹ は、水素、C₁-6アルキル、又はハロC₁-6アルキルであり；

R² は、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₁-6アルコキシ、水素、ヒドロキシ、ハロC₁-6アルキル、フェニルC₁-6アルコキシ、アミノ、C₁-6アルキルアミノ、又はジC₁-6アルキルアミノであり；

R³ は、フェニル；C₁-6アルキル、C₃-7シクロアルキル、ハロゲン、ハロC₁-6アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OR⁴、-OR⁵、-SO₂R⁶、及び-C(=O)NR⁷R⁸より独立して選択される1、2、又は3の置換基によって置換されるフェニル；チオフエニル；C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される1、2、又は3の置換基によって置換されるチオフエニル；フラニル；C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される1、2、又は3の置換基によって置換されるフラニル；N含有ヘテロアリール；又はC₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、ハロゲン、ハロC₁-6アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OR⁴、-OR⁵、及び-SO₂R⁶より独立して選択される1、2、又は3の置換基で置換されるN含有ヘテロアリールであり；ここで

30

R⁴ は、水素又はC₁-6アルキルであり；

R⁵ は、水素、C₁-6アルキル、ハロC₁-6アルキル、ヒドロキシC₁-6アルキル、C₁-6アルコキシC₁-6アルキル、又はフェニルC₁-6アルキルであり；

R⁶ は、C₁-6アルキル、ハロC₁-6アルキル、アミノ、C₁-6アルキルアミノ、又はジC₁-6アルキルアミノであり；

R⁷ とR⁸ は、水素、C₁-6アルキル、ハロC₁-6アルキル、ヒドロキシC₁-6アルキル、及びC₁-6アルコキシC₁-6アルキルより独立して選択され；

40

Qは、水素、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、ハロゲン、又はハロC₁-6アルキルであり；

U、W、及びZは、CとNより独立して選択され；

XとYの一方はNであって、他方はC又はNである]の化合物又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーの、HBV感染症の治療又は予防用医薬品の製造への使用に関する。

【0012】

本発明はまた、

R¹ は、水素、C₁-6アルキル、又はハロC₁-6アルキルであり；

50

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、水素、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^3 は、フェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、及び $-C(=O)NR^7R^8$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；チオフェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるチオフェニル；フラニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフラニル；N 含有ヘテロアリール；又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基で置換される N 含有ヘテロアリールであり；ここで

R^4 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 と R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

Q は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、又はハロ C_{1-6} アルキルであり；

U、W、及び Z は、C と N より独立して選択され；

X と Y の一方は N であって、他方は C 又は N である、式 I の化合物 [但し、6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンは、除外される]、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーに関する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

定義

本明細書に使用するように、「 C_{1-6} アルキル」という用語は、単独で、又は組合せにおいて、1 ~ 6 個、特に 1 ~ 4 個の炭素原子を含有する飽和した直鎖又は分岐鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1 - ブチル、2 - ブチル、tert - ブチル、等を意味する。特別な「 C_{1-6} アルキル」基は、メチル、エチル、イソプロピル、及び tert - ブチルである。

【0014】

「 C_{3-7} シクロアルキル」という用語は、単独で、又は組合せにおいて、3 ~ 7 個の炭素原子、特に 3 ~ 6 個の炭素原子を含有する飽和炭素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、等を意味する。特別な「 C_{3-7} シクロアルキル」基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルである。

【0015】

「 C_{1-6} アルコキシ」という用語は、単独で、又は組合せにおいて、 C_{1-6} アルキル - O - 基（ここで「 C_{1-6} アルキル」は、上記に定義される通りである）、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、2 - ブトキシ、tert - ブトキシ、等を意味する。特別な「 C_{1-6} アルコキシ」基は、メトキシとエトキシである。

【0016】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

「ハロ C_{1-6} アルキル」という用語は、該 C_{1-6} アルキル基の水素原子の少なくとも

10

20

30

40

50

も1つが同じか又は異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子によって置換された C_{1-6} アルキル基を意味する。ハロアルキルの例には、モノフルオロ-、ジフルオロ-又はトリフルオロ-メチル、-エチル、又は-プロピル、例えば、3,3,3-トリフルオロプロピル、3,3-ジフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルが含まれる。特別な「ハロ C_{1-6} アルキル」基は、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルである。

【0017】

「 C_{2-6} アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合がある、2~6個の炭素原子の一価で直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を意味する。特別な態様において、 C_{2-6} アルケニルは、少なくとも1つの二重結合がある2~4個の炭素原子を有する。 C_{2-6} アルケニルの例には、エテニル、プロベニル、プロパ-2-エニル、イソプロベニル、 n -ブテニル、及びイソブテニルが含まれる。特別な「 C_{2-6} アルケニル」基は、プロベニル又はエテニルである。

【0018】

「アミノ」という用語は、式： $-NR'R''$ の基を意味し、ここで R' と R'' は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロ C_{3-7} シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールである。あるいは、 R' と R'' は、それらへ付く窒素と一緒に、ヘテロ C_{3-7} シクロアルキルを形成することができる。「 C_{1-6} アルキルアミノ」という用語は、 R' が水素であって R'' が C_{1-6} アルキルである基を意味する。 C_{1-6} アルキルアミノ基の例には、メチルアミノとエチルアミノが含まれる。「ジ C_{1-6} アルキルアミノ」という用語は、 R' と R'' がともに C_{1-6} アルキルである基を意味する。ジ C_{1-6} アルキルアミノ基の例には、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、及びジ(1-メチルエチル)アミノが含まれる。

【0019】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びSより選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含んでなり、残る環原子が炭素である、5~12個の環原子の一価芳香族の複素環式単環系又は二環系を意味する。ヘテロアリール部分の例には、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、又はキノキサリニルが含まれる。

【0020】

「N含有ヘテロアリール」という用語は、ヘテロ原子の少なくとも1個がNである、上記に定義されるようなヘテロアリール基を意味する。「N含有ヘテロアリール」の例には、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、又はキノキサリニルが含まれる。特別な「N含有ヘテロアリール」は、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル、イソキノリニル、又はキノリニルである。より特別には、「N含有ヘテロアリール」は、ピリジニルである。

【0021】

「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を示す。

本発明による化合物は、その医薬的に許容される塩の形態で存在し得る。「医薬的に許容される塩」という用語は、式Iの化合物の生物学的有効性及び特性を保持して、好適な非毒性の有機若しくは無機酸又は有機若しくは無機塩基より生成される、慣用の酸付加塩又は塩基付加塩を意味する。酸付加塩には、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、及び硝酸のような無機酸より誘導されるものと、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、等のような有機酸より誘導されるものが含まれる。塩基付加塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、及び四級アンモニウム水酸化物（例えば、水酸化テトラメチルアンモニウムのような）より誘導されるものが含まれる。ある医薬化合物の塩への化学的修飾は、物理的及び化学的安定性、吸湿性、流動性、及び溶解性が改善された化合物を入手するための、製薬化学者によく知られた技術である。それについては、例えば、Bastin R. J., et. al., Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435; 又は Ansel, H., et. al., 「医薬剤形と薬物送達系 (Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)」第6版(1995), 196 及び 1456-1457 頁に記載されている。特別であるのは、式Iの化合物のナトリウム塩である。

【0022】

1個又は数個のキラル中心を含有する一般式Iの化合物は、ラセミ化合物、ジアステレオマー混合物としても、また光学的に活性な単一の異性体としても存在し得る。ラセミ化合物は、既知の方法に従って、エナンチオマーへ分離させることができる。特に、結晶化によって分割され得るジアステレオマー塩は、ラセミ混合物より、例えば、D若しくはL-酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、又はカンファースルホン酸のような光学活性酸との反応によって生成される。

【0023】

H B s A g の阻害剤

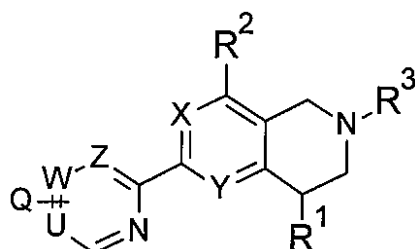
本発明は、哺乳動物における治療及び/又は予防に有用な有機化合物、そして特にH B V感染症を治療するのに有用なH B s A g (H B V表面抗原)阻害剤を提供する。

【0024】

本発明の1つの態様は、(i)式I:

【0025】

【化3】



(I)

【0026】

[式中:]

R¹ は、水素、C₁-6アルキル、又はハロC₁-6アルキルであり;

R² は、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₁-6アルコキシ、水素、ヒドロキシ、ハロC₁-6アルキル、フェニルC₁-6アルコキシ、アミノ、C₁-6アルキルアミノ、又はジC₁-6アルキルアミノであり;

R³ は、フェニル; C₁-6アルキル、C₃-7シクロアルキル、ハロゲン、ハロC₁-6アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OR⁴、-OR⁵、-SO₂R⁶、及び-C(=O)NR⁷R⁸より独立して選択される1、2、又は3の置換基によって置換されるフェニル; チオフェニル; C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、及びハロゲンより

独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるチオフェニル；フラニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフラニル；N 含有ヘテロアリール；又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基で置換される N 含有ヘテロアリールであり；ここで

R^4 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 と R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

Q は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、又はハロ C_{1-6} アルキルであり；

U、W、及び Z は、C と N より独立して選択され；

X と Y の一方は N であって、他方は C 又は N である] の化合物又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーの、HBV 感染症の治療又は予防用医薬品の製造への使用である。

【0027】

本発明の別の態様は、(ii) R^1 が、水素、 C_{1-6} アルキル、又はハロ C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、水素、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^3 は、フェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、及び $-C(=O)NR^7R^8$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；チオフェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるチオフェニル；フラニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフラニル；N 含有ヘテロアリール；又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基で置換される N 含有ヘテロアリールであり；ここで

R^4 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 と R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

Q は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、又はハロ C_{1-6} アルキルであり；

U、W、及び Z は、C と N より独立して選択され；

X と Y の一方は N であって、他方は C 又は N である、式 I の化合物 [但し、6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン は、除外される]、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0028】

本発明のさらなる態様は、(iii) R^1 が水素又は C_{1-6} アルキルであり；
 R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、水素、ヒドロキシ、フェニル C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^3 が、フェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、及び $-C(=O)NR^7R^8$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；チアゾリル； C_{1-6} アルコキシによって置換されるキノリル； C_{1-6} アルコキシによって置換されるイソキノリル； C_{1-6} アルコキシ及びハロゲンより独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されるピリジニル；ピリジニル；又は、 C_{1-6} アルコキシ及びハロゲンより独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されるピリジニルであり；ここで、

R^4 が、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 が、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 が、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、又は C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 と R^8 が、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

Q が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲンであり；

U が C であり、W が C であり、そして Z が C である；又は U、W、及び Z の 1 つが N であって、他の 2 つが C であり；

X と Y の一方が N であって、他方が C 又は N である、態様 (ii) に記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0029】

本発明のさらなる態様は、(iv) U が C であり；

W が、C であり；

X が、N であり、；

Y が、C 又は N であり；

Z が、C 又は N である、態様 (ii) 又は態様 (iii) に記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0030】

本発明の別の態様は、(v) R^1 が水素であり、 R^2 が水素であり、Q が水素である、態様 (ii) ~ 態様 (iv) に記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0031】

本発明の別の態様は、(vi) R^3 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニルであり、ここで R^5 が、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり； R^6 が、 C_{1-6} アルキル；又はハロゲン及び C_{1-6} アルコキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルである、態様 (ii) ~ 態様 (v) のいずれかに記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0032】

本発明のさらなる態様は、(vii) R^3 が、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシエトキシ、ヒドロキシプロポキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、ベンジルオキシ、及びメチルスルホニルより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；又はフルオロ、クロロ、及びメトキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルである、態様 (ii) ~ 態様 (

v i) のいずれかに記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【 0 0 3 3 】

本発明の別の態様は、(v i i i) R^1 が水素であり；

R^2 が、水素であり；

R^3 が、ハロゲン、シアノ、及び -OR⁵ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニルであり、ここで R^5 が、C₁ - 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、又は C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル；又はハロゲン及び C₁ - 6 アルコキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルであり；

Q が、水素であり；

U が、C であり；

W が C であり、Z が C である；又は W と Z の一方が N であって、他方が C であり；

X が、N であり；

Y が、C 又は N である、態様 (i i) 又は態様 (i i i) に記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【 0 0 3 4 】

本発明のさらなる態様は、(i x) R^1 が水素であり；

R^2 が、水素であり；

R^3 が、フルオロ、クロロ、シアノ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシプロポキシ、及びメトキシプロポキシより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；又はフルオロ、クロロ、及びメトキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルであり；

Q が、水素であり；

U が、C であり；

W が C であり、Z が C である；又は W 及び Z の一方が N であって、他方が C であり；

X が、N であり；

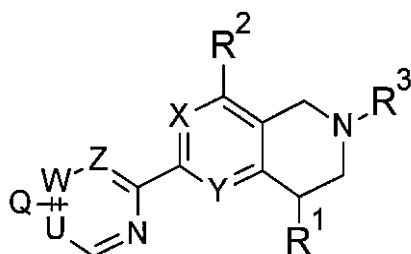
Y が、C 又は N である、態様 (i i)、態様 (i i i)、又は態様 (x i i i) に記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【 0 0 3 5 】

本発明の別の態様は、(x) 一般式 I：

【 0 0 3 6 】

【化 4】



(I)

【 0 0 3 7 】

[式中：

R^1 は、水素、C₁ - 6 アルキル、又はハロ C₁ - 6 アルキルであり；

R^2 は、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、水素、ヒドロキシ、ハロ C₁ - 6 アルキル、フェニル C₁ - 6 アルコキシ、アミノ、C₁ - 6 アルキルアミノ、又はジ C₁ - 6 アルキルアミノであり；

R^3 は、フェニル；C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C₁ - 6 アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OR⁴、-OR⁵、及び -SO₂R⁶ より独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニル；チオフェニル；C

10

20

30

40

50

C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるチオフェニル；フラニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフラニル；N 含有ヘテロアリール；又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の基で置換される N 含有ヘテロアリールであり；ここで

R^4 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

Q は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、又はハロ C_{1-6} アルキルであり；

U、W、及び Z は、C と N より独立して選択され；

X と Y の一方は N であって、他方は C 又は N である] を有する化合物又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーの、HBV 感染症の治療又は予防用医薬品の製造への使用である。

【0038】

本発明のさらなる態様は、 $(xi)R^1$ が、水素、 C_{1-6} アルキル、又はハロ C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、水素、ヒドロキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^3 は、フェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフェニル；チオフェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるチオフェニル；フラニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の基によって置換されるフラニル；N 含有ヘテロアリール；又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の基で置換される N 含有ヘテロアリールであり；ここで

R^4 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

Q は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、又はハロ C_{1-6} アルキルであり；

U、W、及び Z は、C と N より独立して選択され；

X と Y の一方は N であって、他方は C 又は N である、式 I の化合物 [但し、6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン は、除外される]、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0039】

本発明の別の態様は、 $(xii)R^1$ が水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、水素、ヒドロキシ、フェニル C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^3 が、フェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニル；N含有ヘテロアリール；又は C_{1-6} アルコキシ及びハロゲンより独立して選択される1又は2の基で置換されるN含有ヘテロアリールであり；ここで、

R^4 が、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 が、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 が、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

Q が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲンであり；

U がCであり、W がCであり、そしてZ がCである；又はU、W、及びZの1つがNであって、他の2つがCであり；

XとYの一方がNであって、他方がC又はNである、態様(x i)に記載の式Iの化合物[但し、6-(4-ニトロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンは、除外される]、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0040】

本発明のさらなる態様は、(x i i i) U がCであり；

W が、Cであり；

X が、Nであり、；

Y が、C又はNであり；

Z が、C又はNである、態様(x i)又は態様(x i i)に記載の式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0041】

本発明の別の態様は、(x i v) R^1 が水素であり、 R^2 が水素であり、Q が水素である、態様(x i)～態様(x i i i)のいずれかに記載の式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0042】

本発明の別の態様は、(x v) R^3 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルであり、ここで R^5 が、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり； R^6 が、 C_{1-6} アルキルである、態様(x i)～態様(x i v)のいずれかに記載の式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0043】

本発明のさらなる態様は、(x v i) R^3 が、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシエトキシ、ヒドロキシプロポキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、ベンジルオキシ、及びメチルスルホニルより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニルである、態様(x i)～態様(x v)のいずれかに記載の式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0044】

本発明の別の態様は、(x v i i) R^1 が水素であり；

R^2 が、水素であり；

R^3 が、ハロゲン、シアノ、及び $-OR^5$ より独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニル(ここで R^5 が、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルである)；又はハロゲン及び C_{1-6} アルコキシによって置換されるピリジニルであり；

Q が、水素であり；

Uが、Cであり；

WがCであり、ZがCである；又はWとZの一方がNであって、他方がCであり；

Xが、Nであり；

Yが、C又はNである、態様(x i)又は態様(x i i)に記載の式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0045】

本発明のさらなる態様は、(x v i i i) R¹が水素であり；

R²が、水素であり；

R³が、フルオロ、クロロ、シアノ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシプロポキシ、及びメトキシプロポキシより独立して選択される1、2、又は3の基によって置換されるフェニル；又はフルオロ及びメトキシによって置換されるピリジニルであり；

Qが、水素であり；

Uが、Cであり；

WがCであり、ZがCである；又はW及びZの一方がNであって、他方がCであり；

Xが、Nであり；

Yが、C又はNである、態様(x i)、態様(x i i)、又は態様(x v i i)に記載の式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーである。

【0046】

本発明による式Iの特別な化合物は、以下の通りである：

6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (3 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

8 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

N - メチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N, N - ジメチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

6 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

6 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - (2 - ピリジル) - 6 - [4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

6 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン；

2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸メチル；

5 - ブロモ - 2 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3

10

20

30

40

50

- d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸メチル ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド
- [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 -
- ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル)
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - エトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 10
- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - プロポキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7
- , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 -
- ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - 2 -
- ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (6 - メトキシ - 2 -
- ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 20
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 7
- , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル -
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミ 30
- ジン - 6 - イル] 安息香酸エチル ;
- 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミ
- ジン - 6 - イル] 安息香酸 ;
- 6 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
- ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 -
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 , 6 - ビス (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
- ピリミジン ;
- 6 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H 40
- ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - (2 - ピリジル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
- ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - (2 - ピリジル) - 6 - (3 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
- ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 -
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - プロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - 50

- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - ピリミジン - 2 - イル - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (p - トリル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 8 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - フルオロ - 4 - プロポキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゾニトリル ;
- 6 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ;
- 2 - エトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル]

- 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ;
 2 - ブトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 ,
 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ;
 6 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (2 - ピリジル) -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (2 - ピリジル) -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 10
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ
 - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ
 - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 3 - メトキシ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [20
 4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ -
 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
 6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 -
 イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 -
 イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 3 , 5 , 7 , 8 - テ
 トラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン ;
 4 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 30
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 4 - エトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 4 - ベンジルオキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 -
 イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - [(E) - プロパ - 1 - エニル] - 2 -
 ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - プロピル - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 4 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 40
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 4 - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 N - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ -
 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン ;
 6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジ
 ヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジ 50

- ヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - オール ;
 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] エタノール ;
 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;
 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン ;
 6 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸メチル ;
 3 - フルオロ - N - メチル - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド ;
 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
 3 - フルオロ - N - (5 - ヒドロキシベンチル) - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 , 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,
 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2
 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピ
 リミジン - 6 - イル) チアゾール、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。
 【 0 0 4 7 】

より特別には、本発明は、以下の式 I の化合物 :

10

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 -
 ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - エトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 ,
 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゾニトリル ;
 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ -
 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 -
 イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジ
 ヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
 ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - オール ;
 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル -
 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;
 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 ,
 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;
 6 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,
 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 , 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン、又はその医薬的に許容される塩又
 はエナンチオマーに関する。

【 0 0 4 8 】

合成

本発明の化合物は、どの慣用の手段によっても製造することができる。以下のスキーム

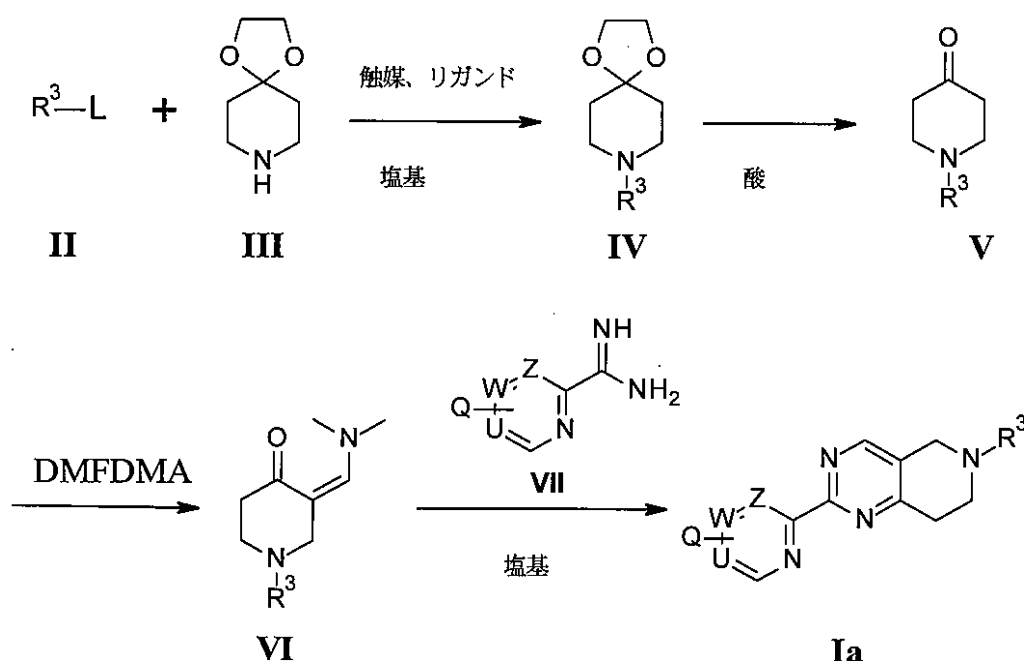
50

【 0 0 4 9 】

【 0 0 5 0 】

【化 5】

スキーム 1



【 0 0 5 1 】

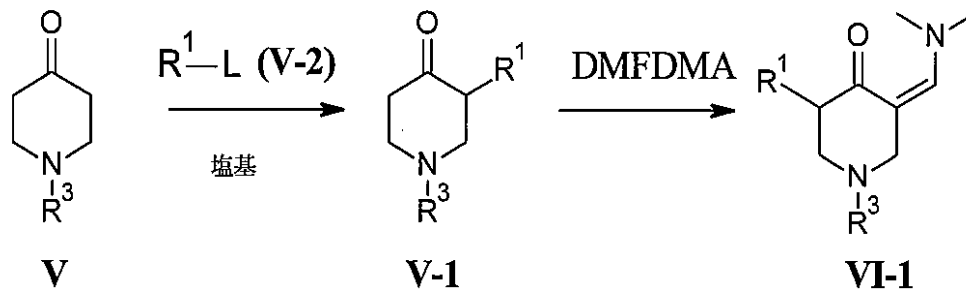
1, 4 - ジオキサン又はトルエンのような好適な溶媒において、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 又は $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ のような触媒、 Ruphos 、 Sphos 、又は BINAP のようなリガンド、そして Cs_2CO_3 又は $t\text{-BuONa}$ のような塩基の存在下に化合物IIを化合物IIIと加熱して、化合物IVを得る。酸性条件下での化合物IVの脱保護化により化合物Vを得る。DMF又はアセトニトリルのような好適な溶媒の非存在下又は存在下での化合物VのDMFDMAとの反応により、中間体VIを生成する。 EtOH 又は MeOH のような好適な溶媒における、 K_2CO_3 、 NaOMe 、又は Et_3N のような塩基の存在下での中間体VIの化合物VIIとの環化によって、化合物Iaを入手することができる。

【 0 0 5 2 】

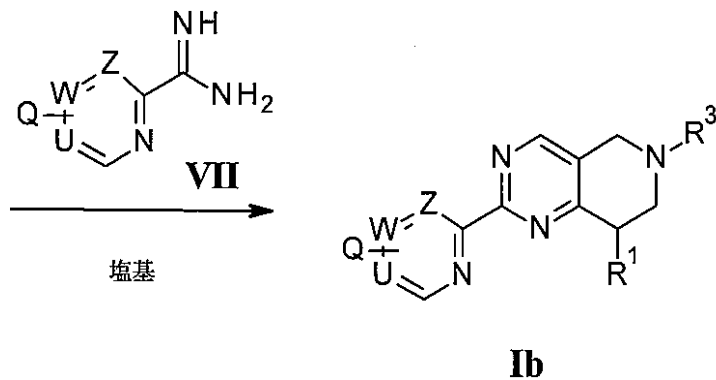
【 0 0 5 3 】

【化 6】

スキーム 2



10



20

Lは、Cl、Br、I、O-メシル、又はO-トシルである

【0054】

式Ibの化合物は、スキーム2に従って製造することができる。

THFのような好適な溶媒におけるNaHのような塩基の存在下での化合物Vの化合物V-2での処理により、化合物V-1を得る。アセトニトリルのような好適な溶媒においてDMFDMAと反応させることによって、化合物V-1を化合物VI-1へ変換することができる。化合物VI-1の化合物VIIとの環化により化合物VII-1を得る。この反応は、EtOH又はMeOHのような好適な溶媒において、K₂CO₃、NaOMe、又はEt₃Nのような塩基性条件下で行うことができる。

30

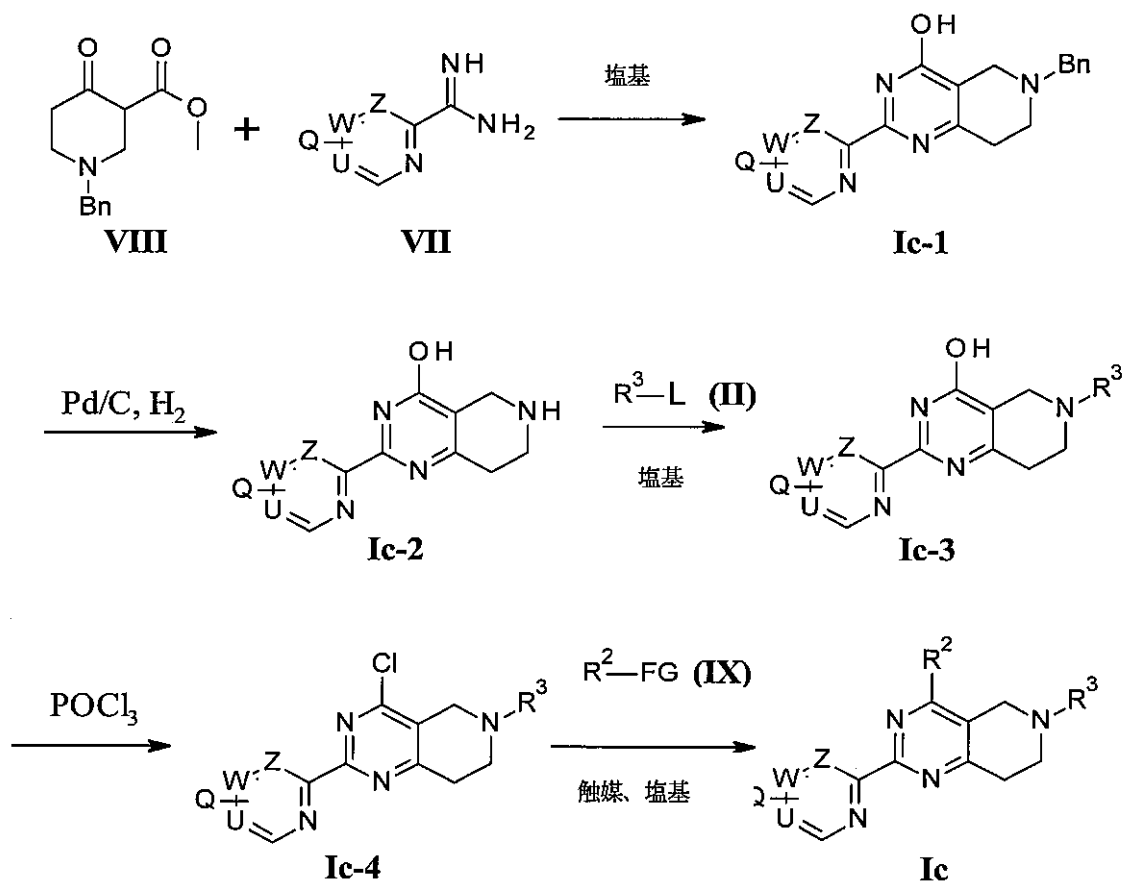
【0055】

化合物Icの一般的な合成経路(スキーム3)

【0056】

【化 7】

スキーム 3



Lは、Cl、Br、I、O-メシル、又はO-トシルである

FGは、OH、NH₂、ボロン酸、又はピナコールエステルである

【0057】

式 Ic の化合物は、スキーム 3 に従って製造することができる。

中間体 VII の化合物 VII との環化により、化合物 Ic-1 を得る。この反応は、EtOH 又は MeOH のような好適な溶媒において K₂CO₃、NaOMe、又は Et₃N のような塩基の存在下に行うことができる。THF、MeOH、又は EtOH のような好適な溶媒において Pd/C を使用することによる水素化条件下での脱ベンジル化により、化合物 Ic-2 を得る。DMF 又は DMA のような好適な溶媒における Cs₂CO₃ 又は K₂CO₃ のような塩基の存在下での化合物 Ic-2 の化合物 II との反応によって、化合物 Ic-3 を入手することができる。POCl₃ を使用することによって、化合物 Ic-3 を化合物 Ic-4 へ変換した。1, 4-ジオキサン、THF、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、又は DMSO のような好適な溶媒において Pd₂(dba)₃、Pd(OAc)₂、Pd(PPh₃)₄、又は PdCl₂(dppf) のような触媒と K₂CO₃ 又は Cs₂CO₃ のような塩基の存在下に化合物 Ic-4 を化合物 IX と反応させることによって、化合物 Ic を入手することができる。

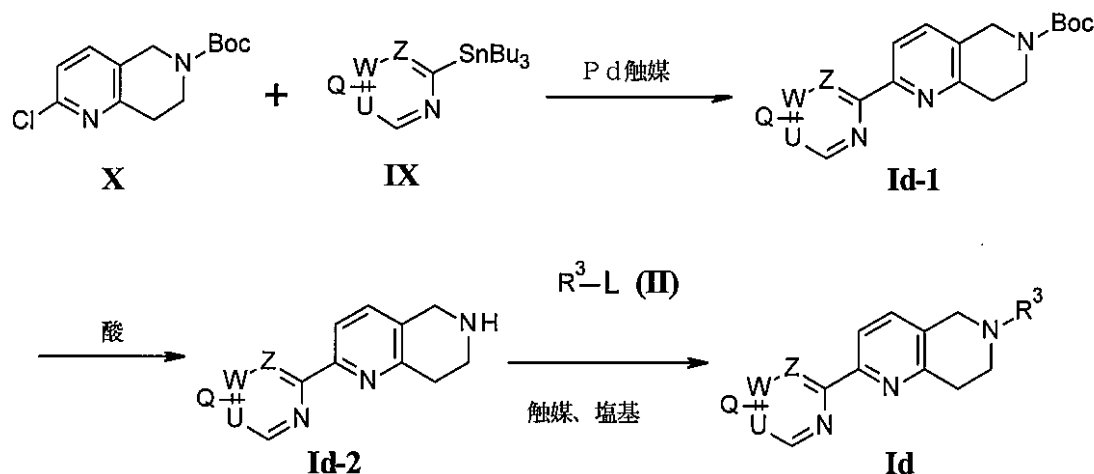
【0058】

化合物 Id の一般的な合成経路 (スキーム 4)

【0059】

【化8】

スキーム4



Lは、Cl、Br、I、O-メシル、又はO-トシルである

【0060】

式Idの化合物は、スキーム4に従って製造することができる。

1, 4-ジオキサン、 CHCl_3 、又はTHFのような好適な溶媒における $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、又は $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ のような触媒の存在下での中間体IXの中間体Xとのカップリングにより、化合物Id-1を得ることができる。酸性条件下でのBoc保護基の除去により、化合物Id-2を得る。1, 4-ジオキサン、DMF、又はDMAのような好適な溶媒における $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 又は $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ のような触媒と Cs_2CO_3 又は $t\text{-BuONa}$ のような塩基の存在下での化合物Id-2の化合物IIとのカップリングによって、化合物Idを入手することができる。

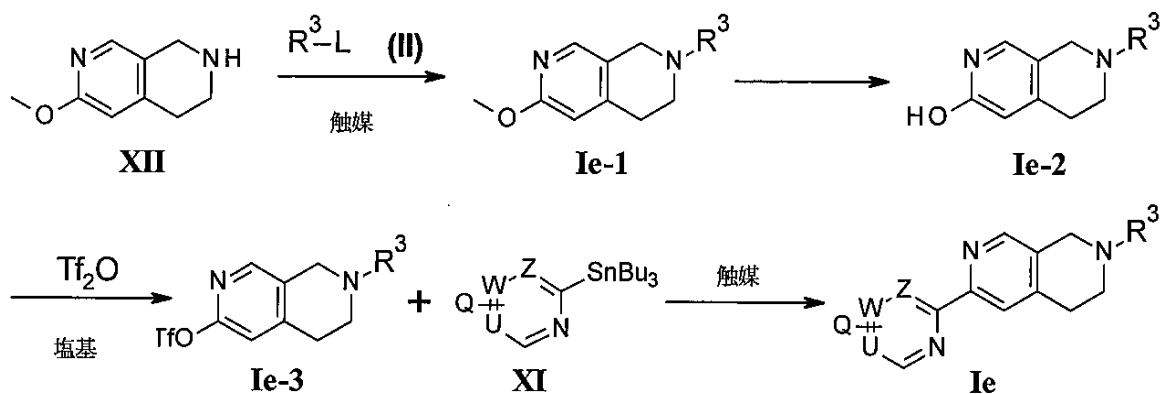
【0061】

化合物Ieの一般的な合成経路(スキーム5)

【0062】

【化9】

スキーム5



【0063】

式Ieの化合物は、スキーム5に従って製造することができる。

1, 4-ジオキサン、DMF、又はDMAのような好適な溶媒における $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 又は $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ のような触媒と Cs_2CO_3 又は $t\text{-BuONa}$ のような塩基

の存在下での化合物X I Iの化合物I Iとのカップリングにより、化合物I e - 1を得る。化合物I e - 1をAcOH中のHBrで処理することによる化合物I e - 1の脱メチル化によって、化合物I e - 2を得ることができる。ピリジンのような塩基の存在下で無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることによって、化合物I e - 2を化合物I e - 3へ変換することができる。1, 4 - ジオキサン、CHCl₃、又はTHFのような好適な溶媒におけるPd(PPh₃)₄、Pd(dppf)Cl₂、又はPd₂(dba)₃のような触媒の存在下での化合物I e - 3の化合物X Iとのカップリングにより、化合物I eを得る。

【0064】

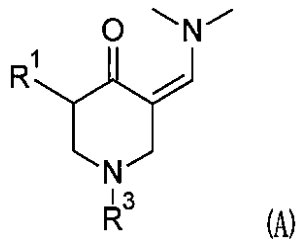
本発明はまた、式Iの化合物の製造のための方法に関し、該方法は：

10

(a) 式(A)：

【0065】

【化10】



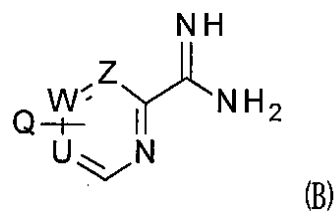
20

【0066】

の化合物の式(B)：

【0067】

【化11】



30

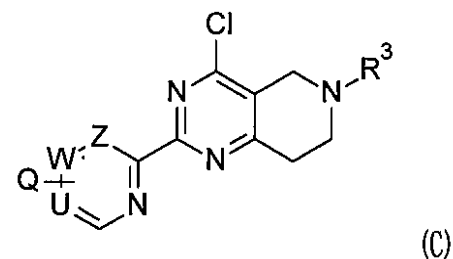
【0068】

の化合物との環化；

(b) 式(C)：

【0069】

【化12】



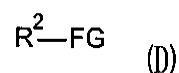
40

【0070】

の化合物の式(D)：

【0071】

【化13】

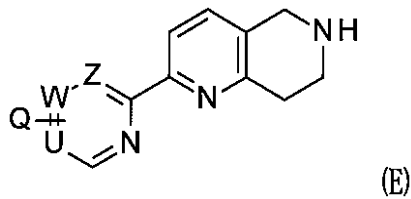


【0072】

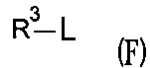
の化合物とのカップリング；

50

(c) 式 (E) :
 【 0 0 7 3 】
 【 化 1 4 】

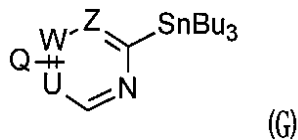


【 0 0 7 4 】
 の化合物の式 (F) :
 【 0 0 7 5 】
 【 化 1 5 】

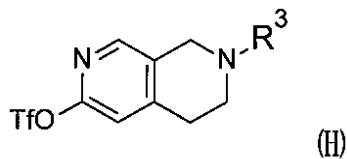


【 0 0 7 6 】
 の化合物とのカップリング ; 又は
 (d) 式 (G) :

【 0 0 7 7 】
 【 化 1 6 】



【 0 0 7 8 】
 の化合物の式 (H) :
 【 0 0 7 9 】
 【 化 1 7 】



【 0 0 8 0 】
 の化合物とのカップリングを含んでなる [式中、 $R^1 \sim R^3$ 、Q、U、W、及び Z は、態様 (i) ~ 態様 (xviii) に定義される通りであり、FG は、OH、NH₂、ボロン酸、又はピナコールエステルであり、L は、Cl、Br、I、O-メシル、又は O-トシルである]。

【 0 0 8 1 】

医薬組成物と投与

本発明はまた、治療活性物質として使用のための式 I の化合物に関する。

別の態様は、本発明の化合物と治療的に不活性な担体、希釈剤、又は賦形剤を含有する医薬組成物又は医薬品、並びに、本発明の化合物を使用してそのような組成物及び医薬品を製造する方法を提供する。1つの例では、式 (I) の化合物を、周囲温度で、適正な pH で、そして所望される度合いの純度で、生理学的に許容される担体 (即ち、製剤投与形態へ利用される投与量及び濃度でレシピエントに対して非毒性である担体) と混合することによって製剤化し得る。製剤の pH は、化合物の特別な使用とその濃度に主に依存するが、好ましくは、約 3 ~ 約 8 のあらゆる範囲に及ぶ。1つの例では、式 (I) の化合物を酢酸緩衝液において pH 5 で製剤化する。別の態様において、式 (I) の化合物は、無菌である。該化合物は、例えば、固形性又は非晶性の組成物として、凍結乾燥製剤として、

10

20

30

40

50

又は水溶液剤として保存し得る。

【0082】

組成物は、良好な医療行為に一致したやり方で製剤化、投薬、及び投与される。この文脈において考慮すべき要因には、治療される特別な障害、治療される特別な哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与の方法、投与の計画、及び医療従事者に知られた他の要因が含まれる。投与される化合物の「有効量」は、そのような考慮事項によって支配されるものであって、HBsAgを阻害するのに必要な最小量である。例えば、そのような量は、正常細胞、又はその哺乳動物全体にとって有毒である量未満であり得る。

【0083】

1つの例において、非経口的に投与される本発明の化合物の投薬当たりの医薬的有効量は、患者の体重1kgにつき、1日当たり約0.01~100mg、あるいは約0.01~100mgの範囲にあって、使用される化合物の典型的な初回範囲は、0.3~15mg/kg/日であろう。別の態様では、錠剤及びカプセル剤のような経口の単位剤形は、好ましくは、本発明の化合物の約0.1~約1000mgを含有する。

【0084】

本発明の化合物は、経口、局部（頬内及び舌下が含まれる）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内、及び硬膜外、及び鼻腔内と（局所治療が所望されるならば）病巣内の投与が含まれる、どの好適な手段によっても投与してよい。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下の投与が含まれる。

【0085】

本発明の化合物は、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、溶液剤、分散液剤、懸濁液剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳液剤、パッチ剤、等といったどの簡便な投与形態でも投与してよい。そのような組成物は、医薬製剤における慣用の成分、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味剤、増嵩剤、及びさらなる有効成分を含有してよい。

【0086】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体又は賦形剤を混合することによって調製される。好適な担体及び賦形剤は、当業者によく知られていて、例えば、Ansel, Howard C., et al. 「アンセルの医薬剤形と薬物送達系 (Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)」フィラデルフィア：リッピンコット、ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス（2004）；Gennaro, Alfonso R., et al. 「レミントン：調剤の科学及び実践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」フィラデルフィア：リッピンコット、ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス（2000）；及び、Rowe, Raymond C. 「医薬賦形剤ハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Excipients)」シカゴ、ファーマシューティカル・プレス（2005）に詳しく記載されている。この製剤には、薬物（即ち、本発明の化合物又はその医薬組成物）の洗練された提示を提供するか又はその医薬製品（即ち、医薬品）の製造に役立てるために、1以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、希釈剤、及び他の既知の添加剤も含めてよい。

【0087】

好適な経口剤形の例は、約0.1~1000mgの本発明の化合物を約0~2000mgの無水乳糖、約0~2000mgのクロスカルメロースナトリウム、約0~2000mgのポリビニルピロリドン（PVP）K30、及び約0~2000mgのステアリン酸マグネシウムと複合して含有する錠剤である。最初に、粉末化した成分と一緒に混合して、次にPVPの溶液と混合する。生じる組成物は、慣用の機器を使用して、乾燥させ、造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤の形態へ圧縮することができる。本発明の化合物（例えば、0.1~1000mg）を好適な緩衝溶液（例、リン酸緩衝液）に溶かし、所望されるならば等張化剤（例、塩化ナトリウムのような塩）を加えることによって、エアゾール製剤の例を調製することができる。この溶液剤は、例えば、0.2ミクロンのフィルターを使用して濾過して、不純物や混在物を除去してよい。

【 0 0 8 8 】

故に、ある態様には、式 I の化合物又はその立体異性体又は医薬的に許容される塩を含んでなる医薬組成物が含まれる。さらなる態様には、式 I の化合物又はその立体異性体又は医薬的に許容される塩を医薬的に許容される担体又は賦形剤と一緒に含んでなる医薬組成物が含まれる。

【 0 0 8 9 】

以下の例 A と例 B は、本発明の典型的な組成物を例示するが、単にその代表として役立つものである。

例 A

以下の組成の錠剤の製造のために、式 I の化合物を有効成分として、それ自体が既知のやり方で使用することができる：

	1 錠あたり
有効成分	2 0 0 m g
微結晶性セルロース	1 5 5 m g
コーンスターチ	2 5 m g
タルク	2 5 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 0 m g
	4 2 5 m g

例 B

以下の組成のカプセル剤の製造のために、式 I の化合物を有効成分として、それ自体が既知のやり方で使用することができる：

	1 カプセルあたり
有効成分	1 0 0 . 0 m g
コーンスターチ	2 0 . 0 m g
乳糖	9 5 . 0 m g
タルク	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
	2 2 0 . 0 m g

適応症と治療の方法

本発明の化合物は、H B s A g の産生又は分泌を阻害して、H B V 遺伝子発現を阻害することができる。従って、本発明の化合物は、H B V 感染症の治療又は予防に有用である。

【 0 0 9 0 】

本発明は、式 I の化合物の、H B s A g 産生又は分泌の阻害への使用に関する。

本発明は、式 I の化合物の、H B V D N A 産生の阻害への使用に関する。

本発明は、式 I の化合物の、H B V 遺伝子発現の阻害への使用に関する。

【 0 0 9 1 】

本発明は、式 I の化合物の、H B V 感染症の治療又は予防への使用に関する。

式 I の化合物の、H B V 感染症に関連した疾患の治療又は予防に有用な医薬品の製造への使用は、本発明の 1 つの目的である。

【 0 0 9 2 】

本発明は、式 I の化合物の、H B V 感染症の治療又は予防用医薬品の製造への使用に特に関する。

別の態様には、H B V 感染症の治療又は予防のための方法が含まれ、該方法は、式 I の化合物、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、コンジュゲート、又は医薬的に許容される塩の有効量を投与することを含む。

【 実施例 】

【 0 0 9 3 】

本発明は、以下の実施例を参照することによって、より完全に理解されよう。しかしながら、それらは、本発明の範囲を制限するものと解釈してはならない。

本明細書に使用する略語は、以下の通りである：

μL ：	マイクロリットル	
μm ：	マイクロメートル	
μM ：	1リットルあたりのマイクロモル数	
$(\text{Boc})_2\text{O}$ ：	二炭酸ジtert-ブチル	
B S A：	ウシ血清アルブミン	
D M F：	ジメチルホルムアミド	
I C ₅₀ ：	半数阻害濃度	
L C / M S：	液体クロマトグラフィー / 質量分析法	
M：	モル濃度	10
M H z：	メガヘルツ	
m i n：	分	
h r (s)：	時間 (複数)	
m M：	1リットルあたりのミリモル数	
D C M：	ジクロロメタン	
E A：	酢酸エチル	
P E：	石油エーテル	
M e ₃ S i C l：	クロロトリメチルシラン	
M S (E S I)：	質量分析法 (電子スプレーイオン化)	
N a B H ₃ C N：	シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム	20
n M：	1リットルあたりのナノモル数	
N M R：	核磁気共鳴	
o b s d .：	観測値	
r t：	室温	
P d / C：	パラジウム担持活性炭	
P d (P P h ₃) ₄ ：	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ ：	塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I)	
P d (d p p f) C l ₂ ：	[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン]	
ジクロロパラジウム (I I)		30
P d ₂ (d b a) ₃ ：	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
T F A：	トリフルオロ酢酸	
δ ：	化学シフト	
X a n t p h o s：	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		
X P h o s：	2 - ジクロロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロ	
ピルピフェニル		
R u P h o s：	2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジイソプロポキシピ	
フェニル		
B I N A P：	(2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ピナフチル)	40
S P h o s：	2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシピフェニ	
ル		
D M F D M A：	N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール	
t - B u O N a：	ナトリウムtert-ブトキシド	
H A T U：	N - [(ジメチルアミノ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ - [4 , 5	
- b] ピリジン - 1 - イルメチレン] - N - メチルメタンアミニウム・ヘキサフルオロホ		
スフェートN - オキシド		
全般的な実験条件		
中間体と最終化合物は、以下の機器の1つを使用して、フラッシュクロマトグラフィー		
によって精製した：i) Biotage SP1 システム及び Quad 12/25 Cartridge モジュール。		50

i i) ISCO combi-フラッシュクロマトグラフィー機器。シリカゲルのブランド及び孔径：
i) KP-SIL 60A (オングストローム) 粒径：40 ~ 60 μm ；i i) CAS 登録番号：
Silica Gel：63231-67-4，粒径：47 ~ 60 ミクロンシリカゲル；i i i) ZCX (Qing
dao Haiyang Chemical 株式会社製)、空孔：200 ~ 300 又は 300 ~ 400。

【0094】

中間体と最終化合物は、XBridgeTM Perp C₁₈ (5 μm , OBDTM 30 × 100 mm) カラム又は SunFireTM Perp C₁₈ (5 μm , OBDTM 30 × 100 mm) カラムを使用する逆相カラムでの分取用 HPLC によって精製した。

【0095】

LC/MS スペクトルは、Acquity Ultra Performance LC-3100 Mass Detector 又は Acquity Ultra Performance LC-SQ Detector を使用して入手した。標準的な LC/MS 条件は、以下の通りであった (操作時間：3 分)：

酸性条件：A：H₂O 中 0.1 % ギ酸；B：アセトニトリル中 0.1 % ギ酸；

塩基性条件：A：H₂O 中 0.05 % NH₃ · H₂O；B：アセトニトリル；

中性条件：A：H₂O；B：アセトニトリル。

【0096】

質量スペクトル (MS)：全般的には、親質量を示すイオンだけを報告して、他に述べなければ、引用される質量イオンは、陽性の質量イオン (M + H)⁺ である。

マイクロ波支援反応は、Biotage Initiator Sixty 又は CEM Discover において行った。

【0097】

NMR スペクトルは、Bruker Avance 400 MHz を使用して入手した。

空気感受性の試薬に関わるすべての反応は、アルゴン雰囲気下で実施した。他に述べなければ、試薬は、市販の供給業者より受け取ったままで、さらに精製せずに使用した。

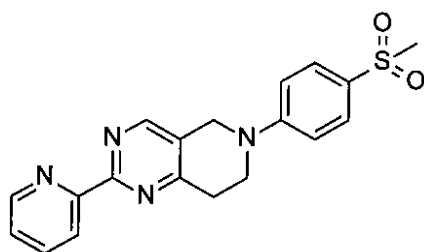
【0098】

製造の実施例

実施例 1：6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0099】

【化 18】

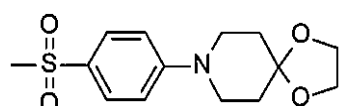


【0100】

工程 1：8 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンの製造

【0101】

【化 19】



【0102】

1 - ブロモ - 4 - メチルスルホニル - ベンゼン (1.9 g, 8.12 ミリモル) と 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (1.39 g, 9.74 ミリモル) をジオキサン (40 mL) 中に含有するフラスコへ t - BuONa (1.56 g, 16.24

10

20

30

40

50

ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (147 mg, 0.16ミリモル)、及び *Sphos* (131 mg, 0.32ミリモル)を N_2 下で連続的に加えてからこの反応混合物を100まで加熱して、100で一晩撹拌した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H_2O (20 mL)で希釈して、*EA* (50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水 (brine) (50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して粗製の8-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (2.2 g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

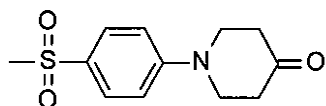
【0103】

工程2: 1-(4-メチルスルホニルフェニル)ピペリジン-4-オンの製造

【0104】

10

【化20】



【0105】

粗製の8-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (2.2 g, 7.48ミリモル)と44%ギ酸 (20 mL)の混合物を90で8時間加熱した。生じる混合物を真空中で濃縮した。残渣を飽和 NaHCO_3 (20 mL)で希釈してから*EA* (50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水 (50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して1-(4-メチルスルホニルフェニル)ピペリジン-4-オン (1.64 g)を茶褐色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

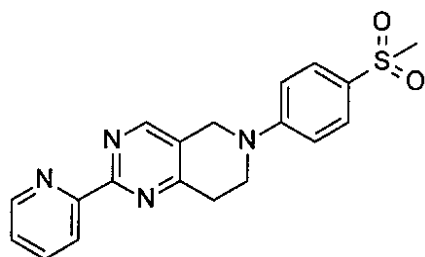
20

【0106】

工程3: 6-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0107】

【化21】



30

【0108】

1-(4-メチルスルホニルフェニル)ピペリジン-4-オン (1.64 g, 6.75ミリモル)をDMFDMA (10 mL)とともに90で3時間加熱した。生じる混合物を真空中で濃縮した。残渣を*EtOH* (20 mL)に溶かした。この溶液へピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩 (1.06 g, 6.75ミリモル)と K_2CO_3 (1.86 g, 13.5ミリモル)を連続的に加えた。80まで加熱して一晩撹拌した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、6-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (1.0 g)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.88-8.93 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51-8.58 (m, 1H), 7.90-7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.05 (s, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 367.

