

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-519782

(P2017-519782A)

(43) 公表日 平成29年7月20日(2017.7.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 108X	4C050
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C065
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C071
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/02	4C072
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 309 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-575379 (P2016-575379)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月24日 (2015. 6. 24)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年2月21日 (2017. 2. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/037416
 (87) 国際公開番号 W02015/200481
 (87) 国際公開日 平成27年12月30日 (2015. 12. 30)
 (31) 優先権主張番号 62/017, 112
 (32) 優先日 平成26年6月25日 (2014. 6. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 516235820
 イーフェクター セラピューティクス、
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
 21, サンディエゴ, ローゼル スト
 リート 11180
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100156122
 弁理士 佐藤 剛

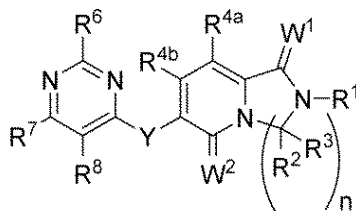
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Mnk阻害薬およびそれに関連する方法

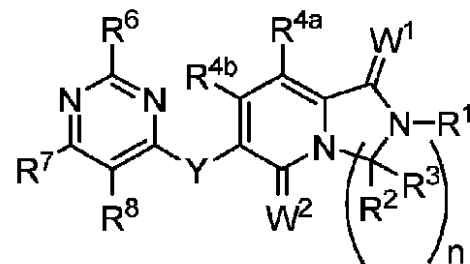
(57) 【要約】

本発明は、式(1)：

【化1】



(1)



(I)

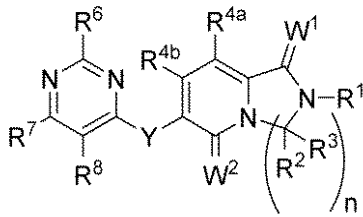
(式中、R¹、R²、R³、R^{4a}、R^{4b}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、W¹、W²、Yおよびnは本明細書において規定のとおりである) による化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩に関する。また、式Iの化合物の薬学的に許容され得る組成物ならびに式Iの化合物および式Iの化合物の薬学的に許容され得る組成物をMnkの阻害薬ならびにがんなどの疾患の処置のための治療薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



(I)

10

(式中 :

W¹およびW²は独立して、O、SまたはN-OR'であり、ここで、R'は低級アルキルであり

;

Yは-N(R⁵)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S=O、-S(O)₂-または-CHR⁹-である;

R¹は水素、低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、ここで、任意の該低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されており;

20

nは1、2または3であり;

R²およびR³は各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラアルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレン、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキレンであり、ここで、任意の該アルキル、アリール、アラアルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレン、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキレンは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されているか;

あるいはR²とR³が、これらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成しており、ここで、任意の該シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されており;

30

R^{4a}およびR^{4b}は各々、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、ヒドロキシアルキレン、シアノ、アルキル、アルコキシ、アシル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり;

R⁵は水素、シアノまたは低級アルキルであるか;

あるいはR⁵とR⁸が、これらが結合している原子と一体となって、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルを形成しており;

R⁶、R⁷およびR⁸は各々、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルアミニル、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、任意の該アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、アミノ、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルアミニル、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されているか;

40

あるいはR⁷とR⁸が、これらが結合している原子と一体となって、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成しており;

Jは-SH、-SR⁹、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)NH₂、-S(O)NR⁹R⁹、-NH₂、-

50

NR⁹R⁹、-COOH、-C(O)OR⁹、-C(O)R⁹、-C(O)-NH₂、-C(O)-NR⁹R⁹、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、アセチル、アルキル、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキル、チオアルキル、シアノアルキレン、アルキルアミニル、NH₂-C(O)-アルキレン、NR⁹R⁹-C(O)-アルキレン、-CHR⁹-C(O)-低級アルキル、-C(O)-低級アルキル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、シクロアルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルアミニル、-CHR⁹-C(O)-シクロアルキル、-C(O)-シクロアルキル、-CHR⁹-C(O)-アリール、-CHR⁹-アリール、-C(O)-アリール、-CHR⁹-C(O)-ヘテロシクロアルキル、-C(O)-ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリルアミニルまたはヘテロシクリルであるか；あるいは同じ炭素またはヘテロ原子に結合している任意の2個のJ基が一体となってオキソを形成していてもよく；

10

R⁹は水素、低級アルキルまたは-OHである)

による化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

nが1であり、Yが-N(R⁵)-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

W¹およびW²が0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R²およびR³が各々、独立して、水素、メチル、エテニレン、プロピニレン、2-メチル-1-プロペニレン、ベンジル、フルオロベンジル、クロロベンジル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジフルオロシクロヘキシル、イソ-プロピル、トリフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチレン、チオフエン、チアゾール、メチレンニトリル、クロロフェニル、フルオロフェニル、フルオロクロロフェニル、ジフルオロフェニル、ピリジン、メチルピリジン、クロロピリジン、N-メチルアミノメチレン、アミノメチレン、1-アミノエチレン、t-ブチル、メチルアミノメチレン、プロピル、1-ヒドロキシエチレンまたは1,1-ジフルオロエチレン

20

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R²およびR³が各々、独立して、メチル、トリフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチレン、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジフルオロシクロヘキシル、クロロフェニルまたはフルオロフェニルである、請求項4に記載の化合物。

30

【請求項6】

nが1であり、R²とR³が、これらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキルまたは1,2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたヘテロシクリル環を形成している、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R²とR³が、これらが結合している炭素原子と一体となって、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群より選択されるシクロアルキル環を形成しており、ここで、任意の該シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルは、ハロゲン、ヒドロキシまたはトリフルオロメチレン基で任意選択的に置換された、請求項6に記載の化合物。

40

【請求項8】

R²とR³が、これらが結合している炭素原子と一体となって、ハロゲン、-CN、N-メチルアミノ、メチル、ジフルオロエチレンおよびメチレンニトリルからなる群より選択される1,2または3個のJ基で任意選択的に置換されたヘテロシクリル環を形成している、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

該ヘテロシクリルが、同じ原子上の少なくとも2個のJ基において置換されており、ここで、かかる少なくとも2個のJ基が一体となってオキソを形成している、請求項8に記載の化合物。

50

【請求項10】

R⁷とR⁸が、これらが結合している原子と一体となって、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換された縮合ヘテロアリアル環を形成している、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R^{4a}およびR^{4b}が各々、独立して、水素、ハロゲンまたはアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

R⁵が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

R⁶およびR⁸が水素であり、R⁷がヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルであり、ここで、任意の該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されている、請求項1に記載の化合物。

10

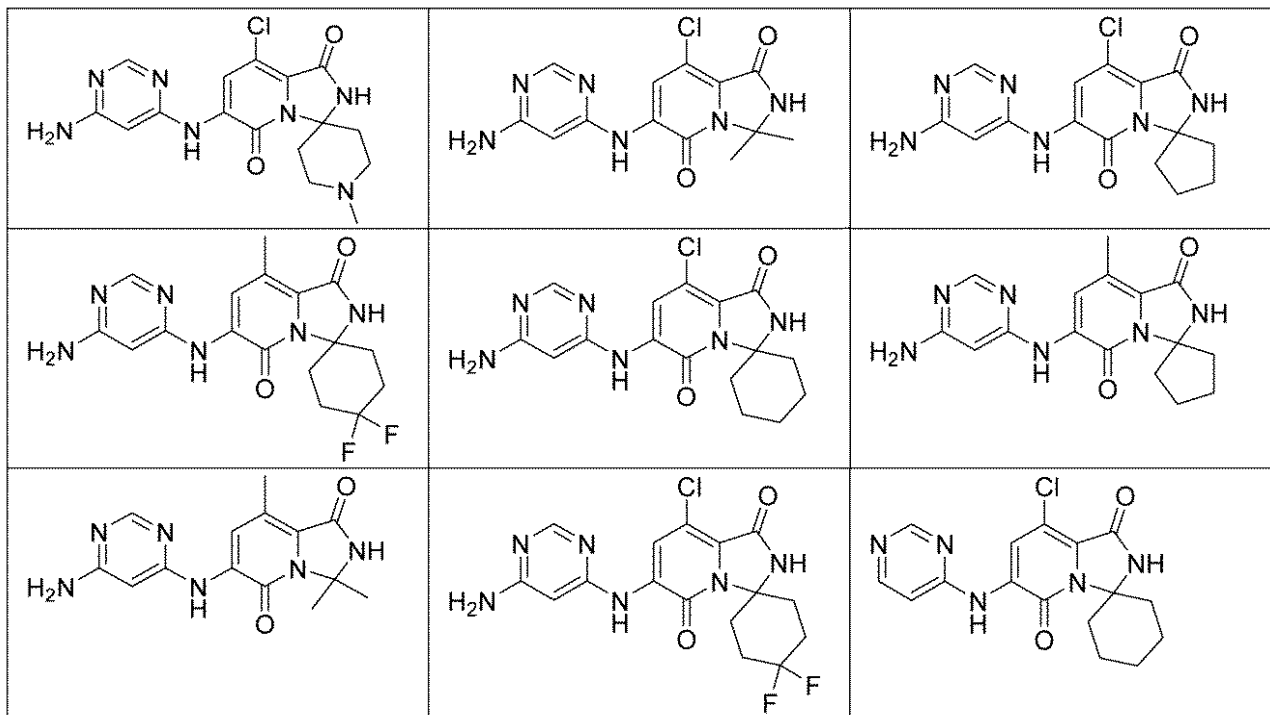
【請求項14】

R⁶およびR⁸が水素であり、R⁷がアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルアミノまたはシクロアルキルアルキレンである、請求項13に記載の化合物。

20

【請求項15】

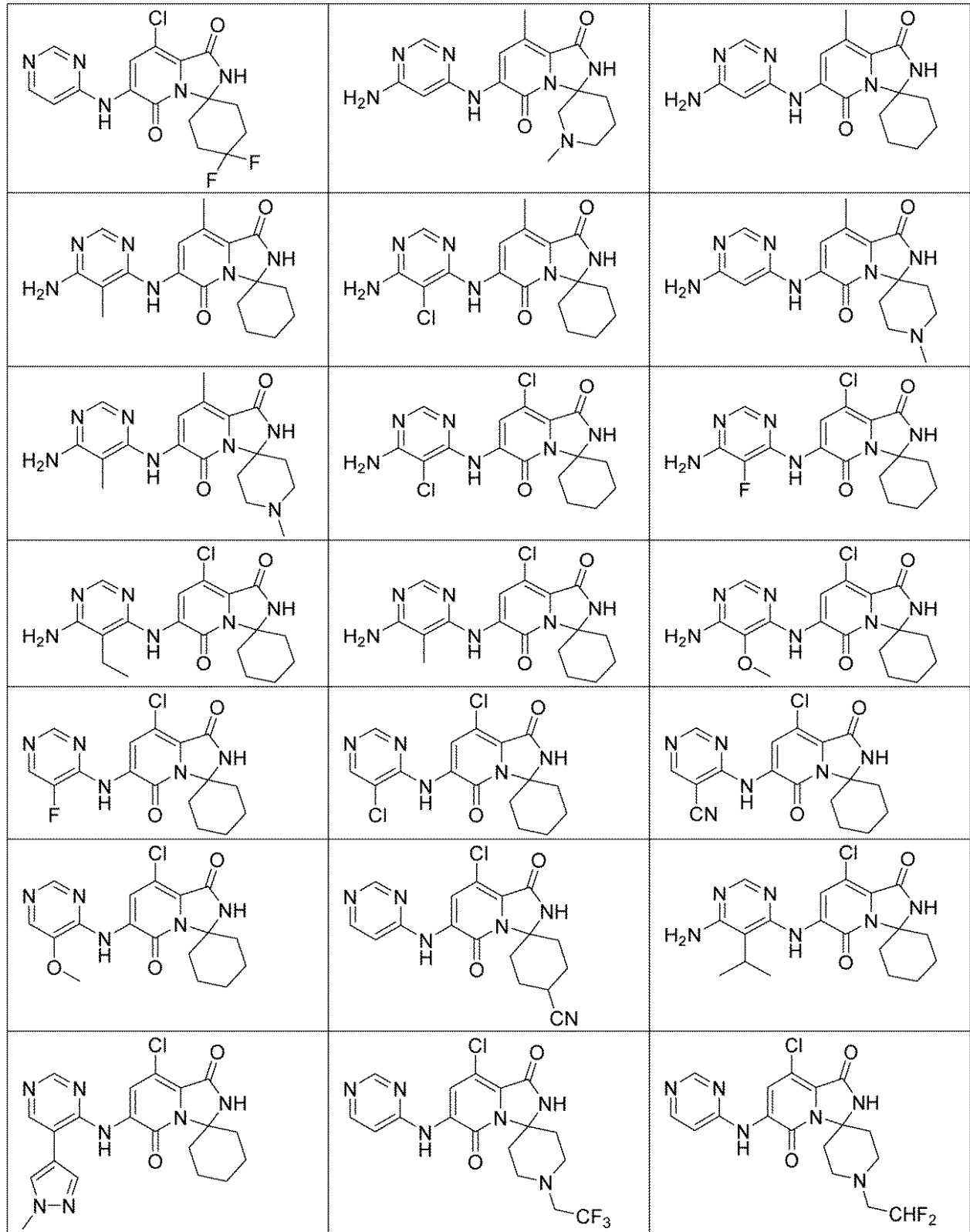
【化2-1】



30

40

【化 2 - 2】



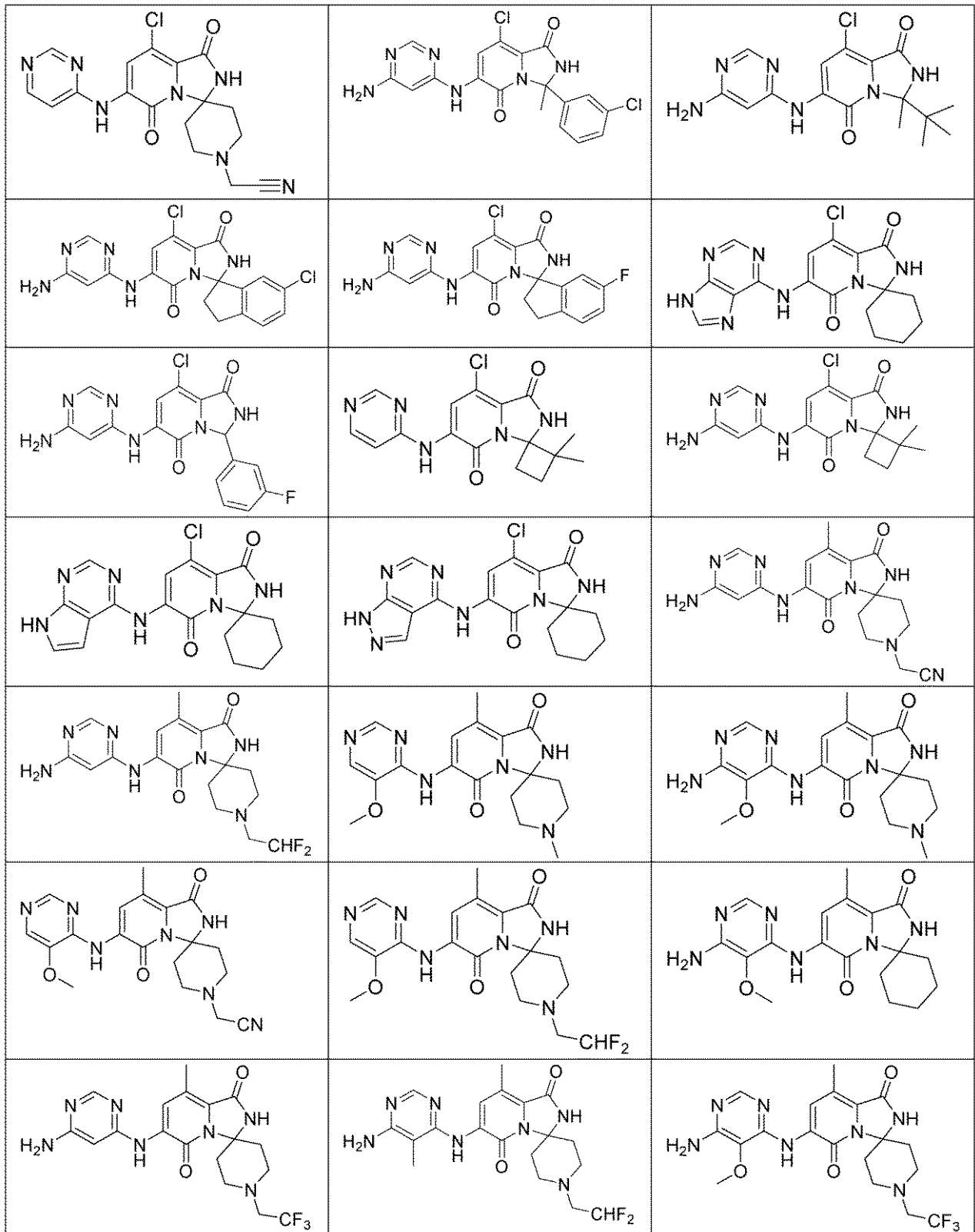
10

20

30

40

【化 2 - 3】



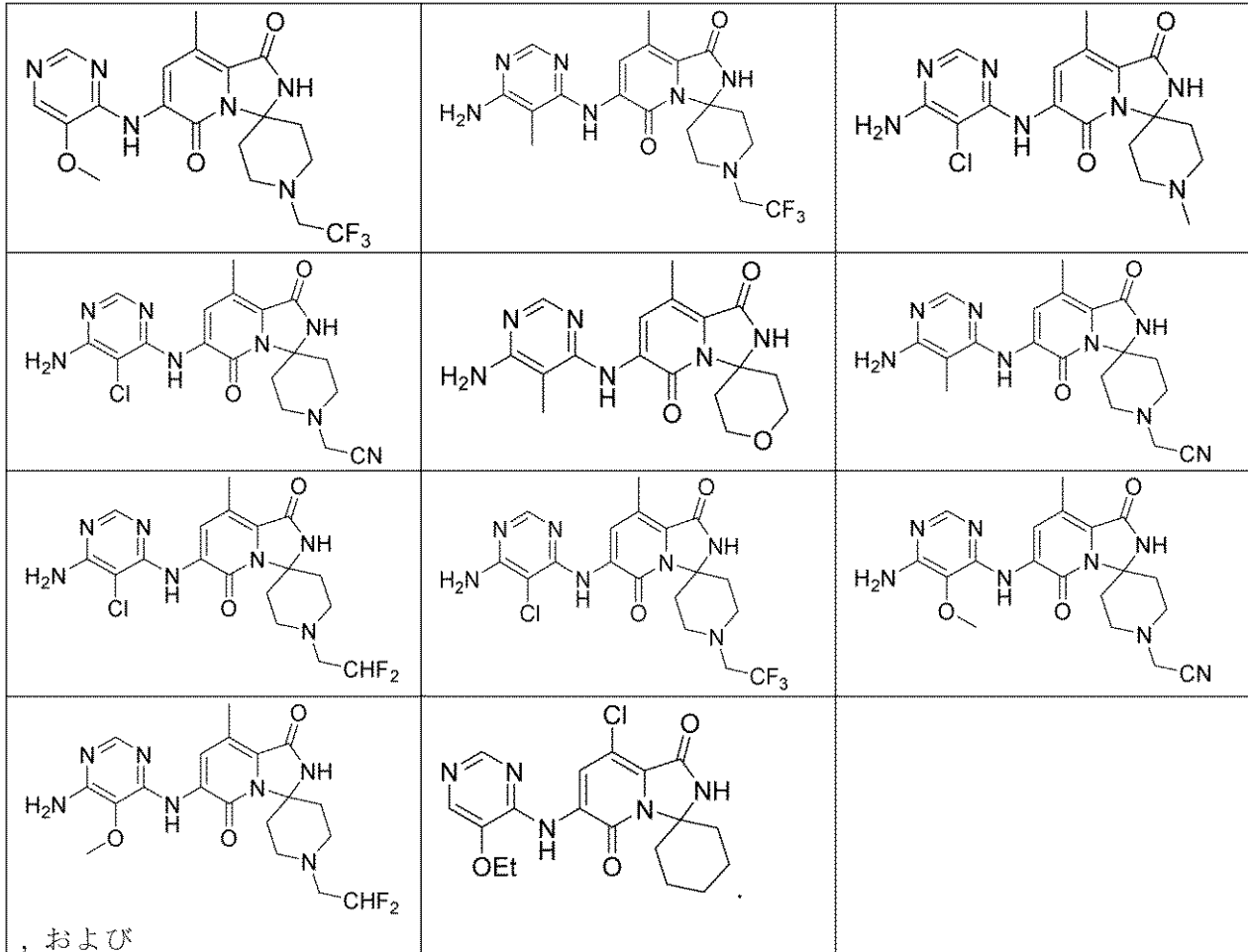
10

20

30

40

【化 2 - 4】



10

20

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 16】

式Iの化合物の薬学的に許容され得る塩が、酢酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、塩化物、塩酸塩、二塩酸塩、イソチオン酸、乳酸塩およびラウリン酸塩からなる群より選択される有機または無機酸塩である、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項 17】

(i) 治療有効量の少なくとも1種類の請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を；(ii) 薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤との組合せで含む医薬組成物。

【請求項 18】

Mnk依存性の病状の処置を、それを必要とする哺乳動物において行なうための医薬の製造における(i) 請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩、あるいは(ii) 請求項17に記載の医薬組成物の使用。

40

【請求項 19】

Mnk依存性の病状が充実性腫瘍、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、骨髄異形成症候群、脳のがん、CNSがん、悪性神経膠腫、膠芽細胞腫、肝細胞がん、肝細胞癌、甲状腺がん、肺がん、非小細胞肺がん、造血器のがん、白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、膵臓がん、黒色腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、膵臓癌、腎細胞癌、腎臓がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん、卵巣がん、乳がん、またはトリプルネガティブ乳がんである、請求項18に記載の使用。

【請求項 20】

50

Mnk依存性の病状が非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、乳がん、非小細胞肺癌、頭頸部がん、結腸直腸がん、前立腺がん、肝細胞癌または膵臓癌である、請求項19に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

本発明は、一般的に、MAPキナーゼ相互作用性キナーゼ(Mnk)の阻害薬としての活性を有する化合物、ならびにそれを含有している、または使用する関連の組成物および方法に関する。かかる化合物は、かなりの数の治療用途、例えばがんの処置において有用性がある。

10

【背景技術】

【0002】

背景

真核生物翻訳開始因子(Eukaryotic initiation factor)4E(eIF4E)は一般的な翻訳因子であるが、悪性腫瘍関連タンパク質の生成をもたらすメッセンジャーRNA(mRNA)の翻訳を優先的に向上させる潜在能を有する。この選択性は、5'-非翻訳領域(5'-UTRs)に伸長した(extensive)二次構造を含有しているmRNAの翻訳のためのeIF4Eおよびその結合パートナーの必要性の増大に関連し得る。このようなmRNAとしては、細胞周期の進行および腫瘍形成を制御する特定のタンパク質をコードしているものが挙げられる。通常

の細部条件下では、活性なeIF4Eの利用能が限定的であるため、このような悪性腫瘍関連mRNAの翻訳は抑制される；しかしながら、eIF4Eが過剰発現または異常に活性化された場合、そのレベルは増大し得る。高レベルのeIF4Eが、多くの型の腫瘍およびがん細胞株、例えば、結腸、乳房、膀胱、肺、前立腺、胃腸管、頭頸部のがん、ホジキンリンパ腫および神経芽細胞腫において見出されている。

20

【0003】

キャップ依存性翻訳の開始は、eIF4E、骨格タンパク質eIF4G、およびRNAヘリカーゼeIF4Aを含む翻訳開始因子複合体であるeIF4Fの合成に依存すると考えられている。eIF4Eは、このようなタンパク質のうちmRNAのキャップ構造に直接結合する唯一のものであるため、これは、5'キャップにおけるeIF4Fの合成のための重要な因子である。骨格タンパク質eIF4Gもまた、eIF3との相互作用によって40SリボソームサブユニットをmRNAに動員し、eIF4AのRNA-ヘリカーゼ機能を補助するタンパク質であるeIF4Bに結合し、かくして、構造化5'-UTRを含むmRNAの翻訳を助長する。eIF4F複合体の一部としてのeIF4Eの利用能は、翻訳速度の制御における律速因子であり、したがって、eIF4EはmRNA翻訳の重要な調節因子である。

30

【0004】

eIF4E活性の調節は、PI3K/Akt/mTORおよびRas/Raf/MAPKシグナル伝達経路の収斂節点(node of convergence)を構成する。PI3K(ホスホイノシチド3-キナーゼ)/PTEN(ピーテン(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten))/Akt/mTOR(哺乳動物ラパマイシン標的)経路は、多くの場合、腫瘍形成ならびにがん治療に対する感受性および抵抗性に関与している。PI3K/PTEN/Akt/mTOR経路によるシグナル伝達の脱調節は、多くの場合、この経路の非常に重要な成分における遺伝子改変および/または上流の増殖因子受容体もしくはシグナル伝達成分における変異の結果である。PI3Kは、例えば、細胞外増殖因子、マイトジェン、サイトカインおよび/または受容体によって活性化されると諸事象のカスケードを開始させ、PDK1がAktを活性化させ、これにより、さらに、TSC1と2を含む腫瘍抑制複合体(結節性硬化症複合体1/2)がリン酸化されて不活性化され、Rheb-GTPによるmTORC1(ラパマイシン標的複合体1)の活性化がもたらされる。PI3KによるPDK1とAktの活性化はPTENによって負に調節される。

40

【0005】

PTENは、非常に重要な腫瘍抑制遺伝子であり、多くの場合、ヒトがんにおいて

50

変異しているか、またはサイレントである。その減少によりAktの活性化がもたらされ、下流のmTORC1シグナル伝達が高まる。新生物性形質転換におけるmTOR複合体1 (mTORC1) の関与は、eIF4F複合体に対するその調節的役割に依存しているようであり；eIF4Eの過剰発現によってラパマイシンに対する耐性が付与され得る。mTORC1は、細胞の成長、アポトーシスの抑制および形質転換と関連しているmRNAの翻訳に非常に重要なeIF4F複合体の合成を調節する。mTORC1は、これを、4E - BPのリン酸化と不活性化およびその後のeIF4Eからの4E - BPの解離によって行なう。次いで、これによりeIF4Eが骨格タンパク質eIF4Gと相互作用することが可能になり、構造化mRNAの翻訳のためのeIF4F複合体の合成が可能になる。また、mTORC1は、リボソームタンパク質S6および他の基質、例えばeIF4Bをリン酸化する翻訳アクチベータS6Kの活性化も促進させる。mTORC1シグナル伝達はラパマイシンおよびそのアナログ（ラパログ）によって阻害されるが、このような化合物は、mTORキナーゼ活性を直接阻害するのではなく、アロステリックに作用する。

10

【0006】

発がん促進性タンパク質をコードしている遺伝子のmRNA翻訳の調節におけるPI3K/Akt/mTOR経路の重要性およびがんにおいて高率でmTORC1シグナル伝達が発現されていることを考慮し、このキナーゼは、腫瘍学的薬物標的として積極的に追求されている。いくつかの薬理的阻害薬が同定されており、そのいくつかは、さらに進んだ臨床ステージに至っている。しかしながら、最近、mTOR経路が、Aktの活性化を障害し得る複雑なフィードバックループに関与していることが明らかになった。がん細胞または患者のmTOR阻害薬での長期処置により、高PI3K活性が引き起こされ、これによりAktとeIF4Eのリン酸化がもたらされ、がん細胞の生存が促進されることが示されている。AktとmTORの下流に作用するeIF4Eは、腫瘍形成および薬物耐性におけるAktの作用を再現し、eIF4EによるAktシグナル伝達は、インビボでの発がんおよび薬物耐性の重要な機構である。

20

【0007】

PI3K/Akt/mTOR経路に加えて、eIF4Eはまた、増殖因子によって活性化されるRas/Raf/MAPシグナル伝達カスケードおよびストレス活性化p38 MAPキナーゼ経路の標的でもある。次いで、Erk1/2およびp38はMAPキナーゼ相互作用性キナーゼ1 (Mnk1) とMAPキナーゼ相互作用性キナーゼ2 (Mnk2) をリン酸化する。Erk経路もまた、多くのがんにおいて活性化されており、例えば、Rasにおける活発な変異（腫瘍の20%前後にみられる）またはRas GTPase - アクチベータタンパク質NF1の機能の低下を反映している。Mnk1およびMnk2は、トレオニン/セリンプロテインキナーゼであり、eIF4F複体内のeIF4Eのセリン209 (Ser209) を、eIF4EとMnk間の相互作用（これはMnkを動員してeIF4Eに作用させる機能を果たす）によって特異的にリン酸化する。変異型eIF4E (Ser209がアラニンで置き換えられている) を有するマウスは、eIF4Eのリン酸化を示さず、腫瘍の成長が有意に減弱される。重要なことに、Mnk活性はeIF4E媒介性の発がん性形質転換に必要であるが、通常の発達には不要である。このように、Mnkの薬理的阻害により、がんに対する魅力的な治療戦略が提示される。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

Mnkの構造および機能の理解の高まりにもかかわらず、薬理的Mnk阻害薬の創薬に関して進歩はほとんどなく、報告されているMnk阻害薬は比較的少ない：CGP052088 (Tschopp et al., Mol Cell Biol Res Commun.3 (4) : 205 - 211, 2000) ; CGP57380 (Rowlett et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.294 (2) : G452 - 459, 2008) ; および Cercosporamide (Konicek et al., Cancer Res.71 (5) : 1849 - 1857, 2011)。しかしながら、これらの化合物は、主に、Mnk標的の確認の目的で使用されている。ごく最近、研究者により、Mnk1および/またはMnk2のキナーゼ活性の阻害によって影響される疾患を処置するためのさらなる化合物、例えば、WO 2014/044691およびこれに挙げられた種々の特許文献に開示された化合物ならびにYu et al., European Journal of Med.Chem., 95 : 116 - 126, 2015開示された4 - (ジヒドロピリジノン - 3 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ[

40

50

2,3, - d]ピリミジンなどが提案された。

【0009】

したがって、この分野は、進歩はしているが、依然として、当該技術分野において、Mnkキナーゼ活性、特に、がん経路の調節におけるMnkの役割に関するMnkキナーゼ活性を有意に阻害する化合物、ならびに関連する組成物および方法に対する大きな必要性が存在している。本発明は、この必要性を満たし、関連するさらなる利点を提供するものである。

[先行技術文献]

[特許文献]

[特許文献1] WO 2014/044691

[非特許文献]

10

[非特許文献1] Tschopp et al., Mol Cell Biol Res Commun.3(4):205-211, 2000

[非特許文献2] Rowlett et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.294(2):G452-459, 2008

[非特許文献3] Konicek et al., Cancer Res.71(5):1849-1857, 2011

[非特許文献4] Yu et al., European Journal of Med.Chem., 95:116-126, 2015

【課題を解決するための手段】

【0010】

概要

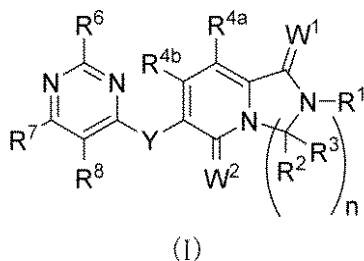
20

本発明は、治療用薬剤候補としての、Mnkの活性を阻害またはモジュレートする化合物ならびにかかる化合物の立体異性体、互変異性体および薬学的に許容され得る塩に関する。また、本発明は、Mnk阻害の恩恵を被るであろう病状、例えばがんを処置するためのかかる化合物を含む組成物および関連する方法に関する。

【0011】

一実施形態において、本発明は、式Iに従う化合物ならびにかかる化合物の立体異性体、互変異性体または薬学的に許容され得る塩に関する。

【化1】



30

【0012】

式Iの化合物について、R¹、R²、R³、R^{4a}、R^{4b}、R⁶、R⁷、R⁸、W¹、W²、Yおよび「n」は以下に規定するとおりである。

40

【0013】

別の実施形態では、構造(I)の化合物を薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤との組合せで含む組成物を開示する。

【0014】

さらなる一実施形態では、Mnk依存性の病状の処置を、それを必要とする哺乳動物において行なうための方法を提供する。かかる方法は、有効量の構造(I)の化合物または該化合物を含む組成物を哺乳動物に投与することを含むものである。かかる病状としては、限定されないが、以下により詳細に論考しているような種々の形態のがんが挙げられる。

【0015】

本発明のこれらおよび他の態様は、以下の詳細説明を参照すると自明となろう。このた

50

め、種々の参考文献を本明細書において示しているが、これらの参考文献は、一部の特定の背景情報、手順、化合物および/または組成物をより詳細に説明するものであり、各々は、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、例示的な式Iの化合物の塩化水素塩形態のXRPDデータを示す。

【0017】

詳細な説明

以下の説明において、本発明の種々の実施形態の十分な理解がもたらされるように、一部の特定の具体的な詳細事項を示す。しかしながら、当業者には、このような詳細事項なしでも本発明が実施され得ることが理解されよう。文脈からそうでないことが必要とされない限り、本明細書および特許請求の範囲全体を通して、文言“comprise(～を含む)”およびその語尾変化形、例えば、“comprises”および“comprising”は、非限定的で包含的な意味で(すなわち、“including, but not limited to(～を含むが限定されない)”と)解釈されたい。

【0018】

本明細書全体を通して、“one embodiment(一実施形態)”または“an embodiment(一実施形態)”に対する言及は、該実施形態に関して記載した具体的な特長、構造または特徴が本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれていることを意味する。したがって、本明細書全体の種々の箇所における語句“in one embodiment(一実施形態において)”または“in an embodiment(一実施形態において)”の出現は、必ずしもすべて同じ実施形態に言及しているわけではない。さらに、具体的な特長、構造または特徴は、1つ以上の実施形態において任意の適当な様式で組み合わせられ得る。

【0019】

定義

本明細書で用いる場合、そうでないと記載していない限り、以下の用語および語句は、以下に記載する意味を有する。

【0020】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 置換基をいう。

【0021】

「アミノカルボニル」は、 $-C(=O)NH_2$ 置換基をいう。

【0022】

「カルボキシル」は、 $-CO_2H$ 置換基をいう。

【0023】

「カルボニル」は、 $-C(=O)-$ または $-C(=O)-$ 基をいう。両表記は本明細書において互換的に用いている。

【0024】

「シアノ」は、 $-CN$ 置換基をいう。

【0025】

「シアノアルキレン」は、 $-(アルキレン)CN$ 置換基をいう。

【0026】

「アセチル」は、 $-C(=O)CH_3$ 置換基をいう。

【0027】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 置換基をいう。

【0028】

「ヒドロキシアルキレン」は、 $-(アルキレン)OH$ 置換基をいう。

【0029】

「オキソ」は、 $-O-$ 置換基の酸素をいう。

【0030】

「チオ」または「チオール」は、 $-SH$ 置換基をいう。

【0031】

語句「MAPキナーゼ相互作用性キナーゼ」または用語「Mnk」は、MAPキナーゼ相互作用性キナーゼタンパク質のあらゆるアイソフォーム、例えば、Mnk - 1およびMnk - 2をいう。

【0032】

「アルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、1~12個の炭素原子 ($C_1 \sim C_{12}$ アルキル)、1~8個の炭素原子 ($C_1 \sim C_8$ アルキル)または1~6個の炭素原子 ($C_1 \sim C_6$ アルキル)を有し、分子の残余部に単結合によって結合される直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素鎖原子団をいう。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(*t*-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどが挙げられる。

10

【0033】

「低級アルキル」は、上記に定義したアルキルと同じ意味を有するが1~4個の炭素原子を有するもの ($C_1 \sim C_4$ アルキル)である。

【0034】

「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合と、2~12個の炭素原子 ($C_2 \sim C_{12}$ アルケニル)、2~8個の炭素原子 ($C_2 \sim C_8$ アルケニル)または2~6個の炭素原子 ($C_2 \sim C_6$ アルケニル)を有し、分子の残余部に単結合によって結合される不飽和アルキル基、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどをいう。

【0035】

「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合と、2~12個の炭素原子 ($C_2 \sim C_{12}$ アルキニル)、2~10個の炭素原子 ($C_2 \sim C_{10}$ アルキニル)、2~8個の炭素原子 ($C_2 \sim C_8$ アルキニル)または2~6個の炭素原子 ($C_2 \sim C_6$ アルキニル)を有し、分子の残余部に単結合によって結合される不飽和アルキル基、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどをいう。

20

【0036】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、それぞれ炭素と水素のみからなる、分子の残余部を原子団基に連結させる直鎖または分枝鎖の二価の炭化水素(アルキル)鎖をいう。アルキレンは1~12個の炭素原子を有するもの、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレンなどであり得る。アルキレン鎖は分子の残余部に単結合または二重結合を介して結合される。分子の残余部とのアルキレン鎖の結合点は、鎖内の1個の炭素によるものであっても任意の2個の炭素によるものであってもよい。「任意選択的に置換されたアルキレン」はアルキレンまたは置換アルキレンをいう。

30

【0037】

「アルケニレン」は二価のアルケンをいう。アルケニレンの例としては、限定されないが、エテニレン(-CH=CH-)ならびにそのあらゆる立体異性体形態および配座異性体形態が挙げられる。「置換アルケニレン」は二価の置換アルケンをいう。「任意選択的に置換されたアルケニレン」はアルケニレンまたは置換アルケニレンをいう。

【0038】

「アルキニレン」は二価のアルキンをいう。アルキニレンの例としては、限定されないが、エチニレン、プロピニレンが挙げられる。「置換アルキニレン」は二価の置換アルキンをいう。

40

【0039】

「アルコキシ」は式 $-OR_a$ の原子団をいい、式中、 R_a は、表示された数の炭素原子を有する上記に定義したアルキルである。アルコキシ基の例としては、限定されないが、-O-メチル(メトキシ)、-O-エチル(エトキシ)、-O-プロピル(プロボキシ)、-O-イソプロピル(イソプロボキシ)などが挙げられる。

【0040】

「アシル」は、式 $-C(O)R_a$ の原子団をいい、式中、 R_a は、表示された数の炭素原子を有するアルキルである。

【0041】

50

「アルキルアミニル」は、式 $-NHR_a$ または $-NR_aR_a$ の原子団をいい、式中、各 R_a は、独立して、表示された数の炭素原子を有する上記に定義したアルキル原子団である。

【0042】

「シクロアルキルアミニル」は、式 $-NHR_a$ の原子団をいい、式中、 R_a は、本明細書において定義したシクロアルキル原子団である。

【0043】

「アルキルカルボニルアミニル」は、式 $-NHC(O)R_a$ の原子団をいい、式中、 R_a は、表示された数の炭素原子を有する本明細書において定義したアルキル原子団である。

【0044】

「シクロアルキルカルボニルアミニル」は、式 $-NHC(O)R_a$ の原子団をいい、式中、 R_a は、本明細書において定義したシクロアルキル原子団である。

10

【0045】

「アルキルアミノカルボニル」は、式 $-C(O)NHR_a$ または $-C(O)NR_aR_a$ の原子団をいい、式中、各 R_a は独立して、表示された数の炭素原子を有する本明細書において定義したアルキル原子団である。

【0046】

「シクロアルキル (kyl) アミノカルボニル」は、式 $-C(O)NHR_a$ の原子団をいい、式中、 R_a は、本明細書において定義したシクロアルキル原子団である。

【0047】

「アリール」は、水素原子、6~18個の炭素原子および少なくとも1個の芳香族環を含むものである炭化水素環系原子団をいう。例示的なアリールは、水素原子と6~9個の炭素原子および少なくとも1個の芳香族環を含むものである炭化水素環系原子団；水素原子と9~12個の炭素原子および少なくとも1個の芳香族環を含むものである炭化水素環系原子団；水素原子と12~15個の炭素原子および少なくとも1個の芳香族環を含むものである炭化水素環系原子団；または水素原子と15~18個の炭素原子および少なくとも1個の芳香族環を含むものである炭化水素環系原子団である。本発明の解釈上、アリール原子団は単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得、縮合環系または橋状結合型の環系を含むものであってもよい。アリール原子団としては、限定されないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェンアントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレリアデン、ピレンおよびトリフェニレンに由来するアリール原子団が挙げられる。「任意選択的に置換されたアリール」はアリール基または置換アリール基をいう。

20

30

【0048】

「アリーレン」は二価のアリールを表し、「置換アリーレン」は二価の置換アリールをいう。

【0049】

「アラルキル」または「アラアルキレン」は、互換的に用いられ得、式 $-R_b-R_c$ の原子団をいい、式中、 R_b は本明細書において定義したアルキレン鎖であり、 R_c は、本明細書において定義した1つ以上のアリール原子団、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどである。

40

【0050】

「シクロアルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、縮合環系または橋状結合型の環系を含むものであってもよく、3~15個の炭素原子を有する、好ましくは、3~10個の炭素原子、3~9個の炭素原子、3~8個の炭素原子、3~7個の炭素原子、3~6個の炭素原子、3~5個の炭素原子と、4個の炭素原子を有する環または3個の炭素原子を有する環を有する安定な非芳香族単環式または多環式の炭化水素原子団をいう。シクロアルキル環は飽和型であっても不飽和であってもよく、分子の残余部に単結合によって結合される。単環式の原子団としては、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、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。多環式の原子団としては、

50

例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。

【0051】

「シクロアルキルアルキレン」または「シクロアルキルアルキル」は、互換的に用いられ得、式 $-R_bR_c$ の原子団をいい、式中、 R_b は本明細書において定義したアルキレン鎖であり、 R_c は、本明細書において定義したシクロアルキル原子団である。一部の特定の実施形態では、 R_b がシクロアルキル基でさらに置換されており、シクロアルキルアルキレンが2つのシクロアルキル部分を含むものになっている。それぞれ少なくとも1個のシクロプロピル基または少なくとも1基のシクロブチル基を含むシクロプロピルアルキレンおよびシクロブチルアルキレンは例示的なシクロアルキルアルキレン基である。

10

【0052】

「縮合(型)」は、本発明の化合物に存在している環構造と縮合している本明細書に記載の任意の環構造をいう。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、該縮合ヘテロシクリル環または該縮合ヘテロアリール環の一部となる該存在している環構造上の任意の炭素原子が窒素原子で置き換えられ得る。

【0053】

「ハロ」または「ハロゲン」はブロモ(臭素)、クロロ(塩素)、フルオロ(フッ素)またはヨード(ヨウ素)をいう。

【0054】

「ハロアルキル」は、表示された数の炭素原子を有する本明細書において定義したアルキル原子団において該アルキル基の1個以上の水素原子が上記に定義したハロゲン(ハロ原子団)で置換されているものをいう。ハロゲン原子は同じであっても異なってもよい。例示的なハロアルキルはトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1,2-ジプロモエチルなどである。

20

【0055】

「ヘテロシクリル」、複素環」または「複素環式の環」は、2~12個の炭素原子と1~6個のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素およびイオウからなる群より選択される1~5個のヘテロ原子、1~4個のヘテロ原子、1~3個のヘテロ原子または1~2個のヘテロ原子とからなる安定な3~18員の飽和または不飽和の原子団をいう。例示的な複素環としては、限定されないが、安定な3~15員の飽和もしくは不飽和の原子団、安定な3~12員の飽和もしくは不飽和の原子団、安定な3~9員の飽和もしくは不飽和の原子団、安定な8員の飽和もしくは不飽和の原子団、安定な7員の飽和もしくは不飽和の原子団、安定な6員の飽和もしくは不飽和の原子団、または安定な5員の飽和もしくは不飽和の原子団が挙げられる。

30

【0056】

本明細書においてそうでないことを具体的に記載していない限り、ヘテロシクリル原子団は単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得、縮合環系または橋状結合型の環系を含むものであってもよく；ヘテロシクリル原子団の窒素、炭素またはイオウ原子は任意選択的に酸化されていてもよく；窒素原子は任意選択的に4級化されていてもよく；ヘテロシクリル原子団は部分飽和であっても完全飽和であってもよい。非芳香族ヘテロシクリル原子団の例としては、限定されないが、アゼチジニル、ジオキサニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキサピペラジニル、2-オキサピペリジニル、2-オキサピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、チエタニル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキサ-チオモルホリニルおよび1,1-ジオキサ-チオモルホリニルが挙げられる。ヘテロシクリルは、本明細書において定義したヘテロアリールを包含しており、芳香族ヘテロシクリルの例は以下のヘテロアリールの定義に示したものである。

40

50

【0057】

「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクリルアルキレン」は、式 - R_bR_f の原子団をいい、式中、 R_b は本明細書において定義したアルキレン鎖であり、 R_f は上記に定義したヘテロシクリル原子団であり、ヘテロシクリルが窒素ヘテロシクリルである場合、該ヘテロシクリルは該アルキル原子団に、窒素原子において結合され得る。

【0058】

「ヘテロアリアル」または「ヘテロアリアル」は、水素原子と、1~13個の炭素原子、窒素、酸素およびイオウからなる群より選択される1~6個のヘテロ原子と、少なくとも1個の芳香族環を含む5~14員の環系原子団をいう。本発明の解釈上、ヘテロアリアル原子団は、少なくとも1個のヘテロ原子、少なくとも2個のヘテロ原子、少なくとも3個のヘテロ原子、少なくとも4個のヘテロ原子、少なくとも5個のヘテロ原子または少なくとも6個のヘテロ原子を含む安定な5~12員環、安定な5~10員環、安定な5~9員環、安定な5~8員環、安定な5~7員環または安定な6員環であり得る。ヘテロアリアルは単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得、縮合環系または橋状結合型の環系を含むものであってもよく；ヘテロアリアル原子団の窒素、炭素またはイオウ原子は任意選択的に酸化されていてもよく；窒素原子は任意選択的に4級化されていてもよい。ヘテロ原子は芳香族環の構成員であっても非芳香族環の構成員であってもよいが、ヘテロアリアルの少なくとも1つの環は芳香族であるものとする。例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルおよびチオフエニル（すなわちチエニル）が挙げられる。

【0059】

「ヘテロアリアルアルキル」または「ヘテロアリアルアルキレン」は、式 - R_bR_g の原子団をいい、式中、 R_b は上記に定義したアルキレン鎖であり、 R_g は上記に定義したヘテロアリアル原子団である。

【0060】

「チオアルキル」は、式 - SR_a の原子団をいい、式中、 R_a は、1~12個の炭素原子、少なくとも1~10個の炭素原子、少なくとも1~8個の炭素原子、少なくとも1~6個の炭素原子、または少なくとも1~4個の炭素原子を含む上記に定義したアルキル原子団である。

【0061】

「ヘテロシクリルアミニル」は、式 - NHR_f の原子団をいい、式中、 R_f は上記に定義したヘテロシクリル原子団である。

【0062】

「チオン」は、飽和または不飽和の ($C_3 \sim C_8$) 環式または ($C_1 \sim C_8$) 非環式の部分の炭素原子に結合している=S基をいう。

【0063】

10

20

30

40

50

「スルホキッド」は $-S(O)-$ 基をいい、そのイオウ原子は2個の炭素原子に共有結合される。

【0064】

「スルホン」は $-S(O)_2-$ 基をいい、その六価のイオウはその2個の酸素原子の各々に二重結合によって結合しており、さらに2個の炭素原子に単結合によって共有結合される。

【0065】

用語「オキシム」は、 $-C(R_a)=N-OR_a$ 原子団をいい、式中、 R_a は水素、低級アルキル、上記に定義したアルキレンまたはアリーレン基である。

【0066】

本発明の化合物は種々の異性体形態で、ならびに1つ以上の互変異性体形態（例えば、単一の互変異性体および互変異性体混合物のどちらも）で存在し得る。用語「異性体」は、本発明の化合物のあらゆる異性体形態（例えば、該化合物の互変異性体形態）を包含していることを意図する。

【0067】

本明細書に記載の一部の化合物は不斉中心を有し、したがって、異なるエナンチオマー形態およびジアステレオマー形態で存在し得る。本発明の化合物は光学異性体またはジアステレオマーの形態であり得る。したがって、本発明は、光学異性体、ジアステレオ異性体およびその混合物（例えば、ラセミ混合物）の形態の本発明の化合物および本明細書に記載のその使用を包含する。本発明の化合物の光学異性体は、既知の手法（例えば、不斉合成、キラルクロマトグラフィーなど）または光学活性な分割剤の使用による立体異性体の化学的分離によって得られ得る。

【0068】

特に記載のない限り、「立体異性体」は、化合物の1つの立体異性体を意味し、該化合物の他の立体異性体は実質的に含んでいないものである。したがって、1つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、該化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含んでいない。2つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含んでいない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、約80重量%より多くの該化合物の1つの立体異性体と約20重量%未満の該化合物の他の立体異性体、例えば約90重量%より多くの該化合物の1つの立体異性体と約10重量%未満の該化合物の他の立体異性体、または約95重量%より多くの該化合物の1つの立体異性体と約5重量%未満の該化合物の他の立体異性体、または約97重量%より多くの該化合物の1つの立体異性体と約3重量%未満の該化合物の他の立体異性体を含むものである。

【0069】

図示した構造と該構造に付与した名称との間に矛盾がある場合、図示した構造に支配される。さらに、構造または構造の一部分の立体化学的配置が、例えば太線または点線で表示されていない場合、該構造または該構造の一部分は、そのすべての立体異性体を包含していると解釈されたい。しかしながら、一部の場合において、1個より多くのキラル中心が存在する場合、相対立体化学的配置の説明を補助するために、その構造および名称を単一のエナンチオマーとして表している場合があり得る。有機合成の技術分野の当業者には、該化合物がその調製のために使用される方法で単一のエナンチオマーとして調製されるかどうかができるであろう。

【0070】

本記載において、「薬学的に許容され得る塩」は、本発明の化合物の薬学的に許容され得る有機または無機の酸または塩基の塩である。代表的な薬学的に許容され得る塩としては、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属（alkali earth）塩、アンモニウム塩、水溶性および水不溶性の塩、例えば、酢酸塩、アムソネート（4,4-ジアミノスチルベン-2,2-ジスルホン酸塩）、ベンゼンスルホン酸塩、ベンゾネート（benzonate）、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、カルシウム、エデト酸カルシウム、カムシル酸塩（camsylate）、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラン酸塩、二塩

10

20

30

40

50

酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート (estolate)、エシレート (esylate)、フィウナレート (fiunarate)、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩 (isothionate)、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルプロミド、メチルナイトレート、メチルスルフェート、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩 (1,1-メテン-ビス-2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩、アインボネート (einbonate))、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩 (sulfosalicylate)、スラメート (suramate)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート (teoclate)、トシル酸塩、トリエチオダイド (triethiodide) および吉草酸塩が挙げられる。薬学的に許容され得る塩は、その構造内に1個より多くの荷電原子を有するものであってもよい。この場合、薬学的に許容され得る塩は多数の対イオンを有するものであり得る。したがって、薬学的に許容され得る塩は1個以上の荷電原子および/または1個以上の対イオンを有するものであってもよい。

10

【0071】

用語「処置する」、「処置すること」および「処置」は、疾患または疾患に関連している症状の改善または根絶をいう。一部の特定の実施形態では、かかる用語は、疾患を有する患者に1種類以上の予防用または治療用薬剤を投与することによりもたらされるかかる疾患の拡延または悪化の最小限化をいう。

20

【0072】

用語「有効量」は、疾患の処置もしくは予防において治療上もしくは予防上の有益性がもたらされるのに十分な、または疾患に関連している症状が遅延もしくは最小限化されるのに十分な本発明の化合物または他の活性成分の量をいう。さらに、本発明の化合物に関する治療有効量は、疾患の処置または予防において治療上の有益性がもたらされる単独または他の治療薬との併用での治療用薬剤の量を意味する。本発明の化合物との併用では、該用語には、治療全体が改善される量、疾患の症状もしくは原因が低減もしくは回避される量、または治療有効性もしくは別の治療用薬剤との相乗作用が向上する量が包含され得る。

30

【0073】

用語「モジュレートする」、「モジュレーション」などは、化合物が、例えば、MAPキナーゼ相互作用性キナーゼ (Mnk) の機能または活性を高める、または低下させる能力をいう。「モジュレーション」は、その種々の形態で、Mnkと関連している活性の阻害、拮抗、一部拮抗、活性化、作動および/または一部作動を包含していることを意図する。Mnk阻害薬は、結合する、刺激を一部または完全にブロックする、低減させる、抑制する、活性化を遅延させる、不活性化させる、減感させる、またはシグナル伝達を下方調節する化合物である。化合物がMnk活性モジュレートする能力は、酵素アッセイまたは細胞ベースアッセイで示され得る。

40

【0074】

「患者」または被験体」としては、ヒト、ウシ、ウマ、ヒツジ、仔羊、ブタ、ニワトリ、七面鳥、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギまたはモルモットなどの動物が挙げられる。動物は、非霊長類ならびに霊長類 (例えば、サルおよびヒト) などの哺乳動物であってもよい。一実施形態において、患者はヒト、例えば、ヒトの幼児、小児、若者または成人である。

【0075】

用語「プロドラッグ」は、患者に投与されると代謝プロセスによって化学変換を受けた後、活性な薬理学的薬剤になるはずである化合物である薬物前駆体をいう。式Iによる化合物の例示的なプロドラッグはエステル、アセトアミドおよびアミドである。

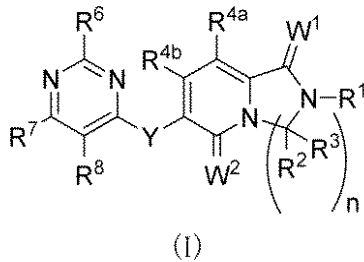
50

本発明の化合物

【0076】

本発明は、一般的に、式I

【化2】



10

(式中：

W¹およびW²は独立して、O、SまたはN-OR'であり、ここで、R'は低級アルキルであり

；

Yは-N(R⁵)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S=O、-S(O)₂-または-CHR⁹-であり；

R¹は水素、低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、ここで、任意の低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されており；

20

nは1、2または3であり；

R²およびR³は各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラアルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレン、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキレンであり、ここで、任意のアルキル、アリール、アラアルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレン、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキレンは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されているか；

あるいはR²とR³が、これらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成しており、ここで、任意のシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されており；

30

R^{4a}およびR^{4b}は各々、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、ヒドロキシアルキレン、シアノ、アルキル、アルコキシ、アシル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R⁵は水素、シアノまたは低級アルキルであるか；

あるいはR⁵とR⁸が、これらが結合している原子と一体となって、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルを形成しており；

R⁶、R⁷およびR⁸は各々、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルアミニル、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、任意のアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、アミノ、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルアミニル、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されているか；

40

あるいはR⁷とR⁸が、これらが結合している原子と一体となって、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成しており；

Jは-SH、-SR⁹、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)NH₂、-S(O)NR⁹R⁹、-NH₂、-

50

NR⁹R⁹、-COOH、-C(O)OR⁹、-C(O)R⁹、-C(O)-NH₂、-C(O)-NR⁹R⁹、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、アセチル、アルキル、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキル、チオアルキル、シアノアルキレン、アルキルアミニル、NH₂-C(O)-アルキレン、NR⁹R⁹-C(O)-アルキレン、-CHR⁹-C(O)-低級アルキル、-C(O)-低級アルキル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、シクロアルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルアミニル、-CHR⁹-C(O)-シクロアルキル、-C(O)-シクロアルキル、-CHR⁹-C(O)-アリール、-CHR⁹-アリール、-C(O)-アリール、-CHR⁹-C(O)-ヘテロシクロアルキル、-C(O)-ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリルアミニルまたはヘテロシクリルであるか；あるいは同じ炭素またはヘテロ原子に結合している任意の2個のJ基が一体となってオキソを形成していてもよく；

10

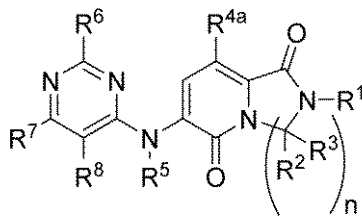
R⁹は水素、低級アルキルまたは-OHである)

の部類に包含される化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩に関する。

【0077】

構造(1)の一実施形態において、本開示により、下記の構造(1a)を有する化合物ならびにその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容され得る塩を提供する。

【化3】



(1a)

20

【0078】

式1aの化合物について、置換基R¹は水素または低級アルキルであり、添え字nは1、2または3である。式1aの置換基R²およびR³は各々、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、任意のかかるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されていてもよい。

30

【0079】

式1aの置換基R²とR³は、これらが結合している炭素原子と一体となっている場合、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成していてもよく、ここで、任意のかかるシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されている。式1aにおいて、R^{4a}は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルケニルまたはシクロアルキルであり、置換基R⁵は水素または低級アルキルである。

40

【0080】

あるいはまた、置換基である基R⁵とR⁸が、これらが結合している原子と一体となって、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルを形成している。

【0081】

一実施形態において、置換基R⁶、R⁷およびR⁸は独立して、各存在において、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、シクロアルキル(alkyl)、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、アミノ、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルカルボニルアミニル、アルキルアミニルまたはシクロアルキルアミニルであり、任意のかかるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シ

50

クロアルキルアルケニル、アミノ、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルカルボニルアミニル、アルキルアミニルまたはシクロアルキルアミニルは、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されている。式Iaによる一部の化合物では、 R^7 と R^8 が、これらが結合している原子と一体となって非置換または1、2もしくは3個のJ基で置換された縮合ヘテロシクリルを形成している。

【0082】

式Iaの可変部Jは -SH、-SR⁹、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-S(O)NH₂、-S(O)NR⁹R⁹、-NH₂、-NR⁹R⁹、-COOH、-C(O)OR⁹、-C(O)R⁹、-C(O)-NH₂、-C(O)-NR⁹R⁹、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、アセチル、アルキル、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキル、チオアルキル、シアノアルキレン、アルキルアミニル、NH₂-C(O)-アルキレン、NR⁹R⁹-C(O)-アルキレン、-CHR⁹-C(O)-低級アルキル、-C(O)-低級アルキル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、シクロアルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルアミニル、-CHR⁹-C(O)-シクロアルキル、-C(O)-シクロアルキル、-CHR⁹-C(O)-アリール、-CHR⁹-アリール、-C(O)-アリール、-CHR⁹-C(O)-ヘテロシクロアルキル、-C(O)-ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリルアミニルまたはヘテロシクリルである。式Iaによる本発明の一部の化合物では、同じ炭素またはヘテロ原子に結合している任意の2個のJ基が一体となってオキソ基を形成していてもよい。

10

【0083】

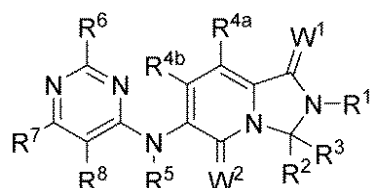
20

一部の実施形態では、式Iaの可変部Jがハロゲン、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルアミニル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。あるいはまた、式Iaの一部の特定の化合物では、任意の2個のJ基が、同じ炭素またはヘテロ原子に結合している場合、一体となってオキソ基を形成していてもよい。

【0084】

本発明は、さらに、可変部Yが -N(R⁵)- であり、添え字「n」が1である式IIaによる化合物(以下に例示する)に関する。

【化4】



(IIa)

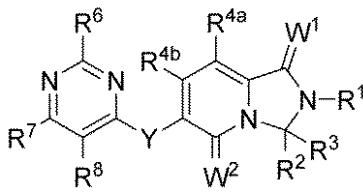
30

【0085】

一実施形態によれば、式Iの可変部Yは -O-、-S-、-C(O)-、スルホキシド、スルホン、-CHR⁹- または -CH₂- であり、添え字「n」が1であり、本発明の化合物は式IIbに従うものである。式IIbにおいて「Y」が -CHR⁹- である場合、置換基R⁹は水素、低級アルキルまたはヒドロキシである。

40

【化5】



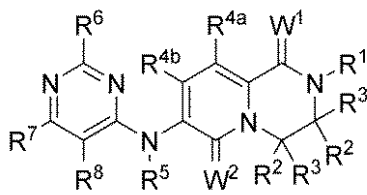
(IIb)

10

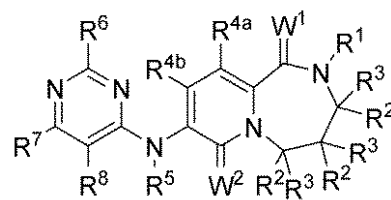
【0086】

本発明の別の実施形態では、式Iの可変部「Y」が $-N(R^5)-$ であり、添え字「n」が2または3であり、本発明の化合物は、それぞれ式IIIaまたは式IVa：

【化6】



(IIIa)



(IVa)

20

に従うものである。

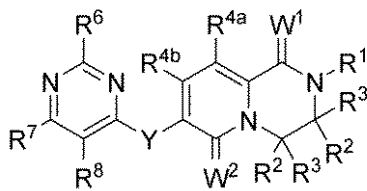
【0087】

あるいはまた、一部の特定の実施形態では、式Iの可変部「Y」が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、スルホキッド、スルホン、 $-CHR^9-$ または $-CH_2-$ であり、「n」が2または3であり、本発明の化合物は、それぞれ式IIIbおよび式IVbに従うものであり：式IIIbまたは式IVbにおいて「Y」が $-CHR^9-$ である場合、置換基 R^9 は水素、低級アルキルまたはヒドロキシ

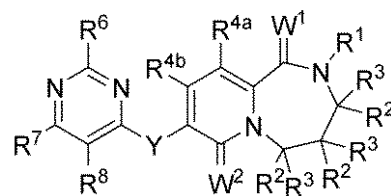
30

【0088】

【化7】



(IIIb)



(IVb)

40

【0089】

式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVaおよびIVbによる化合物では、可変部 W^1 と W^2 がともにオキソである。式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVaおよびIVbによる化合物の一部の特定の実施形態では、 W^1 がオキソであり、 W^2 がチオン基である。一実施形態によれば、式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVaおよびIVbの化合物は、 W^1 にオキソおよび W^2 に $=N-OR'$ 基を含むものである。また、 W^1 にチオン基および W^2 にオキソ基を有する式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVaおよびIVbの化合物も本発明の範囲に包含される。

50

【0090】

式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVaおよびIVbの化合物では、各置換基 R^2 と R^3 が同じであってもよく、その場合、 R^2 と R^3 が結合している炭素原子はキラル炭素ではない。しかしながら、一部の特定の実施形態では、置換基 R^2 と R^3 が異なっている。したがって、 R^2 と R^3 が結合している炭素原子はキラルとなり、得られる化合物は立体異性体を有する。

【0091】

本発明の一実施形態では、式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVaおよびIVbにおける各 R^2 と R^3 が水素である。あるいはまた、式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVaおよびIVbの R^2 または R^3 基のうち一方が水素であり、他方の基が、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されたアルキルである。式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVaおよびIVbによる一部の特定の化合物では、 R^2 と R^3 がともに、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されたアルキル基である。

10

【0092】

式IIaまたは式IIbによる一部の化合物では、 R^2 がアルキルであり、 R^3 が、1、2または3個のJ基で置換されたアルキルである。式IIaおよび式IIbの化合物のこのカテゴリーの例示は以下のもの：アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 がハロアルキルである化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、1、2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたシクロアルキルである置換基を有する化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、1、2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたシクロペンチルである化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、1、2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたアリールである化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、1、2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたフェニルである化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、1、2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキレンである化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、1、2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたアラルキレンである化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、1、2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたベンジルである化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、1、2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルである化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、1、2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたヘテロアリールである化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、チオフェニル、チアゾリルもしくはピリジニルである化合物；アルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、置換あるいは1、2もしくは3個のJ基で置換されたヘテロシクリルアルキレンである化合物；またはアルキルである置換基 R^2 を有し、 R^3 が、1、2もしくは3個のJ基で任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキレンである化合物である。

20

30

【0093】

一実施形態において、式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVaおよびIVbによる化合物では、各 R^2 および R^3 が独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキレンであり、任意のかかるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキレンは、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびアルキルからなる群より独立して選択される1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されていてもよい。

【0094】

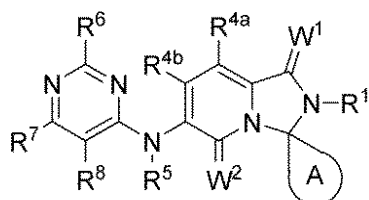
式IIIa、IIIb、IVaおよびIVbの一部の特定の化合物では、 R^2 と R^3 が、これらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成している。

40

【0095】

また、Yが $-N(R^5)-$ であり、添え字「n」が1であり、 R^2 と R^3 が、これらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキルまたはヘテロシクリル環「A」を形成している式Iの化合物も想定される。かかる化合物は式Vaに従うものであり、シクロアルキルまたはヘテロシクリル環「A」が1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されていてもよい。

【化8】



(Va)

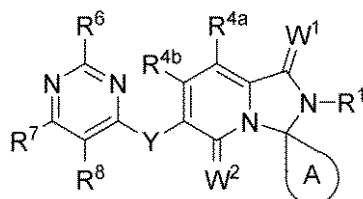
10

【0096】

あるいはまた、一部の実施形態では、式IのYが -O-、-S-、-C(O)-、スルホキシド、スルホン、-CHR⁹- または -CH₂- であり、「n」が1であり、R²およびR³が、これらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキルまたはヘテロシクリル環Aを形成している。かかる化合物は式Vbに従うものであり、シクロアルキルまたはヘテロシクリル環「A」が1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されていてもよい。式Vbにおいて「Y」が -CHR⁹- である場合、置換基R⁹は水素、低級アルキルまたはヒドロキシのいずれかである。

【化9】

20



(Vb)

30

【0097】

式Vaおよび式Vbの化合物では、W¹とW²がともにオキソであり、環Aが、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されたシクロアルキルである。また、環Aが、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換された縮合シクロアルキルである；環Aが、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されたシクロアルキルである；環Aが、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されたシクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである式Vaおよび式Vbの化合物も想定され、例えば、J基は、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびアルキルからなる群より選択される。

【0098】

一部の実施形態では、式Vaまたは式Vbの環Aが、1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。かかるヘテロシクリル基の例示はピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チエタニルまたはアゼチジニルである。一実施形態において、例示した上記の各ヘテロシクリルが1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されていてもよい。式Vaまたは式Vbの一部の特定の化合物では、環Aが、少なくとも2個のJ基で置換されたシクロアルキルであって、該少なくとも2個のJ基が該シクロアルキルの同じ炭素原子に結合しているものであり、この2個のJ基は同じ炭素に結合して一体となってオキソ基を形成している。別の実施形態では、式Vaまたは式Vbの環Aが、同じヘテロ原子に結合している少なくとも2個のJ基で置換されたヘテロシクリルであり、ここで、かかる2個のJ基は一体となってオキソを形成している。式Vaまたは式Vbの一部の化合物では、シクロアルキルまたはヘテロシクリル環Aが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオ

40

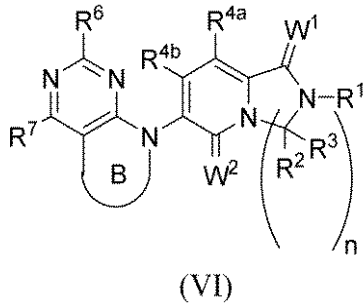
50

ロメチル、N-メチルアミノ、メチル、ジフルオロエチレンおよびメチレンニトリルからなる群より選択されるJ基で置換されている。

【0099】

また、本発明により、式VIによる化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を提供する。式VIは、Yが $-N(R^5)-$ であり、置換基である基 R^5 と R^8 が、これらが結合している原子と一体となって、複素環である環Bを形成しており、この環は1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されていてもよい式Iの下位の部類である。

【化10】



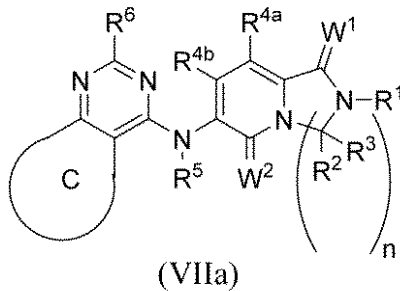
10

20

【0100】

また、可変部「Y」が $-N(R^5)-$ であり、置換基である基 R^7 と R^8 が、これらが結合している原子と一体となって縮合環Cを形成している式Iの化合物も本発明の範囲に包含される。かかる化合物または立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩は式VIIaに従うものである。式VIIaの化合物では、環Cが1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されていてもよい。

【化11】



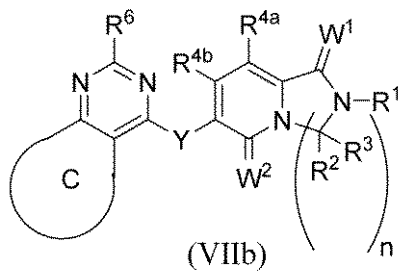
30

40

【0101】

一実施形態によれば、式Iの可変部「Y」が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、スルホキシド、スルホン、 $-CHR^9-$ または $-CH_2-$ であり、置換基である基 R^7 と R^8 が、これらが結合している原子と一体となって縮合環Cを形成している。かかる化合物およびその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容され得る塩は式VIIbに従うものである。「Y」が $-CHR^9-$ である式VIIbの化合物では、置換基 R^9 が水素、低級アルキルまたはヒドロキシであり得る。

【化 1 2】



10

【 0 1 0 2】

式VIIbの化合物では、縮合環Cが1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されていてもよい。本発明の一実施形態では、式VI、式VIIaおよび式VIIbの化合物のW¹とW²がともにオキソである。

【 0 1 0 3】

本発明は、さらに、R¹が水素であるか、またはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソ-プロピル、sec-ブチルもしくはtert-ブチルから選択される低級アルキル基である式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VI、VIIaおよびVIIbの化合物、例えば、メチルであるR¹を有する化合物に関する。

20

【 0 1 0 4】

式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VI、VIIaおよびVIIbの一部の特定の化合物では、R^{4a}が水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルケニルおよびシクロアルキルからなる群より選択され、一方、置換基R^{4b}は水素またはハロゲンである。式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VI、VIIaおよびVIIbのR⁵は水素または低級アルキルであり、一方、置換基R⁶、R⁷およびR⁸は水素である。

【 0 1 0 5】

本発明の一実施形態では、式VIのR⁶とR⁷がともに水素であるが、式VIIaおよび式VIIbの一部の特定の化合物では、R⁶が水素である。

【 0 1 0 6】

本発明は、さらに、置換基である基R⁶とR⁸がともに水素であり、R₇が、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、アミノ、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルアミニル、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択される式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、VaおよびVbの化合物に関する。このような本発明の化合物では、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、アミノ、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルアミニル、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルが1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されている。一実施形態では、R₇が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、アミノ、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルカルボニルアミニル、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルアミニルからなる群より選択される。かかる化合物では、任意のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、シクロアルキルアルケニレン、アミノ、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、シクロアルキルカルボニルアミニル、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルアミニルが1、2または3個のJ基で任意選択的に置換されていてもよい。したがって、本発明により、置換基である基R⁶とR⁸がともに水素であり、R₇がアミノである；置換基である基R⁶とR⁸がともに

30

40

50

水素であり、 R_7 がアルキルアミノニルである；置換基である基 R^6 と R^8 がともに水素であり、 R_7 が $-NHCH_3$ である；置換基である基 R^6 と R^8 がともに水素であり、 R_7 がシクロアルキル、例えばシクロプロピルである；置換基である基 R^6 と R^8 がともに水素であり、 R_7 が、1~3個のJ基、例えばハロゲンで置換されたシクロアルキルアミノニルである式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、VaおよびVbの化合物を提供する。

【0107】

一実施形態において、式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、VaおよびVbによる化合物では、置換基である基 R^6 と R^8 がともに水素であり、 R_7 が、 $-NHCH(CF_3)$ シクロプロピル、シクロアルキルカルボニルアミノニル、 $-NHC(O)$ シクロプロピル、シクロアルキルアルケニレンおよび $-CH=CH$ シクロプロピルからなる群より選択される。

10

【0108】

式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VI、VIIaおよびVIIbによる任意の化合物では、Jが $-SH$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NR^9R^9$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^9R^9$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NR^9R^9$ 、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、アセチル、アルキル、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキル、チオアルキル、シアノアルキレン、アルキルアミノニル、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NR^9R^9-C(O)-$ アルキレン、 $-CHR^9-C(O)-$ 低級アルキル、 $-C(O)-$ 低級アルキル、アルキルカルボニルアミノニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニレン、シクロアルキルアルケニレン、シクロアルキルカルボニルアミノニル、シクロアルキルアミノニル、 $-CHR^9-C(O)-$ シクロアルキル、 $-C(O)-$ シクロアルキル、 $-CHR^9-C(O)-$ アリール、 $-CHR^9-アリール$ 、 $-C(O)-$ アリール、 $-CHR^9-C(O)-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)-$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリルアミノニルまたはヘテロシクリルであり、 R^9 が水素、低級アルキルまたは $-OH$ である。さらに、2個のJ基が同じ炭素またはヘテロ原子に結合している場合、これらは一体となってオキソを形成していてもよい。

20

【0109】

式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VI、VIIaおよびVIIbによる一部の特定の化合物では、Jがハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシアノアルキレンである。実例のアルキルまたはアルキレン鎖は $C_1 \sim C_{10}$ 個の炭素原子、 $C_1 \sim C_8$ 個の炭素原子、 $C_1 \sim C_6$ 個の炭素原子、 $C_1 \sim C_4$ 個の炭素原子、 $C_1 \sim C_3$ 個の炭素原子を有するものならびにエチルおよびメチル基である。あるいはまた、Jがアルケニルまたはアルキニルである場合、炭素鎖は、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合と、 $C_2 \sim C_{10}$ 個の炭素原子、 $C_2 \sim C_8$ 個の炭素原子、 $C_2 \sim C_6$ 個の炭素原子、 $C_2 \sim C_4$ 個の炭素原子または $C_2 \sim C_3$ 個の炭素原子を有する。

30

【0110】

式Iならびに式Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VI、VIIaおよびVIIbによる本発明の化合物は、1個以上の原子を異なる原子量または質量数を有する原子で置き換えることにより同位体標識してもよい。式Iによる化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素またはヨウ素の同位体が挙げられる。かかる同位体の実例は、それぞれ、 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I および ^{125}I である。このような放射性標識化合物は、生体内分布、組織濃度ならびにかかる標識化合物が投与されている生体組織（例えば、被験体）からの輸送および排出の速度論を測定するために使用され得る。また、標識化合物は、治療有効性、作用部位または作用様式、および治療薬候補の薬理的に重要な標的に対する結合親和性を調べるためにも使用される。したがって、式Iによる一部の特定の放射性標識化合物は薬物および/または組織分布試験に有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち 3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C は、その組込みの容易さと容易な検出手段に鑑みると、この目的に特に有用である。

40

【0111】

重量同位体（例えば、重水素、すなわち 2H ）での置き換えにより、重水素含有化合物の

50

代謝安定性が大きくなること、例えば、インビボ半減期の増大による特定の治療上の利点をもたらされる。水素を重水素で置き換えると、治療効果のために必要とされる用量が低減され得、したがって、創薬または臨床場面において好ましい場合があり得る。

【0112】

陽電子放出同位体、例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N での置き換えにより、例えば基質受容体占有を調べるための陽電子放出断層撮影（PET）試験に有用な本発明の化合物の標識類縁体をもたらされる。式Iならびに式Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb VI、VIIaおよびVIIbによる同位体標識化合物は、一般的に、当業者に知られた慣用的な手法によって、または以下に示す調製および実施例のセクションに記載のものと類似の方法によって適切な同位体標識試薬を用いて調製され得る。

10

【0113】

本明細書に開示した本発明の実施形態はまた、式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb VI、VIIaおよびVIIbによる化合物のインビボ代謝産物も包含していることを意図する。かかる産物は、本発明の化合物を投与したとき、主に酵素活性による、例えば、酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などのプロセスにより生じるものであり得る。したがって、本発明は、本発明の化合物を哺乳動物に投与して代謝産物が生じるのに十分な期間後、かかる化合物に対する酵素活性または非酵素活性の副生成物として生成する化合物を包含している。代謝産物、特に医薬活性代謝産物は、典型的には、検出可能な線量の本発明の放射性標識化合物を被験体（例えば、ラット、マウス、モルモット、サルまたはヒト）に、代謝が行なわれるのに十分な期間、投与し、代謝産物を、該放射性標識化合物を投与された被験体から採取した尿、血液または他の生物学的試料から単離することにより同定される。

20

【0114】

また、本発明により、式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb VI、VIIaおよびVIIbの化合物の薬学的に許容され得る塩形態を提供する。本発明の範囲には酸付加塩と塩基付加塩の両方が包含され、該付加塩は、医薬として適切な酸または医薬として適切な塩基を本発明の化合物と接触させることにより形成される。

【0115】

このため、「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性と特性を保持している塩であって、生物学的またはその他の点で望ましくないものでなく、無機酸、例えば限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、および有機酸、例えば限定されないが、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カブロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクチオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などと形成される塩をいう。

30

40

【0116】

同様に、「薬学的に許容され得る塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持している塩であって、生物学的またはその他の点で望ましくないものでない塩をいう。このような塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に付加させることによって調製される。無機塩基から誘導される塩としては、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニ

50

ウムの塩などが挙げられる。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩である。有機塩基から誘導される塩としては、限定されないが、第1級、第2級および第3級アミン、置換アミン（天然に存在する置換アミンを含む）、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。特に好ましい有機塩基はイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

10

20

30

40

【0117】

多くの場合、晶出により本発明の化合物の溶媒和物が生成する。本明細書で用いる場合、用語「溶媒和物」は、1分子以上の本発明の化合物を1分子以上の溶媒とともに含むものである凝集体をいう。溶媒は水であってもよく、その場合、溶媒和物は水和物であり得る。あるいはまた、溶媒は有機溶媒であってもよい。したがって、本発明の化合物は、水和物（例えば、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物など）ならびに対応する溶媒和物形態として存在し得る。本発明の化合物は真の溶媒和物であり得るが、他の場合では、本発明の化合物は、単に、付随的な水分を保持しているもの、または水+いくらかの付随的な溶媒の混合物であってもよい。

【0118】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合された同じ原子で構成されているが異なる3次元構造を有し、互換的でない化合物をいう。本発明では、種々の立体異性体およびその混合物を想定しており、分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体をいう「エナンチオマー」が挙げられる。

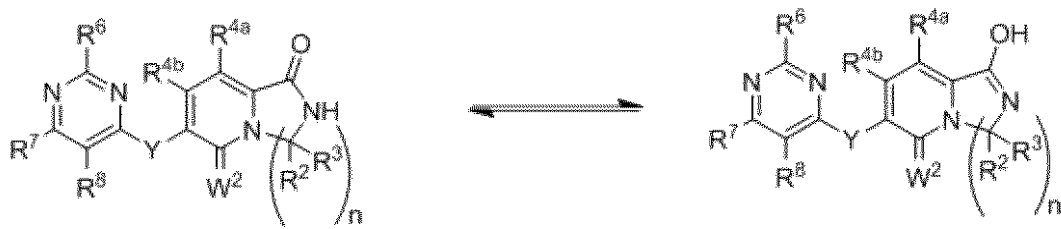
【0119】

本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、1つ以上の不斉中心を含むものであってもよく、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性体形態を生じるものであってもよく、これらは、絶対立体化学的配置に関して(R) - もしくは(S) - またはアミノ酸では(D) - もしくは(L) - で規定され得る。本発明は、かかる考えられ得るすべての異性体、ならびにそのラセミ形態および光学的に純粋な形態を包含していることを意図する。光学活性な(+)および(-)、(R) - および(S) - または(D) - および(L) - 異性体は、キラルシントロンもしくはキラル試薬を用いて調製され得、または慣用的な手法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶を用いて分割され得る。個々のエナンチオマーの調製/単離のための慣用的な手法としては、適当な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成あるいは例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いたラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何不斉中心を含むものである場合、特に指定のない限り、該化合物は、EとZの両方の幾何異性体を包含していることを意図する。同様に、すべての互変異性体形態を包含していることも意図する。

【0120】

用語「互変異性体」は、ある分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトンシフトをいう。例えば、 W^1 がオキソであり、 R^1 がHである場合、本発明では、以下に例示するような式Iの化合物の互変異性体が提供される：

【化13】



10

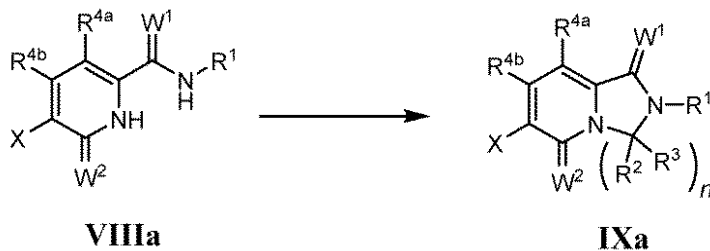
【0121】

同様の互変異性体が式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb VI、VIIaおよびVIIbの化合物について存在する。本発明の化合物は、慣用的な合成方法を用いて、より具体的には、以下に記載する一般的な方法を用いて合成される。いくつかの本発明による化合物の具体的な合成プロトコルを本実施例に記載する。

一般的な合成方法

方法1:

【化14】



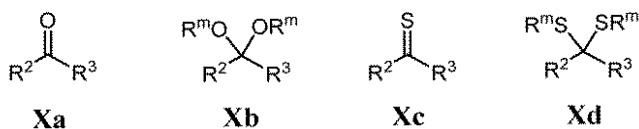
20

【0122】

IXa (n=1およびX=ハロゲンまたは他の脱離基、例えば、-OTf、-OTsもしくは-OMsの場合)の形成は、中間体VIIIaをアルデヒドもしくはケトンXaまたはアルデヒドもしくはケトン等価体Xb~dに、酸性条件下で曝露することにより行なった。式中、R²~R³は先に規定したとおりであり、R^m=H、CH₃、CH₂CH₃またはアルキルである。より具体的には、VIIa (式中、XはClまたはBrである)をアルデヒドまたはケトンXaに、1,4-ジオキサンと濃硫酸中で加熱しながら曝露すると、中間体(intermediated)IXa (n=1)が生じる。

30

【化15】

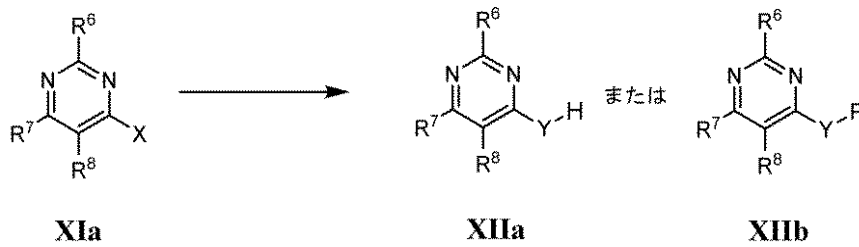


40

【0123】

式XIIaまたはXIIb (式中、YはN(R⁵)、OまたはSであり、Pは保護基である)によるピリミジン型化合物は購入することができ、またはXIaから種々の方法によって、例えば、化合物XIaの脱離基Xを適切な求核原子N、OまたはSで置き換えることにより調製することもできる。得られた化合物XIIbを脱保護するとXIIaが得られ得る。

【化16】

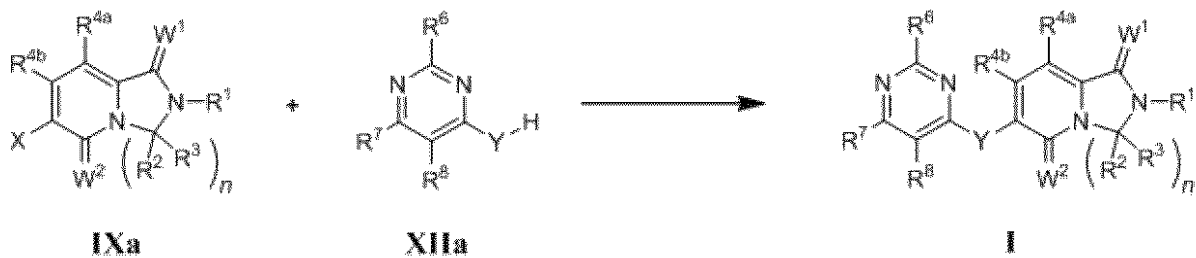


10

【0124】

式I (YがN(R⁵)、OまたはSである場合) による本発明の化合物は、中間体IXaをピリミジン化合物XIIa (式中、R⁶~R⁸は先に規定したとおりである) と、適切な反応条件 (以下にさらに記載する) 下で接触させることにより合成した。

【化17】



20

【0125】

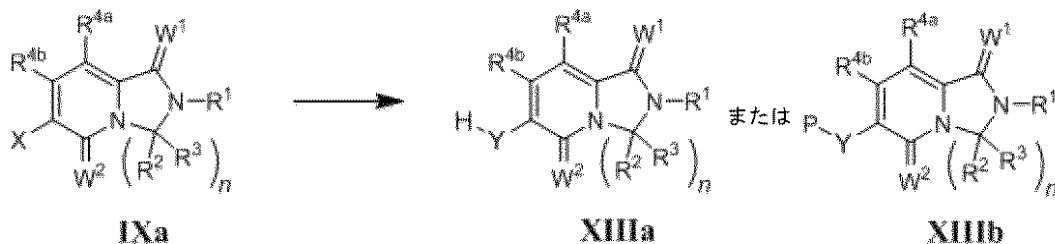
より具体的には、式Iの化合物 (YがN(R⁵)、OまたはSである場合) は、バックワルド・ハートウィグカップリング、ウルマン型カップリングまたは芳香族求核置換を用いて合成した。したがって、中間体IXa (式中、X=ClまたはBrおよびn=1) を式XIIa (式中、YはN(R⁵)、OまたはSである) の化合物とカップリングまたは芳香族求核置換に適した条件下で接触させて式Iの化合物を得た。

30

【0126】

あるいはまた、中間体XIIIaまたは保護型中間体XIIIb (式中、YはN(R⁵)、OまたはSである) が得られるようにXIIaの合成について上記のものと同様の条件下で、中間体IXaの脱離基Xを適切な求核原子N、OまたはSで置き換えてもよい。XIIIbを脱保護するとXIIIaが得られ得る。

【化18】



40

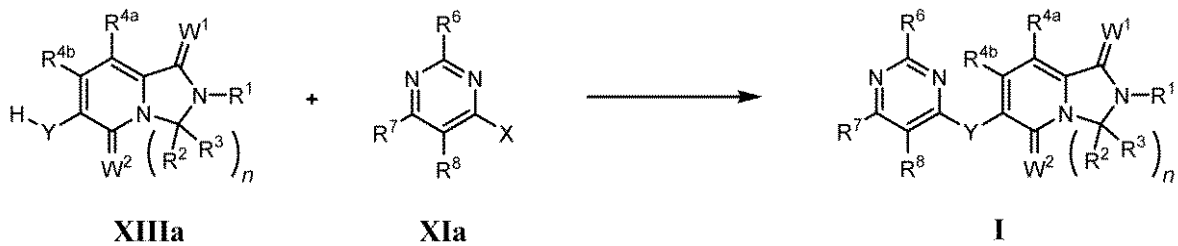
【0127】

式Iの化合物 (YがN(R⁵)、OまたはSである場合) は、中間体XIIIa (式中、YはN(R⁵)、OまたはSである) をピリミジン化合物XIa (式中、X=ハロゲンまたは他の脱離基、例えば、-OTf、-OTsもしくは-Oms) と、バックワルド・ハートウィグカップリング、ウルマン型カップリングまたは芳香族求核置換の条件下で接触させることにより容易に合成さ

50

れる。

【化19】



10

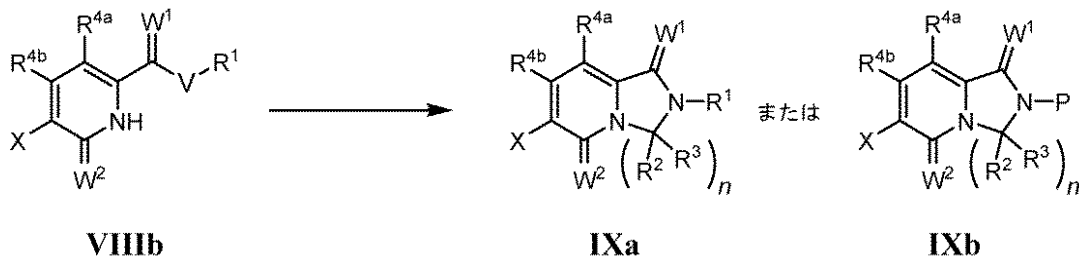
【0128】

いくつかの式Iの化合物のより具体的な合成方法を以下に示す。中間体の合成中に保護基が使用される場合、または式Iの化合物が1つ以上の保護基を含んでいる場合、かかる保護基は、化学の技術分野で知られた方法によって除去されることは理解されよう。他の変換、例えば、ハロゲンの置き換え、例えば、 R^{4a} または $R^{4b}=\text{Cl}$ から R^{4a} または $R^{4b}=\text{OMe}$ 、 SMe 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ または Me への変換、 W^1 または W^2 または両方の基のOからSへの変換； W^1 または W^2 または両方の基をオキシ(=O)基から $=\text{NHOR}'$ 基に変換することによるオキシムの形成、YのSから $\text{S}=\text{O}$ または $\text{S}(=\text{O})_2$ への変換、および中間体または式Iの化合物の薬学的に許容される塩への変換は、化学の技術分野で知られた慣用的な方法を用いて行なわれる。

20

方法2：

【化20】



30

【0129】

IXaまたはIXb ($n=2$ または3、可変部「X」はハロゲンまたは別の脱離基、例えば、 $-\text{OTf}$ 、 $-\text{OTs}$ もしくは $-\text{OMs}$ であり、可変部「V」はOまたはNである場合)の形成は、中間体VIIIbを1,2-二官能性エチル中間体XIVaまたは1,3-二官能性プロピル中間体XIVbと、それぞれ化合物IXaおよびIXbの合成に適した条件下で接触させることにより行なわれ得る。XIVaおよびXIVbの可変部 Z^1 と Z^2 はハロゲンまたは他の脱離基、例えば、 $-\text{OTf}$ 、 $-\text{OTs}$ もしくは $-\text{OMs}$ 、またはOH、 NHR^1 または NHP であり得、ここで、Pは適切な保護基である。

【化21】



40

【0130】

この合成戦略によれば、中間体VIIIb(式中、可変部「X」はClまたはBrであり、可変部「V」はOである)をXIVa(式中、 R^2 と R^3 はHであり、 Z^1 はOHであり、 Z^2 はNH-(4-メトキシベンジル)である)と、アセトニトリル中、アミド結合形成試薬(HATUなど)の存在下で接触させる。カップリングを促進させるために反応混合物を加熱し、中間体IX

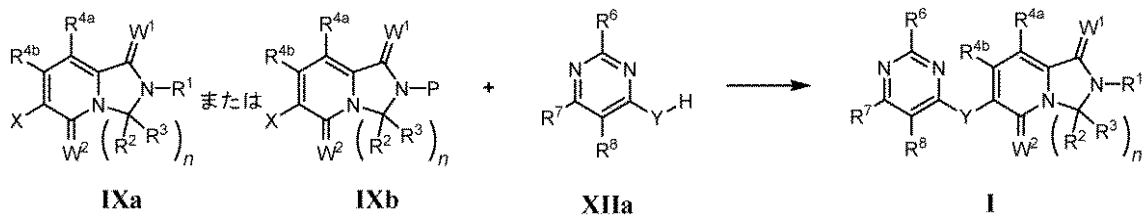
50

b (式中、 $n=2$ であり、Pは4 - メトキシベンジルである) を得る。

【0131】

本発明の式Iの化合物 (YがN(R^5))、OまたはSである場合) は、中間体IXaまたはIXb ($n=2$ または3であり、X=ハロゲンまたは他の脱離基、例えば、-OTf、-OTsもしくは-OMsである) をピリミジンXIIa (式中、YはN(R^5))、OまたはSであり、 $R^6 \sim R^8$ は先に規定したとおりである) と、適切な条件下で接触させることにより合成され、その後、必要であれば、得られた式Iの化合物を脱保護する。

【化22】



10

【0132】

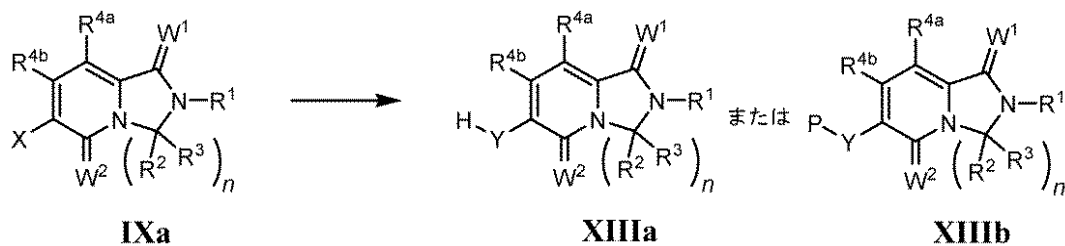
したがって、中間体IXb (式中、 $n=2$ 、XはClまたはBrであり、Pは4 - メトキシベンジルである) をピリミジンXIIa (式中、YはN(R^5))、OまたはSである) と、バックワルド・ハートウィグカップリング、ウルマン型カップリングまたは芳香族求核置換に適した条件下で接触させると、4 - メトキシベンジル保護型の式Iの化合物が得られる。治療活性のある式Iの化合物は、トリフルオロ酢酸での4 - メトキシベンジル基の脱保護によって容易に得られ得る。

20

【0133】

あるいはまた、一部の特定の式Iの化合物は、方法1に記載のものと類似した同様の条件下で、中間体IXaの脱離基「X」を適当な求核原子N、OまたはSで置き換えてXIIIaまたは保護型中間体XIIIb (これを脱保護するとXIIIaが得られ得る) を得ることにより合成した。中間体IXaの脱離基「X」はハロゲン、-OTf、-OTsまたは-OMsであり得、添え字nは2または3のいずれかである。

【化23】



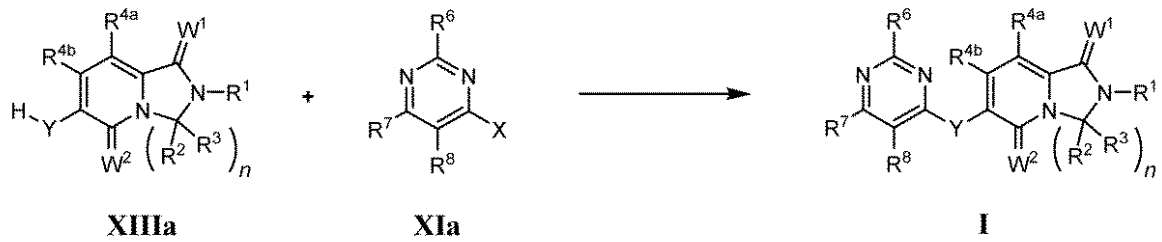
30

【0134】

上記のように、本発明の式Iの化合物は、中間体XIIIa (Y=N(R^5))、O、Sであり、 $n=2$ または3である場合) をピリミジンXIa (式中、X=ハロゲン、-OTf、-OTsまたは-OMs) と、バックワルド・ハートウィグカップリング、ウルマン型カップリングまたは芳香族求核置換に適した条件下で接触させることにより容易に合成される。

40

【化24】

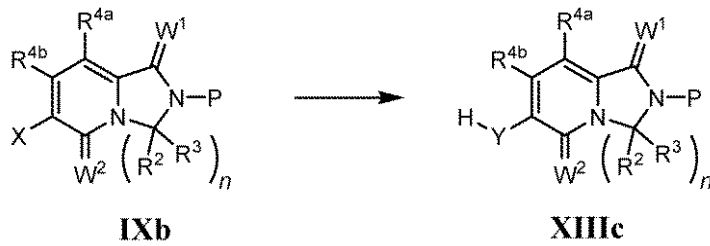


10

【0135】

一部の式Iの化合物の合成は、保護型中間体IXb (n=2または3)を適切な求核原子N、OまたはSと、XIaで上記のものと同様の条件下で接触させてXIIIcを得ることにより行なった。

【化25】



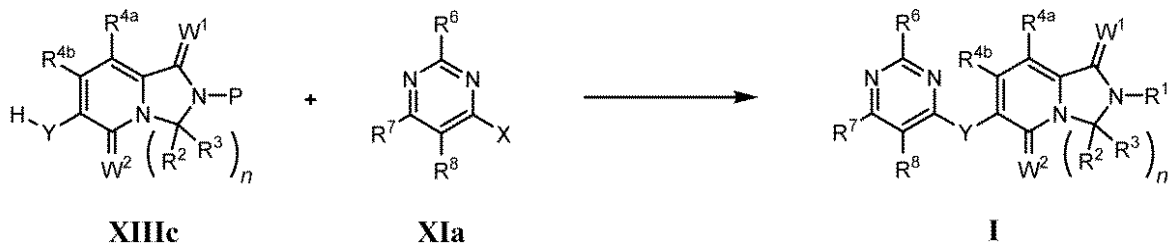
20

【0136】

かくして得られた中間体XIIIcを、次いで、ピリミジンXIa (式中、Xはハロゲン、または -OTf、-OTsおよび -OMsからなる群より選択される脱離基のいずれかである)と、バックワルド・ハートウィグカップリング、ウルマン型カップリングまたは芳香族求核置換に適した条件下で接触させた。化学の技術分野で知られた方法での脱保護によりMnK阻害薬候補である式Iの化合物を得た。

30

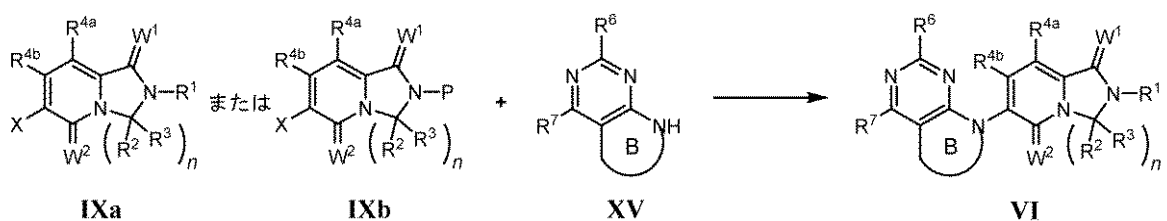
【化26】



40

方法3:

【化27】



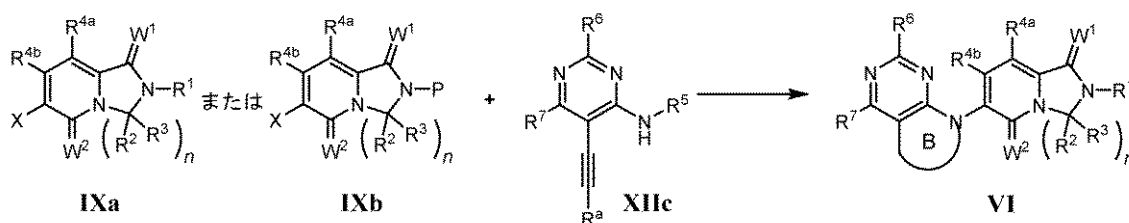
50

【0137】

式VIの化合物（式中、 $n=1, 2$ または 3 ）の合成は、中間体IXaまたはIXb（式中、可変部「X」は、ハロゲン、 $-OTf$ 、 $-OTs$ および $-OMs$ からなる群より選択される脱離基であり、Pは保護基である）を二環式中間体XVと、均一系パラジウム-ホスフィン触媒と塩基（炭酸セシウムまたはナトリウムt-ブトキシドなど）の存在下で1,4-ジオキサンを溶媒として用いて接触させることにより行なった。カップリングを促進させるために反応混合物を加熱した後、必要であれば脱保護を行なった。中間体XVの化合物の実例は、限定されないが、置換または非置換の6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、9H-プリン、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび5,6,7,8-テトラヒドロピロド[2,3-d]ピリミジン）である。

10

【化28】



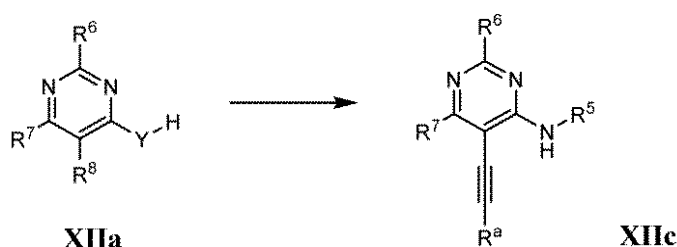
【0138】

20

あるいはまた、式VIの化合物（式中、Bは不飽和の5員環であり、 $n=1, 2$ または 3 ）は、中間体IXaまたはIXbを5-エチニル-4-アミノ-ピリミジン中間体XIIc（式中、 R^8 は、本明細書において規定のとおりJ基である）と、均一系パラジウム-ホスフィン触媒を塩基（炭酸セシウムまたはナトリウムt-ブトキシドなど）の存在下で1,4-ジオキサンをカップリング反応の溶媒として用いて接触させることにより合成され得る。反応混合物は、カップリングを促進させるために加熱され、その後、必要であれば脱保護され得る。5-エチニル-4-アミノ-ピリミジン中間体XIIcは、XIIa（式中、 $Y=N(R^5)$ ）であり、 R^8 は、ハロゲンまたは $-OTf$ などの脱離基である）と適当なアルキン間の、銅および/または均一系パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応によって合成される。

30

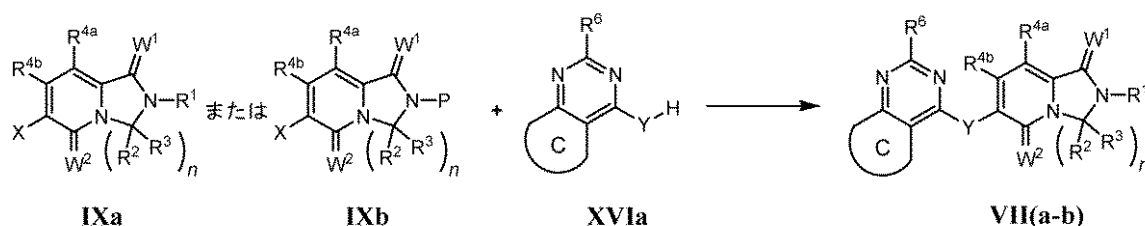
【化29】



方法4:

40

【化30】



【0139】

50

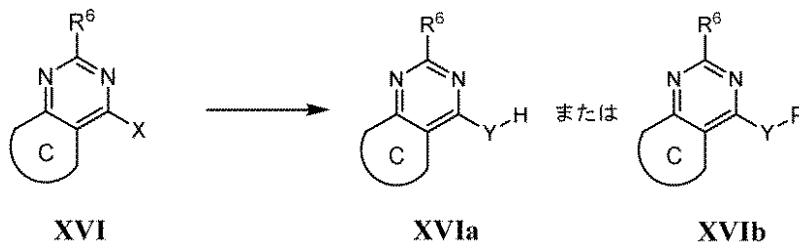
式VIIaまたは式VIIb（式中、 $Y=N(R^5)$ 、 O または S であり、 n は1、2または3である）による化合物は、中間体IXaまたはIXb（式中、 X は脱離基、例えば、ハロゲン、 $-OTf$ 、 $-OTs$ または $-OMs$ であり、 P は保護基である）を二環式の間体XVIaと、バックワルド・ハートウィグカップリング、ウルマン型カップリングまたは芳香族求核置換の条件下で接触させることにより合成され得る。二環式の間体の環Cは上記に規定のとおりであり、可変部 Y は $-N(R^5)$ 、 O または S であり得る。XVIaの間体の代表例としては、限定されないが、置換または非置換の6-アミノ-プリン、4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、4-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、7-アミノ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン、4-アミノキナゾリン、4-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン、種々の4-アミノ-ピリド[d]ピリミジン、ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミノおよび7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン）が挙げられる。

10

【0140】

式XVIa（式中、 $Y=N(R^5)$ 、 O または S ）による二環式のピリミジン型の間体化合物は購入することができ、またはXVIから化学の技術分野で知られた方法を用いて脱離基 X を適切な求核原子 N 、 O または S で置き換えることにより調製することもできる。XVIbによる中間体の保護基「 P 」を除去すると中間体XVIaが得られ得る。

【化31】



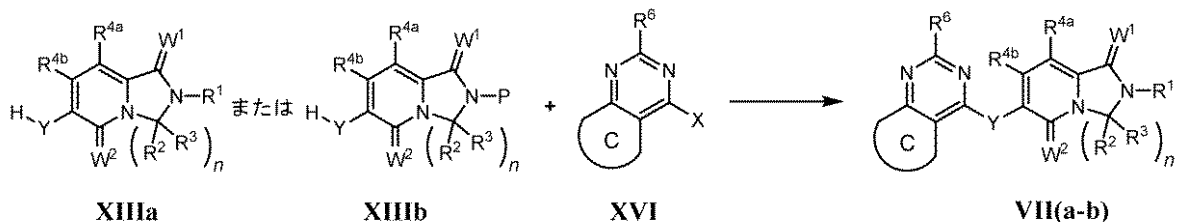
20

【0141】

あるいはまた、中間体XIIIaまたはXIIIbを縮合型ピリミジンXVI（式中、 X =ハロゲンまたは他の脱離基、例えば、 $-OTf$ 、 $-OTs$ もしくは $-OMs$ ）と、バックワルド・ハートウィグもしくはウルマン型カップリングに適した条件または芳香族求核置換に適した条件下で接触させた後、必要であれば脱保護を行なうと式VIIaまたは式VIIbの化合物が得られ得る。

30

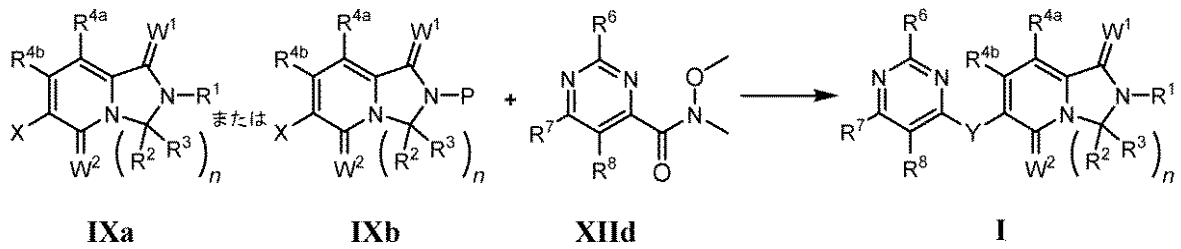
【化32】



40

方法5：

【化33】



10

【0142】

式I (Yが -C(O) であり、n=1、2または3の場合) の合成方法は、中間体IXaまたは中間体IXb (式中、Xは脱離基、例えば、ハロゲン、-OTf、-OTsまたは-OMsであり、Pは保護基である) を中間体XIIdと、塩基 (n-ブチルリチウムなど) の存在下で接触させることを含むものである。得られた生成物を必要であれば脱保護すると、式Iの化合物が得られ得る。

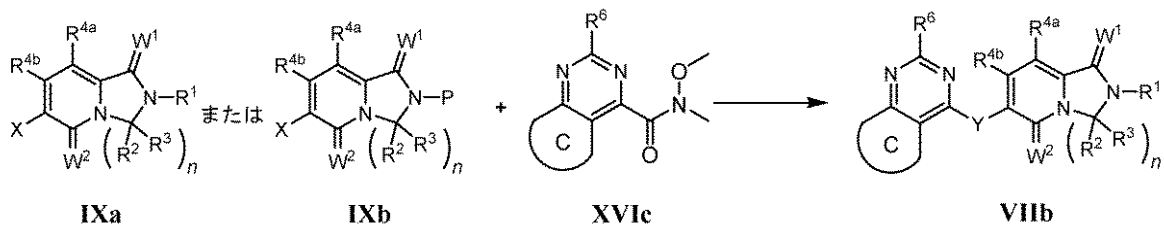
【0143】

式I (式中、Y=CHであり、n=1、2または3) の形成を、「Y」のカルボニル (-C(O)) をウォルフ・キシユナー還元条件下で還元することにより行なってもよい。

方法6:

20

【化34】



【0144】

30

式VIIbの化合物 (Y=C(O)、n=1、2または3であり、Cは先に規定のとおりである場合) の合成は、中間体IXaまたは中間体IXb (式中、Xは脱離基、例えば、ハロゲン、-OTf、-OTsまたは-OMsであり、Pは保護基である) を中間体XVIcと、塩基 (n-ブチルリチウムなど) の存在下で接触させることにより行なわれる。得られた生成物を必要であれば脱保護すると、式VIIbの化合物が得られ得る。

【0145】

VIIb (Y=CHであり、n=1、2または3の場合) の形成を、「Y」のカルボニル (-C(O)) をウォルフ・キシユナー還元条件下で還元することにより行なってもよい。

【0146】

医薬用製剤

40

一実施形態において、式I~VIIによる化合物は薬学的に許容され得る組成物として製剤化され、該医薬組成物は、この医薬組成物を哺乳動物に投与したとき対象の具体的な疾患または病状が処置されるのに有効な量の式I~VIIの化合物を含有している。本発明による医薬組成物は式I~VIIの化合物を薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤との組合せで含むものであり得る。

【0147】

これに関連して、「薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤」としては、限定されないが、米国食品医薬品局によってヒトまたは飼育用動物における使用に許容され得ると承認されている任意の佐剤、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存料、色素/着色料、香味向上剤、界面活性剤、湿潤剤、分散化剤、懸濁化剤、安定剤、等張剤

50

、溶媒または乳化剤が挙げられる。

【0148】

さらに、「哺乳動物」としては、ヒトならびに飼育用動物、例えば、実験動物および家庭のペット（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）と、非飼育用動物、例えば、野生生物などの両方が挙げられる。

【0149】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を適切な薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤と合わせるにより調製され得、固形、半固形、液状または気体状の形態の調製物、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏、液剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル剤、マイクロスフィアおよびエロゾル剤に製剤化され得る。かかる医薬組成物を投与する典型的な経路としては、限定されないが、経口、経表面、経皮、吸入、非経口、舌下、口腔内、経直腸、経膈および鼻腔内が挙げられる。非経口という用語は、本明細書で用いる場合、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または輸注手法を包含している。本発明の医薬組成物は、該組成物を患者に投与すると内部に含有された活性成分がバイオアベイラブルとなるように製剤化される。被験体または患者に投与される組成物には、1種類以上の投薬単位の形態が採用され、ここで、例えば、錠剤は単一の投薬単位であり得、エロゾル剤の形態の本発明の化合物の容器は複数の投薬単位を保持したものであり得る。かかる投薬形態の実際の調製方法は当業者に知られているか、または当業者に自明のものである；例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版 (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000) 参照。投与される組成物は、任意の事象において、本発明の教示に従う対象の疾患または病状の処置のための治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含有したものである。

10

20

【0150】

本発明の医薬組成物は固形の形態であっても液状の形態であってもよい。一態様において、担体（1種類または複数種）は微粒状であり、そのため該組成物は、例えば錠剤または散剤の形態である。担体（1種類または複数種）は液状であってもよく、該組成物は、例えば、経口シロップ剤、注射用液剤またはエロゾル剤（これは、例えば吸入投与に有用である）である。経口投与が意図される場合、医薬組成物は好ましくは固形または液状のいずれかの形態であり、ここで、半固形、半液状の懸濁液およびゲルの形態が、本明細書において固形または液状のいずれかとみなされる形態に包含される。

30

【0151】

経口投与のための固形組成物として、医薬組成物は、散剤、顆粒剤、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、チューインガム、ウエハースなどの形態に製剤化され得る。かかる固形組成物には、典型的には、1種類以上の不活性な希釈剤または食用担体が含有される。また、以下：結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微晶質セルロース、ガムトラガカントまたはゼラチン；賦形剤、例えば、デンプン、ラクトースまたはデキストリン、崩壊剤、例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリモゲル、コーンスターチなど；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはSterotex；流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えば、スクロースまたはサッカリン；フレーバー剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジフレーバー；および着色剤の1種類以上を存在させ得る。

40

【0152】

医薬組成物がカプセル剤（例えば、ゼラチンカプセル剤）の形態である場合、これには、上記の型の物質に加えて、液状担体、例えば、ポリエチレングリコールまたは油が含有され得る。

【0153】

医薬組成物は液状物、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、液剤、乳剤または懸濁剤の形態であってもよい。該液状物は、2つの例として、経口投与のため、または注射による送達のためのものであり得る。経口投与が意図される場合、好ましい組成物には、本発明の化合物に加えて、甘味剤、保存料、色素/着色料および香味向上剤のうちの1種類以上が

50

含有され得る。注射による投与が意図される組成物では、界面活性剤、保存料、湿潤剤、分散化剤、懸濁化剤、バッファー、安定剤および等張剤のうちの1種類以上が含まれ得る。

【0154】

本発明の液状の医薬組成物には、液剤、懸濁剤または他の同様の形態のいずれであれ、以下の佐剤：滅菌希釈剤、例えば、注射用水、生理食塩水溶液、好ましくは、生理食塩水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム、固定油、例えば、合成のモノまたはジグリセリド（これは、溶媒または懸濁媒体としての機能を果たし得る）、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン；酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸；バッファー、例えば、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩ならびに張度の調整のための薬剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロースの1種類以上が含まれ得る。非経口調製物は、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは反復用量バイアルに封入され得る。生理食塩水は好ましい佐剤である。注射用医薬組成物は好ましくは滅菌されている。

10

【0155】

非経口投与または経口投与のいずれかが意図された本発明の液状の医薬組成物には、適当な投薬量が得られるような量の本発明の化合物を含有させるのがよい。

【0156】

本発明の医薬組成物は、経表面投与が意図されたものであってもよく、その場合、担体は、液剤、乳剤、軟膏またはゲル剤の基剤を適切に構成するものであり得る。基材は、例えば、以下：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱油、希釈剤（水およびアルコールなど）ならびに乳化剤および安定剤の1種類以上を含むものであり得る。経表面投与には、医薬組成物に増粘剤を存在させてもよい。経皮投与が意図される場合、該組成物は、経皮パッチまたはイオン導入デバイスを含むものであってもよい。

20

【0157】

本発明の医薬組成物は、例えば坐剤の形態での経直腸投与が意図されたものであってもよく、坐剤は直腸内で融解して薬物を放出するものである。経直腸投与のための組成物には、適当な非刺激性の賦形剤として油性基剤が含有され得る。かかる基剤としては、限定されないが、ラノリン、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0158】

本発明の医薬組成物には、固形または液状の投薬単位の物理形態を改良する種々の物質が含まれ得る。例えば、該組成物には、活性成分の周囲にコーティング殻を形成する物質が含まれ得る。コーティング殻を形成する物質は、典型的には不活性なものであり、例えば、糖、シラックおよび他の腸溶性コーティング剤から選択され得る。あるいはまた、活性成分をゼラチンカプセル内に封入してもよい。

【0159】

固形または液状の形態の本発明の医薬組成物に、本発明の化合物に結合し、それにより該化合物の送達を補助する薬剤を含めてもよい。この能力において作用し得る好適な薬剤としては、モノクローナルもしくはポリクローナル抗体、タンパク質またはリポソームが挙げられる。

40

【0160】

本発明の医薬組成物は、エアロゾル剤として投与され得る投薬単位からなるものであってもよい。エアロゾル剤という用語は、コロイド状の性質のものから加圧パッケージからなる系に及ぶさまざまな系を表すために用いている。送達は、液化ガスもしくは圧縮ガスによるもの、または活性成分を分注する適当なポンプシステムによるものであり得る。本発明の化合物のエアロゾル剤は、活性成分（1種類または複数種）を送達するために単相系、二相系または三相系で送達され得る。エアロゾル剤の送達は、必要な容器、アクチュエータ、弁、補助容器などを含み、これらが一緒になってキットが構成され得る。当業者により、必要以上に実験を行なうことなく、好ましいエアロゾル剤が判断され得よう。

50

【0161】

本発明の医薬組成物は、製薬技術分野でよく知られた任意の方法論によって調製され得る。例えば、注射による投与が意図された医薬組成物は、本発明の化合物を滅菌蒸留水と、溶液が形成されるように合わせることににより調製され得る。均一な液剤または懸濁剤の形成を助長するために界面活性剤を添加してもよい。界面活性剤は、本発明の化合物と、水性送達系内での該化合物の溶解または均一な懸濁が助長されるように非共有結合的に相互作用する化合物である。

【0162】

一部の特定の実施形態では、式(Formula) Iの化合物を含む医薬組成物は哺乳動物に、投与されたらMnk活性が阻害されるのに十分な量で投与され、好ましくは、該哺乳動物に対する毒性は許容範囲内である。式Iの化合物のMnk活性は、当業者により、例えば、以下の本実施例に記載のようにして測定され得る。適切な濃度および投薬量は当業者によって容易に決定され得る。

10

【0163】

治療的使用

本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は治療有効量で投与され、治療有効量は、さまざまな要素、例えば、使用される具体的な化合物の活性；該化合物の代謝安定性および作用の長さ；患者の年齢、体重、一般健康状態、性別および食生活；投与様式および投与期間；排出速度；薬物併用；具体的な障害または病状の重症度；ならびに治療を受けている被験体に依りて異なる。