40

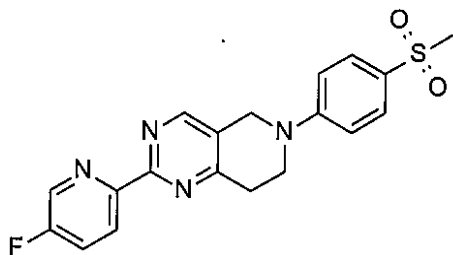
【0109】

実施例2: 2-(5-フルオロ-2-ピリジル)-6-(4-メチルスルホニルフェニル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0110】

50

【化 2 2】



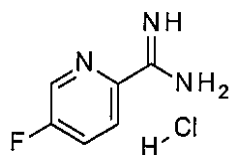
【 0 1 1 1】

工程 1 : 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩の製造

10

【 0 1 1 2】

【化 2 3】



【 0 1 1 3】

5 - フルオロピリジン - 2 - カルボニトリル (1 . 0 g , 8 . 2 6 ミリモル) のメタノール (2 0 m L) 溶液へ NaOCH_3 (8 9 m g , 1 . 6 5 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で 1 2 間攪拌した。次いで、この反応混合物へ NH_4Cl (4 4 0 m g , 8 . 2 6 ミリモル) を加えた。還流下に 3 時間加熱した後で、生じる混合物を真空中で濃縮した。残渣をエタノール (3 0 m L) に懸濁させて、この懸濁液を還流下に 1 時間加熱した。生じる混合物を濾過して、その濾液を真空中で濃縮して 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 . 4 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

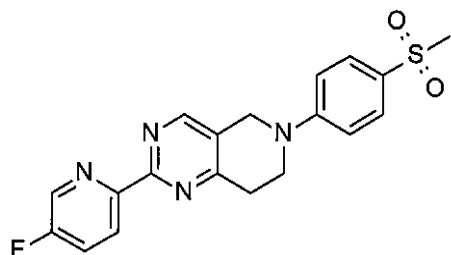
【 0 1 1 4】

工程 2 : 2 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 1 1 5】

【化 2 4】

30



【 0 1 1 6】

1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 0 0 m g , 0 . 3 9 ミリモル) 及び DMFDMA (1 m l) のアセトニトリル (8 m L) 溶液を攪拌しながら 9 0 ° で 2 時間加熱した。生じる混合物を真空中で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へ 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (5 5 m g , 0 . 3 9 ミリモル) と炭酸カリウム (1 0 7 m g , 0 . 7 8 ミリモル) を連続的に加えた。9 0 ° で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水 (2 0 m L) で希釈して、 EA (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 3 m g) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.74 (s , 1 H) , 8.70 (d , 1 H) , 8.59 (dd , 1 H) , 7.87 (d , 2 H) , 7.70-7.48 (m , 1 H) , 7.06 (d , 2 H) , 4.64 (s , 2 H) , 3.87 (t , 2 H) , 3.31 (t , 2 H) , 3.05 (s , 3 H) . MS obsd

40

50

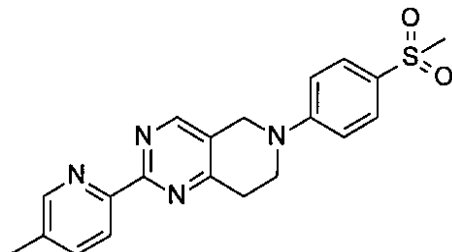
. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 385。

【 0 1 1 7 】

実施例 3 : 2 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 1 1 8 】

【 化 2 5 】



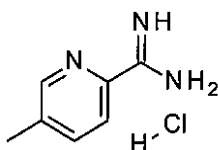
10

【 0 1 1 9 】

工程 1 : 5 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩の製造

【 0 1 2 0 】

【 化 2 6 】



20

【 0 1 2 1 】

5 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリル (1 . 0 g , 8 . 5 5 ミリモル) のメタノール (2 0 m L) 溶液へ NaOCH_3 (9 2 m g , 1 . 7 1 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。次いで、この反応混合物へ NH_4Cl (4 6 0 m g , 8 . 5 5 ミリモル) を加えた。還流下に 3 時間加熱した後で、生じる反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をエタノール (3 0 m L) に懸濁させて、この懸濁液を還流下に 1 時間加熱した。生じる混合物を濾過して、その濾液を真空中で濃縮して粗製の 5 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 . 4 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

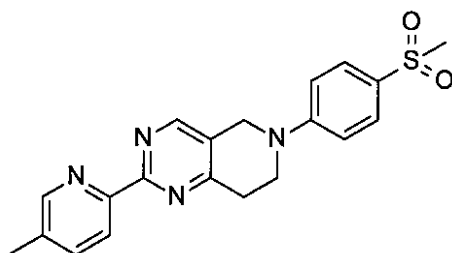
30

【 0 1 2 2 】

工程 2 : 2 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 1 2 3 】

【 化 2 7 】



40

【 0 1 2 4 】

1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 0 0 m g , 0 . 3 9 ミリモル) と DMF DMA (1 m L) のアセトニトリル (8 m L) 中の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 2 時間加熱した。生じる混合物を真空中で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へ 5 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (5 4 m g , 0 . 3 9 ミリモル) と炭酸カリウム (8 8 m g , 0 . 6 4 ミリモル) を連続的に加え

50

た。90 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水(20 mL)で希釈して、EA(20 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、2-(5-メチル-2-ピリジル)-6-(4-メチルスルホニルフェニル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(9 mg)を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 381.

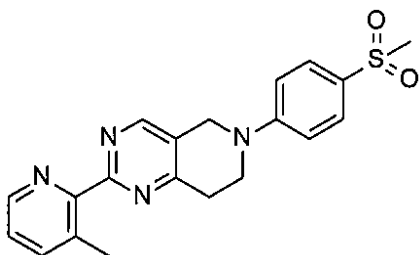
【0125】

実施例4: 2-(3-メチル-2-ピリジル)-6-(4-メチルスルホニルフェニル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

10

【0126】

【化28】



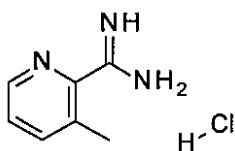
20

【0127】

工程1: 3-メチルピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩の製造

【0128】

【化29】



【0129】

3-メチルピリジン-2-カルボニトリル(1.0 g, 8.55ミリモル)のメタノール(20 mL)溶液へ NaOCH_3 (92 mg, 1.71ミリモル)を加えた。生じる混合物を室温で12時間攪拌した。次いで、この反応混合物へ NH_4Cl (460 mg, 8.55ミリモル)を加えた。還流下に3時間加熱した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をエタノール(30 mL)に懸濁させて、この懸濁液を還流下に1時間加熱した。この混合物を濾過して、その濾液を真空で濃縮して3-メチルピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(1.4 g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

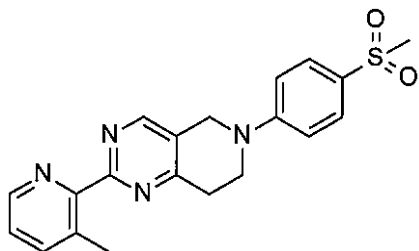
【0130】

工程2: 2-(3-メチル-2-ピリジル)-6-(4-メチルスルホニルフェニル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

40

【0131】

【化30】



【0132】

50

1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (100 mg, 0.39 ミリモル) と DMF DMA (1 mL) のアセトニトリル (8 mL) 中の混合物を撹拌しながら 90 で 2 時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (10 mL) に溶かした。この溶液へ 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (53 mg, 0.39 ミリモル) と炭酸カリウム (88 mg, 0.64 ミリモル) を連続的に加えた。90 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水 (20 mL) で希釈して、EA (20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - (3 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (20 mg) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.75 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.54 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 381.

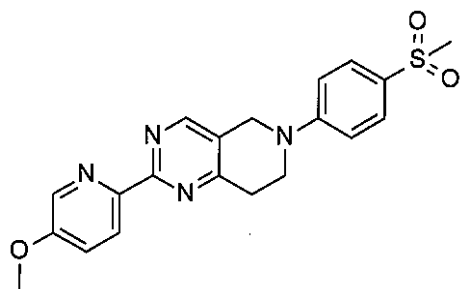
10

【0133】

実施例 5 : 2 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0134】

【化31】



20

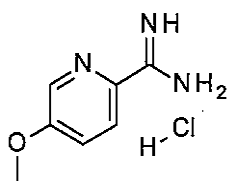
【0135】

工程 1 : 5 - メトキシピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩の製造

【0136】

【化32】

30



【0137】

5 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル (1.0 g, 7.46 ミリモル) のメタノール (20 mL) 溶液へ NaOCH₃ (80 mg, 1.49 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で 12 時間撹拌した。次いで、この反応混合物へ NH₄Cl (399 mg, 7.46 ミリモル) を加えた。還流下に 3 時間加熱した後で、この反応混合物を真空で濃縮した。残渣をエタノール (30 mL) に懸濁させて、この懸濁液を還流下に 1 時間加熱した。生じる混合物を濾過して、その濾液を真空で濃縮して 5 - メトキシピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1.3 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

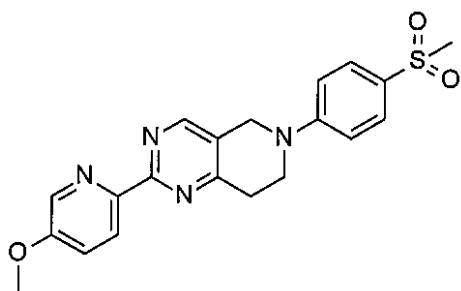
40

【0138】

工程 2 : 2 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【0139】

【化 3 3】



【0140】

10

1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (100 mg, 0.39 ミリモル) と DMF/DMA (1 mL) のアセトニトリル (8 mL) 中の混合物を撹拌しながら 90 で 2 時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (10 mL) に溶かした。この溶液へ 5 - メトキシピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (59 mg, 0.39 ミリモル) と炭酸カリウム (88 mg, 0.64 ミリモル) を連続的に加えた。90 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水 (20 mL) で希釈して、EA (20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (42 mg) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.78 (s, 1H), 8.55-8.32 (m, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.22 (d, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.97-3.83 (m, 4H), 3.11 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 397.

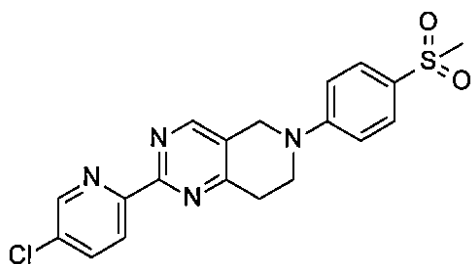
20

【0141】

実施例 6: 2 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0142】

【化 3 4】



30

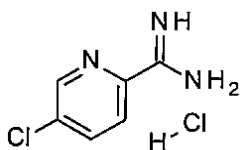
【0143】

工程 1: 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩の製造

【0144】

【化 3 5】

40



【0145】

5 - クロロピリジン - 2 - カルボニトリル (1.0 g, 7.25 ミリモル) のメタノール (20 mL) 溶液へ NaOCH₃ (80 mg, 1.45 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で 12 時間撹拌した。生じる反応混合物へ NH₄Cl (390 mg, 7.25 ミリモル) を加えた。還流下に 3 時間加熱した後で、この反応混合物を真空で濃縮した。残

50

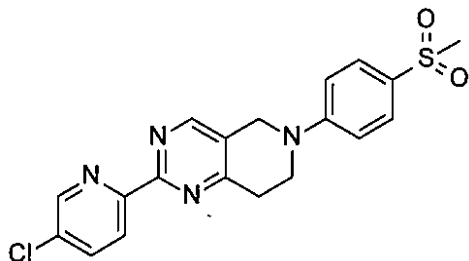
渣をエタノール（30 mL）に懸濁させて、還流下に1時間加熱した。生じる混合物を濾過して、その濾液を真空で濃縮して5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩（1.3 g）を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0146】

工程2：2 - （5 - クロロ - 2 - ピリジル） - 6 - （4 - メチルスルホニルフェニル） - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジンの製造

【0147】

【化36】



10

【0148】

1 - （4 - メチルスルホニルフェニル）ピペリジン - 4 - オン（100 mg, 0.39ミリモル）とDMFDMA（1 mL）のアセトニトリル（5 mL）中の混合物を撹拌しながら90℃で2時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣をEtOH（10 mL）に溶かした。この溶液へ5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩（74 mg, 0.39ミリモル）と炭酸カリウム（88 mg, 0.64ミリモル）を連続的に加えた。90℃で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水（20 mL）で希釈して、EA（20 mL）で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣を分取用HPLCによって精製して、2 - （5 - クロロ - 2 - ピリジル） - 6 - （4 - メチルスルホニルフェニル） - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジン（10 mg）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: δ 3.05 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.83-7.92 (m, 3H), 8.48-8.57 (m, 1H), 8.73-8.86 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 401.

20

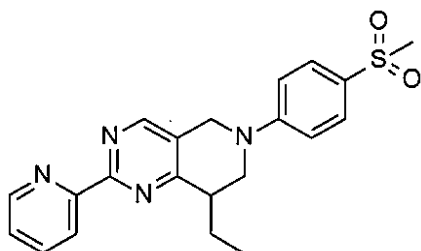
30

【0149】

実施例7：8 - エチル - 6 - （4 - メチルスルホニルフェニル） - 2 - （2 - ピリジル） - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジン

【0150】

【化37】



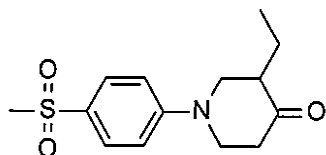
40

【0151】

工程1：3 - エチル - 1 - （4 - メチルスルホニルフェニル）ピペリジン - 4 - オンの製造

【0152】

【化 3 8】



【 0 1 5 3】

1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 . 0 g , 3 . 9 3 ミリモル) の T H F (1 5 m L) 溶液へ水素化ナトリウム (1 0 4 m g , 4 . 4 3 ミリモル) を N₂ 雰囲気下に 0 で加えた。この混合物を 0 で 0 . 5 時間撹拌した。生じる混合物へヨウ化エチル (3 . 5 m l , 4 . 3 3 ミリモル) を加えて、この反応混合物を還流下に一晚加熱した。次いで、この反応物を H₂O でクエンチして、生じる混合物を E A (4 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (P E 中 2 0 % E A で溶出させる) によって精製して 3 - エチル - 1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - ピペリジン - 4 - オン (1 . 0 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

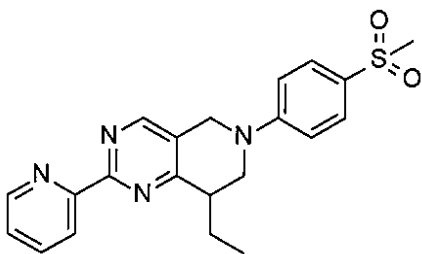
【 0 1 5 4】

工程 2 : 8 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 1 5 5】

20

【化 3 9】



【 0 1 5 6】

3 - エチル - 1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 . 0 g , 3 . 5 4 ミリモル) と D M F D M A (2 m L) のアセトニトリル (8 m L) 中の混合物を撹拌しながら 9 0 で 2 時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (5 6 0 m g , 3 . 5 4 ミリモル) と炭酸カリウム (9 8 0 m g , 7 . 0 8 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 9 0 で一晚加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水 (2 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、8 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 m g) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.92-8.83 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.99-7.83 (m, 3H), 7.44 (ddd, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.19 (t, 3H). MS obsd. (ESI+) [(M+H)⁺]: 395.

30

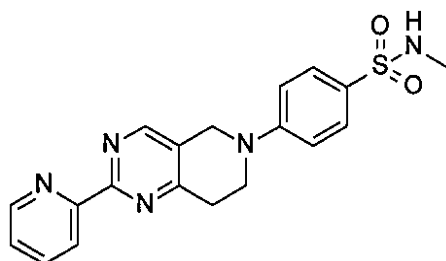
40

【 0 1 5 7】

実施例 8 : N - メチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド

【 0 1 5 8】

【化 40】



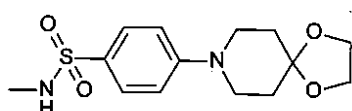
【0159】

10

工程 1 : 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミドの製造

【0160】

【化 41】



【0161】

20

アセトニトリル (10 mL) 及び 1 , 3 - ジメチルヘキサヒドロピリミジン - 2 - オン (20 mL) の混合溶媒中の 4 - フルオロ - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (0 . 50 g , 2 . 64 ミリモル) 、 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (0 . 76 g , 5 . 28 ミリモル) 、 及び炭酸カリウム (0 . 73 g , 5 . 28 ミリモル) の混合物を撹拌しながら 65 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (50 mL) で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して粗製の 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (0 . 60 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

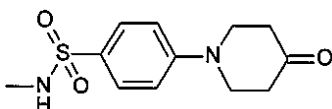
【0162】

30

工程 2 : N - メチル - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゼンスルホンアミドの製造

【0163】

【化 42】



【0164】

40

4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (0 . 60 g , 1 . 91 ミリモル) の H_2O (5 mL) 及びギ酸 (5 mL) の混合物中の溶液を撹拌しながら 90 で一晩加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やして、真空中で濃縮した。残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2 . 5 % MeOH) によって精製して、N - メチル - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 45 g) を得た。

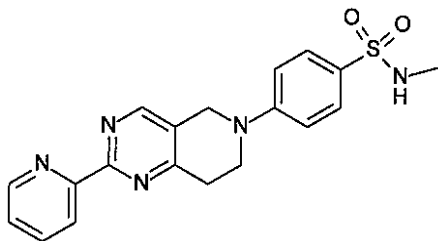
【0165】

工程 3 : N - メチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミドの製造

【0166】

50

【化 4 3】



【 0 1 6 7 】

N - メチル - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 4 5 g , 1 . 6 7 ミリモル) と DMF DMA (2 m L) のアセトニトリル (8 m L) 中の混合物を撹拌しながら 90 ° で 2 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン (0 . 1 5 g , 1 . 2 3 ミリモル) と炭酸カリウム (0 . 3 4 g , 2 . 4 6 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 90 ° で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (2 0 m L) で希釈して、EA (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣を分取用 HPLC によって精製して、N - メチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド (7 m g) を得た。

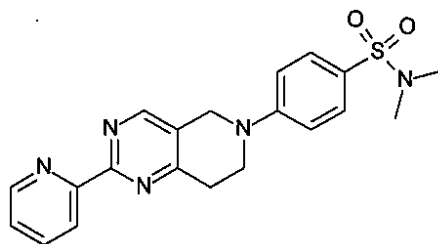
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.87 (d, 1H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.44 (ddd, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.67 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 382.

【 0 1 6 8 】

実施例 9 : N , N - ジメチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド

【 0 1 6 9 】

【化 4 4】



【 0 1 7 0 】

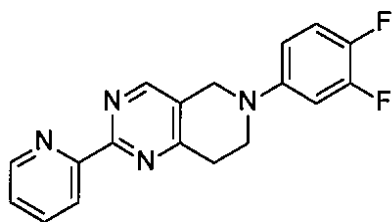
N - メチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド (4 4 m g , 0 . 1 2 ミリモル) 、水素化ナトリウム (6 m g , 0 . 2 4 ミリモル) 、及びヨウ化メチル (3 4 m g , 0 . 2 4 ミリモル) の無水 DMF (5 m L) 中の混合物を N₂ 雰囲気下に室温で 2 時間撹拌した。次いで、この反応物を水でクエンチした。生じる混合物を EA (3 0 m L) で抽出した。その有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、N , N - ジメチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド (3 m g) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.88 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.90 (dt, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.44 (ddd, 1H), 7.06 (d, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.96-3.67 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.45-3.24 (m, 2H), 2.71 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 396.

【 0 1 7 1 】

実施例 10 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 1 7 2 】

【 化 4 5 】

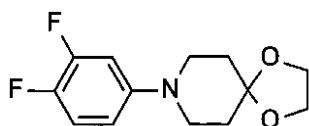


【 0 1 7 3 】

工程 1 : 8 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造 10

【 0 1 7 4 】

【 化 4 6 】



【 0 1 7 5 】

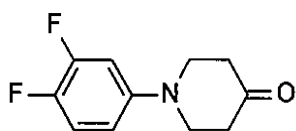
4 - ブロモ - 1 , 2 - ジフルオロ - ベンゼン (5 8 0 m g , 3 . 0 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 1 5 m g , 3 . 6 ミリモル) のジオキサン (2 0 m L) 中の混合物を含有するフラスコへ t - B u O N a (5 8 0 m g , 6 . 0 ミリモル) に続いて P d ₂ (d b a) ₃ (1 3 7 m g , 0 . 1 5 ミリモル) と S p h o s (1 2 3 m g , 0 . 3 0 ミリモル) を N ₂ 下で連続的に加えた。1 0 0 まで加熱して一晩攪拌した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、H ₂ O (2 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 8 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (8 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。 20

【 0 1 7 6 】

工程 2 : 1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造 30

【 0 1 7 7 】

【 化 4 7 】



【 0 1 7 8 】

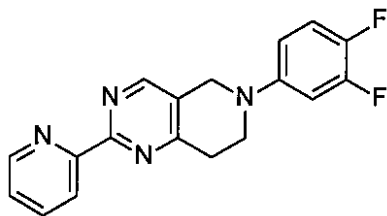
粗製の 8 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (8 0 0 m g , 3 . 1 3 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 で 8 時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を N a H C O ₃ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して、1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オン (6 0 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。 40

【 0 1 7 9 】

工程 3 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 1 8 0 】

【化 4 8】



【 0 1 8 1】

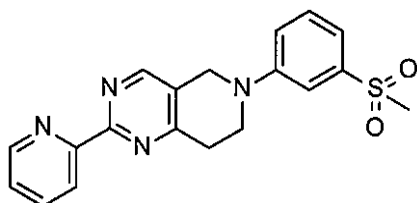
1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オン (6 0 0 m g , 2 . 8 4 ミリモル) を D M F D M A (5 m L) とともに 9 0 ° で 3 時間加熱した。生じる混合物を真空中で濃縮して、残渣を E t O H (1 0 m L) に溶かした。生じる溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (4 5 0 m g , 2 . 8 4 ミリモル) と K_2CO_3 (7 8 4 m g , 5 . 6 8 ミリモル) を連続的に加えた。8 0 ° まで加熱して一晩攪拌した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 0 m g) を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.86 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48-8.56 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 1H), 6.77-6.92 (m, 1H), 6.67-6.75 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.21-3.35 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 325.

【 0 1 8 2】

実施例 1 1 : 6 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 1 8 3】

【化 4 9】

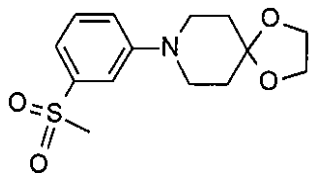


【 0 1 8 4】

工程 1 : 8 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 1 8 5】

【化 5 0】



【 0 1 8 6】

1 - ブロモ - 3 - メチルスルホニル - ベンゼン (5 2 5 m g , 2 . 2 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (3 7 2 m g , 2 . 6 ミリモル) のジオキササン (1 0 m L) 中の混合物を含有するフラスコへ t - B u O N a (3 1 7 m g , 3 . 3 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (3 7 m g , 0 . 0 4 ミリモル) 、 及び S p h o s (3 3 m g , 0 . 0 8 ミリモル) を N_2 下で連続的に加えた。生じる混合物を 1 0 0 ° まで加熱して一晩攪拌した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H_2O (2 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して粗製の 8 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 8 0 m g) を得て、こ

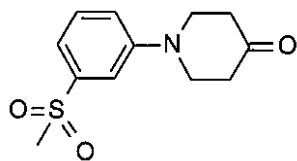
れをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 1 8 7 】

工程 2 : 1 - (3 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 1 8 8 】

【 化 5 1 】



10

【 0 1 8 9 】

粗製の 8 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 8 0 m g , 0 . 9 4 ミリモル) を 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) とともに 9 0 で 8 時間加熱した。この混合物を真空中で濃縮して、残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈した。生じる混合物を EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 1 - (3 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (2 2 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

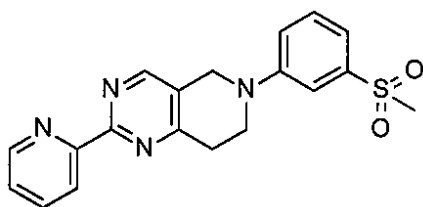
【 0 1 9 0 】

工程 3 : 6 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

20

【 0 1 9 1 】

【 化 5 2 】



【 0 1 9 2 】

30

粗製の 1 - (3 - メチルスルホニルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (2 2 0 m g , 0 . 8 7 ミリモル) を DMFDMA (5 m L) とともに 9 0 で 3 時間加熱した。生じる混合物を真空中で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 3 7 m g , 0 . 8 7 ミリモル) と K_2CO_3 (2 4 0 m g , 1 . 7 4 ミリモル) を連続的に加えた。8 0 まで加熱して一晩攪拌した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 m g) を薄黄色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.83-8.90 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.89 (td, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 4.50-4.62 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.09 (s, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 367.

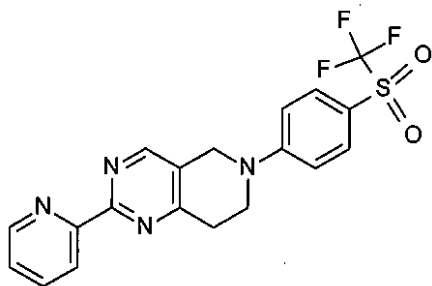
40

【 0 1 9 3 】

実施例 1 2 : 2 - (2 - ピリジル) - 6 - [4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 1 9 4 】

【化53】



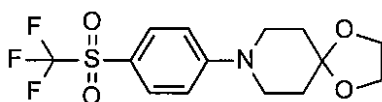
【0195】

10

工程1：8-[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0196】

【化54】



【0197】

1-プロモ-4-(トリフルオロメチルスルホニル)ベンゼン(600mg, 2.08ミリモル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(358mg, 2.5ミリモル)のジオキサン(20mL)中の混合物を含有するフラスコへCs₂CO₃(1350mg, 4.16ミリモル)、Pd₂(dba)₃(37mg, 0.04ミリモル)、及びSphos(33mg, 0.08ミリモル)をN₂下で連続的に加えた。生じる混合物を100℃まで加熱して一晩撹拌した。室温へ冷やした後で、この反応混合物をH₂O(20mL)で希釈して、EA(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して、粗製の8-[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(200mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

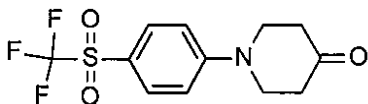
【0198】

工程2：1-[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]ピペリジン-4-オンの製造

30

【0199】

【化55】



【0200】

粗製の8-[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(200mg, 0.57ミリモル)を含有するフラスコへ44%ギ酸(10mL)を加えた。撹拌しながら90℃で8時間加熱した後で、生じる反応混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液(20mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して1-[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]ピペリジン-4-オン(160mg)を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

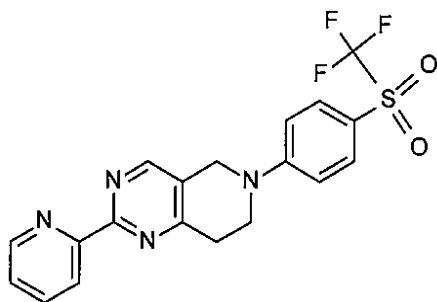
40

【0201】

工程3：2-(2-ピリジル)-6-[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0202】

【化 5 6】



【0203】

10

粗製の 1 - [4 - (トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] ピペリジン - 4 - オン (1 6 0 m g , 0 . 5 2 ミリモル) を D M F D M A (5 m L) とともに 9 0 ° で 3 時間加熱した。この混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (8 2 m g , 0 . 5 2 ミリモル) と K_2CO_3 (1 4 4 m g , 1 . 0 4 ミリモル) を連続的に加えた。生じる混合物を 8 0 ° まで加熱して一晩撹拌した。次いで、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、2 - (2 - ピリジル) - 6 - [4 - (トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン (5 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) : δ 8.73-8.80 (s , 1H) , 8.45-8.53 (m , 1H) , 7.99-8.07 (m , 1H) , 7.93 (m , 1H) , 7.83-7.89 (m , 2H) , 7.64-7.71 (m , 1H) , 7.10-7.17 (m , 2H) , 4.72-4.78 (m , 2H) , 3.90-3.99 (m , 2H) , 3.26-3.31 (m , 2H) . MS obsd. (ESI $^{+}$) [(M + H) $^{+}$] : 421 .

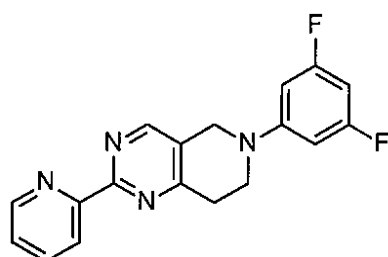
20

【0204】

実施例 13 : 6 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン

【0205】

【化 5 7】



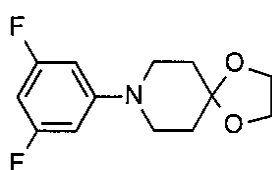
30

【0206】

工程 1 : 8 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【0207】

【化 5 8】



40

【0208】

1 , 3 - ジフルオロ - 5 - ヨード - ベンゼン (9 0 0 m g , 3 . 7 5 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (6 4 4 m g , 4 . 5 ミリモル) のジオキササン (2 0 m L) 中の混合物を含有するフラスコへ t - B u O N a (7 2 0 m g , 7 . 5 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 7 4 m g , 0 . 1 9 ミリモル) 、 及び S p h o s (1 5 6 m g , 0 . 3 8 ミリモル) を N_2 下で連続的に加えた。次いで、生じる混合物を

50

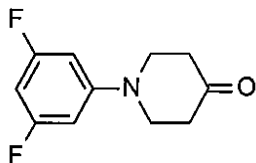
100 まで加熱して一晩撹拌した。室温へ冷やした後で、生じる反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈して、EA (50 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の8-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (900 mg) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0209】

工程2: 1-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オンの製造

【0210】

【化59】



10

【0211】

粗製の8-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (900 mg, 3.53ミリモル) を含有するフラスコへ44%ギ酸 (10 mL) を加えた。撹拌しながら90 で8時間加熱した後で、この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (20 mL) で希釈してEA (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して1-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン (750 mg) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

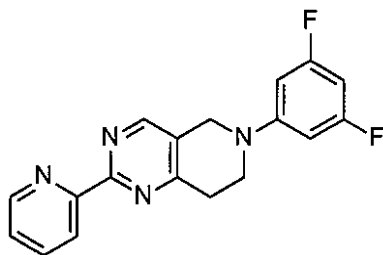
20

【0212】

工程3: 6-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0213】

【化60】



30

【0214】

粗製の1-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン (750 mg, 3.55ミリモル) をDMFDMA (5 mL) とともに90 で3時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をEtOH (10 mL) に溶かした。この溶液へピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩 (560 mg, 3.55ミリモル) と K_2CO_3 (980 mg, 7.1ミリモル) を連続的に加えた。生じる混合物を80 まで加熱して一晩撹拌した。次いで、この反応混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、6-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (50 mg) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.88 (td, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 6.44-6.51 (m, 2H), 6.28-6.36 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 325。

40

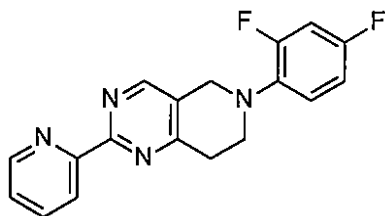
【0215】

実施例14: 6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0216】

50

【化 6 1】



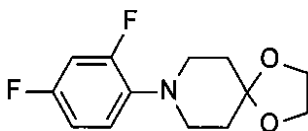
【 0 2 1 7 】

工程 1：8-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

10

【 0 2 1 8 】

【化 6 2】



【 0 2 1 9 】

2,4-ジフルオロ-1-ヨード-ベンゼン(440mg, 1.83ミリモル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(315mg, 2.2ミリモル)のジオキサン(10mL)中の混合物を含有するフラスコへt-BuONa(350mg, 7.5ミリモル)、Pd₂(dba)₃(83mg, 0.09ミリモル)、及びSphos(74mg, 0.18ミリモル)をN₂下で連続的に加えた。生じる混合物を100℃まで加熱して一晩撹拌した。室温へ冷やした後で、この反応混合物をH₂O(20mL)で希釈して、EA(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して粗製の8-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(450mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

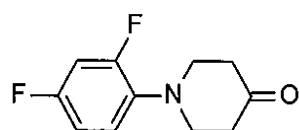
【 0 2 2 0 】

工程 2：1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オンの製造

30

【 0 2 2 1 】

【化 6 3】



【 0 2 2 2 】

粗製の8-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(0.3g, 1.18ミリモル)、H₂O(5mL)、及びギ酸(5mL)の混合物を撹拌しながら90℃で一晩加熱した。次いで、この反応混合物を真空で濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液で希釈して、EA(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中2%MeOHで溶出させる)によって精製して、1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(0.24g)を得た。

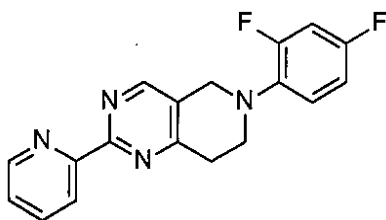
40

【 0 2 2 3 】

工程 3：6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【 0 2 2 4 】

【化 6 4】



【 0 2 2 5】

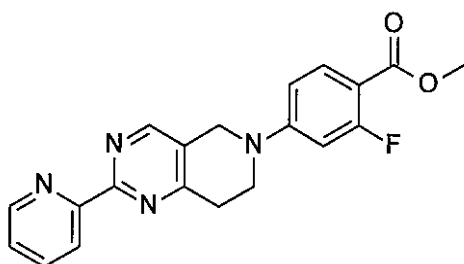
1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オン (0 . 2 4 g , 1 . 1 4 ミリモル) 及び DMF DMA (0 . 5 m L) のアセトニトリル (5 m l) 溶液を撹拌しながら 90 で 2 時間加熱した。この混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン (9 1 m g , 0 . 7 5 ミリモル) と炭酸カリウム (2 1 0 m g , 1 . 5 0 ミリモル) を連続的に加えた。90 で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、水 (2 0 m L) で希釈して、EA (2 0 m L) で 3 回抽出した。この有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 m g) を得た。¹H NMR (400MHz , DMSO-d₆) : δ 8.77 (s , 1H) , 8.74 (d , 1H) , 8.36 (d , 1H) , 7.97 (dt , 1H) , 7.52 (ddd , 1H) , 7.34-7.16 (m , 2H) , 7.14-6.97 (m , 1H) , 4.33 (s , 2H) , 3.48 (t , 2H) , 3.10 (t , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 325.

【 0 2 2 6】

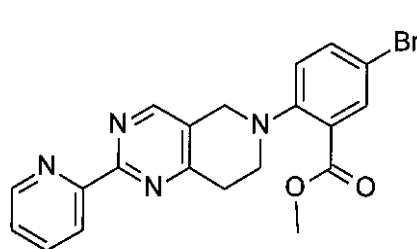
実施例 15 と実施例 16 : 2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸メチルと 5 - プロモ - 2 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸メチル

【 0 2 2 7】

【化 6 5】



実施例 15



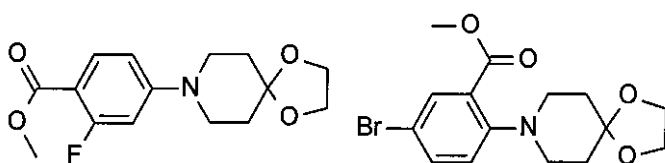
実施例 16

【 0 2 2 8】

工程 1 : 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 - フルオロ - 安息香酸メチルと 5 - プロモ - 2 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) 安息香酸メチルの製造

【 0 2 2 9】

【化 6 6】



【 0 2 3 0】

4 - プロモ - 2 - フルオロ - 安息香酸メチル (4 . 0 g , 1 7 . 2 ミリモル) と 1 , 4

- ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 . 9 g , 20 . 6 ミリモル) のジオキサン (50 mL) 中の混合物を含有するフラスコへ $t\text{-BuONa}$ (3 . 3 g , 34 . 4 ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (312 mg , 0 . 34 ミリモル)、及び Sphos (279 mg , 0 . 68 ミリモル) を N_2 下で連続的に加えた。攪拌しながら 100 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (40 mL) で希釈して、 EA (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 - フルオロ - 安息香酸メチルを 5 - ブロモ - 2 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) 安息香酸メチルと混在して得て (全量 4 . 5 g)、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

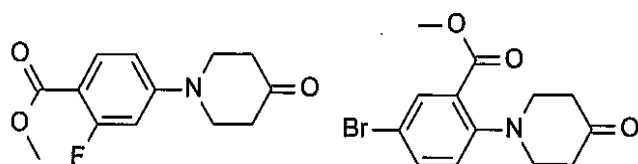
10

【 0 2 3 1 】

工程 2 : 2 - フルオロ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチルと 5 - ブロモ - 2 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチルの製造

【 0 2 3 2 】

【 化 6 7 】



20

【 0 2 3 3 】

4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 - フルオロ - 安息香酸メチルと 5 - ブロモ - 2 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) 安息香酸メチルの混在物 (4 . 5 g) を 44 % 酢酸 (20 mL) とともに 90 で 8 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮した。残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液 (40 mL) で希釈して、 EA (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、2 - フルオロ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチルと 5 - ブロモ - 2 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチルの混在物 (全量 3 . 5 g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

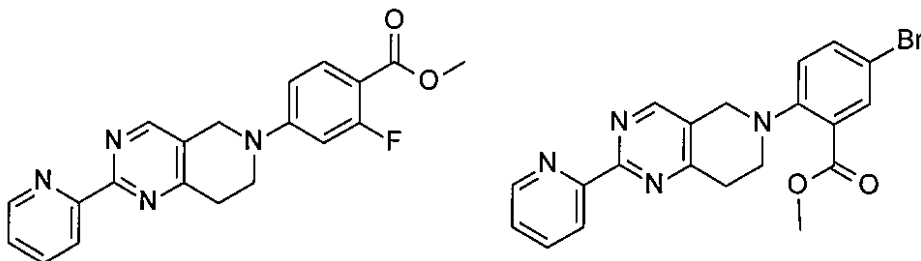
30

【 0 2 3 4 】

工程 3 : 2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸メチルと 5 - ブロモ - 2 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸メチルの製造

【 0 2 3 5 】

【 化 6 8 】



40

実施例 15

実施例 16

【 0 2 3 6 】

2 - フルオロ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチルと 5 - ブロモ - 2 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチルの混在物 (全量 3 . 5 g , 13 . 9 ミ

50

リモル)をDMFDMA(10mL)とともに90で3時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣をEtOH(20mL)に溶かした。生じる溶液へピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(2196mg, 13.9ミリモル)と K_2CO_3 (3836mg, 27.8ミリモル)を連続的に加えた。攪拌しながら80で一晩加熱した後、この反応混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、2-フルオロ-4-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]安息香酸メチル(実施例15, 5mg)と5-ブromo-2-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]安息香酸メチル(実施例16, 5mg)を得た。

【0237】

10

実施例15: 2-フルオロ-4-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]安息香酸メチル: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83-8.93 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47-8.60 (m, 1H), 7.85-7.96 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 1H), 6.57-6.78 (m, 2H), 4.55-4.63 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.25-3.34 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 365.

【0238】

実施例16: 5-ブromo-2-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]安息香酸メチル: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82-8.92 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48-8.57 (m, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.29-3.38 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 425.

20

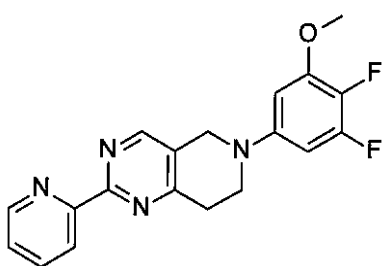
【0239】

実施例17と実施例18: 6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと2,3-ジフルオロ-5-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノール

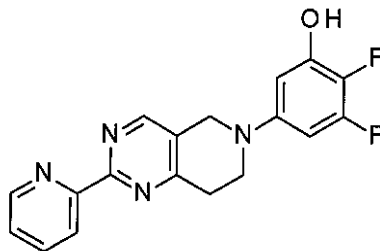
【0240】

【化69】

30



実施例17



実施例18

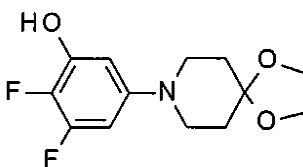
【0241】

工程1: 5-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-2,3-ジフルオロ-フェノールの製造

40

【0242】

【化70】



【0243】

5-ブromo-2,3-ジフルオロ-フェノール(2.5g, 12ミリモル)と1,4-

50

ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 . 1 g , 1 4 . 4 ミリモル) のジオキサン (4 0 m L) 中の混合物を含有するフラスコへ t - B u O N a (2 . 3 g , 2 4 ミリモル) 、 $Pd_2 (dba)_3$ (2 2 0 m g , 0 . 2 4 ミリモル) 、 及び S p h o s (1 9 7 m g , 0 . 4 8 ミリモル) を N_2 下で連続的に加えた。生じる混合物を 1 0 0 まで加熱して一晩撹拌した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H_2O (4 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 5 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 , 3 - ジフルオロ - フェノール (2 0 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

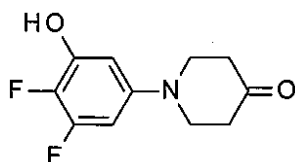
【 0 2 4 4 】

10

工程 2 : 1 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 2 4 5 】

【 化 7 1 】



【 0 2 4 6 】

20

粗製の 5 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 , 3 - ジフルオロ - フェノール (2 . 0 g , 7 . 3 8 ミリモル) を 4 4 % ギ酸 (2 0 m L) とともに 9 0 で 8 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈した。生じる混合物を E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 2 0 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

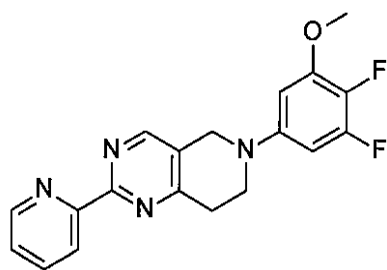
【 0 2 4 7 】

工程 3 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノールの製造

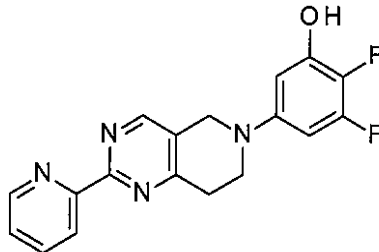
30

【 0 2 4 8 】

【 化 7 2 】



実施例 17



実施例 18

40

【 0 2 4 9 】

粗製の 1 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 2 0 0 m g , 5 . 2 9 ミリモル) を D M F D M A (1 0 m L) とともに 9 0 で 3 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (8 4 0 m g , 5 . 2 9 ミリモル)

50

と K_2CO_3 (1460 mg, 10.58 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 80 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (実施例 18, 5 mg) と 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (実施例 17, 5 mg) を得た。

【0250】

実施例 17 : 6 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47-8.96(m, 3H), 7.93 (t, 1H), 7.40-7.52 (m, 1H), 6.34-6.51 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.24-3.36 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354.

10

【0251】

実施例 18 : 2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール : 1H NMR (400 MHz, $MeO H-d_4$): δ 8.73-8.79 (m, 1H), 8.66-8.72 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44-8.51 (m, 1H), 7.87-8.00 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 1H), 6.27-6.45 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 340.

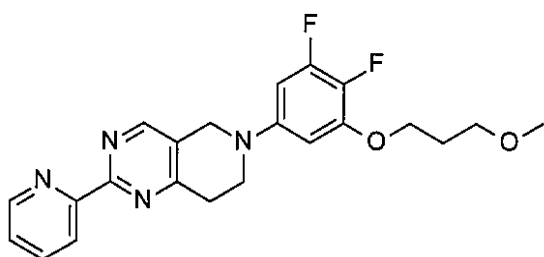
【0252】

20

実施例 19 : 6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0253】

【化73】



30

【0254】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (200 mg, 0.59 ミリモル) の DMF (5 mL) 溶液へ 1 - ブロモ - 3 - メトキシ - プロパン (0.2 mL) と K_2CO_3 (160 mg, 1.18 ミリモル) を加えた。この混合物を攪拌しながら 90 で加熱した。この反応が完了した後で、この反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を分取用 HPLC によって精製して、6 - [3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (2 mg) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82-8.97 (m, 1H), 8.66-8.78 (m, 1H), 8.48-8.61 (m, 1H), 7.86-7.99 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 1H), 6.37-6.48 (m, 2H), 4.36-4.44 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.55-3.67 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.25-3.33 (m, 2H), 2.05-2.19 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354.