20

【0164】

「有効量」または「治療有効量」は、哺乳動物（好ましくは、ヒト）に投与したとき、該哺乳動物（好ましくは、ヒト）のMnk関連の病状または疾患の処置（以下に定義する）がなされるのに十分な本発明の化合物の量をいう。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物自体、病状およびその重症度、投与様式、ならびに処置対象の哺乳動物の年齢に依りて異なるが、当業者は、自身の知識と本開示内容を考慮して常套的に決定することができる。

【0165】

また、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、1種類以上の他の治療用薬剤の投与と同時に投与しても、その前に投与しても、その後投与してもよい。かかる併用療法としては、本発明の化合物と1種類以上のさらなる活性薬剤を含む単一の医薬投薬製剤の投与、ならびに本発明の化合物および各活性薬剤の個々の別々の医薬投薬製剤の投与が挙げられる。例えば、本発明の化合物と該他の活性薬剤を患者に、単一の経口投薬組成物、例えば、錠剤またはカプセル剤と一緒に投与してもよく、各薬剤を別々の経口投薬製剤で投与してもよい。別々の投薬製剤を使用する場合、本発明の化合物と1種類以上のさらなる活性薬剤は、本質的に同時に、すなわち同時進行で投与してもよく、別々に時間差で、すなわち逐次投与してもよく；併用療法は、このようなあらゆるレジメンを包含していると理解されたい。

30

【0166】

一部の特定の実施形態では、本開示の化合物は、Mnkの活性の阻害に有用である、および/またはモデル系におけるMnkシグナル伝達活性の解析に有用であり得る、および/またはMnkが関与している疾患、障害もしくは病的状態（好ましくは、ヒトが罹患するもの）と関連している症状の予防、処置もしくは改善に有用であり得る。Mnkの活性を阻害する化合物は、制御不能な細胞の成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症性応答の疾患、あるいは制御不能な細胞の成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症性応答に随伴する疾患、特に、制御不能な細胞の成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症性応答がMnkによって媒介される疾患、例えば、造血器腫瘍、充実性腫瘍および/またはその転移、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、例えば、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホ

40

50

ジキンリンパ腫およびパーキットリンパ腫、頭頸部の腫瘍、例えば、脳腫瘍および脳への転移、胸部の腫瘍、例えば、非小細胞肺腫瘍および小細胞肺腫瘍、胃腸の腫瘍、内分泌腺腫瘍、乳房および他の婦人科系の腫瘍、泌尿器科系の腫瘍、例えば、腎臓、膀胱および前立腺の腫瘍、皮膚の腫瘍、ならびに肉腫および/またはその転移などの症状もしくは進行の予防、処置、改善または低減に有用である。

【0167】

さらに、本発明の化合物およびその医薬組成物は、サイトカイン関連疾患、例えば、炎症性疾患、アレルギー、または炎症促進性サイトカインと関連している他の病状の予防および/または治療のための治療薬候補である。例示的な炎症性疾患としては、限定されないが、慢性または急性の炎症、関節の炎症、例えば、慢性の炎症性関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、若年性関節リウマチ、ライター症候群、リウマチ様外傷性関節炎、風疹関節炎、急性滑膜炎および痛風性関節炎；炎症性の皮膚疾患、例えば、日焼け、乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、湿疹、皮膚炎、急性または慢性のグラフト形成 (graft formation)、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹および強皮症；胃腸管の炎症、例えば、炎症性腸疾患、クローン病および関連の病状、潰瘍性大腸炎、大腸炎ならびに憩室炎；腎炎、尿道炎、卵管炎、卵巣塩、子宮内膜炎、脊椎炎、全身性エリテマトーデスおよび関連障害、多発性硬化症、喘息、髄膜炎、脊髄炎、脳脊髄炎、脳炎、静脈炎、血栓性静脈炎、呼吸器疾患、例えば、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、炎症性肺疾患および成人呼吸窮迫症候群ならびにアレルギー性鼻炎；心内膜炎、骨髄炎、リウマチ熱、リウマチ性心外膜炎、リウマチ性心内膜炎、リウマチ性心筋炎、リウマチ性僧帽弁疾患、リウマチ性大動脈弁疾患、前立腺炎、前立腺膀胱炎、脊椎関節症 強直性脊椎炎、滑膜炎、手指腱滑膜炎、筋炎、咽頭炎、リウマチ性多発性筋痛、肩の腱炎ならびに滑液包炎、痛風、偽痛風、血管炎 (vasculitides)、肉芽腫性甲状腺炎、リンパ球性甲状腺炎、浸潤性線維性甲状腺炎、急性甲状腺炎からなる群より選択される甲状腺の炎症性疾患；橋本甲状腺炎、川崎病、レイノー現象、シェーグレン症候群、神経炎症性疾患、敗血症、結膜炎、角膜炎、虹彩毛様体炎、視神経炎、耳炎、リンパ節炎、鼻咽頭炎 (nasopharyngitis)、副鼻腔炎、咽頭炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管支炎、肺炎、口内炎、歯肉炎、食道炎、胃炎、腹膜炎、肝炎、胆石症、胆嚢炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー病、半月体形成性糸球体腎炎、脾炎、子宮内膜炎、子宮筋層炎、子宮炎、子宮頸管炎、子宮頸内膜炎、子宮頸外膜炎 (exocervicitis)、子宮傍結合組織炎、結核、膣炎、外陰炎、珪肺症、サルコイドーシス、塵肺、ピレシス (pyresis)、炎症性多発性関節障害、乾癬性 (psoriatic) 関節障害、腸線維症 (intestinal fibrosis)、気管支拡張症ならびに腸疾患性関節障害が挙げられる。

【0168】

炎症は、これらの疾患の一元的な病的過程であるが、現在の治療薬は、疾患の症状を処置するものにすぎず、炎症の根本的な原因を処置するものではない。本発明の組成物は、炎症性疾患ならびに関連する合併症および障害の処置および/または予防に有用である。

【0169】

したがって、一部の特定の実施形態は、Mnk依存性の病状の処置を、それを必要とする哺乳動物において行なうための方法であって、有効量の上記の医薬組成物 (すなわち、式 I の任意の1種類以上の化合物を含む医薬組成物) を哺乳動物に投与することを含む方法に関する。

【0170】

「処置する」または「処置」は、本明細書で用いる場合、対象の疾患または病状を有する哺乳動物 (好ましくは、ヒト) における該対象の疾患または病状の処置を包含しており：

- (i) 該疾患または病状が哺乳動物に起こることを予防すること (特に、かかる哺乳動物が該病状に対して素因を有するが、該病状を有するとまだ診断されていない場合) ；
- (ii) 該疾患または病状を抑止すること、すなわち、その発症を停止させること ；
- (iii) 該疾患または病状を軽減すること、すなわち、該疾患または病状の消退をもた

10

20

30

40

50

らすこと；あるいは

(iv) 該疾患または病状に起因する症状を軽減すること、すなわち、原因の疾患または病状に対処せずに痛みを軽減すること

を包含している。本明細書で用いる場合、用語「疾患」および「病状」は互換的に用いている場合もあり得、具体的な病気または病状の原因因子がわかっていないものであり得（そのため、原因論がまだ理解されていない）、したがって、まだ疾患と認められておらず、望ましくない病状または症候群と認識されているだけであり、この場合、医師によっておおよそ特定の症状群が認定されるという点で異なっている場合もあり得る。

【0171】

上記のように、タンパク質合成の脱調節はヒトがんにおける共通の事象である。翻訳の制御の枢要な調節因子はeIF4Eであり、その活性は腫瘍形成の枢要な決定因子である。eIF4Eの活性化は、MAPキナーゼ相互作用性キナーゼ(Mnk)による枢要なセリン(Ser209)の特異的なリン酸化を伴うため、Mnkの阻害薬は、がんなどの細胞増殖性障害の処置のための好適な候補治療薬である。多種多様ながん、例えば充実性腫瘍、リンパ腫および白血病が、本明細書に開示した組成物および方法に適している。処置され得るがんの型としては、限定されないが、乳房、前立腺および結腸の腺癌；肺のあらゆる形態の気管支原性の癌；骨髄腫；黒色腫；ヘパトーマ；神経芽細胞腫；乳頭腫；アブドーマ；分離腫；鰓腫；悪性カルチノイド症候群；カルチノイド心疾患；ならびに癌腫（例えば、ウォーカー、基底細胞、基底有棘細胞、ブラウン-ピアース、腺管、エールリッヒ腫瘍、Krebs 2、メルケル細胞、粘液性、非小細胞肺、燕麦細胞、乳頭状、スキルス、細気管支、気管支原性、扁平上皮、および移行上皮）が挙げられる。処置され得るがんのさらなる型としては、組織球性障害；白血病；悪性組織球症；ホジキン病；免疫増殖性小腸疾患；非ホジキンリンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、形質細胞腫；細網内皮症；黒色腫；軟骨芽細胞腫；軟骨腫；軟骨肉腫；線維腫；線維肉腫；巨細胞肉腫；組織球腫；脂肪腫；脂肪肉腫；中皮腫；粘液腫；粘液肉腫；骨腫；骨肉腫；脊索腫；頭蓋咽頭腫；未分化胚細胞腫；過誤腫；間葉腫；中腎腫；筋肉腫；エナメル上皮腫；セメント腫；歯牙腫；奇形腫；胸腺腫；栄養膜腫瘍が挙げられる。

【0172】

本発明の化合物を用いて処置することができる他のがんとしては、限定されないが、腺腫；胆管腫；コレステリン腫；円柱腫；嚢胞腺癌；嚢胞腺腫；顆粒膜細胞腫；半陰陽性卵巣腫瘍；ヘパトーマ；汗腺腫；島細胞腫瘍；ライディッヒ細胞腫瘍；乳頭腫；セルトリ細胞腫瘍；卵胞膜細胞腫瘍；平滑筋腫；平滑筋肉腫；筋芽腫；子宮筋腫；筋肉腫；横紋筋腫；横紋筋肉腫；上衣細胞腫；神経節細胞腫；神経膠腫；髓芽細胞腫；髓膜腫；神経鞘腫；神経芽細胞腫；神経上皮腫；神経線維腫；神経腫；傍神経節腫；非クロム親和性傍神経節腫が挙げられる。

【0173】

一実施形態では、本発明の化合物は、角化血管腫；好酸球増多随伴性血管類リンパ組織増殖症；硬化性血管腫；血管腫症；グロムス血管腫；血管内皮腫；血管腫；血管周皮腫；血管肉腫；リンパ管腫；リンパ管筋腫；リンパ管肉腫；松果体腫；癌肉腫；軟骨肉腫；葉状嚢肉腫；線維肉腫；血管肉腫；平滑筋肉腫；白血肉腫；脂肪肉腫；リンパ管肉腫；筋肉腫；粘液肉腫；卵巣癌；横紋筋肉腫；肉腫；新生物；神経線維腫症；および子宮頸部形成異常などのがんの処置のための治療用薬剤候補である。

【0174】

特定の一実施形態では、本開示により、充実性腫瘍、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、骨髄異形成症候群、脳のがん、CNSがん、悪性神経膠腫、膠芽細胞腫、肝細胞がん、肝細胞癌、甲状腺がん、肺がん、非小細胞肺癌(NNSCLC)、造血器のがん、白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、膵臓がん、黒色腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、膵臓癌、腎細胞癌、腎

10

20

30

40

50

臓がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん、卵巣がん、乳がんまたはトリプルネガティブ乳がんを処置するための方法を提供する。かかる方法によれば、治療有効量の式Iによる少なくとも1種類の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が、がんなどの細胞増殖性疾患を有すると診断された被験体に投与され得る。あるいはまた、式Iによる少なくとも1種類の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物が、がんを有すると診断された被験体に投与され得る。

【0175】

一部の特定の実施形態では、本発明による化合物は、がんを有する被験体に、他の慣用的ながん治療、例えば放射線処置または手術と合わせて投与される。放射線療法は、当該技術分野でよく知られており、X線治療、例えば線照射、および放射性医薬品治療が挙げられる。

10

【0176】

一部の特定の実施形態では、本発明のMnk阻害薬化合物は、少なくとも1種類の抗がん剤とともに使用される。抗がん剤としては化学療法薬が挙げられる。化学療法剤としては、限定されないが、クロマチン機能の阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬、微小管阻害薬、DNA障害剤、代謝拮抗薬（例えば、葉酸拮抗薬、ピリミジンアナログ、プリンアナログ、および糖鎖修飾アナログ）、DNA合成阻害薬、DNA相互作用剤（例えば、インターカレート剤）ならびにDNA修復阻害薬が挙げられる。

20

【0177】

実例の化学療法剤としては、限定されないが、以下の群：抗代謝産物/抗がん剤、例えば、ピリミジンアナログ（5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、カペシタビン、ゲムシタビンおよびシタラビン）ならびにプリンアナログ、葉酸拮抗薬および関連阻害薬（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンおよび2-クロロデオキシアデノシン（クラドリピン））；抗増殖剤/細胞分裂抑制剤、例えば天然産物、例えば、ピンカアルカロイド（ピンラスチン、ピンクリスチンおよびビノレルピン）、微小管破壊剤、例えば、タキサン（パクリタキセル、ドセタキセル）、ピンクリスチン、ピンラスチン、ノコダゾール、エポチロンおよびナベルピン、エピジポドフィロトキシン（epidipodophyllotoxin）（エトポシド、テニポシド）、DNA障害剤（アクチノマイシン、アムサクリン、アントラサイクリン、プレオマイシン、ブスルファン、カンプトテシン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、ヘキサメチルメラニンオキサリプラチン、イホスファミド、メルファラン、メクロレタミン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニトロソウレア、プリカマイシン、プロカルバジン、タキソール、タキソテア、テモゾラミド、テニポシド、トリエチレンチオホスホラミドおよびエトポシド（VP 16））；抗生物質、例えば、ダクチノマイシン（アクチノマイシンD）、ダウノルピシン、ドキシソルピシン（アドリアマイシン）、イダルピシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、プレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）およびマイトマイシン；酵素（L-アスパラギナーゼ（これは、L-アスパラギンを体系的に代謝し、アスパラギンの合成能を有しない細胞を枯渇させる））；抗血小板剤；抗増殖性/細胞分裂抑制性アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード（メクロレタミン、シクロホスファミドおよびアナログ、メルファラン、クロラムブシル）、エチレンイミンおよびメチルメラニン（ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ）、アルキルスルホネート-ブスルファン、ニトロソウレア（カルムスチン（BCNU）およびアナログ、ストレプトゾシン）、トラゼン-ダカルバジン（DTIC）；抗増殖性/細胞分裂抑制性代謝拮抗薬、例えば、葉酸アナログ（メトトレキサート）；白金配位錯体（シスプラチン、カルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド；ホルモン、ホルモンアナログ（エストロゲン、タモキシフェン、ゴセレリン、ピカルタミド、ニルタミド）ならびにアロマターゼ阻害薬（レトロゾール、アナストロゾール）；抗凝固剤（ヘパリン、合成ヘパリン塩および他のトロンビン阻害薬）；線維素溶解剤（例えば、組織プラスミノゲンアクチベータ、スト

30

40

50

レプトキナーゼおよびウロキナーゼ)、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、アブキシマブ;抗遊走(antimigratory)剤;抗分泌剤(ブレベルジン(breveldin));免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムス(FK-506)、シロリムス(ラパマイシン)、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル);抗血管新生化合物(TNP470、ゲニステイン)および増殖因子阻害薬(血管内皮増殖因子(VEGF)阻害薬、線維芽細胞増殖因子(FGF)阻害薬);アンジオテンシン受容体遮断薬;酸化窒素供与体;アンチセンスオリゴヌクレオチド;抗体(トラスツズマブ、リツキシマブ);キメラ抗原受容体;細胞周期阻害薬および分化誘導薬(トレチノイン);mTOR阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬(ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、アムサクリン、カンプトテシン、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、エニボシド、エピルピシン、エトボシド、イダルピシン、イリノテカン(CPT-11)およびミトキサントロン、トポテカン、イリノテカン)、コルチコステロイド(コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン(prednisolone)、プレドニゾンおよびプレドニゾロン);増殖因子シグナル伝達キナーゼ阻害薬;ミトコンドリア機能不全誘導薬、毒素、例えば、コレラ毒素、リシン、シュードモナス外毒素、百日咳アデニル酸シクラーゼ毒素、またはジフテリア毒素、およびカスパーゼアクチベータ;ならびにクロマチン破壊薬が挙げられる。

10

【0178】

一部の特定の実施形態では、本発明によるMnk阻害薬は、併用療法レジメンの一部としてのさらなる薬剤(1種類または複数種)と同じ製剤もしくは別々の製剤で同時に、または逐次使用される。

20

【0179】

また、式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VI、VIIaおよびVIIbによるMnk阻害薬(式I、Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VI、VIIaおよびVIIbの化合物のその対応する塩および医薬組成物を含む)は、患者(好ましくは、ヒト)のサイトカイン媒介性障害、例えば炎症を処置または予防するための治療用薬剤としても有効である。一実施形態において、本発明による化合物または組成物は、慢性または急性の炎症、慢性の炎症性関節炎、関節リウマチ、乾癬、COPD、炎症性腸疾患、敗血症性ショック、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症および喘息からなる群より選択される疾患の処置または予防に特に有用である。

30

【0180】

本発明のさらなる一態様では、本発明の化合物または本発明の化合物の薬学的に許容され得る製剤は、Mnk活性の阻害薬として提供される。かかる阻害は、Mnkを発現している細胞を該化合物または薬学的に許容され得る製剤と接触させてMnk活性を低下させるかまたは阻害し、Mnk依存性の病状に対する治療有効性を、それを必要とする哺乳動物にもたらしことよって行なわれる。

【0181】

式Iによる化合物または式Iの化合物の組成物の治療有効投薬量は一般的に、約1~2000mg/日、約10~約1000mg/日、約10~約500mg/日、約10~約250mg/日、約10~約100mg/日、または約10~約50mg/日の範囲である。治療有効投薬量は1回の用量または反復用量で投与され得る。しかしながら、任意の具体的な患者に対する本発明の化合物の具体的な用量は、さまざまな要素、例えば、処置対象の患者の年齢、性別、体重、一般健康状態、食生活、個人の応答、投与期間、処置対象の疾患の重症度、適用される具体的な化合物の活性、投薬形態、適用様式および併用薬に依存することは認識されよう。所与の状況での治療有効量は、常套的な実験手法によって容易に決定され、当業者である臨床医または医師の技能の範囲内であり、判断がゆだねられる。任意の場合において、該化合物または組成物は、患者の独自の病状に基づいた治療有効量が送達される投薬量と様式で投与される。

40

【実施例】

【0182】

合成

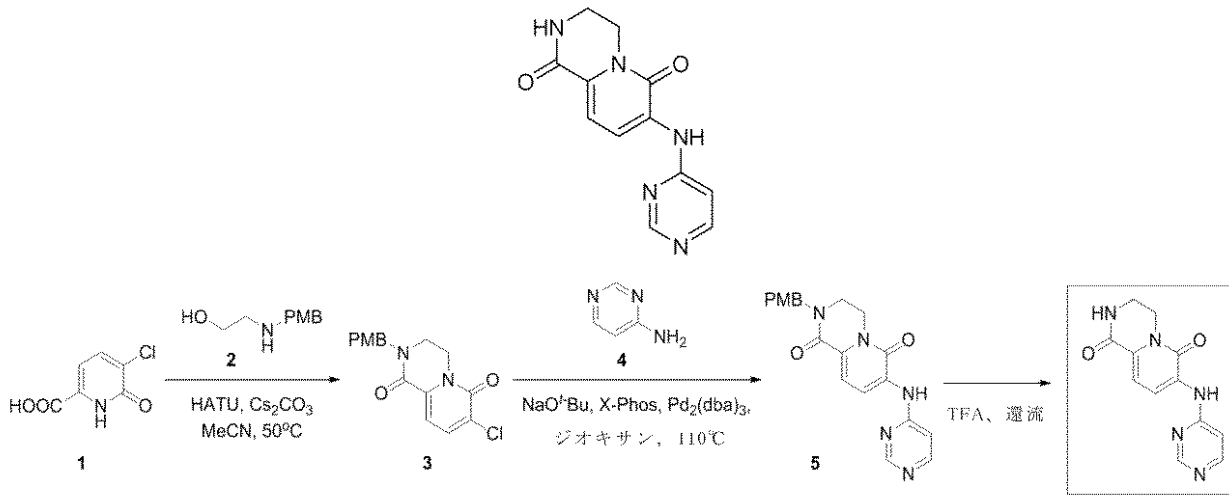
以下の実施例は、実例を示す目的で示したものであり、限定する目的で示したものではありません。

50

ない。

実施例1

7 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[1,2 - a]ピラジン - 1,6 (2H) - ジオン (化合物番号1) の合成
【化35】



10

20

7 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3,4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[1,2 - a]ピラジン - 1,6 - (2H) - ジオン (3) の合成

【0183】

5 - クロロ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (1, 0.25g, 1.44mmol) のアセトニトリル (10mL) 溶液に、2 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) エタノール (2, 0.31g, 1.73mmol)、続いて炭酸セシウム (1.18g, 3.61mmol) とHATU (1.26g, 3.32mmol) を添加し、反応混合物を50 で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、化合物を酢酸エチル中に抽出した。有機層をブラインで洗浄し、分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 酢酸エチル/ヘキサン=60%) によって精製し、7 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3,4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[1,2 - a]ピラジン - 1,6 - (2H) - ジオン (3) を得た。収量 : 0.24g, 52%; MS (ESI) m/z 319 [M + 1]⁺.

30

2 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[1,2 - a]ピラジン - 1,6 (2H) - ジオン (5) の合成

【0184】

7 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3,4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[1,2 - a]ピラジン - 1,6 - (2H) - ジオン (3, 0.45g, 1.41mmol) のジオキサソ (10mL) 溶液に、ピリミジン - 4 - アミン (4, 0.13g, 1.41mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (0.41g, 4.2mmol)、続いてX - Phos (0.14g, 0.28mmol) を添加し、反応混合物をアルゴンで5分間脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.13g, 0.14mmol) を添加し、反応混合物をアルゴンでさらに5分間脱気し、110 で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、化合物を酢酸エチル中に抽出した。有機層をブラインで洗浄し、分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ, メタノール/ジクロロメタン=5%) によって精製し、2 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[1,2 - a]ピラジン - 1,6 (2H) - ジオン (5) を黄色固形物として得た。収量 : 0.42g, 79%; MS (ESI) m/z 378 [M + 1]⁺.

40

7 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[1,2 - a]ピラジン - 1,6 (2H) - ジオン (化合物番号1) の合成

【0185】

50

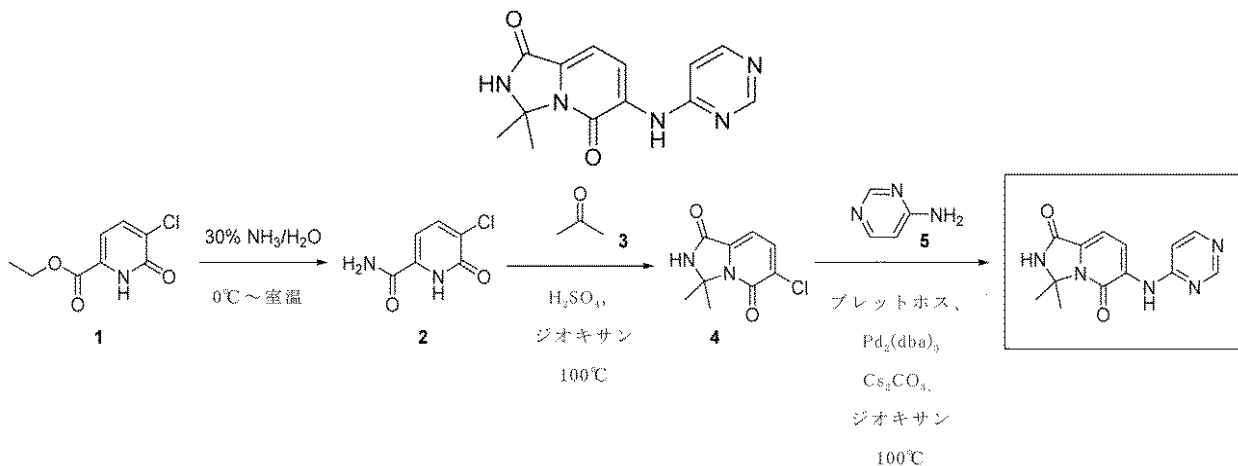
2-(4-メトキシベンジル)-7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6(2H)-ジオン(5, 0.3g, 0.79mmol)のトリフルオロ酢酸(5mL)溶液を90℃で48時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を重炭酸ナトリウムの飽和溶液で中和し、化合物を10%メタノール含有酢酸エチル中に抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ, メタノール/ジクロロメタン=10%)によって精製し、7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6(2H)-ジオン(化合物番号1)をベージュ色の固形物として得た。収量: 0.12g, 59%; MS (ESI) m/z 258 [M + 1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.45 (s, 1H), 8.79-8.64 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 6.0, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H).

10

実施例2

3,3-ジメチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号2)の合成

【化36】



20

30

5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド(2)の合成

【0186】

アンモニア水(15mL, 30%溶液)を5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸エチル(1, 0.65g, 3.2mmol)に0℃で添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテルを用いて摩砕し、濾過し、乾燥させ、5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド(2)を得た。収量: 0.43g, 75%; MS (ESI) m/z 173[M + 1]⁺.

6-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(4)の合成

【0187】

手順A: 5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド(2, 1.4g, 7.9mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)溶液に、アセトン(3, 4.6g, 79mmol)と濃硫酸(0.038g, 0.39mmol)を室温で添加し、反応混合物を100℃で8時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテルとヘキサンを用いて摩砕し、濾過し、乾燥させ、6-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(4)を得た。収量: 1.4g, 83%; MS (ESI) m/z 213[M + 1]⁺.

40

3,3-ジメチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号2)の合成

【0188】

手順B: 6-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-

50

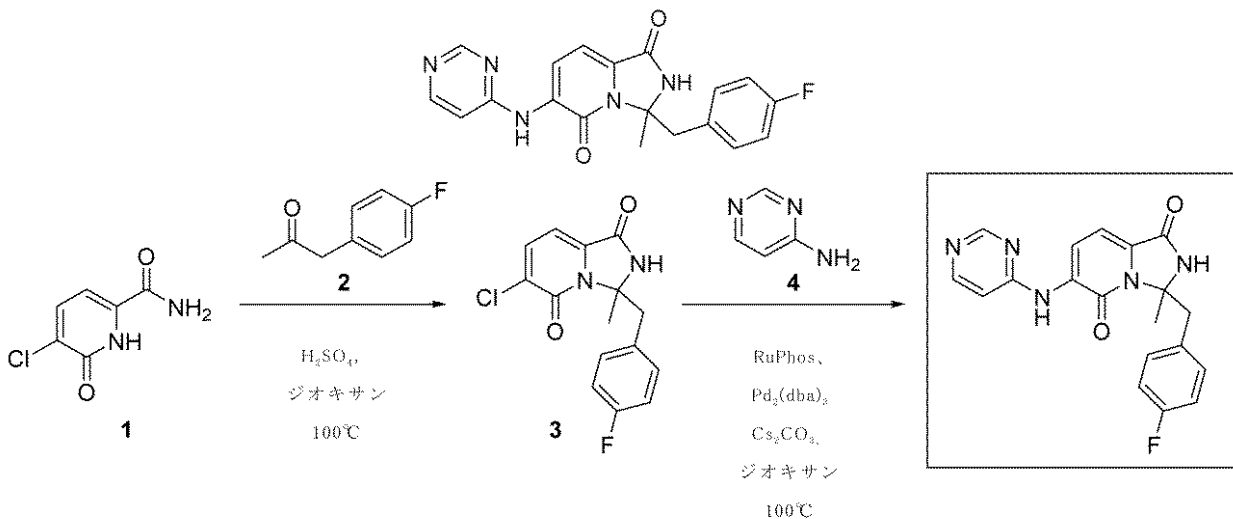
ジオン (4, 0.25g, 1.18mmol) の1,4 - ジオキサン (8mL) 溶液に、ピリミジン - 4 - アミン (5, 0.14g, 1.41mmol)、プレットホス (Brettphos) (0.19g, 0.23mmol) および炭酸セシウム (0.76g, 2.36mmol) を添加し、反応混合物をアルゴンで5分間脱気した。トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム (0) (0.11g, 0.12mmol) を添加した。反応液をアルゴンでさらに5分間脱気し、次いで100 で10時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (5%メタノール含有ジクロロメタン使用) によって精製し、3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号2) を明黄色固形物として得た。収量 : 0.036g, 11% ; MS (ESI) m/z 272[M +1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.70 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 2H), 8.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.82 (s, 6H) .

10

実施例3

3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号3) の合成

【化37】



20

30

6 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0189】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量 : 0.17g, 49% ; MS (ESI) m/z 307[M +1]⁺ .

3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号3) の合成

【0190】

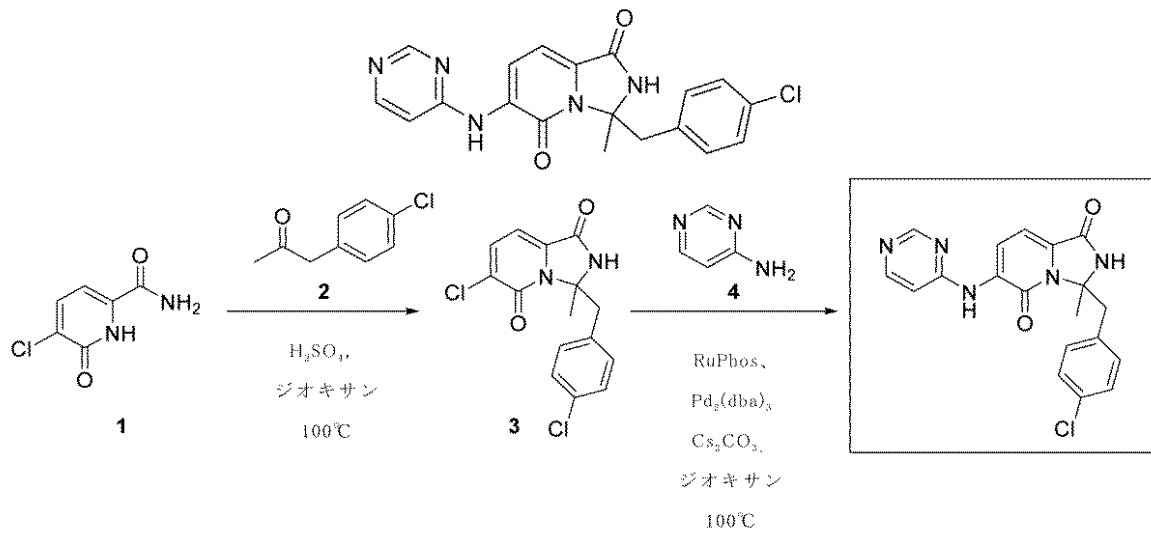
化合物3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物 ; 収量 : 0.012g, 40% ; MS (ESI) m/z 366[M +1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.66 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 4H), 6.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H) .

40

実施例4

3 - (4 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号4) の合成

【化38】



10

6 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0191】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.278g, 59%; MS (ESI) m/z 323 [M + 1]⁺.

20

3 - (4 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号4) の合成

【0192】

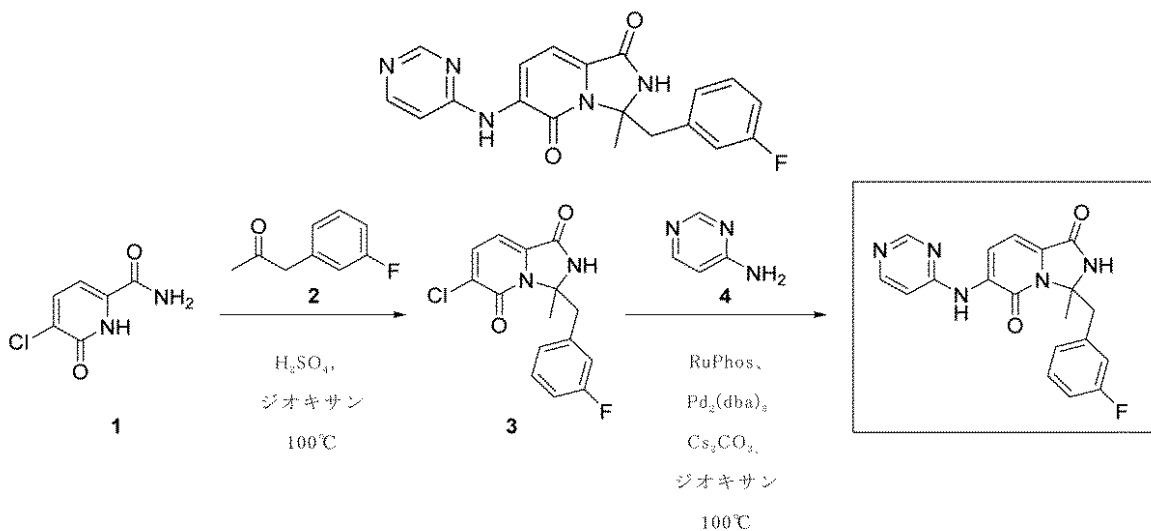
化合物4の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄褐色固形物；収量：0.18g, 59%; MS (ESI) m/z 382[M + 1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.01 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H).

30

実施例5

3 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号5) の合成

【化39】



40

50

6 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 1 9 3 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.265g, 59% ; MS (ESI) m/z 307 [M +1]⁺.

3 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号5) の合成

【 0 1 9 4 】

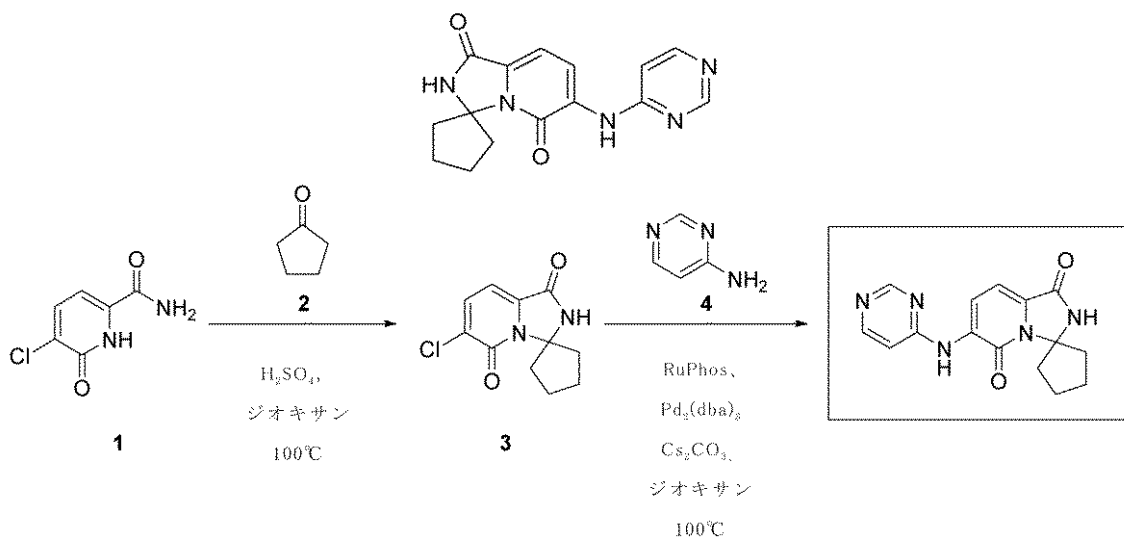
化合物5の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。ページ
 ュ色固形物 ; 収量 : 0.17g , 56% ; MS (ESI) m/z 366 [M +1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆)
) 9.68 (s , 1H) , 9.51 (s , 1H) , 8.75 (s , 1H) , 8.68 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 8.4
 0 (d , J = 5.9 Hz , 1H) , 7.41 (d , J = 6.1 Hz , 1H) , 7.2 - 7.08 (m , 1H) , 6.99 - 6.9
 1 (m , 1H) , 6.77 (dd , J = 8.6 , 5.0 Hz , 2H) , 6.58 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 4.02 (d
 , J = 13.8 Hz , 1H) , 3.12 (d , J = 13.8 Hz , 1H) , 1.98 (s , 3H) .

10

実施例6

6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1' H - スピロ[シクロペンタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' , 5' (2' H) - ジオン (化合物番号6) の合成

【 化 4 0 】



20

30

6' - クロロ - 1' H - スピロ[シクロペンタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' , 5' (2' H) - ジオン (3) の合成

【 0 1 9 5 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.18g, 42% ; MS (ESI) m/z 239 [M +1]⁺.

6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1' H - スピロ[シクロペンタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a] - ピリジン] - 1' , 5' (2' H) - ジオン (化合物番号6) の合成

40

【 0 1 9 6 】

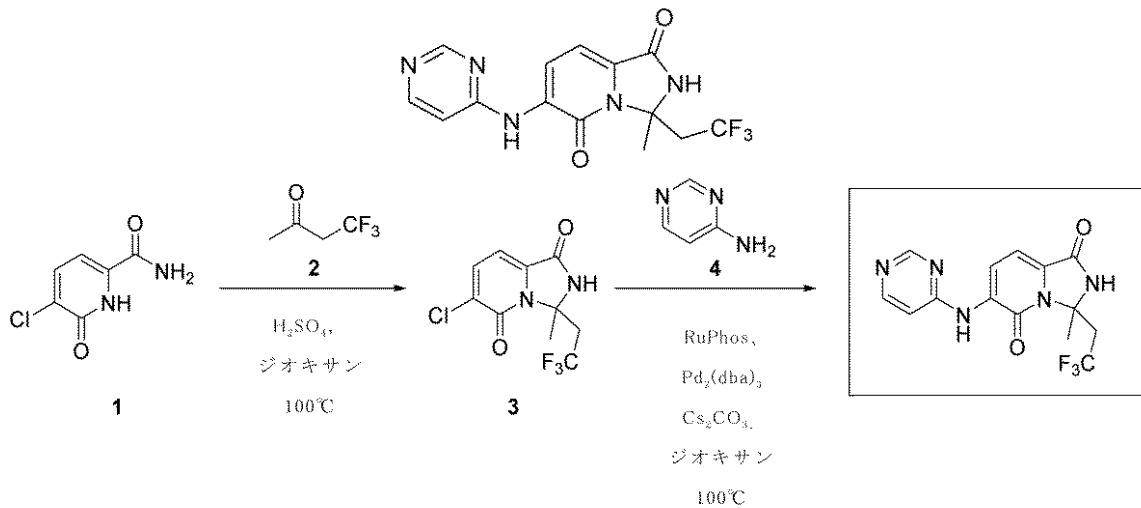
化合物6の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色
 固形物 ; 収量 : 0.1g , 45% ; MS (ESI) m/z 298.10 [M +1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆)
) 10.01 (s , 1H) , 9.43 (s , 1H) , 8.82 - 8.73 (m , 2H) , 8.37 (d , J = 5.9 Hz , 1H)
 , 7.37 (d , J = 5.9 Hz , 1H) , 6.88 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 2.89 - 2.81 (m , 2H) , 2.0
 8 - 1.92 (m , 2H) , 1.96 - 1.70 (m , 4H) .

実施例7

3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号7) の合成

50

【化 4 1】



10

6 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 1 9 7 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.12g, 22%.

20

3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号7) の合成

【 0 1 9 8 】

化合物7の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄緑色固形物；収量：0.020g, 15%；MS (ESI) m/z 340[M + 1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

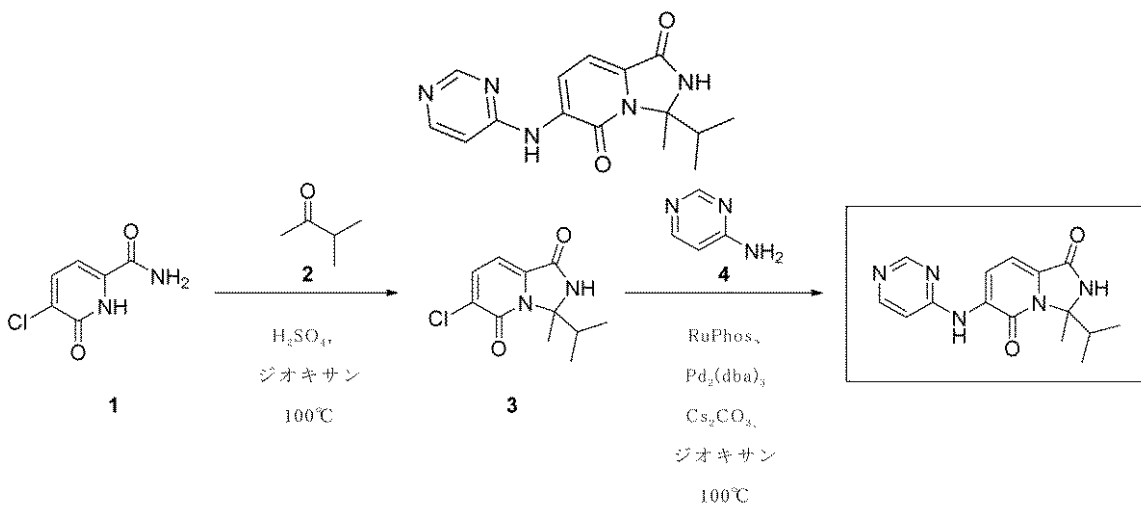
10.69 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.38 - 3.75 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 1.81 (s, 3H).

実施例8

30

3 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号8) の合成

【化 4 2】



40

6 - クロロ - 3 - イソプロピル - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

50

【 0 1 9 9 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.32g，77%.

3 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号8) の合成

【 0 2 0 0 】

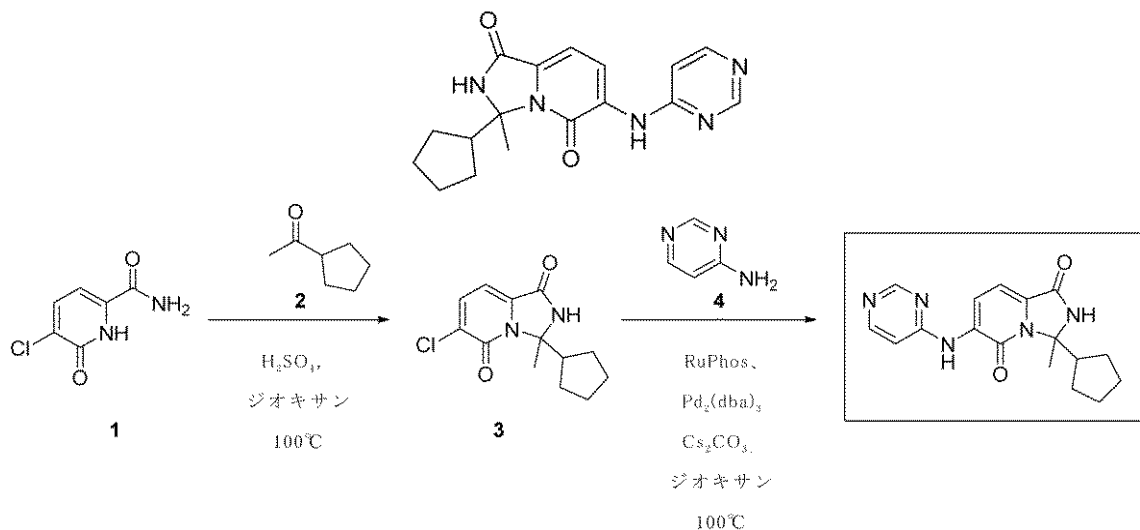
化合物8の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.036g，19%；MS (ESI) m/z 300[M +1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.67 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.83 - 8.73 (m, 2H), 8.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.1 - 2.90 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

実施例9

3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号9) の合成

【 化 4 3 】



20

30

6 - クロロ - 3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 0 1 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.2g，47%；MS (ESI) m/z 267[M +1]⁺.

3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号9) の合成

【 0 2 0 2 】

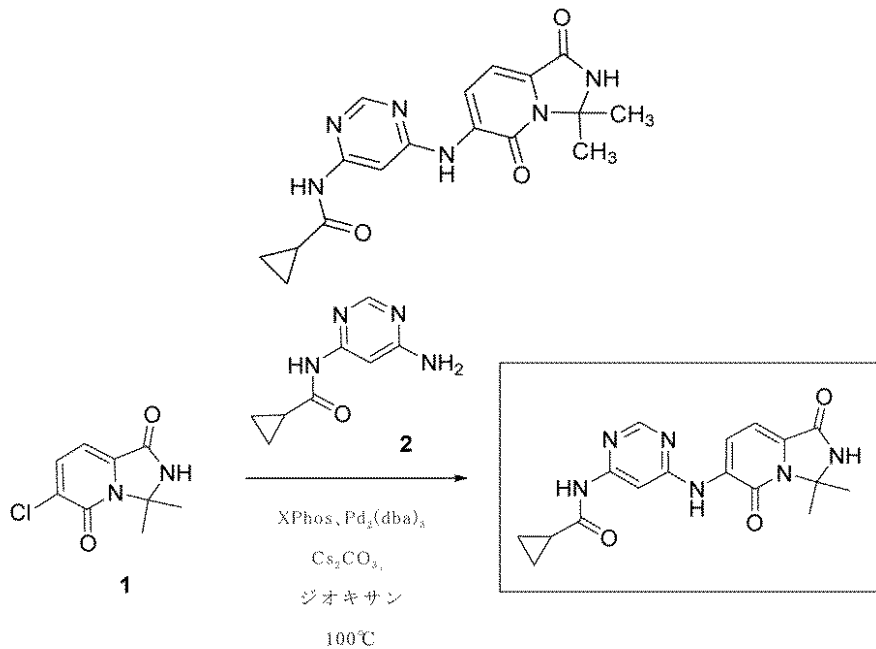
化合物9の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。ベージュ色固形物；収量：0.12g，47%；MS (ESI) m/z 326[M +1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.72 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 2H), 8.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.68 - 1.35 (m, 4H), 1.18 - 1.1 (m, 1H), 0.85 - 0.80 (m, 1H).

40

実施例10

N - (6 - ((3,3 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号10) の合成

【化 4 4】



N - (6 - ((3,3 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 6 - イル) - アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号10) の合成

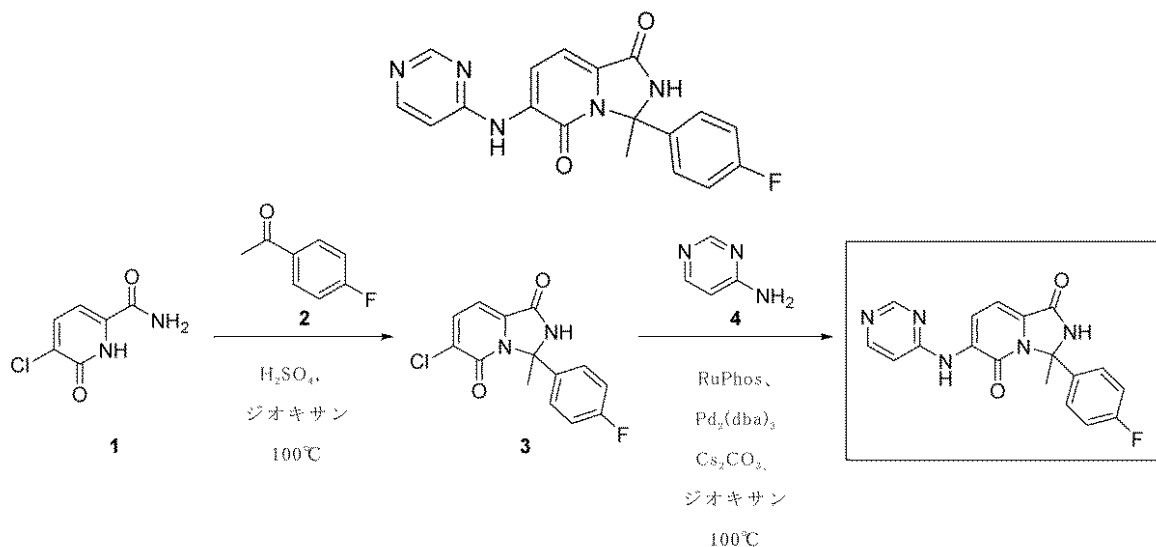
【 0 2 0 3】

化合物10の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。ベージュ色固形物；収量：0.075g，15%；MS (ESI) m/z 355[M +1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 10.87 (s，1H)，9.68 (s，1H)，9.20 (s，1H)，8.64 (d，J = 7.7 Hz，1H)，8.51 (s，1H)，7.88 (d，J = 1.0 Hz，1H)，6.85 (d，J = 7.6 Hz，1H)，2.02 (m，J = 6.2 Hz，1H)，1.80 (s，6H)，0.84 (d，J = 6.1 Hz，4H)。

実施例11

3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号11) の合成

【化 4 5】



6 - クロロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]

ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 0 4 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.216g, 52% ; MS (ESI) m/z 293 [M +1]⁺.

3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号11) の合成

【 0 2 0 5 】

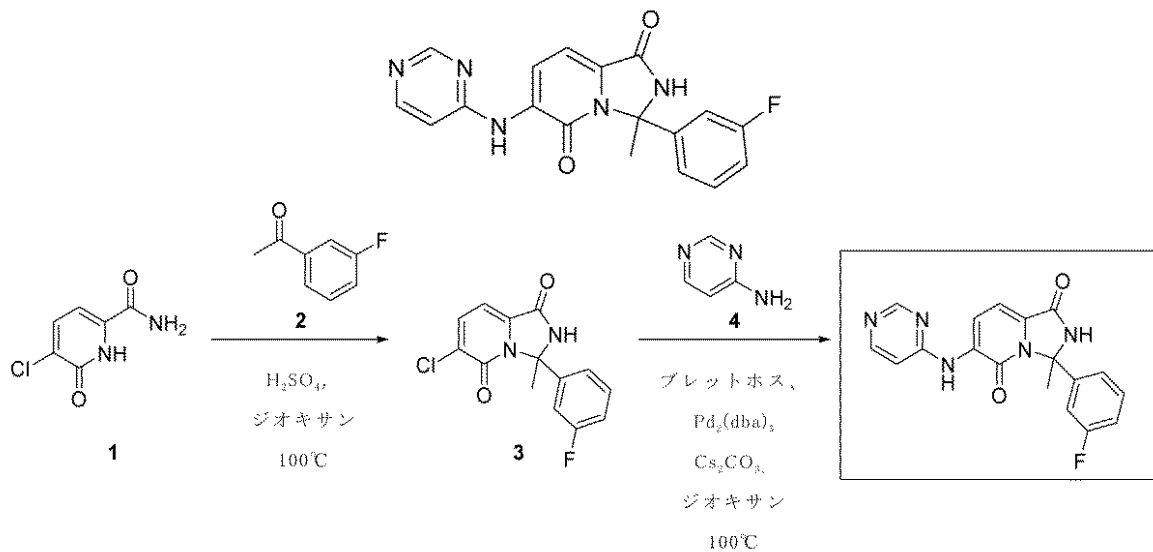
化合物11の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物 ; 収量 : 0.14g, 41% ; MS (ESI) m/z 252.15 [M +1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.05 (s, 1H) , 9.35 (s, 1H) , 8.83 - 8.73 (m, 2H) , 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H) , 7.44 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H) , 7.31 - 7.16 (m, 3H) , 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H) , 2.26 (s, 3H) .

10

実施例12

3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号12) の合成

【 化 4 6 】



20

30

6 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 0 6 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.208g, 50% ; MS (ESI) m/z 293 [M +1]⁺.

3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号12) の合成

40

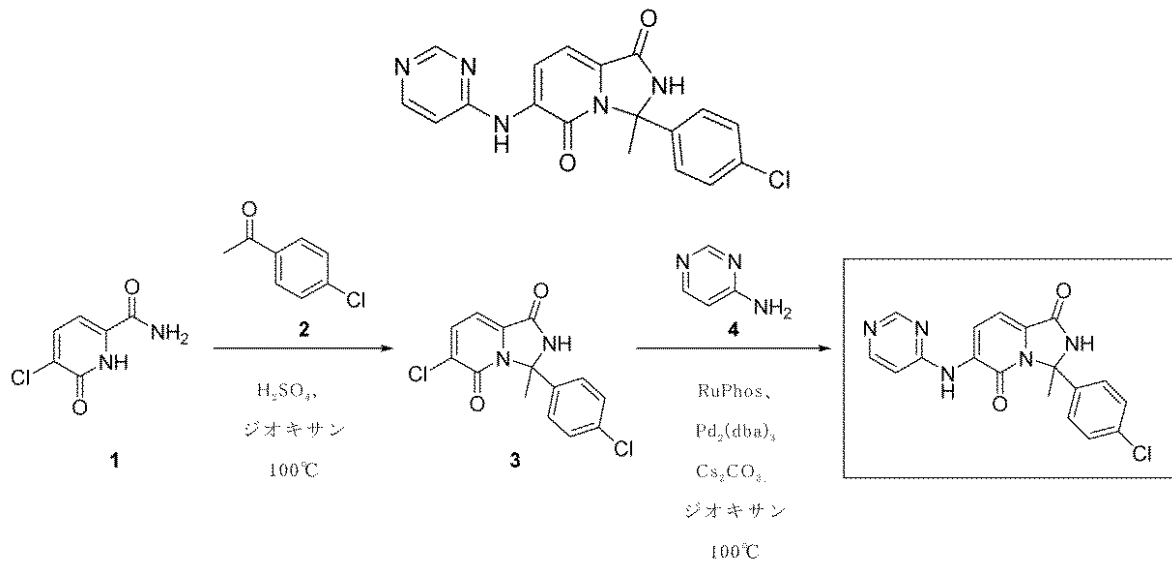
【 0 2 0 7 】

化合物12の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物 ; 収量 : 0.08g, 34% ; MS (ESI) m/z 252.25 [M +1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.07 (s, 1H) , 9.34 (s, 1H) , 8.84 - 8.73 (m, 2H) , 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H) , 7.43 (m, 1H) , 7.32 - 7.12 (m, 4H) , 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H) , 2.26 (s, 3H) .

実施例13

3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号13) の合成

【化47】



10

6-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(3)の合成

20

【0208】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.17g, 31%; MS (ESI) m/z 309 [M+1]⁺.

3-(4-クロロフェニル)-3-メチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロイミダゾ-[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号13)の合成

【0209】

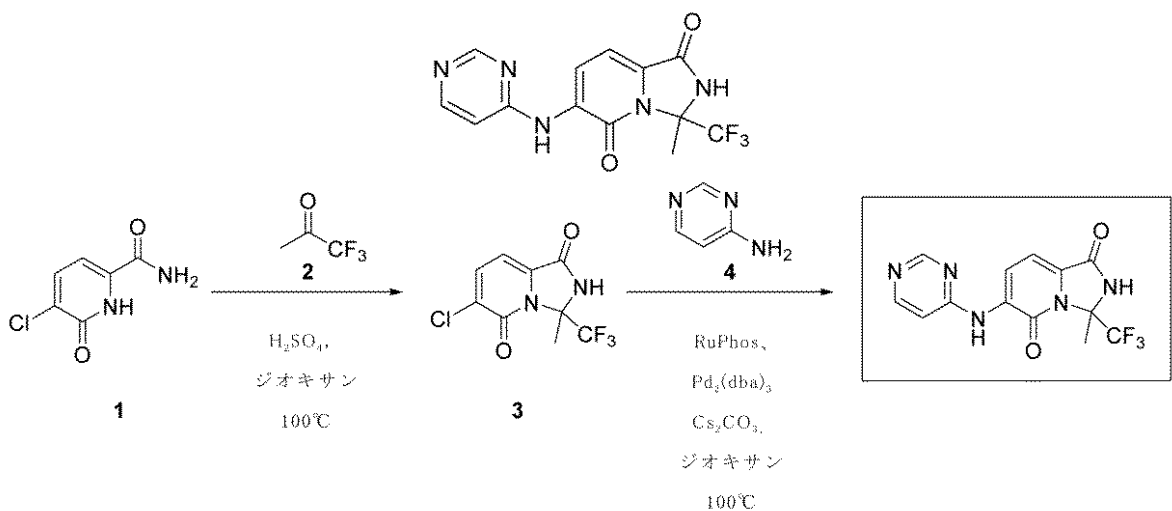
化合物13の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.11g, 55%; MS (ESI) m/z 368.15 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.05 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.84-8.73 (m, 2H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 5.9, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H).

30

実施例14

3-メチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-3-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号14)の合成

【化48】



40

50

6 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 1 0 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量 : 0.255g , 66% ; MS (ESI) m/z 267 [M +1]⁺

3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号14) の合成

【 0 2 1 1 】

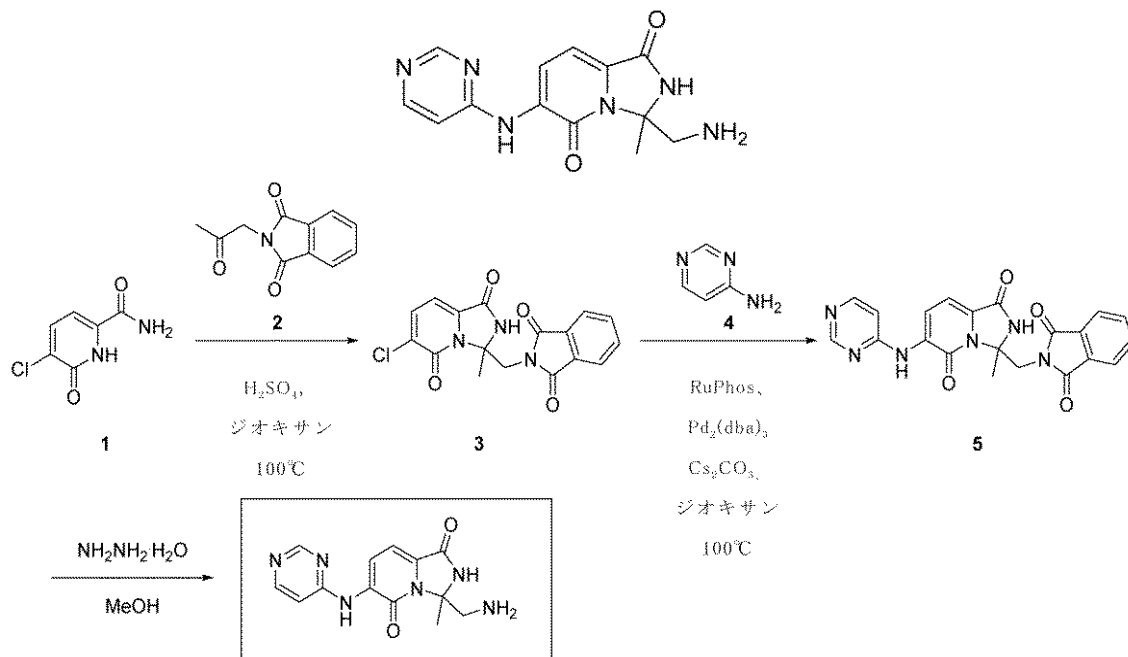
化合物14の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物 ; 収量 : 0.06g , 19% ; MS (ESI) m/z 326 [M +1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.50 (s , 1H) , 9.58 (s , 1H) , 8.84 - 8.76 (m , 2H) , 8.41 (d , J = 5.9 Hz , 1H) , 7.40 (dd , J = 5.9 , 1.4 Hz , 1H) , 7.02 (d , J = 7.7 Hz , 1H) , 2.14 (s , 3H) .