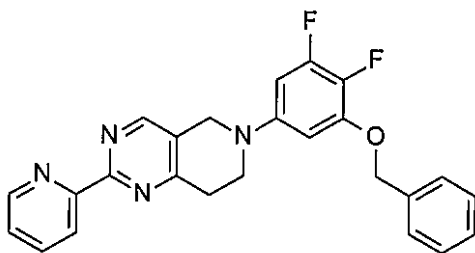
40

【0255】

実施例 20 : 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0256】

【化 7 4】



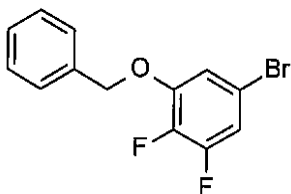
【 0 2 5 7】

10

工程 1：1 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンゼンの製造

【 0 2 5 8】

【化 7 5】



【 0 2 5 9】

20

5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - フェノール (3 . 4 g , 1 6 . 3 ミリモル) のアセトン (4 0 m L) 溶液へ臭化ベンジル (3 . 0 g , 1 7 . 9 ミリモル) と K_2CO_3 (4 . 5 g , 3 2 . 6 ミリモル) を加えた。この反応物を還流下に 5 時間加熱した。室温へ冷やした後で、生じる混合物を濾過して、濾液をフラッシュカラムによって精製して、1 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンゼン (4 . 9 g) を得た。

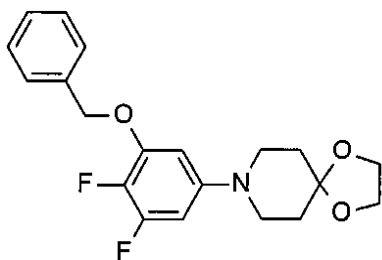
【 0 2 6 0】

工程 2：8 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 2 6 1】

【化 7 6】

30



【 0 2 6 2】

1 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンゼン (2 . 0 0 g , 6 . 7 1 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 0 6 g , 7 . 3 8 ミリモル) のジオキサン (4 0 m L) 中の混合物を含有するフラスコへ $t-BuONa$ (1 . 2 9 g , 1 3 . 4 2 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 1 9 m g , 0 . 1 3 ミリモル) 、 及び $Sphos$ (1 0 6 m g , 0 . 2 6 ミリモル) を N_2 下で連続的に加えた。この反応混合物を 1 0 0 まで加熱して一晩攪拌した。室温へ冷やした後で、生じる混合物を H_2O (4 0 m L) で希釈して、 EA (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 8 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 0 0 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

40

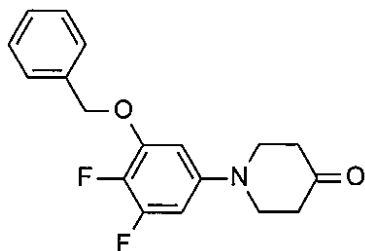
【 0 2 6 3】

50

工程 3 : 1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 2 6 4 】

【 化 7 7 】



10

【 0 2 6 5 】

粗製の 8 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 0 0 g , 2 . 7 7 ミリモル) を含有するフラスコへ 4 4 % 酸 (1 0 m L) を加えた。生じる混合物を攪拌しながら 9 0 で 8 時間加熱してから真空中で濃縮した。残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (8 0 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

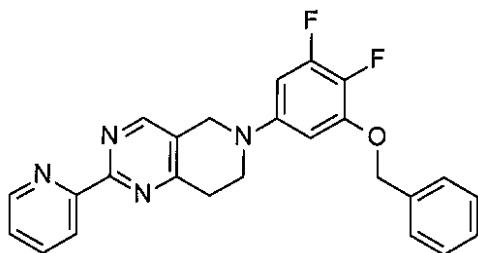
20

【 0 2 6 6 】

工程 4 : 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 2 6 7 】

【 化 7 8 】



30

【 0 2 6 8 】

粗製の 1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (8 0 0 m g , 2 . 5 2 ミリモル) を DMF DMA (1 0 m L) とともに 9 0 で 3 時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (3 9 8 m g , 2 . 5 2 ミリモル) と K_2CO_3 (6 9 6 m g , 5 . 0 4 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (9 0 0 m g) を得た。

40

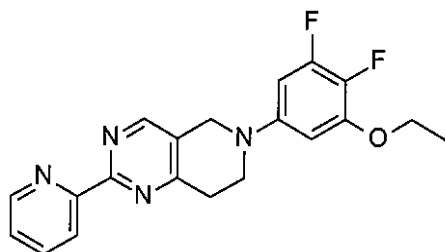
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.91-9.08 (m , 1H) , 8.67-8.77 (m , 1H) , 8.55-8.66 (m , 1H) , 7.97-8.11 (m , 1H) , 7.51-7.64 (m , 1H) , 7.34-7.50 (m , 5H) , 6.38-6.49 (m , 2H) , 5.17-5.24 (m , 2H) , 4.32-4.39 (m , 2H) , 3.54-3.65 (m , 2H) , 3.23-3.35 (m , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 431.

【 0 2 6 9 】

実施例 2 1 : 6 - (3 - エトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 7 0 】

【化 7 9】



【 0 2 7 1】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド
[4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (8 0 m g , 0 . 2 4 ミリモル) の D
M F (2 m L) 溶液へヨウ化エチル (1 1 2 m g , 0 . 7 2 ミリモル) と K_2CO_3 (6
6 m g , 0 . 4 8 ミリモル) を加えた。この混合物を撹拌しながら 9 0 で加熱した。こ
の反応が完了した後で、この反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を分取用 H P L
C によって精製して、6 - (3 - エトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2
- ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 4 m g)
を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.84-9.01 (m , 1H) , 8.65-8.80 (m , 1H) , 8.51-8
.63 (m , 1H) , 7.90-8.00 (m , 1H) , 7.43-7.56 (m , 1H) , 6.36-6.48 (m , 2H) , 4.40 (s , 2
H) , 4.16 (d , 2H) , 3.63 (t , 2H) , 3.30 (t , 2H) , 1.49 (t , 3H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M +
H)⁺] : 369.

10

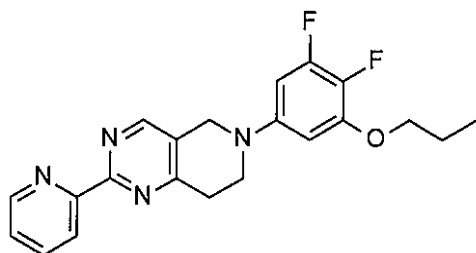
20

【 0 2 7 2】

実施例 2 2 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - プロポキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピ
リジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 7 3】

【化 8 0】



30

【 0 2 7 4】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド
[4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (8 0 m g , 0 . 2 4 ミリモル) の D
M F (2 m L) 溶液へ 1 - ヨードプロパン (1 2 2 m g , 0 . 7 2 ミリモル) と K_2CO_3
(6 6 m g , 0 . 4 8 ミリモル) を加えた。この混合物を撹拌しながら 9 0 で加熱し
た。この反応が完了した後で、この反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を分取用
H P L C によって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - プロポキシ - フェニル) -
2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5
m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.83-8.93 (m , 1H) , 8.68-8.75 (m , 1H) ,
8.50-8.58 (m , 1H) , 7.85-7.95 (m , 1H) , 7.39-7.48 (m , 1H) , 6.37-6.46 (m , 2H) , 4.39
(s , 2H) , 4.04 (t , 2H) , 3.57-3.67 (m , 2H) , 3.29 (s , 2H) , 1.80-1.96 (m , 2H) , 1.09
(t , 3H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 383.

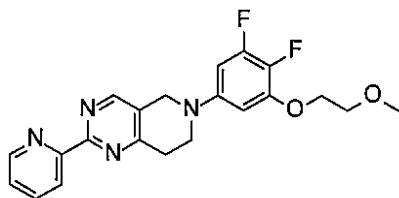
40

【 0 2 7 5】

実施例 2 3 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] -
2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 7 6】

【化 8 1】



【 0 2 7 7 】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド
[4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (8 0 m g , 0 . 2 4 ミリモル) の D
M F (2 m L) 溶液へ 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタン (1 0 0 m g , 0 . 7 2 ミリモ
ル) と K_2CO_3 (6 6 m g , 0 . 4 8 ミリモル) を加えた。この混合物を撹拌しながら
9 0 ° で加熱した。この反応が完了した後で、この反応混合物を室温へ冷やして濾過した
。濾液を分取用 H P L C によって精製して、6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メト
キシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン (5 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.84-8.96 (m , 1H) , 8.68-8.76 (m , 1H) , 8.50-8.59 (m , 1H) , 7.88-7.97 (m , 1H) , 7.40-7.51 (m , 1H) , 6.39-6.51 (m , 2H) , 4.36-4.42 (m , 2H) , 4.22-4.28 (m , 2H) , 3.77-3.83 (m , 2H) , 3.59-3.66 (m , 2H) , 3.49 (s , 3H) , 3.25-3.33 (m , 2H) . MS obsd. (ESI+) [(M+H) +] : 399
。

10

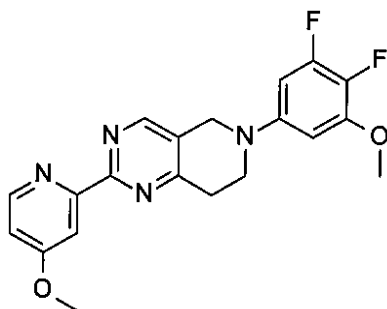
20

【 0 2 7 8 】

実施例 2 4 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - メト
キシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 7 9 】

【化 8 2】



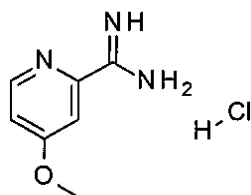
30

【 0 2 8 0 】

工程 1 : 4 - メトキシピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩の製造

【 0 2 8 1 】

【化 8 3】



40

【 0 2 8 2 】

4 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル (1 . 0 g , 7 . 4 6 ミリモル) のメタノ
ール (2 0 m L) 溶液へ $NaOCH_3$ (8 0 m g , 1 . 4 9 ミリモル) を加えた。この反
応混合物を室温で 1 2 時間撹拌した。生じる混合物へ NH_4Cl (3 9 9 m g , 7 . 4 6
ミリモル) を加えた。還流下に 3 時間加熱した後で、この反応混合物を真空で濃縮した。
残渣をエタノール (3 0 m L) に懸濁させて、この懸濁液を還流下に 1 時間加熱した。生

50

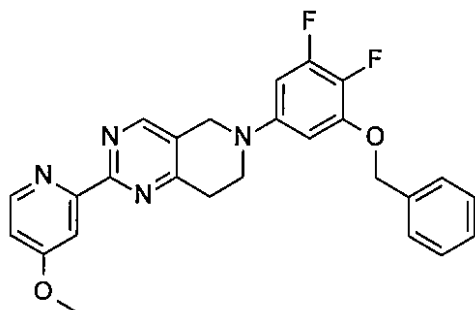
じる混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空中で濃縮して、4 - メトキシピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 . 2 g) を得た。

【 0 2 8 3 】

工程 2 : 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 2 8 4 】

【 化 8 4 】



10

【 0 2 8 5 】

1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (3 1 4 m g , 0 . 9 9 ミリモル) 及び D M F D M A (1 m L) のアセトニトリル (9 m L) 溶液を撹拌しながら 9 0 ° で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を E t O H (1 0 m L) に溶かした。この溶液へ 4 - メトキシピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 8 5 m g , 0 . 9 9 ミリモル) と炭酸カリウム (2 8 0 m g , 2 . 0 ミリモル) を連続的に加えて、この反応物を撹拌しながら 9 0 ° で一晩加熱した。この反応混合物を室温へ冷やし、水 (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で抽出した。有機層を分離して塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空中で濃縮して 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (0 . 4 8 g) を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

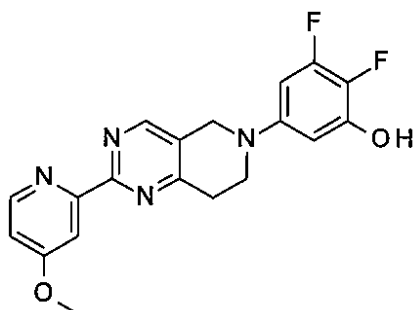
20

【 0 2 8 6 】

工程 3 : 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノールの製造

【 0 2 8 7 】

【 化 8 5 】



40

【 0 2 8 8 】

6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (0 . 4 8 g , 1 . 0 4 ミリモル) 、ギ酸アンモニウム (0 . 6 6 g , 1 0 . 4 ミリモル) 、及び P d (O H) ₂ (2 5 m g , 0 . 1 8 ミリモル) のメタノール (1 0 m L) 中の混合物を撹拌しながら 9 0 ° で一晩加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空中で濃縮して粗製の 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) -

50

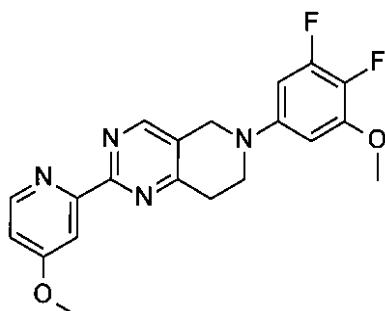
7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (0 . 9 g) を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

【 0 2 8 9 】

工程 4 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 2 9 0 】

【 化 8 6 】



10

【 0 2 9 1 】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (1 0 0 m g , 0 . 2 7 ミリモル)、ヨウ化メチル (1 2 0 m g , 0 . 8 1 ミリモル)、及び炭酸カリウム (7 5 m g , 0 . 5 4 ミリモル) の D M F (2 m L) 中の混合物を撹拌しながら 6 0 ° で 5 時間加熱した。この反応物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 2 m g) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.78 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.09 (t, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 385.

20

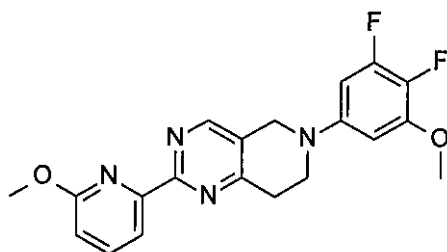
【 0 2 9 2 】

実施例 2 5 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

30

【 0 2 9 3 】

【 化 8 7 】

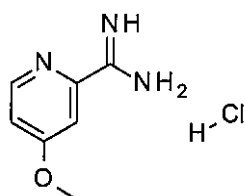


【 0 2 9 4 】

工程 1 : 6 - メトキシピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩の製造

【 0 2 9 5 】

【 化 8 8 】



【 0 2 9 6 】

40

50

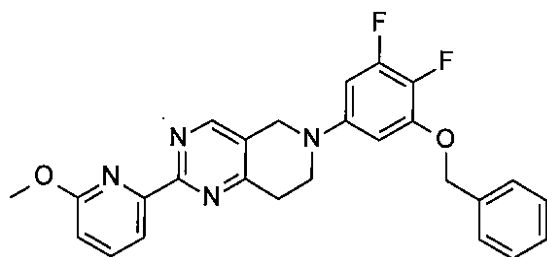
6 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル (1 . 0 g , 7 . 4 6 ミリモル) のメタノール (2 0 m L) 溶液へ NaOCH_3 (8 0 m g , 1 . 4 9 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で 1 2 時間撹拌した後で、この混合物へ NH_4Cl (3 9 9 m g , 7 . 4 6 ミリモル) を加えた。還流下に 3 時間加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして真空中で濃縮した。残渣をエタノール (3 0 m L) に懸濁させて、この懸濁液を還流下に 1 時間加熱した。この混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮して、6 - メトキシピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 . 2 g) を得た。

【 0 2 9 7 】

工程 2 : 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 2 9 8 】

【 化 8 9 】



【 0 2 9 9 】

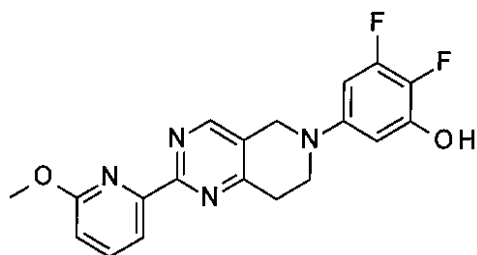
1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (3 1 4 m g , 0 . 9 9 ミリモル) 及び DMFDMA (1 m L) のアセトニトリル (9 m L) 溶液を撹拌しながら 9 0 ° で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へ 6 - メトキシピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 8 5 m g , 0 . 9 9 ミリモル) と炭酸カリウム (2 8 0 m g , 2 . 0 ミリモル) を加えた。撹拌しながら 9 0 ° で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして水 (2 0 m L) で希釈した。生じる混合物を EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (0 . 5 2 g) を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

【 0 3 0 0 】

工程 3 : 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノールの製造

【 0 3 0 1 】

【 化 9 0 】



【 0 3 0 2 】

6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (0 . 5 2 g , 1 . 1 3 ミリモル) 、ギ酸アンモニウム (0 . 7 1 g , 1 1 . 3 ミリモル) 、及び $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2 5 m g , 0 . 1 8 ミリモル) のメタノール (1 0 m L) 中の混合物を 9 0 ° で一晩撹拌した。この反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空中で濃縮して

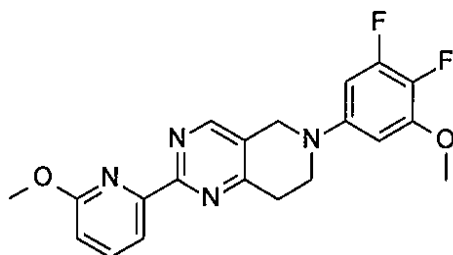
2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (0 . 5 5 g) を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

【 0 3 0 3 】

工程 4 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 3 0 4 】

【 化 9 1 】



10

【 0 3 0 5 】

2, 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (1 0 0 m g , 0 . 2 7 ミリモル)、ヨウ化メチル (1 2 0 m g , 0 . 8 1 ミリモル)、及び炭酸カリウム (7 5 m g , 0 . 5 4 ミリモル) の D M F (2 m L) 中の混合物を攪拌しながら 6 0 で 5 時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 0 m g) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.78 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.72-6.61 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 385.

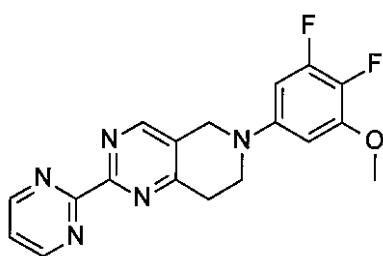
20

【 0 3 0 6 】

実施例 2 6 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 0 7 】

【 化 9 2 】



30

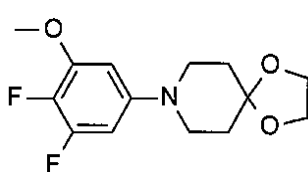
【 0 3 0 8 】

工程 1 : 8 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

40

【 0 3 0 9 】

【 化 9 3 】



【 0 3 1 0 】

5 - プロモ - 1 , 2 - ジフルオロ - 3 - メトキシ - ベンゼン (1 . 1 g , 4 . 9 3 ミリ

50

モル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(0.85g, 5.92ミリモル)の1,4-ジオキサン(10mL)中の混合物を含有するフラスコへt-BuONa(0.95g, 9.86ミリモル)、Pd₂(dba)₃(92mg, 0.10ミリモル)、及びRu-Phos(92mg, 0.20ミリモル)をN₂下で加えた。攪拌しながら100℃で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして水(20mL)で希釈した。生じる混合物をEA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して8-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.57g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

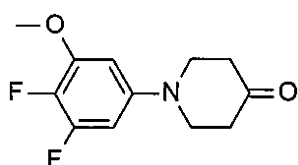
【0311】

10

工程3: 1-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)ピペリジン-4-オンの製造

【0312】

【化94】



【0313】

20

8-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.57g, 5.51ミリモル)、H₂O(5mL)、及びギ酸(5mL)の混合物を攪拌しながら90℃で一晩加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して1-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)ピペリジン-4-オン(1.06g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

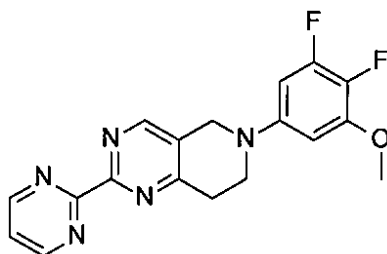
【0314】

工程4: 6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

30

【0315】

【化95】



【0316】

40

1-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)ピペリジン-4-オン(0.39g, 1.64ミリモル)及びDMFDMA(1mL)のアセトニトリル(9mL)溶液を攪拌しながら90℃で2時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣をEtOH(10mL)に溶かした。この溶液へピリミジン-2-カルボキサミジン(200mg, 1.64ミリモル)と炭酸カリウム(453mg, 3.28ミリモル)を連続的に加えた。攪拌しながら90℃で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(10mg)を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.82 (s, 1H), 7.64 (t, J=4.8 Hz, 1H), 6.75-6.63 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.72

50

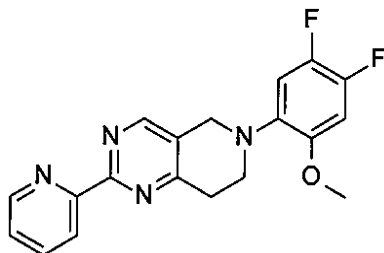
(t, J=5.9 Hz, 2H), 3.10 (t, J=5.8 Hz, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356.

【0317】

実施例 27: 6-(4,5-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0318】

【化96】



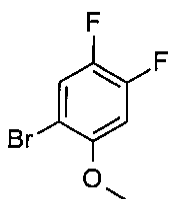
10

【0319】

工程 1: 1-ブロモ-4,5-ジフルオロ-2-メトキシ-ベンゼンの製造

【0320】

【化97】



20

【0321】

2-ブロモ-4,5-ジフルオロ-フェノール(1.0 g, 4.78ミリモル)、ヨウ化メチル(1.36 g, 9.57ミリモル)、及び炭酸カリウム(1.32 g, 9.57ミリモル)のDMF(5 mL)中の混合物を撹拌しながら90℃で4時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やし、水(15 mL)で希釈して、EA(30 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して1-ブロモ-4,5-ジフルオロ-2-メトキシ-ベンゼン(1.16 g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

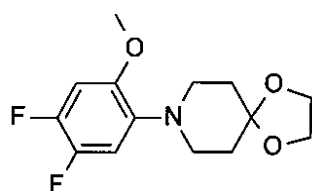
30

【0322】

工程 2: 8-(4,5-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0323】

【化98】



40

【0324】

1-ブロモ-4,5-ジフルオロ-2-メトキシ-ベンゼン(1.1 g, 4.93ミリモル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(0.78 g, 5.43ミリモル)を1,4-ジオキサン(10 mL)中に含有するフラスコへt-BuONa(1.18 g, 12.33ミリモル)、Pd₂(dba)₃(92 mg, 0.10ミリモル)、及びRu-Phos(92 mg, 0.20ミリモル)をN₂下に加えた。撹拌しながら100℃で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水(20 mL)で希釈して、EA(30 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄

50

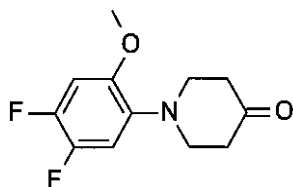
4 で乾燥させて真空で濃縮して 8 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 3 1 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 3 2 5 】

工程 3 : 1 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 3 2 6 】

【 化 9 9 】



【 0 3 2 7 】

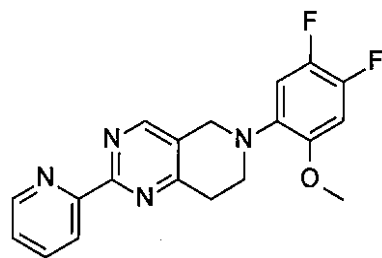
8 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 3 1 g , 4 . 5 9 ミリモル) の H_2O (5 mL) 及びギ酸 (5 mL) 溶液を撹拌しながら 90 で一晩加熱した。この反応混合物を真空で濃縮した。残渣を $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (0 . 6 2 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 3 2 8 】

工程 4 : 6 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 3 2 9 】

【 化 1 0 0 】



【 0 3 3 0 】

1 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (0 . 6 2 g , 2 . 5 7 ミリモル) 及び DMF DMA (1 mL) のアセトニトリル (9 mL) 溶液を撹拌しながら 90 で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (10 mL) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン (0 . 2 7 g , 2 . 1 9 ミリモル) と炭酸カリウム (0 . 6 0 g , 4 . 3 8 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 90 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (30 mg) を得た。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) : δ 8.76-8.71 (m , 2H) , 8.36 (d , 1H) , 7.97 (t , 1H) , 7.52 (ddd , 1H) , 7.20-7.06 (m , 2H) , 4.27 (s , 2H) , 3.84 (s , 3H) , 3.42 (t , 2H) , 3.08 (t , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 355.

【 0 3 3 1 】

実施例 28 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 3 2 】

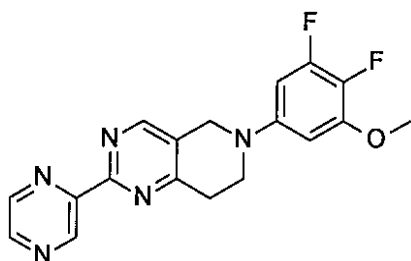
10

20

30

40

【化 1 0 1】



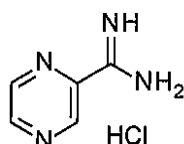
【 0 3 3 3】

10

工程 1：ピラジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩の製造

【 0 3 3 4】

【化 1 0 2】



【 0 3 3 5】

ピラジン - 2 - カルボニトリル (1 . 0 g , 9 . 5 2 ミリモル) のメタノール (2 0 m L) 溶液へ NaOCH_3 (0 . 1 0 g , 1 . 9 0 ミリモル) を加えた。生じる混合物を攪拌しながら室温で 1 2 時間加熱した。この反応混合物へ NH_4Cl (0 . 5 1 g , 9 . 5 2 ミリモル) を加えた。還流下に 3 時間加熱した後で、生じる反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をエタノール (3 0 m L) に懸濁させた。この懸濁液を還流下に 1 時間加熱してから室温へ冷やして濾過した。濾液を真空中で濃縮してピラジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 . 2 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

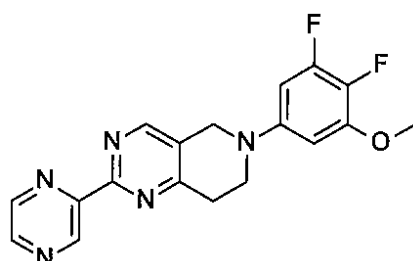
【 0 3 3 6】

工程 2：6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 3 3 7】

【化 1 0 3】

30



【 0 3 3 8】

1 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (2 5 0 m g , 1 . 0 3 ミリモル) 及び DMFDMA (1 m L) のアセトニトリル (9 m L) 溶液を攪拌しながら 9 0 ° で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピラジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 6 0 m g , 1 . 0 1 ミリモル) と炭酸カリウム (2 7 9 m g , 2 . 0 2 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 9 0 ° で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 m g) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.75 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.78-8.70 (m, 2H), 6.50-6.38 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.31 (t, 2H). MS obsd. (ESI^+) [($\text{M}+\text{H}$) $^+$] : 356.

40

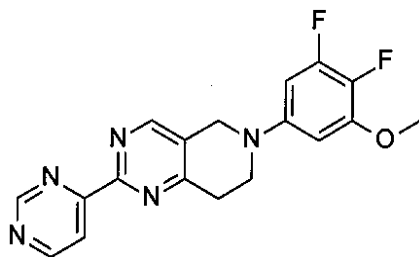
【 0 3 3 9】

50

実施例 29 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン
- 4 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 4 0 】

【 化 1 0 4 】



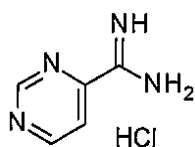
10

【 0 3 4 1 】

工程 1 : ピリミジン - 4 - カルボキサミジン塩酸塩の製造

【 0 3 4 2 】

【 化 1 0 5 】



【 0 3 4 3 】

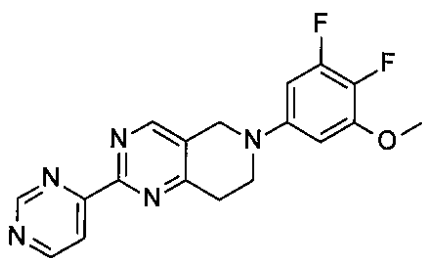
4 - シアノピリミジン (5 0 0 m g , 4 . 8 ミリモル) の M e O H (5 m L) 溶液へ N a O M e (3 0 m g , 0 . 4 8 ミリモル) を加えた。この混合物を攪拌しながら 2 0 で 1 6 時間加熱した。生じる混合物へ N H ₄ C l (3 3 3 m g , 5 . 8 ミリモル) を加えた。還流下に 3 時間加熱した後で、この反応混合物を真空で濃縮して粗製のピリミジン - 4 - カルボキサミジン塩酸塩 (6 8 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【 0 3 4 4 】

工程 2 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 3 4 5 】

【 化 1 0 6 】



【 0 3 4 6 】

1 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (6 3 0 m g , 2 . 6 5 ミリモル) 及び D M F D M A (2 m L) のアセトニトリル (9 m L) 溶液を攪拌しながら 9 0 で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリミジン - 4 - カルボキサミジン塩酸塩 (4 2 0 m g , 2 . 6 5 ミリモル) と炭酸カリウム (7 3 0 m g , 5 . 3 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 9 0 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 m g) を得た。¹H NMR (400MHz, C D C l ₃) : δ 9.56 (br. s. , 1H) , 8.46-9.10 (m , 3H) , 6.44 (d , 2H) , 4.45 (br. s. , 2H) , 3.96 (s , 3H) , 3.66 (t , 2H) , 3.31 (br. s. , 2H) . MS obsd. (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 356.

40

30

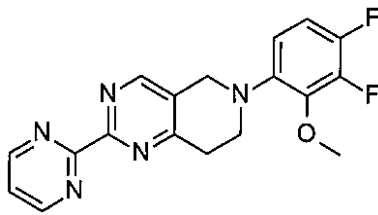
50

【 0 3 4 7 】

実施例 30 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン
- 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 4 8 】

【 化 1 0 7 】



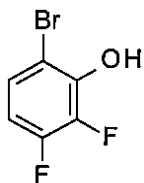
10

【 0 3 4 9 】

工程 1 : 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - フェノールの製造

【 0 3 5 0 】

【 化 1 0 8 】



20

【 0 3 5 1 】

2 , 3 - ジフルオロフェノール (1 . 0 g , 7 . 6 9 ミリモル) 及びイソプロピルアミン (0 . 4 5 g , 7 . 6 9 ミリモル) の乾燥 D C M (2 0 m L) 溶液へ N B S (5 . 4 8 g , 3 0 . 7 6 ミリモル) を - 1 0 で少量ずつ加えた。 - 1 0 で 3 0 分間攪拌した後で、生じる混合物をそのまま自然に室温まで温めてから 1 . 0 N H C l (4 0 m L) で希釈して、D C M (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - フェノール (2 . 6 g) を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

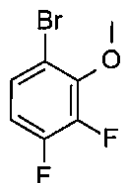
【 0 3 5 2 】

工程 2 : 1 - ブロモ - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - ベンゼンの製造

30

【 0 3 5 3 】

【 化 1 0 9 】



【 0 3 5 4 】

6 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - フェノール (2 . 6 g , 1 2 . 4 ミリモル) 、ヨウ化メチル (1 . 0 m L , 1 5 . 3 8 ミリモル) 、及び炭酸カリウム (2 . 1 2 g , 1 5 . 3 8 ミリモル) の D M F (1 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 9 0 で 4 時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やし、水 (1 5 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して 1 - ブロモ - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - ベンゼン (1 . 0 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

40

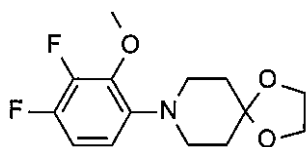
【 0 3 5 5 】

工程 3 : 8 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 3 5 6 】

50

【化 1 1 0】



【0 3 5 7】

1 - プロモ - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - ベンゼン (1 . 0 g , 4 . 4 8 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (0 . 7 1 g , 4 . 9 3 ミリモル) を 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m l) 中に含有するフラスコへ t - B u O N a (1 . 3 g , 1 3 . 4 4 ミリモル) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (8 2 m g , 0 . 0 9 ミリモル) 、
及び R u - P h o s (8 4 m g , 0 . 1 8 ミリモル) を N ₂ 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水 (2 0 m l) で希釈して、E A (3 0 m l) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して 8 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (0 . 7 4 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

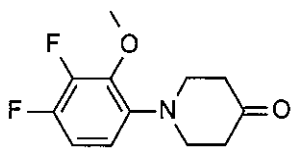
【0 3 5 8】

工程 4 : 1 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0 3 5 9】

20

【化 1 1 1】



【0 3 6 0】

8 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (0 . 7 4 g , 2 . 5 9 ミリモル) の H ₂ O (5 m l) 及びギ酸 (5 m l) 溶液を攪拌しながら 9 0 ° で一晩加熱した。この反応混合物を真空で濃縮し、N a H C O ₃ の飽和水溶液で希釈して、E A (3 0 m l) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (0 . 6 5 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

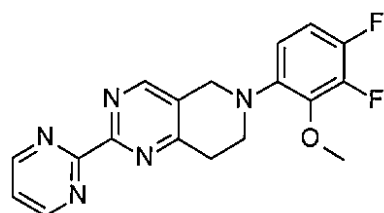
30

【0 3 6 1】

工程 5 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0 3 6 2】

【化 1 1 2】



40

【0 3 6 3】

1 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (0 . 4 0 g , 1 . 6 4 ミリモル) 及び D M F D M A (1 m l) のアセトニトリル (5 m l) 溶液を攪拌しながら 9 0 ° で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (1 0 m l) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (2 6 0 m g , 1 . 6 4 ミリモル) と炭酸カリウム (0 . 4 5 g , 3 . 2 4 ミリモル) を連続的

50

に加えた。攪拌しながら 90 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (6 mg) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.04 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.94-6.80 (m, 1H), 6.71 (ddd, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.96 (d, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.35 (t, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356.

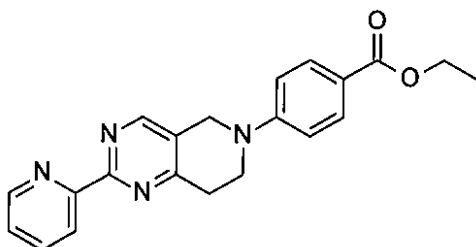
【0364】

実施例 31: 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチル

【0365】

10

【化113】



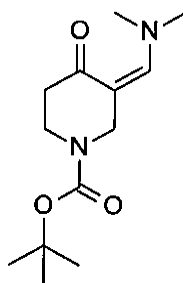
【0366】

工程 1: (3Z) - 3 - (ジメチルアミノメチレン) - 4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

20

【0367】

【化114】



30

【0368】

4 - オキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (20 g, 100 ミリモル) 及び DMF DMA (13.15 g, 110.5 ミリモル) の DMF (150 mL) 溶液を攪拌しながら 90 で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を H₂O (100 mL) へ注いで、EA (100 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して (3Z) - 3 - (ジメチルアミノメチレン) - 4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (28 g) をオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

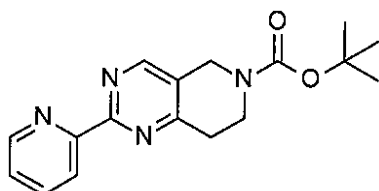
【0369】

40

工程 2: 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル

【0370】

【化115】



50

【0371】

(3Z)-3-(ジメチルアミノメチレン)-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(5g, 19.7ミリモル)及びピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(2.38g, 19.7ミリモル)のEtOH(100mL)溶液へNaH(3.0g, 鉍油中60%, 39.4ミリモル)を加えた。攪拌しながら100℃で8時間加熱した後で、この反応混合物をH₂O(100mL)へ注いでEA(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラム(DCM中2%MeOHで溶出させる)によって精製して、2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 t-ブチル(3.7g)を得た。

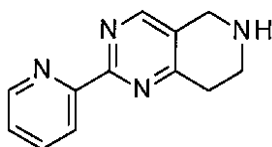
10

【0372】

工程3: 2-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0373】

【化116】



20

【0374】

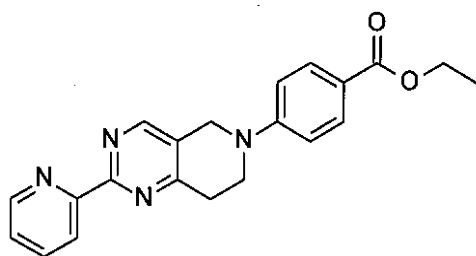
2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル(3.7g, 11.86ミリモル)をEA中1.0N HCl(50mL)とともに室温で加熱した。この反応が完了した後で、生じる混合物を真空中で濃縮して2-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジンを得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0375】

工程4: 4-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]安息香酸エチルの製造

【0376】

【化117】



30

【0377】

2-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(200mg, 0.94ミリモル)と4-フルオロ安息香酸エチル(316mg, 1.88ミリモル)のDMF(5mL)中の混合物へCs₂CO₃(611mg, 1.88ミリモル)を加えた。攪拌しながら150℃で3時間加熱した後で、生じる反応混合物を分取用HPLCによって精製して、4-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]安息香酸エチル(4mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80-8.89 (m, 1H), 8.70-8.76 (m, 1H), 8.48-8.55 (m, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 3.76-3.87 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 1.39 (t, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

40

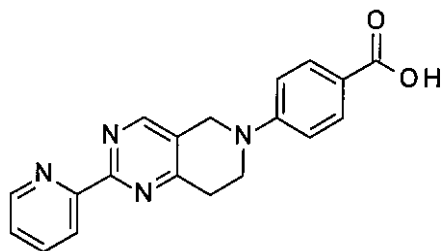
【0378】

50

実施例 32 : 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸

【 0 3 7 9 】

【 化 1 1 8 】



10

【 0 3 8 0 】

4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチル (1 0 m g , 0 . 0 3 ミリモル) の T H F (2 m L) 溶液へ L i O H (H ₂ O 中 1 . 0 M , 1 . 0 m L) を加えた。生じる混合物を攪拌しながら室温で加熱した。この反応が完了した後で、生じる反応混合物を分取用 H P L C によって精製して、4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 (4 m g) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ 8.84-8.89 (m , 1H) , 8.74-8.84 (m , 2H) , 8.31-8.41 (m , 1H) , 7.93-8.01 (m , 2H) , 7.79-7.88 (m , 1H) , 7.04-7.13 (m , 2H) , 4.66-4.73 (m , 2H) , 3.86-3.95 (m , 2H) , 3.25-3.30 (m , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 357.

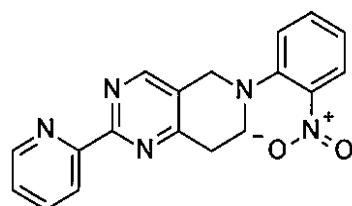
20

【 0 3 8 1 】

実施例 33 : 6 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 8 2 】

【 化 1 1 9 】



30

【 0 3 8 3 】

2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 0 m g , 0 . 2 4 ミリモル) と 1 - フルオロ - 2 - ニトロ - ベンゼン (6 8 m g , 0 . 4 8 ミリモル) の D M F (5 m L) 中の混合物へ C s ₂ C O ₃ (1 5 6 m g , 0 . 4 8 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 8 0 ° で 5 時間加熱した後で、生じる混合物を分取用 H P L C によって精製して、6 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 m g) を得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) : δ 8.82-8.91 (m , 1H) , 8.66 (s , 1H) , 8.48-8.57 (m , 1H) , 7.83-7.93 (m , 2H) , 7.52-7.61 (m , 1H) , 7.38-7.46 (m , 1H) , 7.29-7.33 (m , 1H) , 7.10-7.20 (m , 1H) , 4.40 (s , 2H) , 3.53 (s , 2H) , 3.23-3.39 (m , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 334.

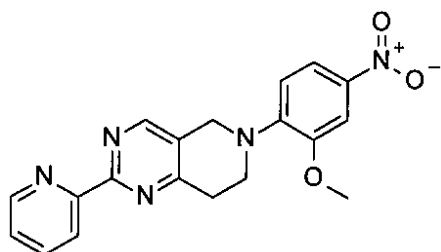
40

【 0 3 8 4 】

実施例 34 : 6 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 8 5 】

【化 1 2 0】



【 0 3 8 6】

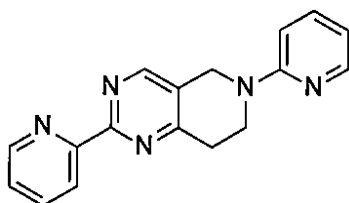
2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 0 m g , 0 . 9 4 ミリモル) と 1 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - ベンゼン (2 4 5 m g , 1 . 4 3 ミリモル) の D M S O (5 m L) 中の混合物へ K_2CO_3 (2 6 0 m g , 1 . 8 8 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 8 0 で 3 時間加熱した後で、この反応混合物を分取用 H P L C によって精製して、6 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.82-8.90 (m , 1H) , 8.69 (s , 1H) , 8.47-8.57 (m , 1H) , 7.83-7.96 (m , 2H) , 7.80 (d , 1H) , 7.38-7.47 (m , 1H) , 7.02 (d , 1H) , 4.48-4.56 (m , 2H) , 4.02 (s , 3H) , 3.68-3.75 (m , 2H) , 3.29-3.37 (m , 2H) . MS obsd. (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 364.

【 0 3 8 7】

実施例 3 5 : 2 , 6 - ビス (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 8 8】

【化 1 2 1】



【 0 3 8 9】

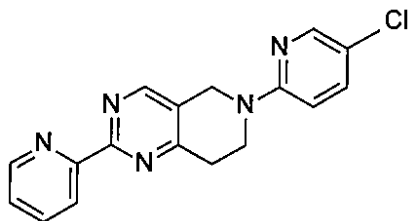
2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 0 m g , 0 . 2 4 ミリモル) と 2 - フルオロピリジン (2 m L) の混合物へ K_2CO_3 (6 5 m g , 0 . 4 8 ミリモル) を加えた。マイクロ波反応器において攪拌しながら 1 5 0 で 5 時間加熱した後で、生じる反応混合物を分取用 H P L C によって精製して、2 , 6 - ビス (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.83-8.89 (m , 1H) , 8.70-8.78 (m , 1H) , 8.48-8.55 (m , 1H) , 8.23-8.30 (m , 1H) , 7.83-7.91 (m , 1H) , 7.53-7.62 (m , 1H) , 7.37-7.45 (m , 1H) , 6.78-6.85 (m , 1H) , 6.67-6.75 (m , 1H) , 4.85 (s , 2H) , 3.97-4.05 (m , 2H) , 3.21-3.31 (m , 2H) . MS obsd. (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 290.

【 0 3 9 0】

実施例 3 6 : 6 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 9 1】

【化 1 2 2】



【 0 3 9 2】

2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン塩酸塩 (2 0 0 m g , 0 . 8 0 6 ミリモル)、5 - クロロ - 2 - フルオロ - ピリジン (1 . 0 6 g , 8 . 0 6 ミリモル)、及び Et_3N (1 . 6 3 g , 1 6 . 1 3 ミリモル) の DMF (0 . 2 m L) 中の混合物を攪拌しながら 1 5 0 で 2 0 分間加熱した。次いで、この混合物を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (8 m g) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.86 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.27 (t, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 324.

10

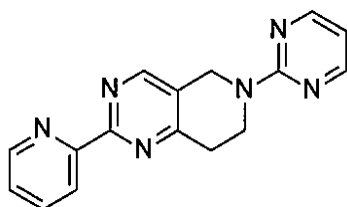
【 0 3 9 3】

実施例 3 7 : 2 - (2 - ピリジル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

20

【 0 3 9 4】

【化 1 2 3】



30

【 0 3 9 5】

2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン・トリフルオロ酢酸 (5 0 0 m g , 1 . 5 3 ミリモル)、2 - クロロピリミジン (3 5 0 m g , 3 . 0 7 ミリモル)、及びナトリウム *t* - ブトキシド (4 4 2 m g , 4 . 6 ミリモル) の DMF (1 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 1 4 0 で 1 時間加熱した。生じる反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈して、 DCM (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - (2 - ピリジル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 7 m g) を淡黄色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.86 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 7.88 (dt, 1H), 7.36-7.46 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.18-4.31 (m, 2H), 3.24 (s, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 291.

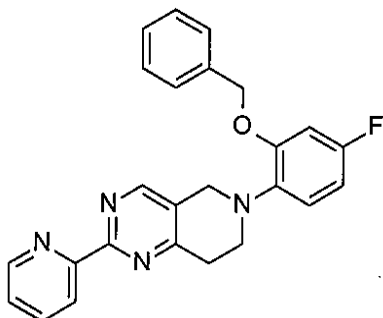
40

【 0 3 9 6】

実施例 3 8 : 6 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 3 9 7】

【化 1 2 4】



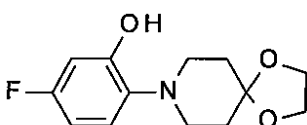
10

【0 3 9 8】

工程 1 : 2 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - フェノールの製造

【0 3 9 9】

【化 1 2 5】



【0 4 0 0】

20

1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (9 . 0 2 g , 0 . 0 5 モル) 、 2 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェノール (8 g , 0 . 0 4 2 モル) 、 CuI (1 . 6 g , 0 . 0 0 8 4 モル) 、 L - プロリン (4 . 8 g , 0 . 0 4 2 ミリモル) 、 及び K_2CO_3 (2 3 . 1 2 g , 0 . 1 6 8 ミリモル) の DMSO (1 0 0 mL) 中の混合物を撹拌しながら 1 1 0 ° で一晩加熱した。生じる反応混合物を水 (5 0 mL) で希釈し、2 N 塩酸で $\text{pH} = 5 \sim 6$ へ酸性化して、 EA (3 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、2 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - フェノール (1 . 2 g) を黄色のオイルとして得た。

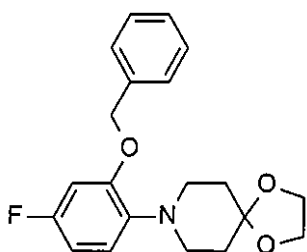
【0 4 0 1】

30

工程 2 : 8 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【0 4 0 2】

【化 1 2 6】



40

【0 4 0 3】

2 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - フェノール (4 6 0 mg , 1 . 8 1 8 ミリモル) 、 ブロモメチルベンゼン (3 1 1 mg , 1 . 8 1 8 ミリモル) 、 及び K_2CO_3 (5 0 2 mg , 3 . 6 4 ミリモル) の DMF (5 mL) 中の混合物を撹拌しながら室温で一晩加熱した。生じる反応混合物を水 (5 mL) で希釈して、 EA (3 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、8 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (4 4 0 mg) をオイルとして得た。

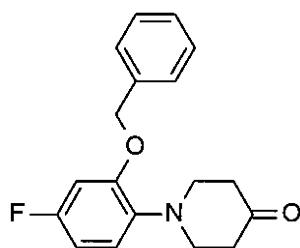
50

【 0 4 0 4 】

工程 3 : 1 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン
の製造

【 0 4 0 5 】

【 化 1 2 7 】



10

【 0 4 0 6 】

8 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ
スピロ [4 . 5] デカン (4 0 0 m g , 1 . 1 7 ミリモル)、ギ酸 (3 m L)、及び H_2O (3 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で一晩加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、1 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 3 0 m g) をオイルとして得た。

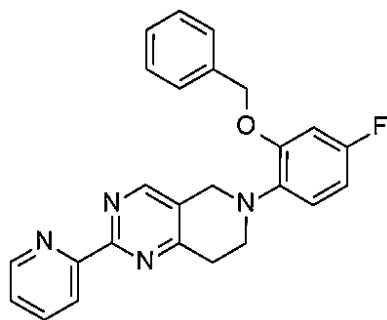
20

【 0 4 0 7 】

工程 4 : 6 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 4 0 8 】

【 化 1 2 8 】



30

【 0 4 0 9 】

1 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 3 0 m g , 0 . 4 4 ミリモル) と DMF DMA (5 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で一晩加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (5 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (6 8 m g , 0 . 4 4) と CH_3ONa (4 7 m g , 0 . 8 7 ミリモル) を加えた。撹拌しながら 9 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.83-8.91 (m , 1H) , 8.60 (s , 1H) , 8.52 (d , 1H) , 7.84-7.91 (m , 1H) , 7.33-7.50 (m , 6H) , 7.01 (dd , 1H) , 6.79 (dd , 1H) , 6.70 (dt , 1H) , 5.13 (s , 2H) , 4.33 (s , 2H) , 3.51 (t , 2H) , 3.23 (t , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 413.