10

実施例15

3 - (アミノメチル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号15) の合成

【 化 4 9 】



20

30

6 - クロロ - 3 - ((1,3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 1 2 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量 : 0.5g , 50% ; MS (ESI) m/z 358 [M +1]⁺.

3 - ((1,3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (5) の合成

【 0 2 1 3 】

中間体5の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量 : 0.09g , 26% ; MS (ESI) m/z 417 [M +1]⁺.

3 - (アミノメチル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号15) の合成

40

50

【0214】

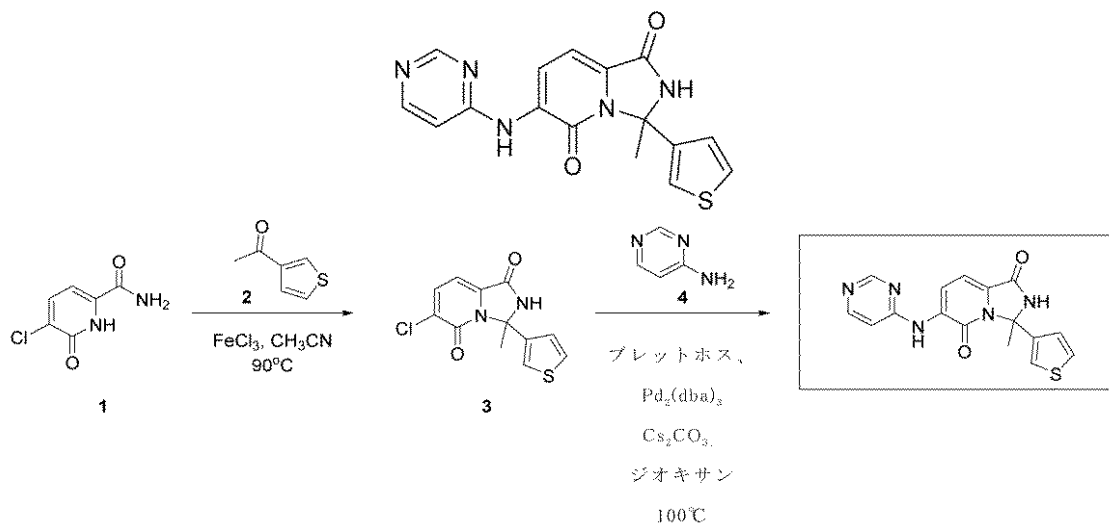
手順C: 3 - ((1,3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (5, 0.085g, 0.29mmol) のメタノール (20mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (2mL) を添加し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、水で洗浄し、分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、これをジエチルエーテルとヘキサンでの反復洗浄によって精製し、3 - (アミノメチル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号15) をオフホワイト色固形物として得た。収量: 0.008g, 9%; MS (ESI) m/z 287.05[M + 1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

9.35 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 2H) .

実施例16

3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - (チオフェン - 3 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号16) の合成

【化50】



6 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0215】

5 - クロロ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (1, 0.1g, 0.58mmol) のアセトニトリル (4mL) 溶液に、1 - (チオフェン - 3 - イル)エタノン (2, 0.37g, 2.9mmol) と塩化第二鉄 (0.094g, 0.58mmol) を添加し、反応混合物を90 で18時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 酢酸エチル/ヘキサン=50%) によって精製し、6 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) を得た。収量: 0.021g, 13%; MS (ESI) m/z 281[M + 1]⁺.

3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - (チオフェン - 3 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号16) の合成

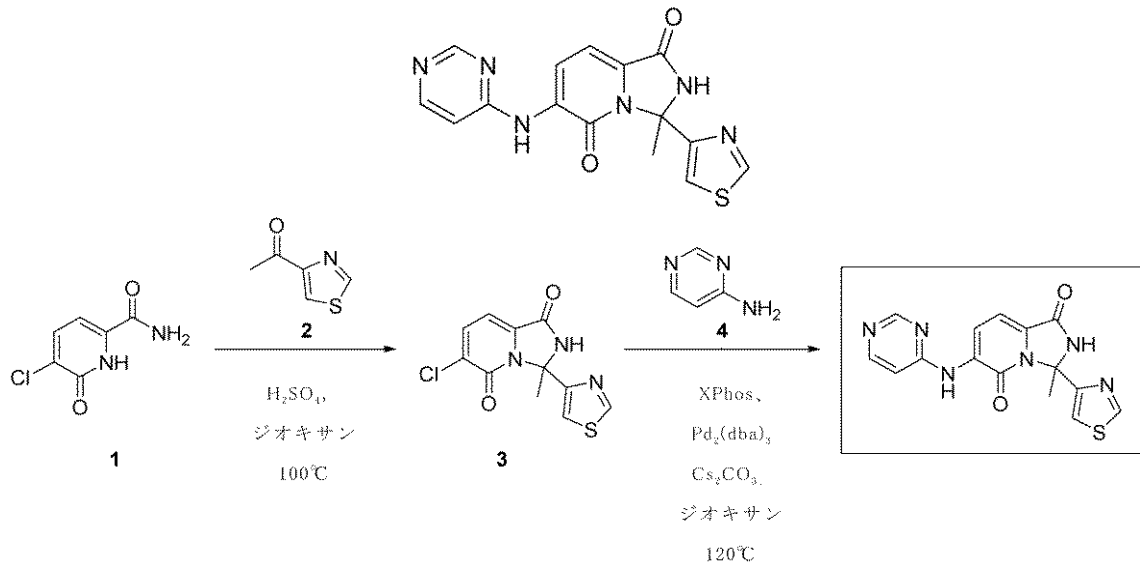
【0216】

化合物16の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。ベージュ色固形物; 収量: 0.008g, 12%; MS (ESI) m/z 340[M + 1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.05 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 2H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.9 Hz, 1H)

z, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

実施例17

3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - (チアゾル - 4 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号17) の合成
【化51】



6 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (チアゾル - 4 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0217】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.2g, 49%; MS (ESI) m/z 282[M + 1]⁺.

3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - (チアゾル - 4 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a] - ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号17) の合成

【0218】

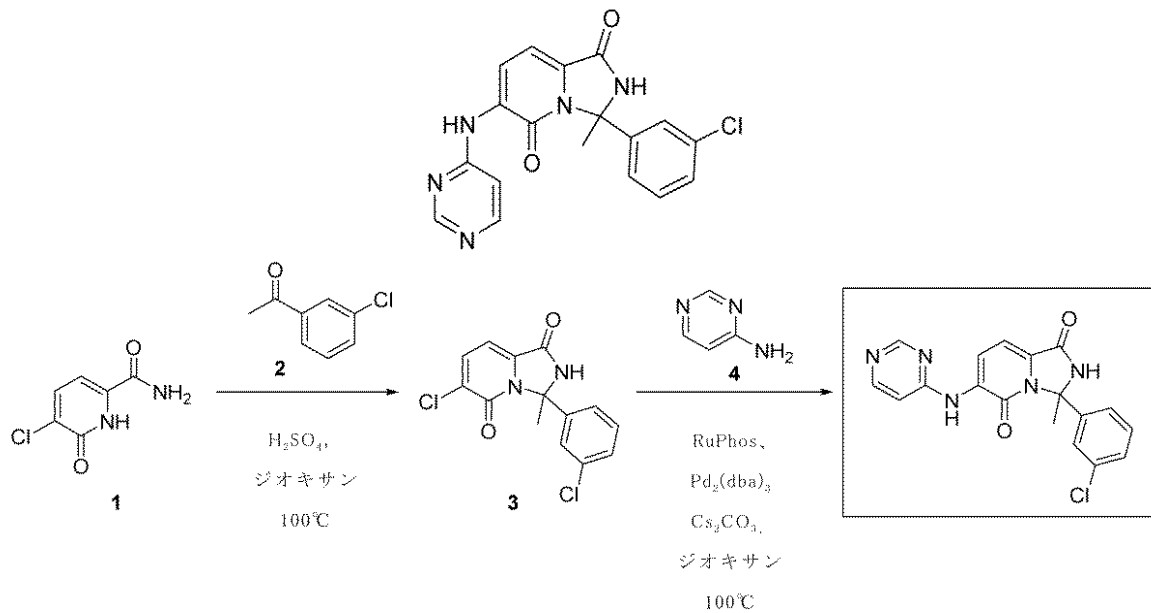
化合物17の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量：0.013g, 21%; MS (ESI) m/z 341[M + 1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.97 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.83 - 8.71 (m, 2H), 8.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

実施例18

3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号18) の合成

30

【化52】



10

6 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピ
リジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【0219】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：
0.210g, 39%; MS (ESI) m/z 309 [M + 1]⁺.

3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒ
ドロイミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号18) の合成

【0220】

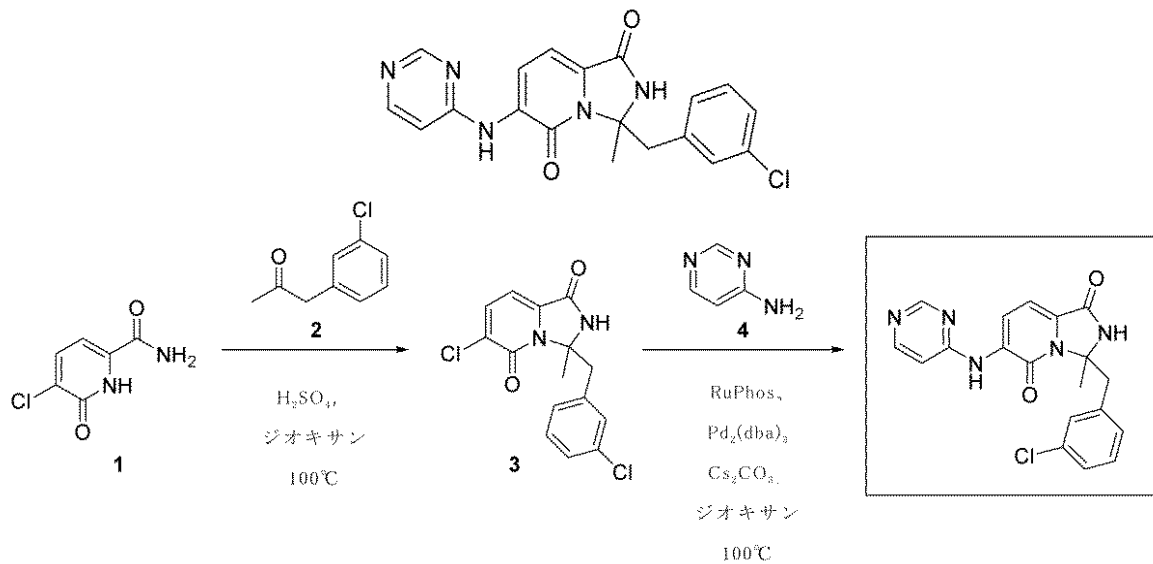
化合物18の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄
色固形物；収量：0.053g, 22%; MS (ESI) m/z 368 [M + 1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d
₆) 10.07 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.86 - 8.73 (m, 2H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1
H), 7.51 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H),
2.25 (s, 3H).

30

実施例19

3 - (3 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒ
ドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号19) の合成

【化53】



6 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【0221】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.4g, 70% ; MS (ESI) m/z 324 [M +1]⁺

3 - (3 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号19) の合成

【0222】

化合物19の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物 ; 収量 : 0.2g, 56% ; MS (ESI) m/z 382 [M +1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

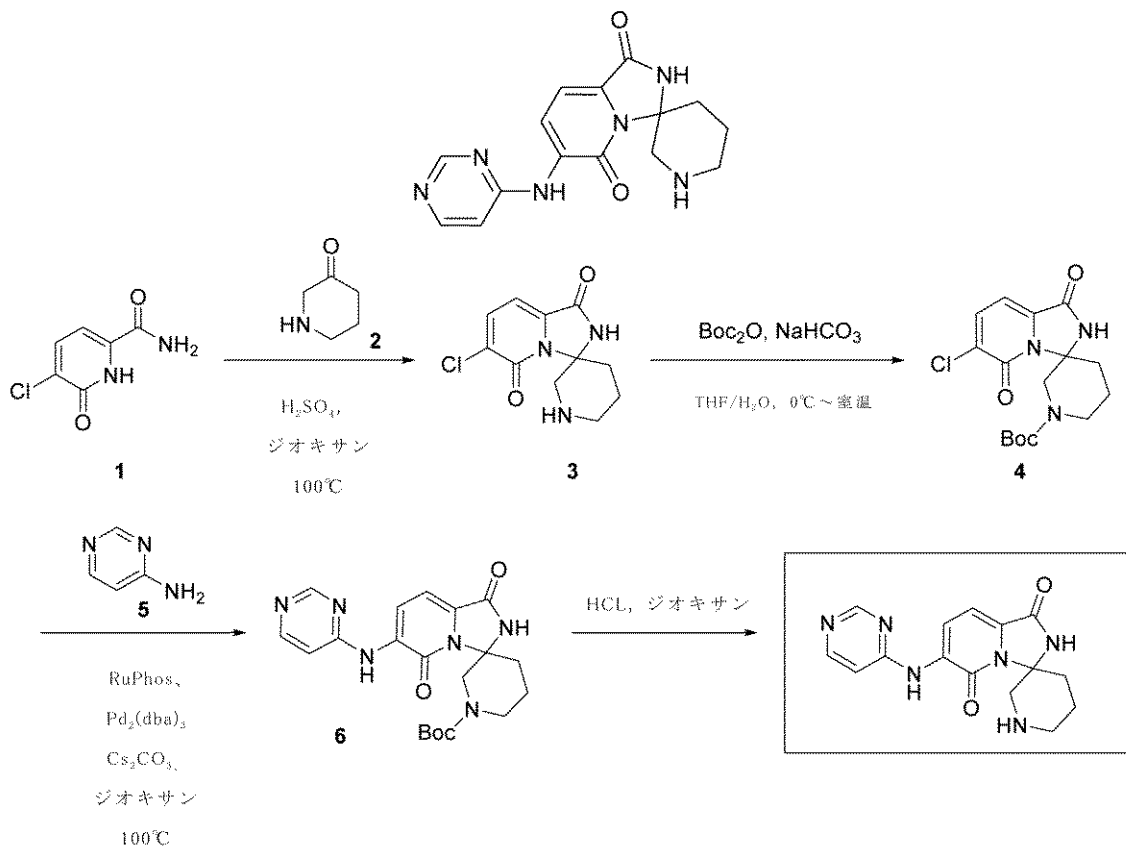
9.67 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H).

30

実施例20

6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 (2H) - ジオン (化合物番号20) の合成

【化54】



10

20

6 - クロロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0223】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.504g、粗製物；MS (ESI) m/z 254 [M +1]⁺.

6 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 2,5 - ジヒドロ - 1H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (4) の合成

30

【0224】

1' - ベンジル - 6 - クロロ - 1H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 (2H) - ジオン (3, 0.5g, 1.9mmol) をテトラヒドロフラン (8mL) と水 (4mL) 中に含む溶液に、重炭酸ナトリウム (0.66g, 7.8mmol) と二炭酸ジ - ターシャリーブチル (1.31mL, 5.9mmol) を0 で添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、化合物を酢酸エチル中に抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ, メタノール/ジクロロメタン=2%) によって精製し、6 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 2,5 - ジヒドロ - 1H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル4

40

を得た。収量：0.33g, 47%；MS (ESI) m/z 354 [M +1]⁺.

1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (6) の合成

【0225】

中間体6の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.126g, 31%；MS (ESI) m/z 413 [M +1]⁺.

6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 (2H) - ジオン (化合物番号20) の合成

【0226】

50

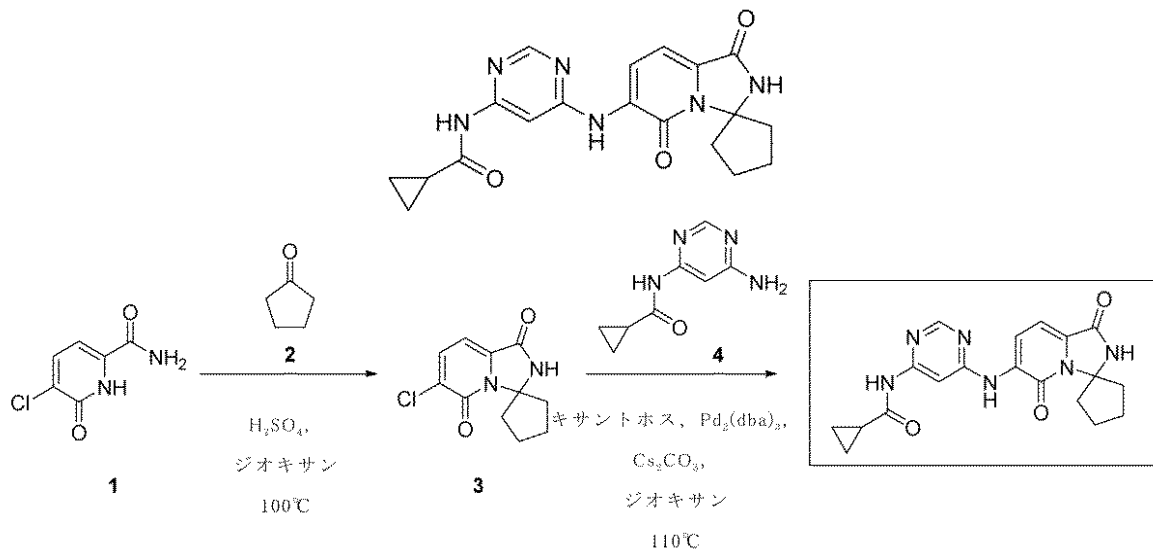
手順D: 1'-ベンジル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-ピペリジン]-1,5(2H)-ジオン(5, 0.12g, 0.29mmol)のジオキサソ(1mL) 攪拌溶液に、4M塩化水素含有ジオキサソ(2mL)を0 で添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をペンタンでの反復洗浄によって精製した。化合物を水に溶解させ、ストラタ(strata)カラムに通し、6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-ピペリジン]-1,5(2H)-ジオン(化合物番号20)を明褐色固形物として得た。収量: 0.062g, 67%; MS (ESI) m/z 313.15 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.13 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.80-8.73 (m, 2H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.9, 1.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 13.0 Hz, 1H).

10

実施例21

N-[6-[(1,5-ジオキサソスピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロペンタン]-6-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号21)の合成

【化55】



20

30

6-クロロスピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロペンタン]-1,5-ジオン(3)の合成

【0227】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物; 収量: 0.8g, 58%; MS (ESI) m/z 237 [M-1]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.33 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

40

N-[6-[(1,5-ジオキサソスピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロペンタン]-6-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号21)の合成

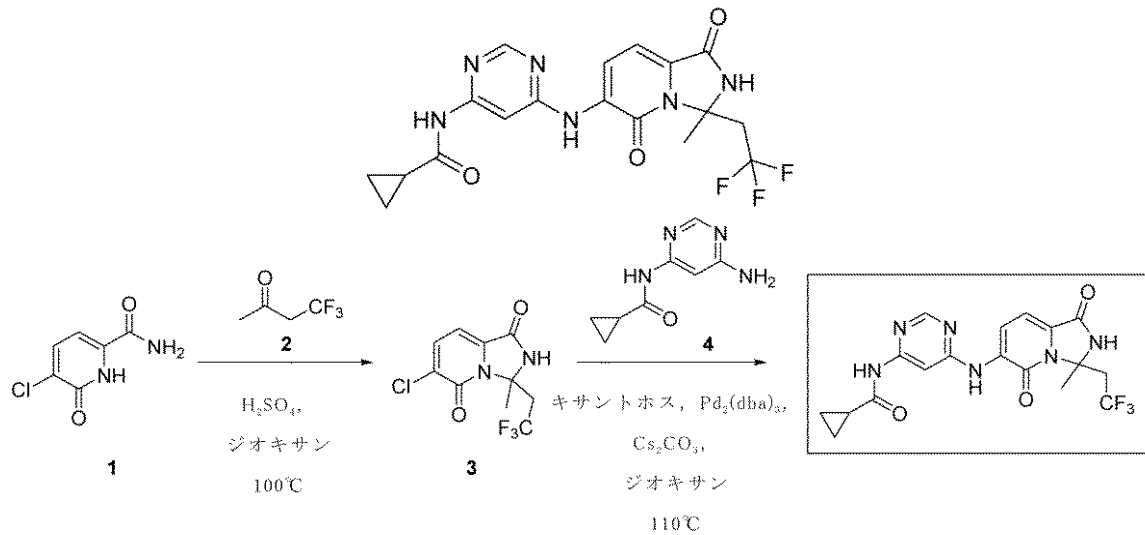
【0228】

化合物21の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物; 収量: 0.12g, 15%; MS (ESI) m/z 381.13 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.87 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.01 (m, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.83 (m, 4H).

実施例22

50

N - (6 - ((3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号22) の合成
【化 5 6】



6 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 2 9 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.35g，43%；MS (ESI) m/z 279.1 [M - 1]⁻；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.15 (bs, 1H), 7.99 (d, J = 4Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.17 - 3.01 (m, 1H), 1.84 (s, 3H)。

N - [6 - [[3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号22) の合成

【 0 2 3 0 】

化合物22の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.2g，28%；MS (ESI) m/z 423.1 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

10.88 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 4H)。

実施例23

N - [6 - [(3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号23) の合成

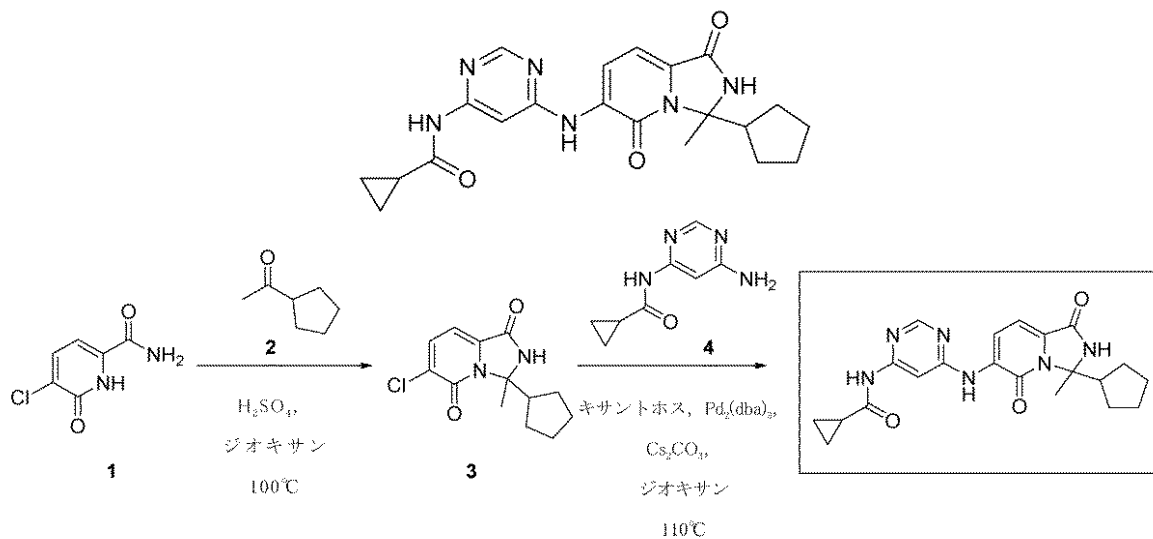
10

20

30

40

【化57】



6 - クロロ - 3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0231】

20

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.61g, 52%；MS (ESI) m/z 267.0 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.61 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.91 (m, 1H)。

N - [6 - [(3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) - アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号23) の合成

【0232】

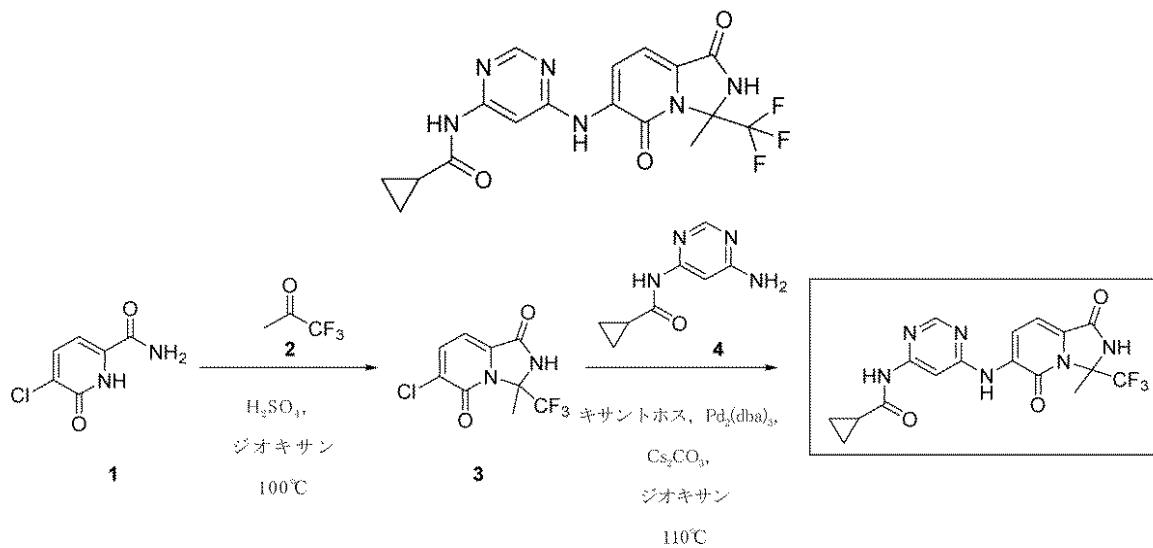
30

化合物23の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.4g, 57%；MS (ESI) m/z 409.36 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.88 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.51 (m, 5H), 1.10 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 0.78 (m, 1H)。

実施例24

N - [6 - [[3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号24) の合成

【化58】



6 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0233】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：6.50g，84%；MS (ESI) m/z 267.11 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.84 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H)。

N - [6 - [[3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号24) の合成

【0234】

化合物24の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：1.75g，64%；MS (ESI) m/z 409.29 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.90 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 4H)。

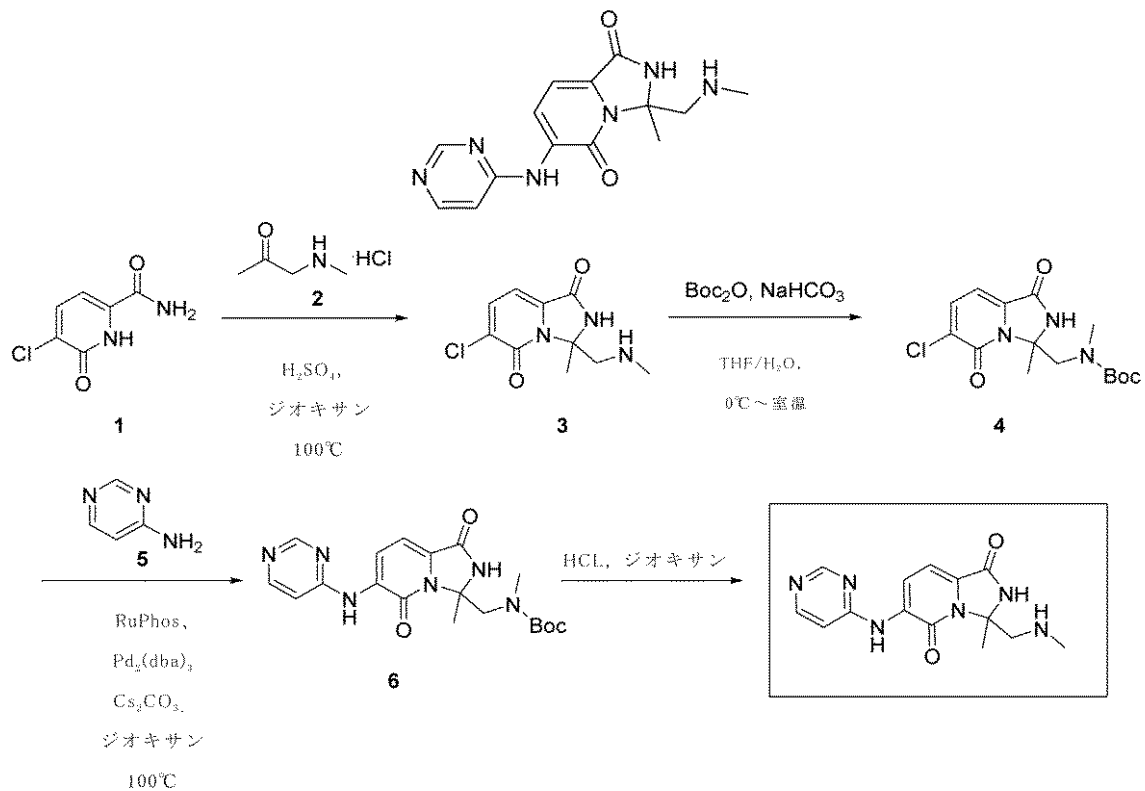
実施例25

3 - メチル - 3 - ((メチルアミノ)メチル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号25) の合成

20

30

【化59】



10

20

6 - クロロ - 3 - メチル - 3 - ((メチルアミノ) メチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0235】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.56g、粗製物；MS (ESI) m/z 242 [M + 1]⁺。

((6 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3 - イル) メチル) (メチル) カルバミン酸tert - ブチル (4) の合成

30

【0236】

6 - クロロ - 3 - メチル - 3 - ((メチルアミノ) メチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3, 0.56g, 2.3mmol) のテトラヒドロフラン (2mL) 攪拌溶液に、重炭酸ナトリウム (2.91g, 34.0mmol)、続いて二炭酸ジ - ターシャリーブチル (2.58mL, 11.0mmol) を添加し、反応混合物を100 で16時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、化合物を酢酸エチル中に抽出した。有機層を0.5M塩酸とブラインで洗浄し、分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をペンタンでの反復洗浄によって精製し、((6 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3 - イル) メチル) (メチル) カルバミン酸tert - ブチル (4) を得た。収量：0.67g、粗製物；MS (ESI) m/z 343[M + 1]⁺。

40

メチル ((3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3 - イル) メチル) カルバミン酸tert - ブチル (6) の合成

【0237】

中間体6の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.340g, 72%；MS (ESI) m/z 401 [M + 1]⁺。

3 - メチル - 3 - ((メチルアミノ) メチル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロ - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号25) の合成

【0238】

化合物25の合成は、手順Dの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄

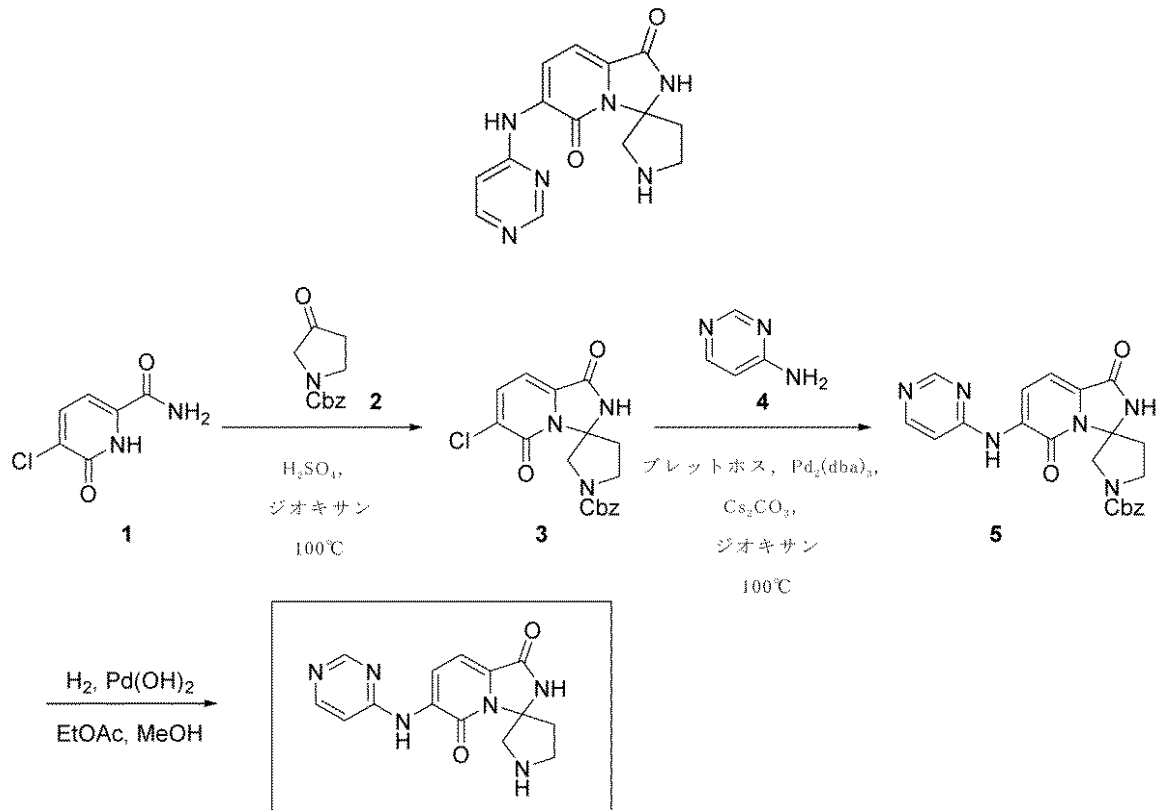
50

色固形物；収量：0.11g，44%；MS (ESI) m/z 301.20 [M + 1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.37 (s, 2H), 8.75 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

実施例26

6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピロリジン] - 1,5 (2H) - ジオン (化合物番号26) の合成

【化60】



10

20

30

6 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 2,5 - ジヒドロ - 1H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸ベンジル (3) の合成

【0239】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.4g，37%；MS (ESI) m/z 374 [M + 1]⁺。

1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,5 - ジヒドロ - 1H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸ベンジル (5) の合成

40

【0240】

中間体5の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.1g，34%；MS (ESI) m/z 432 [M + 1]⁺。

6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピロリジン] - 1,5 (2H) - ジオン (化合物番号26) の合成

【0241】

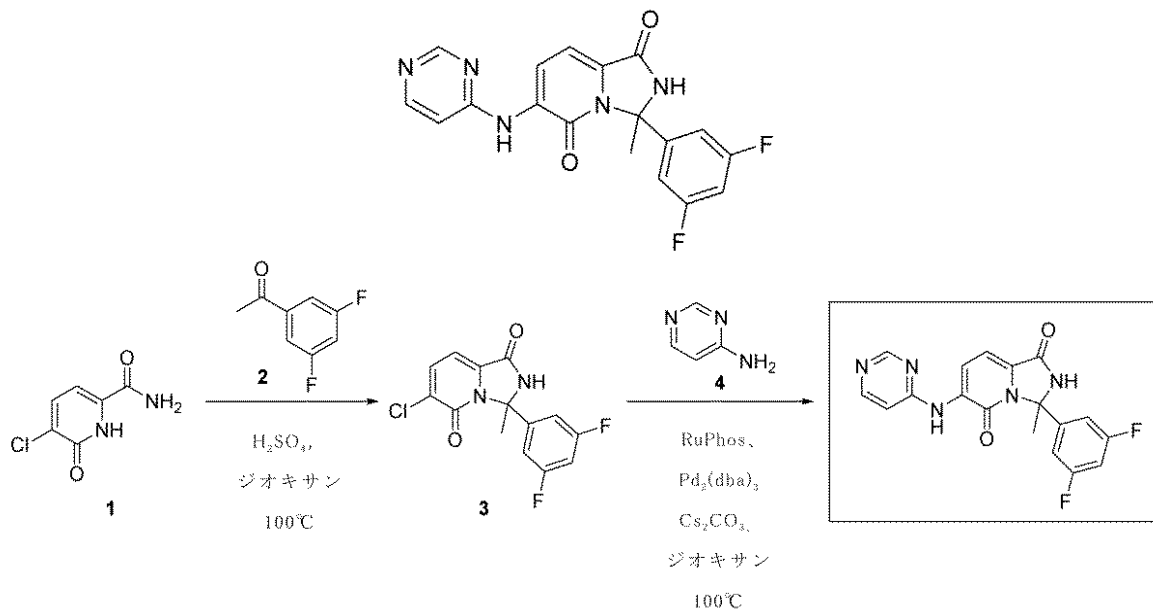
1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,5 - ジヒドロ - 1H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸ベンジル (5, 0.06g, 0.138mmol) の酢酸エチル：メタノール (10 : 1, 33mL) 攪拌溶液に、20%水酸化パラジウム (0.03g) を添加した。反応混合物をバルーンプレッシャー (balloon pressure) 下で4時

50

間水素化した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。出発物質が完全に消費された後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCによって精製し、エーテルでの洗浄を反復し、6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピロリジン] - 1,5 (2H) - ジオン (化合物番号26) を白色固形物として得た。収量：0.025g, 60% ; MS (ESI) m/z 299.20 [M + 1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.47 (s, 1H) , 8.83 - 8.74 (m, 2H) , 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H) , 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H) , 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H) , 3.67 (d, J = 12.6 Hz, 1H) , 3.19 - 3.03 (m, 2H) , 2.95 - 2.75 (m, 2H) , 2.05 - 1.88 (m, 1H) .

実施例27

3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号27) の合成
【化61】



6 - クロロ - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0242】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.21g, 23% ; MS (ESI) m/z 311 [M + 1]⁺.

3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号27) の合成

【0243】

化合物27の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.12g, 50% ; MS (ESI) m/z 370 [M + 1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

10.09 (s, 1H) , 9.37 (s, 1H) , 8.85 - 8.74 (m, 2H) , 8.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H) , 7.33 - 7.23 (m, 2H) , 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H) , 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H) , 2.23 (s, 3H) .

実施例28

3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号28) の合成

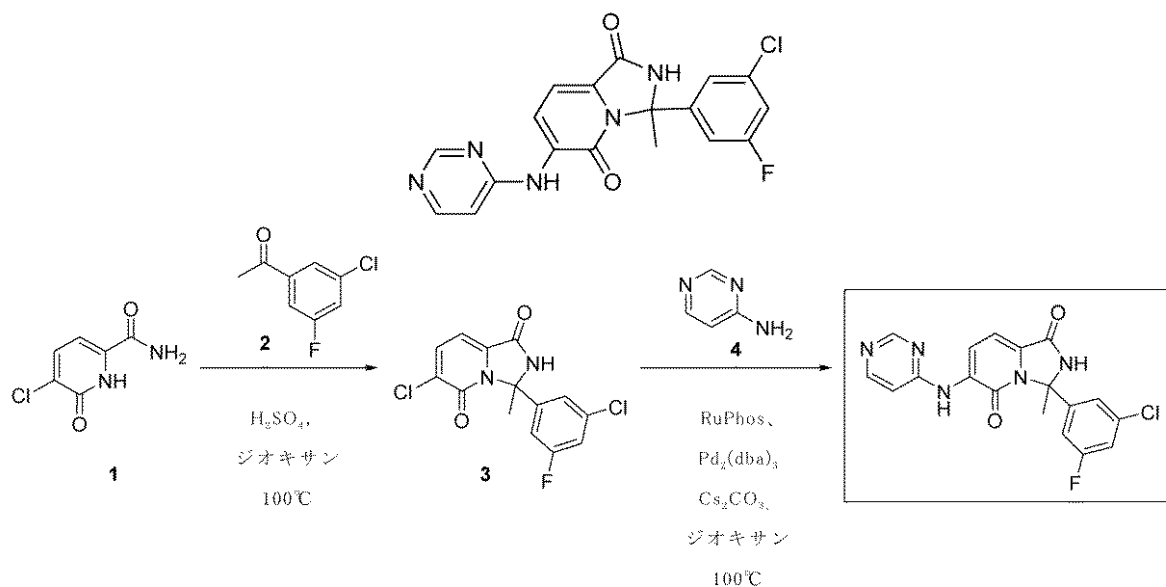
10

20

30

40

【化 6 2】



10

6 - クロロ - 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【 0 2 4 4 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.2g, 21% ; MS (ESI) m/z 326[M +1]⁺.

3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号28) の合成

【 0 2 4 5 】

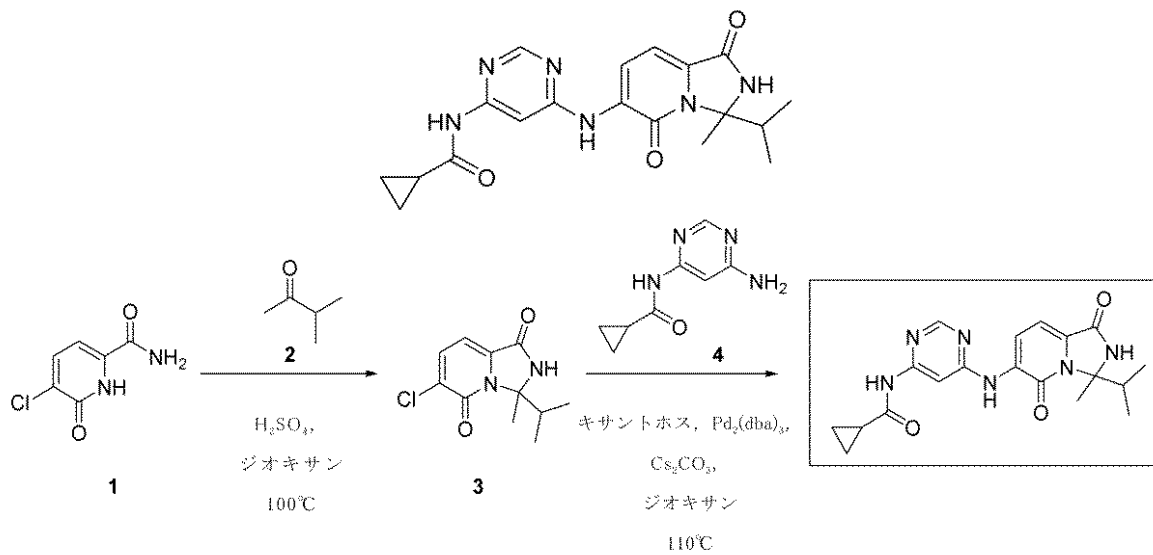
化合物28の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物 ; 収量 : 0.065g, 27% ; MS (ESI) m/z 286.25[M +1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.10 (s , 1H) , 9.39 (s , 1H) , 8.86 - 8.74 (m , 2H) , 8.36 (d , J = 5.8 Hz , 1H) , 7.53 - 7.45 (m , 1H) , 7.33 - 7.24 (m , 3H) , 7.22 (s , 1H) , 2.23 (s , 3H) .

30

実施例29

N - [6 - [(3 - イソプロピル - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号29) の合成

【化 6 3】



6 - クロロ - 3 - イソプロピル - 3 - メチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン
(3) の合成

【 0 2 4 6】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物。収量：0.80g, 82%；MS (ESI) m/z 241.08 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)： 9.94 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

N - [6 - [(3 - イソプロピル - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) - アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号29) の合成

【 0 2 4 7】

化合物29の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.060g, 13%；MS (ESI) m/z 383.30 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.88 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 0.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

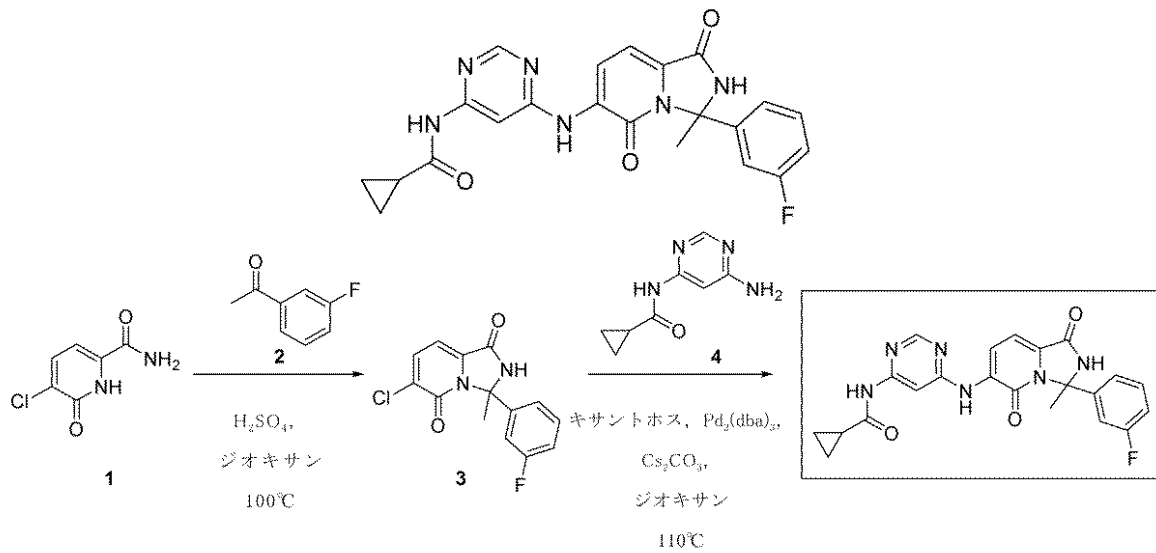
実施例30

N - [6 - [[3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号30) の合成

20

30

【化 6 4】



6 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 4 8 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：300mg，59%；MS (ESI) m/z 293.13 [M+1]⁺。

N - [6 - [[3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1,5 - ジオキサソ - 2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 6 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号30) の合成

【 0 2 4 9 】

化合物30の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：100mg，22%；MS (ESI) m/z 435.28 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.86 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.0 Hz, 4H)。

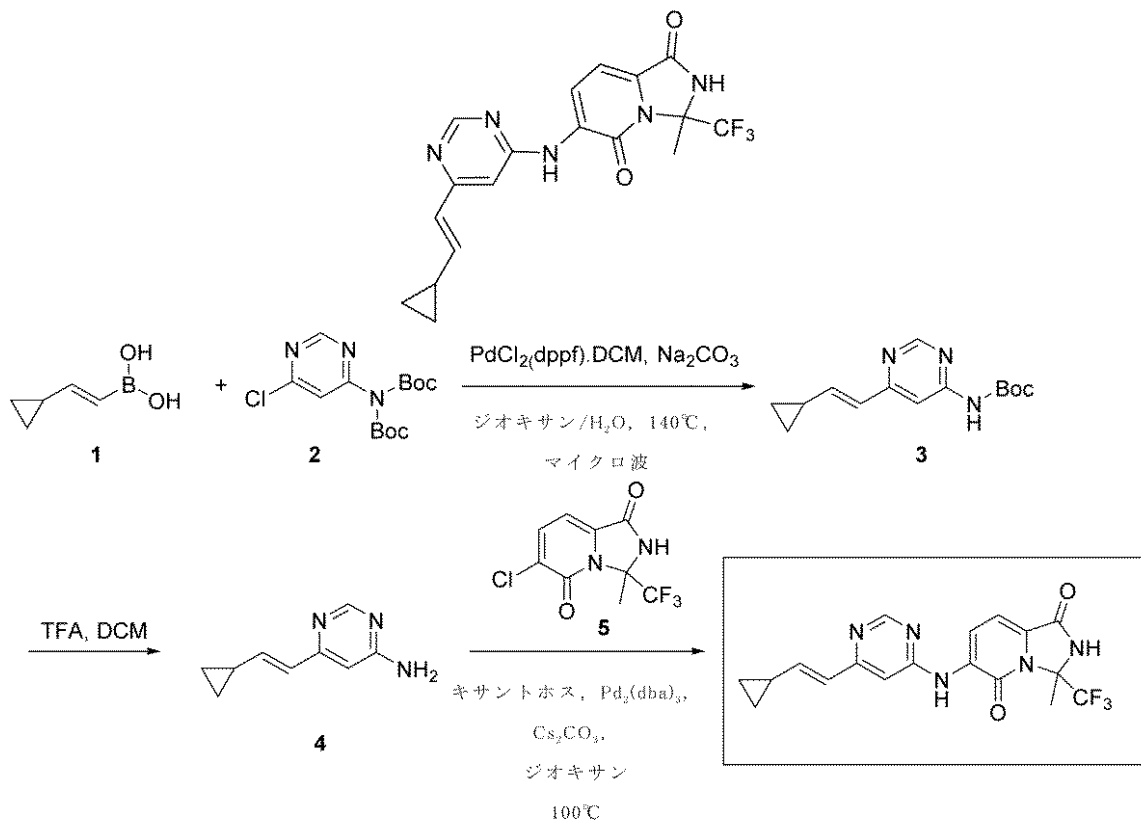
実施例31

6 - [[6 - [(E) - 2 - シクロプロピルビニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 3 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号31) の合成

20

30

【化 6 5】



10

20

N - [6 - [(E) - 2 - シクロプロピルビニル]ピリミジン - 4 - イル]カルバミン酸tert - ブチル (3) の合成

【 0 2 5 0 】

[(E) - 2 - シクロプロピルビニル]ボロン酸 (1, 1.0g, 8.93mmol)、N - tert - ブトキシカルボニル - N - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (2, 3.24g, 9.83mmol)、炭酸ナトリウム (2.84g, 26.8mmol)、1,4 - ジオキサン (10mL) および水 (3mL) の混合物をマイクロ波バイアル内で、アルゴンで10分間脱気した。この混合物に、1,1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (0.73g, 0.89mmol) を添加し、アルゴンを5分間パージした。密封した後、バイアルに、マイクロ波反応器内で130 にて45分間、放射線照射した。反応混合物を水 (20mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30mL) で抽出した。有機液を水 (2 × 10mL) と飽和ブライン液 (1 × 10mL) で洗浄した。次いで有機液を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、濃縮乾固した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 酢酸エチル/ヘキサン=25%) によって精製し、N - [6 - [(E) - 2 - シクロプロピルビニル]ピリミジン - 4 - イル]カルバミン酸tert - ブチル (3) を明褐色固形物として得た。収量 : 370 mg, 16%; MS (ESI) m/z 262.22 [M + 1 - Boc]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.23 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.50 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.91 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)

30

40

6 - [(E) - 2 - シクロプロピルビニル]ピリミジン - 4 - アミン (4) の合成

【 0 2 5 1 】

N - [6 - [(E) - 2 - シクロプロピルビニル]ピリミジン - 4 - イル]カルバミン酸tert - ブチル (3, 350mg, 1.34mmol) のジクロロメタン (10mL) 溶液に0 で、トリフルオロ酢酸 (1.5mL, 1.34mmol) を添加し、25 で16時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、混合物を残渣とともにアンモニア水で塩基性にした。濾過およびジエチルエーテルでの洗浄により、(6 - [(E) - 2 - シクロプロピルビニル]ピリミジン - 4 - アミン (4) を褐色固形物として得た。収量 : 170mg, 79%; MS (ESI) m/z 162.10 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO -

50

d_6) 8.19 (s, 1H), 6.70 (brs, 2H), 6.32 - 6.27 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 1.60 (m, 1H), 0.84 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).

6 - [[6 - [(E) - 2 - シクロプロピルビニル]ピリミジン - 4 - イル]アミノ] - 3 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号 31) の合成

【0252】

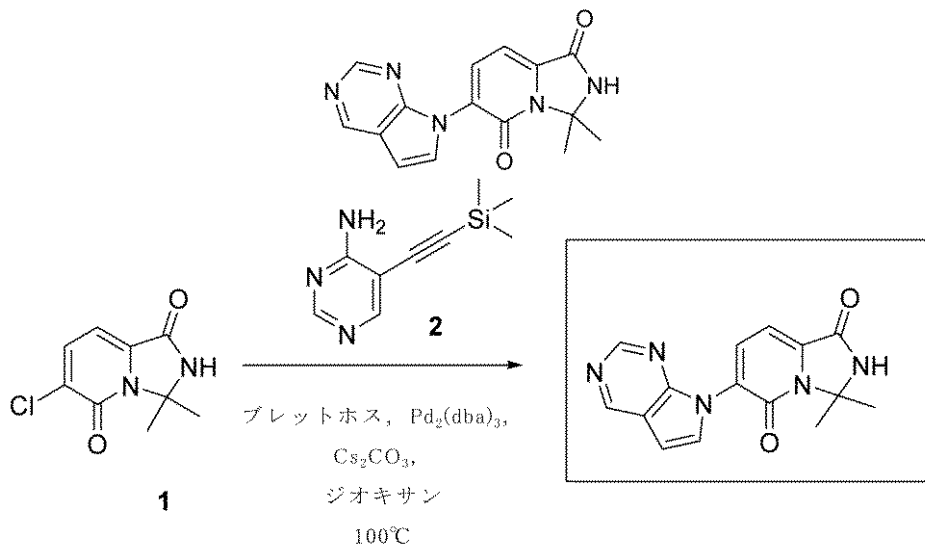
化合物31の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：70mg, 19%；MS (ESI) m/z 392.26 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 10.50 (brs, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

10

実施例32

3,3 - ジメチル - 6 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号32) の合成

【化66】



20

30

3,3 - ジメチル - 6 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号32) の合成

【0253】

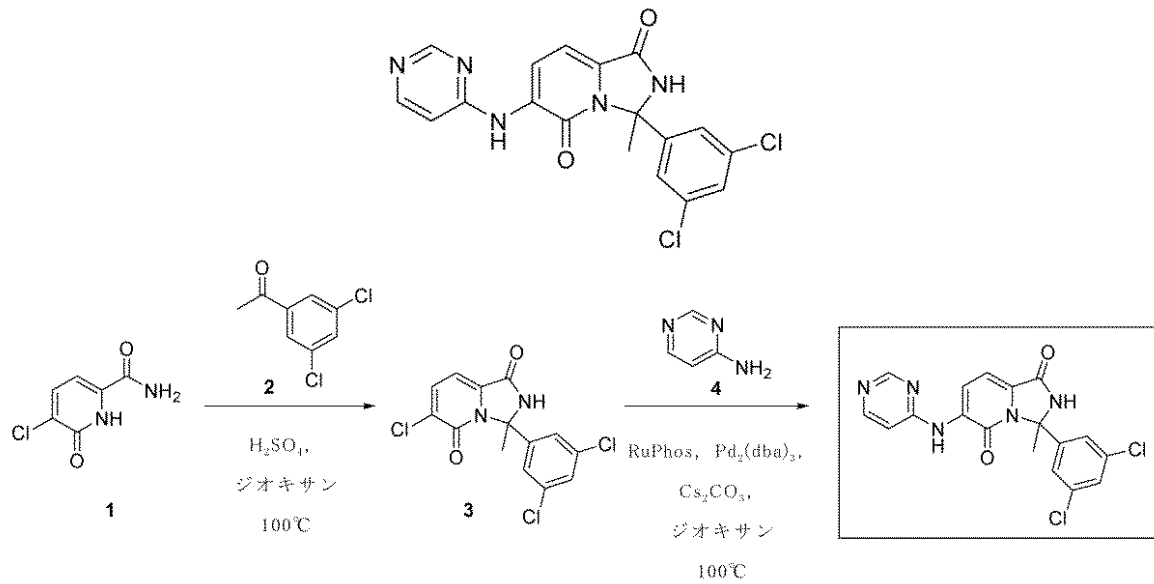
化合物32の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.13g, 42%；MS (ESI) m/z 296[M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 10.1 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 - 8.27 (m, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 6.99 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.88 (s, 6H).