40

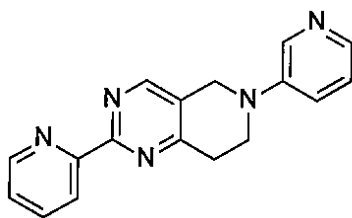
【 0 4 1 0 】

実施例 3 9 : 2 - (2 - ピリジル) - 6 - (3 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 4 1 1 】

50

【化 1 2 9】

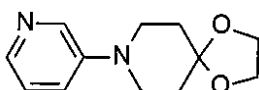


【0 4 1 2】

工程 1 : 8 - (3 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【0 4 1 3】

【化 1 3 0】



【0 4 1 4】

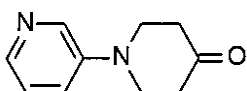
トルエン (5 0 m L) 及び t e r t - ブチルアルコール (1 0 m L) の混合溶液中の 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (3 g , 1 6 . 7 ミリモル) 、 3 - プロモピリジン (2 . 9 g , 1 8 . 4 ミリモル) 、 P d (O A c) ₂ (0 . 1 8 7 g , 0 . 8 3 ミリモル) 、 X p h o s (0 . 3 9 8 g , 0 . 8 3 ミリモル) 、 及びナトリウム t e r t - ブトキシド (3 . 2 g , 3 3 . 4 ミリモル) の混合物を撹拌しながら 1 2 0 で一晩加熱した。この反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、8 - (3 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 9 0 m g) を得た。

【0 4 1 5】

工程 2 : 1 - (3 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0 4 1 6】

【化 1 3 1】



【0 4 1 7】

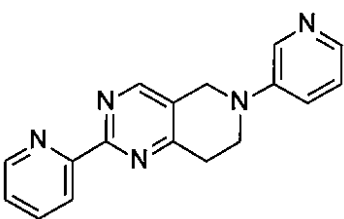
8 - (3 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 9 0 m g , 1 . 1 7 ミリモル) 、ギ酸 (5 m L) 、及び H ₂ O (5 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で一晩加熱した。この反応混合物を真空で濃縮し、N a H C O ₃ の飽和水溶液で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 1 - (3 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンを得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0 4 1 8】

工程 3 : 2 - (2 - ピリジル) - 6 - (3 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0 4 1 9】

【化 1 3 2】



10

20

30

40

50

【 0 4 2 0 】

1 - (3 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オン (4 7 0 m g , 2 . 6 7 ミリモル) と D M F D M A (1 . 1 4 g , 9 . 6 ミリモル) の D M F (5 m L) 中の混合物を撹拌しながら 9 0 ° で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン (2 6 2 m g , 2 . 1 6 ミリモル) と C H ₃ O N a (2 3 4 m g , 4 . 3 3 ミリモル) を加えた。撹拌しながら 9 0 ° で一晩加熱した後で、生じる混合物を真空中で濃縮して、残渣を E A (5 0 m L) に溶かした。有機相を水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、2 - (2 - ピリジル) - 6 - (3 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 5 m g) を得た。¹H NMR (400 M H z , C D C l ₃) : δ 8.87 (dd , 1 H) , 8.74 (s , 1 H) , 8.53 (d , 1 H) , 8.46 (d , 1 H) , 8.18 (dd , 1 H) , 7.89 (dt , 1 H) , 7.43 (ddd , 1 H) , 7.31-7.37 (m , 1 H) , 7.25-7.28 (m , 1 H) , 4.53 (s , 2 H) , 3.76 (t , 2 H) , 3.28-3.36 (m , 2 H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 290.

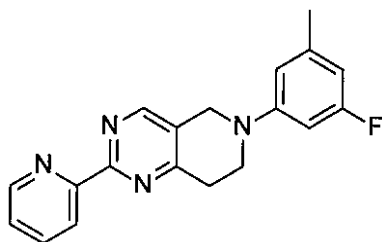
10

【 0 4 2 1 】

実施例 4 0 : 6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 4 2 2 】

【 化 1 3 3 】



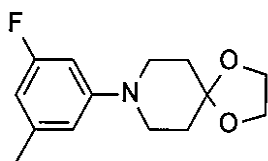
20

【 0 4 2 3 】

工程 1 : 8 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 4 2 4 】

【 化 1 3 4 】



30

【 0 4 2 5 】

1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (2 . 8 5 g , 1 5 . 8 6 ミリモル) 、 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - メチル - ベンゼン (6 g , 3 1 . 7 ミリモル) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (0 . 2 9 g , 3 . 1 7 ミリモル) 、 R u p h o s (0 . 2 9 6 g , 6 . 3 ミリモル) 、 及び C s ₂ C O ₃ (2 0 . 6 g , 6 3 . 4 ミリモル) のトルエン (5 0 m L) 中の混合物を撹拌しながら 1 2 0 ° で一晩加熱した。生じる反応混合物を濾過した。濾液を真空中で濃縮して粗製の 8 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (3 . 5 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

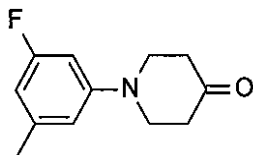
40

【 0 4 2 6 】

工程 2 : 1 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 4 2 7 】

【化 1 3 5】



【0 4 2 8】

8 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (3 . 5 g , 1 3 . 9 4 ミリモル)、ギ酸 (2 4 m L)、及び H_2O (2 4 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で一晩加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮し、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して粗製の 1 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (2 . 8 g) を黒色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

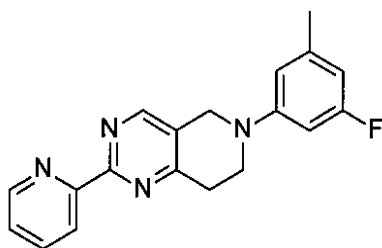
10

【0 4 2 9】

工程 3 : 6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0 4 3 0】

【化 1 3 6】



20

【0 4 3 1】

1 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (2 . 8 g , 1 3 . 5 ミリモル) と DMFDMA (1 . 9 3 g , 1 6 . 2 3 ミリモル) の DMF (2 0 m L) 中の混合物を撹拌しながら 9 0 で一晩加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を EtOH (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (2 . 8 9 g , 1 8 . 3 ミリモル) と CH_3ONa (1 . 3 2 g , 2 4 . 4 ミリモル) を加えた。撹拌しながら 9 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 5 5 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.83-8.90 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.35 (s, 3H). MS obsd. (ESI^+) [$(M+H)^+$] : 321。

30

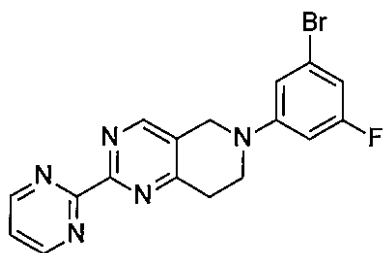
【0 4 3 2】

実施例 4 1 : 6 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

40

【0 4 3 3】

【化 1 3 7】

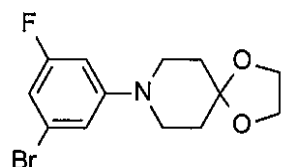


【0 4 3 4】

工程 1：8-(3-ブromo-5-フルオロ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造 10

【0 4 3 5】

【化 1 3 8】



【0 4 3 6】

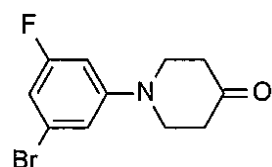
1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(2.0 g, 11.1ミリモル)、1,3-ジブromo-5-フルオロ-ベンゼン(3.39 g, 13.4ミリモル)、CuI(0.423 g, 2.23ミリモル)、L-プロリン(1.28 g, 11.1ミリモル)、及び K_2CO_3 (4.61 g, 33.4ミリモル)のDMF(20 mL)中の混合物を撹拌しながら90 で一晩加熱した。生じる反応混合物を水(20 mL)で希釈して、EA(30 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、8-(3-ブromo-5-フルオロ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.79 g)をオイルとして得た。 20

【0 4 3 7】

工程 2：1-(3-ブromo-5-フルオロ-フェニル)ピペリジン-4-オンの製造 30

【0 4 3 8】

【化 1 3 9】



【0 4 3 9】

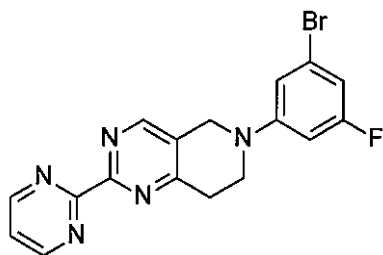
8-(3-ブromo-5-フルオロ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.7 g, 5.4ミリモル)、ギ酸(20 mL)、及び H_2O (20 mL)の混合物を撹拌しながら90 で6時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮し、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、EA(30 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して1-(3-ブromo-5-フルオロ-フェニル)ピペリジン-4-オン(1.4 g)をオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。 40

【0 4 4 0】

工程 3：6-(3-ブromo-5-フルオロ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0 4 4 1】

【化 1 4 0】



【0 4 4 2】

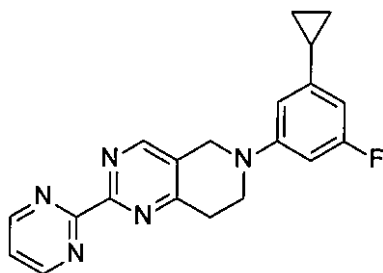
1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (1.4 g, 5.17 ミリモル) と DMF DMA (0.74 g, 6.2 ミリモル) の DMF (10 mL) 中の混合物を攪拌しながら 90 で 3 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (20 mL) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1.23 g, 7.75 ミリモル) と CH_3ONa (0.56 g, 10.34 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 80 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (20 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.06 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 6.77 (td, 1H), 6.64 (td, 1H), 4.45-4.60 (m, 2H), 3.68-3.83 (m, 2H), 3.30-3.44 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 386.

【0 4 4 3】

実施例 4 2 : 6 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0 4 4 4】

【化 1 4 1】



【0 4 4 5】

6 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (150 mg, 0.39 ミリモル)、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム (86 mg, 0.58 ミリモル)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6.35 mg, 0.01 ミリモル)、及び K_2CO_3 (161 mg, 1.17 ミリモル) のトルエン (3 mL) 及び H_2O (1 mL) 中の混合物を攪拌しながら 90 で 2 日間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (12 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.24-6.33 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 1.83-1.94 (m, 1H), 0.93-1.03 (m, 2H), 0.63-0.77 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 348.

【0 4 4 6】

実施例 4 3 : 2 - ピリミジン - 2 - イル - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0 4 4 7】

10

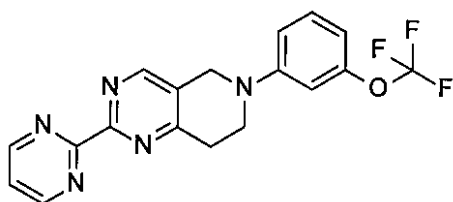
20

30

40

50

【化 1 4 2】



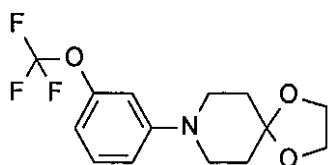
【 0 4 4 8】

工程 1：8 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

10

【 0 4 4 9】

【化 1 4 3】



【 0 4 5 0】

1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (2 . 0 g , 1 1 . 1 ミリモル)、1 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (5 . 7 2 g , 2 2 . 3 ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0 . 2 0 4 g , 0 . 2 2 3 ミリモル)、 Ruphos (0 . 2 1 g , 0 . 4 4 5 ミリモル)、及び Cs_2CO_3 (1 4 . 5 g , 4 4 . 5 ミリモル) のトルエン (5 0 mL) 中の混合物を攪拌しながら 1 2 0 で一晩加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空中で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、8 - [3 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (3 . 0 g) をオイルとして得た。

20

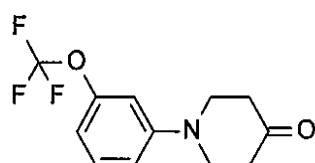
【 0 4 5 1】

工程 2：1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 4 5 2】

【化 1 4 4】

30



【 0 4 5 3】

8 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 5 g , 4 . 9 5 ミリモル)、ギ酸 (2 0 mL)、及び H_2O (2 0 mL) の混合物を攪拌しながら 9 0 で一晩加熱した。生じる混合物を真空中で濃縮し、 NaHCO_3 の飽和水溶液で希釈して、 EA (3 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮して 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン - 4 - オン (1 . 2 g) をオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

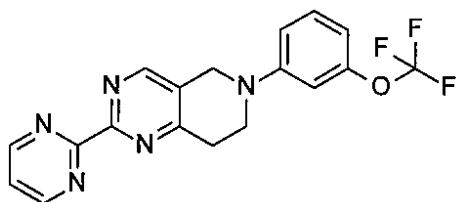
40

【 0 4 5 4】

工程 4：2 - ピリミジン - 2 - イル - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 4 5 5】

【化 1 4 5】



【0 4 5 6】

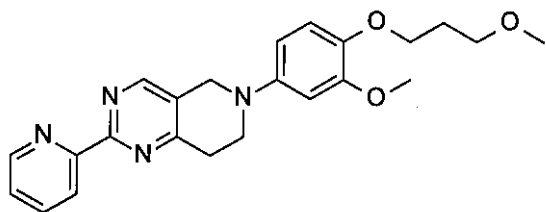
1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン - 4 - オン (0 . 6 8 5 g , 2 . 6 4 ミリモル) と DMF DMA (1 . 2 6 g , 1 0 . 6 ミリモル) の DMF (1 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (0 . 6 3 g , 3 . 9 7 ミリモル) と CH_3ONa (0 . 2 9 g , 5 . 2 8 5 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 9 0 で一晩加熱した後で、この反応混合物を濾過した。濾液を真空で濃縮して、残渣を E A (5 0 m L) に溶かした。この溶液を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、2 - ピリミジン - 2 - イル - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 m g) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.06 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.38 (s, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 348.

【0 4 5 7】

実施例 4 4 : 6 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【0 4 5 8】

【化 1 4 6】

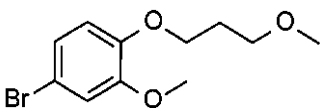


【0 4 5 9】

工程 1 : 4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 1 - (3 - メトキシプロポキシ) ベンゼンの製造

【0 4 6 0】

【化 1 4 7】



【0 4 6 1】

4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェノール (3 . 0 0 g , 1 4 . 7 8 ミリモル) 、 1 - ブロモ - 3 - メトキシ - プロパン (2 . 7 1 g , 1 7 . 7 3 ミリモル) 、 及び K_2CO_3 (6 . 1 2 g , 4 4 . 3 3 ミリモル) の DMF (3 0 m L) 中の混合物を室温で 3 時間攪拌した。この混合物を真空で濃縮し、水 (3 0 m L) で希釈して、DCM (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮して 4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 1 - (3 - メトキシプロポキシ) ベンゼン (3 . 0 0 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

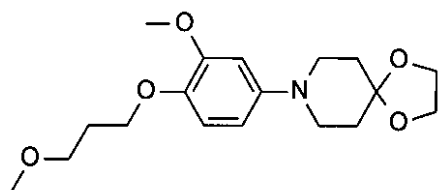
【0 4 6 2】

工程 2 : 8 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 1 , 4 -

ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 4 6 3 】

【 化 1 4 8 】



【 0 4 6 4 】

10

1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (2 . 0 0 g , 1 1 . 1 ミリモル)、4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 1 - (3 - メトキシプロポキシ) ベンゼン (4 . 5 8 g , 1 6 . 6 5 ミリモル)、CuI (0 . 4 2 3 g , 2 . 2 3 ミリモル)、L - プロリン (1 . 2 8 g , 1 1 . 1 ミリモル)、及び K_2CO_3 (4 . 6 1 g , 3 3 . 4 ミリモル) の DMF (2 0 mL) 中の混合物を撹拌しながら 90 で一晩加熱した。生じる混合物を水 (3 0 mL) で希釈して、EA (5 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、8 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 5 g) を得た。

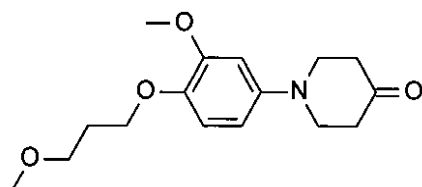
【 0 4 6 5 】

20

工程 3 : 1 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 4 6 6 】

【 化 1 4 9 】



30

【 0 4 6 7 】

8 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 5 g , 8 . 8 9 ミリモル)、ギ酸 (1 0 mL)、及び H_2O (1 0 mL) の混合物を撹拌しながら 90 で 6 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、EA (3 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 1 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - オン (1 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

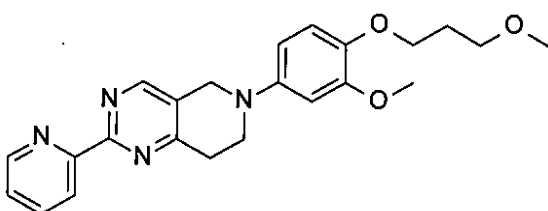
【 0 4 6 8 】

工程 4 : 6 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

40

【 0 4 6 9 】

【 化 1 5 0 】



【 0 4 7 0 】

50

1 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - オン (1 . 0 g , 3 . 4 1 ミリモル) と 1 , 1 - ジメトキシ - N , N - ジメチル - メタンアミン (0 . 4 9 g , 4 . 1 ミリモル) の D M F (1 0 m L) 中の混合物を撹拌しながら 9 0 で一晩加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (0 . 5 7 7 g , 3 . 6 6 ミリモル) と C H ₃ O N a (0 . 3 9 5 g , 9 . 3 2 ミリモル) を加えた。撹拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 m g) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ 8.69-8.78 (m , 2H) , 8.50 (d , 1H) , 8.43-8.55 (m , 1H) , 8.00 (d , 1H) , 7.55 (ddd , 1H) , 6.91 (d , 1H) , 6.82 (d , 1H) , 6.64 (dd , 1H) , 4.38 (s , 2H) , 4.03 (s , 2H) , 3.53-3.65 (m , 4H) , 3.37 (s , 3H) , 3.33 (t , 3H) , 3.20 (t , 2H) , 1.95-2.06 (m , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 374.

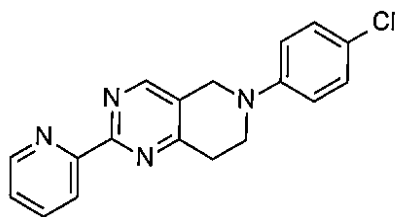
10

【 0 4 7 1 】

実施例 4 5 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 4 7 2 】

【 化 1 5 1 】



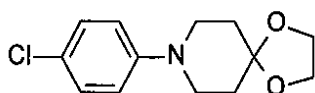
20

【 0 4 7 3 】

工程 1 : 8 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 4 7 4 】

【 化 1 5 2 】



30

【 0 4 7 5 】

1 - クロロ - 4 - ヨード - ベンゼン (1 1 7 0 m g , 4 . 9 2 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 7 4 m g , 5 . 4 1 ミリモル) をジオキササン (2 0 m L) 中に含有するフラスコへ t - B u O N a (9 4 5 m g , 9 . 8 4 ミリモル) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (2 2 9 m g , 0 . 2 5 ミリモル) 、 及び S p h o s (2 0 1 m g , 0 . 4 9 ミリモル) を N ₂ 下で加えた。撹拌しながら 1 0 0 で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、H₂O (4 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して 8 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 1 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

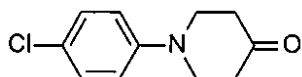
40

【 0 4 7 6 】

工程 2 : 1 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 4 7 7 】

【 化 1 5 3 】



【 0 4 7 8 】

50

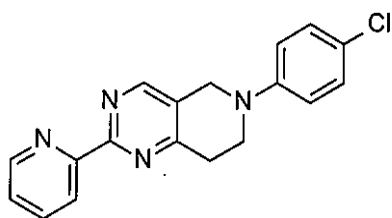
粗製の 8 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 1 0 0 m g , 4 . 3 4 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 8 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、 EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オン (8 2 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 4 7 9 】

工程 3 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 4 8 0 】

【 化 1 5 4 】



【 0 4 8 1 】

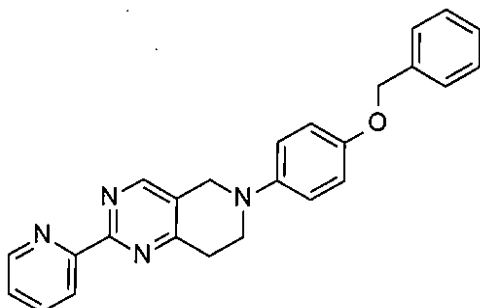
1 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オン (8 2 0 m g , 3 . 9 1 ミリモル) と DMFDMA (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (6 1 8 m g , 3 . 9 1 ミリモル) と K_2CO_3 (1 0 7 9 m g , 7 . 8 2 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 m g) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.82-8.90 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 6.91-7.01 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.29 (s, 2H). MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 323.

【 0 4 8 2 】

実施例 4 6 : 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 4 8 3 】

【 化 1 5 5 】



【 0 4 8 4 】

工程 1 : 8 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 4 8 5 】

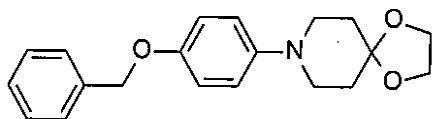
10

20

30

40

【化 1 5 6】



【0 4 8 6】

1 - ベンジルオキシ - 4 - ヨード - ベンゼン (5 0 0 0 m g , 1 6 . 1 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 5 0 0 m g , 1 7 . 7 ミリモル) をジオキサン (2 0 m L) 中に含有するフラスコへ t - B u O N a (1 2 7 0 0 m g , 3 2 . 2 ミリモル) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (7 3 2 m g , 0 . 8 ミリモル) 、及び S p h o s (6 5 6 m g , 1 . 6 ミリモル) を N₂ 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、H₂O (5 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄して無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空で濃縮して 8 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 7 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

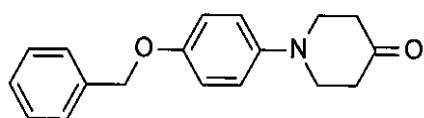
【0 4 8 7】

工程 2 : 1 - (4 - ベンジルオキシフェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0 4 8 8】

【化 1 5 7】

20



【0 4 8 9】

粗製の 8 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (3 2 0 0 m g , 9 . 8 5 ミリモル) の 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 8 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、N a H C O₃ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (4 - ベンジルオキシフェニル) ピペリジン - 4 - オン (2 5 0 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

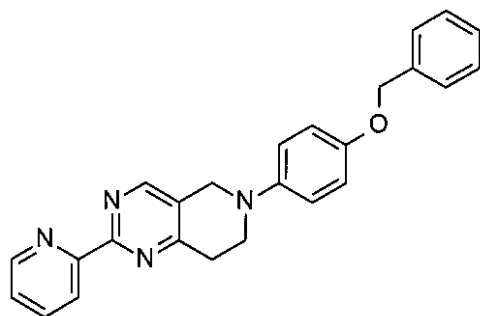
【0 4 9 0】

工程 3 : 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0 4 9 1】

【化 1 5 8】

40



【0 4 9 2】

1 - (4 - ベンジルオキシフェニル) ピペリジン - 4 - オン (7 0 0 m g , 2 . 4 9 ミリモル) と D M F D M A (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液

50

ヘピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (3 9 3 m g , 2 . 4 9 ミリモル) と K_2CO_3 (6 7 7 m g , 4 . 9 8 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (8 5 0 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.80 - 8.91 (m, 1H), 8.64 - 8.71 (m, 1H), 8.49 - 8.57 (m, 1H), 7.81 - 7.93 (m, 1H), 7.30 - 7.51 (m, 6H), 6.93 - 7.09 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.24 - 3.32 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 395.

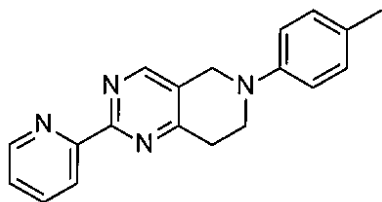
【 0 4 9 3 】

実施例 4 7 : 6 - (p - トリル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

10

【 0 4 9 4 】

【 化 1 5 9 】



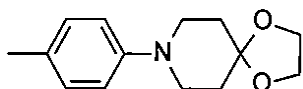
【 0 4 9 5 】

20

工程 1 : 8 - (p - トリル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 4 9 6 】

【 化 1 6 0 】



【 0 4 9 7 】

1 - ヨード - 4 - メチル - ベンゼン (1 5 0 0 m g , 6 . 8 8 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 0 8 0 m g , 7 . 5 7 ミリモル) をジオキササン (2 0 m L) 中に含有するフラスコへ t - BuONa (1 3 2 0 m g , 1 3 . 7 6 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (3 1 1 m g , 0 . 3 4 ミリモル) 、 及び Sphos (2 8 3 m g , 0 . 6 8 ミリモル) を N_2 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (5 0 m L) で希釈して、EA (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄して無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 8 - (p - トリル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 4 5 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

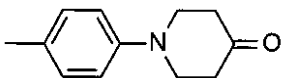
【 0 4 9 8 】

工程 2 : 1 - (p - トリル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 4 9 9 】

40

【 化 1 6 1 】



【 0 5 0 0 】

粗製の 8 - (p - トリル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 4 5 g , 6 . 2 2 ミリモル) を含有するフラスコへ 4 % ギ酸 (1 0 m L) を加えた。攪拌しながら 9 0 で 8 時間加熱した後で、生じる反応混合物を真空中で濃縮し、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 1 -

50

(p - トリル) ピペリジン - 4 - オン (1 . 0 g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 5 0 1 】

工程 3 : 6 - (p - トリル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

1 - (p - トリル) ピペリジン - 4 - オン (5 0 0 m g , 2 . 6 5 ミリモル) と D M F D M A (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (4 1 8 m g , 2 . 6 5 ミリモル) と K_2CO_3 (7 3 1 m g , 5 . 3 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (p - トリル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 5 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.83-8.90 (m , 1H) , 8.70 (s , 1H) , 8.49-8.56 (m , 1H) , 7.83-7.92 (m , 1H) , 7.37-7.46 (m , 1H) , 7.11-7.20 (m , 2H) , 6.95-7.02 (m , 2H) , 4.42 (s , 2H) , 3.66 (t , 2H) , 3.29 (t , 2H) , 2.32 (s , 3H) . MS obsd. (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 303.

10

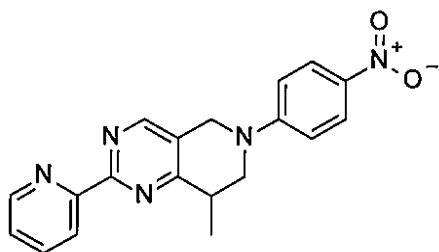
【 0 5 0 2 】

実施例 4 8 : 8 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 5 0 3 】

【 化 1 6 2 】

20

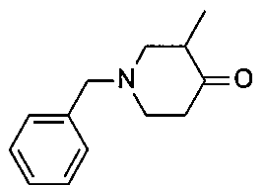


【 0 5 0 4 】

工程 1 : 1 - ベンジル - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 5 0 5 】

【 化 1 6 3 】



【 0 5 0 6 】

1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン (5 . 5 0 g , 2 9 . 1 ミリモル) の T H F (1 0 0 m L) 溶液へ N a H (1 7 0 0 m g , 鋇油中 6 0 % , 4 3 . 7 ミリモル) を 0 で加えた。生じる混合物を 0 で 3 0 分間撹拌した。生じる混合物へ M e I (6 2 0 0 m g , 4 3 . 7 ミリモル) を 0 で加えた。撹拌しながら 6 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 NH_4Cl の飽和水溶液 (5 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (D C M 中 1 % M e O H で溶出させる) によって精製して、1 - ベンジル - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オン (2 . 5 0 g) を得た。

40

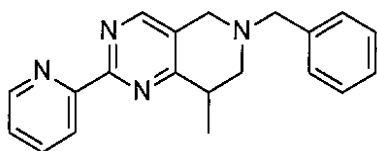
【 0 5 0 7 】

工程 2 : 6 - ベンジル - 8 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

50

【 0 5 0 8 】

【 化 1 6 4 】



【 0 5 0 9 】

1 - ベンジル - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オン (2 . 5 0 g , 1 2 . 3 2 ミリモル) と DMF DMA (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 1 2 0 で 8 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 . 9 5 g , 1 2 . 3 2 ミリモル) と K_2CO_3 (3 . 4 g , 2 4 . 6 4 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (4 0 m L) で希釈して、EA (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6 - ベンジル - 8 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 0 0 m g) を得た。

10

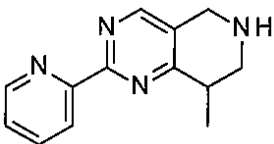
【 0 5 1 0 】

工程 3 : 8 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

20

【 0 5 1 1 】

【 化 1 6 5 】



【 0 5 1 2 】

6 - ベンジル - 8 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 0 0 m g , 1 . 5 8 ミリモル) の MeOH (1 5 m L) 溶液へギ酸アンモニウム (9 9 5 m g , 1 5 . 8 ミリモル) と 5 % Pd 担持活性炭 (1 0 0 m g) を加えた。脱気して攪拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、この反応物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮して 8 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

30

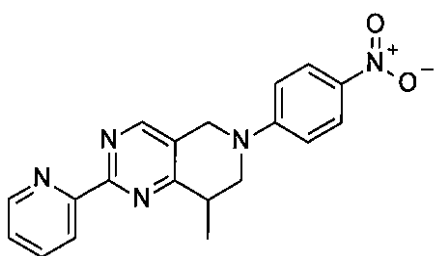
【 0 5 1 3 】

工程 4 : 8 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 5 1 4 】

40

【 化 1 6 6 】



【 0 5 1 5 】

8 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 -

50

d] ピリミジン (100 mg, 0.44 ミリモル) と 1-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼン (186 mg, 1.32 ミリモル) の DMSO (5 mL) 中の混合物へ K_2CO_3 (120 mg, 0.88 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 80 で 3 時間加熱した後で、生じる反応混合物を分取用 HPLC によって精製して、8-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン (10 mg) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84-8.91 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.51-8.60 (m, 1H), 8.19-8.27 (m, 2H), 7.85-7.94 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 4.61-4.78 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 1H), 1.58 (s, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 348.

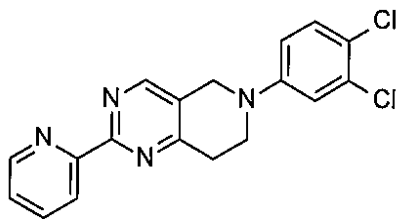
【0516】

10

実施例 49: 6-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0517】

【化167】



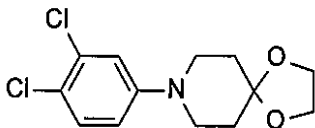
20

【0518】

工程 1: 8-(3,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0519】

【化168】



30

【0520】

1,2-ジクロロ-4-ヨード-ベンゼン (1700 mg, 6.23 ミリモル) と 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (1070 mg, 7.48 ミリモル) をジオキサン (20 mL) 中に含有するフラスコへ $t-BuONa$ (1200 mg, 12.46 ミリモル)、 $Pd_2(dba)_3$ (284 mg, 0.31 ミリモル)、及び $Sphos$ (254 mg, 0.62 ミリモル) を N_2 下で加えた。攪拌しながら 100 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (50 mL) で希釈して、 EA (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 8-(3,4-ジクロロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (700 mg) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

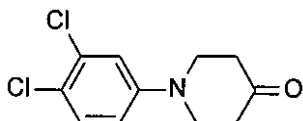
40

【0521】

工程 2: 1-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-オンの製造

【0522】

【化169】



【0523】

50

8 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 0 0 m g , 2 . 4 3 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 ° で 8 時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈した。生じる混合物を EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペリジン - 4 - オン (5 9 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

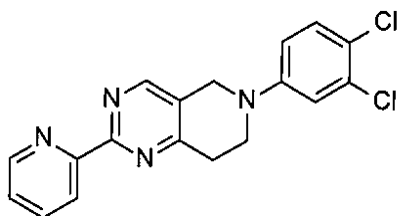
【 0 5 2 4 】

工程 3 : 6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

10

【 0 5 2 5 】

【 化 1 7 0 】



【 0 5 2 6 】

20

1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペリジン - 4 - オン (5 9 0 m g , 2 . 4 2 ミリモル) と DMFDMA (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 ° で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を EtOH (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (3 8 2 m g , 2 . 4 2 ミリモル) と K_2CO_3 (6 6 8 m g , 4 . 8 4 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 8 0 ° で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 5 m g) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.83-8.91 (m, 1H), 8.69-8.77 (m, 1H), 8.50-8.56 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 4.43-4.51 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 357.

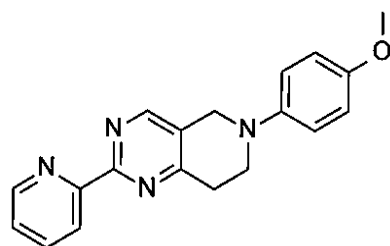
30

【 0 5 2 7 】

実施例 5 0 : 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 5 2 8 】

【 化 1 7 1 】



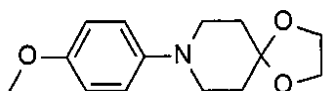
40

【 0 5 2 9 】

工程 1 : 8 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 5 3 0 】

【化 1 7 2】



【0 5 3 1】

1 - ヨード - 4 - メトキシ - ベンゼン (2 . 0 g , 8 . 5 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 5 g , 1 0 . 2 ミリモル) をジオキサン (3 0 m L) 中に含有するフラスコへ t - B u O N a (1 . 6 0 g , 1 7 ミリモル) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (3 6 6 m g , 0 . 4 ミリモル) 、及び S p h o s (3 2 8 m g , 0 . 8 ミリモル) を N₂ 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、H₂O (5 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄して、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空中で濃縮して 8 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 5 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

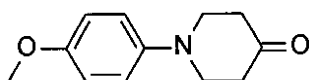
10

【0 5 3 2】

工程 2 : 1 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0 5 3 3】

【化 1 7 3】



20

【0 5 3 4】

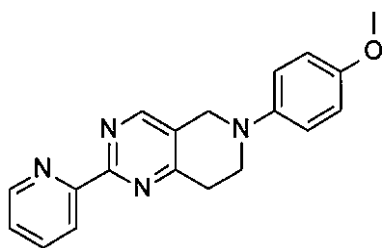
8 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 5 g , 6 . 0 2 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 で 8 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮し、N a H C O₃ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空中で濃縮して 1 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 . 2 g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0 5 3 5】

工程 3 : 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0 5 3 6】

【化 1 7 4】



40

【0 5 3 7】

1 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 . 2 g , 5 . 8 5 ミリモル) と D M F D M A (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (9 2 4 m g , 5 . 8 5 ミリモル) と K₂ C O₃ (1 6 1 5 m g , 1 1 . 7 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 m g) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , M e O H - d₄) : δ 8.69-8.77 (m , 1 H) ,

50

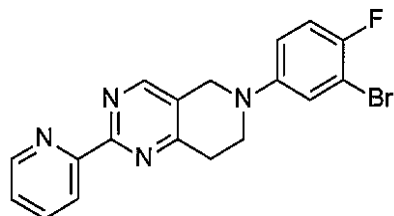
8.62-8.68 (m, 1H), 8.45-8.54 (m, 1H), 7.88-7.99 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 319.

【0538】

実施例51: 6-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0539】

【化175】



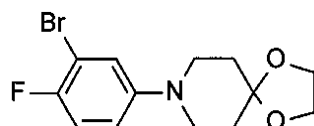
10

【0540】

工程1: 8-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0541】

【化176】



20

【0542】

2-ブromo-1-フルオロ-4-ヨード-ベンゼン(4.0g, 13.3ミリモル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(2.09g, 14.6ミリモル)をN-メチル-2-ピロリドン(50mL)中に含有するフラスコへK₂CO₃(3.67g, 26.6ミリモル)、CuI(128mg, 0.67ミリモル)、及びL-プロリン(77mg, 0.67ミリモル)をN₂下に加えた。攪拌しながら120℃で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、H₂O(50mL)で希釈して、EA(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、8-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.4g)を得た。

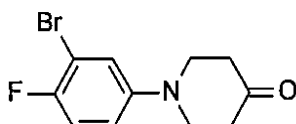
30

【0543】

工程2: 1-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニル)ピペリジン-4-オンの製造

【0544】

【化177】



40

【0545】

8-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.4g, 4.43ミリモル)と44%ギ酸(10mL)の混合物を攪拌しながら90℃で8時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、飽和NaHCO₃(20mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して1-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニル)ピペリジン-4-オン(1.2mg)を茶褐色のオイルとして

50

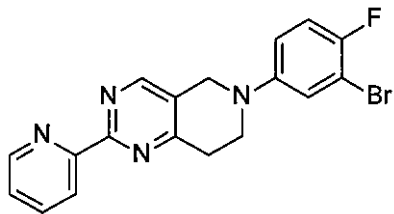
得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 5 4 6 】

工程 3 : 6 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 5 4 7 】

【 化 1 7 8 】



10

【 0 5 4 8 】

1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 . 2 m g , 4 . 4 3 ミリモル) と D M F D M A (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (7 0 0 m g , 4 . 4 3 ミリモル) と K_2CO_3 (1 2 2 0 m g , 8 . 8 6 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 0 0 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.90-9.00 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54-8.65 (m, 1H), 7.90-8.04 (m, 1H), 7.44-7.57 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 385.

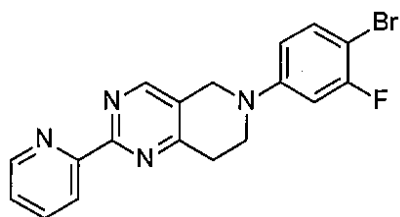
20

【 0 5 4 9 】

実施例 5 2 : 6 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 5 5 0 】

【 化 1 7 9 】



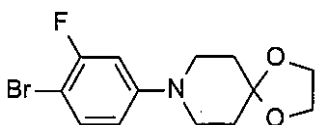
30

【 0 5 5 1 】

工程 1 : 8 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 5 5 2 】

【 化 1 8 0 】



40

【 0 5 5 3 】

1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - ヨード - ベンゼン (1 0 0 m g , 0 . 3 3 ミリモル) 、 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 3 m g , 0 . 3 7 ミリモル) 、 K_2CO_3 (9 1 m g , 0 . 6 6 ミリモル) 、 CuI (4 m g , 0 . 0 2 ミリモル) 、 及び L - プロリン (2 m g , 0 . 0 2 ミリモル) の D M S O (1 m L) 中の混合物を N_2

50

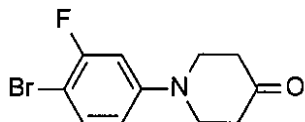
雰囲気下で撹拌しながら 120 で一晩加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (5 mL) で希釈して、EA (50 mL) で抽出した。その有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 2.5% EA で溶出させる) によって精製して、8 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (50 mg) を得た。

【0554】

工程 2 : 1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0555】

【化181】



10

【0556】

8 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (2.6 g, 8.2 ミリモル)、 H_2O (15 mL)、及びギ酸 (15 mL) の混合物を撹拌しながら 90 で一晩加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、 NaHCO_3 の飽和水溶液で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2.5% MeOH で溶出させる) によって精製して、1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (1.9 g) を得た。

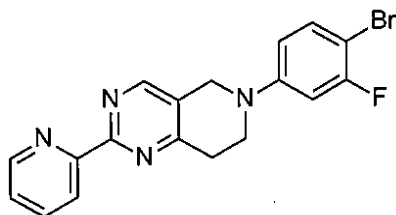
20

【0557】

工程 3 : 6 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【0558】

【化182】



30

【0559】

1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (0.35 g, 1.29 ミリモル) と DMFDMA (2 mL) のアセトニトリル (8 mL) 中の混合物を撹拌しながら 90 で 2 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (20 mL) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (0.21 g, 1.35 ミリモル) と炭酸カリウム (0.37 g, 2.70 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 90 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水 (20 mL) で希釈して、EA (20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (10 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.96-8.81 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.90 (dt, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.29 (t, J=5.8 Hz, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 385.

40

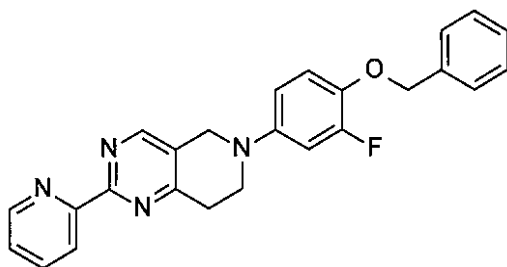
【0560】

実施例 53 : 6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0561】

50

【化 1 8 3】

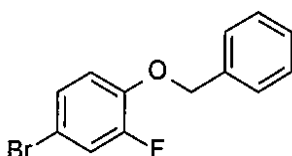


【 0 5 6 2】

工程 1：1 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンゼンの製造

【 0 5 6 3】

【化 1 8 4】



【 0 5 6 4】

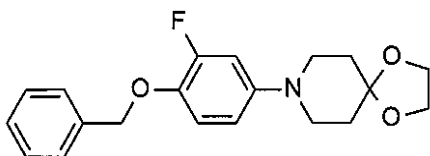
4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェノール (3 . 0 g , 1 5 . 7 ミリモル)、プロモメチルベンゼン (4 . 0 g , 2 3 . 6 ミリモル)、及び炭酸カリウム (4 . 3 g , 3 1 . 4 ミリモル) のアセトニトリル (3 0 m L) 中の混合物を撹拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (5 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (P E 中 2 % E A で溶出させる) によって精製して、1 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンゼン (3 . 8 9 g) を得た。

【 0 5 6 5】

工程 2：8 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 5 6 6】

【化 1 8 5】



【 0 5 6 7】

1 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンゼン (5 . 8 5 g , 2 0 . 8 2 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (3 . 5 8 g , 2 4 . 9 8 ミリモル) を 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 0 m L) 中に含有するフラスコへ t-BuONa (4 . 0 g , 4 1 . 6 4 ミリモル) を N_2 下で加えた。撹拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水 (6 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 8 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 . 8 5 g) を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

【 0 5 6 8】

工程 3：1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

10

20

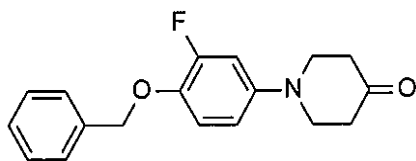
30

40

50

【 0 5 6 9 】

【 化 1 8 6 】



【 0 5 7 0 】

8 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 . 8 5 g , 2 2 . 8 7 ミリモル)、 H_2O (1 5 m L)、及びギ酸 (1 5 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で一晩加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、EA (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2 . 5 % MeOH で溶出させる) によって精製して、1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 . 1 7 g) を得た。

10

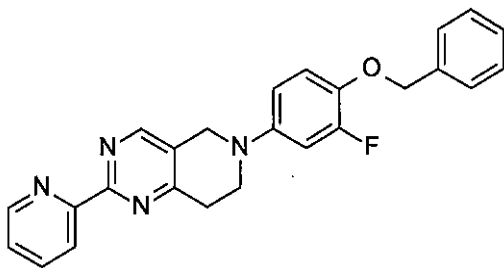
【 0 5 7 1 】

工程 4 : 6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 5 7 2 】

20

【 化 1 8 7 】



【 0 5 7 3 】

30

1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 . 1 7 g , 1 3 . 9 4 ミリモル) と DMFDMA (2 0 m L) のアセトニトリル (1 0 m L) 中の混合物を撹拌しながら 9 0 で 2 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (4 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン (1 . 8 g , 1 4 . 9 6 ミリモル) と炭酸カリウム (4 . 1 g , 2 9 . 9 2 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 9 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (6 0 m L) で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 5 % MeOH で溶出させる) によって精製して、6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 . 3 3 g) を得た。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 8.96-8.85 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.52-7.32 (m, 6H), 6.98 (t, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.77-6.63 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.28 (t, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 413.

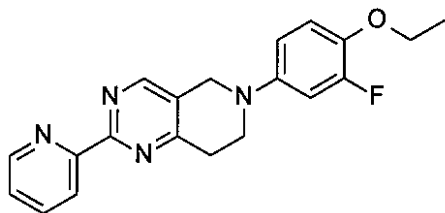
40

【 0 5 7 4 】

実施例 5 4 : 6 - (4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 5 7 5 】

【化 1 8 8】



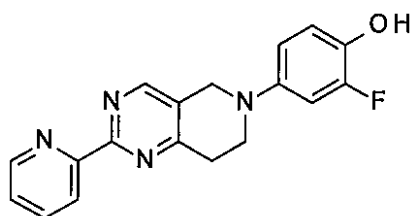
【 0 5 7 6】

工程 1：2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノールの製造

10

【 0 5 7 7】

【化 1 8 9】



【 0 5 7 8】

6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 . 3 3 g , 5 . 6 5 ミリモル)、ギ酸アンモニウム (3 . 5 6 g , 5 6 . 5 ミリモル)、及び $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (5 0 m g , 0 . 3 6 ミリモル) のメタノール (3 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 9 0 で一晩加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮して 2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (4 . 0 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

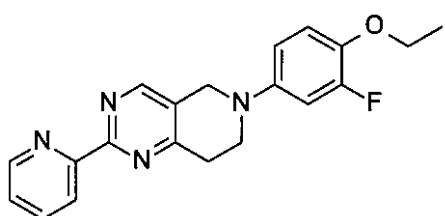
【 0 5 7 9】

工程 2：6 - (4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

30

【 0 5 8 0】

【化 1 9 0】



【 0 5 8 1】

2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (5 0 m g , 0 . 1 6 ミリモル)、ヨウ化エチル (5 0 m g , 0 . 3 2 ミリモル)、及び炭酸カリウム (4 4 m g , 0 . 3 2 ミリモル) のアセトン (5 m L) 中の混合物を攪拌しながら 8 5 で 5 時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (1 0 m L) で希釈して、E A (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - (4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 m g) を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79-6.65 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 1.44 (t, 3H). MS obsd

40

50

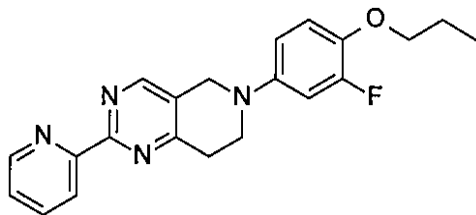
. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

【 0 5 8 2 】

実施例 55 : 6 - (3 - フルオロ - 4 - プロボキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 5 8 3 】

【 化 1 9 1 】



10

【 0 5 8 4 】

2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (2 0 0 m g , 0 . 6 2 ミリモル)、ヨードプロパン (3 2 0 m g , 1 . 8 6 ミリモル)、及び炭酸カリウム (1 7 1 m g , 1 . 2 4 ミリモル) のアセトン (5 m L) 中の混合物を撹拌しながら 8 5 で 5 時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やし、水 (1 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - (3 - フルオロ - 4 - プロボキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 m g) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.87 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.42 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.73 (ddd, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 1.84 (sxt, 2H), 1.06 (t, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 365.

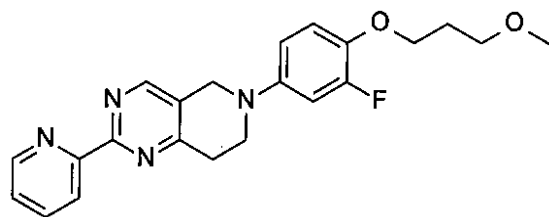
20

【 0 5 8 5 】

実施例 56 : 6 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシプロボキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 5 8 6 】

【 化 1 9 2 】



30

【 0 5 8 7 】

2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール (2 0 0 m g , 0 . 6 2 ミリモル)、1 - ブロモ - 3 - メトキシ - プロパン (2 8 0 m g , 1 . 8 6 ミリモル)、及び炭酸カリウム (2 5 7 m g , 1 . 8 6 ミリモル) のアセトン (5 m L) 中の混合物を撹拌しながら 8 5 で 5 時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (1 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシプロボキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 m g) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.87 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79-6.51 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.60 (q, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.08 (q, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 395.

40

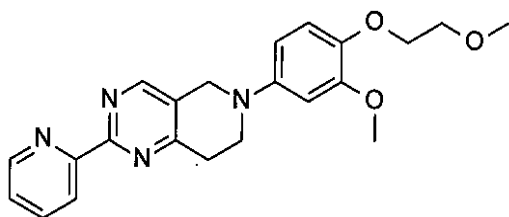
50

【 0 5 8 8 】

実施例 57 : 6 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 5 8 9 】

【 化 1 9 3 】



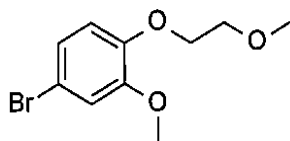
10

【 0 5 9 0 】

工程 1 : 4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシエトキシ) ベンゼンの製造

【 0 5 9 1 】

【 化 1 9 4 】



20

【 0 5 9 2 】

4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェノール (1 . 0 g , 4 . 9 3 ミリモル) 、 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタン (1 . 4 m L , 1 4 . 7 8 ミリモル) 、 及び炭酸カリウム (2 . 0 g , 1 4 . 7 8 ミリモル) の DMF (1 5 m L) 中の混合物を撹拌しながら 1 2 0 ° で 4 時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (3 0 m L) で希釈して、EA (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシエトキシ) ベンゼン (1 . 3 g) を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

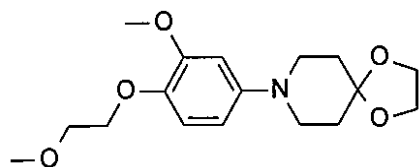
【 0 5 9 3 】

工程 2 : 8 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

30

【 0 5 9 4 】

【 化 1 9 5 】



【 0 5 9 5 】

4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシエトキシ) ベンゼン (1 . 3 0 g , 4 . 9 8 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (0 . 8 6 g , 5 . 9 8 ミリモル) を 1 , 4 - ジオキサン (1 5 m L) 中に含有するフラスコへ t - BuONa (0 . 9 6 g , 9 . 9 6 ミリモル) 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 2 m g , 0 . 1 0 ミリモル) 、 及び Ru - Phos (9 3 m g , 0 . 2 0 ミリモル) を N_2 下で加えた。撹拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (2 0 m L) で希釈して、EA (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 8 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 . 1 g) を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

40

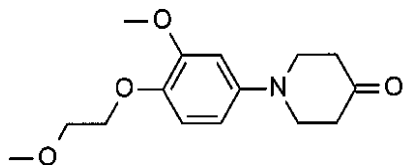
【 0 5 9 6 】

50

工程 3 : 1 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 5 9 7 】

【 化 1 9 6 】



【 0 5 9 8 】

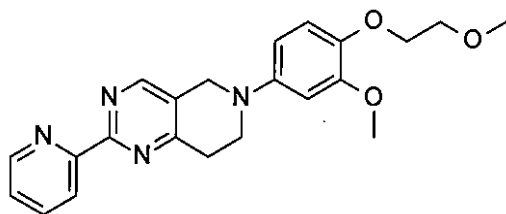
8 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 . 1 0 g , 6 . 5 0 ミリモル) を含有するフラスコへ H_2O (1 5 m L) とギ酸 (1 5 m L) を加えた。攪拌しながら 9 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を真空中で濃縮し、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、 EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 1 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - オン (1 . 0 g) を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

【 0 5 9 9 】

工程 4 : 6 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 6 0 0 】

【 化 1 9 7 】



【 0 6 0 1 】

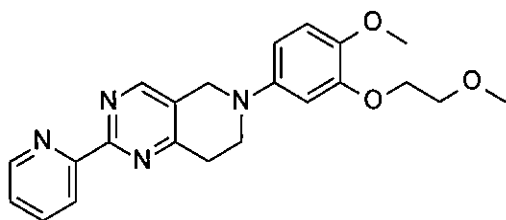
1 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - オン (1 . 0 g , 3 . 5 8 ミリモル) と $DMFDMA$ (2 m L) のアセトニトリル (8 m L) 中の混合物を攪拌しながら 9 0 で 2 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を $EtOH$ (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (0 . 5 6 g , 3 . 5 7 ミリモル) と炭酸カリウム (0 . 9 8 g , 7 . 1 3 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 9 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (2 0 m L) で希釈して、 EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣を分取用 $HPLC$ によって精製して、6 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンを得た。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 8.87 (d , 1H) , 8.69 (s , 1H) , 8.53 (d , J=8.0 Hz , 1H) , 7.88 (dt , 1H) , 7.42 (t , 1H) , 6.92 (d , 1H) , 6.69 (d , 1H) , 6.56 (dd , 1H) , 4.38 (s , 2H) , 4.16 (dd , 2H) , 3.91 (s , 3H) , 3.78 (dd , 2H) , 3.61 (t , 2H) , 3.47 (s , 3H) , 3.30 (t , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 393.

【 0 6 0 2 】

実施例 5 8 : 6 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 6 0 3 】

【化 1 9 8】

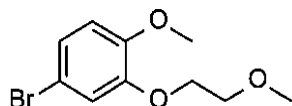


【0 6 0 4】

工程 1：4 - ブロモ - 1 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ベンゼンの製造

【0 6 0 5】

【化 1 9 9】



【0 6 0 6】

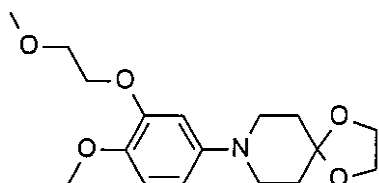
5 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェノール (0 . 5 0 g , 2 . 4 6 ミリモル)、1 - ブロモ - 3 - メトキシ - プロパン (1 . 0 3 g , 7 . 3 9 ミリモル)、及び炭酸カリウム (1 . 0 2 g , 7 . 3 9 ミリモル) の DMF (5 mL) 中の混合物を攪拌しながら 120 で 4 時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (15 mL) で希釈して、EA (20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 4 - ブロモ - 1 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ベンゼン (0 . 6 5 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0 6 0 7】

工程 2：8 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【0 6 0 8】

【化 2 0 0】



【0 6 0 9】

4 - ブロモ - 1 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ベンゼン (0 . 6 5 g , 2 . 4 8 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (0 . 4 3 g , 2 . 9 8 ミリモル) を 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (10 mL) 中に含有するフラスコへ $t\text{-BuONa}$ (0 . 4 8 g , 4 . 9 6 ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg , 0 . 0 5 ミリモル)、及び Ru-Phos (46 mg , 0 . 1 0 ミリモル) を N_2 下で加えた。攪拌しながら 100 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (20 mL) で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 8 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (0 . 7 8 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0 6 1 0】

工程 3：1 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - オンの製造

【0 6 1 1】

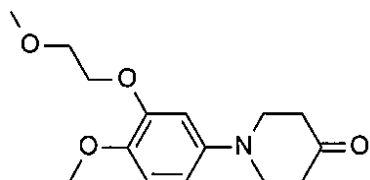
10

20

30

40

【化 2 0 1】



【0 6 1 2】

8 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (0 . 7 8 g , 2 . 4 1 ミリモル) を含有するフラスコへ H_2O (2 mL) とギ酸 (2 mL) を加えた。攪拌しながら 90 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を真空で濃縮し、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 1 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - オン (0 . 7 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

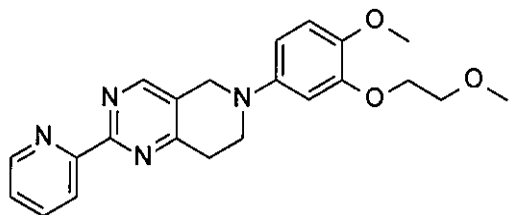
10

【0 6 1 3】

工程 4 : 6 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0 6 1 4】

【化 2 0 2】



20

【0 6 1 5】

1 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - オン (0 . 7 g , 2 . 5 0 ミリモル) と DMFDMA (2 mL) のアセトニトリル (8 mL) 中の混合物を攪拌しながら 90 で 2 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (10 mL) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (0 . 3 4 g , 2 . 1 5 ミリモル) と炭酸カリウム (0 . 5 9 g , 4 . 3 0 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 90 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やし、水 (20 mL) で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 4 mg) を得た。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 8.79 (s, 1H), 8.74 (td, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.96 (dt, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.12 (dd, 2H), 3.71-3.64 (m, 5H), 3.59 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (t, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 393.

30

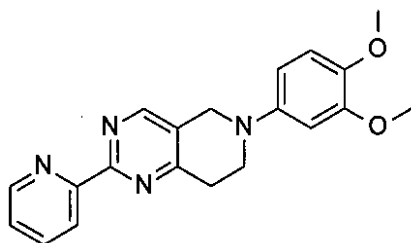
40

【0 6 1 6】

実施例 5 9 : 6 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【0 6 1 7】

【化 2 0 3】



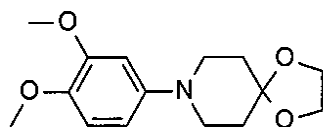
【0 6 1 8】

工程 1：8-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

10

【0 6 1 9】

【化 2 0 4】



【0 6 2 0】

4-プロモ-1,2-ジメトキシ-ベンゼン(1.1g, 5.1ミリモル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(800mg, 5.6ミリモル)をジオキサン(20mL)中に含有するフラスコへt-BuONa(980mg, 10.2ミリモル)、Pd₂(dba)₃(239mg, 0.26ミリモル)、及びSphos(209mg, 0.51ミリモル)をN₂下で加えた。攪拌しながら100℃で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、H₂O(50mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して8-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.3g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

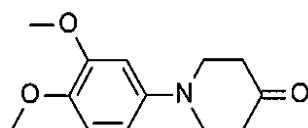
【0 6 2 1】

工程 2：1-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジン-4-オンの製造

【0 6 2 2】

30

【化 2 0 5】



【0 6 2 3】

8-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.3g, 4.66ミリモル)と44%ギ酸(10mL)の混合物を攪拌しながら90℃で8時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液(20mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して1-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジン-4-オン(1.1g)を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

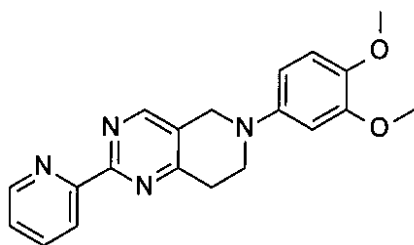
40

【0 6 2 4】

工程 3：6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0 6 2 5】

【化 2 0 6】



【 0 6 2 6】

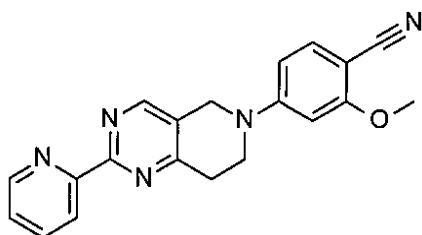
1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オン (1 . 1 g , 4 . 6 8 ミリ
 モル) と DMF DMA (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 3 時間加熱した。こ
 の反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を EtOH (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピ
 リジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (7 3 9 m g , 4 . 6 8 ミリモル) と K_2CO_3 (
 1 . 2 9 g , 9 . 3 6 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 8 0 ° で一晩加熱した
 後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (3 ,
 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [
 4 , 3 - d] ピリミジン (8 0 0 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.81-8.8
 9 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48-8.55 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H)
 , 6.81-6.88 (m, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.54-6.62 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.80-3.
 98 (m, 6H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 349
 。

【 0 6 2 7】

実施例 6 0 : 2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
 ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゾニトリル

【 0 6 2 8】

【化 2 0 7】

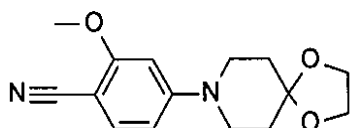


【 0 6 2 9】

工程 1 : 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2
 - メトキシ - ベンゾニトリルの製造

【 0 6 3 0】

【化 2 0 8】



【 0 6 3 1】

4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンゾニトリル (5 0 0 m g , 2 . 3 7 ミリモル) と 1 ,
 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (3 7 4 m g , 2 . 6 1 ミリモル) をジ
 オキサン (1 0 m L) 中に含有するフラスコへ t - BuONa (4 5 5 m g , 4 . 7 4 ミ
 リモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 7 4 m g , 0 . 1 9 ミリモル) 、 及び Sphos (1
 5 6 m g , 0 . 3 8 ミリモル) を N_2 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した
 後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (5 0 m L) で希釈して、EA (5 0 m
 L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で

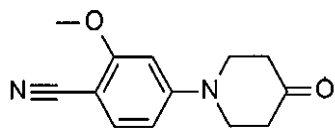
乾燥させて真空中で濃縮して4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-2-メトキシ-ベンゾニトリル(650mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0632】

工程2: 2-メトキシ-4-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゾニトリルの製造

【0633】

【化209】



10

【0634】

4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-2-メトキシ-ベンゾニトリル(650mg, 2.37ミリモル)と44%ギ酸(10mL)の混合物を攪拌しながら90℃で8時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液(20mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して2-メトキシ-4-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゾニトリル(540mg)を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

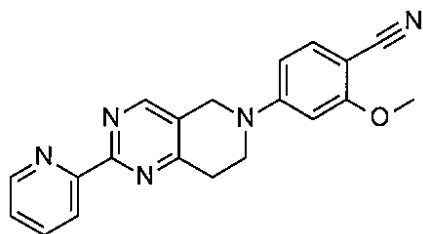
【0635】

20

工程3: 2-メトキシ-4-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]ベンゾニトリルの製造

【0636】

【化210】



30

【0637】

2-メトキシ-4-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゾニトリル(540mg, 2.37ミリモル)とDMFDMA(10mL)の混合物を攪拌しながら90℃で3時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣をEtOH(20mL)に溶かした。この溶液へピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(374mg, 2.37ミリモル)とK₂CO₃(654mg, 4.74ミリモル)を連続的に加えた。攪拌しながら80℃で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、2-メトキシ-4-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]ベンゾニトリル(160mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86-8.97 (m, 1H), 8.73-8.82 (m, 1H), 8.52-8.61 (m, 1H), 7.88-7.99 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 2H), 6.52-6.61 (m, 1H), 6.40-6.47 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.29-3.37 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 344.

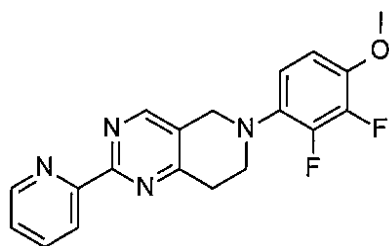
40

【0638】

実施例61: 6-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0639】

【化 2 1 1】



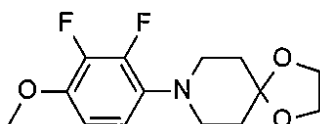
【0 6 4 0】

工程 1：8-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-
8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

10

【0 6 4 1】

【化 2 1 2】



【0 6 4 2】

1-プロモ-2,3-ジフルオロ-4-メトキシ-ベンゼン(500mg, 2.25ミリモル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(355mg, 2.48ミリモル)をジオキサン(10mL)中に含有するフラスコへt-BuONa(432mg, 4.5ミリモル)をN₂下で加えた。攪拌しながら100℃で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、H₂O(30mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して8-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(600mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

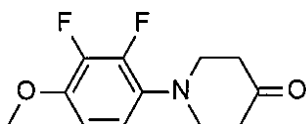
【0 6 4 3】

工程 2：1-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)ピペリジン-4-オンの製造

30

【0 6 4 4】

【化 2 1 3】



【0 6 4 5】

8-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(600mg, 2.1ミリモル)と44%ギ酸(10mL)の混合物を攪拌しながら90℃で8時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液(20mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して1-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)ピペリジン-4-オン(500mg)を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

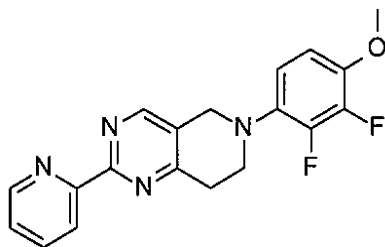
40

【0 6 4 6】

工程 3：6-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0 6 4 7】

【化 2 1 4】



【0 6 4 8】

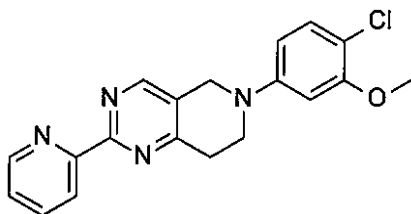
1 - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (500 mg, 2.1 ミリモル) と DMF DMA (10 mL) の混合物を撹拌しながら 90 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (10 mL) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (330 mg, 2.1 ミリモル) と K_2CO_3 (580 mg, 4.2 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 80 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (30 mg) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.80-8.93 (m, 1H), 8.62-8.70 (m, 1H), 8.47-8.57 (m, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 1H), 6.62-6.82 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356.

【0 6 4 9】

実施例 6 2 : 6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0 6 5 0】

【化 2 1 5】

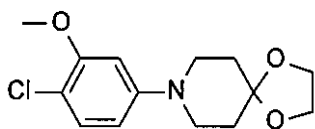


【0 6 5 1】

工程 1 : 8 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンの製造

【0 6 5 2】

【化 2 1 6】



【0 6 5 3】

4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンゼン (550 mg, 2.5 ミリモル) と 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (393 mg, 2.75 ミリモル) をジオキサ (10 mL) 中に含有するフラスコへ t - BuONa (720 mg, 7.5 ミリモル)、 $Pd_2(dba)_3$ (119 mg, 0.13 ミリモル)、及び Sphos (103 mg, 0.26 ミリモル) を N_2 下に加えた。撹拌しながら 100 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (30 mL) で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 8 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (710 mg) を得て、これをさらに精製せず

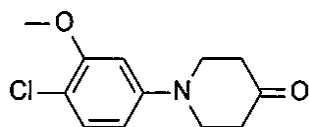
に次の工程に使用した。

【 0 6 5 4 】

工程 2 : 1 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 6 5 5 】

【 化 2 1 7 】



【 0 6 5 6 】

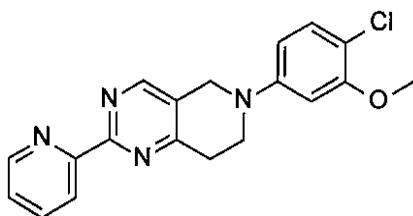
8 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 1 0 m g , 2 . 5 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 8 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空中で濃縮して 1 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (6 0 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 6 5 7 】

工程 3 : 6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 6 5 8 】

【 化 2 1 8 】



【 0 6 5 9 】

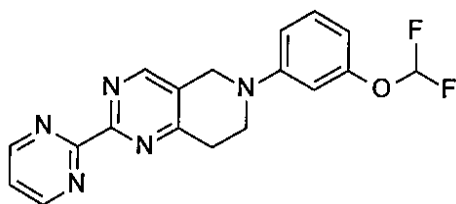
1 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (6 0 0 m g , 2 . 5 ミリモル) と DMF/DMA (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (3 9 5 m g , 2 . 5 ミリモル) と K₂CO₃ (6 9 0 m g , 5 . 0 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 8 0 ° で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 5 m g) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.84-8.92 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48-8.59 (m, 1H), 7.84-7.94 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 6.52-6.66 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.23-3.35 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353。

【 0 6 6 0 】

実施例 6 3 : 6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 6 6 1 】

【化 2 1 9】

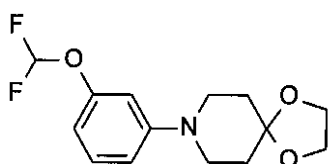


【 0 6 6 2】

工程 1：8-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【 0 6 6 3】

【化 2 2 0】



【 0 6 6 4】

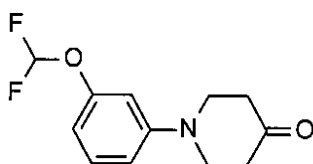
1-プロモ-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン(350mg, 1.58ミリモル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(249mg, 1.74ミリモル)をジオキサ(10mL)中に含有するフラスコへt-BuONa(303mg, 3.16ミリモル)をN₂下に加えた。攪拌しながら100℃で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、H₂O(30mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して8-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(450mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 6 6 5】

工程 2：1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オンの製造

【 0 6 6 6】

【化 2 2 1】



【 0 6 6 7】

8-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(450mg, 1.58ミリモル)と44%ギ酸(10mL)の混合物を攪拌しながら90℃で8時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液(20mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン(380mg)を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 6 6 8】

工程 3：6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【 0 6 6 9】

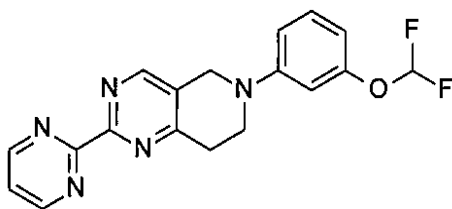
10

20

30

40

【化 2 2 2】



【0 6 7 0】

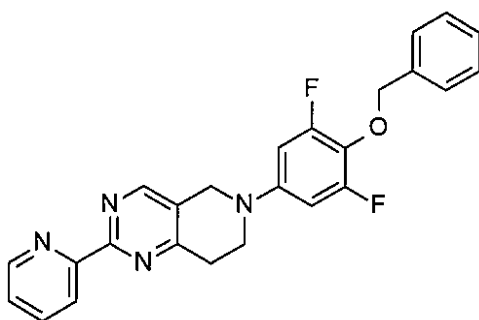
1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピペリジン - 4 - オン (3 8 0 m g , 1 . 5 8 ミリモル) と DMF DMA (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (2 5 0 m g , 1 . 5 8 ミリモル) と K_2CO_3 (4 3 6 m g , 3 . 1 6 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 0 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 3.09 (t , 2H) , 3.76 (s , 2H) , 4.58 (s , 2H) , 6.59 (dd , 1H) , 6.80-6.88 (m , 1H) , 6.92-7.00 (m , 1H) , 7.21-7.34 (m , 2H) , 7.64 (t , 1H) , 8.85 (s , 1H) , 9.00 (d , 2H) . MS obsd. (ESI $^+$) [(M + H) $^+$] : 356.

【0 6 7 1】

実施例 6 4 : 6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【0 6 7 2】

【化 2 2 3】

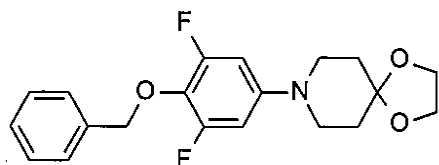


【0 6 7 3】

工程 1 : 8 - (4 - ベンジルオキシ - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【0 6 7 4】

【化 2 2 4】



【0 6 7 5】

2 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモ - 1 , 3 - ジフルオロ - ベンゼン (5 0 0 m g , 1 . 6 7 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 6 3 m g , 1 . 8 4 ミリモル) をジオキサン (1 0 m L) 中に含有するフラスコへ t - BuONa (3 2 0 m g , 3 . 3 4 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (7 3 m g , 0 . 0 8 ミリモル) 、 及び Ruphos (7 4 m g , 0 . 1 6 ミリモル) を N_2 下で加えた。撹拌しながら 1 0 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (3 0 m L) で希釈

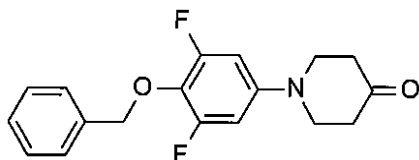
して、EA (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して8 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (600 mg) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0676】

工程2: 1 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0677】

【化225】



10

【0678】

8 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (600 mg, 1.67 mmol) と44%ギ酸 (10 mL) の混合物を撹拌しながら90 で8時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (20 mL) で希釈して、EA (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して1 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (530 mg) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

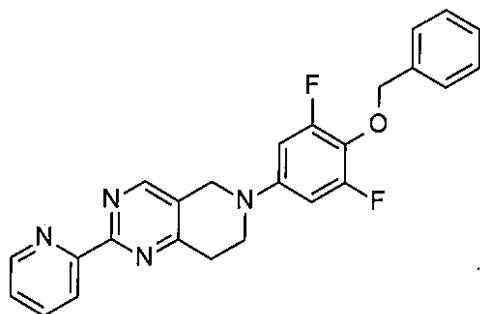
20

【0679】

工程3: 6 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3-d] ピリミジンの製造

【0680】

【化226】



30

【0681】

1 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジフルオロ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (530 mg, 1.67 mmol) とDMFDMA (10 mL) の混合物を撹拌しながら90 で3時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣をEtOH (10 mL) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (250 mg, 1.67 mmol) と K_2CO_3 (460 mg, 3.34 mmol) を連続的に加えた。撹拌しながら80 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、6 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3-d] ピリミジン (50 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.72-8.80 (m, 2H), 8.48-8.58 (m, 1H), 7.97-8.05 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 3H), 6.67-6.78 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.63-3.75 (m, 2H), 3.16-3.25 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 431。

40

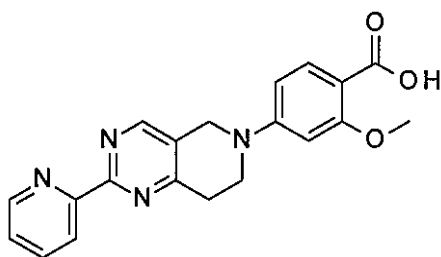
50

【 0 6 8 2 】

実施例 65 : 2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸

【 0 6 8 3 】

【 化 2 2 7 】



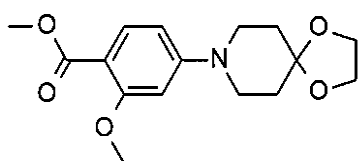
10

【 0 6 8 4 】

工程 1 : 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2
- メトキシ - 安息香酸メチルの製造

【 0 6 8 5 】

【 化 2 2 8 】



20

【 0 6 8 6 】

4 - プロモ - 2 - メトキシ - 安息香酸メチル (5 0 0 m g , 2 . 0 ミリモル) と 1 , 4
- ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (3 4 0 m g , 2 . 4 ミリモル) をジオキ
サン (1 0 m L) 中に含有するフラスコへ t - B u O N a (3 8 4 m g , 4 . 0 ミリモル
)、P d ₂ (d b a) ₃ (3 7 m g , 0 . 0 4 ミリモル)、及び S p h o s (3 3 m g ,
0 . 0 8 ミリモル) を N ₂ 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した後で、生じ
る反応混合物を室温へ冷やし、H ₂ O (3 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回
抽出した。合わせた有機層を塩水 (3 0 m L) で洗浄して、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ
て真空で濃縮して 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 -
メトキシ - 安息香酸メチル (6 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の
工程に使用した。

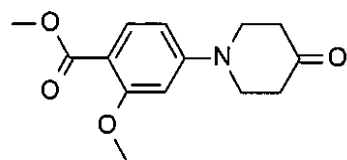
30

【 0 6 8 7 】

工程 2 : 2 - メトキシ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチルの製造

【 0 6 8 8 】

【 化 2 2 9 】



40

【 0 6 8 9 】

4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 - メトキ
シ - 安息香酸メチル (6 0 0 m g , 2 . 0 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物
を攪拌しながら 9 0 ° で 8 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、飽和 N a H
C O ₃ (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩
水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して 2 - メトキシ -
4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチル (5 3 0 m g) を茶褐色のオイルと
して得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

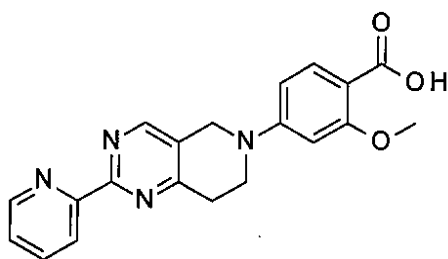
50

【 0 6 9 0 】

工程 3 : 2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸の製造

【 0 6 9 1 】

【 化 2 3 0 】



10

【 0 6 9 2 】

2 - メトキシ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチル (5 3 0 m g , 2 . 0 ミリモル) と D M F D M A (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (3 2 0 m g , 2 . 0 ミリモル) と K₂CO₃ (5 5 2 m g , 4 . 0 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 (1 0 m g) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ 8.82 (s , 1 H) , 8.71-8.78 (m , 1 H) , 8.51-8.58 (m , 1 H) , 7.97-8.06 (m , 1 H) , 7.83-7.90 (m , 1 H) , 7.51-7.59 (m , 1 H) , 6.65-6.79 (m , 2 H) , 4.71 (s , 2 H) , 3.98-4.05 (m , 3 H) , 3.87-3.95 (m , 2 H) , 3.20-3.28 (m , 2 H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 363.

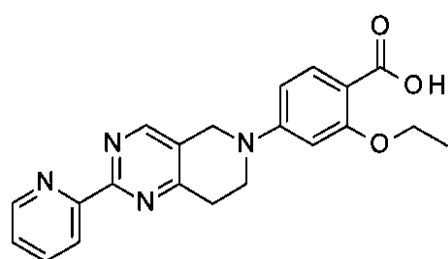
20

【 0 6 9 3 】

実施例 6 6 : 2 - エトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸

【 0 6 9 4 】

【 化 2 3 1 】



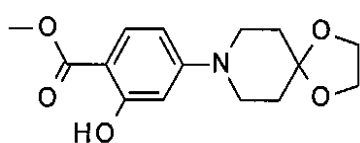
30

【 0 6 9 5 】

工程 1 : 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルの製造

【 0 6 9 6 】

【 化 2 3 2 】



40

【 0 6 9 7 】

4 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチル (1 0 0 m g , 0 . 4 3 ミリモル) 、 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 4 m g , 0 . 5 2 ミリモル) 、 C s₂CO₃ (2 8 0 m g , 0 . 8 6 ミリモル) 、 P d₂(d b a)₃ (8 m g , 0 . 0 0 9 ミリモル) 、 及び R u - P h o s (8 m g , 0 . 0 1 8 ミリモル) のトルエン (1 0 m

50

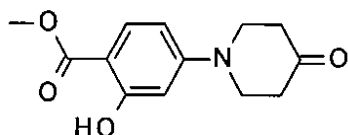
L) 中の混合物を攪拌しながら 100 で一晩加熱した。この反応混合物を室温へ冷やし、水 (20 mL) で希釈して、EA (20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 4 - (1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチル (95 mg) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【0698】

工程 2: 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチルの製造

【0699】

【化233】



10

【0700】

4 - (1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチル (5.0 g, 17.0 ミリモル) を含有するフラスコへ H_2O (20 mL) とギ酸 (20 mL) を加えた。攪拌しながら 90 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を真空中で濃縮し、 NaHCO_3 の飽和水溶液で希釈して、EA (40 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2.5% MeOH で溶出させる) によって精製して、2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチル (1.9 g) を得た。

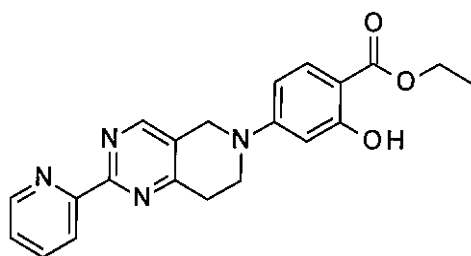
20

【0701】

工程 3: 2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチルの製造

【0702】

【化234】



30

【0703】

2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) 安息香酸メチル (1.9 g, 7.6 ミリモル) 及び DMF DMA (10 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を攪拌しながら 90 で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を EtOH (10 mL) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1.24 g, 7.86 ミリモル) と炭酸カリウム (2.2 g, 15.72 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 90 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (30 mL) で希釈して、EA (20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2.5% MeOH で溶出させる) によって精製して、2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチル (1.2 g) を得た。

40

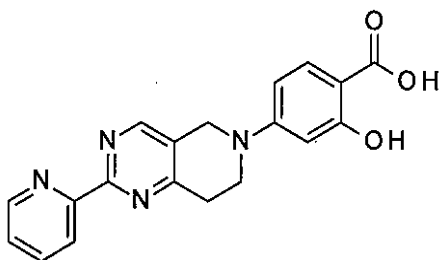
【0704】

工程 4: 2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸の製造

【0705】

50

【化 2 3 5】



【 0 7 0 6 】

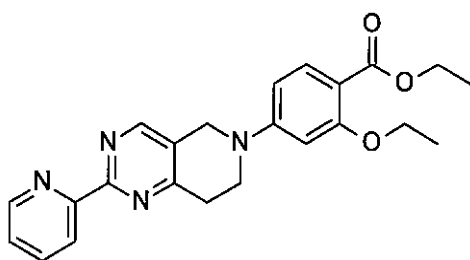
THF (5 mL) 及び H₂O (5 mL) の混合溶媒中の 2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチル (100 mg , 0 . 27 ミリモル) と LiOH (62 mg , 2 . 7 ミリモル) の混合物を攪拌しながら 90 ° で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、1 . 0 N HCl 溶液で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空中で濃縮して粗製の 2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 (100 mg) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 7 0 7 】

工程 5 : 2 - エトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリ
ド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチルの製造

【 0 7 0 8 】

【化 2 3 6】



【 0 7 0 9 】

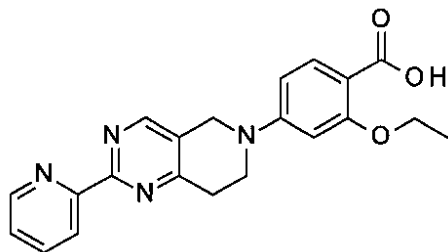
2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチル (1 0 0 m g , 0 . 2 6 ミリモル) 、臭化エチル (1 4 2 m g , 1 . 3 0 ミリモル) 、及び炭酸カリウム (7 2 m g , 0 . 5 2 ミリモル) の D M F (3 m L) 中の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (1 0 m L) で希釈して、E A (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O₄ で乾燥させて真空中で濃縮して 2 - エトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチル (1 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 7 1 0 】

工程 6 : 2 - エトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリ
ド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸の製造

【 0 7 1 1 】

【化 2 3 7】



【 0 7 1 2】

10

THF (5 mL) 及び H_2O (5 mL) の混合溶媒中の 2 - エトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチル (100 mg , 0.25 ミリモル) と $LiOH$ (119 mg , 4.94 ミリモル) の混合物を撹拌しながら 90 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、1.0 N HCl 溶液で希釈して、EA (20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、2 - エトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 (13 mg) を得た。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 8.88 (d , 1H) , 8.77 (s , 1H) , 8.55 (d , 1H) , 8.12 (d , 1H) , 7.91 (dt , 1H) , 7.45 (ddd , 1H) , 6.72 (dd , 1H) , 6.47 (d , 1H) , 4.64 (s , 2H) , 4.38 (q , 2H) , 3.85 (t , 2H) , 3.33 (t , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 377.

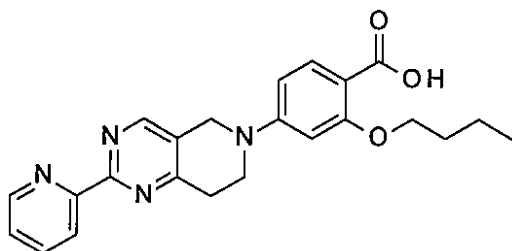
20

【 0 7 1 3】

実施例 67 : 2 - ブトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸

【 0 7 1 4】

【化 2 3 8】



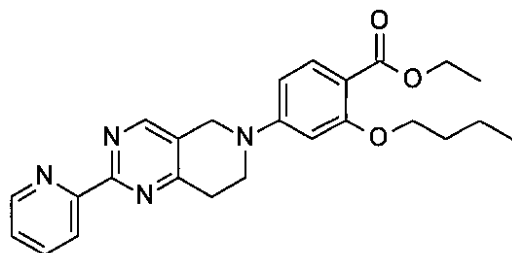
30

【 0 7 1 5】

工程 1 : 2 - ブトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチルの製造

【 0 7 1 6】

【化 2 3 9】



40

【 0 7 1 7】

2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチル (100 mg , 0.26 ミリモル) 、臭化ブチル (190 mg , 1.30 ミリモル) 、及び炭酸カリウム (72 mg , 0.52 ミリモル) の DMF (3 mL) 中の混合物を撹拌しながら 90 で 3 時間加熱した。生じ

50

る反応混合物を室温へ冷やし、水(10 mL)で希釈して、EA(20 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して2-ブトキシ-4-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]安息香酸エチル(95 mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

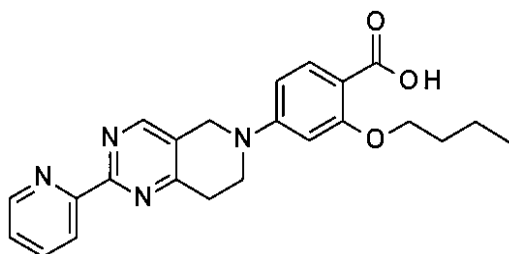
【0718】

工程2: 2-ブトキシ-4-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]安息香酸の製造

【0719】

【化240】

10



【0720】

THF(5 mL)及びH₂O(5 mL)の混合溶媒中の2-ブトキシ-4-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]安息香酸エチル(110 mg, 0.25ミリモル)とLiOH(119 mg, 4.94ミリモル)の混合物を撹拌しながら90℃で3時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、1.0N HCl溶液で希釈して、EA(20 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、2-ブトキシ-4-[2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル]安息香酸(8 mg)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.93(d, 1H), 8.78(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.13(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 6.71(dd, 1H), 6.48(d, 1H), 4.65(s, 2H), 4.30(t, 2H), 3.86(t, 2H), 3.33(t, 2H), 1.93(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.06(t, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 405.

20

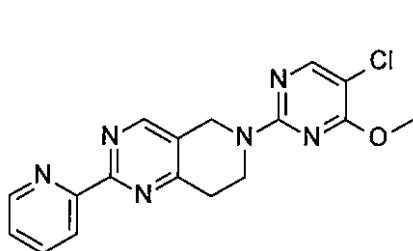
30

【0721】

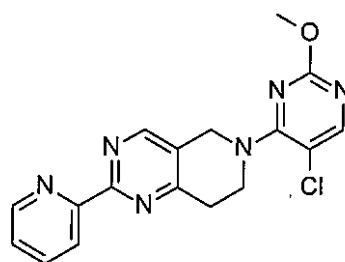
実施例68と実施例69: 6-(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと6-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0722】

【化241】



実施例68



実施例69

40

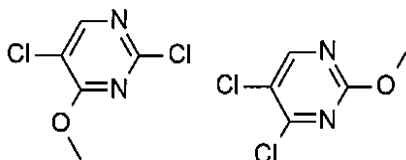
【0723】

工程1: 2,5-ジクロロ-4-メトキシ-ピリミジンと4,5-ジクロロ-2-メトキシ-ピリミジンの製造

【0724】

50

【化 2 4 2】



【0 7 2 5】

2, 4, 5 - トリクロロピリミジン (5.0 g, 27.26 ミリモル) の MeOH (30 mL) 溶液へ MeONa (1.47 g, 27.26 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で一晩撹拌した。生じる反応混合物をフラッシュカラムによって精製して、2, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシ - ピリミジンと 4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシ - ピリミジンの混合物 (全量 3.1 g) を得た。

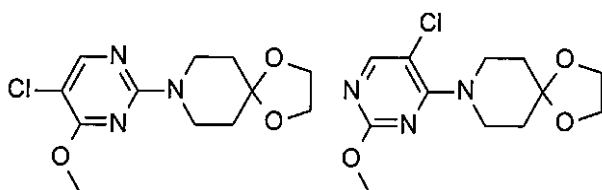
10

【0 7 2 6】

工程 2 : 8 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンと 8 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンの製造

【0 7 2 7】

【化 2 4 3】



20

【0 7 2 8】

2, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシ - ピリミジンと 4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン (全量 1.2 g, 6.74 ミリモル) 及び 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (1.06 g, 7.41 ミリモル) の混合物のジオキサ (40 mL) 溶液へ Cs_2CO_3 (4.38 g, 13.48 ミリモル) を N_2 下で加えた。撹拌しながら 100 ° で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (30 mL) で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 8 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンと 8 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンの混在物 (全量 1.4 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

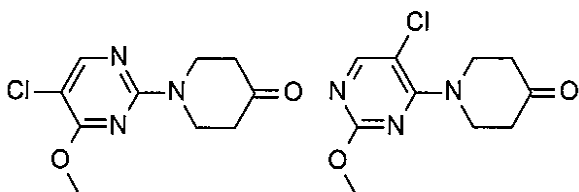
【0 7 2 9】

工程 3 : 1 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オンと 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - オンの製造

40

【0 7 3 0】

【化 2 4 4】



【0 7 3 1】

8 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 -

50

アザスピロ[4.5]デカンと8-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(全量1.4g, 4.9ミリモル)、及び44%ギ酸(10mL)の混合物を撹拌しながら90℃で8時間加熱した。生じる反応混合物を室温へ冷やし、NaHCO₃の飽和水溶液(20mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して1-(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-オンと1-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-オンの混在物(全量1.2g)を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

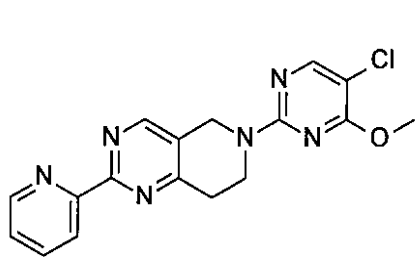
【0732】

10

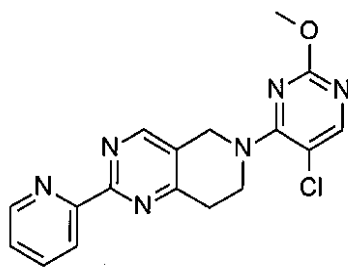
工程4: 6-(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと6-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0733】

【化245】



実施例68



実施例69

20

【0734】

1-(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-オンと1-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-オン(全量1.2g, 4.9ミリモル)、及びDMFDMA(20mL)の混合物を撹拌しながら90℃で3時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣をEtOH(20mL)に溶かした。この溶液へピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(774mg, 4.9ミリモル)とK₂CO₃(1350mg, 9.8ミリモル)を連続的に加えた。撹拌しながら80℃で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、6-(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(実施例68, 200mg)と6-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(実施例69, 40mg)を得た。

30

【0735】

実施例68: 6-(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.79-8.89 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47-8.55 (m, 1H), 8.24-8.33 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86-7.96 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

40

【0736】

実施例69: 6-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.81-8.90 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.13-8.20 (m, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

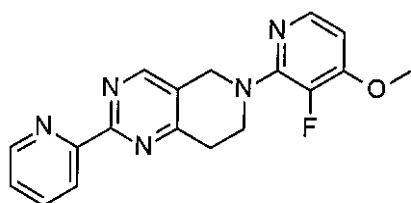
50

【 0 7 3 7 】

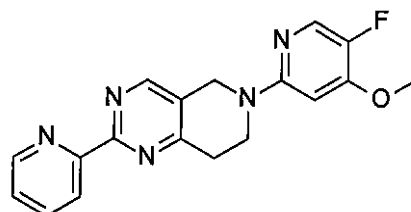
実施例 7 0 と実施例 7 1 : 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 7 3 8 】

【 化 2 4 6 】



実施例 7 0



実施例 7 1

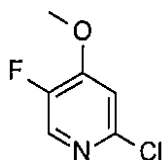
10

【 0 7 3 9 】

工程 1 : 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジンと 2 - クロロ - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジンの製造

【 0 7 4 0 】

【 化 2 4 7 】



20

【 0 7 4 1 】

3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン (3 . 0 g , 2 3 . 6 2 ミリモル) と H_2O_2 (H_2O 中 3 5 重量 % , 2 . 0 mL , 2 3 . 6 ミリモル) の混合物を一晩還流させた。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、ピリジンオキシドを得た。上記ピリジンオキシドと $POCl_3$ (1 0 mL) の混合物を攪拌しながら 5 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮し、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (1 0 mL) で希釈して、EA (5 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を乾燥させて真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジンと 2 - クロロ - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジンの混在物 (5 0 0 mg) を得た。

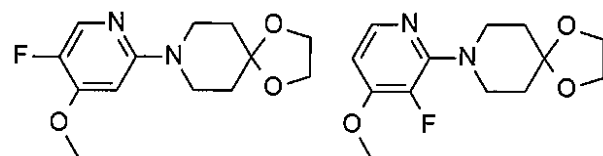
30

【 0 7 4 2 】

工程 2 : 8 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンと 8 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 7 4 3 】

【 化 2 4 8 】



40

【 0 7 4 4 】

2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジンと 2 - クロロ - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン (全量 5 0 0 mg , 3 . 1 1 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (4 8 9 mg , 3 . 4 2 ミリモル) をジオキササン (1 5 mL) 中に含有するフラスコへ $t-BuONa$ (8 9 6 mg , 9 . 3 3 ミリモル) 、 Pd_2 (

50

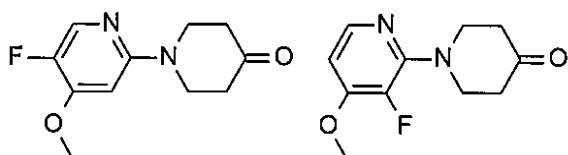
d b a)₃ (1 4 7 m g , 0 . 1 6 ミリモル)、及び R u p h o s (1 4 4 m g , 0 . 3 2 ミリモル) を N₂ 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、H₂O (3 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空中で濃縮して 8 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンと 8 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの混在物 (全量 8 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 7 4 5 】

工程 3 : 1 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンと 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 7 4 6 】

【 化 2 4 9 】



【 0 7 4 7 】

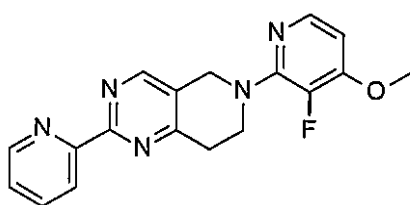
8 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンと 8 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (全量 8 0 0 m g , 3 . 1 ミリモル)、及び 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 で 8 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮し、N a H C O₃ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空中で濃縮して 1 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンと 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンの混在物 (全量 6 9 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 7 4 8 】

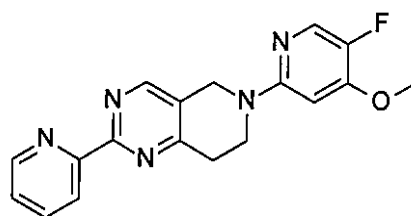
工程 4 : 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 7 4 9 】

【 化 2 5 0 】



実施例 7 0



実施例 7 1

【 0 7 5 0 】

1 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンと 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オン (全量 6 9 0 m g , 3 . 1 ミリモル)、及び D M F D M A (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (4 9 0 m g , 3 . 1 ミリモル) と

10

20

30

40

50

K_2CO_3 (850 mg, 6.2 mmol) を連続的に加えた。攪拌しながら 80 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (実施例 71, 5 mg) と 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (実施例 70, 5 mg) を得た。

【0751】

実施例 71: 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82-8.92 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49-8.59 (m, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 1H), 6.29-6.38 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93-4.02 (m, 5H), 3.24-3.32 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 338.

10

【0752】

実施例 70: 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84-8.95 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49-8.58 (m, 1H), 7.86-7.99 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 6.52-6.62 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.90-4.00 (m, 5H), 3.26-3.34 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 338.

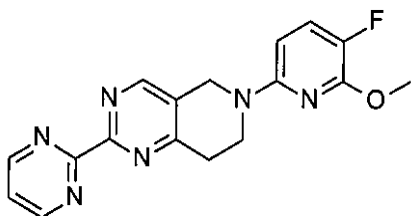
【0753】

実施例 72: 6 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

20

【0754】

【化251】



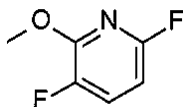
【0755】

工程 1: 3, 6 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - ピリジンの製造

30

【0756】

【化252】



【0757】

2, 3, 6 - トリフルオロピリジン (3.0 g, 22.54 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液へ NaH (1.08 g, 27.05 mmol, 60 重量%) を 0 で加えた。攪拌しながら 70 で 2 時間加熱した後で、生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を H_2O (30 mL) に溶かした。この溶液を DCM (50 mL) によって 2 回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して 3, 6 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン (1.6 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

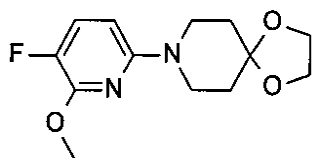
40

【0758】

工程 2: 8 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンの製造

【0759】

【化 2 5 3】



【0 7 6 0】

3, 6 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン (2 . 0 g , 1 3 . 7 8 ミリモル) の D M F (2 0 m L) 溶液へ 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 . 9 6 g , 2 0 . 6 4 ミリモル) と Cs_2CO_3 (1 3 . 5 g , 4 1 . 3 4 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 1 2 0 ° で 1 2 時間加熱した後で、生じる反応混合物を D C M (5 0 m L) で希釈してから塩水 (4 0 m L) で 3 回洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (P E 中 1 ~ 1 0 % E A で溶出させる) によって精製して、8 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (6 0 0 m g) を薄黄色のオイルとして得た。

10

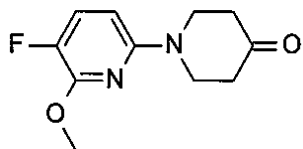
【0 7 6 1】

工程 3 : 1 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0 7 6 2】

20

【化 2 5 4】



【0 7 6 3】

8 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (6 0 0 m g , 2 . 2 4 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 2 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、 H_2O (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、1 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オン (3 0 0 m g) を薄黄色のオイルとして得た。

30

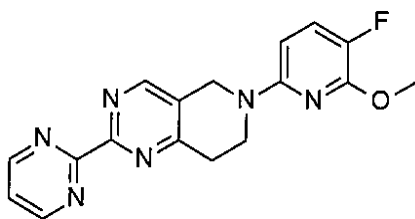
【0 7 6 4】

工程 4 : 6 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0 7 6 5】

【化 2 5 5】

40



【0 7 6 6】

1 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オン (3 0 0 m g , 1 . 3 4 ミリモル) の D M F D M A (1 0 m L) 溶液を攪拌しながら 1 2 0 ° で 4 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を M e O H (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (2 8 5 m g , 1 . 8 ミリモル)

50

と K_2CO_3 (745 mg, 5.4 mmol) を加えた。攪拌しながら 60 で 1 時間加熱した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を DCM (100 mL) で希釈し、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 TLC によって精製して、分取用 HPLC によってさらに精製して、6 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (15 mg) を白色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.03-9.04 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.43-7.44 (t, 1H), 7.27-7.30 (t, 1H), 6.19-6.21 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.95-3.98 (t, 2H), 3.30-3.33 (t, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 339.