実施例33

3 - (3,5 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号33) の合成

40

【化67】



6 - クロロ - 3 - (3,5 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【0254】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.21g, 21%。

3 - (3,5 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号33) の合成

【0255】

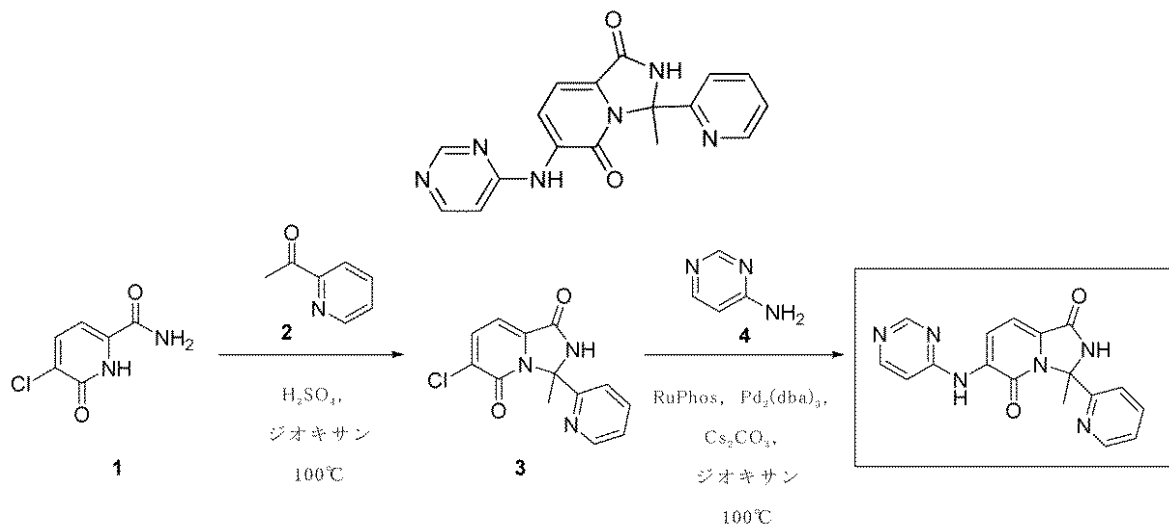
化合物33の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.042g, 17%；MS (ESI) m/z 402[M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.09 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.85 - 8.74 (m, 2H), 8.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)。

30

実施例34

3 - メチル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号34) の合成

【化68】



6-クロロ-3-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(3)の合成

【0256】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.26g, 33%；MS (ESI) m/z 276[M+1]⁺。

3-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号34)の合成

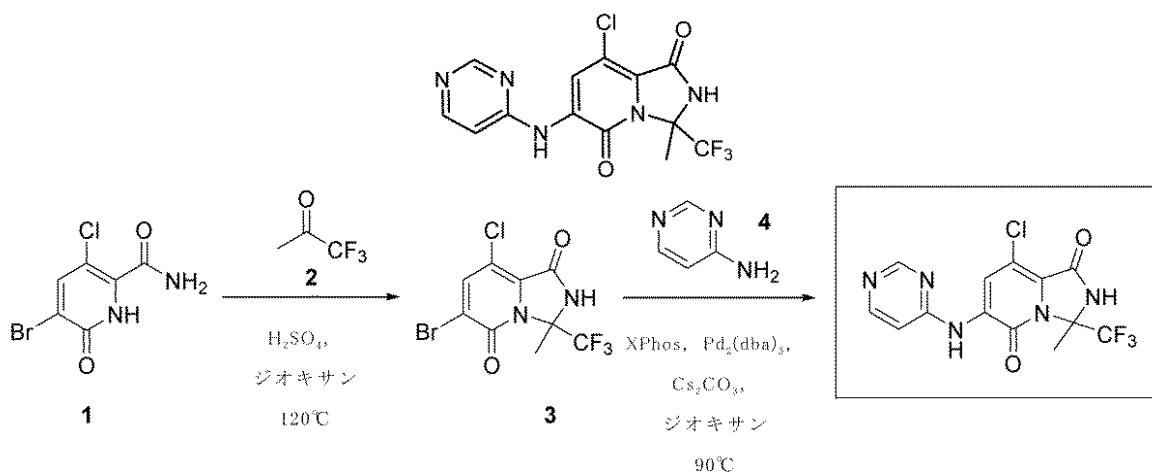
【0257】

化合物34の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.012g, 5%；MS (ESI) m/z 335.10[M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.96 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.83 - 8.73 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.34 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)。

実施例35

8-クロロ-3-メチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-3-(トリフルオロメチル)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号35)の合成

【化69】



6-ブロモ-8-クロロ-3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-2H-イミダゾ[1,5-a]

ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 5 8 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.8g, 66%；MS (ESI) m/z 346.6 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.90 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 2.06 (s, 3H)。

8 - クロロ - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - (トリフルオロメチル) - 2H - イミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号35) の合成

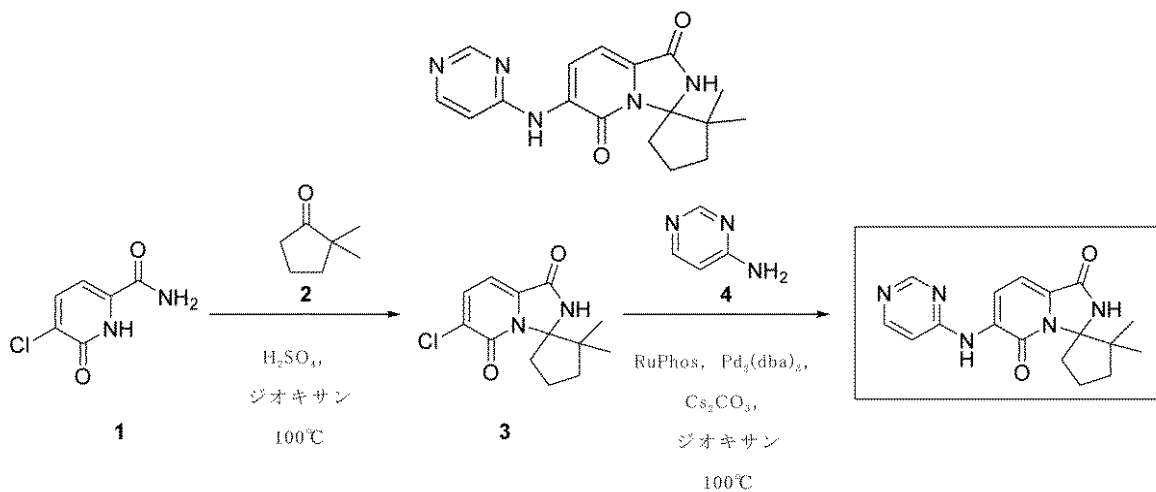
【 0 2 5 9 】

化合物35の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.52g, 35%；MS (ESI) m/z 360.22 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.60 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H)。

実施例36

2',2' - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 1,5 - ジオン (化合物番号36) の合成

【 化 7 0 】



6 - クロロ - 2',2' - ジメチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 6 0 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。クリーム色の固形物；収量：0.12g, 16%；MS (ESI) m/z 267.15 [M+1]⁺。

2',2' - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 1,5 - ジオン (化合物番号36) の合成

【 0 2 6 1 】

化合物36の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：17mg, 9%；MS (ESI) m/z 326.30[M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.66 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.06 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.50 - 1.66 (m, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

実施例37

6 - [(8 - シクロプロピル - 9H - プリン - 6 - イル) アミノ] - 3 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号37) の合成

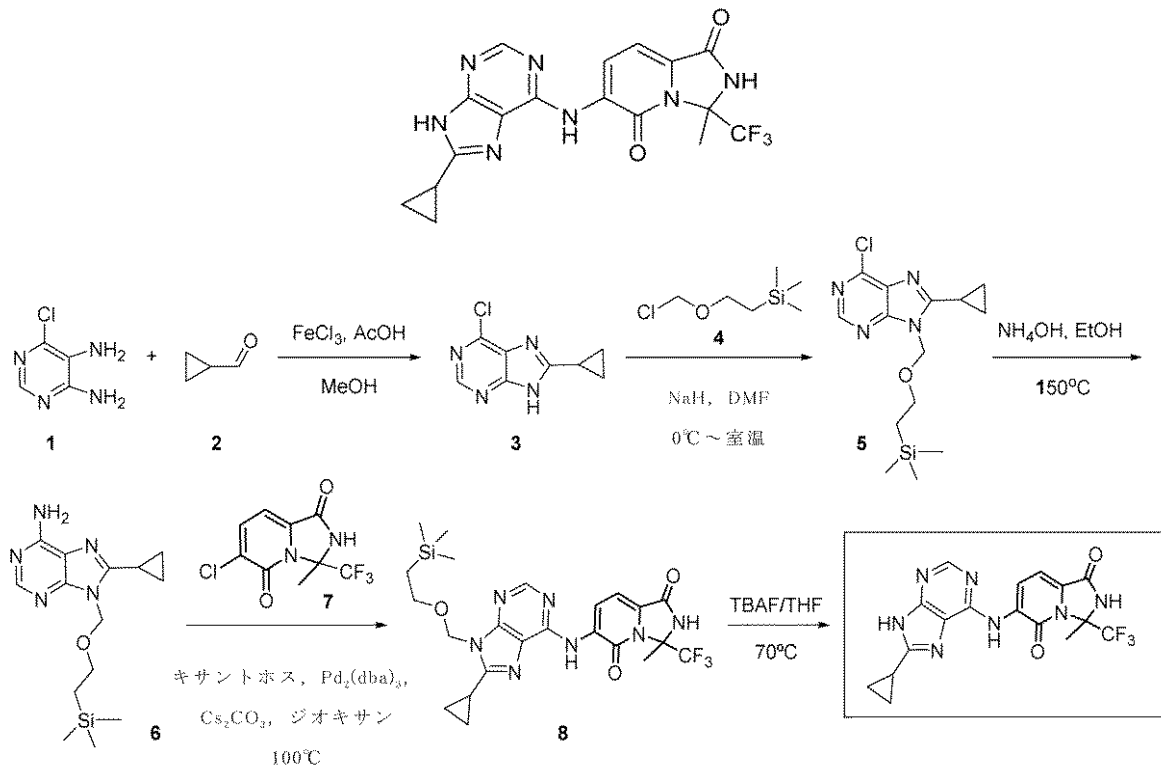
10

20

30

40

【化 7 1】



10

20

6 - クロロ - 8 - シクロプロピル - 9H - プリン (3) の合成

【 0 2 6 2】

6 - クロロピリミジン - 4,5 - ジアミン (1, 2.0g, 13.84mmol) とシクロプロパンカルバルデヒド (2, 1.16g, 16.6mmol) のメタノール (100mL) 溶液に酢酸 (1.0mL) を添加し、室温で2時間攪拌した。この混合物に塩化鉄 (III) (11.22g, 69.18mmol) を添加し、攪拌を24時間継続した。溶媒を減圧除去し、粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 酢酸エチル/ヘキサン=70%) によって精製し、6 - クロロ - 8 - シクロプロピル - 9H - プリン (3) を白色固形物として得た。収量 : 1.2g, 45%; MS (ESI) m/z 195.14 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 13.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.18 (m, 4H) .

30

2 - [(6 - クロロ - 8 - シクロプロピル - プリン - 9 - イル) メトキシ] エチル - トリメチル - シラン (5) の合成

【 0 2 6 3】

水素化ナトリウム (0.18g, 7.71mmol) のジメチルホルムアミド (10mL) 攪拌懸濁液に0で、6 - クロロ - 8 - シクロプロピル - 9H - プリン (3, 1.0g, 5.14mmol) を添加し、30分間 (m) 攪拌した。この混合物に、2 - (クロロメトキシ) エチル - トリメチル - シラン (4, 2.0mL, 6.17mmol) を滴下し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (20mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 50mL) で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮乾固した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=70%) によって精製し、2 - [(6 - クロロ - 8 - シクロプロピル - プリン - 9 - イル) メトキシ] エチル - トリメチル - シラン (5) をオフホワイト色固形物として得た。収量 : 0.84g, 50%; MS (ESI) m/z 325.30 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.65 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.05 (s, 9H) .

40

8 - シクロプロピル - 9 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) プリン - 6 - アミン (6)

50

)の合成

【0264】

密封チューブ内で、2-[(6-クロロ-8-シクロプロピル-プリン-9-イル)メトキシ]エチル-トリメチル-シラン(5, 0.8g, 2.46mmol)と30%アンモニア水(10mL)をエタノール(10mL)中に含む攪拌懸濁液を120℃で14時間加熱した。TLCで5の消費が示された後、エタノールを減圧除去し、残渣を水(10mL)とジエチルエーテル(10mL)で洗浄し、8-シクロプロピル-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン(6)を白色固形物として得た。収量:703mg, 93%; MS(ESI) m/z 306.30 [M+1]⁺; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.00(s, 1H), 7.10(s, 2H), 5.64(s, 2H), 3.57(m, 2H), 2.24(m, 1H), 1.08(m, 4H), 0.83(m, 2H), 0.09(s, 9H).

10

6-[[8-シクロプロピル-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-イル]アミノ]-3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(8)の合成

【0265】

中間体8の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物; 収量:300mg, 50%; MS(ESI) m/z 536.26 [M+1]⁺.

6-[(8-シクロプロピル-9H-プリン-6-イル)アミノ]-3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号37)の合成

【0266】

6-[[8-シクロプロピル-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-イル]アミノ]-3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(8, 0.25g, 0.47mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物(0.61g, 2.33mmol)を添加した。混合物を70℃で4時間加熱した。TLCで8の消費が示された後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカ, メタノール/ジクロロメタン=2%)によって精製し、6-[(8-シクロプロピル-9H-プリン-6-イル)アミノ]-3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号37)を黄色固形物として得た。収量:135mg, 71%; MS(ESI) m/z 406.29 [M+1]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 13.24(s, 1H), 10.55(s, 1H), 8.80(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.64(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.10(d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.16(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.12(m, 4H).

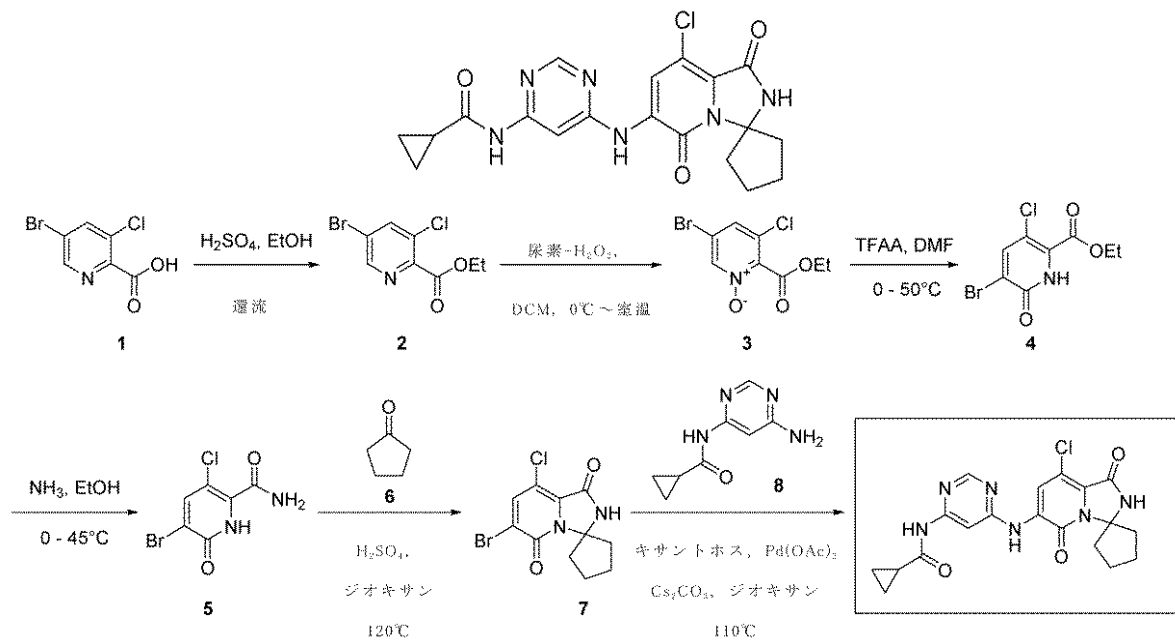
20

30

実施例38

N-[6-[(8-クロロ-1,5-ジオキソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロペンタン]-6-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号38)の合成

【化 7 2】



10

20

5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチル (2) の合成

【 0 2 6 7 】

5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (1, 150.0g, 634.38mmol) のエタノール (1.5L) 攪拌溶液に硫酸 (93.26g, 951.58mmol) を室温で添加した。反応マス (reaction mass) を 80 で一晩攪拌した。TLCによって出発物質の消費が示された後、反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (2×1L) で抽出した。次いで有機層を分離し、合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空にて濃縮乾固し、5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチル (2) をオフホワイト色固形物として得た。収量：163g, 97%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.69 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H) .

30

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 2 - カルボン酸エチル (3) の合成

【 0 2 6 8 】

5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチル (2, 151.0g, 570.89mmol) のジクロロメタン (1.73L) 攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 (30.0mL, 1.14mol) と尿素・過酸化水素 (112.69g, 1.20mol) を 0 で添加した。反応液を室温で一晩攪拌した。反応の終了後、反応混合物を第二リン酸カリウム溶液で中和した。重亜硫酸ナトリウム溶液を添加した後、ジクロロメタン (2×100mL) で抽出した。有機層を分離し、合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固し、5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 2 - カルボン酸エチル (3) をオフホワイト色固形物として得た。収量：150.5g, 94%; MS (ESI) m/z 281.8 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.12 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 12.12 Hz, 3H) .

40

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 2 - カルボン酸エチル (4) の合成

【 0 2 6 9 】

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 2 - カルボン酸エチル (3, 150g, 534.8mmol) のジメチルホルムアミド (900mL) 攪拌溶液に 0 で、トリフルオロ酢酸無水物 (224.63g, 1.07mmol) を添加した。反応混合物の温度を 50 まで上昇させ、攪拌を1時間継続した。酸化が終了した後、反応マスを飽和重炭酸ナトリウム水溶液でク

50

エンチし、生成物をジクロロメタン(2×100mL)で抽出した。有機層を分離し、合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮乾固し、5-プロモ-3-クロロ-6-オキソ-1H-ピリジン-2-カルボン酸エチル(4)を黄色固形物として得た。収量：75g, 50%；MS (ESI) m/z 281.8 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.44 - 10.02 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 5.6 Hz, 3H)。

5-プロモ-3-クロロ-6-オキソ-1H-ピリジン-2-カルボキサミド(5)の合成

【0270】

5-プロモ-3-クロロ-6-オキソ-1H-ピリジン-2-カルボン酸エチル(4, 75.0g, 267.38mmol)を入れた丸底フラスコ内に、液体アンモニア(150.0mL, 267.38mmol)(エタノール(100mL)中)を0 で添加した。反応混合物を45 で2時間攪拌した。この時点で、混合物を濃縮してエタノール性アンモニアを除去した。粗製固形物をジエチルエーテル(500mL)で洗浄し、還流メタノール(1L)に溶解させ、高温で濾過した。残留溶媒容量が1/3になるまで濾液を減圧下で濃縮した。固形物がすべて析出するまでジエチルエーテルを添加した。固形物を濾過し、真空下で乾燥させ、5-プロモ-3-クロロ-6-オキソ-1H-ピリジン-2-カルボキサミド(5)を明褐色固形物として得た。収量：45g, 69%；MS (ESI) m/z 248.9 [M - 1]⁻；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.36 (s, 1H)。

10

6-プロモ-8-クロロ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロペンタン]-1,5-ジオン(7)の合成

【0271】

中間体7の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：450mg, 87%；MS (ESI) m/z 317.03 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 2.73 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.93 (m, 2H)。

20

N-[6-[(8-クロロ-1,5-ジオキソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロペンタン]-6-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号38)の合成

【0272】

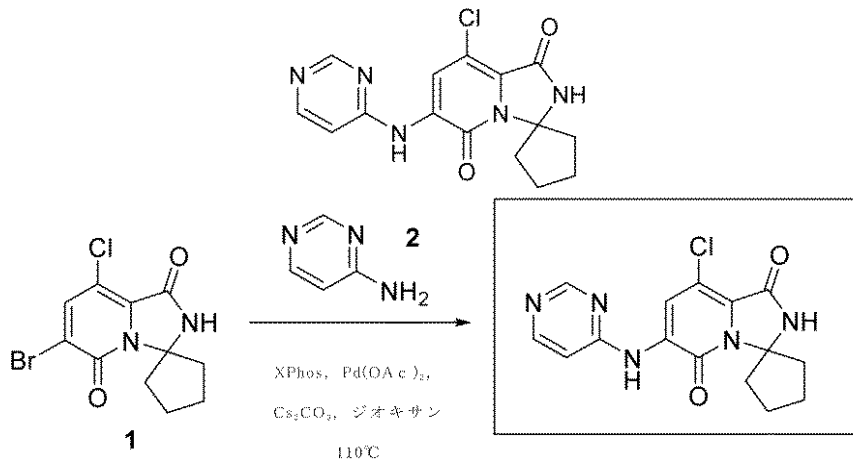
化合物38の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：50mg, 17%；MS (ESI) m/z 415.32 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.92 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.02 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 4H)。

30

実施例39

8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロペンタン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号39)の合成

【化73】



10

8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロペンタン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号39)の合成

【0273】

20

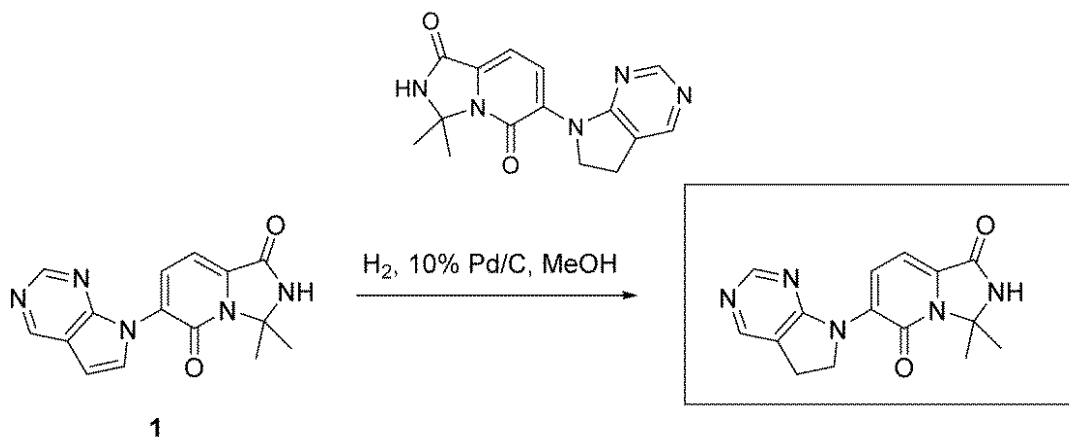
化合物39の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.07g, 30%；MS (ESI) m/z 332.28 [M+1]；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.11 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.6, 1H), 2.77 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。

実施例40

3,3-ジメチル-6-(5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号40)の合成

【化74】

30



40

3,3-ジメチル-6-(5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ-[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号40)の合成

【0274】

3,3-ジメチル-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(1, 0.095g, 0.32mmol)のメタノール(25ml)攪拌溶液に、10%パラジウム担持炭素(25mg)を添加した。反応混合物をバルーンプレッシャー水素ガス下で24時間水素化した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。出発物

50

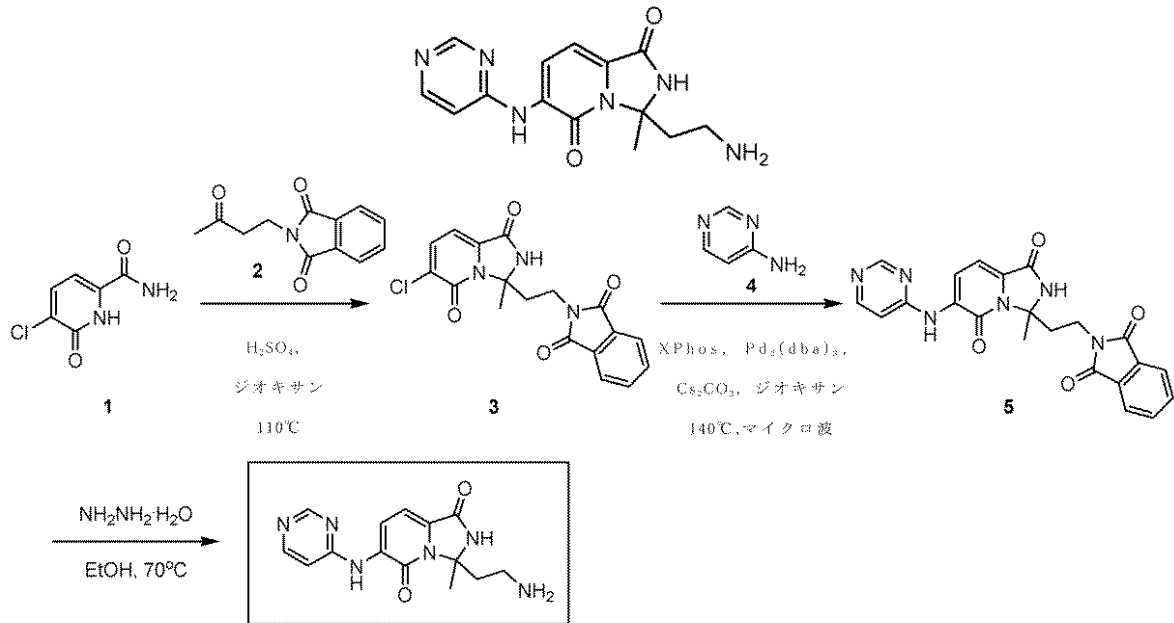
質が完全に消費された後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗製残渣を得た。残渣を分取HPLCによって精製し、生成物を明黄色固形物として得た。収量：8.0mg，8%；MS (ESI) m/z 298.20 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

8.35 (s, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H) , 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H) , 4.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H) , 3.13 (t, J = 8.6 Hz, 2H) , 2.59 (s, 2H) , 1.79 (s, 6H) .

実施例41

3 - (2 - アミノエチル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号41) の合成

【化75】



6 - クロロ - 3 - [2 - (1,3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) エチル] - 3 - メチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0275】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：3.01g，59%；MS (ESI) m/z 372.0 [M+1]⁺ .

3 - [2 - (1,3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) エチル] - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (5) の合成

【0276】

中間体5の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：1.03g，36%；MS (ESI) m/z 431.31 [M+1]⁺ .

3 - (2 - アミノエチル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号41) の合成

【0277】

化合物41の合成は、手順Cの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。クリーム色の固形物；収量：300mg，54%；MS (ESI) m/z 301.32 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.41 (brs, 1H) , 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H) , 8.76 (s, 1H) , 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H) , 7.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H) , 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H) , 4.39 (brs, 2H) , 2.59 (m, 1H) , 2.41 (m, 1H) , 2.22 (m, 1H) , 2.15 (m, 1H) , 1.80 (s, 3H) .

実施例42

N - [6 - [(8 - クロロ - 3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

10

20

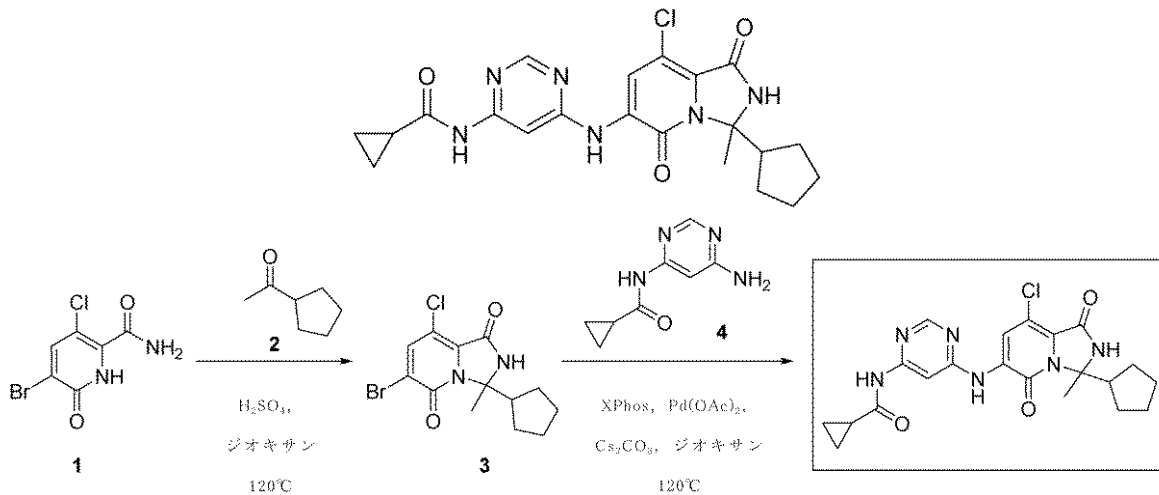
30

40

50

,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド
(化合物番号42) の合成

【化76】



10

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン
- 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【0278】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：605mg，54%；MS (ESI) m/z 346.98 [M+1]⁺。

N - [6 - [(8 - クロロ - 3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド
(化合物番号42) の合成

【0279】

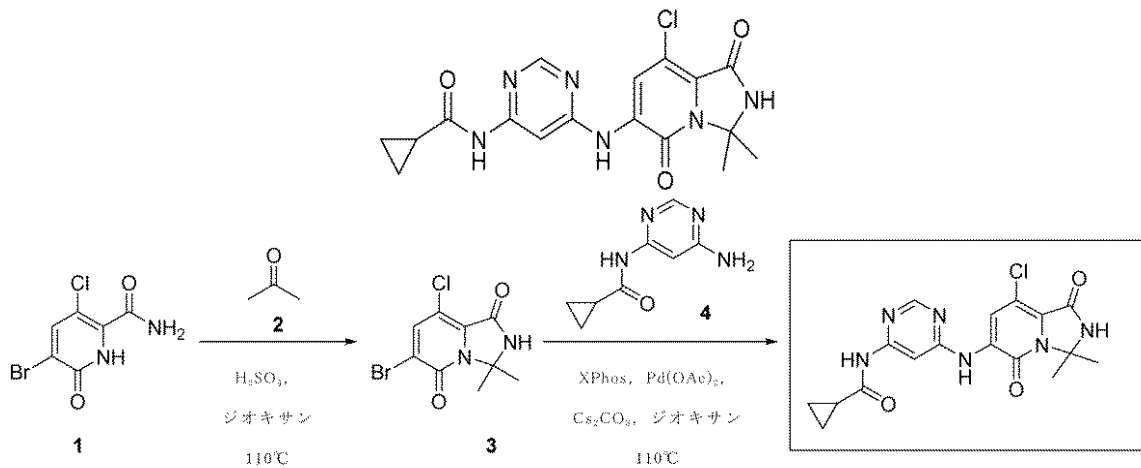
化合物42の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：16mg，5%；MS (ESI) m/z 443.35 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.93 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.57 - 1.37 (m, 5H), 1.14 (m, 1H), 0.83 (m, 5H)。

30

実施例43

N - [6 - [(8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号43) の合成

【化 77】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 8 0 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：390mg，48%；MS (ESI) m/z 288.93 [M - 1] - ；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 1.75 (s, 6H)。

20

N - [6 - [(8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) - アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号 43) の合成

【 0 2 8 1 】

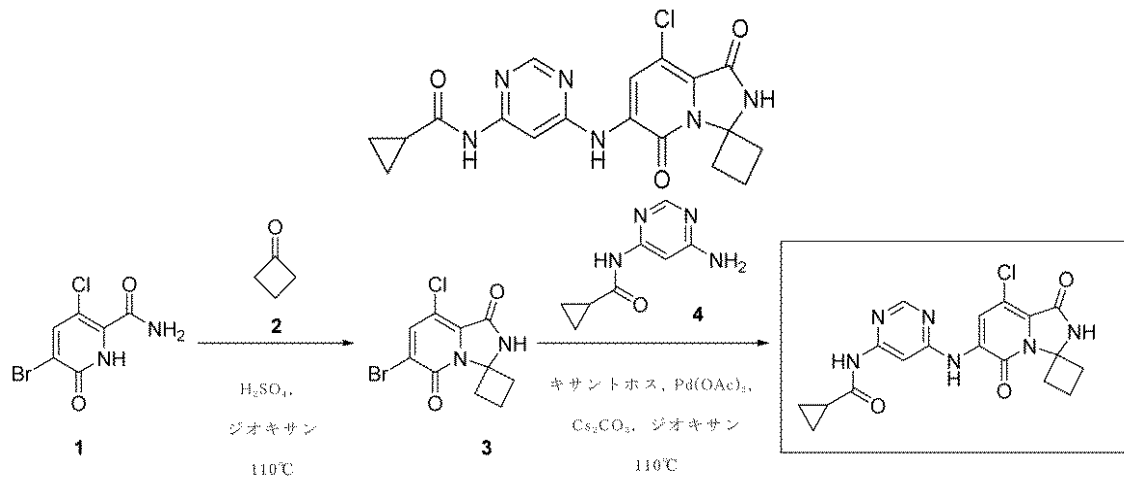
化合物43の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：42mg，17%；MS (ESI) m/z 389.28 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.92 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.79 (s, 6H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 4H)。

30

実施例44

N - (6 - ((8' - クロロ - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2'H - スピロ[シクロブタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号44) の合成

【化 7 8】



6' - ブロモ - 8' - クロロ - 2' H - スピロ[シクロブタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (3) の合成

【 0 2 8 2】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.260g，72%；MS (ESI) m/z 300.94 [M - 1] - ；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.5 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

N - (6 - (8' - クロロ - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロブタン - 1,3' - イミダゾ - [1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号44) の合成

【 0 2 8 3】

化合物44の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.110g，33%；MS (ESI) m/z 401.27 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.94 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 0.82 (m, 4H)。

実施例45

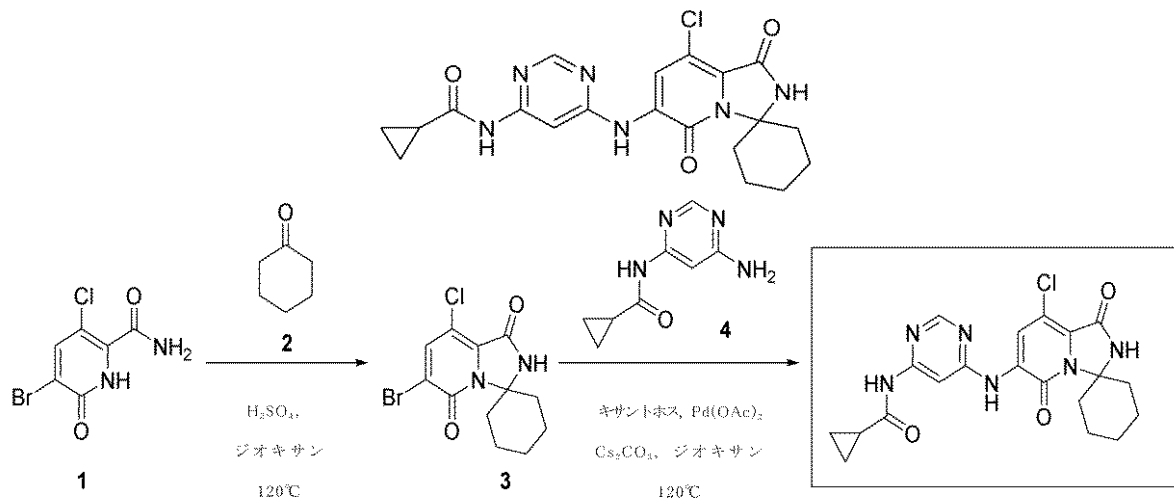
N - (6 - (8' - クロロ - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号45) の合成

10

20

30

【化 7 9】



10

6'-プロモ-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

【0284】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.93g，64%；MS(ESI)m/z 330.99 [M+1]；¹H NMR(400 MHz, DM SO-d₆) 10.59(s, 1H), 8.24(s, 1H), 2.84(t, J = 10.74, 2H), 1.74(m, 2H), 1.63(m, 3H), 1.53(m, 2H), 1.20(m, 1H)。

20

N-(6-(8'-クロロ-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号45)の合成

【0285】

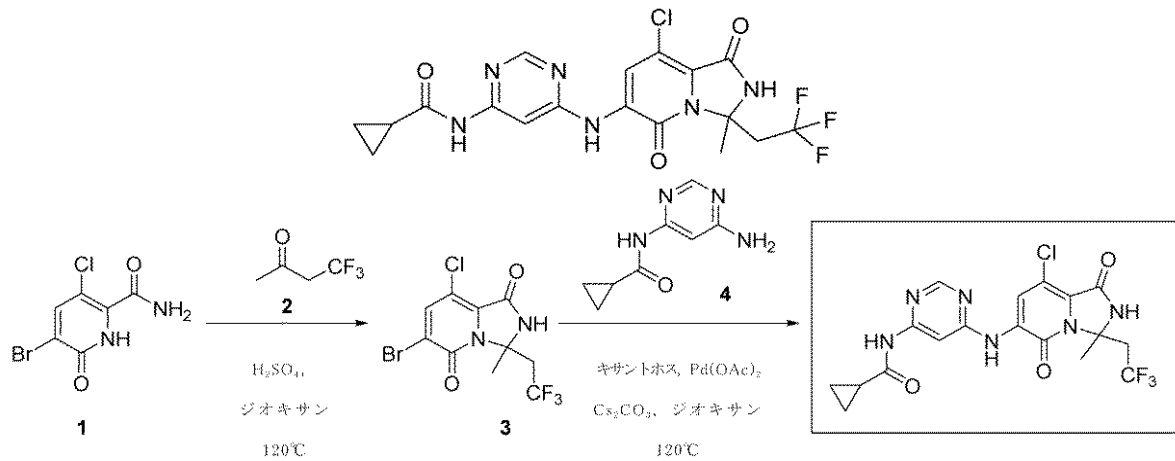
化合物45の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.051g，2.07%；MS(ESI)m/z 429.34 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.93(s, 1H), 10.29(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.97(s, 1H), 2.93(t, J = 11.16 Hz, 2H), 2.02(m, 1H), 1.75(m, 2H), 1.64(m, 3H), 1.54(m, 2H), 1.21(m, 1H), 0.84(m, 4H)。

30

実施例46

N-[6-[[8-クロロ-3-メチル-1,5-ジオキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号46)の合成

【化 8 0】



10

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - イミダゾ [1,5 - a] - ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 8 6 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：325mg，57%；MS (ESI) m/z 358.95 [M+1]⁺。

20

N - [6 - [[8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 6 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号46) の合成

【 0 2 8 7 】

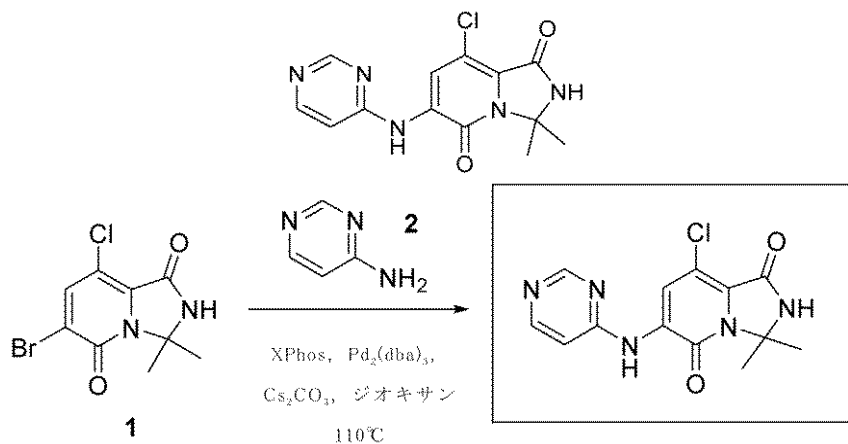
化合物46の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：120mg，32%；MS (ESI) m/z 457.31 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 4H) 。

30

実施例47

8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号47) の合成

【 化 8 1 】



40

8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号47) の合成

50

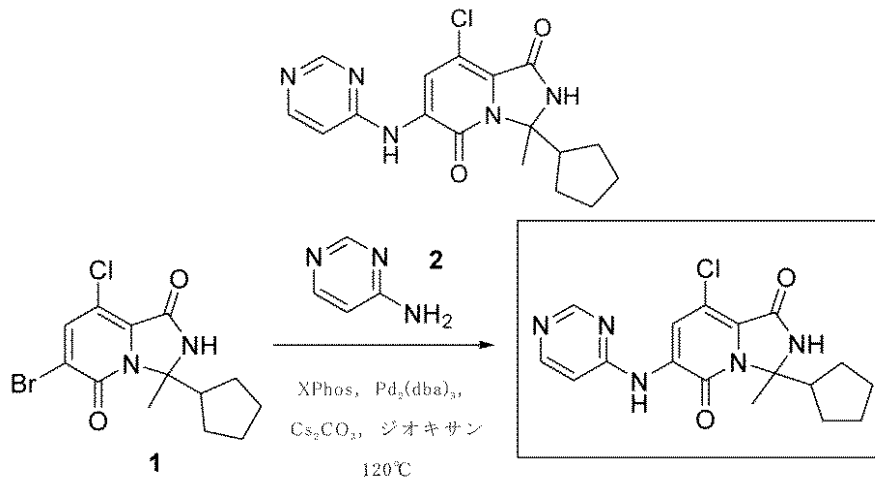
【 0 2 8 8 】

化合物47の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.020g，10%；MS (ESI) m/z 306.25 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 9.78 (s, 1H)，9.64 (s, 1H)，8.84 (s, 1H)，8.79 (s, 1H)，8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H)，7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H)，1.81 (s, 6H)。

実施例48

8 - クロロ - 3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号48) の合成

【化 8 2】



8 - クロロ - 3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号48) の合成

【 0 2 8 9 】

化合物48の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.019g，6%；MS (ESI) m/z 360.23 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 9.83 (s, 1H)，9.63 (s, 1H)，8.84 (s, 1H)，8.79 (s, 1H)，8.44 (d, J = 5.7 Hz, 1H)，7.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H)，3.38 (m, 1H)，1.84 (s, 3H)，1.79 (m, 1H)，1.51 (m, 5H)，1.13 (m, 1H)，0.83 (m, 1H)。

実施例49

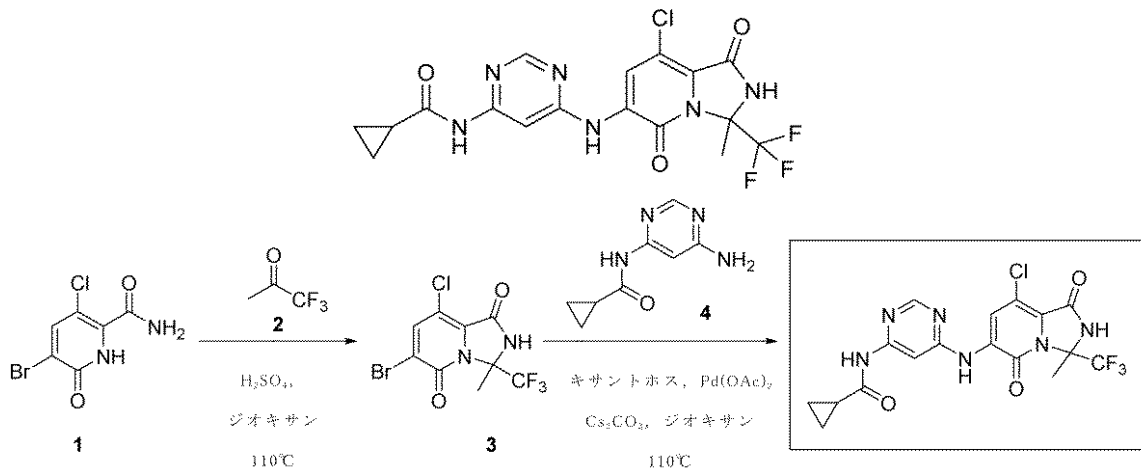
N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号49) の合成

10

20

30

【化 8 3】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 9 0】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：0.7g，粗製物；MS (ESI) m/z 342.97 [M - 1] - .

N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号49) の合成

【 0 2 9 1】

化合物49の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物。収量：0.16g，42%；MS (ESI) m/z 443.27 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.95 (s, 1H), 10.55 (bs, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 4H) .

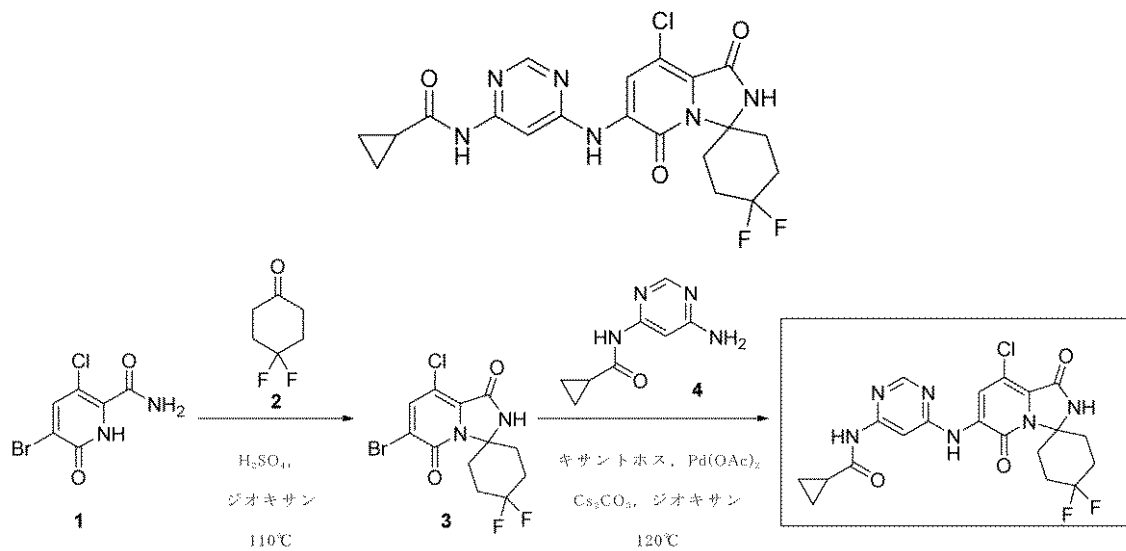
実施例50

N - [6 - [(8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号50) の合成

20

30

【化 8 4】



10

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【0292】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.41g，93%；MS (ESI) m/z 366.94 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 2.12 (m, 6H), 1.66 (m, 2H)。

N - [6 - [(8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号50) の合成

【0293】

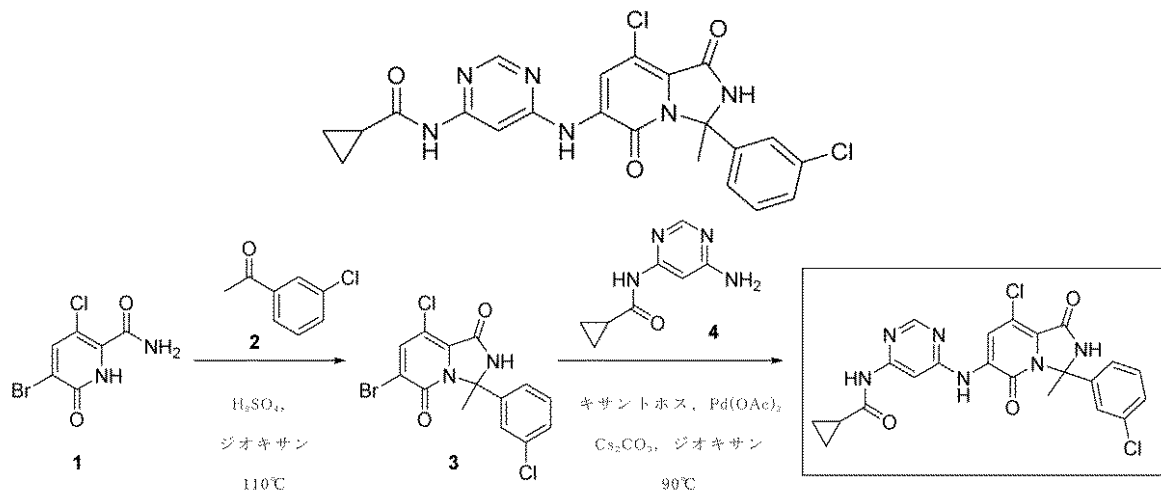
化合物50の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.098g，39%；MS (ESI) m/z 465.16 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.92 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.35 - 2.15 (m, 4H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 0.97 - 0.80 (m, 4H)。

30

実施例51

N - [6 - [[8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号51) の合成

【化 8 5】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 2H - イミダゾ [1,5 - a]
 ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 9 4 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固
 形物；収量：0.13g，17%；MS (ESI) m/z 386.83 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)
 10.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.6
 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H)。

N - [6 - [[8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミ
 ダゾ [1,5 - a] ピリジン - 6 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキ
 サミド (化合物番号51) の合成

【 0 2 9 5 】

化合物51の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄
 色固形物；収量：0.04g，25%；MS (ESI) m/z 485.30 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)
 10.90 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)
 7.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.23
 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 0.82 (m, 4H)。

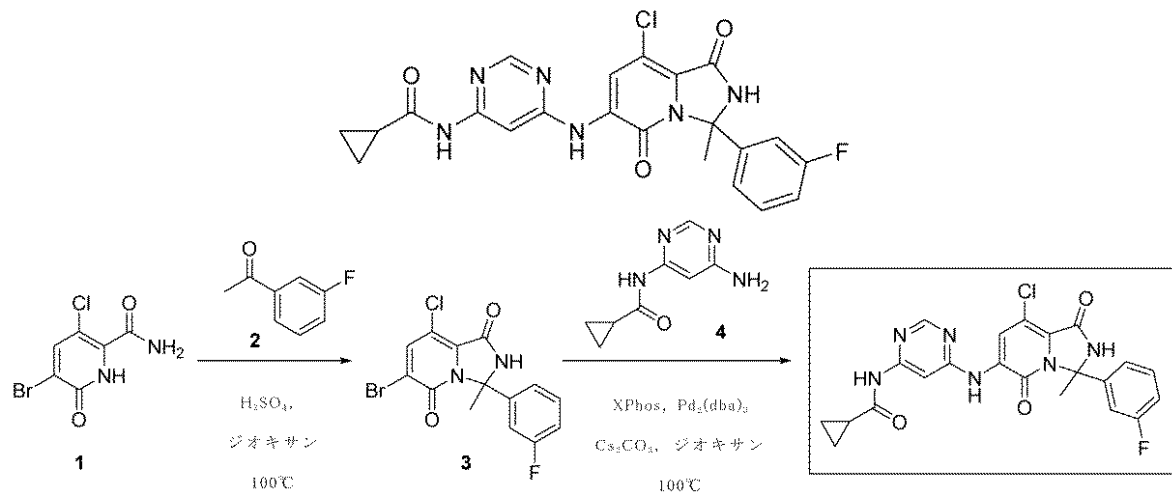
実施例52

N - [6 - [[8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イ
 ミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 6 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンカルボ
 キサミド (化合物番号52) の合成

20

30

【化 8 6】



10

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 2 9 6 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.18g，20%；MS (ESI) m/z 373.01 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

20

10.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。

N - [6 - [[8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 6 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号52) の合成

【 0 2 9 7 】

化合物52の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.035g，15%；MS (ESI) m/z 469.34 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

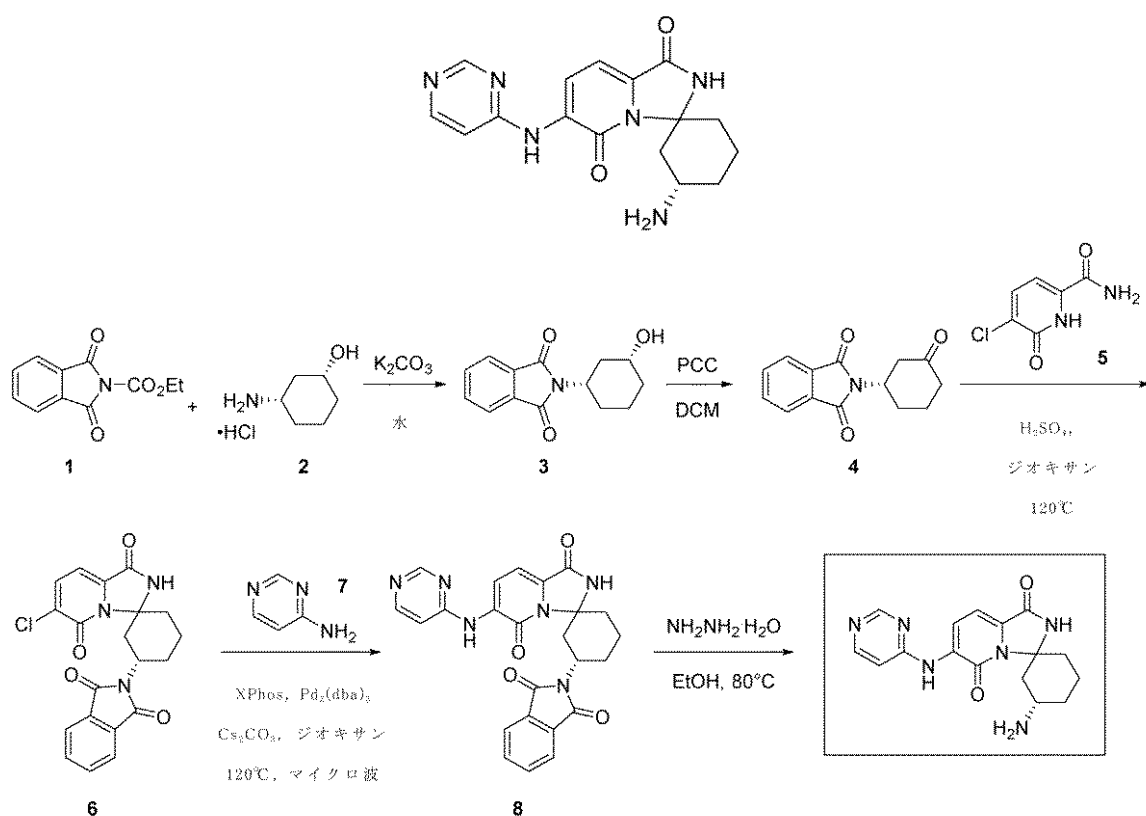
30

10.91 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 0.823 (m, 4H)。

実施例53

(3 ' S) - 3 ' - アミノ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,1 ' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号53) の合成

【化 8 7】



2 - [(1S,3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル]イソインドリン - 1,3 - ジオン (3) の合成

【 0 2 9 8 】

(1R,3S) - 3 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (2, 1.0g, 6.57mmol) の水 (50mL) 溶液に0 で、1,3 - ジオキソイソインドリン - 2 - カルボン酸エチル (1, 1.6g, 7.3mmol) を添加した。TLCによってモニタリングしながら、混合物を25 で3時間攪拌した。終了後、懸濁液を濾過し、残渣を水 (50mL) で洗浄し、乾燥させ、2 - [(3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル]イソインドリン - 1,3 - ジオン (3) を白色固形物として得た。収量 : 1.45g, 81%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 7.83 (m, 4H), 4.77 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.04 - 1.29 (m, 9H) .

30

(S) - 2 - (3 - オキソシクロヘキシル) イソインドリン - 1,3 - ジオン (4) の合成

【 0 2 9 9 】

2 - [(3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル]イソインドリン - 1,3 - ジオン (3, 1.4g, 5.71mmol) のジクロロメタン (50mL) 攪拌溶液に0 で、クロロクロム酸ピリジニウム (3.69g, 17.12mmol) を添加した。TLCによってモニタリングしながら、混合物を25 で5時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性 (pH8) にし、ジクロロメタン (2×150mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、2 - (3 - オキソシクロヘキシル) イソインドリン - 1,3 - ジオン (4) を褐色固形物として得た。収量 : 1.31g, 94%; MS (ESI) m/z 244.15 [M+1]⁺ .

40

(3'S) - 6 - クロロ - 3' - (1,3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (6) の合成

【 0 3 0 0 】

中間体6の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。クリーム色の固形物 ; 収量 : 1.51g, 71%; MS (ESI) m/z 398.19 [M+1]⁺ .

(3'S) - 3' - (1,3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオ

50

ン(8)の合成

【0301】

中間体8の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：104mg，45%；MS (ESI) m/z 457.0 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.54 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.99 - 1.56 (m, 5H)。

(3'S)-3'-アミノ-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(化合物番号53)の合成

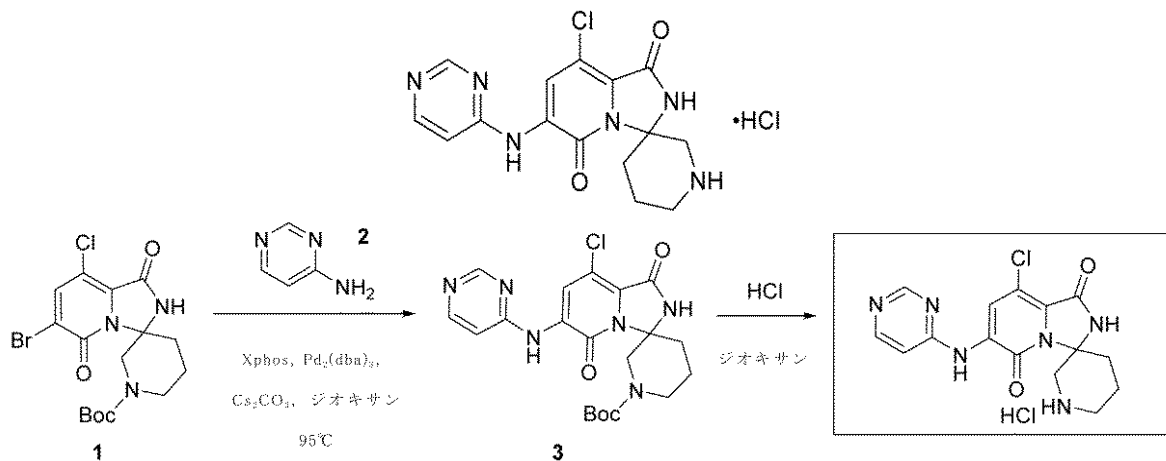
【0302】

化合物53の合成は、手順Cの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄緑色がかった固形物；収量：60.0mg，21%；MS (ESI) m/z 327.35 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)： 9.37 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.05 (m, 1H)。

実施例54

8-クロロ-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-ピペリジン]-1,5-ジオン塩酸塩(化合物番号54)の合成

【化88】



8-クロロ-1,5-ジオキサ-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(3)の合成

【0303】

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.08g，50%；MS (ESI) m/z 447.17 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.51 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)。

8-クロロ-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-ピペリジン]-1,5-ジオン塩酸塩(化合物番号54)の合成

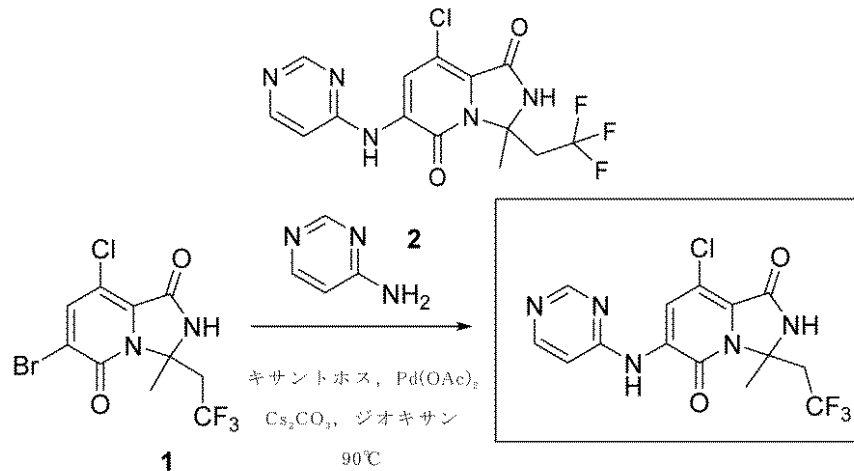
【0304】

化合物54の合成は、手順Dの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：0.024g，35%；MS (ESI) m/z 347.31 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.23 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.72 (bs, 1H), 9.48 (bs, 1H), 8.99 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 7.54 (bs, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.52 (m, 1H)

) , 3.38 (m , 1H) , 3.03 (m , 1H) , 2.92 (m , 1H) , 2.17 (m , 1H) , 2.04 (m , 1H) , 1.84 (m , 1H) .

実施例55

8 - クロロ - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号55) の合成
【化 8 9】



8 - クロロ - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号55) の合成
【 0 3 0 5】

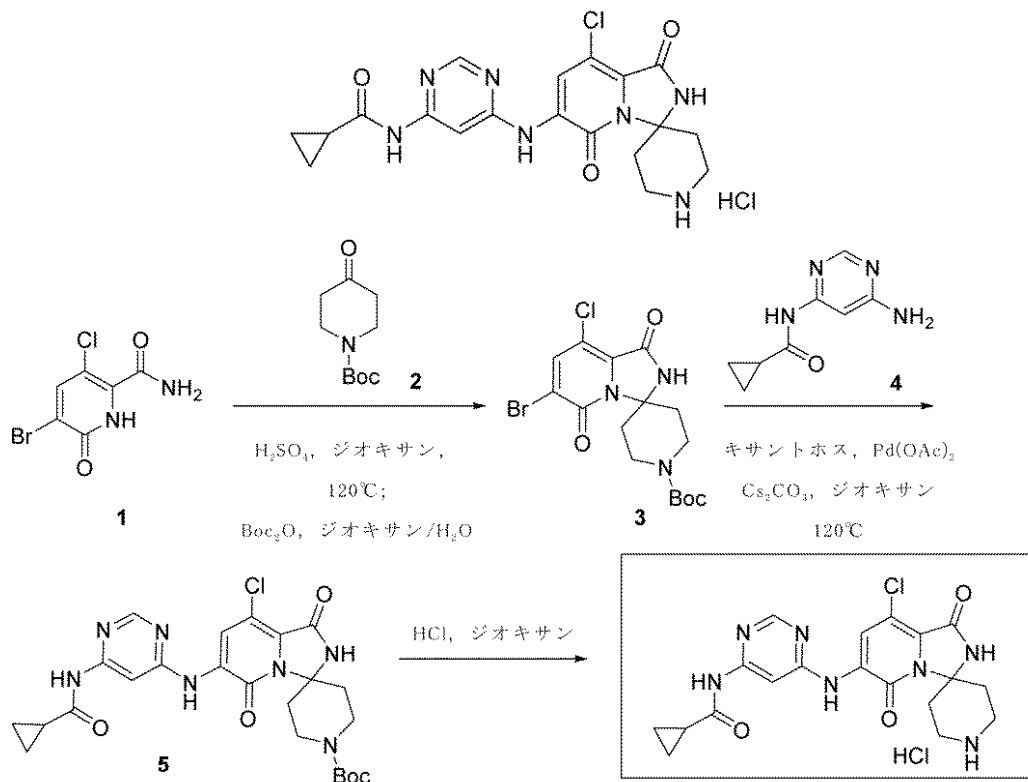
化合物55の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.1g，30%；MS (ESI) m/z 374.25 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.95 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.89 (s, 3H)。

実施例56

N - (6 - ((8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (化合物番号56) の合成

30

【化90】



10

20

6 - プロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (3) の合成

【0306】

手順E: 5 - プロモ - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 2 - カルボキサミド (1, 0.4g, 1.59mmol) の1,4 - ジオキサソ (12mL) 攪拌溶液に、バイアル内で室温にて、4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (2, 1.58g, 7.95mmol) を添加した。次いで濃硫酸 (0.16g, 1.59mmol) を滴下した。バイアルを密封し、120 まで3時間加熱した。反応混合物を水 (20mL) でクエンチし、酢酸エチル (2×15mL) で抽出した。有機層を分離し、水層を1,4 - ジオキサソ (30mL)、水 (25mL) で希釈し、二炭酸ジ - tert - ブチル (0.44g, 2.03mmol) の滴下により0 で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。出発物質が消費された後、反応液を10%メタノール含有ジクロロメタン (2×25mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。次いで粗製残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (中性アルミナを使用, 2%メタノール含有ジクロロメタンで溶出) によって精製した。所望の画分を真空にて濃縮乾固し、6 - プロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (3) を黄色固形物として得た。収量: 0.26g, 44%; MS (ESI) m/z 430.11 [M - 1] - ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.77 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.92 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

30

40

8 - クロロ - 6 - ((6 - (シクロプロパンカルボキサミド)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (5) の合成

【0307】

中間体5の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物; 収量: 0.14g, 44%; MS (ESI) m/z 530.36 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.93 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.09 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.58

50

(m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.84 (m, 4H).

N-(6-(8-クロロ-1,5-ジオキソ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩(化合物番号56)の合成

【0308】

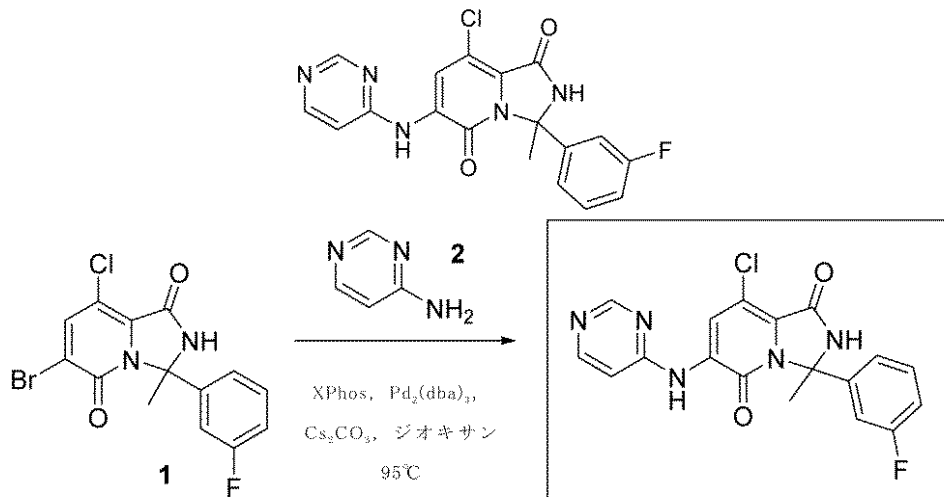
化合物56の合成は、手順Dの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.10g, 87%；MS (ESI) m/z 430.38 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.98 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 0.84 (m, 4H).

10

実施例57

8-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号57)の合成

【化91】



20

30

8-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号57)の合成

【0309】

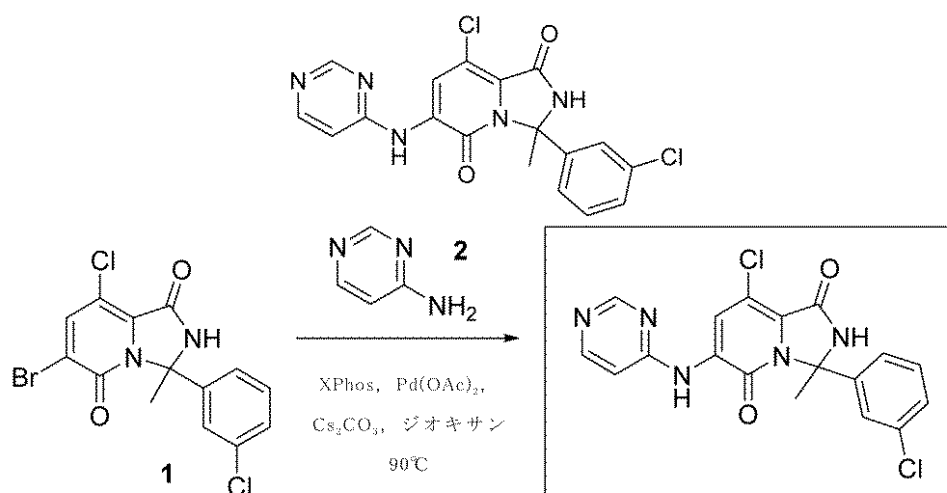
化合物57の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.025g, 10%；MS (ESI) m/z 386.31 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.14 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

実施例58

8-クロロ-3-(3-クロロフェニル)-3-メチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号58)の合成

40

【化92】



8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)
 - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号58) の合成

【0310】

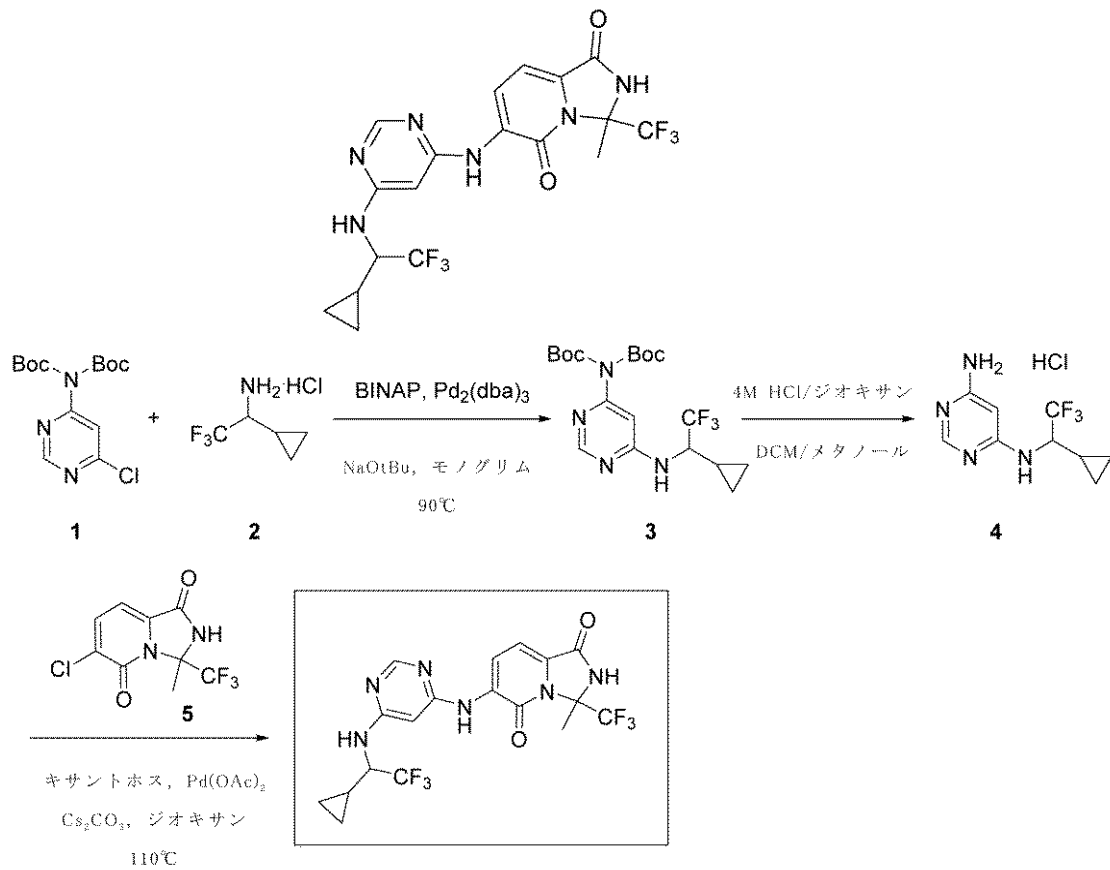
化合物58の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.07g，32%；MS (ESI) m/z 402.25 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.14 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。

20

実施例59

6 - ((6 - ((1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号59) の合成

【化 9 3】



10

20

N - tert - ブトキシカルボニル - N - [6 - [(1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロ - エチル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]カルバミン酸 tert - ブチル (3) の合成

【 0 3 1 1】

N - tert - ブトキシカルボニル - N - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (1, 0.50g, 1.52mmol) と 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロ - エタンアミン塩酸塩 (2, 0.40g, 2.27mmol) をモノグリム (15mL) 中に含む溶液に、バイアル内で、ナトリウム tert - ブトキシド (0.729g, 7.58mmol) を添加した。アルゴンガスを30分間パージした後、BINAP (0.14g, 0.23mmol) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (69mg, 0.080mmol) を添加した。バイアルを密封し、内容物を90 で24時間加熱した。溶媒を除去し、粗製混合物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中10から12%までの勾配の酢酸エチルで溶出) した。所望の画分を圧力下で濃縮し、N - tert - ブトキシカルボニル - N - [6 - [(1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロ - エチル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチル (3) をオフホワイト色固形物として得た。収量 : 110mg, 17%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.78 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 1.46 (s, 1H), 0.61 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.39 (m, 1H) .

30

40

N⁴ - (1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロ - エチル) ピリミジン - 4,6 - ジアミン塩酸塩 (4) の合成

【 0 3 1 2】

手順F : N - tert - ブトキシカルボニル - N - [6 - [(1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロ - エチル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチル (3, 250mg, 0.58mmol) をジクロロメタン (2mL) とメタノール (2mL) 中に含む溶液に、4M塩化水素含有1,4 - ジオキサン (5mL) を添加した。反応液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジクロロメタンを用いて摩砕した。固形物を丸底フラスコに入れ、アンモニア水を添加してpHを8~9に調整した。溶媒含有量を減らし、添加し、水を

50

添加した。固形物を濾過し、乾燥させ、 N^4 - (1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロ - エチル) ピリミジン - 4,6 - ジアミン塩酸塩 (4) を明褐色固形物として得た。収量：130mg, 粗製物；MS (ESI) m/z 233 $[M + 1 - HCl]^+$ 。

6 - [[6 - [(1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロ - エチル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]アミノ] - 3 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号59) の合成

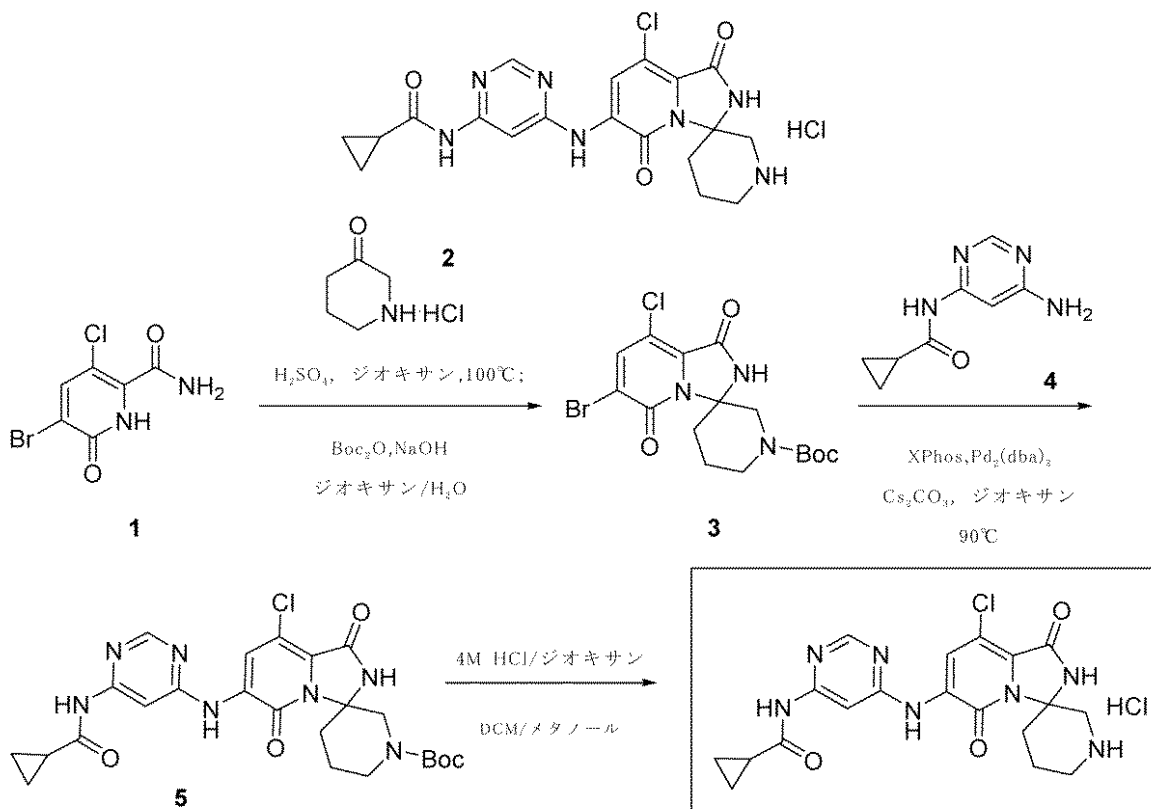
【0313】

化合物59の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：33mg, 19%；MS (ESI) m/z 463.36 $[M+1]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 10.44 (brs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.36 (brs, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 0.67 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.35 (m, 1H)。

実施例60

N - (6 - ((8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 6 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (化合物番号60) の合成

【化94】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (3) の合成

【0314】

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 2 - カルボキサミド (1, 0.7g, 2.78mmol) の1,4 - ジオキサン (10mL) 攪拌溶液に、バイアル内で、ピペリジン - 3 - オン塩酸塩 (2, 1.13g, 8.35mmol) を室温で添加した。この溶液に、濃硫酸 (0.27g, 2.78mmol) を滴下した。反応バイアルを密封し、100℃まで48時間加熱した。終了後、溶媒を減圧除去し、得られた反応マスを水 (20mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (3 × 20mL) で洗浄した。6 - ブロモ - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジ

ン]-1,5-ジオン(約0.5g)の水溶液(20.0mL)を水酸化ナトリウム(90mg, 2.26mmol)で処理した。二炭酸ジ-tert-ブチル(0.39g, 1.80mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)を添加し、反応混合物を25℃で6時間撹拌した。終了したら、溶媒を減圧除去した。水層を酢酸エチル(2×25mL)で抽出し、有機層を水(2×10mL)で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗製残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(2%メタノール含有ジクロロメタンで溶出)によって精製した。所望の画分を濃縮乾固し、6-プロモ-8-クロロ-1,5-ジオキソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(3)を白色固形物として得た。収量:0.4 g; MS (ESI) m/z 432 [M+1]⁺。

8-クロロ-6-(6-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1,5-ジオキソ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(5)の合成

【0315】

中間体5の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物; 収量:0.07g, 19%; MS (ESI) m/z 530.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.94 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 0.84 (m, 4H)。

N-(6-(8-クロロ-1,5-ジオキソ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-ピペリジン]-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩(化合物番号60)の合成

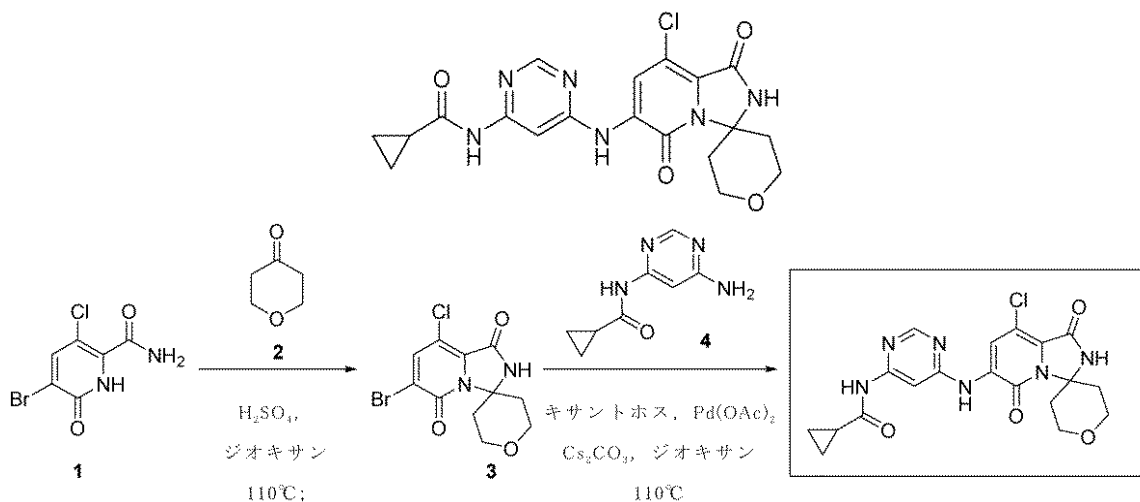
【0316】

化合物60の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物; 収量:22mg, 35%; MS (ESI) m/z 430.39 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.98 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.19 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.08 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 0.84 (s, 4H)。

実施例61

N-(6-(8-クロロ-1,5-ジオキソ-1,2',3',5,5',6'-ヘキサヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピラン]-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号61)の合成

【化95】



6-プロモ-8-クロロ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピラン]-1,5-ジオン(3)の合成

【0317】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：1.0g，粗製物；MS (ESI) m/z 330.8 [M-1]⁻；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.84 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)。

N-(6-(8-クロロ-1,5-ジオキソ-1,2',3',5,5',6'-ヘキサヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピラン]-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号61)の合成

【0318】

化合物61の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.11g，21%；MS (ESI) m/z 431.36 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.94 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.68 (t, J=12.4 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.52 (d, J=12.4 Hz, 2H), 0.81 (d, J=6.0 Hz, 4H)。

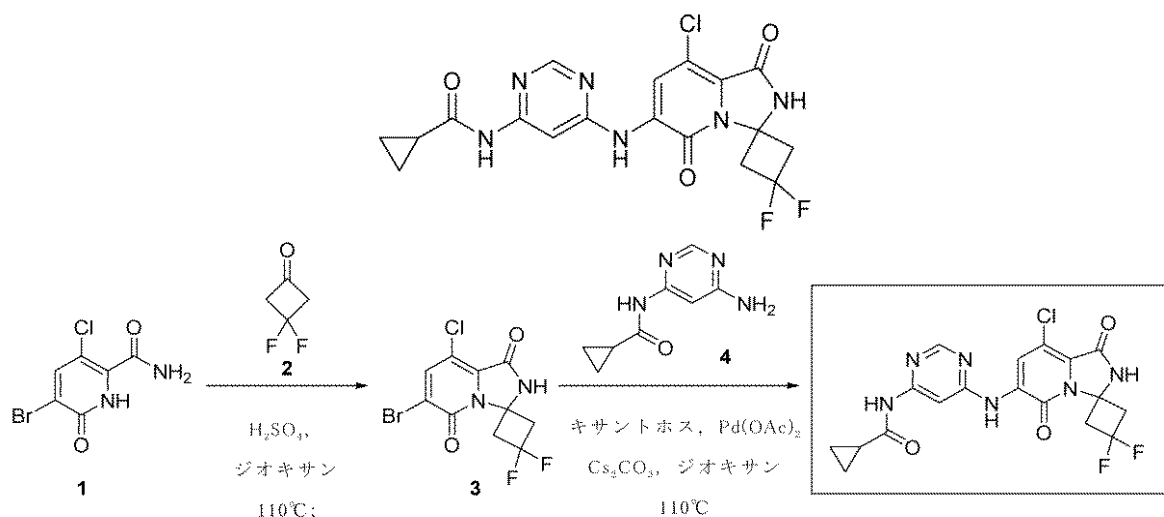
10

実施例62

N-[6-[(8-クロロ-1',1'-ジフルオロ-1,5-ジオキソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-シクロブタン]-6-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号62)の合成

【化96】

20



30

6-ブromo-8-クロロ-1',1'-ジフルオロ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-シクロブタン]-1,5-ジオン(3)の合成

【0319】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.4g，59%；MS (ESI) m/z 337 [M+1]⁺。

N-[6-[(8-クロロ-1',1'-ジフルオロ-1,5-ジオキソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-シクロブタン]-6-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号62)の合成

40

【0320】

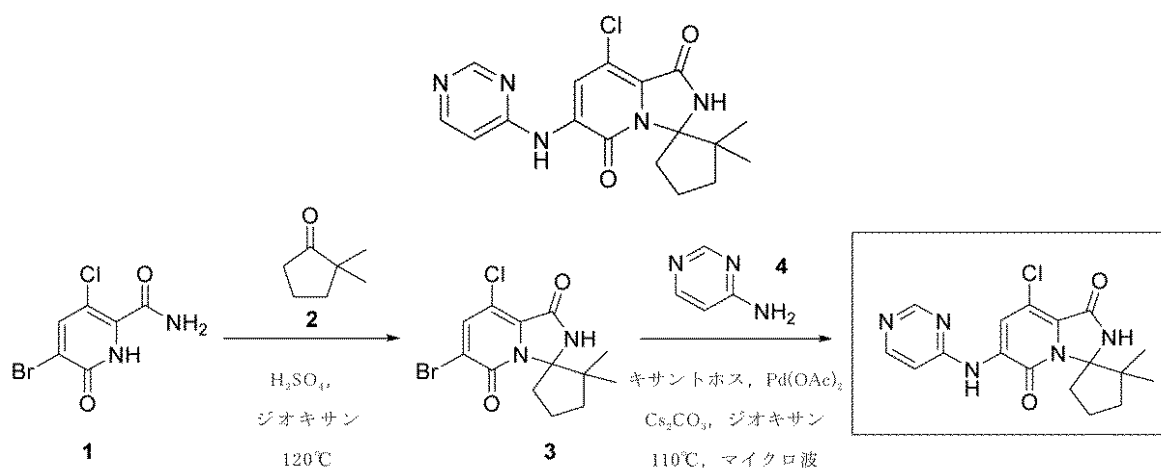
化合物62の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.025g，11%；MS (ESI) m/z 437.4 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.92 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.13-2.90 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 0.85-0.77 (s, 4H)。

実施例63

8-クロロ-2',2'-ジメチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダ

50

ゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロペンタン]-1,5-ジオン(化合物番号63)の合成
【化97】



10

6-ブロモ-8-クロロ-2',2'-ジメチル-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロペンタン]-1,5-ジオン(3)の合成

【0321】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。クリーム色の固形物；収量：0.2g，14%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.03 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 1.63 - 1.58 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

20

8-クロロ-2',2'-ジメチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロペンタン]-1,5-ジオン(化合物番号63)の合成

【0322】

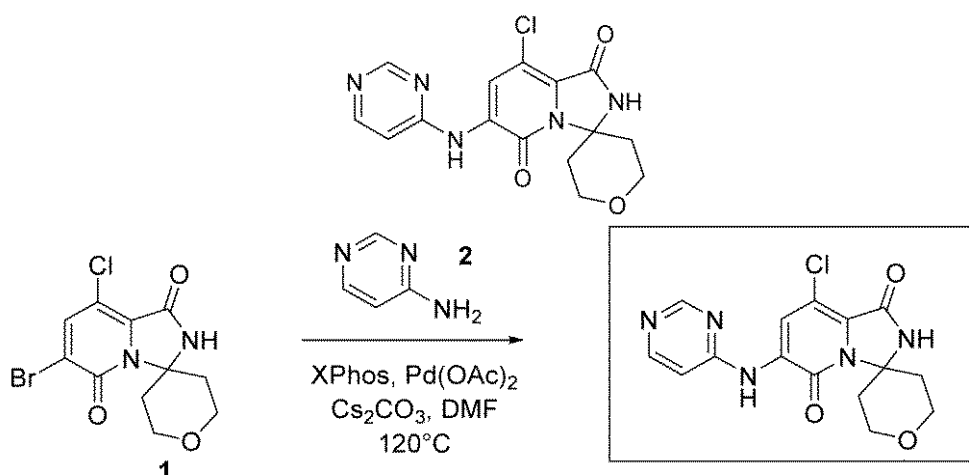
化合物63の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。加熱には慣用的な油浴加熱の代わりにマイクロ波反応器を使用した。オフホワイト色固形物；収量：0.03g，29%；MS (ESI) m/z 360.29 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.76 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.44 - 2.42 (m, 1H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.65 - 1.62 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

30

実施例64

8-クロロ-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2',3',5',6'-テトラヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピラン]-1,5-ジオン(化合物番号64)の合成

【化98】



10

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2',3',5',6' - テトラヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピラン] - 1,5 - ジオン (化合物番号64) の合成

【0323】

20

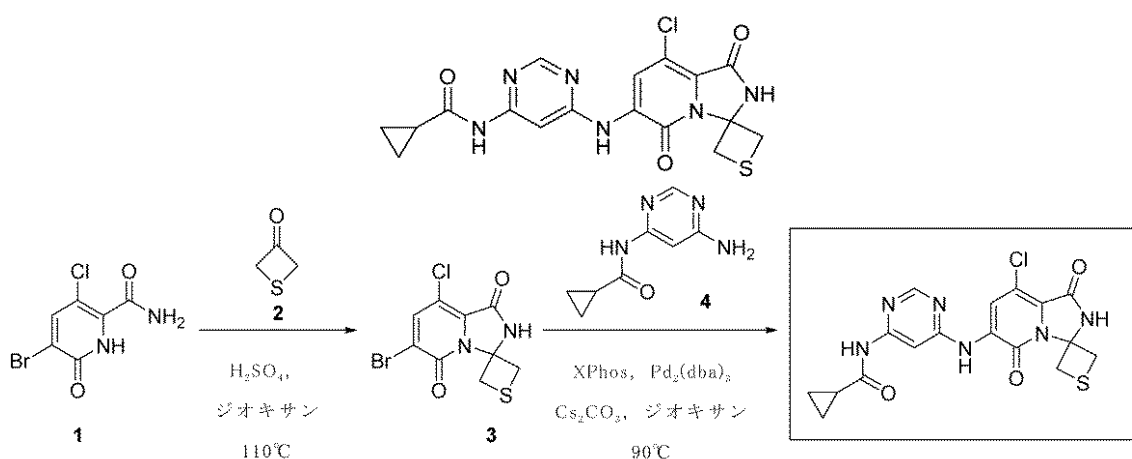
化合物64の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.10g，32%；MS (ESI) m/z 348.27 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.56 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.84 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 1.54 (d, J = 11.4 Hz, 2H)。

実施例65

N - (6 - ((8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - チエタン] - 6 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号65) の合成

【化99】

30



40

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - チエタン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0324】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。暗褐色固形物；収量：0.25g，20%；MS (ESI) m/z 318.96 [M - 1]⁻；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.10 (bs, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.32 (s, 2H)。

50

N - (6 - ((8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - チェタン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号65) の合成

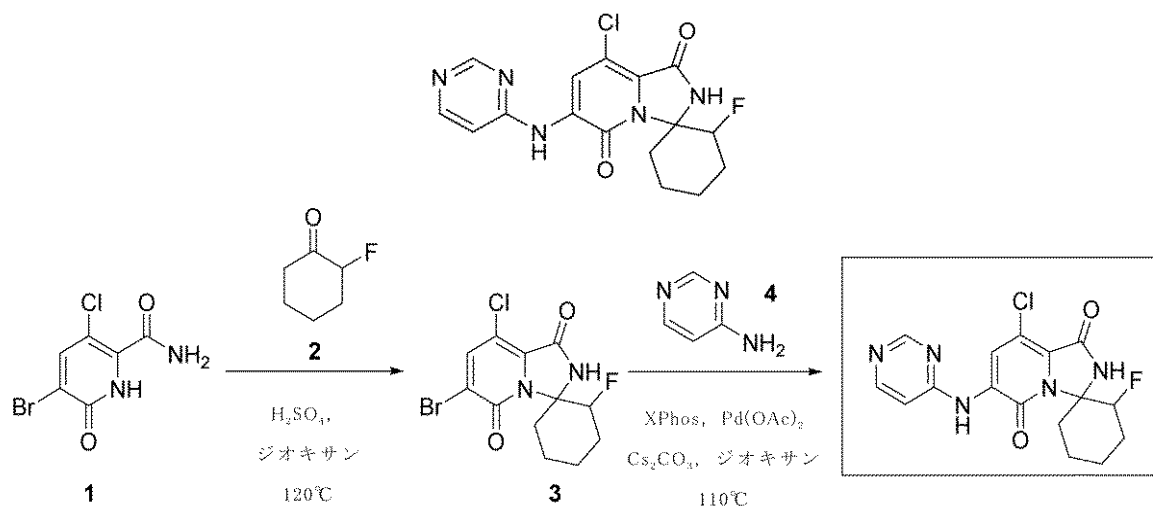
【 0 3 2 5 】

化合物65の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.05g, 30%；MS (ESI) m/z 419.26 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.95 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.03 (m, 1H), 0.85 (s, 4H)。

実施例66

8 - クロロ - 2' - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号66) の合成

【 化 1 0 0 】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 2' - フルオロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 3 2 6 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：0.40g, 57%；MS (ESI) m/z 349 [M - 1]⁻。

8 - クロロ - 2' - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号66) の合成

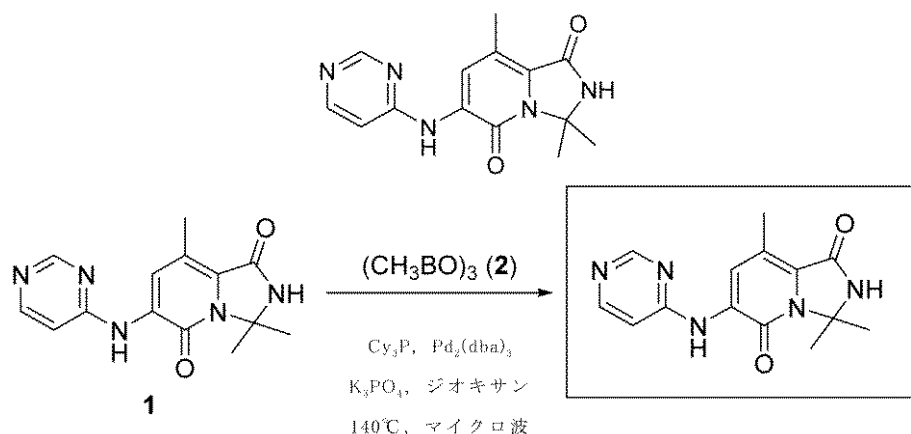
【 0 3 2 7 】

化合物66の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.1g, 38%；MS (ESI) m/z 364.29 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.31 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.85 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.74 - 5.58 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.14 - 2.12 (m, 1H), 1.80 - 1.23 (m, 1H)。

実施例67

3,3,8 - トリメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号67) の合成

【化 1 0 1】



10

3,3,8 - トリメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号67) の合成

【 0 3 2 8】

手順G: バイアルに、8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (1, 0.20g, 0.65mmol)、トリメチルボロキシリン酸 (2, 0.16g, 1.31mmol) およびリン酸カリウム (0.28g, 1.31mmol) (1,4 - ジオキサン (10mL) 中) を室温でアルゴン下にて仕込んだ。次いで、反応混合物にアルゴンを10分間パーズした後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (60mg, 0.07mmol) とトリシクロヘキシルホスフィン (18mg, 0.07mmol) を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波反応器内で140 にて1時間、加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、粗製残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0.2 ~ 0.5%メタノールの溶媒勾配で、シリカゲル100 ~ 200メッシュを使用) に供した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮乾固した。得られた固形物をn - ペンタン中で攪拌し、濾過した。得られた生成物3,3,8 - トリメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号67) をオフホワイト色固形物として得た。収量: 0.035g, 18%; MS (ESI) m/z 286.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.57 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.76 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.64 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.79 (s, 6H) .

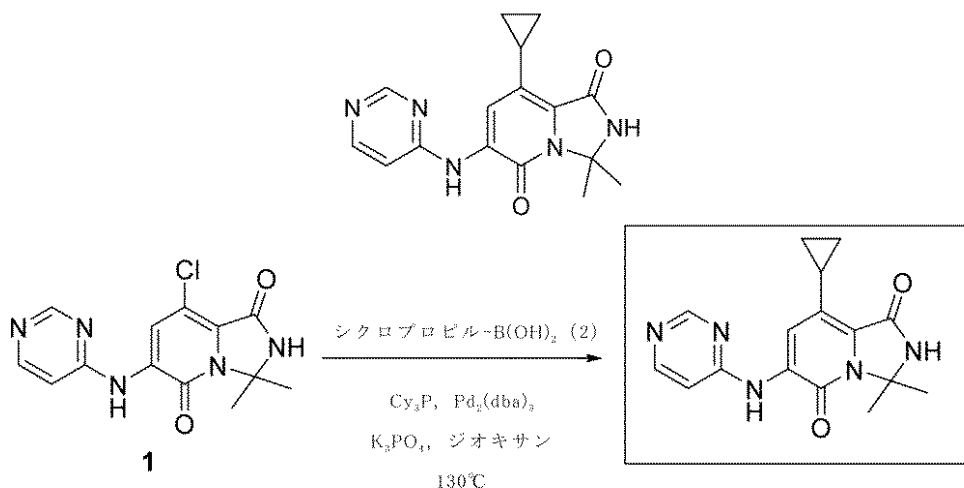
20

30

実施例68

8 - シクロプロピル - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号68) の合成

【化 1 0 2】



10

8 - シクロプロピル - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号68) の合成

【 0 3 2 9】

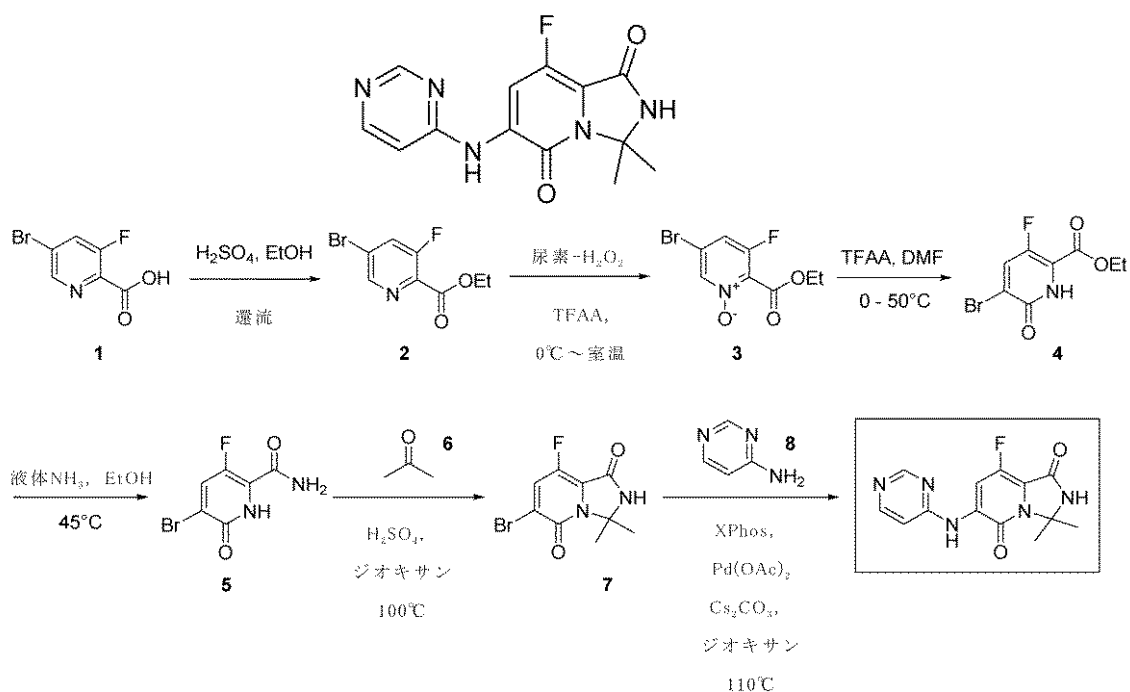
化合物68の合成は、手順Gの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.032g，16%；MS (ESI) m/z 312.3 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.57 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.17 - 3.15 (m, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.10 - 0.98 (m, 2H), 0.69 - 0.68 (m, 2H)。

20

実施例69

8 - フルオロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号69) の合成

【化 1 0 3】



30

40

5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチル (2) の合成

【 0 3 3 0】

50

5-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸(1, 1.0g, 4.55mmol)のエタノール(20mL)攪拌溶液に、硫酸(0.67g, 6.82mmol)を室温で添加した。反応混合物を還流下で一晩攪拌した。出発物質が消費された後(TLCによって示される)、反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固し、5-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸エチル(2)をオフホワイト色固形物として得た。収量: 1.0g, 89%; MS (ESI) m/z 249.9 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.61 (m, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 4.51 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.12 Hz, 3H)。

5-ブロモ-3-フルオロ-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボン酸エチル(3)の合成 10

【0331】

5-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸エチル(2, 0.9g, 3.63mmol)のジクロロメタン(50mL)攪拌溶液に0 で、トリフルオロ酢酸無水物(1.52g, 7.26mmol)、尿素・過酸化水素(0.72g, 7.62mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。酸化が終了した後、反応混合物をリン酸水素二カリウム溶液で中和し、重亜硫酸ナトリウム溶液でクエンチした。生成物をジクロロメタン(2×100mL)で抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固し、5-ブロモ-3-フルオロ-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボン酸エチル(3)をオフホワイト色固形物として得た。収量: 0.9g, 89%; MS (ESI) m/z 265.95 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 8.22 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

5-ブロモ-3-フルオロ-6-オキソ-1H-ピリジン-2-カルボン酸エチル(4)の合成

【0332】

5-ブロモ-3-フルオロ-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボン酸エチル(3, 0.85g, 3.21mmol)のジメチルホルムアミド(15mL)攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(1.35g, 6.42mmol)を0 で添加した。反応混合物を50 まで昇温させ、1時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン(2×100mL)で抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固し、5- 30

30

5-ブロモ-3-フルオロ-6-オキソ-1H-ピリジン-2-カルボキサミド(5)の合成

【0333】

5-ブロモ-3-フルオロ-6-オキソ-1H-ピリジン-2-カルボン酸エチル(4, 0.8g, 3.03mmol)を仕込んだ丸底フラスコ内に0 で、液体アンモニア(15mL, 3.03mmol)(エタノール(5mL)中)を添加した。この攪拌反応混合物を45 まで2時間昇温させた。エステルを完全に消費させた後、液体アンモニアとエタノールを減圧下で蒸発させた。メタノールを添加し、混合物を2時間還流し、高温下で濾過した。濾液の容量を2/3減らし、残りのメタノールに、固形物が析出するまでジエチルエーテルを添加した。固形物を濾過し、真空下で乾燥させ、5-ブロモ-3-フルオロ-6-オキソ-1H-ピリジン-2-カルボキサミド(5)を明褐色固形物として得た。収量: 0.6g, 85%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H)。

40

6-ブロモ-8-フルオロ-3,3-ジメチル-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(7)の合成

【0334】

中間体7の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物; 収量: 0.24g, 34%; MS (ESI) m/z 275.07 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 7.87 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 1.96 (s, 6H)。

50

8 - フルオロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号69) の合成

【0335】

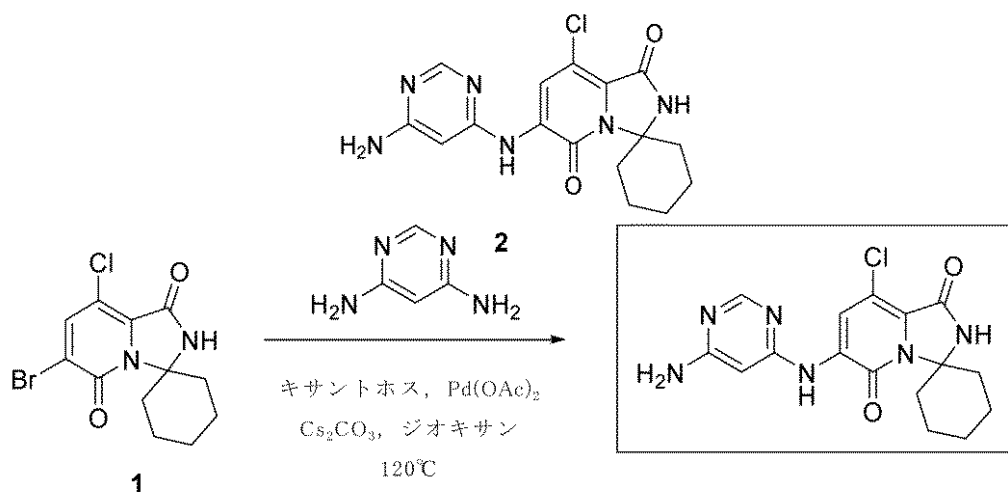
化合物69の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.032g，13%；MS (ESI) m/z 290.32 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 9.72 (s, 1H)，9.61 (s, 1H)，8.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H)，8.79 (s, 1H)，8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H)，7.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H)，1.82 (s, 6H)。

実施例70

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 8' - クロロ - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号70) の合成

10

【化104】



6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 8' - クロロ - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号70) の合成

30

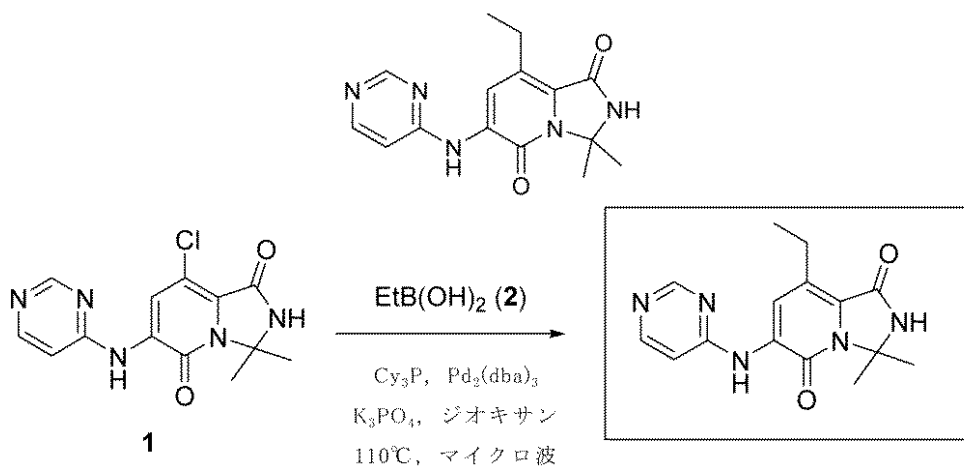
【0336】

化合物70の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：22mg；MS (ESI) m/z 361.33 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 10.22 (s, 1H)，8.90 (s, 1H)，8.63 (s, 1H)，8.20 (s, 1H)，6.61 (s, 2H)，6.24 (s, 1H)，2.94 (t, J = 11.36 Hz, 2H)，1.65 (m, 5H)，1.51 (d, J = 12.1 Hz, 2H)，1.21 (m, 1H)。

実施例71

8 - エチル - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号71) の合成

【化105】



10

8-エチル-3,3-ジメチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号71)の合成

【0337】

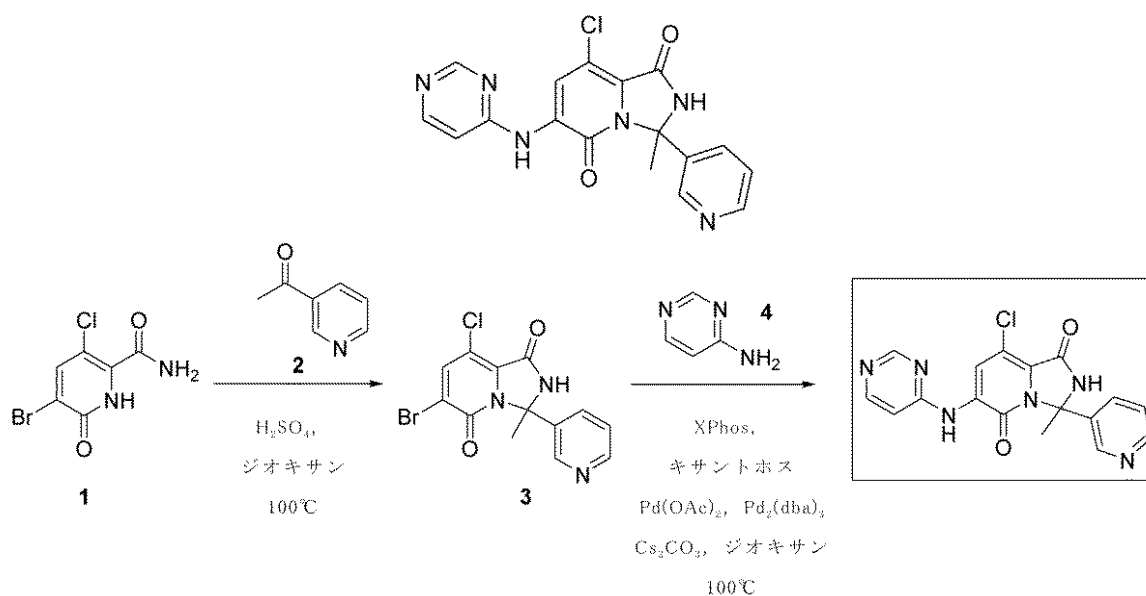
化合物71の合成は、手順Gの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.04g，12%；MS(ESI)m/z 300.3 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.58(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.38(d, J = 5.84 Hz, 1H), 7.38(d, J = 5.36 Hz, 1H), 2.89(q, J = 7.76 Hz, 2H), 1.79(s, 6H), 1.11(t, J = 7.36 Hz, 3H)。

20

実施例72

8-クロロ-3-メチル-3-(3-ピリジル)-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号72)の合成

【化106】



30

40

6-ブロモ-8-クロロ-3-メチル-3-(3-ピリジル)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(3)の合成

【0338】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.4g，57%；MS(ESI)m/z 354.02 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)

50

10.4 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).

8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (3 - ピリジル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号72) の合成

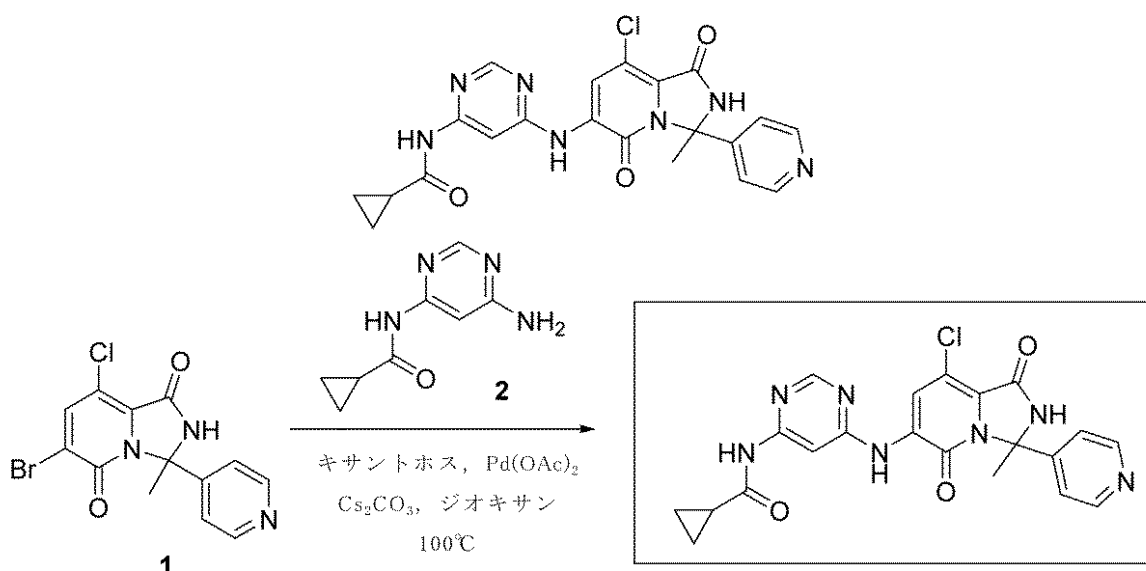
【0339】

手順H: 6 - プロモ - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (3 - ピリジル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (100mg, 0.28mmol) とピリミジン - 4 - アミン (30mg, 0.31mmol) を1,4 - ジオキサン (12mL) 中に含む溶液に、炭酸セシウム (276mg, 0.85mmol) を添加した。反応液にアルゴンを15分間パージした。XPhos (13mg, 0.03mmol)、キサントホス (16mg, 0.030mmol)、酢酸パラジウム (6mg, 0.030mmol) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (26mg, 0.030mmol) を添加し、パージをさらに10分間継続した。反応液を100 で16時間撹拌した。終了後、反応マスを10%メタノール含有ジクロロメタンで希釈し、セライトパッドに通した。次いで粗製濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10%メタノール含有ジクロロメタンを使用) によって精製した。所望の画分を真空下で濃縮乾固し、8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (3 - ピリジル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオンを薄黄色固形物として得た。収量: 0.059g, 57%; MS (ESI) m/z 369.29 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.16 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.24 Hz, 1H), 8.56 - 8.55 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

実施例73

N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号73) の合成

【化107】



N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号73) の合成

【0340】

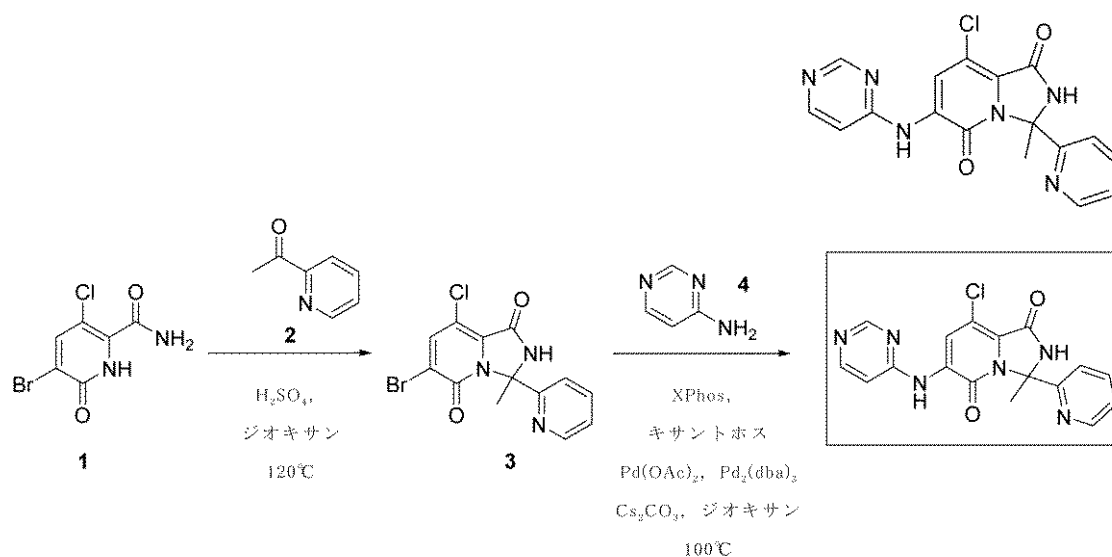
化合物73の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物; 収量: 0.030g, 16%; MS (ESI) m/z 352.34 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.91 (brs, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.45 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H)

, 8.58 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.40 (brs, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 0.90 - 0.75 (m, 4H).

実施例74

8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (2 - ピリジル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号74) の合成

【化108】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0341】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.30g, 42%；MS (ESI) m/z 354 [M+1]⁺.