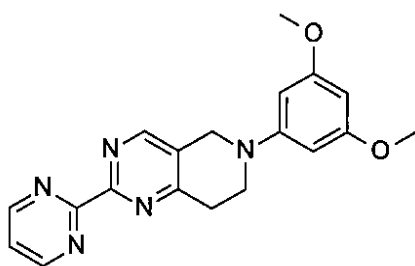
【0767】

10

実施例 73: 6 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0768】

【化256】



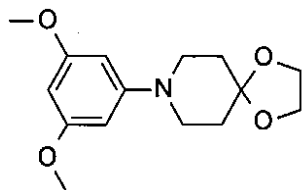
20

【0769】

工程 1: 8 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンの製造

【0770】

【化257】



30

【0771】

1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (1.0 g, 5.6 mmol) 及び 1 - ブロモ - 3, 5 - ジメトキシベンゼン (1.6 g, 7.3 mmol) のジオキササン (15 mL) 溶液へ t - BuONa (1.0 g, 11.2 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (100 mg, 0.11 mmol)、及び RuPhos (50 mg, 0.11 mmol) を N_2 下で加えた。攪拌しながら 100 で 12 時間加熱した後で、生じる混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣を DCM (100 mL) で希釈し、水 (30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 8 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (2.0 g, 粗製) を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

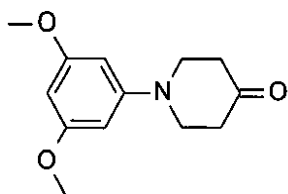
40

【0772】

工程 2: 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0773】

【化 2 5 8】



【 0 7 7 4】

8 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5]
デカン (1 . 0 g , 3 . 6 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら
9 0 で 2 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、 NaHCO_3 の飽和水溶液
で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、無
水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) ピペリ
ジン - 4 - オン (0 . 9 g , 粗製) を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに
次の工程に使用した。

10

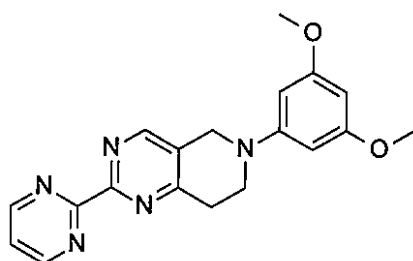
【 0 7 7 5】

工程 4 : 6 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 7 7 6】

【化 2 5 9】

20



【 0 7 7 7】

1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オン (0 . 9 g , 3 . 8 ミリモ
ル) の DMFDMA (1 0 m L) 溶液を撹拌しながら 1 2 0 で 4 時間加熱した。生じる
反応混合物を真空で濃縮して、残渣を MeOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へ K_2
 CO_3 (1 . 3 8 g , 1 0 ミリモル) と ピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (5 5
0 m g , 3 . 4 ミリモル) を加えた。撹拌しながら 7 0 で 1 2 時間加熱した後で、生じ
る混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、
6 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ -
5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 . 8 m g) を白色の固形物として得た。 ^1H N
MR (400 MHz, MeOH- d_4) : δ 9.02-9.01 (d, 2H), 8.82 (s, 1H), 7.64-7.61 (t, 1H), 6.
24-6.24 (d, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.
22-3.19 (m, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 350.

30

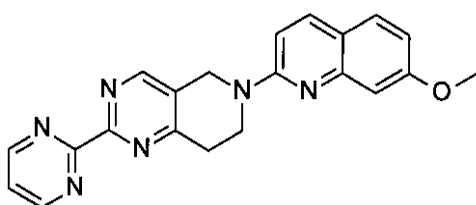
【 0 7 7 8】

40

実施例 7 4 : 6 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 7 7 9】

【化 2 6 0】



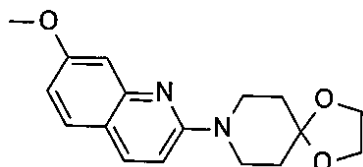
50

【 0 7 8 0 】

工程 1 : 8 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 7 8 1 】

【 化 2 6 1 】



10

【 0 7 8 2 】

2 - クロロ - 7 - メトキシキノリン (5 0 0 m g , 2 . 6 ミリモル) の D M F (1 . 0 m L) 溶液へ 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (1 . 4 0 g , 7 . 8 ミリモル) と K_2CO_3 (1 . 7 9 g , 1 3 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 9 0 ° で 1 6 時間加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、水 (3 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をカラムによって精製して、8 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (4 0 0 m g) を黄色のオイルとして得た。

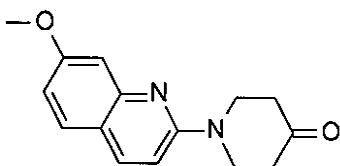
【 0 7 8 3 】

20

工程 2 : 1 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 7 8 4 】

【 化 2 6 2 】



【 0 7 8 5 】

8 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (3 8 0 m g , 1 . 2 7 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (4 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 2 時間加熱した。室温へ冷やした後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を E A (1 0 0 m L) で希釈し、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (3 0 m L) と塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、1 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) ピペリジン - 4 - オン (3 0 0 m g) を黄色の固形物として得た。

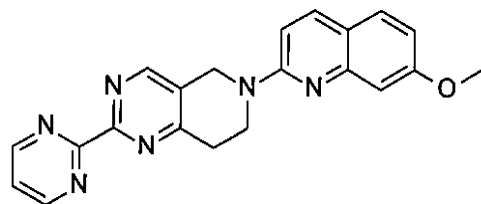
30

【 0 7 8 6 】

工程 3 : 6 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 7 8 7 】

【 化 2 6 3 】



40

【 0 7 8 8 】

1 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) ピペリジン - 4 - オン (2 7 0 m g , 1 . 0 5 ミリモル) の D M F D M A (3 m L) 溶液を攪拌しながら 1 0 0 ° で 4 時間加熱した。室温へ冷やした後で、生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を M e O H (1 0 m L) に溶

50

かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (249 mg, 1.58 ミリモル) と K_2CO_3 (362 mg, 2.63 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 60 で 1 時間加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして真空で濃縮した。残渣を DCM (50 mL) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ (30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 TLC によって精製して、分取用 HPLC によってさらに精製して、6 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (88 mg) を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.90-9.12 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.45-7.59 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.87-7.11 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.36 (t, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 371.

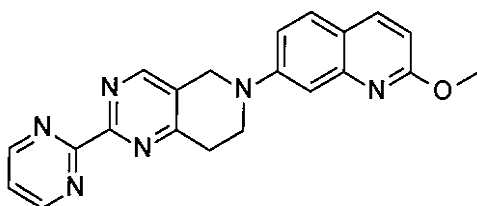
10

【0789】

実施例 75: 6 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0790】

【化264】



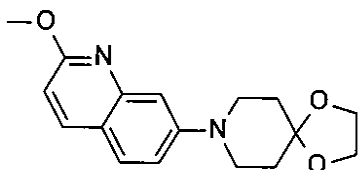
20

【0791】

工程 1: 8 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンの製造

【0792】

【化265】



30

【0793】

1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (550 mg, 3.06 ミリモル) と 7 - プロモ - 2 - メトキシキノリン (875 mg, 3.67 ミリモル) のジオキサン (5 mL) 溶液へ $t-BuONa$ (883 mg, 9.18 ミリモル) を N_2 下で加えた。攪拌しながら 100 で 12 時間加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして真空で濃縮した。残渣を H_2O (60 mL) で希釈して、DCM (150 mL) で抽出した。その有機層を塩水 (60 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、8 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (900 mg) を黄色のオイルとして得た。

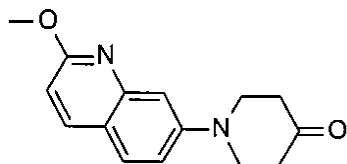
40

【0794】

工程 2: 1 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0795】

【化 2 6 6】



【0 7 9 6】

8 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5]
デカン (9 0 0 m g , 3 ミリモル) の 4 4 % ギ酸 (4 m L) 溶液を撹拌しながら 9 0 で
4 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、DCM (1 5 0 m L) で希釈し、N
a H C O ₃ の飽和水溶液 (5 0 m L) と塩水 (5 0 m L) で洗浄してから無水 N a ₂ S O
4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、1 - (2
- メトキシ - 7 - キノリル) ピペリジン - 4 - オン (7 3 0 m g) を黄色のオイルとして
得た。

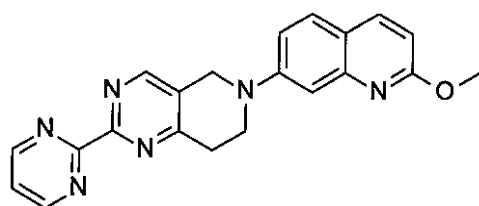
10

【0 7 9 7】

工程 3 : 6 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0 7 9 8】

【化 2 6 7】



20

【0 7 9 9】

1 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル) ピペリジン - 4 - オン (7 3 0 m g , 2 . 8 5 ミ
リモル) の D M F D M A (5 m L) 溶液を撹拌しながら 1 0 0 で 4 時間加熱した。生じ
る反応混合物を真空で濃縮して、残渣を Me O H (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピ
リミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 8 3 m g , 1 . 1 6 ミリモル) と K ₂ C O ₃
(4 0 0 m g , 2 . 8 9 ミリモル) を加えた。撹拌しながら 8 0 で 0 . 5 時間加熱した
後で、生じる混合物を H ₂ O (2 0 m L) で希釈して、DCM (6 0 m L) で抽出した。
その有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、真空で濃縮し
た。この残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル)
- 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジ
ン (5 1 . 9 m g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 3.13 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.
39 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.99 (d, 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 371。

30

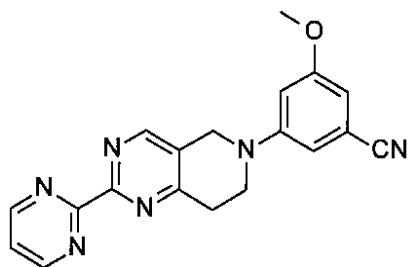
【0 8 0 0】

実施例 7 6 : 3 - メトキシ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5
H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル

40

【0 8 0 1】

【化 2 6 8】



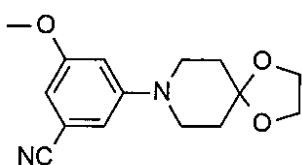
【0802】

10

工程 1 : 3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - メトキシ - ベンゾニトリルの製造

【0803】

【化 2 6 9】



【0804】

20

1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (8 0 0 m g , 4 . 4 5 ミリモル) と 3 - プロモ - 5 - メトキシベンゾニトリル (1 . 1 3 g , 5 . 3 4 ミリモル) のジオキサン (8 m L) 溶液へ t - B u O N a (1 . 2 8 g , 1 3 . 4 ミリモル) 、 R u p h o s (1 6 6 m g , 0 . 3 6 ミリモル) 、 及び P d ₂ (d b a) ₃ (1 6 3 m g , 0 . 1 8 ミリモル) を N ₂ 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 で 1 2 時間加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やして真空で濃縮した。残渣を H ₂ O (5 0 m L) で希釈して、D C M (1 0 0 m L) で抽出した。その有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、真空で濃縮してフラッシュカラムによって精製して、3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - メトキシ - ベンゾニトリル (9 5 0 m g) を黄色のオイルとして得た。

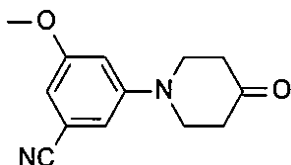
30

【0805】

工程 2 : 3 - メトキシ - 5 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゾニトリルの製造

【0806】

【化 2 7 0】



【0807】

40

3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - メトキシ - ベンゾニトリル (9 5 0 m g , 3 . 4 6 ミリモル) の 4 4 % ギ酸 (8 m L) 懸濁液を攪拌しながら 9 0 で 2 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を D C M (1 5 0 m L) で希釈し、N a H C O ₃ の飽和水溶液 (5 0 m L) と塩水 (5 0 m L) で洗浄して、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、3 - メトキシ - 5 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゾニトリル (6 3 0 m g) を黄色のオイルとして得た。

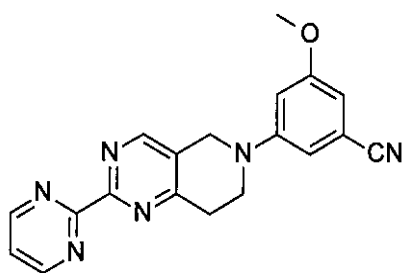
【0808】

工程 3 : 3 - メトキシ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリルの製造

50

【 0 8 0 9 】

【 化 2 7 1 】



10

【 0 8 1 0 】

3 - メトキシ - 5 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゾニトリル (3 3 0 m g , 1 . 4 ミリモル) の D M F D M A (5 m L) 溶液を撹拌しながら 1 0 0 ° で 4 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を M e O H (5 m L) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (2 6 7 m g , 1 . 6 8 ミリモル) と K_2CO_3 (5 8 1 m g , 4 . 2 1 ミリモル) を加えた。撹拌しながら 8 0 ° で 0 . 5 時間加熱した後で、生じる混合物を H_2O (2 0 m L) で希釈して、D C M (6 0 m L) で抽出した。その有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣を分取用 H P L C によって精製して、3 - メトキシ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル (5 2 m g) を黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 3.08 (t, 2H), 3.74-3.85 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.13 (d, $J=1.00$ Hz, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.99 (d, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M + H) $^+$] : 345.

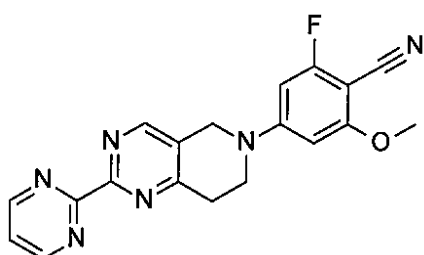
20

【 0 8 1 1 】

実施例 7 7 : 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル

【 0 8 1 2 】

【 化 2 7 2 】



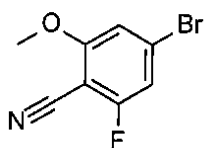
30

【 0 8 1 3 】

工程 1 : 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - ベンゾニトリルの製造

【 0 8 1 4 】

【 化 2 7 3 】



40

【 0 8 1 5 】

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾニトリル (3 0 0 0 m g , 1 3 . 8 ミリモル) の T H F (4 0 m L) 溶液へ $NaOMe$ (1 1 0 0 m g , 2 0 . 7 ミリモル) を室温で加えた。生じる混合物を室温で一晩撹拌してからフラッシュカラムによって精製して、4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - ベンゾニトリル (7 0 0 m g) を得た。

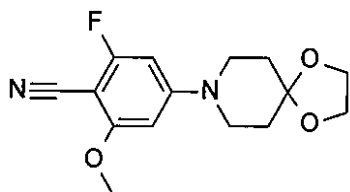
50

【 0 8 1 6 】

工程 2 : 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - ベンゾニトリルの製造

【 0 8 1 7 】

【 化 2 7 4 】



10

【 0 8 1 8 】

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - ベンゾニトリル (7 0 0 m g , 1 . 7 5 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 7 6 m g , 1 . 9 3 ミリモル) のジオキサン (1 5 m L) 中の混合物へ Cs_2CO_3 (1 7 0 0 m g , 5 . 2 5 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (8 3 m g , 0 . 0 9 ミリモル) 、 及び $Ruphos$ (8 4 m g , 0 . 1 8 ミリモル) を N_2 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、 H_2O (3 0 m L) で希釈して、 EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - ベンゾニトリル (5 1 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

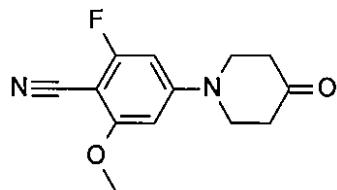
20

【 0 8 1 9 】

工程 3 : 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゾニトリルの製造

【 0 8 2 0 】

【 化 2 7 5 】



30

【 0 8 2 1 】

粗製の 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - ベンゾニトリル (5 1 0 m g , 1 . 7 5 ミリモル) を含有するフラスコへ 4 4 % 酸 (1 0 m L) を加えた。攪拌しながら 9 0 で 8 時間加熱した後で、生じる反応混合物を真空中で濃縮し、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、 EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゾニトリル (4 3 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

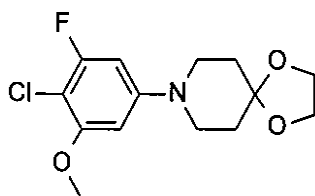
40

【 0 8 2 2 】

工程 4 : 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリルの製造

【 0 8 2 3 】

【化 2 7 9】



【0 8 3 2】

5 - プロモ - 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゼン (5 2 0 0 m g , 2 1 . 8 5 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (3 4 4 0 m g , 2 4 . 0 4 ミリモル) のジオキサン (5 0 m L) 中の混合物へ t - B u O N a (4 2 0 0 m g , 4 3 . 7 ミリモル) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (1 0 0 0 m g , 1 . 0 9 ミリモル) 、 及び R u p h o s (1 0 2 0 m g , 2 . 1 8 ミリモル) を N ₂ 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、H ₂ O (5 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して 8 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (8 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

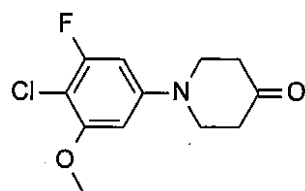
【0 8 3 3】

工程 3 : 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン

20

【0 8 3 4】

【化 2 8 0】



【0 8 3 5】

粗製の 8 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (8 0 0 m g , 2 . 6 5 ミリモル) を含有するフラスコへ 4 4 % 尿酸 (1 0 m L) を加えた。攪拌しながら 9 0 ° で 8 時間加熱した後で、生じる反応混合物を真空で濃縮し、N a H C O ₃ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (6 8 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

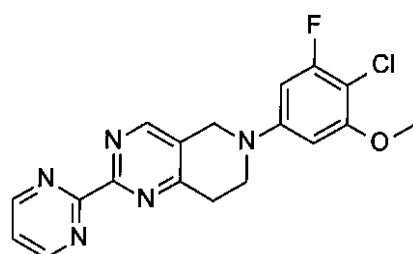
【0 8 3 6】

工程 4 : 6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

40

【0 8 3 7】

【化 2 8 1】



50

【 0 8 3 8 】

1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (6 8 0 m g , 2 . 6 5 ミリモル) と D M F D M A (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (4 2 0 m g , 2 . 6 5 ミリモル) と K_2CO_3 (7 3 0 m g , 5 . 3 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 5 0 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.96-9.00 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 7 . 62-7.68 (m, 1H), 6.95-7.07 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 3H), 3.43-3.52 (m, 3H), 2.98-3.06 (m, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 372.

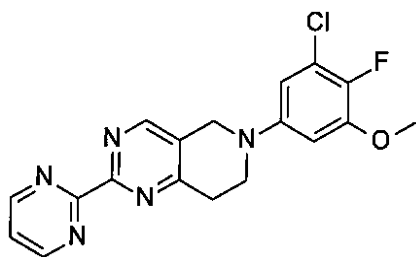
10

【 0 8 3 9 】

実施例 7 9 : 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 8 4 0 】

【 化 2 8 2 】



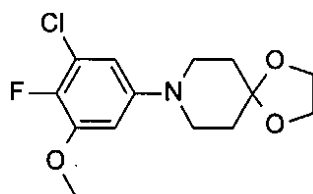
20

【 0 8 4 1 】

工程 1 : 8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 8 4 2 】

【 化 2 8 3 】



30

【 0 8 4 3 】

5 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゼン (1 0 0 0 m g , 4 . 2 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (6 6 0 m g , 4 . 6 ミリモル) のジオキサ (2 0 m L) 中の混合物へ t - B u O N a (8 0 0 m g , 8 . 4 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 8 4 m g , 0 . 2 ミリモル) 、 及び R u p h o s (1 8 7 m g , 0 . 4 ミリモル) を N_2 下で加えた。撹拌しながら 1 0 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (5 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

40

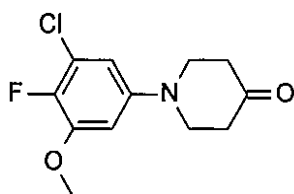
【 0 8 4 4 】

工程 2 : 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 8 4 5 】

50

【化 2 8 4】



【 0 8 4 6】

粗製の 8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 0 0 m g , 1 . 6 6 ミリモル) を含有するフラスコへ 4 4 % 酢酸 (1 0 m L) を加えた。攪拌しながら 9 0 で 8 時間加熱した後で、生じる反応混合物を真空で濃縮し、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 2 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

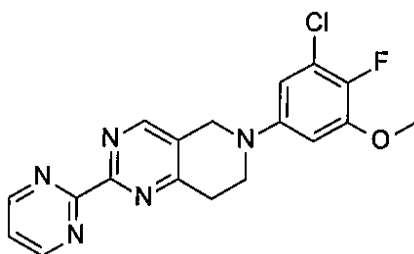
【 0 8 4 7】

工程 3 : 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 8 4 8】

20

【化 2 8 5】



【 0 8 4 9】

1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 2 0 m g , 1 . 6 6 ミリモル) と D M F D M A (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (2 0 m L) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (2 6 0 m g , 1 . 6 6 ミリモル) と K_2CO_3 (4 5 8 m g , 3 . 3 2 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 0 m g) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.00 (d , $J=4.8$ H z , 2 H) , 8.83 (s , 1 H) , 7.61-7.68 (m , 1 H) , 6.82-6.90 (m , 1 H) , 6.70-6.77 (m , 1 H) , 4.54 (s , 2 H) , 3.90 (s , 3 H) , 3.68-3.77 (m , 2 H) , 3.06-3.15 (m , 2 H) . MS obsd. (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 372。

30

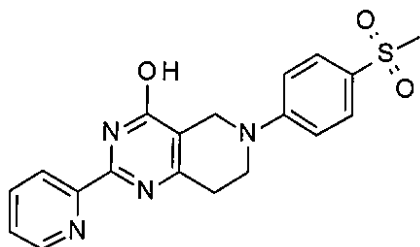
40

【 0 8 5 0】

実施例 8 0 : 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド - [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン

【 0 8 5 1】

【化 2 8 6】

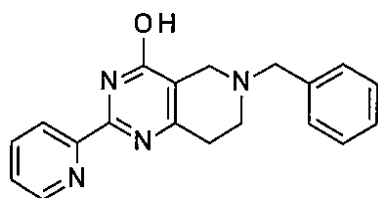


【0 8 5 2】

工程 1：6 - ベンジル - 2 - (2 - ピリジル) - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オンの製造 10

【0 8 5 3】

【化 2 8 7】



【0 8 5 4】

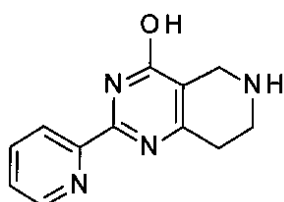
NaOMe (3 . 3 9 g , 7 3 . 9 ミリモル) の MeOH (1 0 0 m L) 溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (5 . 8 2 g , 3 6 . 9 ミリモル) に続いて 1 - ベンジル - 4 - オキシ - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチル (1 0 g , 3 3 . 6 ミリモル) を加えた。25 で 1 6 時間攪拌した後で、生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を EA と H₂O に懸濁させて、この懸濁液を濾過した。濾過ケーキを真空で乾燥させて、6 - ベンジル - 2 - (2 - ピリジル) - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン (7 . 8 g) を白色の固形物として得た。 20

【0 8 5 5】

工程 2：2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オンの製造 30

【0 8 5 6】

【化 2 8 8】



【0 8 5 7】

6 - ベンジル - 2 - (2 - ピリジル) - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン (7 . 8 g , 2 4 . 5 ミリモル) の MeOH (8 0 0 m L) 溶液を Pd (OH)₂ (8 0 0 m g) の存在下において 3 0 p s i の H₂ 下に 6 0 で 2 4 時間水素化した。生じる反応混合物を濾過した。濾液を真空で濃縮して 2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン (5 . 4 g) を黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。 40

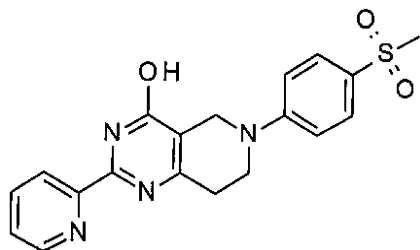
【0 8 5 8】

工程 3：6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オンの製造

【0 8 5 9】

50

【化 2 8 9】



【0 8 6 0】

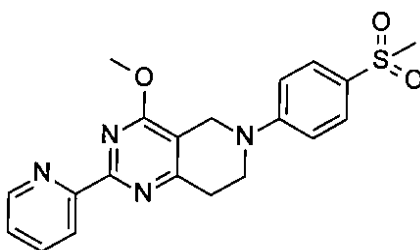
2 - (2 - ピリジル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン (12 g, 52.6 ミリモル) と NMP (180 mL) の混合物へ Cs_2CO_3 (25.7 g, 78.9 ミリモル) に続いて 1 - フルオロ - 4 - メチルスルホニル - ベンゼン (11.0 g, 63.1 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 140 で 16 時間加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やしてフラッシュカラムによって精製して、6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 3, 5, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン (5.0 g) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.74 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.94-8.06 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.61-7.72 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.88 (t, 2H)。

【0 8 6 1】

実施例 81: 4 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0 8 6 2】

【化 2 9 0】

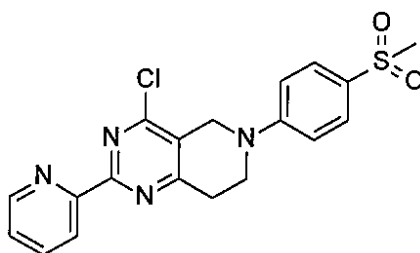


【0 8 6 3】

工程 1: 4 - クロロ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【0 8 6 4】

【化 2 9 1】



【0 8 6 5】

6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 3, 5, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン (5.0 g, 13 ミリモル) と POCl_3 (50 mL) の混合物を攪拌しながら 120 で 2 時間加熱した。室温へ冷やした後で、生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液で塩基性にして、DCM で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をカラム (DCM 中 1% MeOH で溶出させる) によって精製して、4 - クロロ - 6

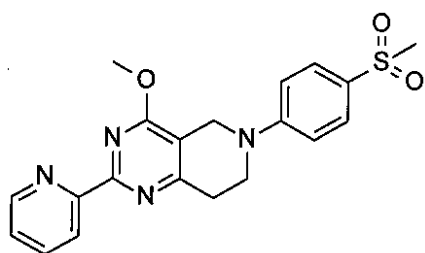
- (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H -
- ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (5.1 g) を黄色の固形物として得た。

【0866】

工程2: 4 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 -
- イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【0867】

【化292】



10

【0868】

4 - クロロ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 -
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (100 mg, 0.249ミリモル)
) の MeOH (1.5 mL) 溶液へ NaOMe (27 mg, 0.50ミリモル) を加えた。
室温で16時間撹拌した後で、生じる反応混合物をDCMで希釈し、水と塩水で洗浄し、
無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空で濃縮して凍結乾燥させて、4 - メトキシ - 6 - (4 -
- メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H -
- ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (58 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (
400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (d, 1 H), 8.50 (d, 1H), 7.82-7.93 (m, 3H), 7.42-7.48 (
m, 1H), 7.06 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.82 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.
04 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 397.

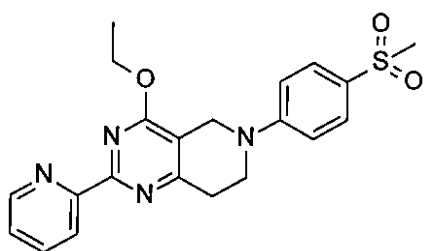
20

【0869】

実施例82: 4 - エトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン
- 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0870】

【化293】



30

【0871】

4 - クロロ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 -
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (100 mg, 0.249ミリモル)
) の EtOH (1.5 mL) 溶液へ NaOEt (34 mg, 0.50ミリモル) を加えた。
室温で16時間撹拌した後で、生じる反応混合物をDCMで希釈し、水と塩水で洗浄し、
無水Na₂SO₄で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製
して、4 - エトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イ
- イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (44 mg) を淡黄色の
固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.81-
7.91 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 4.67 (q, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.82
(t, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.52 (t, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 411
。

40

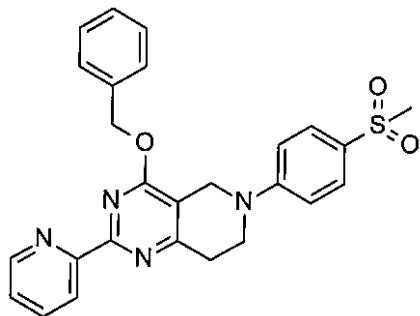
【0872】

50

実施例 83 : 4 - ベンジルオキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 8 7 3 】

【 化 2 9 4 】



10

【 0 8 7 4 】

NaH (50 mg , 1 . 25 ミリモル、鉱油中純度 60 %) と BnOH (1 . 5 mL) の混合物へ 4 - クロロ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (100 mg , 0 . 25 ミリモル) を加えた。室温で 16 時間攪拌した後で、生じる反応混合物を DCM で希釈し、水と塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、4 - ベンジルオキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (54 mg) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.87 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 4H), 7.04 (d, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.03 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 473.

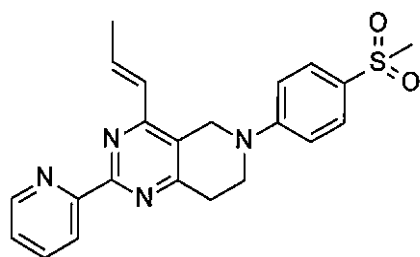
20

【 0 8 7 5 】

実施例 84 : 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - [(E) - プロパ - 1 - エニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 8 7 6 】

【 化 2 9 5 】



30

【 0 8 7 7 】

4 - クロロ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (300 mg , 0 . 75 ミリモル) と 2 - アリル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (380 mg , 2 . 25 ミリモル) の THF (15 mL) 溶液へ CsF (342 mg , 2 . 25 ミリモル) と Pd (PPh₃)₄ (92 mg , 0 . 08 ミリモル) を N₂ 下に加えた。N₂ 雰囲気下で還流下に一晚加熱した後で、生じる反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - [(E) - プロパ - 1 - エニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (50 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.82-8.96 (m, 1H), 8.53-8.65 (m, 1H), 7.81-7.93 (m, 3H), 7

40

50

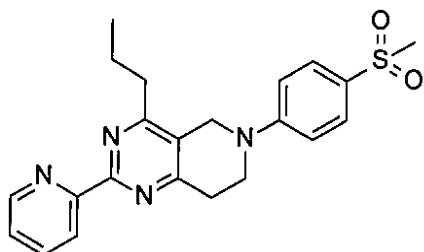
.51-7.67 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.56-6.68 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.74-3.92 (m, 2H), 3.23-3.39 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.99-2.22 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 407.

【 0 8 7 8 】

実施例 8 5 : 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - プロピル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 8 7 9 】

【 化 2 9 6 】



10

【 0 8 8 0 】

6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - [(E) - プロパ - 1 - エニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 0 m g) の MeOH (1 0 m L) 溶液を H₂ 下で 1 0 % Pd / C (5 0 m g) の存在下に室温で一晩撹拌した。生じる反応混合物を分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - プロピル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 0 m g) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.81-8.95 (m, 1H), 8.50-8.62 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.76-3.90 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.81-2.92 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.12 (t, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409.

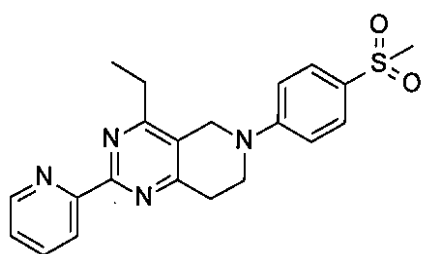
20

【 0 8 8 1 】

実施例 8 6 : 4 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 8 8 2 】

【 化 2 9 7 】



30

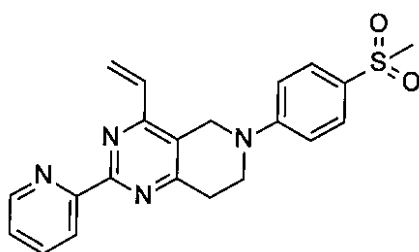
【 0 8 8 3 】

工程 1 : 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 4 - ビニル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

40

【 0 8 8 4 】

【 化 2 9 8 】



50

【 0 8 8 5 】

4 - クロロ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 5 0 m g , 0 . 6 3 ミリモル) と 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 9 4 m g , 1 . 2 6 ミリモル) のジオキサン (1 0 m L) 及び H_2O (2 m L) 溶液へ K_2CO_3 (1 7 4 m g , 1 . 2 6 ミリモル) と $Pd(PPh_3)_4$ (6 9 m g , 0 . 0 6 ミリモル) を N_2 下で加えた。還流下に一晚加熱した後で、生じる反応混合物を H_2O (1 0 m L) で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 4 - ビニル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 5 0 m g) を得た。

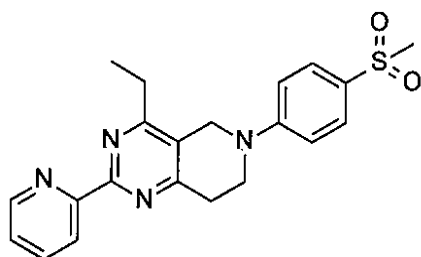
10

【 0 8 8 6 】

工程 2 : 4 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 8 8 7 】

【 化 2 9 9 】



20

【 0 8 8 8 】

6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 4 - ビニル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 0 m g) の $MeOH$ (1 0 m L) 溶液を H_2 下で 1 0 % Pd/C (2 0 m g) の存在下に室温で一晩撹拌した。生じる反応混合物を分取用 HPLC によって精製して、4 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 0 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.85-8.93 (m, 1H), 8.56-8.64 (m, 1H), 7.82-7.96 (m, 3H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.27-3.39 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 1.48 (t, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 395.

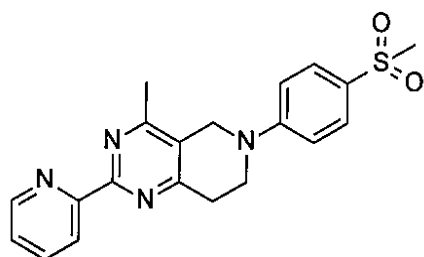
30

【 0 8 8 9 】

実施例 8 7 : 4 - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 8 9 0 】

【 化 3 0 0 】



40

【 0 8 9 1 】

4 - クロロ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 5 0 m g , 0 . 3 8 ミリモル) とメチルボロン酸 (4 6 m g , 0 . 7 6 ミリモル) のトルエン (4 m L) 及び DMF (1 m L) 溶液へ Cs_2CO_3 (2 4 7 m g , 0 . 7 6 ミリモル) と $Pd(PPh_3)_4$

50

(23 mg, 0.02 mmol) を N_2 下で加えた。マイクロ波反応器において、 N_2 雰囲気下で撹拌しながら 140 で 30 分間加熱した後で、生じる反応混合物を濾過して、濾液を分取用 HPLC によって精製して、4 - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (29 mg) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.85-8.97 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.52-8.62 (m, 1H), 7.88-7.98 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 6.53-6.60 (m, 1H), 6.40-6.46 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79-3.87 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 381.

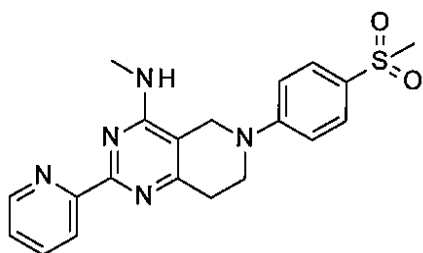
【0892】

実施例 88 : N - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

10

【0893】

【化301】



20

【0894】

4 - クロロ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (60 mg, 0.05 mmol) の MeOH (2 mL) 溶液へ MeNH₂ (0.1 mL, EtOH 中 33 重量%, 0.75 mmol) を加えた。室温で一晩撹拌した後で、生じる反応混合物を濾過して、濾液を分取用 HPLC によって精製して、N - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (20 mg) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.74-8.82 (m, 1H), 8.46-8.54 (m, 1H), 7.86-7.94 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 1H), 7.04-7.16 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.01 (s, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 396.

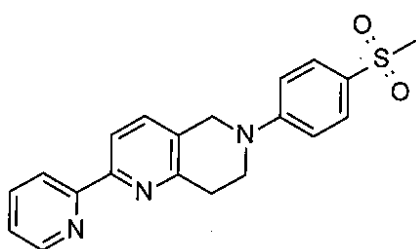
30

【0895】

実施例 89 : 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン

【0896】

【化302】



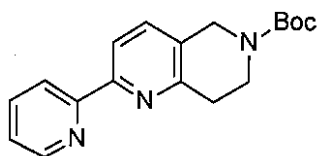
40

【0897】

工程 1 : 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

【0898】

【化 3 0 3】



【 0 8 9 9】

2 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 . 0 g , 3 . 7 2 ミリモル) の N M P (5 m L) 溶液を含有する反応容器ヘトリブチル (2 - ピリジル) スタンナン (2 . 0 6 g , 5 . 5 8 ミリモル) と P d ₂ C l ₂ (P P h ₃) ₂ (2 6 0 m g , 0 . 3 7 ミリモル) をアルゴン雰囲気下で加えた。この反応容器を密封して、マイクロ波反応器において 1 5 0 ° で 3 0 分間加熱した。室温へ冷やした後で、生じる反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈して、D C M (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 . 1 g) を白色の固形物として得た。

10

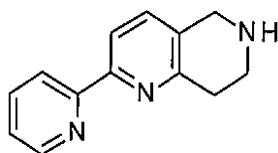
【 0 9 0 0】

工程 2 : 2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジンの製造

20

【 0 9 0 1】

【化 3 0 4】



【 0 9 0 2】

2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 . 1 g , 3 . 5 3 ミリモル) と 2 . 0 N H C l / ジオキサン (2 0 m L) の混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。生じる混合物を真空中で濃縮して、残渣を H ₂ O (2 0 m L) で希釈した。生じる混合物を 1 時間撹拌して、D C M (5 0 m L) で 2 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄して、真空中で濃縮して 2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン (7 0 0 m g) を白色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

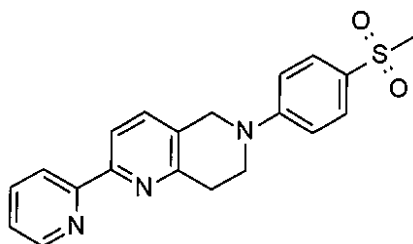
【 0 9 0 3】

工程 3 : 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジンの製造

【 0 9 0 4】

【化 3 0 5】

40



【 0 9 0 5】

2 - (2 - ピリジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン (2 0 0 m g , 0 . 9 3 6 ミリモル) のジオキサン (5 m L) 溶液を含有する反応容器へ 1 - ブ

50

ロモ - 4 - メチルスルホニル - ベンゼン (3 3 2 m g , 1 . 4 0 4 ミリモル)、 Cs_2CO_3 (8 9 2 m g , 6 . 5 6 ミリモル)、*Xantphos* (2 0 m g , 0 . 0 4 ミリモル)、及び $Pd_2(dba)_3$ (2 0 m g , 0 . 0 2 ミリモル) をアルゴン雰囲気下で加えた。この反応容器を密封して、マイクロ波反応器において 1 2 0 ° で 2 0 分間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン (3 8 m g) を白色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.03 (s, 3H) 3.27 (t, 2H) 3.85 (t, 2H) 4.62 (s, 2H) 7.01 (d, 2H) 7.32 (dd, 1H) 7.64 (d, 1H) 7.78-7.87 (m, 3H) 8.27 (d, 1H) 8.40 (d, 1H) 8.70 (d, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

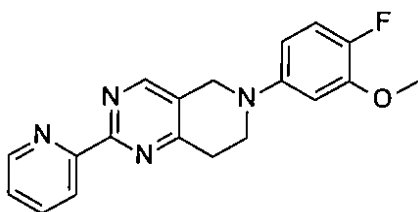
10

【 0 9 0 6 】

実施例 9 0 : 6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 9 0 7 】

【 化 3 0 6 】



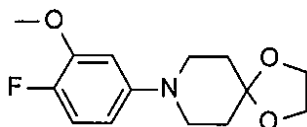
20

【 0 9 0 8 】

工程 1 : 8 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 0 9 0 9 】

【 化 3 0 7 】



30

【 0 9 1 0 】

4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンゼン (1 . 8 6 g , 9 . 1 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 0 g , 7 . 0 ミリモル) のジオキササン (2 0 m L) 中の混合物へ *t*-BuONa (1 0 1 0 m g , 1 0 . 5 ミリモル)、 $Pd_2(dba)_3$ (1 2 8 m g , 0 . 1 4 ミリモル)、及び *Ruphos* (1 3 0 m g , 0 . 2 8 ミリモル) を N_2 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (5 0 m L) で希釈して、EA (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 8 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 2 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

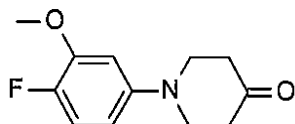
40

【 0 9 1 1 】

工程 2 : 1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 9 1 2 】

【 化 3 0 8 】



【 0 9 1 3 】

50

8 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (1200 mg, 1.66 ミリモル) と 44 % ギ酸 (20 mL) の混合物を撹拌しながら 90 で 8 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、NaHCO₃ の飽和水溶液 (20 mL) で希釈して、EA (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (1000 mg) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

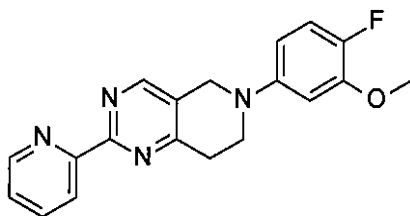
【0914】

工程 3 : 6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

10

【0915】

【化309】



【0916】

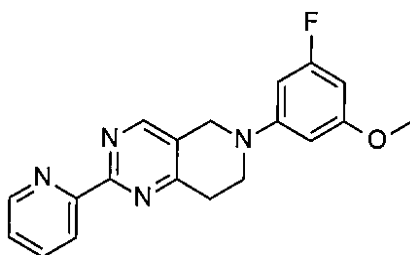
粗製の 1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (1000 mg, 4.49 ミリモル) と DMFDMA (10 mL) の混合物を撹拌しながら 90 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (20 mL) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (710 mg, 4.49 ミリモル) と K₂CO₃ (1240 mg, 8.98 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 80 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (60 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88-8.87 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.44-7.28 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.71-6.70 (m, 1H), 6.69-6.54 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H). MS o 30

【0917】

実施例 91 : 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【0918】

【化310】



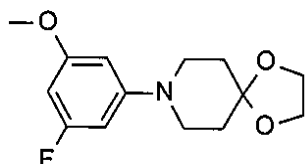
40

【0919】

工程 1 : 8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンの製造

【0920】

【化 3 1 1】



【0 9 2 1】

4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンゼン (9 3 0 m g , 9 . 1 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 0 0 m g , 3 . 5 ミリモル) のジオキサン (2 0 m L) 中の混合物へ t - B u O N a (5 0 0 m g , 5 . 2 ミリモル) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (6 4 m g , 0 . 0 7 ミリモル) 、 及び R u p h o s (6 5 m g , 0 . 1 4 ミリモル) を N₂ 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 ° で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やした。生じる反応混合物を H₂O (5 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空中で濃縮して 8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

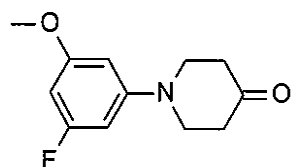
【0 9 2 2】

工程 2 : 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【0 9 2 3】

20

【化 3 1 2】



【0 9 2 4】

粗製の 8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 0 0 m g , 2 . 6 2 ミリモル) を含有するフラスコへ 4 4 % ギ酸 (2 0 m L) を加えた。攪拌しながら 9 0 ° で 8 時加熱した後で、生じる反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を N a H C O₃ の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させて真空中で濃縮して 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (5 8 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

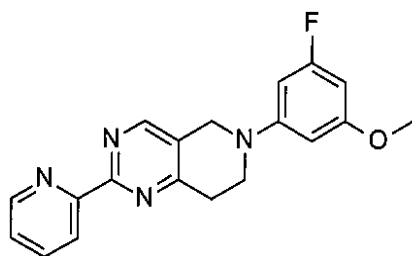
【0 9 2 5】

工程 3 : 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0 9 2 6】

【化 3 1 3】

40



【0 9 2 7】

1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (5 8 0 m g , 2 . 6 2 ミリモル) と D M F D M A (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 3 時間

50

加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣をEtOH(20 mL)に溶かした。この溶液へピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩(410 mg, 2.62ミリモル)と K_2CO_3 (720 mg, 5.24ミリモル)を連続的に加えた。攪拌しながら80で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用HPLCによって精製して、6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(60 mg)を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.27 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.29-6.38 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.86 (d, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 337.

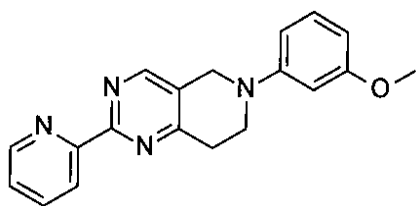
【0928】

10

実施例92: 6-(3-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【0929】

【化314】



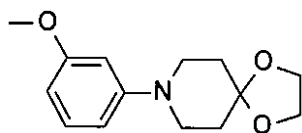
20

【0930】

工程1: 8-(3-メトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0931】

【化315】



【0932】

30

4-ブロモ-1-フルオロ-2-メトキシ-ベンゼン(5.09 g, 27.2ミリモル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(3.0 g, 20.9ミリモル)のジオキサ(20 mL)中の混合物へt-BuONa(3.02 g, 20.9ミリモル)、 $Pd_2(dba)_3$ (600 mg, 0.66ミリモル)、及びRuphos(400 mg, 1.32ミリモル)を N_2 下に加えた。攪拌しながら100で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (50 mL)で希釈して、EA(50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の8-(3-メトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(3.8 g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

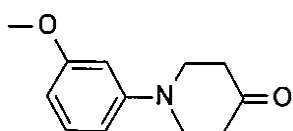
40

【0933】

工程2: 1-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-オンの製造

【0934】

【化316】



【0935】

粗製の8-(3-メトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]

50

デカン (3 . 8 g , 1 5 . 2 6 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (3 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 8 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮し、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 1 - (3 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 4 - オン (3 . 1 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

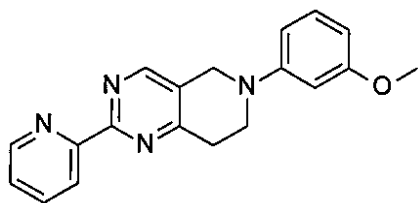
【 0 9 3 6 】

工程 3 : 6 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【 0 9 3 7 】

10

【 化 3 1 7 】



【 0 9 3 8 】

1 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オン (2 0 0 m g , 0 . 9 8 ミリモル) と DMF DMA (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 5 5 m g , 0 . 9 8 ミリモル) と K_2CO_3 (2 7 0 m g , 1 . 9 6 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、この反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 0 m g) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.11-3.17 (m , 2H) , 3.68-3.77 (m , 5H) , 4.53 (s , 2H) , 6.36-6.46 (m , 2H) , 6.42 (s , 1H) , 6.61-6.70 (m , 1H) , 7.16 (t , 1H) , 7.66 (s , 1H) , 8.11 (s , 1H) , 8.51 (s , 1H) , 8.76-8.84 (m , 2H) . MS obsd. (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 319.