8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (2 - ピリジル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号74) の合成

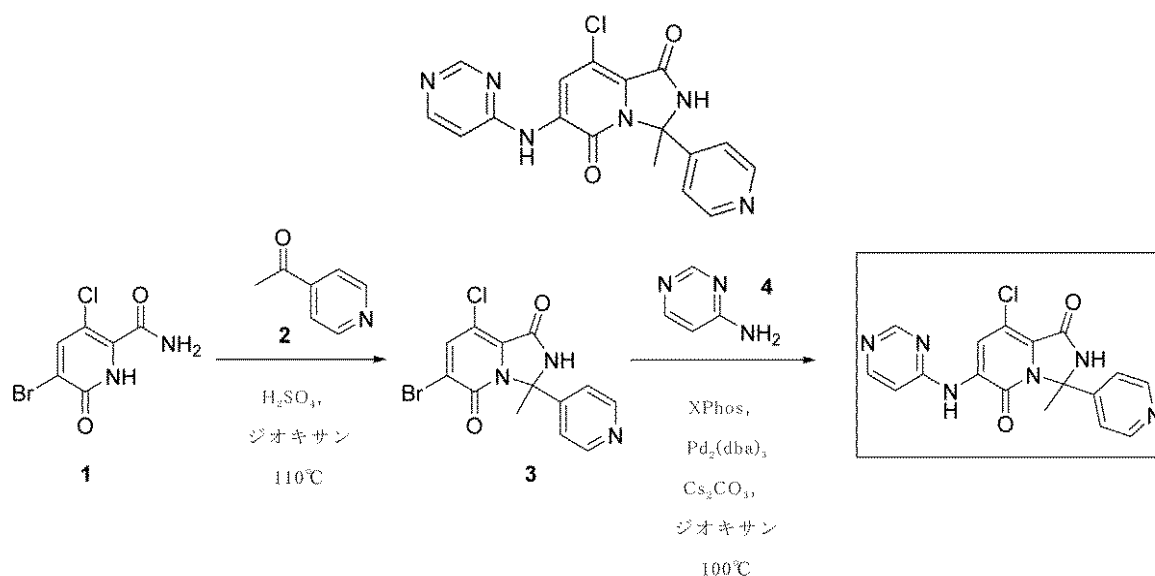
【0342】

化合物74の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：55mg, 35%；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.05 (bs, 1H), 9.51 (bs, 1H), 8.84 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.72 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

実施例75

8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (4 - ピリジル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号75) の合成

【化109】



10

6 - プロモ - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ
[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【0343】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフ
ホワイト色固形物；収量：0.36g，51%；MS (ESI) m/z 354.02 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，D
MSO - d₆) 10.4 (bs, 1H)，8.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H)，8.33 (s, 1H)，7.40 (d, J
= 4.5 Hz, 2H)，2.17 (s, 3H)。

8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (4 - ピリジル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H -
イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号75) の合成

【0344】

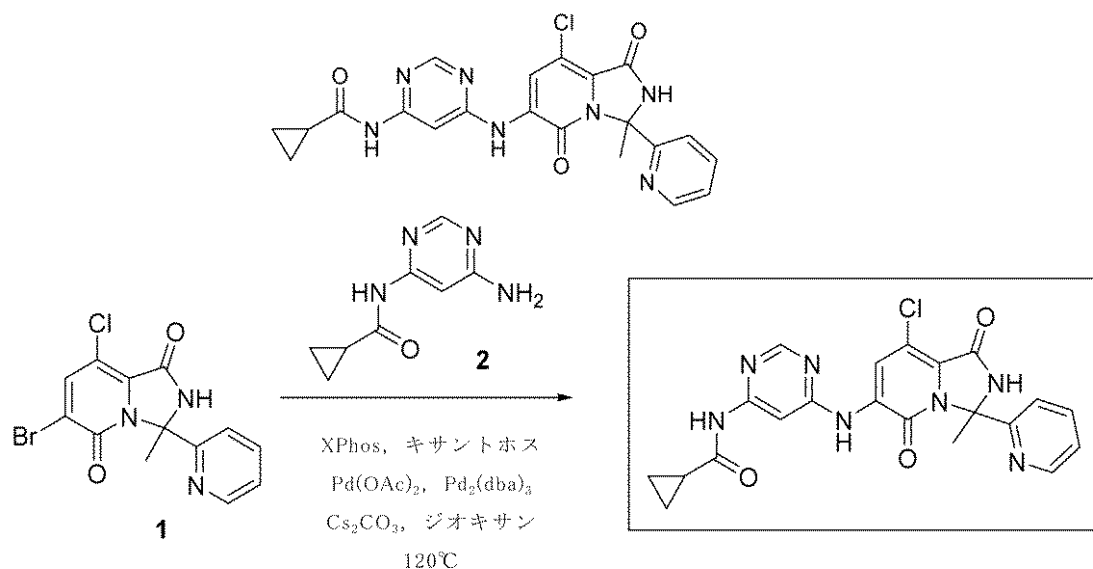
化合物75の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフ
ホワイト色固形物；収量：59mg，57%；MS (ESI) m/z 369.29 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz
，DMSO - d₆) 10.18 (bs, 1H)，9.58 (s, 1H)，8.84 (d, J = 2.88 Hz, 2H)，8.59
(d, J = 5.64 Hz, 2H)，8.41 (d, J = 5.88 Hz, 1H)，7.43 (d, J = 5.76 Hz, 2H)，
7.34 (d, J = 5.76 Hz, 1H)，2.23 (s, 3H)。

30

実施例76

N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1,2,3
,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)
シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号76) の合成

【化 1 1 0】



N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1,2,3 ,5 - テトラヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号76) の合成

20

【 0 3 4 5】

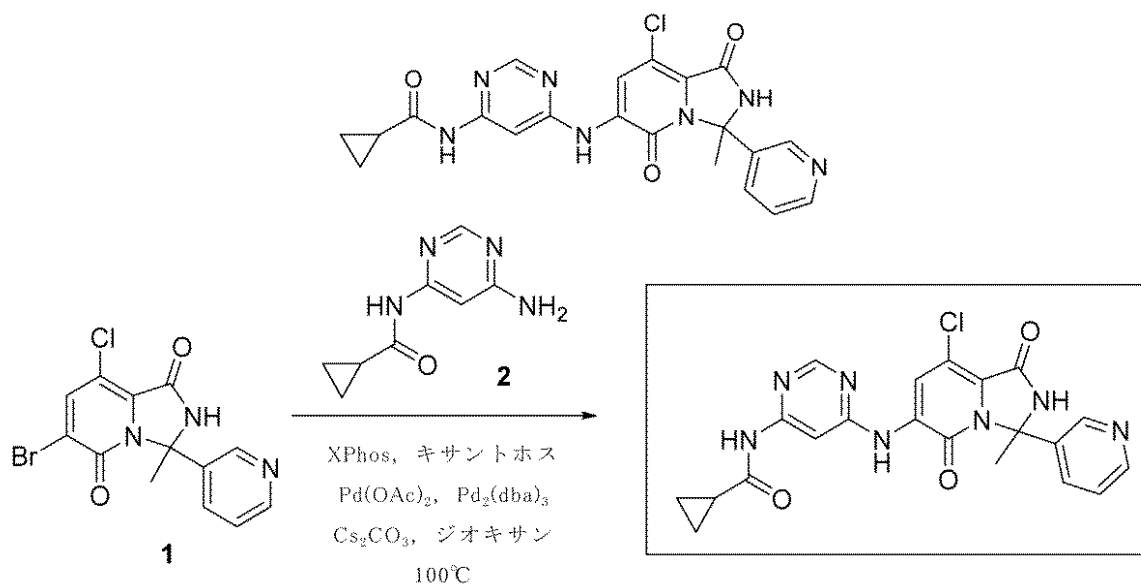
化合物76の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：15mg，8%；MS (ESI) m/z 452.35 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.90 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.96, 1H), 7.37 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 0.81 (m, 4H)。

実施例77

N - [6 - [[8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (3 - ピリジル) - 2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号77) の合成

30

【化 1 1 1】



N - [6 - [[8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (3 - ピリジル) - 2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号77) の合成

50

,5-a]ピリジン-6-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド
(化合物番号77)の合成

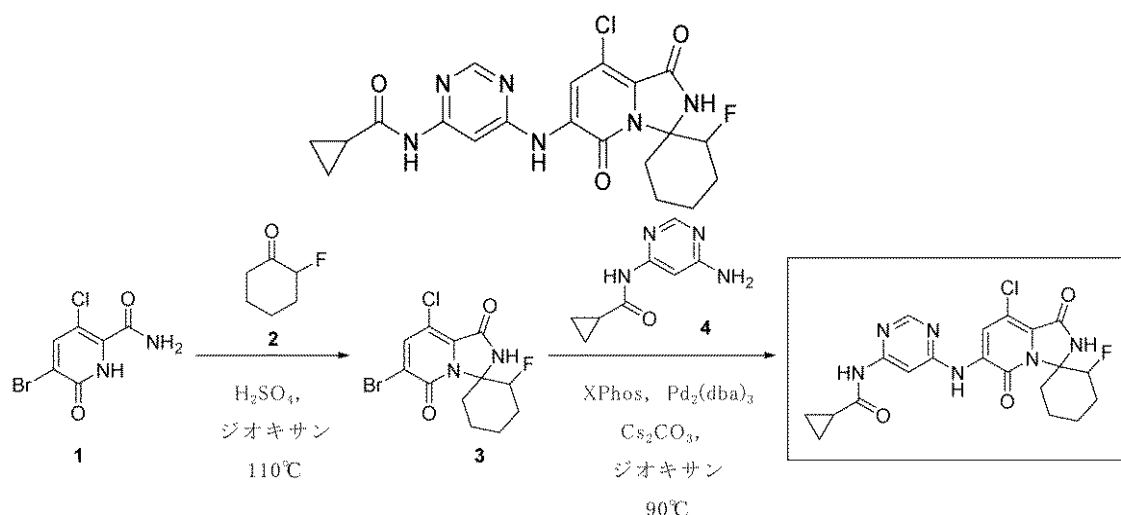
【0346】

化合物77の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：58mg，15%；MS (ESI) m/z 452.36 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.99 (bs, 1H), 10.12 (bs, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 0.82 - 0.81 (m, 4H)。

実施例78

N-(6-(8'-クロロ-2-フルオロ-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号78)の合成

【化112】



6'-プロモ-8'-クロロ-2-フルオロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミ
ダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

【0347】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.31 g；MS (ESI) m/z 348.8 [M+1]⁺。

N-(6-(8'-クロロ-2-フルオロ-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(化合物番号78)の合成

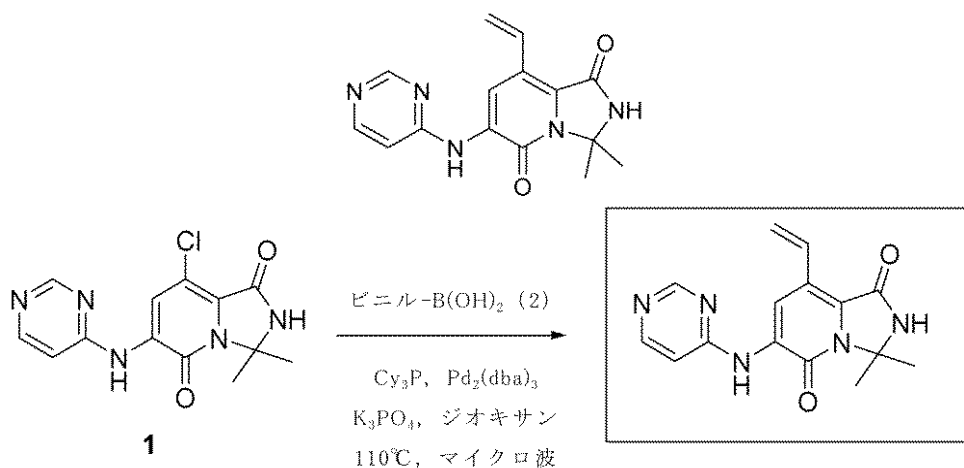
【0348】

化合物78の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：50mg，16%；MS (ESI) m/z 447.34 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.95 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 0.84 (d, J = 5.12 Hz, 4H)。

実施例79

3,3-ジメチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-8-ビニル-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号79)の合成

【化 1 1 3】



3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 8 - ビニル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号79) の合成

【 0 3 4 9】

20

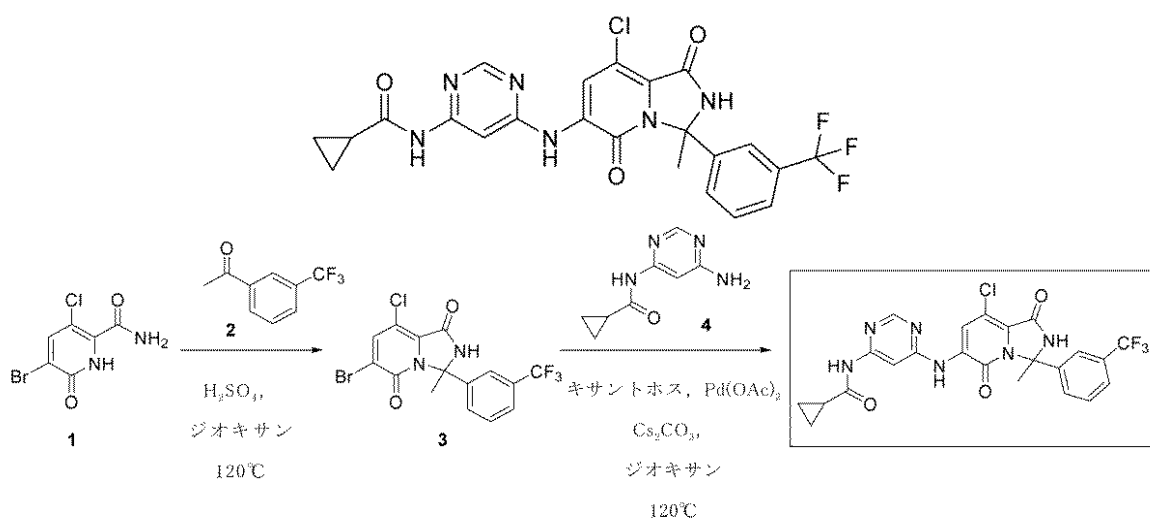
化合物79の合成は、手順Gの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：50mg，17%；MS (ESI) m/z 298.3 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.74 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 11.04 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.88 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 6.12 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 11.24 Hz, 1H), 1.81 (s, 6H)。

実施例80

N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号80) の合成

【化 1 1 4】

30



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2,3 - ジヒドロ - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 3 5 0】

40

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.12g，14%；MS (ESI) m/z 419 [M - 1]⁻。

50

N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号80) の合成

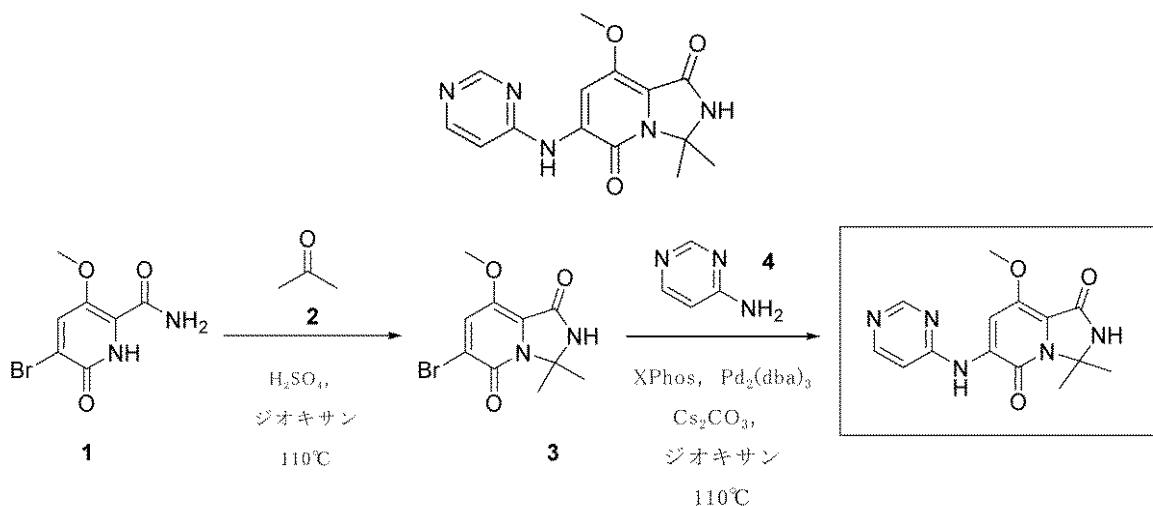
【 0 3 5 1 】

化合物80の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：16mg，11%；MS (ESI) m/z 519 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.81 (m, 4H)。

実施例81

8 - メトキシ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号81) の合成

【 化 1 1 5 】



6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 3,3 - ジメチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 3 5 2 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：0.5g，41%；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 7.87 (s, 1H), 6.75 (bs, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.93 (s, 6H)。

8 - メトキシ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号81) の合成

【 0 3 5 3 】

化合物81の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.060g，15%；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.50 - 9.41 (bs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.13 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。

実施例82

3,3 - ジメチル - 8 - メチルスルファニル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号82) の合成

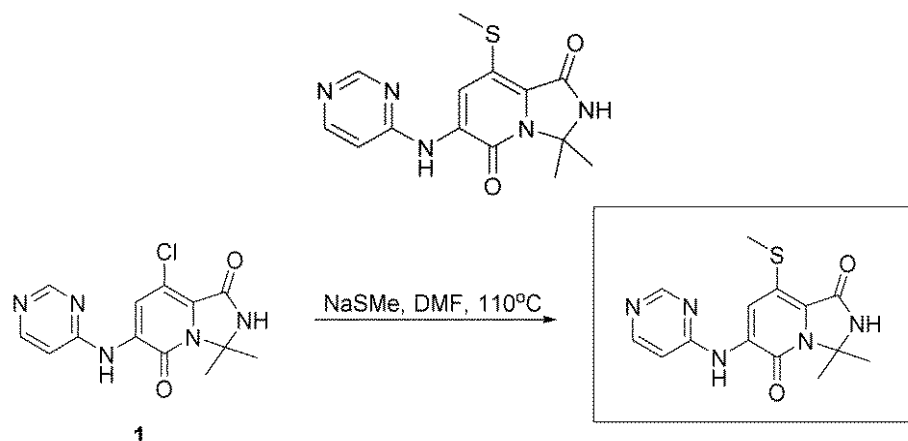
10

20

30

40

【化 1 1 6】



10

3,3 - ジメチル - 8 - メチルスルファニル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号82) の合成

【 0 3 5 4】

バイアルに、8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (1, 0.30g, 0.98mmol) (ジメチルホルムアミド (5mL) 中) を添加した。ナトリウムチオメトキシド (0.14g, 1.96mmol) を室温で添加し、バイアルを密封し、110 で36時間加熱した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、10%メタノール含有ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、これを濃縮乾固した。固形物を氷の添加によって析出させ、濾過し、乾燥させた。固形の物質を分取HPLCに供し、3,3 - ジメチル - 8 - メチルスルファニル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号82) を黄色固形物として得た。収量 : 0.060g, 19% ; MS (ESI) m/z 318.42 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.02 (s, 1H) , 9.66 (s, 1H) , 8.92 (s, 1H) , 8.84 (s, 1H) , 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H) , 7.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H) , 2.47 (s, 3H) , 1.80 (s, 6H) .

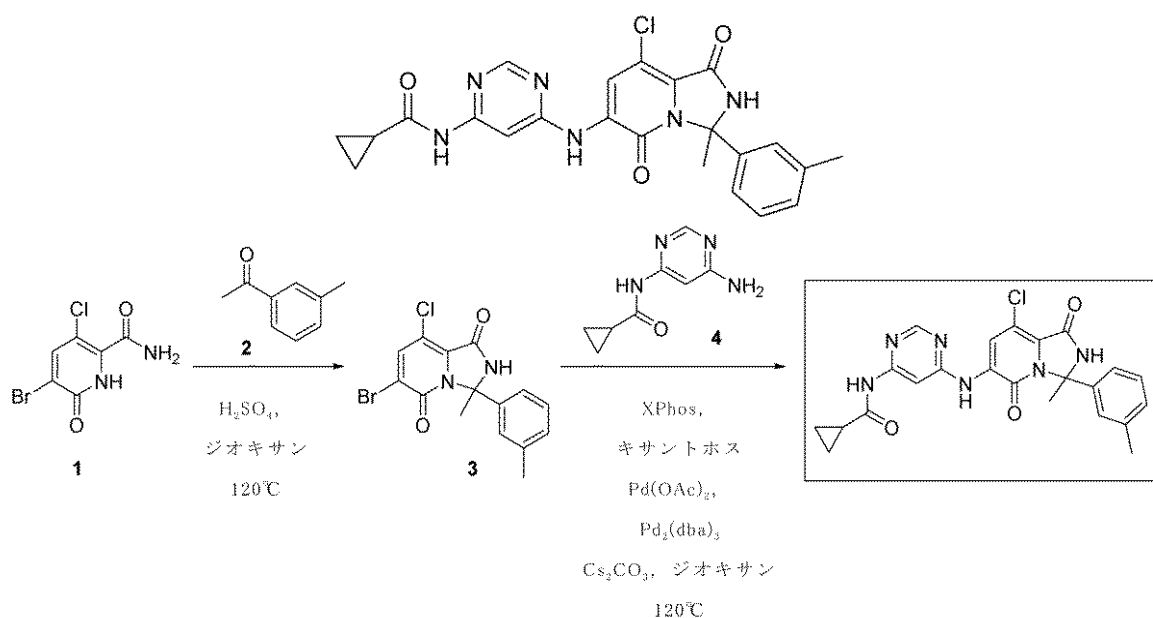
20

30

実施例83

N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (m - トルイル) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号83) の合成

【化 1 1 7】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (m - トルイル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【 0 3 5 5 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.30g，41%；MS (ESI) m/z 367 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - (m - トルイル) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号83) の合成

【 0 3 5 6 】

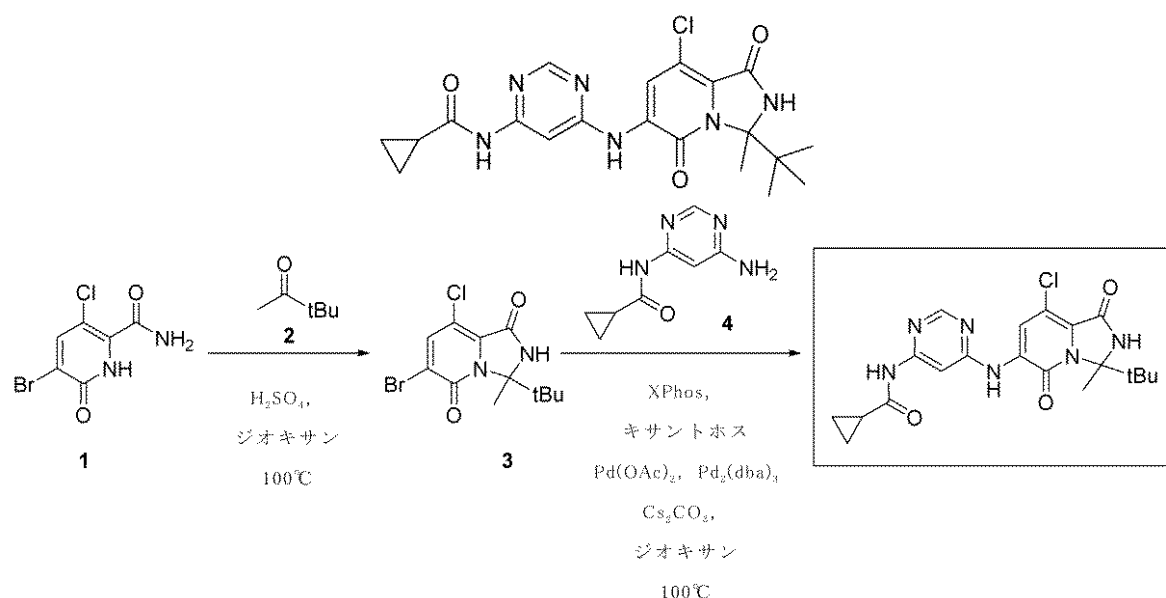
30

化合物83の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：60mg，16%；MS (ESI) m/z 465.49 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.90 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 0.82 (m, 4H)。

実施例84

N - [6 - [(3 - tert - ブチル - 8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号84) の合成

【化 1 1 8】



6 - ブロモ - 3 - tert - ブチル - 8 - クロロ - 3 - メチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【 0 3 5 7】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：150mg，28%；MS (ESI) m/z 332.8 [M+1]⁺。

N - [6 - [(3 - tert - ブチル - 8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号84) の合成

【 0 3 5 8】

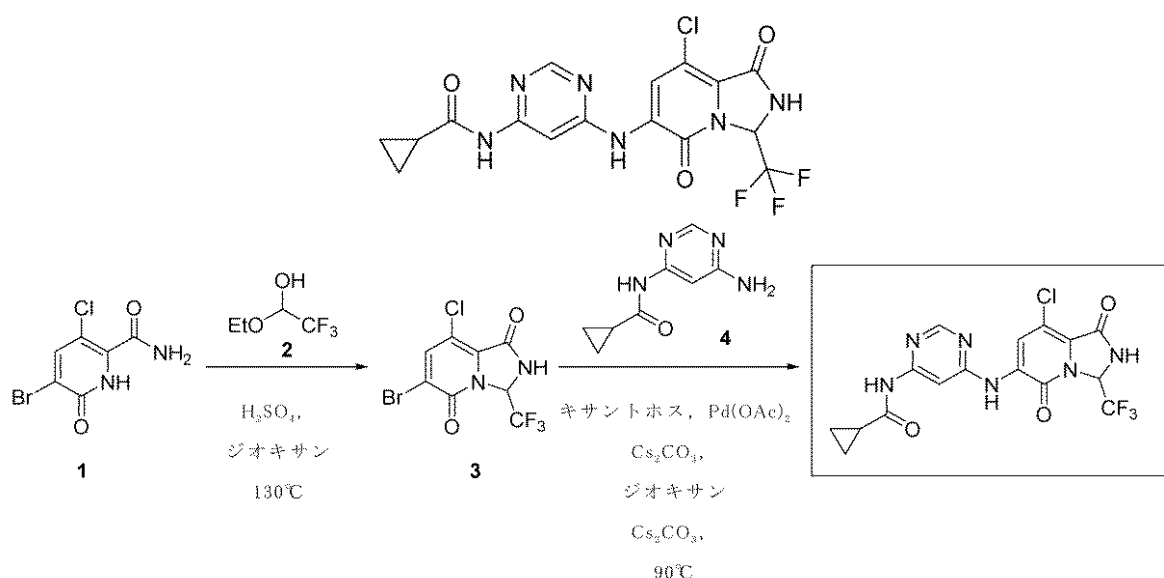
化合物84の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.060g，31%；MS (ESI) m/z 431.42 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.91 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.83 (m, 4H)。

30

実施例85

N - [6 - [[8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号85) の合成

【化 1 1 9】



6 - プロモ - 8 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【 0 3 5 9】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：200mg，61%；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 10.93 (s，1H)，8.34 (m，1H)，6.57 (m，1H)。

N - [6 - [[8 - クロロ - 1,5 - ジオキサソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号85) の合成

【 0 3 6 0】

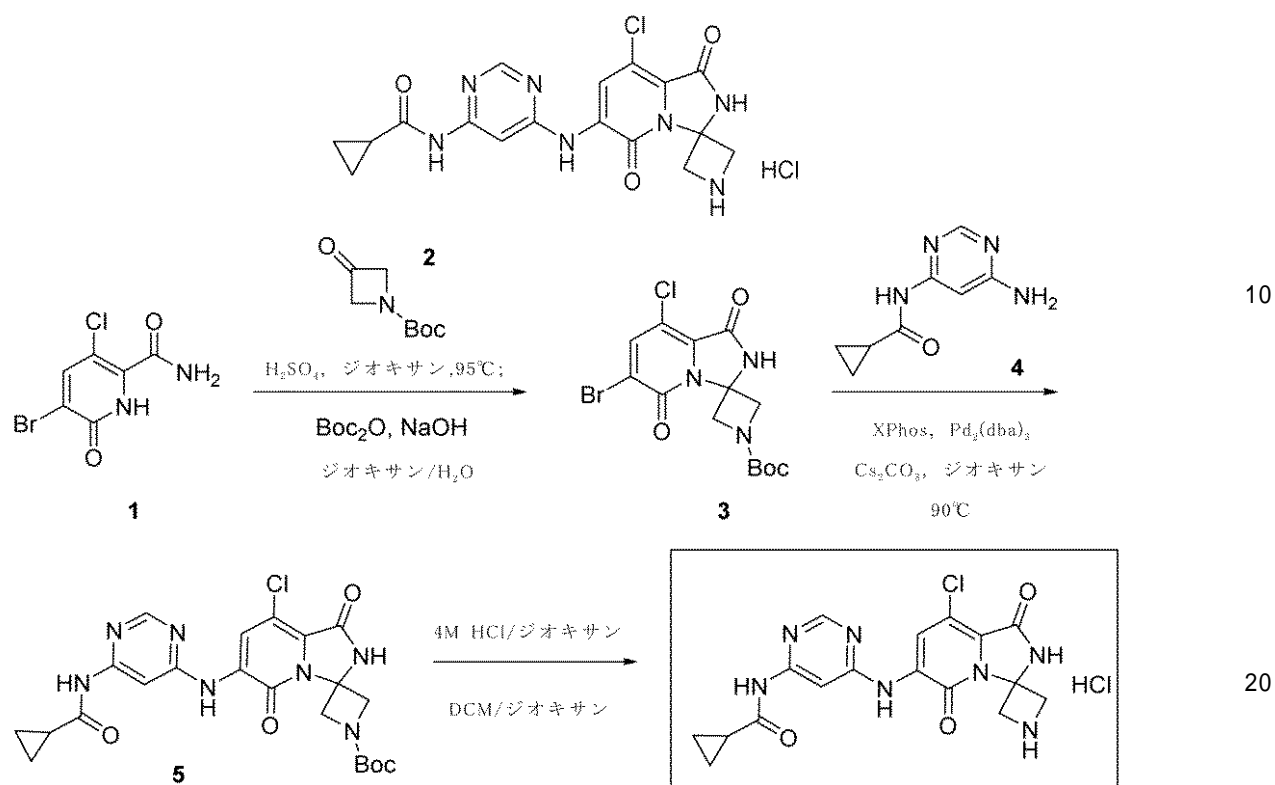
化合物85の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：0.035g，14%；MS (ESI) m/z 429.33 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 10.95 (s，1H)，10.58 (s，1H)，9.80 (s，1H)，8.76 (s，1H)，8.61 (s，1H)，8.06 (s，1H)，6.61 (d，J = 3.0 Hz，1H)，2.02 (m，1H)，0.84 (m，4H)。

30

実施例86

N - [6 - [(8 - クロロ - 1,5 - ジオキサソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - アゼチジン] - 6 - イル)アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (化合物番号86) の合成

【化 1 2 0】



6 - プロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - アゼチジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (3) の合成

【0361】

5 - プロモ - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 2 - カルボキサミド (1, 1.0g, 3.98mmol) の1,4 - ジオキサン (12mL) 攪拌溶液にバイアル内で、3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (2, 2.72g, 15.91mmol) を室温で添加した。次いで濃硫酸 (0.39g, 3.98mmol) を滴下した。バイアルを密封し、95 °C まで16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、水 (30mL) を添加し、酢酸エチル (2 × 30mL) で抽出した。有機層を分離し、廃棄した。

30

【0362】

6 - プロモ - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - アゼチジン] - 1,5 - ジオン (0.41g, 1.35mmol) を1,4 - ジオキサン (30mL) と水 (25mL, 1.35mmol) 中に含む攪拌溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (0.59g, 2.71mmol) を添加した。この溶液を0 °C まで冷却し、2M水酸化ナトリウム水溶液を攪拌下で滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCによって出発物質の消費が示された後、混合物を10%メタノール含有ジクロロメタン (2 × 25mL) で抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。次いで粗製残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2%メタノール含有ジクロロメタンとともに中性アルミナを使用) によって精製した。所望の画分を真空下で濃縮乾固し、6 - プロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - アゼチジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (3) を黄色固形物として得た。収量 : 180mg, 33%; MS (ESI) m/z 404.03 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.88 - 4.68 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

40

8 - クロロ - 6 - [[6 - (シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル]アミノ] - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - アゼチジン] - 1' -

50

カルボン酸 tert - ブチル (5) の合成

【0363】

中間体5の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.065 g；29%；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.93 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 2H), 3.97 - 3.95 (m, 2H), 2.02 - 2.0 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.79 - 0.75 (m, 4H)。

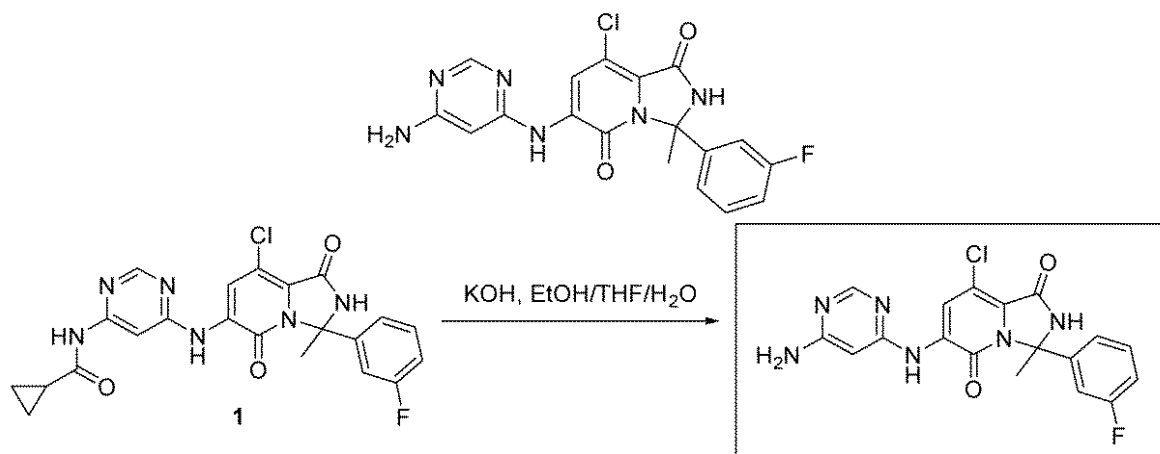
N - [6 - [(8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - アゼチジン] - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (化合物番号86) の合成

【0364】

化合物86の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.03 g；61%；MS (ESI) m/z 402.34 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.04 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.67 (s, 1H) 9.5 (bs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (s, 1H)。

実施例87

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号87) の合成
【化121】



6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号87) の合成
【0365】

手順I：N - [6 - [[8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (1, 0.23g, 0.49mmol) (テトラヒドロフラン (5mL)、水 (5mL) およびエタノール (10mL) 中) を入れたバイアル内に室温で、濃水酸化カリウム水溶液 (0.14g, 2.45mmol) を添加した。次いで、反応混合物を16時間攪拌し、酢酸エチル (3 × 50mL) で抽出した。次いで有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗製残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2%メタノール含有ジクロロメタンを伴う) に供した。所望の画分を濃縮乾固した。得られた固形物をペンタンとジエチルエーテルで洗浄し、生成物を黄色固形物として得た。収量：0.095g, 48%；MS (ESI) m/z 401.40 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.02 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.58 (brs, 2H), 6.17 (s, 1H), 2.21 (s, 1H)。

実施例88

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 2H - イミ

10

20

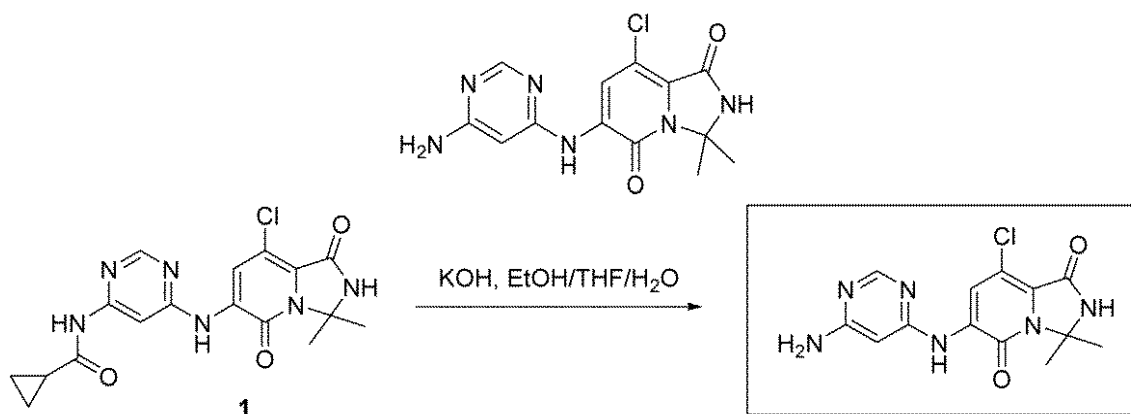
30

40

50

ダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号88)の合成

【化122】



10

6-[(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ]-8-クロロ-3,3-ジメチル-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号88)の合成

【0366】

化合物88の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.14g, 68%；MS (ESI) m/z 321.34 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.64 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 1.79 (s, 6H)。

20

6-[(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ]-8-クロロ-3,3-ジメチル-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン塩化水素(化合物番号88の塩化水素塩)の合成

【0367】

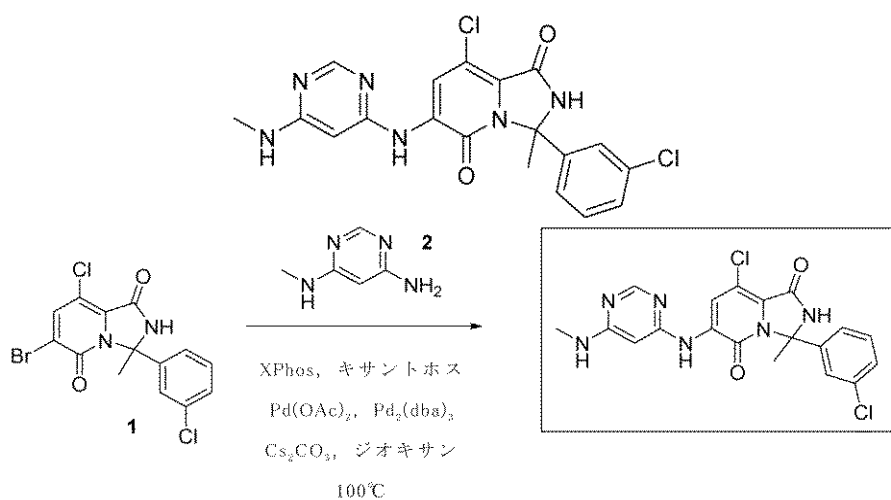
バイアル内のジクロロメタン(10mL)、メタノール(10mL)中の6-[(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ]-8-クロロ-3,3-ジメチル-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号88, 0.55g, 1.71mmol)に、4M塩化水素含有1,4-ジオキサン(10mL)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、濾過し、メタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、生成物を明黄色固形物として得た。収量：0.61g, 100%；MS (ESI) m/z 319.43 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.83 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 1.79 (s, 6H)。

30

実施例89

8-クロロ-3-(3-クロロフェニル)-3-メチル-6-[[6-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号89)の合成

【化 1 2 3】



8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 6 - [[6 - (メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル]アミノ] - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号89) の合成

20

【 0 3 6 8】

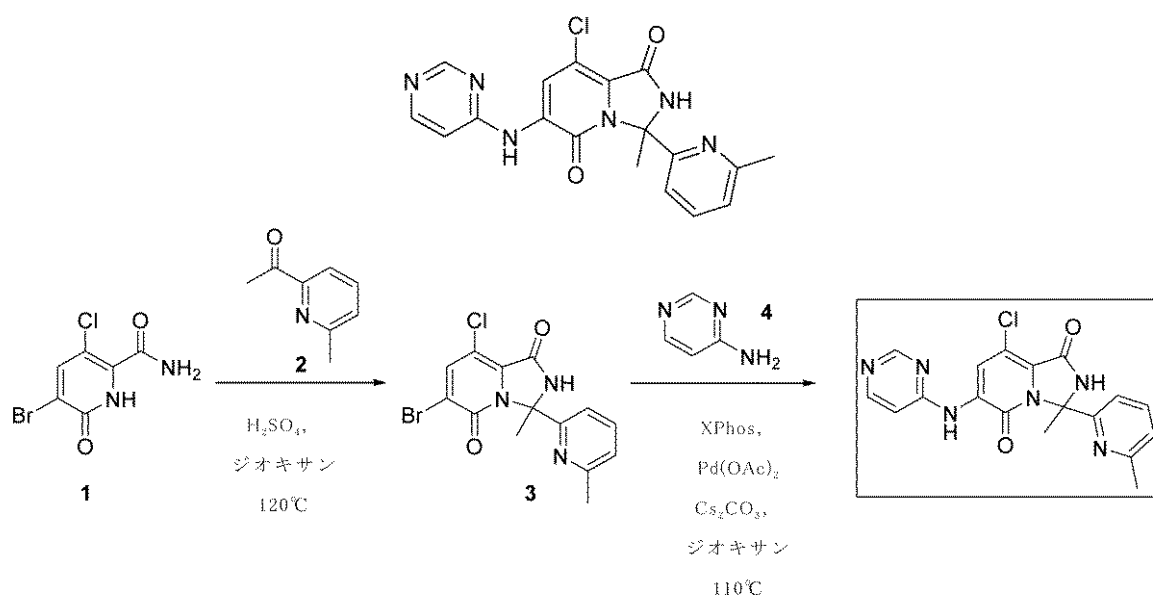
化合物89の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：50mg，16%。；MS (ESI) m/z 431.32 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.03 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

実施例90

8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号90) の合成

30

【化 1 2 4】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

50

【0369】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.41g，56%；MS (ESI) m/z 370 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.28 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号90) の合成

【0370】

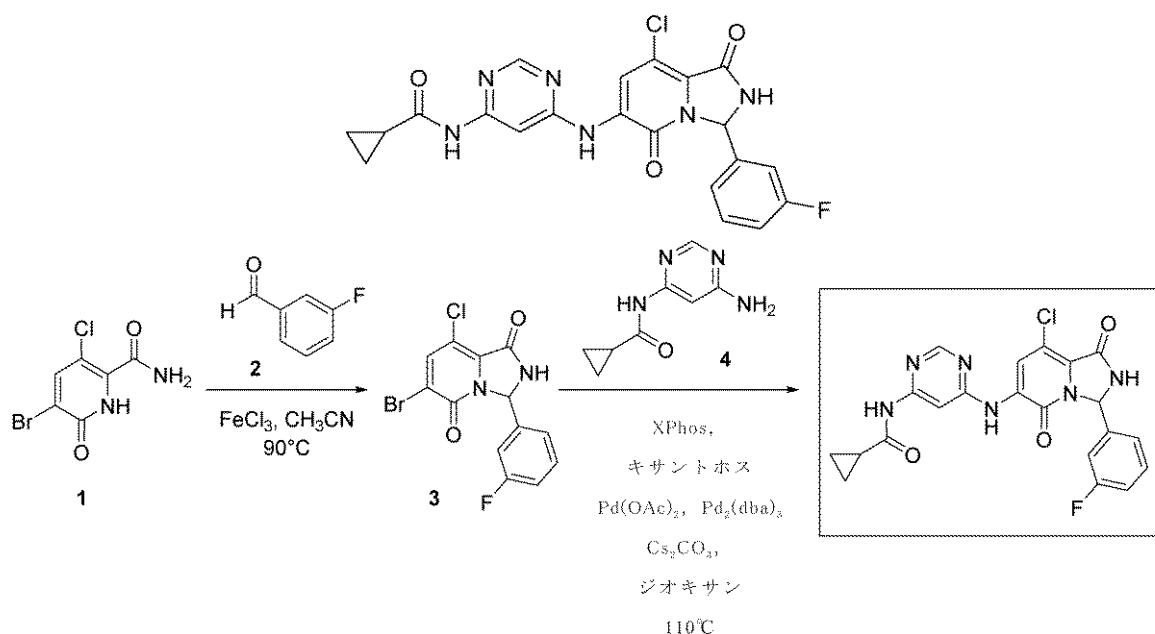
化合物90の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.15g，48%；MS (ESI) m/z 383.37 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.00 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

10

実施例91

N - [6 - [[8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1,5 - ジオキソ - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号91) の合成

【化125】



20

30

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

40

【0371】

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 2 - カルボキサミド (1, 0.4g, 1.59mmol)、3 - フルオロベンズアルデヒド (2, 0.69g, 5.57mmol)、アセトニトリル (15mL) および塩化鉄 (III) (1.81g, 11.13mmol) の混合物を、密封チューブ内で、90 で16時間加熱した。TLCで出発物質の消費が示されたら、混合物を冷却し、セライト床を通して濾過した。セライトをアセトニトリルで洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。粗製残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (35%酢酸エチル含有ヘキサンで溶出) に供し、所望の画分を収集し、濃縮し、高真空下で乾燥させ、6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) を黄色固形物として得た。収量：0.35g，61%；MS (ESI) m/z 357.20 [M+1]⁺。

50

N - [6 - [[8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1,5 - ジオキソ - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a] - ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号91) の合成

【0372】

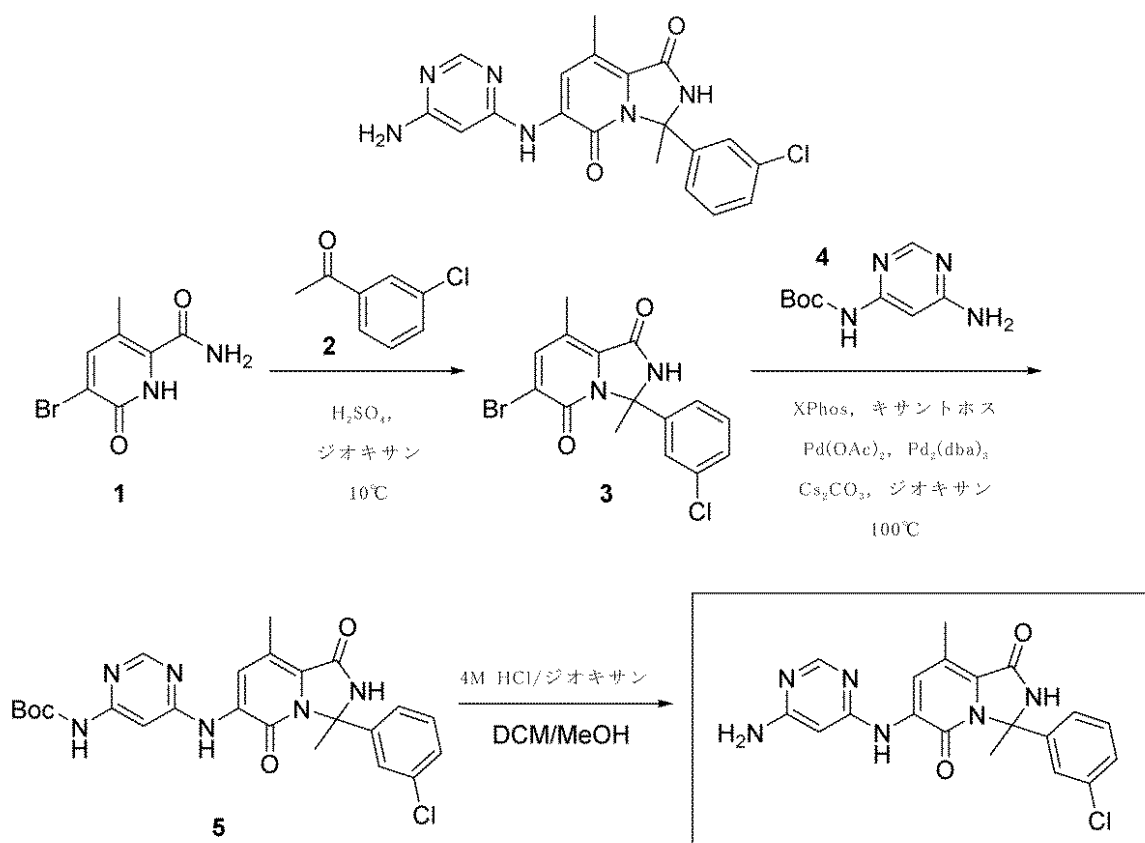
化合物91の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：46mg，18%。MS (ESI) m/z 455.33 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.89 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 2.00 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 0.81 (m, 4H)。

実施例92

10

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3,8 - ジメチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号92) の合成

【化126】



20

30

6 - ブロモ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3,8 - ジメチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0373】

40

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。クリーム色の固形物；収量：0.25g，39%；MS (ESI) m/z 397.23 [M+1]⁺。

N - [6 - [[3 - (3 - クロロフェニル) - 3,8 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル]カルバミン酸tert - ブチル (5) の合成

【0374】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色の半固形物；収量：0.26g，31%；MS (ESI) m/z 497.06[M+1]⁺。

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3,8 - ジメチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号92) の合成

50

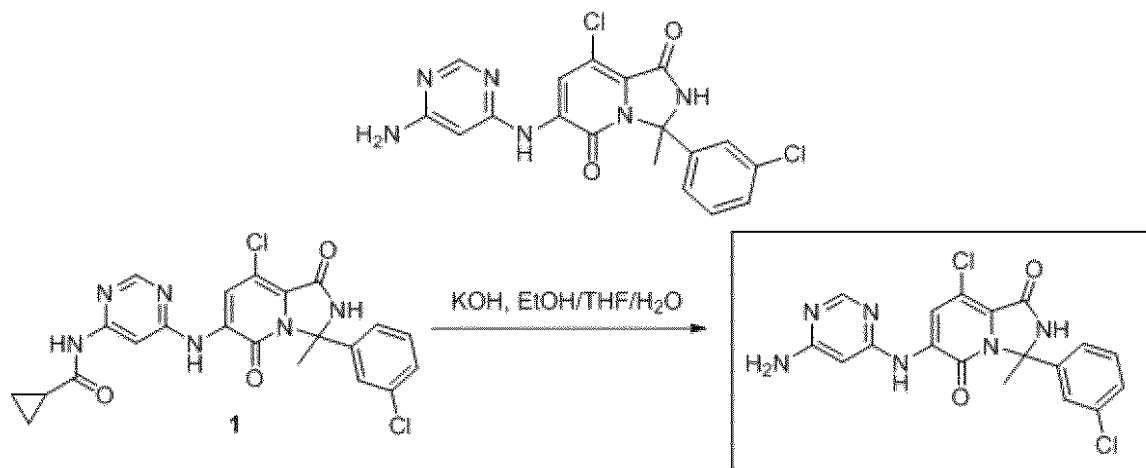
【 0 3 7 5 】

化合物92の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.077g，37%；MS (ESI) m/z 397.13 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.80 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

実施例93

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号93) の合成

【 化 1 2 7 】



10

20

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号93) の合成

【 0 3 7 6 】

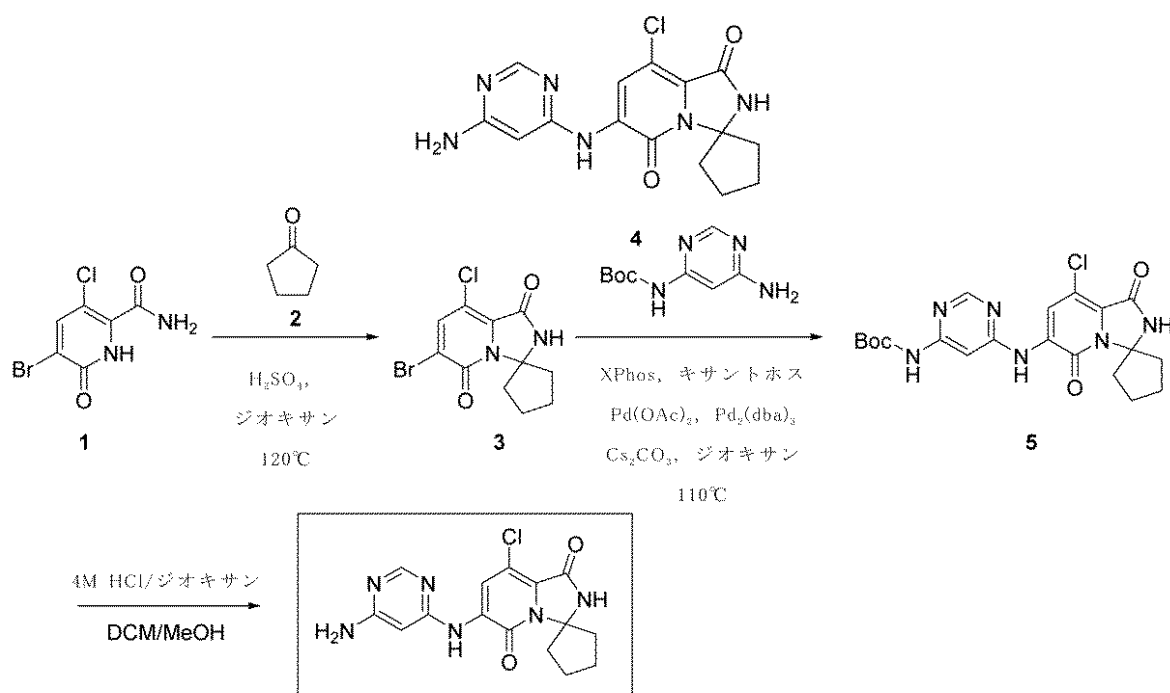
化合物93の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.17g，57%；MS (ESI) m/z 417.08 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.55 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 2.17 (s, 3H)。

30

実施例94

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 1,5 - ジオン (化合物番号94) の合成

【化 1 2 8】



10

20

6 - ブロモ - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 3 7 7】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：380mg；60%；MS (ESI) m/z 315.06 [M - 1] - .

N - [6 - [(8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]カルバミン酸tert - ブチル (5) の合成

【 0 3 7 8】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.30g，71%.MS (ESI) m/z 447.03 [M+1]⁺.

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 1,5 - ジオン (化合物番号94) の合成

【 0 3 7 9】

化合物94の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.07g，45%.MS (ESI) m/z 347.14 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.04 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 2.77 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.77 (m, 4H) .

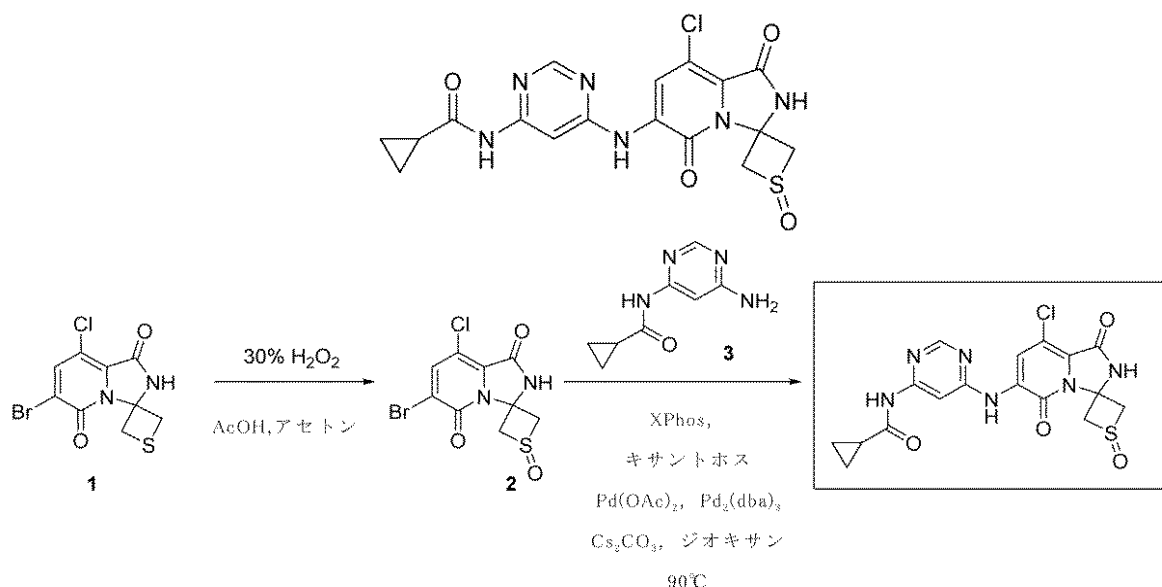
実施例95

N - [6 - [(8 - クロロ - 1,1',5 - トリオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - チエタン] - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号95) の合成

30

40

【化 1 2 9】



10

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1' - オキシ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,3' - チエタン] - 1,5 - ジオン (2) の合成

20

【 0 3 8 0】

過酸化水素 (0.53g, 15.55mmol) の30%溶液を、アセトン (15mL) に溶解させた6 - ブロモ - 8 - クロロ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,3' - チエタン] - 1,5 - ジオン (1, 1.0g, 3.11mmol) に滴下した。酢酸 (18.66mg, 0.31mmol) を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。TLCで出発物質の消費が示された後、反応混合物を減圧下で濃縮した。固形物をジエチルエーテルとジクロロメタンで洗浄した。固形物を濾過し、真空下で乾燥させ、6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1' - オキシ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,3' - チエタン] - 1,5 - ジオン (2) をオフホワイト色固形物として得た。収量 : 0.4g, 38%; MS (ESI) m/z 335 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.32 (s, 1H), 4.62 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 16 Hz, 2H) .

30

N - [6 - [(8 - クロロ - 1,1',5 - トリオキシ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,3' - チエタン] - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号95) の合成

【 0 3 8 1】

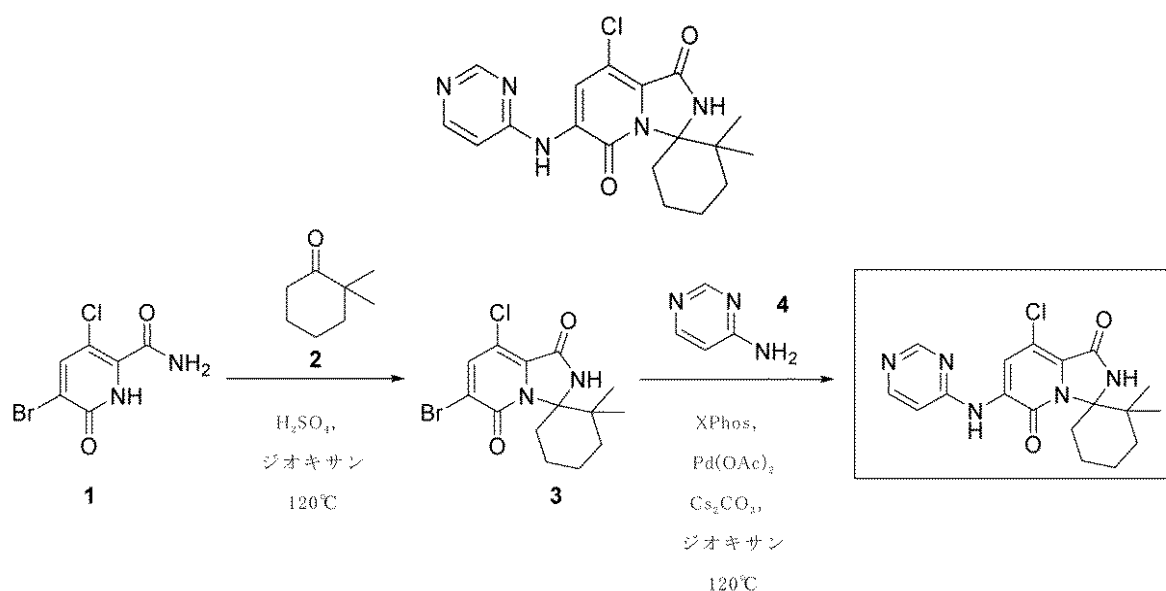
化合物95の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物 ; 収量 : 0.08g, 24%; MS (ESI) m/z 435.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.91 (bs, 1H), 10.45 - 10.32 (m, 1H), 8.76 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.04 (bs, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 2H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 2.01 (bs, 1H), 0.84 (s, 4H) .