20

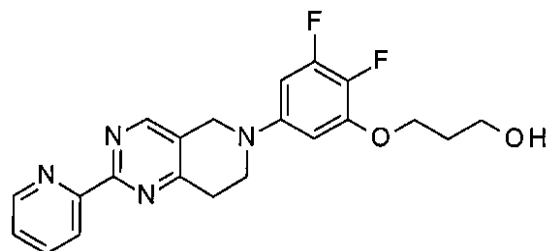
【 0 9 3 9 】

30

実施例 9 3 : 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - オール

【 0 9 4 0 】

【 化 3 1 8 】



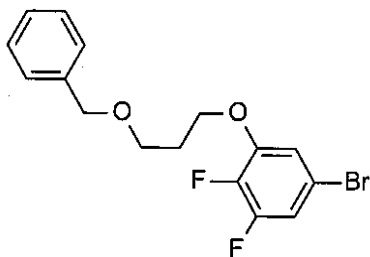
40

【 0 9 4 1 】

工程 1 : 1 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンゼンの製造

【 0 9 4 2 】

【化 3 1 9】



【 0 9 4 3】

5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - フェノール (1 . 0 g , 4 . 7 8 ミリモル) 、 3 -
 ブロモプロポキシ - メチルベンゼン (1 . 3 1 g , 5 . 7 4 ミリモル) 、 及び Cs_2CO_3 (2 . 3 4 g , 7 . 1 7 ミリモル) の $MeCN$ (1 0 mL) 中の混合物を攪拌しながら
 8 0 ° で 1 6 時間加熱した。生じる混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣を DCM (1 0 0 mL) で希釈し、 H_2O (3 0 mL) と塩水 (3 0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 1 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) -
 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンゼン (1 . 2 5 g) を得て、これをさらに精製せ
 ずに次の工程に使用した。

10

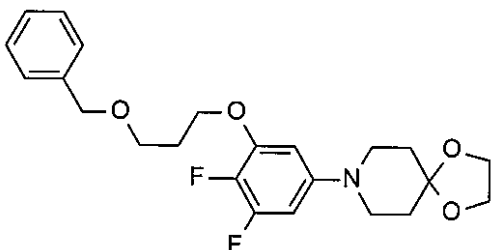
【 0 9 4 4】

工程 2 : 8 - [3 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニ
 ル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

20

【 0 9 4 5】

【化 3 2 0】



【 0 9 4 6】

1 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンゼン
 (1 . 2 5 g , 5 . 4 5 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ
 ン (6 0 0 mg , 4 . 1 9 ミリモル) のジオキサン (2 0 mL) 中の混合物へ $t-BuONa$ (6 0 0 mg , 6 . 2 9 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 2 0 mg , 0 . 1 3 ミ
 リモル) 、 及び $Ruphos$ (8 0 mg , 0 . 2 6 ミリモル) を N_2 下で加えた。攪拌し
 ながら 1 0 0 ° で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、 H_2O (5 0 mL) で希釈して、 EA (5 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 mL)
 で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 8 - [3 - (3 - ベンジ
 ルオキシプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ
 スピロ [4 . 5] デカン (8 0 0 mg) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用
 した。

30

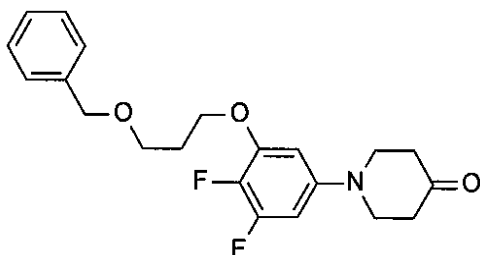
40

【 0 9 4 7】

工程 3 : 1 - [3 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニ
 ル] ピペリジン - 4 - オンの製造

【 0 9 4 8】

【化 3 2 1】



【0 9 4 9】

10

8 - [3 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 0 0 m g , 1 . 6 7 ミリモル) と 4 4 % ギ酸 (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 8 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮し、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈して、EA (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して 1 - [3 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] ピペリジン - 4 - オン (6 5 0 m g) を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

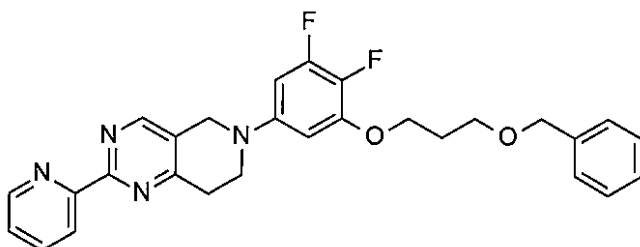
【0 9 5 0】

20

工程 4 : 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (4 - フェニルブトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【0 9 5 1】

【化 3 2 2】



30

【0 9 5 2】

1 - [3 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] ピペリジン - 4 - オン (6 0 0 m g , 1 . 6 ミリモル) と DMF DMA (1 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 3 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (2 5 0 m g , 1 . 6 ミリモル) と K_2CO_3 (4 4 0 m g , 3 . 2 ミリモル) を連続的に加えた。撹拌しながら 8 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 HPLC によって精製して、6 - [3 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 0 0 m g) を得た。

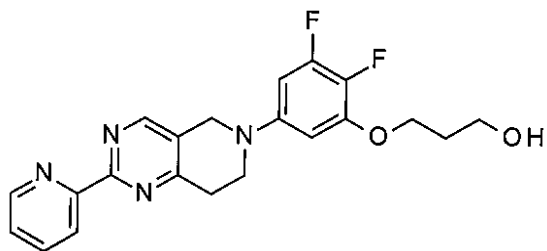
40

【0 9 5 3】

工程 5 : 3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - オールの製造

【0 9 5 4】

【化 3 2 3】



【0955】

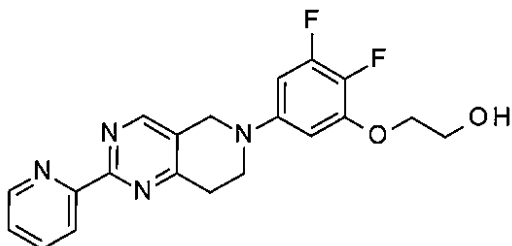
6 - [3 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (360 mg , 0 . 73 ミリモル) の DCM (5 mL) 溶液へ BCl_3 (1 . 46 mL , 1 . 46 ミリモル) を - 70 で加えた。 - 70 で 3 時間攪拌した後で、この反応物を NaHCO_3 の飽和水溶液 (30 mL) でクエンチした。生じる混合物を DCM (100 mL) で抽出した。その有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - オール (35 mg) を灰色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.86 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 6.36-6.51 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.39 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.01-2.16 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 399.

【0956】

実施例 94 : 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] エタノール

【0957】

【化 3 2 4】

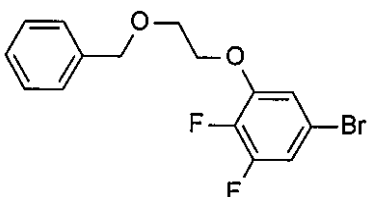


【0958】

工程 1 : 1 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンゼンの製造

【0959】

【化 3 2 5】



【0960】

5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - フェノール (1 . 5 g , 7 . 21 ミリモル) 、 2 - ブロモエトキシメチルベンゼン (1 . 85 g , 8 . 65 ミリモル) 、 及び Cs_2CO_3 (3 . 53 g , 10 . 82 ミリモル) の MeCN (15 mL) 中の混合物を攪拌しながら 80 で 16 時間加熱した。この混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣を DCM (100 mL) で希釈し、 H_2O (30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2

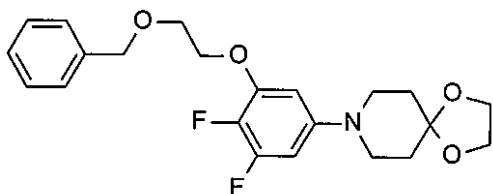
SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して1-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-ブromo-2,3-ジフルオロ-ベンゼン(1.6g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0961】

工程2: 8-[3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【0962】

【化326】



10

【0963】

1-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-ブromo-2,3-ジフルオロ-ベンゼン(3.11g, 9.09ミリモル)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.0g, 6.99ミリモル)のジオキサン(20mL)中の混合物へt-BuONa(1.0g, 10.49ミリモル)、Pd₂(dba)₃(120mg, 0.13ミリモル)、及びRuphos(80mg, 0.26ミリモル)をN₂下に加えた。攪拌しながら100で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、H₂O(50mL)で希釈して、EA(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して8-[3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(900mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

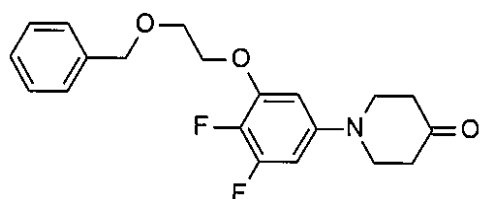
20

【0964】

工程3: 1-[3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]ピペリジン-4-オンの製造

【0965】

【化327】



30

【0966】

粗製の8-[3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(850mg, 2.1ミリモル)と44%ギ酸(10mL)の混合物を攪拌しながら90で8時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液(20mL)で希釈して、EA(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して1-[3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]ピペリジン-4-オン(760mg)を茶褐色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

40

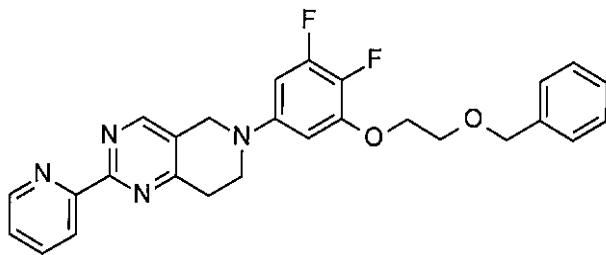
【0967】

工程4: 6-[3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-2-(2-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【0968】

50

【化 3 2 8】



【0969】

1 - [3 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] ピペリジン - 4 - オン (7 6 0 m g , 2 . 1 ミリモル) と D M F D M A (1 0 m L) の混合物を攪拌しながら 9 0 ° で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を E t O H (1 0 m L) に溶かした。この溶液へピリジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (3 3 0 m g , 2 . 1 ミリモル) と K_2CO_3 (5 8 0 m g , 4 . 2 ミリモル) を連続的に加えた。攪拌しながら 8 0 ° で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして分取用 H P L C によって精製して、6 - [3 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (6 0 0 m g) を得た。

10

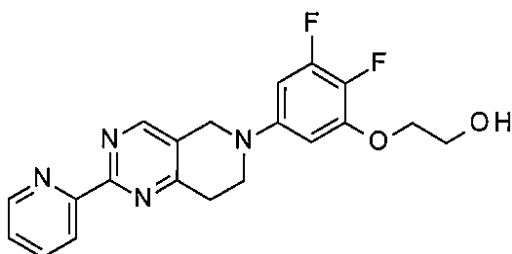
【0970】

工程 5 : 2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] エタノールの製造

20

【0971】

【化 3 2 9】



30

【0972】

6 - [3 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 . 0 g , 粗製、0 . 4 2 ミリモル) の D C M (3 m L) 溶液へ BCl_3 (0 . 8 4 ミリモル) を - 7 0 ° で加えて、生じる混合物を 0 ° へゆっくり温めて、攪拌しながら 0 ° で 3 時間加熱した。この反応物を $NaHCO_3$ の飽和水溶液でクエンチした。生じる混合物を D C M で希釈し、水と塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] エタノール (3 5 m g) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.28 (t , 2H) , 3.62 (t , 2H) , 3.97-4.05 (m , 2H) 4.16-4.24 (m , 2H) 4.38 (s , 2H) 6.39-6.49 (m , 2H) 7.42 (dd , 1H) , 7.88 (td , 1H) , 8.51 (d , 1H) , 8.70 (s , 1H) , 8.85 (d , 1H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 385.

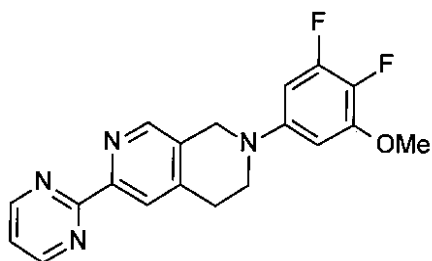
40

【0973】

実施例 9 5 : 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン

【0974】

【化 3 3 0】

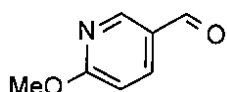


【 0 9 7 5】

工程 1 : 6 - メトキシピリジン - 3 - カルバルデヒドの製造

【 0 9 7 6】

【化 3 3 1】



【 0 9 7 7】

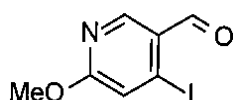
5 - プロモ - 2 - メトキシ - ピリジン (9 5 . 0 g , 0 . 5 1 モル) の T H F (2 . 0 L) 溶液へ n - B u L i (2 1 2 m l , 0 . 5 3 モル) を - 7 8 でゆっくり加えた。この混合物を - 7 8 で 0 . 5 時間撹拌した後で、この反応混合物へ無水 D M F (4 4 . 3 g , 0 . 6 1 ミリモル) をゆっくり加えた。この反応混合物を - 7 8 でさらに 1 時間撹拌してから、この反応物を N H ₄ C l の飽和水溶液でクエンチした。生じる混合物を E A で抽出した。その有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6 - メトキシピリジン - 3 - カルバルデヒド (6 6 . 7 g) を淡黄色の固形物として得た。

【 0 9 7 8】

工程 2 : 4 - ヨード - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルバルデヒドの製造

【 0 9 7 9】

【化 3 3 2】



【 0 9 8 0】

冷却して撹拌した (C H ₃) ₂ N C H ₂ C H ₂ N H C H ₃ (4 . 5 g , 0 . 0 4 4 モル) の T H F (5 0 m l) 溶液へ n - B u L i (2 9 . 0 m l , 2 . 5 M , 0 . 0 7 3 モル) を - 7 8 でゆっくり加えた。この混合物を - 7 8 で 1 5 分間撹拌した。生じる混合物へ 6 - メトキシピリジン - 3 - カルバルデヒド (5 . 0 g , 0 . 0 3 6 モル) の T H F (5 0 m l) 溶液をゆっくり加えて、生じる混合物を - 7 8 で 3 0 分間撹拌した。次いで、生じる反応混合物へ n - B u L i (2 9 . 0 9 m l , 2 . 5 M , 0 . 0 7 3 モル) をゆっくり加えて、生じる混合物を - 7 8 でさらに 1 時間撹拌した。生じる反応混合物を撹拌した I ₂ (1 9 . 4 g , 0 . 0 7 7 モル) の T H F (2 0 0 m l) 溶液へゆっくり加えた。生じる混合物を室温まで温めて、室温で 1 6 時間撹拌した。次いで、この反応物を N H ₄ C l の飽和水溶液でクエンチして、生じる混合物を E A で抽出した。その有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、4 - ヨード - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルバルデヒド (8 0 0 m g) を黄色の固形物として得た。

【 0 9 8 1】

工程 3 : 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシリルエチニル) ピリジン - 3 - カルバルデヒドの製造

【 0 9 8 2】

10

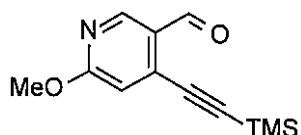
20

30

40

50

【化 3 3 3】



【0 9 8 3】

4 - ヨード - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルバルデヒド (2 . 3 8 g , 9 . 0 5 ミリモル)、エチニルトリメチルシラン (1 . 7 8 g , 1 8 . 1 0 ミリモル)、 Et_3N (2 . 7 5 g , 2 7 . 1 5 ミリモル)、 CuI (1 7 2 mg , 0 . 9 0 ミリモル)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3 1 8 mg , 0 . 4 5 ミリモル) の THF (5 0 mL) 中の混合物を攪拌しながら 60 で 2 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシリルエチニル) ピリジン - 3 - カルバルデヒド (1 . 1 8 g) を黄色の固形物として得た。

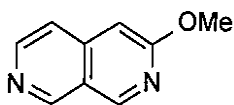
10

【0 9 8 4】

工程 4 : 3 - メトキシ - 2 , 7 - ナフチリジンの製造

【0 9 8 5】

【化 3 3 4】



20

【0 9 8 6】

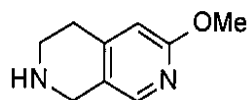
6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシリルエチニル) ピリジン - 3 - カルバルデヒド (5 . 6 g , 5 . 5 7 ミリモル) と飽和アンモニア溶液の EtOH (3 0 mL) 中の混合物を攪拌しながら 80 で 4 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮して、残渣をフラッシュカラムによって精製して、3 - メトキシ - 2 , 7 - ナフチリジン (3 g) を橙色の固形物として得た。

【0 9 8 7】

工程 5 : 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 7 - ナフチリジンの製造

【0 9 8 8】

【化 3 3 5】



30

【0 9 8 9】

3 - メトキシ - 2 , 7 - ナフチリジン (2 g , 1 2 . 5 ミリモル) と PtO_2 (2 0 0 mg) の MeOH (5 0 mL) 中の混合物を H_2 (3 0 p s i) 下に室温で 1 6 時間攪拌した。生じる反応混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮して 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 7 - ナフチリジン (1 . 7 g) を黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

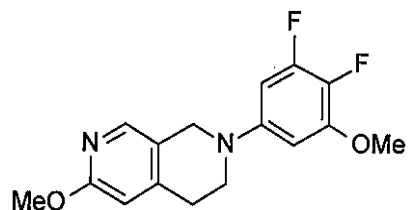
【0 9 9 0】

工程 6 : 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジンの製造

40

【0 9 9 1】

【化 3 3 6】



50

【 0 9 9 2 】

6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 7 - ナフチリジン (5 0 0 m g , 3 . 0 4 ミリモル) と 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロアニソール (8 8 3 m g , 3 . 9 6 ミリモル) のジオキサン (8 m L) 中の混合物へ $t\text{-BuONa}$ (4 3 8 m g , 4 . 5 6 ミリモル) 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 0 m g , 0 . 0 4 ミリモル) 、 及び Ruphos (3 0 m g , 0 . 0 6 ミリモル) を N_2 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 で 1 2 時間加熱した後で、生じる反応混合物を濾過した。濾液を真空中で濃縮し、 DCM (1 0 0 m L) で希釈し、水 (3 0 m L) と塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン (5 6 0 m g) を灰色の固形物として得た。

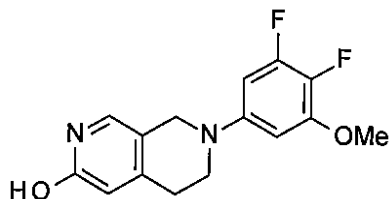
10

【 0 9 9 3 】

工程 7 : 7 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 2 , 7 - ナフチリジン - 3 - オールの製造

【 0 9 9 4 】

【 化 3 3 7 】



20

【 0 9 9 5 】

2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン (8 0 0 m g , 2 . 6 1 ミリモル) の AcOH (1 5 m L) 溶液へ濃 HBr (1 . 2 m L) を加えた。この混合物を攪拌しながら 7 0 で 1 6 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液 (5 0 m L) と DCM (5 0 m L) の混合物とともに攪拌した。生成した固形物を濾過して、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、7 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 2 , 7 - ナフチリジン - 3 - オール (3 5 0 m g) を黄色の固形物として得た。

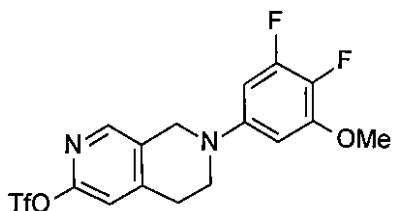
30

【 0 9 9 6 】

工程 8 : [7 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 2 , 7 - ナフチリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネートの製造

【 0 9 9 7 】

【 化 3 3 8 】



40

【 0 9 9 8 】

7 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 2 , 7 - ナフチリジン - 3 - オール (5 0 0 m g , 1 . 7 1 ミリモル) の DCM (1 0 m L) 溶液へピリジン (6 7 5 m g , 8 . 5 5 ミリモル) と Tf_2O (1 . 4 5 g , 5 . 1 3 ミリモル) を加えた。2 0 で 3 時間攪拌した後で、生じる反応混合物を DCM (1 0 0 m L) で希釈し、水 (3 0 m L) と塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、[7 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 2 , 7 - ナフチリジ

50

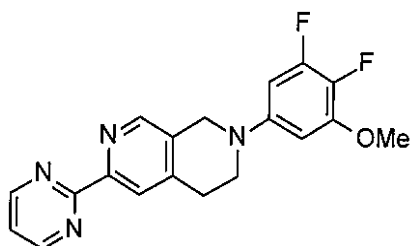
ン - 3 - イル]トリフルオロメタンスルホネート (3 5 0 m g) を灰色の固形物として得た。

【 0 9 9 9 】

工程 9 : 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジンの製造

【 1 0 0 0 】

【 化 3 3 9 】



10

【 1 0 0 1 】

[7 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 2 , 7 - ナフチリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (1 0 0 m g , 0 . 2 ミリモル) 、 2 - (トリブチルスタンニル) ピリミジン (1 3 0 m g , 0 . 3 ミリモル) 、 及び P d (P P h ₃) ₄ (2 0 m g) のジオキサン (1 m L) 中の混合物をマイクロ波反応器において攪拌しながら 1 3 0 ° で 2 0 分間加熱した。生じる混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン (6 m g) を灰色の固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 9.07-9.14 (m , 2 H) , 8.95 (s , 1 H) , 7.71 (t , 1 H) , 6.54-6.68 (m , 2 H) , 4.67 (s , 2 H) , 3.93 (s , 3 H) , 3.71 (t , 2 H) , 3.41 (s , 2 H) . MS obsd. (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 355.

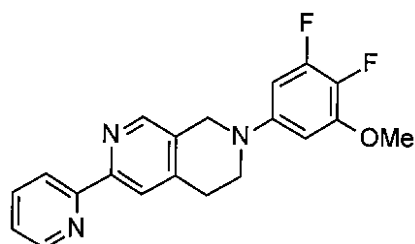
20

【 1 0 0 2 】

実施例 9 6 : 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン

【 1 0 0 3 】

【 化 3 4 0 】



30

【 1 0 0 4 】

[7 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 2 , 7 - ナフチリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (1 0 0 m g , 0 . 2 ミリモル) 、 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (1 3 0 m g , 0 . 3 ミリモル) 、 及び P d (P P h ₃) ₄ (2 0 m g) のジオキサン (1 m L) 中の混合物をマイクロ波反応器において攪拌しながら 1 3 0 ° で 2 0 分間加熱した。生じる反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C によって精製して、2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン (1 5 m g) を灰色の固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 8.67 (d , 1 H) , 8.54 (s , 1 H) , 8.36 (d , 1 H) , 8.23 (s , 1 H) , 7.89-8.01 (m , 1 H) , 7.38-7.46 (m , 1 H) , 4.49 (s , 2 H) , 3.89 (s , 3 H) , 3.58 (t , J = 6.0 H z , 2 H) , 3.03 (t , J = 6.0 H z , 2 H) . MS obsd. (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 354.

40

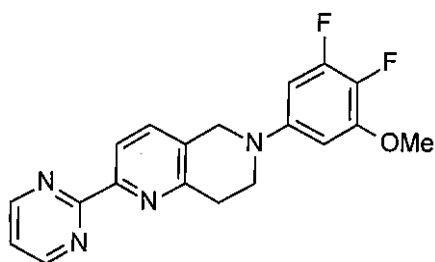
【 1 0 0 5 】

50

実施例 97 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン
- 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン

【 1 0 0 6 】

【 化 3 4 1 】



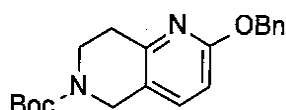
10

【 1 0 0 7 】

工程 1 : 2 - ベンジルオキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 -
カルボン酸 tert - ブチルの製造

【 1 0 0 8 】

【 化 3 4 2 】



20

【 1 0 0 9 】

2 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸 tert
- ブチル (1 . 0 g , 3 . 7 ミリモル) のトルエン (1 0 m L) 溶液へ KOH (0 . 6
g , 1 1 . 1 ミリモル) を 0 で加えて、この混合物を 0 . 5 時間攪拌した。生じる混合
物へ BnOH (0 . 3 4 g , 5 . 6 ミリモル) のトルエン (1 0 m L) 溶液に続いて 1 8
- クラウン - 6 (1 0 0 m g) を 0 で加えた。生じる混合物を攪拌しながら 1 3 0 で
2 時間加熱してから濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって
精製して、2 - ベンジルオキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 -
カルボン酸 tert - ブチル (1 g) を得た。

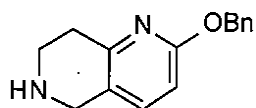
【 1 0 1 0 】

30

工程 2 : 2 - ベンジルオキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジンの製造

【 1 0 1 1 】

【 化 3 4 3 】



【 1 0 1 2 】

2 - ベンジルオキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボン
酸 tert - ブチル (8 0 0 m g , 2 . 4 ミリモル) と HCl の EA 溶液 (1 . 0 N , 1
0 m L) の混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。生じる反応混合物を真空で濃縮して 2 - ベ
ンジルオキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン (5 0 0 m g) を
得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

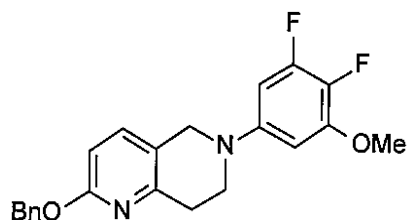
40

【 1 0 1 3 】

工程 3 : 2 - ベンジルオキシ - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル)
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジンの製造

【 1 0 1 4 】

【化 3 4 4】



【1 0 1 5】

2 - ベンジルオキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン (5 0 0 m g , 2 . 4 ミリモル) と 5 - ブロモ - 1 , 2 - ジフルオロ - 3 - メトキシ - ベンゼン (6 9 6 m g , 3 . 1 ミリモル) のジオキサン (1 0 m L) 溶液へ t - B u O N a (3 4 5 . 6 m g , 3 . 6 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (4 4 m g , 0 . 0 5 ミリモル) 、 及び $RuPhos$ (3 4 m g , 0 . 0 7 ミリモル) を N_2 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 で 1 2 時間加熱した後で、生じる混合物を濾過して、真空中で濃縮した。残渣を精製して 2 - ベンジルオキシ - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン (5 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

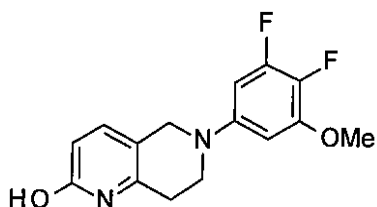
【1 0 1 6】

工程 4 : 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - オールの製造

20

【1 0 1 7】

【化 3 4 5】



【1 0 1 8】

2 - ベンジルオキシ - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン (4 0 0 m g , 1 . 0 4 ミリモル) の $MeOH$ (3 m L) 及び EA (1 m L) 溶液へ Pd/C (4 0 m g) を加えた。 H_2 (3 0 P s i) 下に室温で 1 2 時間攪拌した後で、生じる混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮して粗製の 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - オール (3 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

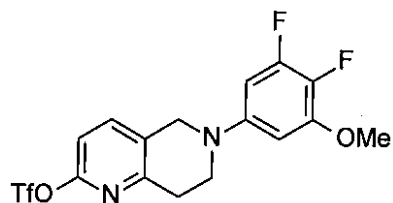
【1 0 1 9】

工程 5 : [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル] トリフルオロメタンスルホネートの製造

40

【1 0 2 0】

【化 3 4 6】



【1 0 2 1】

6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1

50

、6-ナフチリジン-2-オール(120mg, 0.41ミリモル)のDCM(2mL)溶液へピリジン(2mL)とTf₂O(1.1g, 4.1ミリモル)を-30℃で加えた。25℃で12時間撹拌した後で、この反応混合物を真空で濃縮して、DCMで希釈した。生じる混合物を濾過して、濾液を分取用TLCによって精製して、[6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]トリフルオロメタンスルホネート(100mg)を得た。

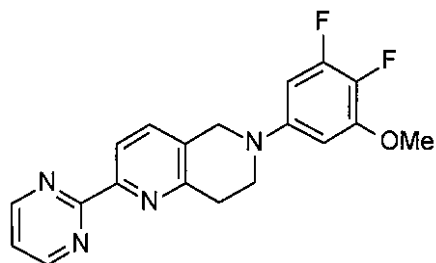
【1022】

工程6: 6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジンの製造

【1023】

【化347】

10



【1024】

[6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]トリフルオロメタンスルホネート(160mg, 0.37ミリモル)のジオキサン(2mL)溶液へトリブチル(ピリミジン-2-イル)スタンナン(139mg, 0.57ミリモル)とPd(dppf)Cl₂(16mg)をN₂下で加えた。この混合物をマイクロ波反応器において撹拌しながら130℃で0.5時間加熱した。生じる反応混合物を分取用HPLCによって精製して、6-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン(3.3mg)を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.14-9.13 (d, 2H), 8.92-8.90 (d, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H), 7.75-7.72 (t, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355。

20

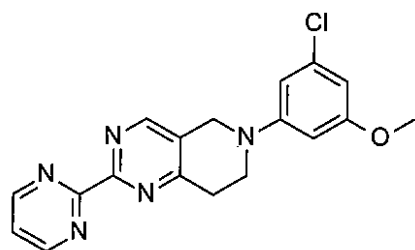
30

【1025】

実施例98: 6-(3-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【1026】

【化348】



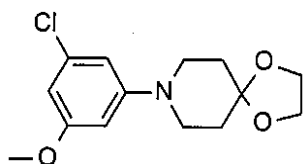
40

【1027】

工程1: 8-(3-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【1028】

【化 3 4 9】



【1029】

1 - ブロモ - 3 - クロロ - 5 - メトキシ - ベンゼン (8 0 0 m g , 3 . 6 1 ミリモル) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (5 0 0 m g , 2 . 7 8 ミリモル) のジオキサン (2 0 m L) 中の混合物へ t - B u O N a (6 6 8 m g , 6 . 9 5 ミリモル) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (5 1 m g , 0 . 0 5 ミリモル) 、 及び R u p h o s (5 2 m g , 0 . 1 ミリモル) を N ₂ 下で加えた。攪拌しながら 1 0 0 で一晩加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やし、H ₂ O (2 0 m L) で希釈して、E A (5 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空で濃縮して粗製の 8 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 0 0 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

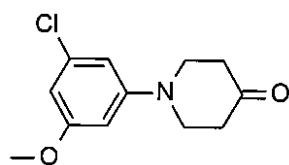
【1030】

工程 2 : 1 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【1031】

20

【化 3 5 0】



【1032】

8 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (7 0 0 , 2 . 4 7 ミリモル) の 4 4 % ギ酸 (3 0 m L) 溶液を攪拌しながら 9 0 で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮し、N a H C O ₃ の飽和水溶液で希釈して、E A (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層を乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、1 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (2 5 0 m g) を得た。

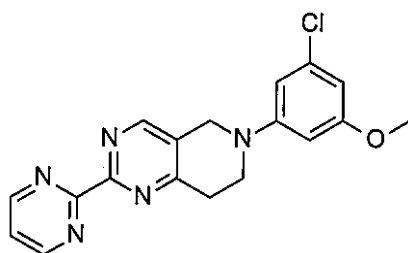
30

【1033】

工程 3 : 6 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【1034】

【化 3 5 1】



40

【1035】

1 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (2 0 0 m g , 0 . 6 8 ミリモル) 、 ピリミジン - 2 - カルボキサミジン塩酸塩 (1 0 9 m g , 0 . 6 8 ミリモル) と K ₂ C O ₃ (2 8 2 m g , 2 . 0 4 ミリモル) の M e O H (3 m L) 中の混合物を攪拌しながら 6 0 で 2 時間加熱した。生じる混合物を濾過して濾液を真空で濃縮し

50

、DCMで希釈し、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(3-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンを得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.07 (t, 2H) 3.68-3.86 (m, 5H) 4.57 (s, 2H) 6.44 (s, 1H) 6.56 (s, 1H) 6.73 (s, 1H) 7.63 (t, 1H) 8.83 (s, 1H) 8.99 (d, 2H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 354. 357.

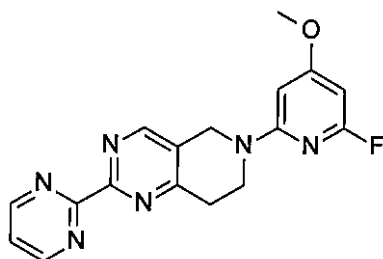
【1036】

実施例99: 6-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

【1037】

10

【化352】



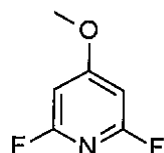
【1038】

20

工程1: 2,6-ジフルオロ-4-メトキシ-ピリジンの製造

【1039】

【化353】



【1040】

2,4,6-トリフルオロピリジン (100.0 g, 0.75 mol) の MeOH (1 L) 中の攪拌溶液へ MeONa (81.2 g, 1.5 mol) を 0 で加えた。50 で 48 時間攪拌した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を DCM (2 L) で希釈して、生じる混合物を濾過した。濾液を塩水 (500 mL) で洗浄してから真空で濃縮して 2,6-ジフルオロ-4-メトキシ-ピリジン (86.5 g) を無色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

30

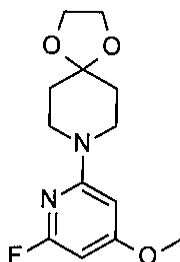
【1041】

工程2: 8-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【1042】

【化354】

40



【1043】

1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (110.0 g, 0.61

50

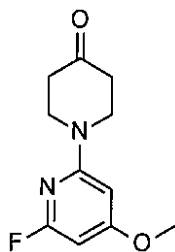
モル)のDMF(1L)中の攪拌溶液へ2,6-ジフルオロ-4-メトキシ-ピリジン(93.3g,0.64モル)と K_2CO_3 (253.9g,1.84モル)を連続的に加えた。攪拌しながら90で12時間加熱した後で、生じる混合物をEA(2.5L)で希釈し、 H_2O (1L)と塩水(1L)で洗浄してから無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、8-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(150.0g)を無色のオイルとして得た。

【1044】

工程3:1-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)ピペリジン-4-オンの製造

【1045】

【化355】



【1046】

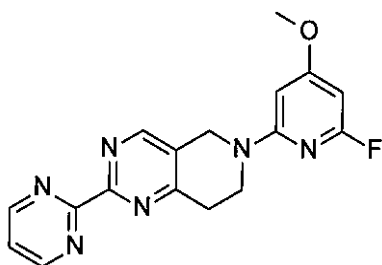
8-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(150.0g,0.56モル)、ギ酸(750mL)、及び H_2O (750mL)の混合物を攪拌しながら90で2時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣をDCM(1.5L)で希釈した。生じる溶液を H_2O (500mL)と塩水(500mL)で洗浄してから無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、1-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)ピペリジン-4-オン(100.0g)を無色のオイルとして得た。

【1047】

工程4:6-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【1048】

【化356】



【1049】

1-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)ピペリジン-4-オン(100.0g,0.44モル)のDMFDMA(1L)溶液を攪拌しながら120で4時間加熱した。冷やした後で、生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣をMeOH(1.3L)に溶かして、この溶液へピリミジン-2-カルボキシイミドアミド塩酸塩(88.6g,0.56モル)と K_2CO_3 (160.8g,1.16モル)を加えた。攪拌しながら80で2時間加熱した後で、生じる混合物をDCM(1.5L)で希釈してから、 H_2O (500mL)と塩水(500mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6-(6-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,

10

20

30

40

50

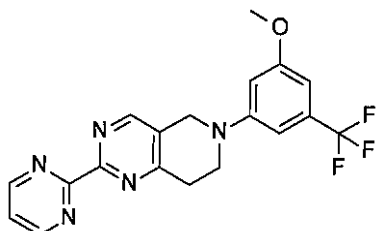
3 - d] ピリミジン (1 0 5 . 0 g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeO H-d4) δ: 3.20-3.28 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.60 (s, 3H), 4.62-4.62 (m, 1H), 5.82-5.92 (m, 1H), 6.09-6.18 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 1H), 8.76-8.87 (m, 1H), 8.96-9.06 (m, 2H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 339.

【 1 0 5 0 】

実施例 1 0 0 : 6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 0 5 1 】

【 化 3 5 7 】



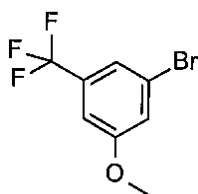
10

【 1 0 5 2 】

工程 1 : 1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼンの製造

【 1 0 5 3 】

【 化 3 5 8 】



20

【 1 0 5 4 】

3 - (t e r t - ブチル) - 5 - メチルフェノール (1 . 5 g , 9 . 1 3 ミリモル) 、ヨードメタン (1 . 4 3 g , 1 0 ミリモル) 、及び K₂CO₃ (1 . 8 9 g , 1 3 . 7 ミリモル) のアセトン (2 0 m L) 中の混合物を攪拌しながら 6 0 で 3 時間加熱した。この混合物を室温へ冷やして、濾過した。濾液を真空中で濃縮して粗製の 1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (1 . 9 8 g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

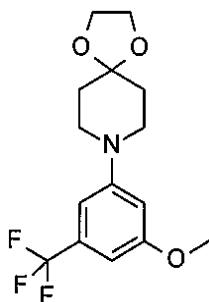
30

【 1 0 5 5 】

工程 2 : 8 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造

【 1 0 5 6 】

【 化 3 5 9 】



40

【 1 0 5 7 】

1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (5 0 0 m g , 1 . 9 6 ミリモル) 、 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 8 1 m g , 1 . 9 6 ミリモル) 、及びナトリウム t e r t - ブトキシド (3 7 7 m g , 3 . 9 2 ミリモ

50

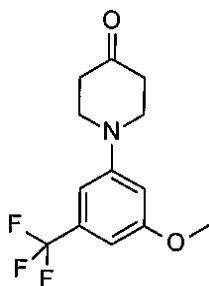
ル)のジオキササン(10 mL)中の混合物へ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (71.8 mg, 78.4 μmol)と Ruphos (18.3 mg, 39.2 μmol)を N_2 下に加えた。攪拌しながら100 で一晩加熱した後で、生じる混合物を室温へ冷やし、 H_2O (10 mL)で希釈してから EA (30 mL)で3回抽出した。有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の8-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(650 mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【1058】

工程3: 1-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オンの製造

【1059】

【化360】



【1060】

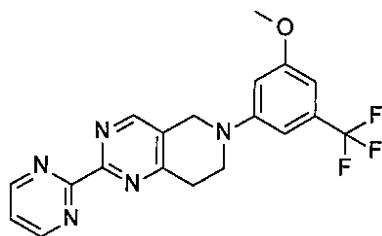
8-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(600 mg, 1.89ミリモル)を含有するフラスコへギ酸(7 mL)と H_2O (7 mL)を加えた。攪拌しながら100 で2時間加熱した後で、生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を飽和 NaHCO_3 溶液で希釈して、 EA (30 mL)で3回抽出した。有機層を合わせ、真空で濃縮して粗製の1-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オン(530 mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【1061】

工程4: 6-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【1062】

【化361】



【1063】

1-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-オン(600 mg, 2.2ミリモル)と DMFDMA (3 mL)の混合物を攪拌しながら90 で2時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣を EtOH (20 mL)に溶かした。この溶液へピリミジン-2-カルボキシイミドアミド塩酸塩(348 mg, 2.2ミリモル)と炭酸カリウム(607 mg, 4.39ミリモル)を加えた。生じる混合物を攪拌しながら90 で1時間加熱してから室温へ冷やした。この混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(400 mg)を淡黄色の固形物として得た。 ^1H

10

20

30

40

50

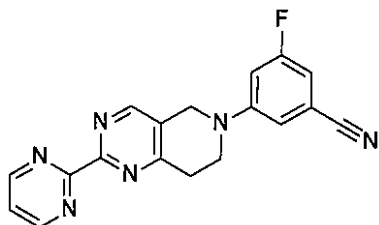
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.06-3.17 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.62-6.69 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.00 (d, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 388.

【1064】

実施例101: 3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリル

【1065】

【化362】



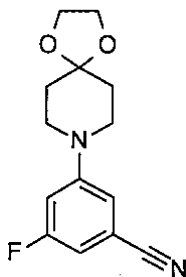
10

【1066】

工程1: 3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-フルオロ-ベンゾニトリルの製造

【1067】

【化363】



20

【1068】

1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(3.5g, 19.6ミリモル)のジオキササン(40mL)溶液へ3-ブromo-5-フルオロベンゾニトリル(4.3g, 21.4ミリモル)とCs₂CO₃(15.9g, 48.7ミリモル)に続いてPd₂(dba)₃(357mg, 0.39ミリモル)とRuphos(364mg, 0.22ミリモル)をN₂下で加えた。100℃で16時間攪拌した後で、生じる混合物をEA(500mL)で希釈してからH₂O(150mL)と塩水(150mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-フルオロ-ベンゾニトリル(4.0g)を黄色の固形物として得た。

30

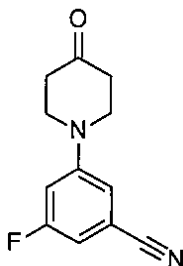
【1069】

工程2: 3-フルオロ-5-(4-オキソ-1-ピペリジル)ベンゾニトリルの製造

40

【1070】

【化364】



50

【 1 0 7 1 】

3 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - ベンゾニトリル (4 . 0 g , 1 5 . 3 ミリモル)、ギ酸 (3 0 m L)、及び H_2O (3 0 m L / 3 0 m L) の混合物を撹拌しながら 9 0 で 2 時間加熱した。この反応混合物を D C M (3 0 0 m L) で希釈して、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (1 0 0 m L) と塩水 (1 0 0 m L) で連続的に洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して 3 - フルオロ - 5 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゾニトリル (4 . 1 g , 粗製) を灰色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

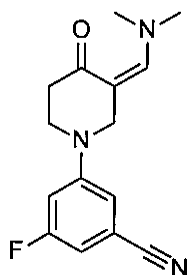
【 1 0 7 2 】

工程 3 : 3 - [(3 Z) - 3 - (ジメチルアミノメチレン) - 4 - オキソ - 1 - ピペリジル] - 5 - フルオロ - ベンゾニトリルの製造

10

【 1 0 7 3 】

【 化 3 6 5 】



20

【 1 0 7 4 】

3 - フルオロ - 5 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ベンゾニトリル (4 . 1 g , 1 8 . 8 ミリモル) と D M F D M A (4 0 m L) の混合物を撹拌しながら 1 2 0 で 4 時間加熱した。冷やした後で、生成した黄色の固形物を濾過によって採取してから P E (5 0 m L) で洗浄してさらに真空中で乾燥させて、3 - [(3 Z) - 3 - (ジメチルアミノメチレン) - 4 - オキソ - 1 - ピペリジル] - 5 - フルオロ - ベンゾニトリル (2 . 5 g) を淡緑色の固形物として得た。

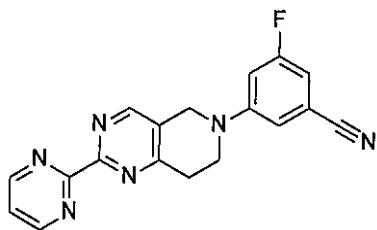
【 1 0 7 5 】

工程 4 : 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリルの製造

30

【 1 0 7 6 】

【 化 3 6 6 】



40

【 1 0 7 7 】

3 - [(3 Z) - 3 - (ジメチルアミノメチレン) - 4 - オキソ - 1 - ピペリジル] - 5 - フルオロ - ベンゾニトリル (5 0 0 m g , 1 . 8 3 ミリモル) の $MeOH$ (1 0 m L) 溶液へ K_2CO_3 (7 5 8 m g , 5 . 4 9 ミリモル) とピリミジン - 2 - カルボキシイミドアミド塩酸塩 (3 4 8 m g , 2 . 2 0 ミリモル) を加えた。生じる混合物を撹拌しながら 6 0 で 2 時間加熱してから D C M (1 0 0 m L) で希釈した。生じる混合物を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。この残渣を分取用 H P L C によって精製して、3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル (3 2 . 8 m g) を白色の固形物として得た。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.99 (d , 2H) ,

50

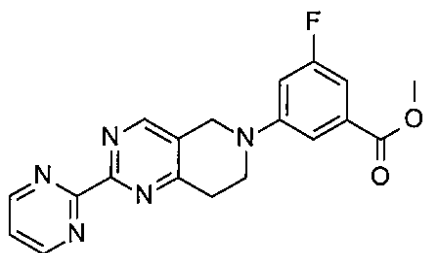
8.81 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.08 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 333.

【1078】

実施例102: 3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチル

【1079】

【化367】



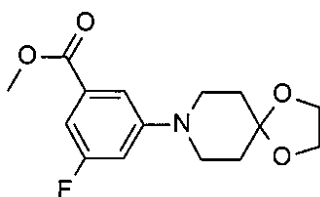
10

【1080】

工程1: 3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-フルオロ-安息香酸メチルの製造

【1081】

【化368】



20

【1082】

3-ブromo-5-フルオロ安息香酸メチル(2.6g, 11.2ミリモル)、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.68g, 11.7ミリモル)、及び炭酸セシウム(7.27g, 22.3ミリモル)のジオキサン(50mL)中の混合物へPd₂(dba)₃(204mg, 223μモル)とRuphos(208mg, 446μモル)をN₂下で加えた。生じる混合物を撹拌しながら100℃で一晩加熱した。室温へ冷やした後で、この反応混合物をNH₄Clの飽和水溶液で希釈してからEA(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して粗製の3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-フルオロ-安息香酸メチルを黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

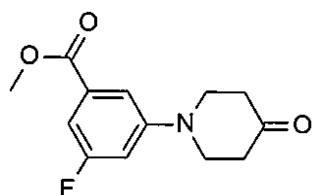
30

【1083】

工程2: 3-フルオロ-5-(4-オキソ-1-ピペリジル)安息香酸メチルの製造

【1084】

【化369】



40

【1085】

3-フルオロ-5-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)安息香酸メチル(3.3g, 11.2ミリモル)、ギ酸(8mL)、及びH₂O(8mL)の混合物を撹拌しながら90℃で5時間加熱した。生じる混合物を真空中で濃縮して、

50

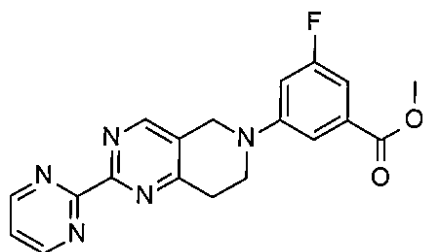
残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液で希釈してから EA (50 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の3-フルオロ-5-(4-オキソ-1-ピペリジル)安息香酸メチルを黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【1086】

工程3：3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチルの製造

【1087】

【化370】



【1088】

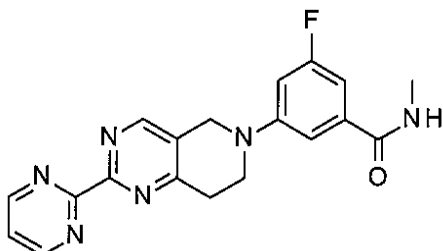
粗製の3-フルオロ-5-(4-オキソピペリジン-1-イル)安息香酸メチル(2.9 g, 11.5ミリモル)とDMFDMA(5 mL)の混合物を撹拌しながら90℃で3時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮して、残渣をMeOH(20 mL)に溶かした。この溶液へピリミジン-2-カルボキシイミドアミド塩酸塩(1.83 g, 11.5ミリモル)と炭酸カリウム(3.19 g, 23.1ミリモル)を加えた。生じる混合物を撹拌しながら90℃で4時間加熱してから NH_4Cl の飽和水溶液で希釈して、 EA (40 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸メチル(700 mg, 1.92ミリモル)を黄色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.37 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 6.85-6.93 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.39-7.55 (m, 2H), 8.79-8.93 (m, 1H), 8.99-9.11 (m, 2H), 8.99-9.11 (m, 2H). MS obsd (ESI) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 366。

【1089】

実施例103：3-フルオロ-N-メチル-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド

【1090】

【化371】



【1091】

工程1：3-フルオロ-5-(2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)安息香酸の製造

【1092】

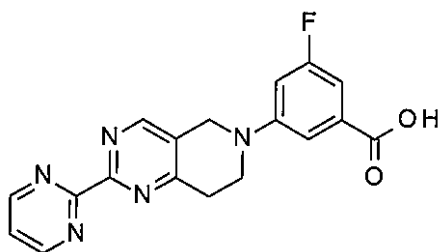
10

20

30

40

【化 3 7 2】



【1093】

3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸メチル (6 5 0 m g , 1 . 7 8 ミリモル) の MeOH (1 0 m L) 及び THF (1 0 m L) 溶液へ水酸化リチウム (8 5 . 2 m g , 3 . 5 6 ミリモル) の H₂O (2 m L) 溶液を加えた。生じる混合物を室温で攪拌して、LC - MS によってモニターした。この反応が完了した後で、この混合物を 1 . 0 N HCl で中和して、真空で濃縮した。生成した沈殿を吸引によって採取して、3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸 (6 0 0 m g , 1 . 7 1 ミリモル) を黄色の粘着固形物として得た。

10

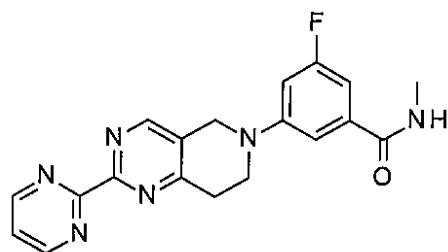
【1094】

工程 2 : 3 - フルオロ - N - メチル - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミドの製造

20

【1095】

【化 3 7 3】



30

【1096】

3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸 (3 0 m g , 8 5 . 4 μモル) 、メチルアミン塩酸塩 (1 7 . 3 m g , 2 5 6 μモル) 、HATU (6 4 . 9 m g , 1 7 1 μモル) 、及びトリエチルアミン (7 2 . 6 m g , 0 . 1 m L , 7 1 7 μモル) の DMF (2 m L) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。生じる混合物を分取用 HPLC によって精製して、3 - フルオロ - N - メチル - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド (1 5 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ 2.94 (s , 3H) , 3.22-3.30 (m , 2H) , 3.79-3.88 (m , 2H) , 4.57-4.68 (m , 2H) , 6.93-7.08 (m , 2H) , 7.35 (s , 1H) , 7.61-7.72 (m , 1H) , 8.42-8.56 (m , 1H) , 8.99-9.12 (m , 2H) . MS obsd (ESI) [(M + H) ⁺] : 365.

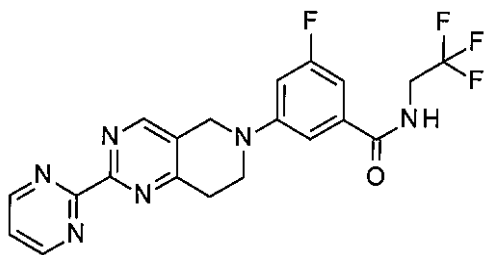
40

【1097】

実施例 104 : 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド

【1098】

【化 3 7 4】



【1099】

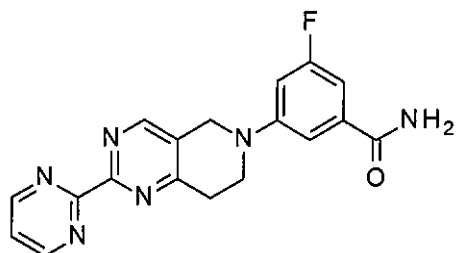
3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸 (3 0 m g , 8 5 . 4 μ モル) 、 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩 (3 4 . 7 m g , 2 5 6 μ モル) 、 トリエチルアミン (7 2 . 6 m g , 0 . 1 m L , 7 1 7 μ モル) 、 及び H A T U (6 4 . 9 m g , 1 7 1 μ モル) の D M F (2 m L) 中の混合物を室温で一晩撹拌した。生じる混合物を濾過して、濾液を分取用 H P L C によって精製して、3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド (1 0 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ 3.24-3.31 (m, 2H) , 3.83-3.91 (m, 2H) , 4.06-4.19 (m, 2H) , 4.63-4.73 (m, 2H) , 7.00-7.13 (m, 2H) , 7.37-7.45 (m, 1H) , 7.65-7.78 (m, 1H) , 8.87-8.97 (m, 1H) , 9.02-9.15 (m, 2H) . MS obsd (ESI) [(M + H) ⁺] : 433.

【1100】

実施例 105 : 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド

【1101】

【化 3 7 5】



【1102】

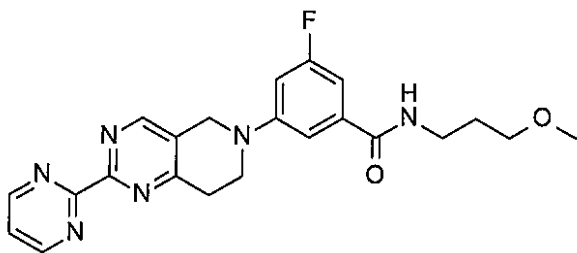
3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸 (3 0 m g , 8 5 . 4 μ モル) 、 塩化アンモニウム (1 3 . 7 m g , 2 5 6 μ モル) 、 トリエチルアミン (7 2 . 6 m g , 0 . 1 m L , 7 1 7 μ モル) 、 及び H A T U (6 4 . 9 m g , 1 7 1 μ モル) の D M F (2 m L) 中の混合物を室温で一晩撹拌した。生じる混合物を分取用 H P L C によって精製して、3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド (1 0 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ 3.23-3.31 (m, 2H) , 3.85 (t, 2H) , 4.65 (s, 2H) , 4.89 (s, 8H) , 7.02-7.11 (m, 2H) , 7.43 (t, 1H) , 7.66 (t, 1H) , 8.88 (s, 1H) , 9.05 (d, 2H) . MS obsd (ESI) [(M + H) ⁺] : 351.

【1103】

実施例 106 : 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド

【1104】

【化 3 7 6】



【1105】

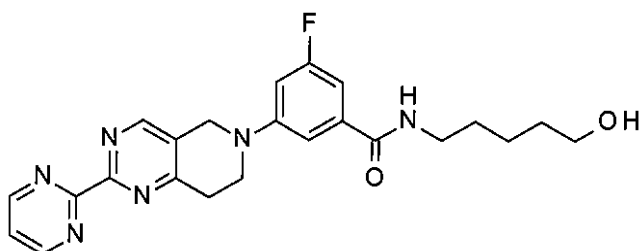
3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸 (4 5 m g , 1 2 8 μ モル) 、 3 - メトキシプロパン - 1 - アミン (2 2 . 8 m g , 2 5 6 μ モル) 、 トリエチルアミン (7 2 . 6 m g , 0 . 1 m L , 7 1 7 μ モル) 、 及び H A T U (9 7 . 4 m g , 2 5 6 μ モル) の D M F (2 m L) 中の混合物を室温で撹拌した。生じる混合物を分取用 H P L C によって精製して、3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド (1 5 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ : 1.83-1.97 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.51 (t, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.61-4.71 (m, 2H), 6.93-7.12 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.59-7.77 (m, 1H), 8.43-8.64 (m, 1H), 8.98-9.15 (m, 2H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 423.

【1106】

実施例 107 : 3 - フルオロ - N - (5 - ヒドロキシペンチル) - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド

【1107】

【化 3 7 7】



【1108】

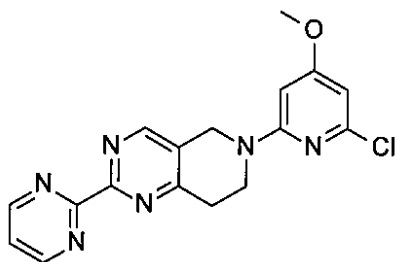
H A T U (9 7 . 4 m g , 2 5 6 μ モル) 、 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸 (4 5 m g , 1 2 8 μ モル) 、 5 - アミノペンタン - 1 - オール (2 6 . 4 m g , 2 5 6 μ モル) 、 及び トリエチルアミン (7 2 . 6 m g , 0 . 1 m L , 7 1 7 μ モル) の D M F (2 m L) 中の混合物を室温で一晩撹拌した。生じる混合物を濾過して、濾液を分取用 H P L C によって精製して、3 - フルオロ - N - (5 - ヒドロキシペンチル) - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド (1 5 m g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ : 1.40-1.75 (m, 6H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 4.57-4.73 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 8.89 (br. s., 1H), 9.05 (d, 2H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 437.

【1109】

実施例 108 : 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【1110】

【化 3 7 8】



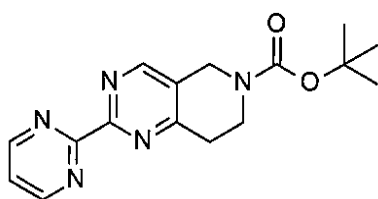
【1 1 1 1】

10

工程 1 : 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチルの製造

【1 1 1 2】

【化 3 7 9】



20

【1 1 1 3】

1 - Boc - 4 - ピペリドン (1 0 0 . 0 g , 0 . 5 0 モル) の DMF DMA (2 9 9 . 0 g , 2 . 5 モル) 溶液を窒素下で撹拌しながら 1 2 0 で 4 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を MeOH (2 . 0 L) に溶かして、この溶液へ 2 - アミジノピリミジン塩酸塩 (8 7 . 8 g , 0 . 5 5 モル) と K_2CO_3 (1 7 3 . 9 g , 1 . 2 6 モル) を連続的に加えた。撹拌しながら 7 0 で 3 時間加熱した後で、生じる反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮して、残渣を DCM (2 . 0 L) で希釈し、 H_2O (5 0 0 mL) と塩水 (3 0 0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチル (4 7 . 7 g) を黄色の固形物として得た。

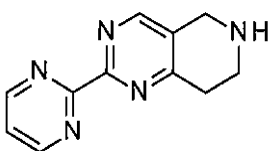
30

【1 1 1 4】

工程 2 : 2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造

【1 1 1 5】

【化 3 8 0】



40

【1 1 1 6】

2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチル (4 7 . 7 g , 0 . 1 5 モル) の MeOH (5 0 0 mL) 中の撹拌溶液へ HCl の MeOH 溶液 (1 9 0 mL , 4 . 0 M) をゆっくり加えた。生じる混合物を 1 5 で 1 6 時間撹拌した。溶媒を真空で除去して、残渣を MeOH (1 . 0 L) で希釈した。この溶液へ塩基性樹脂 (5 0 0 g , AMBERLYST (登録商標) A 2 1) を少量ずつ加えて、生じる混合物を pH > 7 まで、1 5 で 1 時間撹拌してから濾過した。この固形物を DCM と MeOH の混合物 (1 2 0 0 mL , v / v = 1 : 1) で洗浄した。採取した濾液を真空で濃縮して、2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7

50

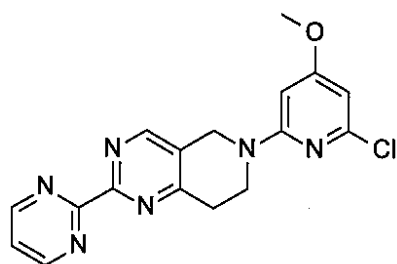
、8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(39.0g)を黄色の固形物として得た。

【1117】

工程3: 6-(6-クロロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【1118】

【化381】



10

【1119】

2,6-ジクロロ-4-メトキシピリジン(300mg, 1.69ミリモル)のNMP(3mL)溶液へ K_2CO_3 (653mg, 5.06ミリモル)と2-ピリミジン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(540mg, 2.53ミリモル)を加えた。次いで、この反応容器を密封して、マイクロ波において150℃で1時間加熱した。この反応混合物をDCM(100mL)で希釈して、生じる混合物を塩水(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。この残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(6-クロロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン(6.9mg)を白色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 355.

20

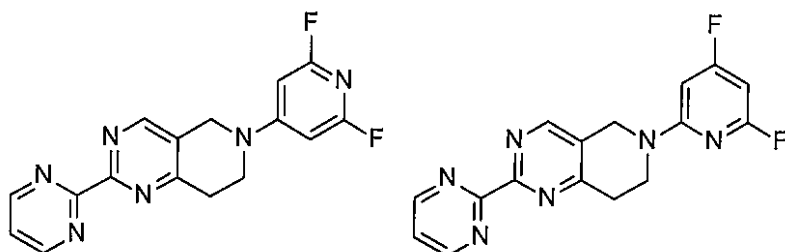
【1120】

実施例109と実施例110: 6-(2,6-ジフルオロ-4-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンと6-(4,6-ジフルオロ-2-ピリジル)-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン

30

【1121】

【化382】



40

【1122】

2,4,6-トリフルオロピリジン(1.0g, 7.51ミリモル)の1-メチル-2-ピロリジノン(15mL)溶液へ K_2CO_3 (3.12g, 22.5ミリモル)と2-ピリミジン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(2.44g, 9.77ミリモル)を加えた。次いで、この反応容器を密封して、マイクロ波において150℃で1時間加熱した。この反応混合物をEA(100mL)で希釈した。生じる混合物を塩水(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。この残渣を分取用HPLCによって精製して、6-(2,6-ジフルオロ-4

50

- ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (150 mg, 実施例 109) を黄色の固形物として、そして 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (150 mg, 実施例 110) を黄色の固形物として得た。

【 1 1 2 3 】

実施例 109 : 6 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.06 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.37 (t, 2H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 327.

10

【 1 1 2 4 】

実施例 110 : 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.03 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.92-6.09 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.31 (t, 2H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 327.

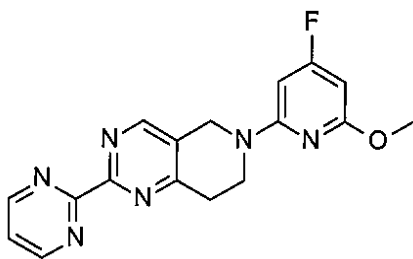
【 1 1 2 5 】

実施例 111 : 6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【 1 1 2 6 】

【 化 3 8 3 】

20



【 1 1 2 7 】

6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (50 mg, 0.15 ミリモル) の MeOH (2 mL) 溶液へ NaOMe (0.85 mL, 0.15 ミリモル) を加えた。生じる混合物を攪拌しながら 80 で 2 時間加熱してから、DCM (50 mL) で希釈した。生じる混合物を塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。この残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (4 mg) を白色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.04 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.31 (t, 2H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 339.

30

【 1 1 2 8 】

実施例 112 : 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

40

【 1 1 2 9 】

た。生じる混合物をEA (100 mL) で希釈してから塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、8 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (400 mg) を黄色のオイルとして、そして8 - (4, 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (300 mg) を黄色の固形物として得た。

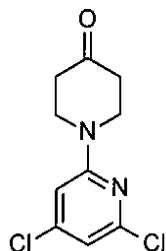
【1136】

工程2: 1 - (4, 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【1137】

【化387】

10



【1138】

8 - (4, 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (300 mg, 1.04 ミリモル)、ギ酸 (3 mL)、及び H_2O (3 mL) の混合物を攪拌しながら90 で2時間加熱した。生じる混合物をDCM (100 mL) で希釈してから、水 (50 mL)、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (50 mL)、及び塩水 (50 mL) で連続的に洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、1 - (4, 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オン (240 mg) を白色の固形物として得た。

20

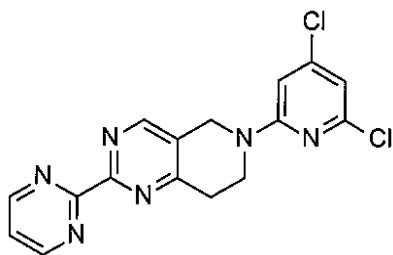
【1139】

工程3: 6 - (4, 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンの製造

【1140】

【化388】

30



【1141】

1 - (4, 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オン (170 mg, 0.69 ミリモル) と DMFDMA (5 mL) の混合物を攪拌しながら120 で4時間加熱した。冷やした後で、この反応混合物を真空で濃縮した。残渣をMeOH (10 mL) に溶かして、この溶液へピリミジン - 2 - カルボキシイミドアミド塩酸塩 (290 mg, 1.83 ミリモル) と K_2CO_3 (575 mg, 4.16 ミリモル) を連続的に加えた。生じる混合物を攪拌しながら90 で2時間加熱してから室温へ冷やして、真空で濃縮した。この残渣を分取用HPLCによって精製して、6 - (4, 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (14.3 mg) を白色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.04 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.32 (t, 2H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 359.

40

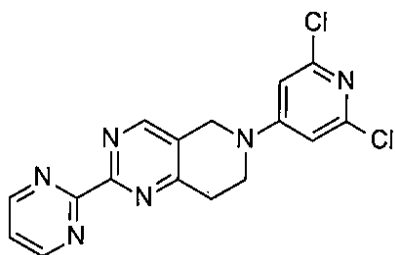
【1142】

50

実施例 114 : 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 - プリミジン - 2 - イル
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン

【 1143 】

【 化 389 】



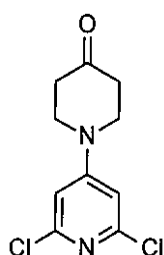
10

【 1144 】

工程 1 : 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オンの製造

【 1145 】

【 化 390 】



20

【 1146 】

8 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (400 mg , 1 . 38 ミリモル) のギ酸 (3 mL) 及び H_2O (3 mL) 中の混合物を撹拌しながら 90 で 2 時間加熱した。生じる混合物を DCM (100 mL) で希釈してから、水 (50 mL) 、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (50 mL) 、 及び塩水 (50 mL) で連続的に洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オン (210 mg) を白色の固形物として得た。

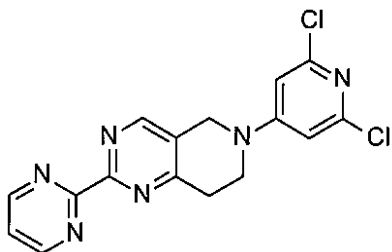
30

【 1147 】

工程 2 : 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 - プリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジンの製造

【 1148 】

【 化 391 】



40

【 1149 】

1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - オン (210 mg , 0 . 86 ミリモル) の DMF DMA (5 mL) 中の混合物を撹拌しながら 120 で 4 時間加熱した。冷やした後で、生じる反応混合物を真空で濃縮した。残渣を MeOH (10 mL) に溶かして、この溶液へプリミジン - 2 - カルボキシイミドアミド塩酸塩 (290 mg , 1 . 83 ミリモル) と K_2CO_3 (575 mg , 4 . 16 ミリモル) を加えた。生じる混合物を撹拌しながら 90 で 2 時間加熱してから、室温へ冷やして真空で濃縮した。この残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2

50

- ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 4 m g) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.06 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.37 (t, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 359.

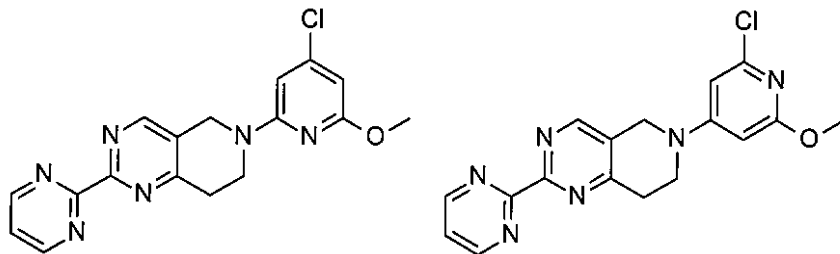
【 1 1 5 0 】

実施例 1 1 5 と実施例 1 1 6 : 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと 6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 1 5 1 】

10

【 化 3 9 2 】



【 1 1 5 2 】

20

2 , 4 - ジクロロ - 6 - メトキシピリジン (1 5 0 m g , 0 . 8 4 ミリモル) の 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (2 m L) 溶液へ K₂CO₃ (2 3 3 m g , 1 . 6 9 ミリモル) と 2 - ピリミジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 6 9 m g , 1 . 2 6 ミリモル) を加えた。次いで、この反応容器を密封して、マイクロ波反応器において 1 5 0 で 1 時間加熱した。この反応混合物を E A (1 0 0 m L) で希釈して、生じる混合物を塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮した。この残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 1 . 5 m g) と 6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (7 . 4 m g) をともに白色の固形物として得た。

30

【 1 1 5 3 】

実施例 1 1 5 : 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53-9.33 (m, 3H), 7.46 (br. s., 1H), 6.30 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (t, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

【 1 1 5 4 】

実施例 1 1 6 : 6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.33 (t, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

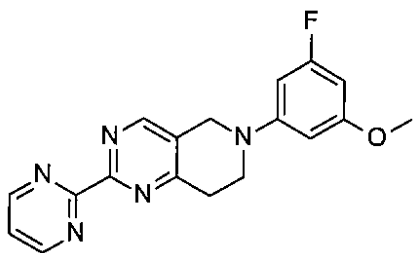
40

【 1 1 5 5 】

実施例 1 1 7 : 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 1 5 6 】

【化 3 9 3】

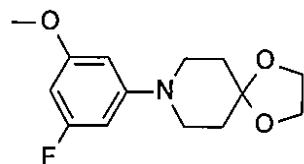


【1 1 5 7】

工程 1 : 8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンの製造 10

【1 1 5 8】

【化 3 9 4】



【1 1 5 9】

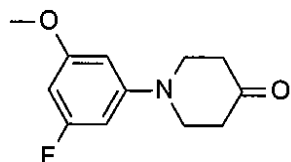
3 - ブロモ - 5 - フルオロアニソール (87 . 6 g , 0 . 49 モル)、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (100 . 0 g , 0 . 49 モル)、tert - BuONa (117 . 2 g , 1 . 22 モル)、BINAP (12 . 1 g , 0 . 02 モル)、及び Pd₂dba₃ (8 . 9 g , 0 . 01 モル) のトルエン (1 . 3 L) 中の混合物を窒素下で撹拌しながら 100 で 16 時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして濾過した。濾液を DCM (3 . 0 L) で希釈し、H₂O (500 mL) と塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (78 . 2 g) を黄色のオイルとして得た。 20

【1 1 6 0】

工程 2 : 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オンの製造 30

【1 1 6 1】

【化 3 9 5】



【1 1 6 2】

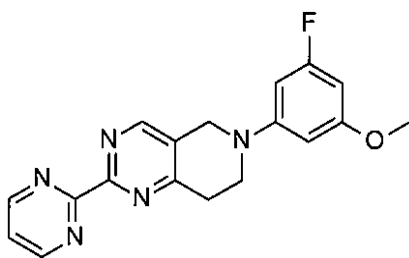
8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (78 . 2 g , 0 . 29 モル)、ギ酸 (400 mL)、及び H₂O (400 mL) の混合物を撹拌しながら 90 で 3 時間加熱した。生じる反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を DCM (1 . 0 L) で希釈し、Na₂CO₃ の飽和水溶液 (200 mL) と塩水 (200 mL) で洗浄してから無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (42 . 0 g) を黄色の固形物として得た。 40

【1 1 6 3】

工程 3 : 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの製造 50

【 1 1 6 4 】

【 化 3 9 6 】



【 1 1 6 5 】

10

1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) ピペリジン - 4 - オン (4 2 . 0 g , 0 . 1 5 モル) と D M F D M A (4 0 0 m L) の混合物を撹拌しながら 1 2 0 で 4 時間加熱した。生じる反応混合物を真空で濃縮して、残渣を M e O H (7 0 0 m L) に溶かした。この溶液へピリミジン - 2 - カルボキシイミドアミド塩酸塩 (2 6 . 2 g , 0 . 1 7 モル) と K_2CO_3 (5 0 . 3 g , 0 . 3 6 モル) を加えた。生じる混合物を撹拌しながら 6 0 で 2 時間加熱してから、室温へ冷やして濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣を D C M (1 . 0 L) で希釈し、 H_2O (2 0 0 m L) と塩水 (2 0 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 0 . 8 g) を淡黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.03 (d , 2H) , 8.79 (s , 1H) , 7.37-7.48 (m , 1H) , 6.27-6.38 (m , 2H) , 6.17 (dt , 1H) , 4.48 (s , 2H) , 3.79 (s , 3H) , 3.69 (t , 2H) , 3.32 (t , 2H) . MS obsd. (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 338.

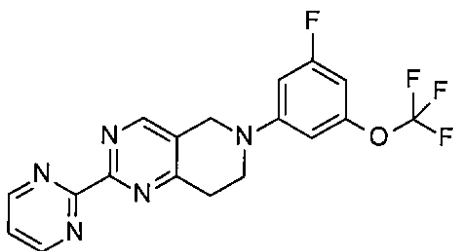
20

【 1 1 6 6 】

実施例 1 1 8 : 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 1 1 6 7 】

【 化 3 9 7 】



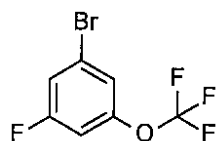
30

【 1 1 6 8 】

工程 1 : 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンの製造

【 1 1 6 9 】

【 化 3 9 8 】



40

【 1 1 7 0 】

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) アニリン (4 . 0 g , 2 0 . 5 ミリモル) の H_2SO_4 (9 0 m L , 3 0 %) 中の混合物を 0 へ冷やして、この混合物へ $NaN O_2$ (2 . 8 3 g , 4 1 . 0 ミリモル) を加えた。0 で 0 . 5 時間撹拌した後で、生じる混合物を $CuBr$ (5 . 8 6 g , 4 1 . 0 ミリモル) 、 $CuBr_2$ (9 . 1 4 g , 4 1 . 0 ミリモル) の HBr (5 0 m L) 溶液へゆっくり加えた。生じる混合物を 1 0 で 1 6 時間撹拌してから E A (2 0 0 m L) で希釈し、水 (5 0 m L) と塩水 (5 0 m L) で

50

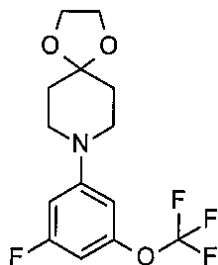
洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の1-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(2.9 g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

【1171】

工程2：8-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

【1172】

【化399】



10

【1173】

1-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(2.9 g, 16.2ミリモル)、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(4.24 g, 16.4ミリモル)、*tert*-BuONa(3.89 g, 40.5ミリモル)、Ruphos(120 mg)、及び Pd_2dba_3 (80 mg)のジオキサン(50 mL)中の混合物を窒素下で撹拌しながら100℃で16時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をEA(200 mL)で希釈し、水(50 mL)と塩水(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、8-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.6 g)を黄色のオイルとして得た。

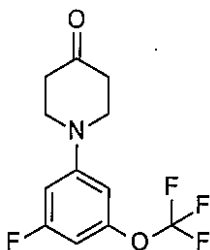
20

【1174】

工程3：1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オンの製造

【1175】

【化400】



30

【1176】

8-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.6 g, 5.0モル)のギ酸(15 mL)及び H_2O (15 mL)中の混合物を撹拌しながら90℃で2時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣をDCM(100 mL)で希釈してから、水(30 mL)と塩水(30 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン(930 mg)を黄色のオイルとして得た。

40

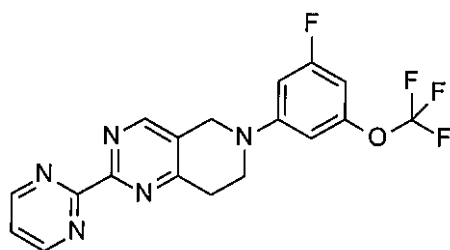
【1177】

工程4：6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリミジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジンの製造

【1178】

50

【化 4 0 1】



【 1 1 7 9 】

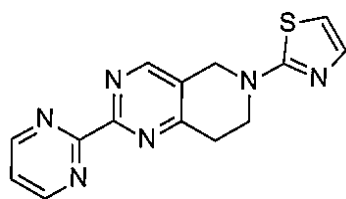
1 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - オン (8 3 0 m g , 3 . 0 0 ミリモル) の D M F D M A (1 0 m L) 中の混合物を撹拌しながら 1 0 0 で 4 時間加熱した。生じる混合物を真空で濃縮した。残渣を M e O H (1 0 m L) に溶かして、この溶液へ 2 - アミジノピリミジン塩酸塩 (5 0 0 m g , 3 . 1 5 ミリモル) と K_2CO_3 (9 1 1 m g , 6 . 6 ミリモル) を加えた。生じる混合物を撹拌しながら 6 0 で 2 時間加熱して、真空で濃縮した。残渣を D C M (1 0 0 m L) で希釈し、 H_2O (3 0 m L) と塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (8 0 0 m g , 収率 6 8 . 4 %) を淡黄色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.05 (d , 2H) , 8.79 (s , 1H) , 7.45 (t , 1H) , 7.11 (dd , 1H) , 6.79-6.97 (m , 2H) , 4.43 (s , 2H) , 3.54-3.68 (m , 2H) , 3.38 (t , 2H) . MS obsd (ESI) [(M + H) $^+$] : 392.

【 1 1 8 0 】

実施例 1 1 9 : 2 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) チアゾール

【 1 1 8 1 】

【化 4 0 2】

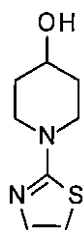


【 1 1 8 2 】

工程 1 : 1 - チアゾール - 2 - イルピペリジン - 4 - オールの製造

【 1 1 8 3 】

【化 4 0 3】



【 1 1 8 4 】

2 - プロモチアゾール (1 0 . 0 g , 6 0 . 9 7 ミリモル) の T H F (1 0 0 m L) 溶液へ N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 7 . 3 g , 1 3 4 . 2 ミリモル) と 4 - ヒドロキシピペリジン (9 . 3 g , 9 1 . 4 5 ミリモル) を加えた。生じる混合物を撹拌しながら 8 0 で 1 6 時間加熱した。この反応混合物を E A (3 0 0 m L) に溶かし、水 (1 0 0 m L) と塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空で濃

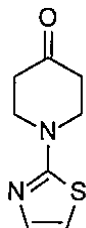
縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - チアゾール - 2 - イルピペリジン - 4 - オール (2.3 g) を黄色のオイルとして得た。

【1185】

工程2: 1 - チアゾール - 2 - イルピペリジン - 4 - オンの製造

【1186】

【化404】



10

【1187】

1 - チアゾール - 2 - イルピペリジン - 4 - オール (2.10 g, 11.40ミリモル) のEA (25 mL) 溶液に2 - ヨーヅル安息香酸 (3.51 g, 12.54ミリモル) を加えた。攪拌しながら80 で16時間加熱した後で、生じる混合物をEA (500 mL) で希釈し、 Na_2SO_3 の飽和水溶液 (200 mL) と塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空中で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - チアゾール - 2 - イルピペリジン - 4 - オン (450 mg) を黄色のオイルとして得た。

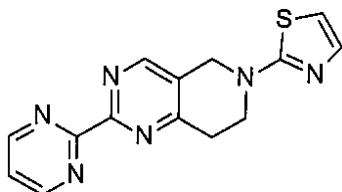
20

【1188】

工程3: 2 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) チアゾールの製造

【1189】

【化405】



30

【1190】

1 - チアゾール - 2 - イルピペリジン - 4 - オン (450 mg, 2.47ミリモル) とDMFDMA (5 mL) の混合物を攪拌しながら120 で4時間加熱した。生じる混合物を真空中で濃縮した。残渣をMeOH (8 mL) に溶かして、この溶液へ K_2CO_3 (705 mg, 5.060ミリモル) とピリミジン - 2 - カルボキシイミドアミド塩酸塩 (368 mg, 2.318ミリモル) を加えた。生じる混合物を攪拌しながら70 で2時間加熱してから真空中で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、2 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) チアゾール (33 mg) を薄黄色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.99 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.13 (t, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 297.

40

【1191】

生物学の実施例

実施例120 材料と方法

HBV細胞系

10%胎仔ウシ血清 (Invitrogen) と200 mg/Lの最終濃度でのG418 (Invitrogen) を補充して5% CO_2 において37 で維持した、DMEM + Glutamax - I 培地 (Invitrogen, カリフォルニア州カールスバッド、アメリカ) において、恒常的に

50

H B Vを発現する細胞系であるH e p G 2 . 2 . 1 5細胞 (Acs et al. Proc Natl Acad Sci USA, 84, (1987), 4641-4)を培養した。

【 1 1 9 2 】

H B s A g アッセイ

H e p G 2 . 2 . 1 5細胞を、白色の96ウェルプレート中へ 1.5×10^4 個の細胞/ウェルで、同一2検体で播いた。この細胞をDMSO中の化合物の3倍系列希釈液で処理した。すべてのウェルにおいて最終DMSO濃度は1%であって、薬物無しの対照としてDMSOを使用した。

【 1 1 9 3 】

H B s A g 化学発光イムノアッセイ (C L I A) キット (Autobio Diagnostics 社、鄭州、中国、カタログ番号: C L 0 3 1 0 - 2) を使用して、分泌されるH B V抗原のレベルを半定量的に測定した。検出には、50 μ L /ウェルの培養上清を使用して、H B s A g 化学発光イムノアッセイ (C L I A) キット (Autobio Diagnostics 社、鄭州、中国、カタログ番号: C L 0 3 1 0 - 2) を使用してH B s A gを定量し、その上清の50 μ LをC L I Aアッセイプレートへ移して、各ウェルへ50 μ Lの酵素コンジュゲート試薬を加えた。このプレートを密封して、室温で1時間、穏やかに振り混ぜた。上清-酵素混合物を捨てて、ウェルを300 μ LのP B Sで6回洗浄した。残余の液体は、吸収性ティッシュペーパーの上でC L I Aプレートを裏返すことによって除去した。各ウェルへ25 μ Lの基質Aと基質Bを加えた。10分のインキュベーションの後で、ルミノメータ (Mithras LB 940 マルチモード・マイクロプレートリーダー) を使用して輝度を測定した。用量応答曲線を作成して、E-WorkBook Suite (ID Business Solutions 社、ギルドフォード、イギリス) を使用することによって、I C ₅₀ 値を外挿した。I C ₅₀ は、H B s A g 分泌が「薬物無し」対照と比較して50%抑制される場合の化合物濃度 (又は条件付き培地の対数希釈度) と定義した。

【 1 1 9 4 】

式Iによる化合物について、本明細書に記載のようにH B s A gを阻害するその能力を検定した。上記アッセイにおいて本実施例を検定して、50 μ M未満のI C ₅₀ を有することを見出した。式Iの特別な化合物は、0.50 μ M未満のI C ₅₀ を有することを見出した。H B s A g アッセイの結果を表1に示す。

【 1 1 9 5 】

表1: H B s A g アッセイにおける実施例の活性データ

【 1 1 9 6 】

10

20

30

【表 1 - 1】

実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)
1	4.243	31	16.921	61	3.026	91	0.198
2	10.168	32	9.75	62	1.341	92	2.888
3	9.223	33	0.39	63	1.935	93	0.314
4	17.824	34	0.874	64	1.819	94	0.66
5	42.101	35	8.215	65	18.413	95	0.061
6	18.786	36	1.535	66	13.23	96	0.162
7	5.17	37	4.451	67	7.795	97	16.425
8	4.176	38	17.682	68	1.466	98	0.268
9	16.859	39	9.115	69	0.999	99	0.1
10	2.687	40	0.669	70	1.55	100	0.278
11	17.411	41	0.5	71	0.33	101	0.674
12	13.323	42	0.566	72	1.427	102	11.92
13	1.042	43	1.858	73	1.958	103	2.769
14	9.51	44	18.932	74	2.094	104	1.244
15	9.229	45	3.228	75	2.016	105	18.06
16	13.675	46	8.787	76	1.513	106	1.342
17	0.154	47	11.395	77	0.265	107	7.122
18	22.001	48	1.375	78	19.05	108	0.263
19	0.461	49	1.073	79	0.288	109	4.086
20	2.837	50	21.863	80	5.943	110	1.437

【 1 1 9 7 】

【表 1 - 2】

実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例 番号	IC ₅₀ (μ M)
21	0.321	51	5.355	81	11.258	111	0.362
22	0.75	52	1.972	82	3.352	112	0.553
23	0.549	53	1.56	83	20.013	113	0.161
24	1.863	54	3.911	84	8.559	114	1.166
25	16.01	55	1.175	85	8.29	115	0.352
26	0.061	56	1.837	86	22.098	116	0.53
27	3.163	57	2.17	87	10.257	117	0.157
28	0.455	58	20.249	88	26.369	118	4.981
29	4.164	59	9.058	89	6.717	119	6.076
30	9.486	60	0.371	90	0.933		

【1198】

HBV DNAアッセイ

本アッセイでは、リアルタイムqPCR (TaqMan) を利用して、細胞外HBV DNAコピー数を直接測定する。96ウェルマイクロタイタープレートにHepG2.2.15細胞を播いた。内側ウェルだけを利用して、細胞培養の間に観測される「エッジ効果」を抑えて、外側ウェルは完全培地で充たして、試料蒸発を最少化するのに役立てた。翌日、HepG2.2.15細胞を洗浄して、その培地を、同一3検体で、様々な濃度の試験化合物を含有する完全培地と交換した。陽性対照として3TCを使用する一方、陰性対照（ウイルス対照、VC）として、培地単独を細胞へ加えた。3日後、この培地を、適正に希釈された薬物を含有する新鮮培地と交換した。試験化合物の初回投与から6日後、細胞培養上清を回収し、プロナーゼで処理してから、リアルタイムqPCR / TaqManアッセイにおいて使用して、HBV DNAコピー数を定量した。HBV DNAレベルの低下より、抗ウイルス活性 (IC₅₀) を計算した。

【1199】

本発明の化合物について、本明細書に記載のようにHBV DNAを阻害するその能力を検定した。上記アッセイにおいて本実施例を検定して、50 μ M未満のIC₅₀を有することを見出した。HBV DNAアッセイの結果を表2に示す。

【1200】

表2：HepG2.2.15細胞における抗HBV DNA産生活性

【1201】

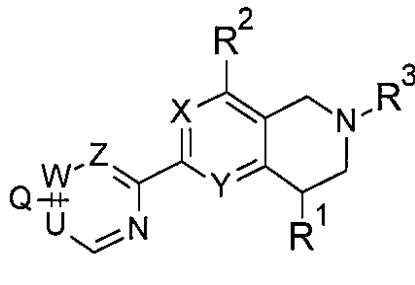
【表 2】

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
80	0.16

本明細書は以下の発明の開示を包含する：

[1] 式 I：

【化 406】



(I)

[式中：

R¹ は、水素、C₁₋₆ アルキル、又はハロ C₁₋₆ アルキルであり；

R² は、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルコキシ、水素、ヒドロキシ、ハロ C₁₋₆ アルキル、フェニル C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、又はジ C₁₋₆ アルキルアミノであり；

R³ は、フェニル；C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C₁₋₆ アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OR⁴、-OR⁵、-SO₂R⁶、及び-C(=O)NR⁷R⁸ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；チオフェニル；C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるチオフェニル；フラニル；C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフラニル；N 含有ヘテロアリール；又は C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン、ハロ C₁₋₆ アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OR⁴、-OR⁵、及び -SO₂R⁶ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基で置換される N 含有ヘテロアリールであり；ここで

R⁴ は、水素又は C₁₋₆ アルキルであり；

R⁵ は、水素、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、又はフェニル C₁₋₆ アルキルであり；

R⁶ は、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、又はジ C₁₋₆ アルキルアミノであり；

R⁷ と R⁸ は、水素、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、及び C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキルより独立して選択され；

Q は、水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン、又はハロ C₁₋₆ アルキルであり；

U、W、及び Z は、C と N より独立して選択され；

X と Y の一方は N であって、他方は C 又は N である」の化合物又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマーの、HBV 感染症の治療又は予防用医薬品の製造への使用。

[2] R¹ は、水素、C₁₋₆ アルキル、又はハロ C₁₋₆ アルキルであり；

R² は、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルコキシ、水素、ヒドロキシ、ハロ C₁₋₆ アルキル、フェニル C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、又はジ C₁₋₆ アルキルアミノであり；

R³ は、フェニル；C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C₁₋₆ アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OR⁴、-OR⁵、-SO₂R⁶、及び -

10

20

30

40

50

$C(=O)NR^7R^8$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；チオフェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるチオフェニル；フラニル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲンより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフラニル；N 含有ヘテロアリール；又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、及び $-SO_2R^6$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基で置換される N 含有ヘテロアリールであり；ここで

R^4 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 と R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

Q は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、又はハロ C_{1-6} アルキルであり；

U、W、及び Z は、C と N より独立して選択され；

X と Y の一方は N であって、他方は C 又は N である、式 I の化合物 [但し、6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジンは、除外される]、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

[3] R^1 が水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、水素、ヒドロキシ、フェニル C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^3 が、フェニル； C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、及び $-C(=O)NR^7R^8$ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；チアゾリル； C_{1-6} アルコキシによって置換されるキノリル； C_{1-6} アルコキシによって置換されるイソキノリル； C_{1-6} アルコキシ及びハロゲンより独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されるピリミジニル；ピリジニル；又は、 C_{1-6} アルコキシ及びハロゲンより独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されるピリジニルであり；ここで、

R^4 が、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 が、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、又はフェニル C_{1-6} アルキルであり；

R^6 が、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、又はジ C_{1-6} アルキルアミノであり；

R^7 と R^8 が、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

Q が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲンであり；

U が C であり、W が C であり、そして Z が C である；又は U、W、及び Z の 1 つが N であって、他の 2 つが C であり；

X と Y の一方が N であって、他方が C 又は N である、[2] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

[4] U が C であり；

W が、C であり；

X が、N であり、；

Y が、C 又は N であり；

Z が、C 又は N である、[2] 又は [3] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

[5] R¹ が水素であり、R² が水素であり、Q が水素である、[2] ~ [4] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

[6] R³ が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、-OR⁵、及び-SO₂R⁶ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニルであり、ここで R⁵ が、C₁₋₆ アルキル、ハロC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル、又はフェニルC₁₋₆ アルキルであり；R⁶ が、C₁₋₆ アルキル；又はハロゲン及びC₁₋₆ アルコキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルである、[2] ~ [5] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

[7] R³ が、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシエトキシ、ヒドロキシプロポキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、ベンジルオキシ、及びメチルスルホニルより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；又はフルオロ、クロロ、及びメトキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルである、[2] ~ [6] のいずれかに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

[8] R¹ が水素であり；

R² が、水素であり；

R³ が、ハロゲン、シアノ、及び-OR⁵ より独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニルであり、ここで R⁵ が、C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、又はC₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル；又はハロゲン及びC₁₋₆ アルコキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルであり；

Q が、水素であり；

U が、C であり；

W が C であり、Z が C である；又は W と Z の一方が N であって、他方が C であり；

X が、N であり；

Y が、C 又は N である、[2] 又は [3] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

[9] R¹ が水素であり；

R² が、水素であり；

R³ が、フルオロ、クロロ、シアノ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシプロポキシ、及びメトキシプロポキシより独立して選択される 1、2、又は 3 の置換基によって置換されるフェニル；又はフルオロ、クロロ、及びメトキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基によって置換されるピリジニルであり；

Q が、水素であり；

U が、C であり；

W が C であり、Z が C である；又は W 及び Z の一方が N であって、他方が C であり；

X が、N であり；

Y が、C 又は N である、[2]、[3]、又は [8] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

[10] 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

2 - (3 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン；

2 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7 ,

10

20

30

40

50

- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 7 , 8
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 8 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8
 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 N - メチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3
 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 N , N - ジメチル - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5
 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 10
 6 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ -
 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - (2 - ピリジル) - 6 - [4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5
 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5
 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 ,
 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸メチル ; 20
 5 - プロモ - 2 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3
 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸メチル ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド
 [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノール ;
 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 -
 ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - ベンジルオキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) 30
 - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 - エトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - プロポキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピ
 リジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - 2 - ピ
 リジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ピ 40
 リジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 ,
 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 50

- 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸エチル ;
4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ;
6 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
2 , 6 - ビス (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 10
6 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
2 - (2 - ピリジル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
2 - (2 - ピリジル) - 6 - (3 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 20
6 - (3 - プロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
2 - ピリミジン - 2 - イル - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシプロボキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 30
6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (p - トリル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
8 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ; 40
6 - (3 - プロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (3 - フルオロ - 4 - プロボキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - 50

ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゾニトリル ;

6 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ;

2 - エトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ;

2 - ブトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] 安息香酸 ;

6 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (8 - メトキシ - 3 - イソキノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (2 - メトキシ - 7 - キノリル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - メトキシ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;

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

6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 3 , 5 , 7 , 8 - テ

10

20

30

40

50

- トラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン ;
4 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
4 - エトキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
4 - ベンジルオキシ - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - [(E) - プロパ - 1 - エニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - プロピル - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
4 - エチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
4 - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
N - メチル - 6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
6 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン ;
6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - オール ;
2 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] エタノール ;
2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;
2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;
6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン ;
6 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
6 - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) 安息香酸メチル ;
3 - フルオロ - N - メチル - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

- 3 - フルオロ - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - フルオロ - N - (5 - ヒドロキシベンチル) - 5 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンズアミド ;
- 6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 , 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) チアゾールより選択される、[2] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。
- [1 1] 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - [3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル] - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - エトキシ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] ベンゾニトリル ;
- 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
- 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;
- 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジ

10

20

30

40

50

ヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

3 - [2 , 3 - ジフルオロ - 5 - [2 - (2 - ピリジル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - オール ;

2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - ピリミジン - 2 - イル -
3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;

2 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 ,
4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 - ナフチリジン ;

6 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,
8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (6 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 ,
8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

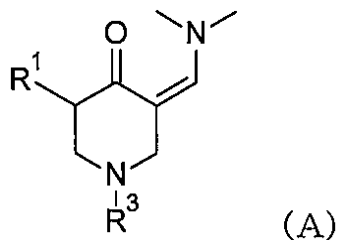
6 - (4 , 6 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8 - ジヒ
ドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン ;

6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - ピリミジン - 2 - イル - 7 , 8
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンより選択される、[2]に記載の化合
物、又はその医薬的に許容される塩又はエナンチオマー。

[1 2] [2] ~ [1 1] のいずれかに記載の化合物の製造のための方法であって、

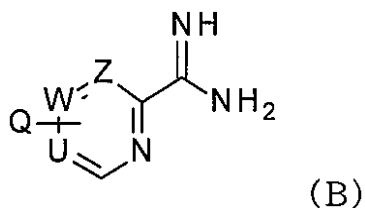
(a) 式 (A) :

【化 4 0 7】



の化合物の式 (B) :

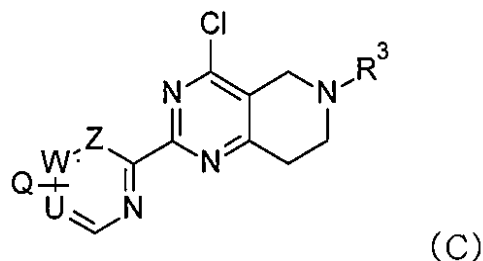
【化 4 0 8】



の化合物との環化 ;

(b) 式 (C) :

【化 4 0 9】



の化合物の式 (D) :

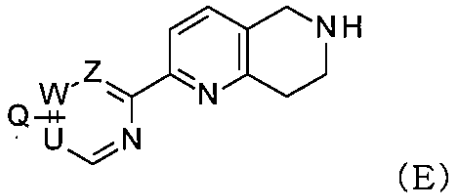
【化 4 1 0】



の化合物とのカップリング；

(c) 式 (E)：

【化 4 1 1】



10

の化合物の式 (F)：

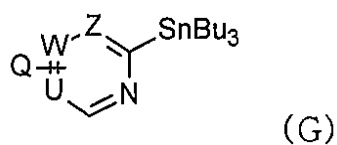
【化 4 1 2】



の化合物とのカップリング；又は

(d) 式 (G)：

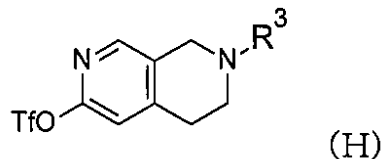
【化 4 1 3】



20

の化合物の式 (H)：

【化 4 1 4】



30

の化合物とのカップリングを含んでなる、前記方法 [式中、 $R^1 \sim R^3$ 、Q、U、W、及び Z は、[1] ~ [1 1] のいずれかに定義される通りであり、FG は、OH、NH₂、ボロン酸、又はピナコールエステルであり、L は、Cl、Br、I、O-メシル、又は O-トシルである]。

[1 3] 治療活性物質としての使用のための、[1] ~ [1 1] のいずれかに記載の化合物。

[1 4] [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物と治療的に不活性な担体を含んでなる医薬組成物。

40

[1 5] [1] ~ [1 1] のいずれかに記載の化合物の、HBV 感染症の治療又は予防への使用。

[1 6] [1] ~ [1 1] のいずれかに記載の化合物の、HBV 感染症の治療又は予防用医薬品の製造への使用。

[1 7] [1] ~ [1 1] のいずれかに記載の化合物の、HBsAg 産生又は分泌の阻害への、又は HBV DNA 産生の阻害への使用。

[1 8] HBV 感染症の治療又は予防のための、[1] ~ [1 1] のいずれかに記載の化合物。

[1 9] [1 2 の方法に従って製造される場合の、[1] ~ [1 1] のいずれかに記載の化合物。

50

[2 0] H B V 感染症の治療又は予防のための方法であって、[1] ~ [1 1] のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを含む、前記方法。

[2 1] 本明細書に記載される、本発明。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 1/16 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 1/16

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(74)代理人 100203769

弁理士 大沢 勇久

(72)発明者 チュヨン, ジャンリーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0 , ビルディング 5 , ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

(72)発明者 ワーン, ミン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0 , ビルディング 5 , ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

(72)発明者 ヤーン, ソーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0 , ビルディング 5 , ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 1 8 7 2 4 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 0 6 0 1 9 (W O , A 1)

特表 2 0 1 0 - 5 4 0 5 2 7 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 1 4 6 7 8 (J P , A)

Database REGISTRY , 2 0 0 1 年 5 月 2 9 日 , RN 338791-44-9

GENG,C.A. et al. , Mini-Reviews in Medicinal Chemistry , 2 0 1 3 年 , Vol.13 , pp.749-776

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)