40

実施例96

8 - クロロ - 1',1' - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,2' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号96) の合成

【化 1 3 0】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1', 1' - ジメチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3, 2' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【 0 3 8 2】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：0.41g，57%；MS (ESI) m/z 360.8 [M+1]⁺。

8 - クロロ - 1', 1' - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,2' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号96) の合成

【 0 3 8 3】

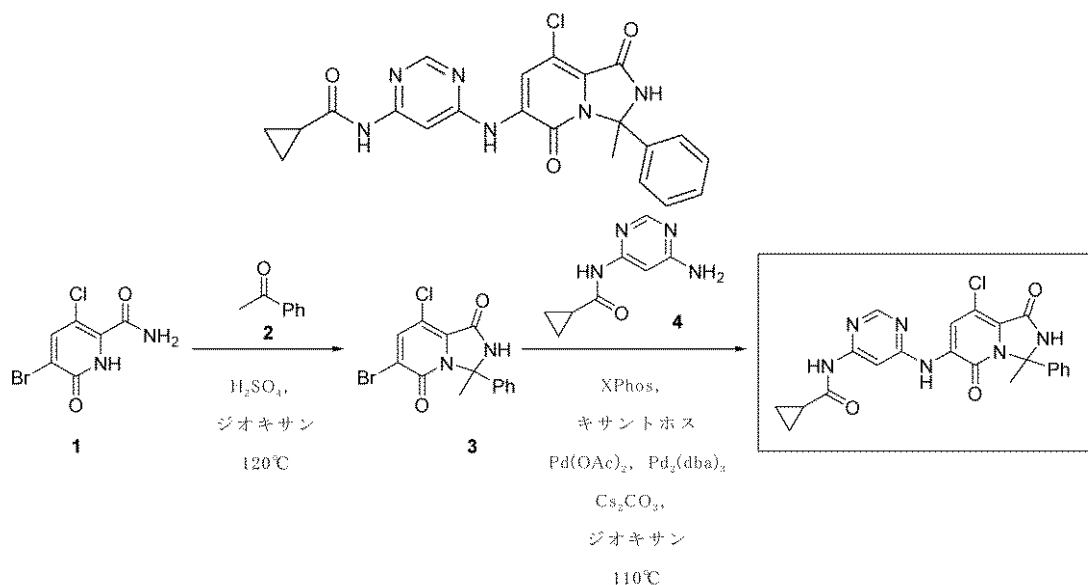
化合物96の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：25mg，10%；MS (ESI) m/z 374.19[M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.98 (bs, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 1.75 - 1.36 (m, 7H), 1.25 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

30

実施例97

N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - フェニル - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号97) の合成

【化 1 3 1】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - フェニル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【 0 3 8 4】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。緑色固形物；収量：525mg，75%；MS (ESI) m/z 353.21 [M+1]⁺。

N - [6 - [(8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 3 - フェニル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物番号97) の合成

【 0 3 8 5】

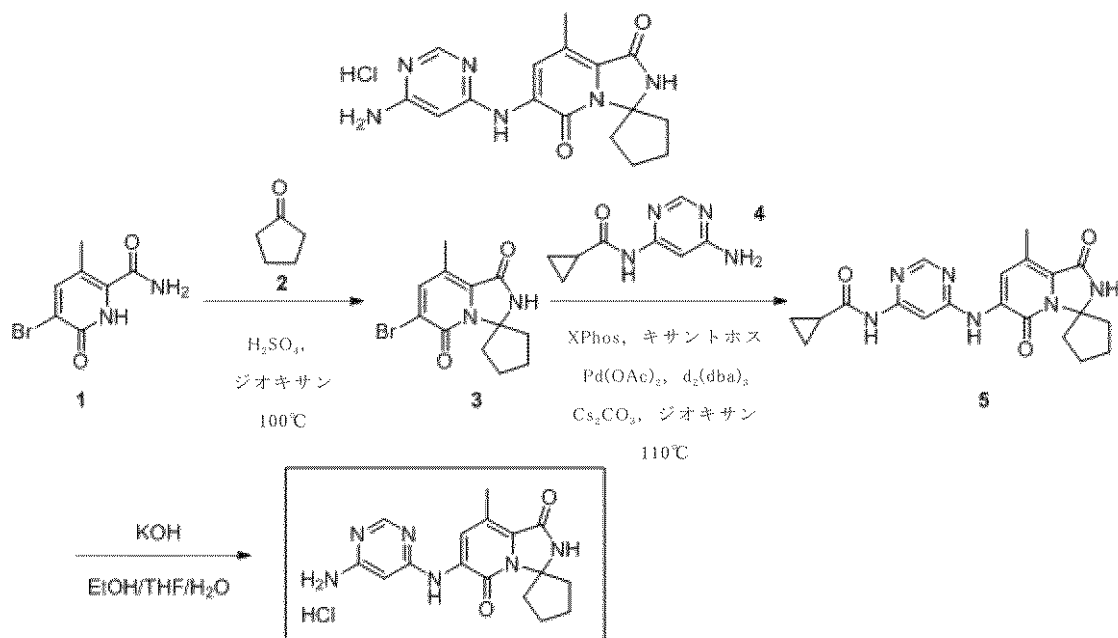
化合物97の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：97mg，15%。MS (ESI) m/z 451.13 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.89 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 (s, 5H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 0.81 (s, 4H)。

30

実施例98

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - メチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号98) の合成

【化 1 3 2】



10

20

6 - ブロモ - 8 - メチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 3 8 6 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.8g, 70%；MS (ESI) m/z 297.15 [M+1]⁺。

N - [6 - [(8 - メチル - 1,5 - ジオキサソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (5) の合成

【 0 3 8 7 】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：1.30g, 58%；MS (ESI) m/z 395.37 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.86 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.51 (d, J = 15.96 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.45 (m, 3H), 2.09 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 0.72 (m, 4H)。

30

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - メチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a] - ピリジン - 3,1' - シクロペンタン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号98) の合成

【 0 3 8 8 】

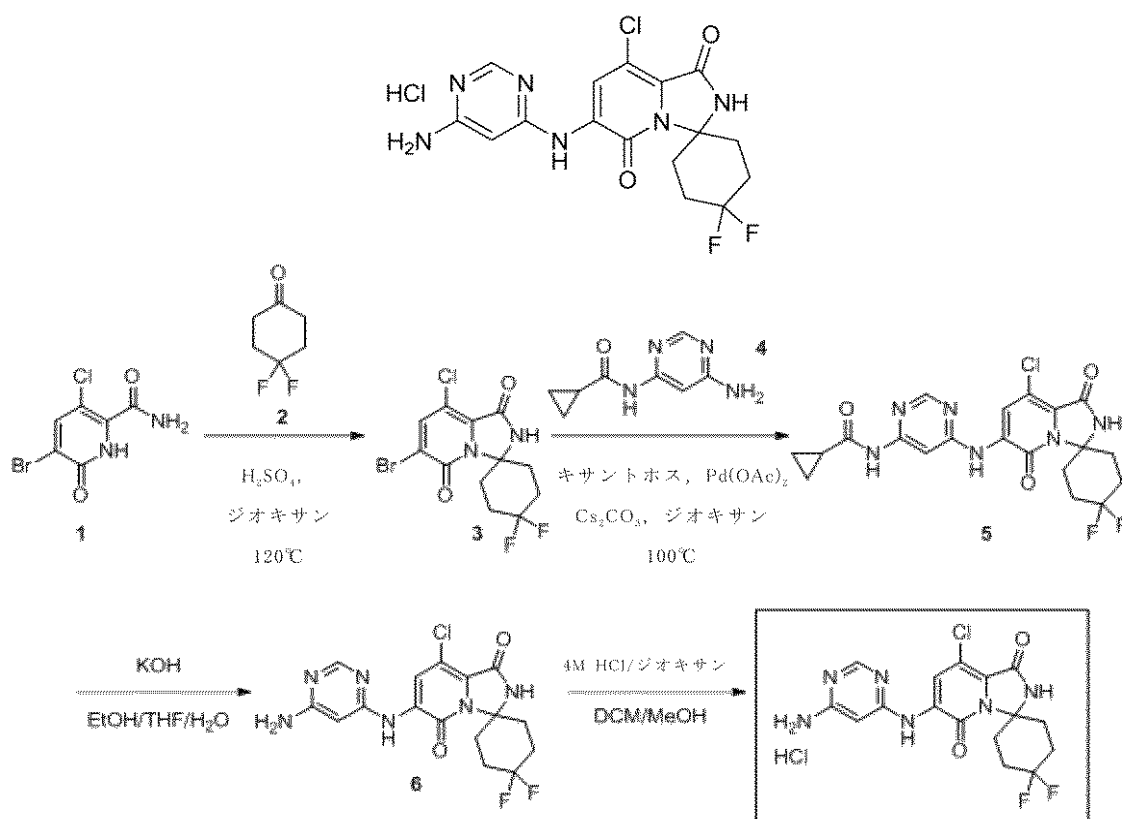
化合物98の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.76g, 87%；MS (ESI) m/z 327.49 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.02 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

40

実施例99

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 4', 4' - ジフルオロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号99) の合成

【化 1 3 3】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 4', 4' - ジフルオロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサソ] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0389】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：5.9 g, 80%；MS (ESI) m/z 364.92 [M - 1] - .

N - [6 - [(8 - クロロ - 4', 4' - ジフルオロ - 1,5 - ジオキサソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサソ] - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (5) の合成

【0390】

中間体5の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：4.71g, 63%；MS (ESI) m/z 465.38 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.92 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 0.64 (m, 4H) .

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 4', 4' - ジフルオロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサソ] - 1,5 - ジオン (6) の合成

【0391】

中間体6の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.35g, 41%；MS (ESI) m/z 397.33 [M+1]⁺ .

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 4', 4' - ジフルオロ - スピロ[2H - イミダゾ - [1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサソ] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号99) の合成

【0392】

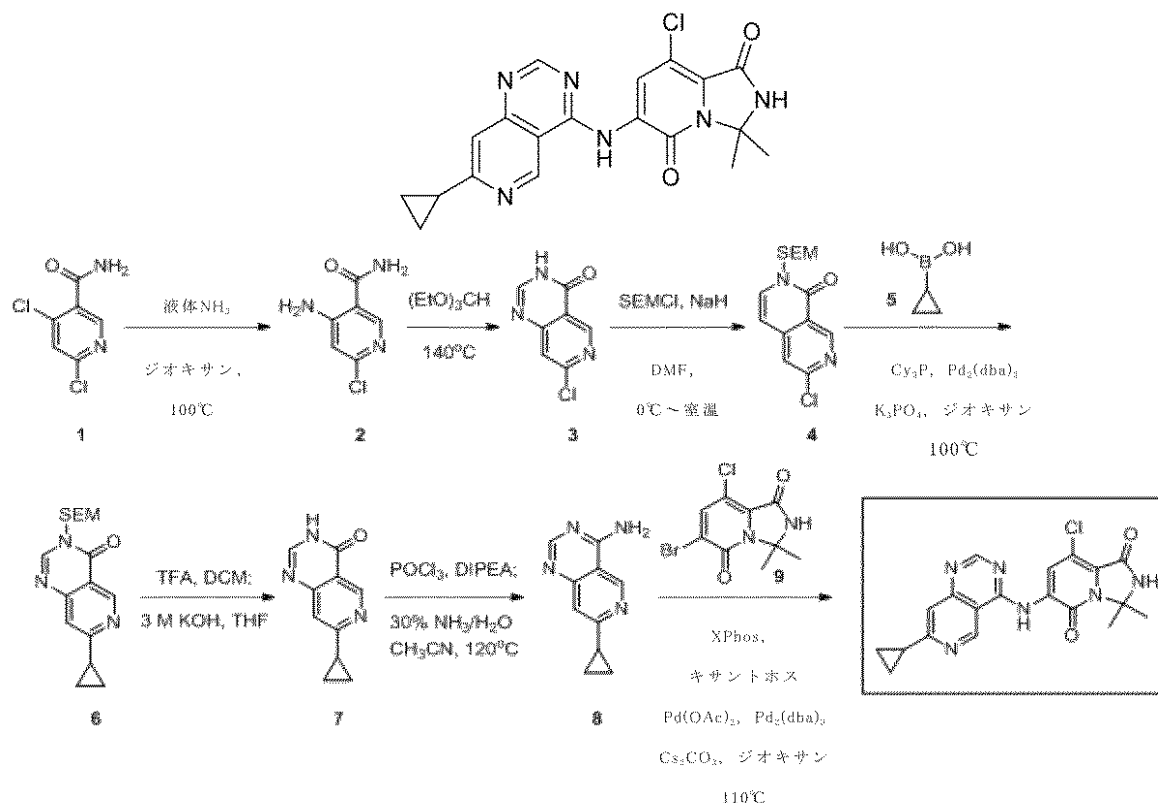
化合物99の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色

固形物；収量：0.66g，92%；MS (ESI) m/z 397.17 $[M+1]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.56 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 1.74 (d, $J = 12.12$ Hz, 2H) .

実施例100

8 - クロロ - 6 - ((7 - シクロプロピルピリド[4,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3,3 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号100) の合成

【化 1 3 4】



4 - アミノ - 6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (2) の合成

【 0 3 9 3】

4,6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボキサミド (11.0g, 57.59mmol) を 1,4 - ジオキサソラン (20mL) 中に含む十分に攪拌した溶液に、スチールボム (steel bomb) 内で液体アンモニア (50mL, 57.59mmol) を添加した。このスチールボムを密閉し、反応液を100 まで9時間加熱した。置換反応の進行をTLCとLCMSによってモニタリングした。終了後、形成された固形物を濾過した。また、濾液にも50%の生成物が含有されているため濃縮した。合わせた固形物を真空下で乾燥させ、4 - アミノ - 6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (2) を明褐色固形物として得た。収量：10.6g，粗製物，47%； 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 8.36 (s, 1H) , 7.97 (s, 1H) , 7.50 (s, 1H) , 7.37 (s, 1H) , 6.65 (s, 1H) .

7 - クロロ - 3H - ピリド[4,3 - d]ピリミジン - 4 - オン (3) の合成

【 0 3 9 4】

4 - アミノ - 6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (2, 4.5g, 26.23mmol) を耐圧チューブに添加し、オルトギ酸トリエチル (30mL) を添加した。反応槽を密封し、140 まで11時間加熱した。環化が終了した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた固形物にジエチルエーテルを添加した。固形物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空にて乾燥させ、7 - クロロ - 3H - ピリド[4,3 - d]ピリミジン - 4 - オン (3) を褐色固形物として得た。MS (ESI) m/z 181.90 $[M+1]^+$.

7-クロロ-3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(4)の合成

【0395】

乾燥させた丸底フラスコ内(N₂雰囲気下)の7-クロロ-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(3, 9.0g, 49.56mmol)にジメチルホルムアミド(50mL)を添加した。この溶液を0 で攪拌し、水素化ナトリウム(1.78g, 74.35mmol)を分割して10分間にわたって添加した。このアニオン性懸濁液を0 で1時間攪拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(12.4g, 74.35mmol)を0 で添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCによって示される)、反応混合物を氷でクエンチした。固形物が析出する。これを濾過し、過剰のn-ペンタンで洗浄した。固形物を真空下で乾燥させ、7-クロロ-3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(4)を褐色固形物として得た。収量: 9.1g, 59%; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.17(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.79(s, 1H), 5.49(s, 2H), 3.65(t, J = 16 Hz, 2H), 0.90(t, J = 16 Hz, 2H), -0.03(s, 9H).

10

7-シクロプロピル-3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(6)の合成

【0396】

中間体6の合成は、手順Gの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色液状物; 収量: 2.1g, 52%; MS(ESI) m/z 319 [M+1]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.16(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.27(s, 1H), 5.33(s, 2H), 3.63-3.59(m, 2H), 2.32-2.26(m, 1H) 1.07-1.05(m, 4H), 0.89(t, J = 8.0 Hz, 1H), 0.04(s, 9H).

20

7-シクロプロピル-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(7)の合成

【0397】

7-シクロプロピル-3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(6, 2.0g, 6.3mmol)(ジクロロメタン(10mL)中)に0 で、ジクロロメタン中20%のトリフルオロ酢酸溶液(10mL, 6.3mmol)を添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、3時間攪拌した。脱保護が終了した後(TLCによって示される)、反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン溶解させ、濃縮した。このプロセスを2~3回繰り返した。テトラヒドロフラン(20mL)を粗製残渣に添加し、0 まで冷却した。この溶液に3M水酸化カリウム溶液(10mL, 6.3mmol)を添加し、pHを9~10にした。この懸濁液を6~7時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を10%メタノール含有ジクロロメタンで希釈し、有機層を10mLの水と10mLの飽和ブライン液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固し、7-シクロプロピル-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(7)を褐色固形物として得た。収量: 1.00g, 85%; MS(ESI) m/z 188.18 [M+1]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.57(bs, 1H), 9.15(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.38(s, 1H), 2.27(bs, 1H), 1.03(bs, 4H).

30

7-シクロプロピルピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン(8)の合成

【0398】

7-シクロプロピル-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(7, 1.0g, 5.34mmol)(丸底フラスコ内, 窒素雰囲気下)にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(9.45mL, 53.42mmol)を0 で添加した。この攪拌混合物に、オキシ塩化リン(V)(7.48mL, 80.13mmol)をゆっくり添加した。透明な溶液が得られるまで反応混合物を室温で2~3時間攪拌した。この溶液を減圧下、不活性条件下で濃縮し、過剰のトルエンに溶解させ、再濃縮した。このプロセスを数回(sev N,N-diisopropylethylamine eral times)繰り返した。残渣をアセトニトリルに溶解させ、これに、30%アンモニア水(30mL)を添加した。混合物を密封チューブ内で120 まで16時間加熱した。反応混合物を10%メタノール含有ジクロロメタンで希釈し、アンモニア水から抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗製残渣にメタノール洗浄を行なった。得られた固形物を乾燥させ、7-シクロプロピルピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン(8)を褐色固形物と

40

50

して得た。収量：0.60g, 60%；MS (ESI) m/z 375.8 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.34 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 - 7.99 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.01 - 0.84 (s, 4H)。

8 - クロロ - 6 - [(7 - シクロプロピルピリド[4,3 - d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 3, 3 - ジメチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号100) の合成
【0399】

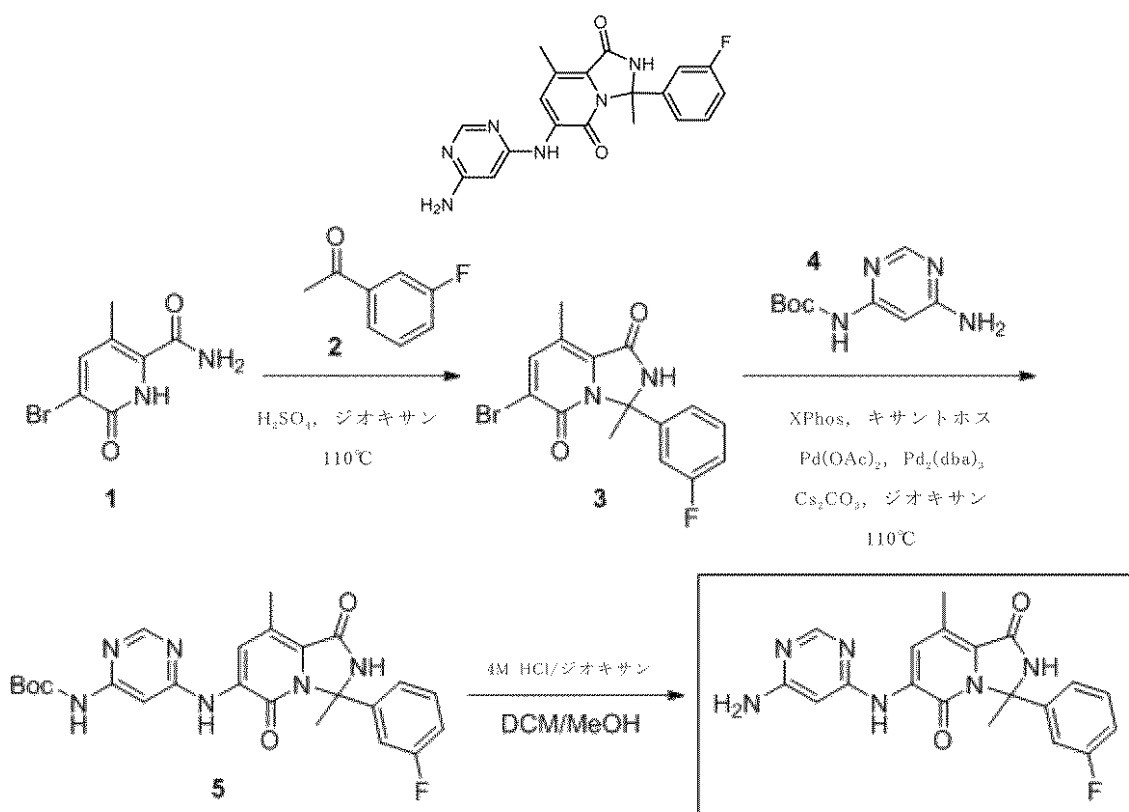
化合物100の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：0.37g, 58%；MS (ESI) m/z 397.48 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.46 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 2.32 - 2.29 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.08 - 1.02 (m, 4H)。

10

実施例101

6 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3,8 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号101) の合成

【化135】



20

30

6 - プロモ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3,8 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

40

【0400】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.35g, 46%；MS (ESI) m/z : 351.17 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.1 (s, 3H)。

(6 - ((3 - (3 - フルオロフェニル) - 3,8 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (5) の合成

【0401】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固

50

形物；収量：0.15g，34%；MS (ESI) m/z 481.47 $[M+1]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.0 - 9.80 (brs, 2H), 9.01 (brs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3,8 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号101) の合成

【 0 4 0 2 】

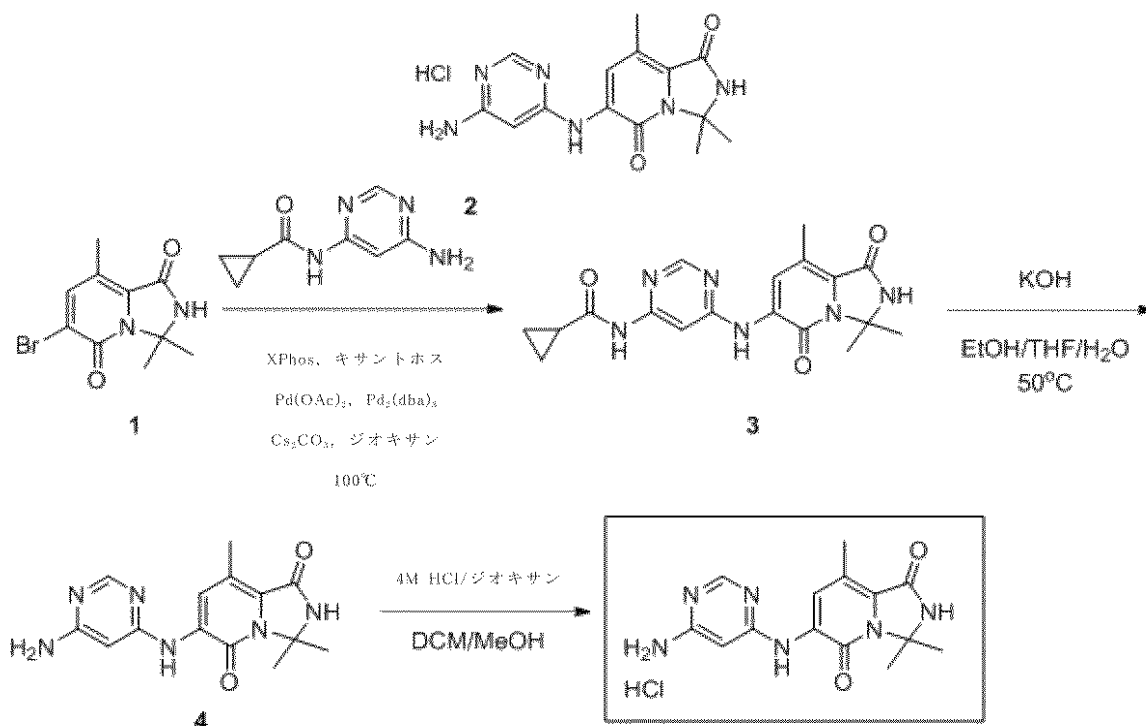
化合物101の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.09g，76%；MS (ESI) m/z 381.50 $[M+1]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.82 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 6.54 (brs, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

10

実施例102

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3,3,8 - トリメチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号102) の合成

【 化 1 3 6 】



20

30

N - (6 - ((3,3,8 - トリメチル - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

40

【 0 4 0 3 】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.85g，50%；MS (ESI) m/z 369.0 $[M+1]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.86 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.88 - 0.80 (m, 4H)。

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3,3,8 - トリメチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (4) の合成

50

【0404】

中間体4の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.55g，80%；MS (ESI) m/z 301.29 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.53 (brs, 2H), 6.16 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3,3,8 - トリメチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号102) の合成

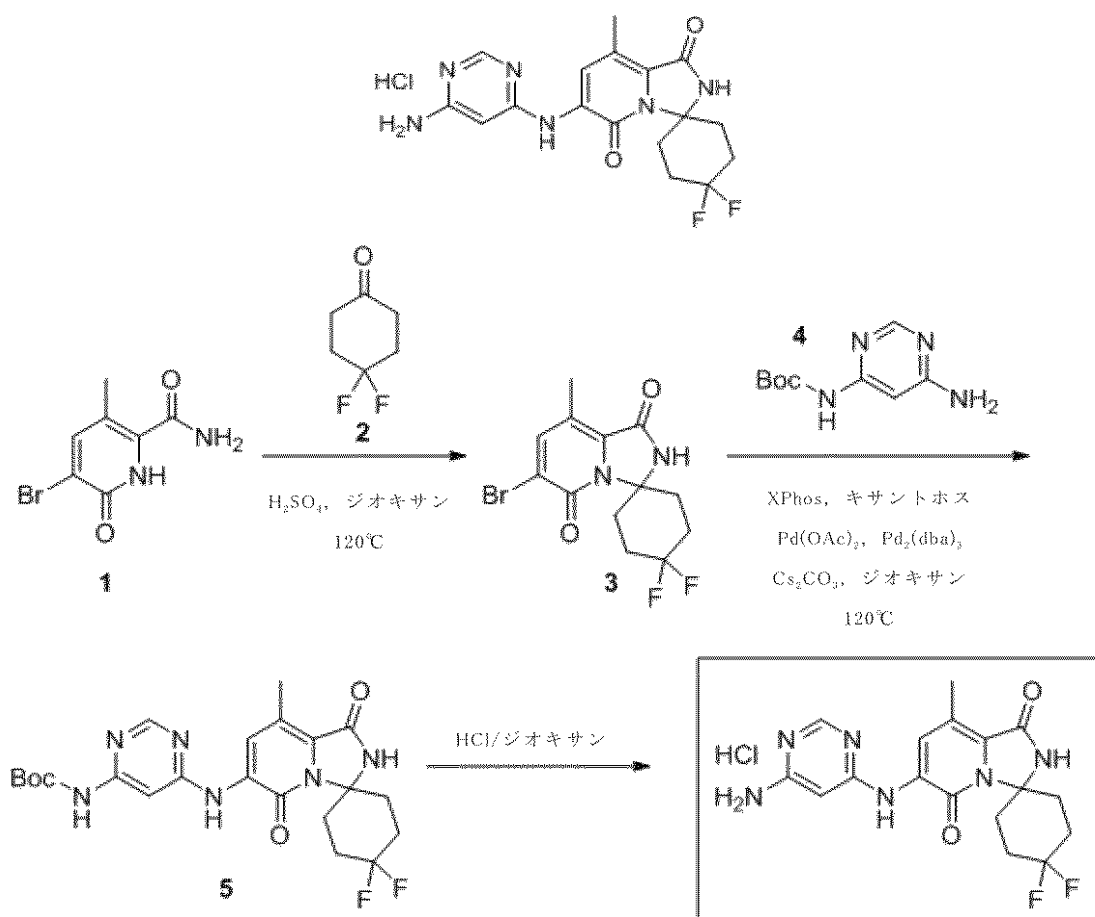
【0405】

化合物102の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.60g，97%；MS (ESI) m/z 301.25 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.71 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 - 7.70 (brs, 2H), 6.39 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。

実施例103

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4',4' - ジフルオロ - 8 - メチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号103) の合成

【化137】



6 - ブロモ - 4',4' - ジフルオロ - 8 - メチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0406】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.2g，53%；MS (ESI) m/z 346.99 [M+1]⁺。

N - [6 - [(4',4' - ジフルオロ - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]カルバ

ミン酸 tert - ブチル (5) の合成

【0407】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.8g, 58%；MS (ESI) m/z 477.48 [M+1]⁺。

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4', 4' - ジフルオロ - 8 - メチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号103) の合成

【0408】

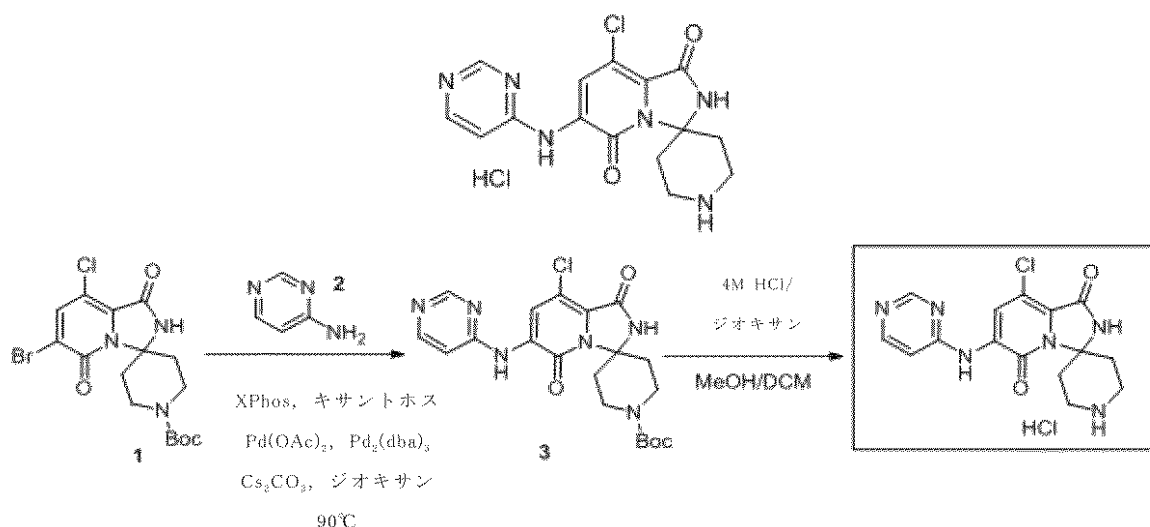
化合物103の合成は、手順Dの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.75g, 97%；MS (ESI) m/z 377.40 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.40 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (brs, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 3H), 1.65 (m, 2H)。

10

実施例104

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号104) の合成

【化138】



20

30

8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル (3) の合成

【0409】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.8g, 52%；MS (ESI) m/z 447 [M+1]⁺。

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号104) の合成

40

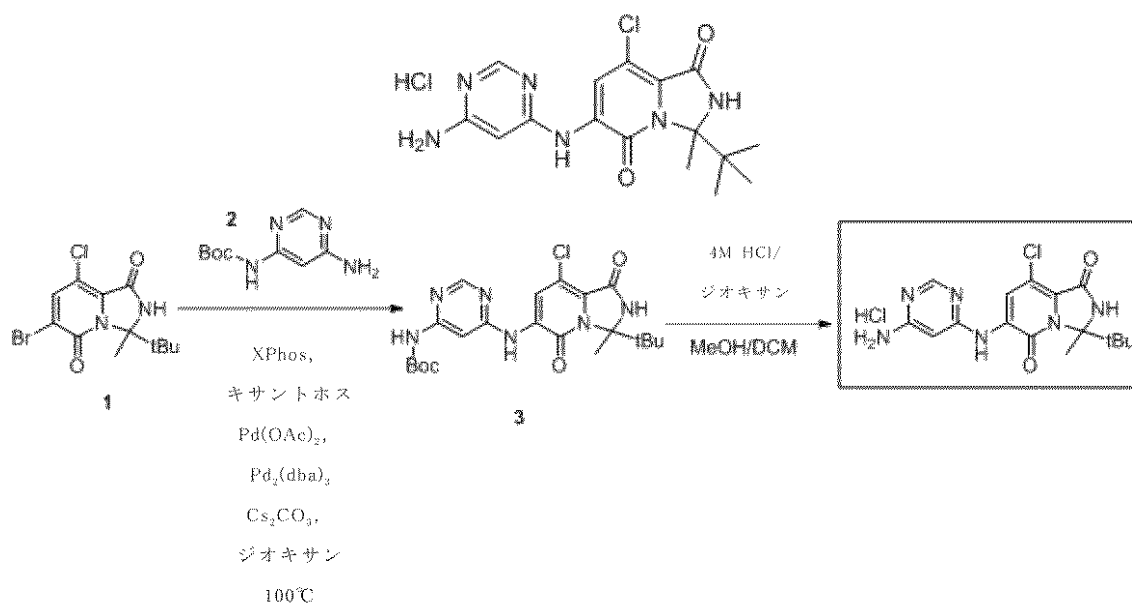
【0410】

化合物104の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：0.6g, 93%；MS (ESI) m/z 347.37 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.69 (s, 1H), 10.52 (brs, 1H), 9.46 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.36 - 3.12 (m, 4H), 1.91 - 1.86 (m, 2H)。

実施例105

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - tert - ブチル - 8 - クロロ - 3 - メチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号105) の合成

【化 1 3 9】



10

N - [6 - [(3 - tert - ブチル - 8 - クロロ - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]カルバミン酸 tert - ブチル (3) の合成

20

【 0 4 1 1】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.21g，50%；MS (ESI) m/z 431.39 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.04 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 0.99 (s, 9H)。

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - tert - ブチル - 8 - クロロ - 3 - メチル - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号105) の合成

【 0 4 1 2】

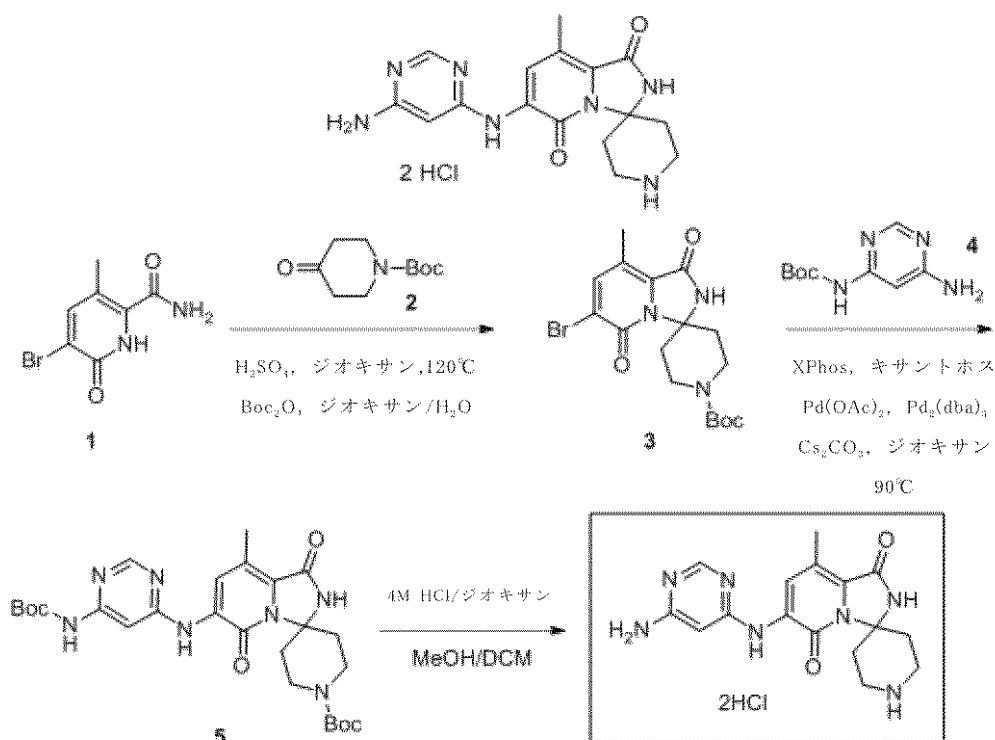
化合物105の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.08g，54%；MS (ESI) m/z 363.46 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.82 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (brs, 2H), 6.54 (s, 1H), 1.92 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)。

30

実施例106

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン二塩酸塩 (化合物番号106) の合成

【化140】



10

20

6 - プロモ - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (3) の合成

【0413】

中間体3の合成は、手順Eの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.7g, 43%；MS (ESI) m/z 409.9 [M - 1]⁻；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.57 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.03 (brs, 2H), 3.56 (brs, 1H), 3.11 (brs, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

30

6 - ((6 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (5) の合成

【0414】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：1.6g, 60%；MS (ESI) m/z 542.2 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.27 (brs, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.05 (brs, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン二塩酸塩 (化合物番号106) の合成

40

【0415】

化合物106の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：1.02g, 83%；MS (ESI) m/z 342.2 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.42 (brs, 1H), 9.55 (brs, 1H), 9.24 (brs, 1H), 8.78 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (brs, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。

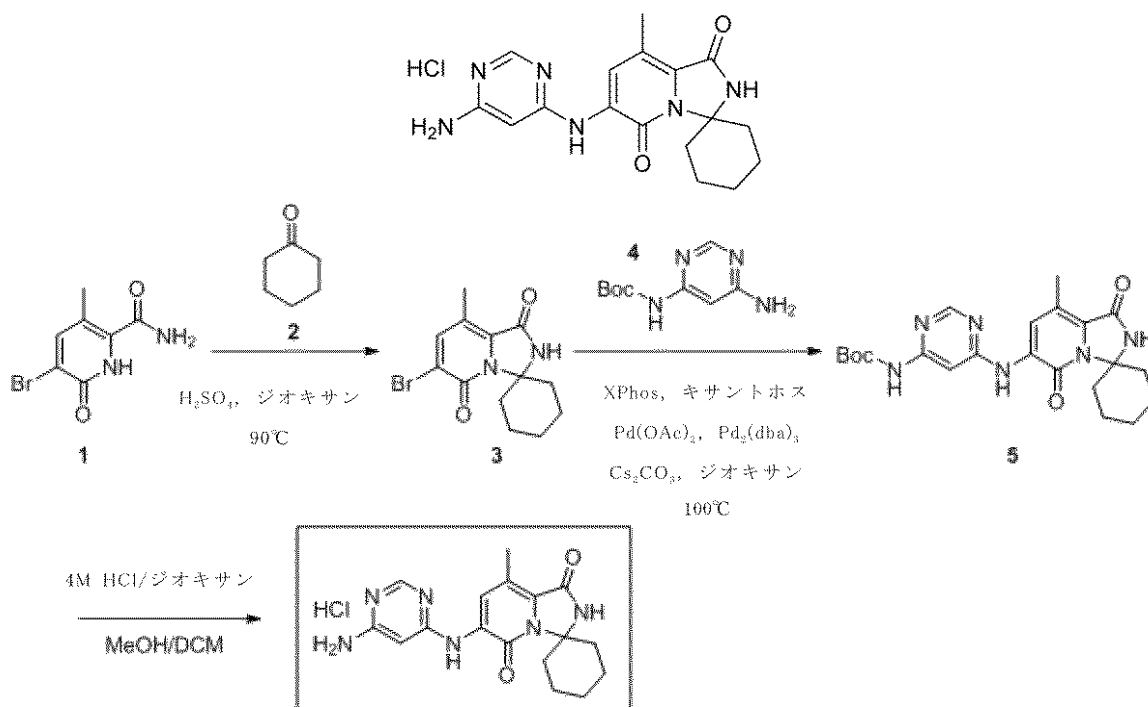
実施例107

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 8' - メチル - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン塩酸塩 (化合物番号1

50

07) の合成

【化141】



10

20

6'-プロモ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

【0416】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：2.4g, 71%；MS (ESI) m/z 311.18 [M+1]⁺。

(6-(8'-メチル-1',5'-ジオキサソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(5)の合成

30

【0417】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：2.10g, 30%。

6'-((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号107)の合成

【0418】

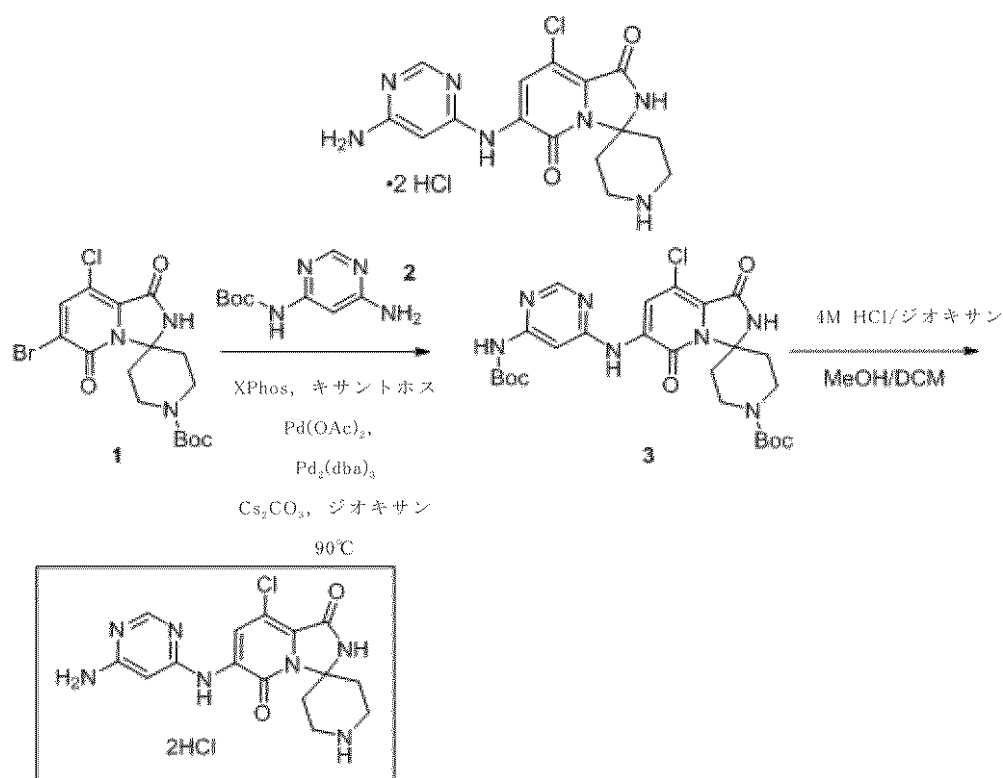
化合物107の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.55g, 64%；MS (ESI) m/z 341.50；[M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.20 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (brs, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.42 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.25-1.12 (m, 1H)。

40

実施例108

6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-8-クロロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-1,5-ジオン二塩酸塩(化合物番号108)の合成

【化 1 4 2】



6 - [[6 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル]アミノ] - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (3) の合成

【 0 4 1 9】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.6g, 54%；MS (ESI) m/z 562.2 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.47 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.33 (m, 4H), 1.74 (brs, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。

30

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン二塩酸塩 (化合物番号108) の合成

【 0 4 2 0】

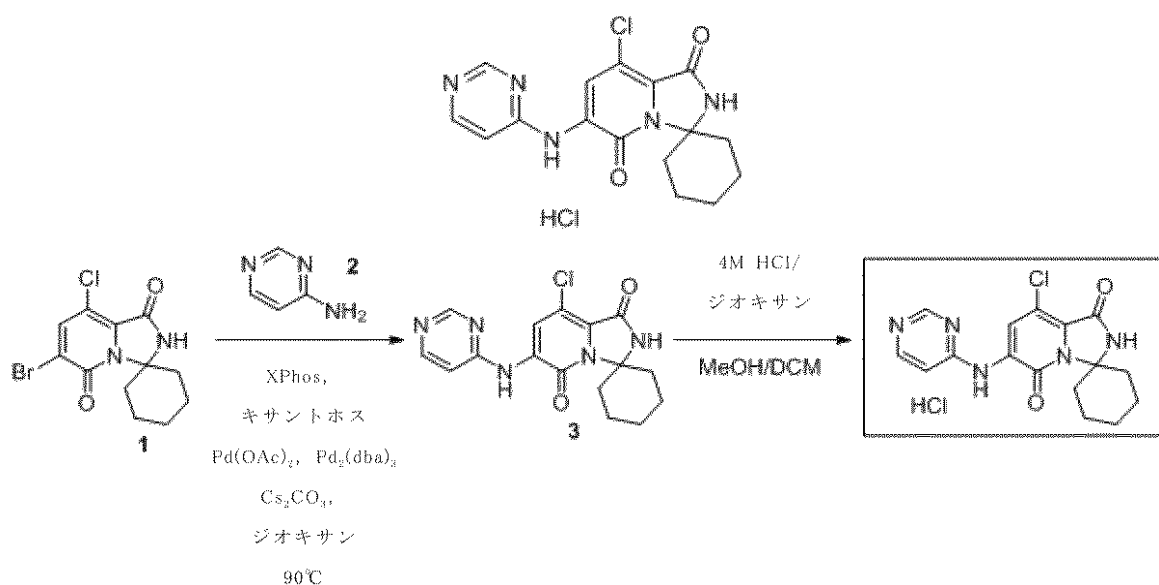
化合物108の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：0.8g, 96%；MS (ESI) m/z 362.16 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.64 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.49 - 9.46 (m, 1H), 9.01 - 8.98 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (brs, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.38 - 3.18 (m, 4H), 1.88 - 1.85 (m, 2H)。

40

実施例109

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号109) の合成

【化 1 4 3】



10

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【 0 4 2 1】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.8g，64%；MS (ESI) m/z 346.04 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.32 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.9 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 6H), 1.25 - 1.23 (m, 2H)。

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号109) の合成

【 0 4 2 2】

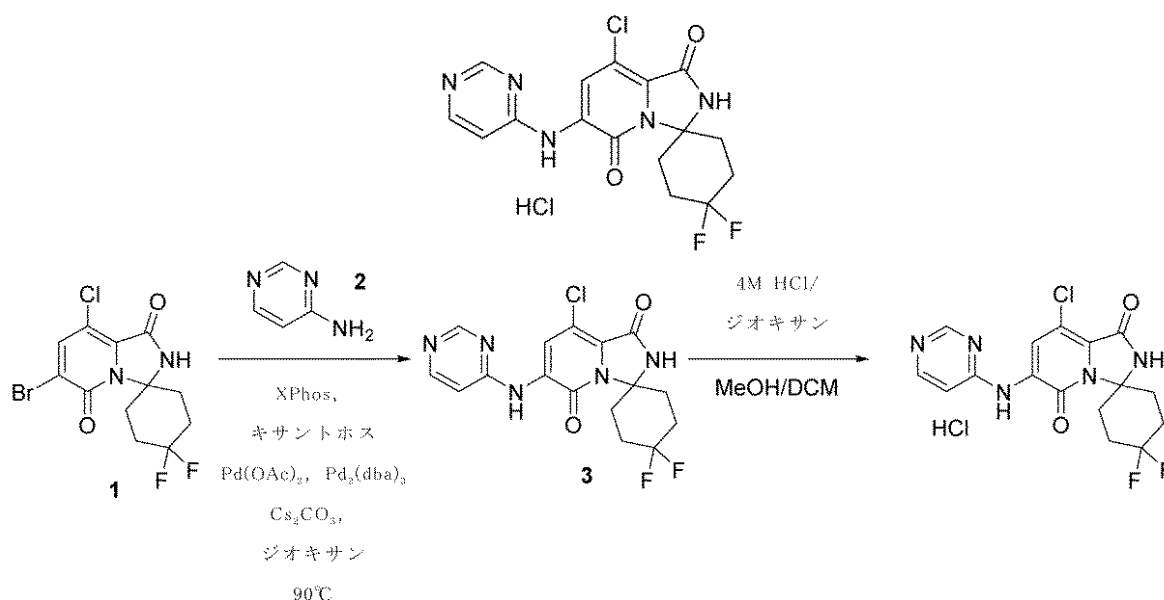
化合物109の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.6g，77%；MS (ESI) m/z 346.04 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.41 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.9 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.54 (m, 6H), 1.23 - 1.27 (m, 2H)。

30

実施例110

8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号110) の合成

【化 1 4 4】



8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミ
 ダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【 0 4 2 3】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固
 形物；収量：0.85g，35%；MS (ESI) m/z 382.36 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)
 10.51 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.80 - 8.84 (m, 2H), 8.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H)
 , 7.44 (d, J = 6.4.0 Hz, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 4H), 1.76 -
 .72 (m, 2H)。

8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミ
 ダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号110)
 の合成

【 0 4 2 4】

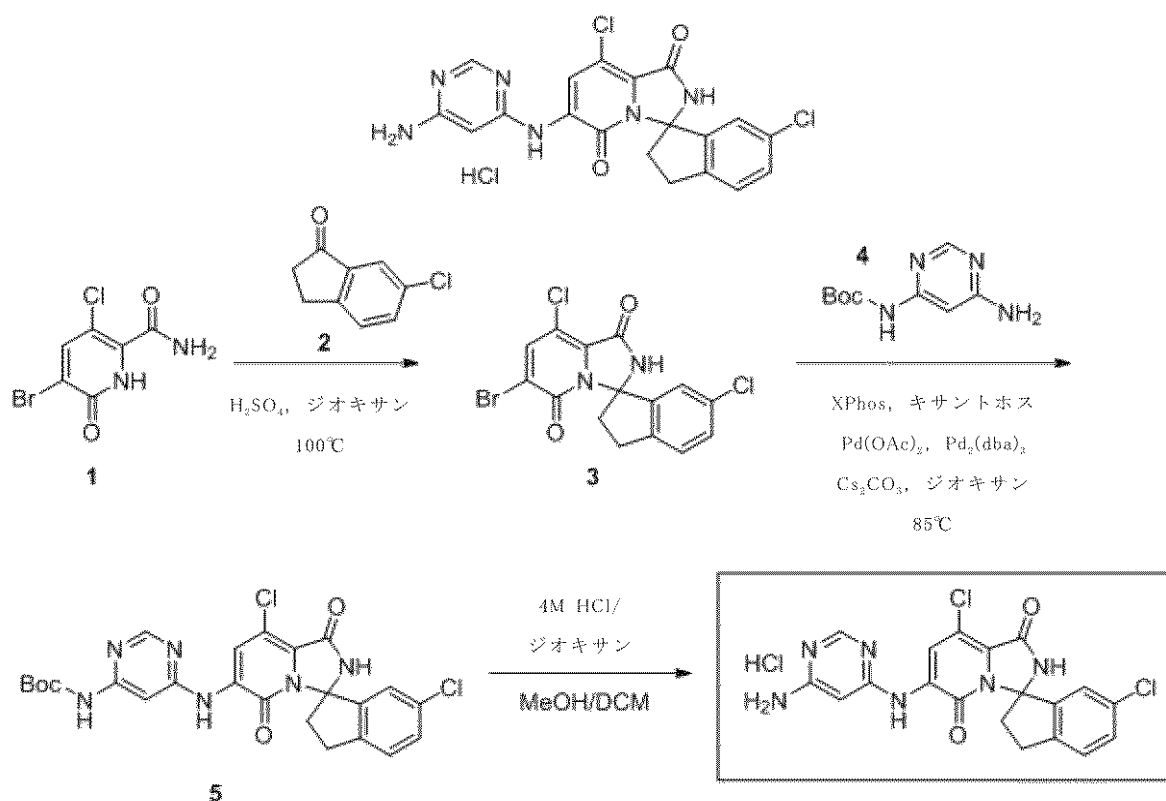
30

化合物110の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色
 固形物；収量：0.81g，87%；MS (ESI) m/z 382.4 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)
 10.64 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.
 8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.35 - 2.15 (m, 4H)
 , 1.80 - 1.72 (m, 2H)。

実施例111

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 6',8 - ジクロロ - スピロ[2H - イミダ
 ゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インダン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号111) の合成

【化 1 4 5】



10

20

6 - プロモ - 6' , 8 - ジクロロ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インダン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 4 2 5】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.52g，35%；MS (ESI) m/z：399.23 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 10.35 (s, 1H)，8.28 (s, 1H)，7.39 (m, 3H)，3.23 (m, 1H)，3.08 (m, 2H)，2.43 (m, 1H)。

30

N - [6 - [(6' , 8 - ジクロロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インダン] - 6 - イル) アミノ]ピリミジン - 4 - イル]カルバミン酸tert - ブチル (5) の合成

【 0 4 2 6】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.38g，56%；MS (ESI) m/z 529.2 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 10.07 (s, 1H)，9.99 (s, 1H)，9.42 (s, 1H)，8.72 (s, 1H)，8.50 (s, 1H)，7.65 (s, 1H)，7.37 (m, 3H)，3.10 (m, 2H)，3.01 (m, 2H)，1.45 (s, 9H)。

40

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 6' , 8 - ジクロロ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インダン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号111) の合成

【 0 4 2 7】

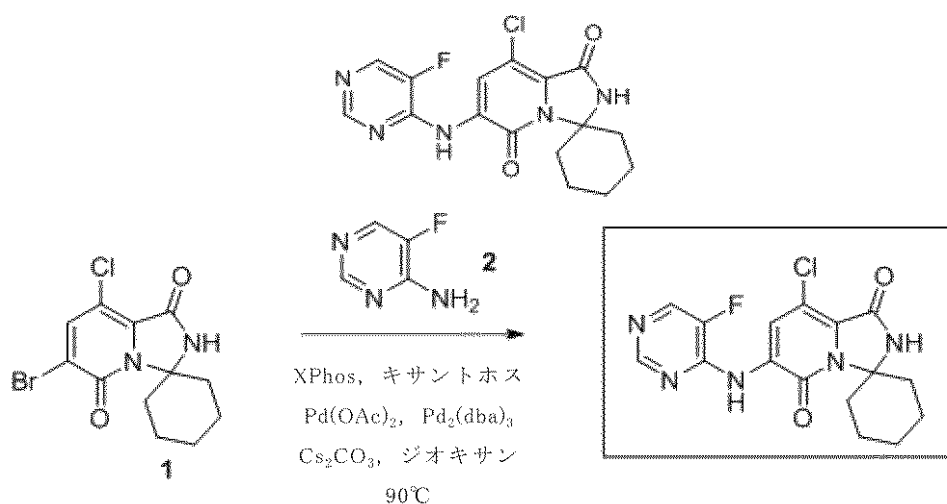
化合物111の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：0.17g，55%；MS (ESI) m/z 429.3 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 10.18 (s, 1H)，9.78 (s, 1H)，8.52 (s, 1H)，8.44 (s, 1H)，7.91 (brs, 2H)，7.38 (m, 3H)，6.42 (s, 1H)，3.30 (m, 1H)，3.21 (m, 1H)，2.96 (m, 1H)，2.47 (m, 1H)。

実施例112

8 - クロロ - 6 - [(5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ]スピロ [2H - イミダゾ [1,5

50

- a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号112) の合成
【化 1 4 6】



8 - クロロ - 6 - [(5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ]スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号112) の合成
【0 4 2 8】

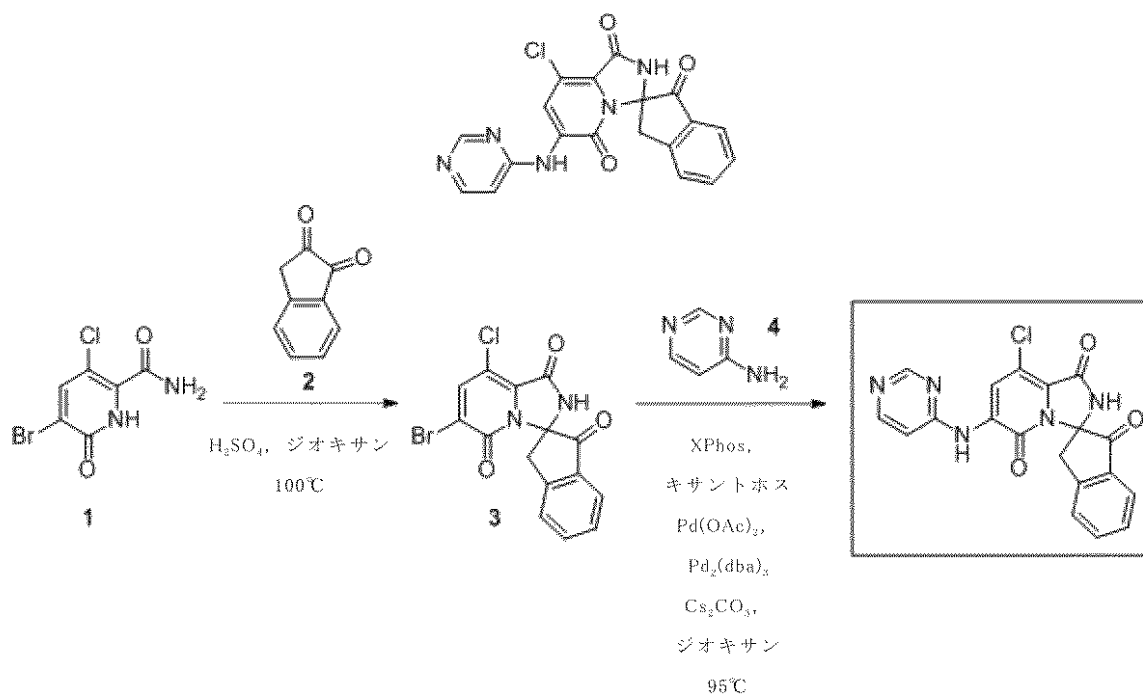
化合物112の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.14g，43%；MS (ESI) m/z 364.3 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

10.41 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 1.80 - 1.54 (m, 7H), 1.30 - 1.18 (m, 1H)。

実施例113

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,2' - インダン] - 1,1', 5 - トリオン (化合物番号113) の合成

【化 1 4 7】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,2' - インダン] - 1,1, 50

',5 - トリオン (3) の合成

【 0 4 2 9 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.12g, 28%；MS (ESI) m/z 378.94 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

10.40 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.32, 1H), 7.57 (t, J = 7.36, 1H), 4.12 (d, J = 18.32, 1H), 3.43 (d, J = 18.08, 1H) .

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,2' - インダン] - 1,1',5 - トリオン (化合物番号113) の合成

【 0 4 3 0 】

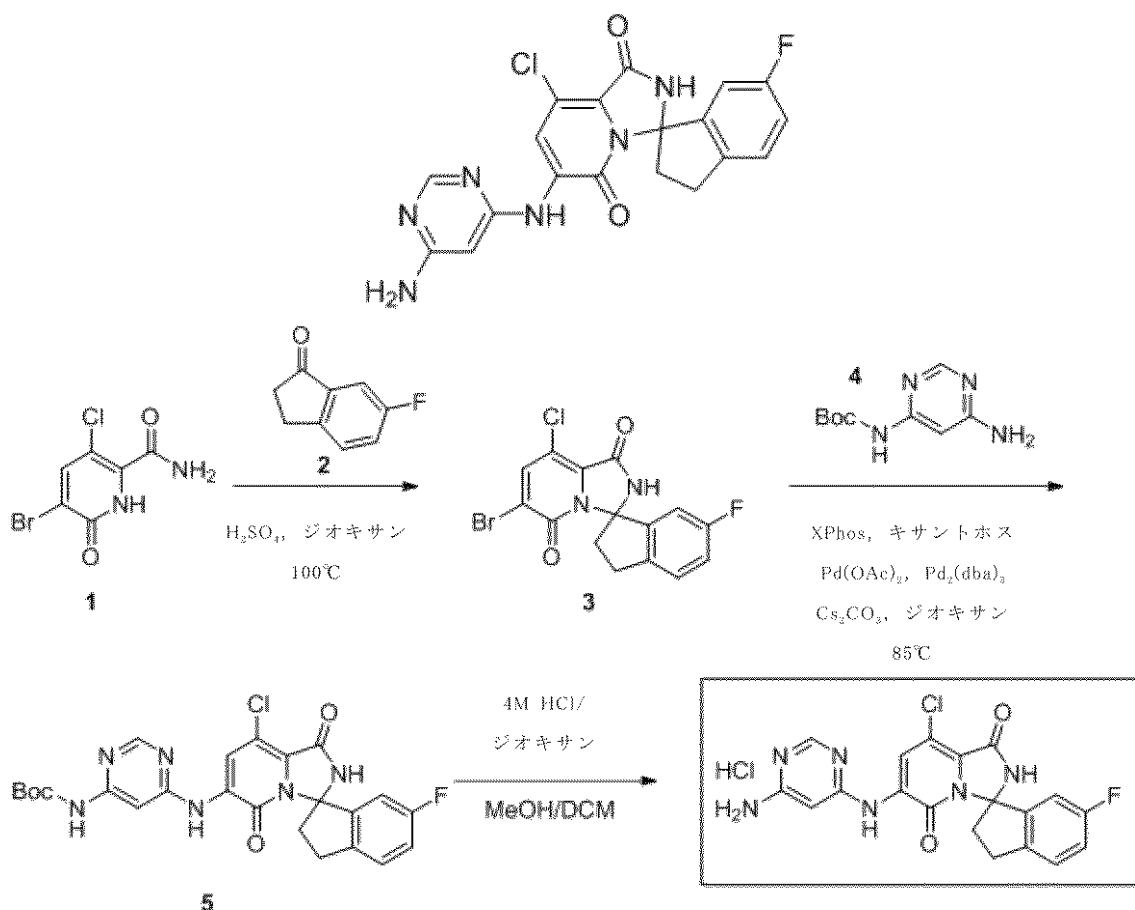
化合物113の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.065g, 26%；MS (ESI) m/z 394.06 [M + 1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

10.05 (brs, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.41 (d, J = 5.68 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.44, 1H), 7.30 (d, J = 5.92 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 18.44 Hz, 1H) .

実施例114

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 2',3' - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インデン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号114) の合成

【化 1 4 8】



6 - プロモ - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 2',3' - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インデン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 4 3 1 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.46g, 32%；MS (ESI) m/z 381.19 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

10

20

30

40

50

10.37 (s, 1H), 8.31 - 8.28 (s, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.42 - 2.35 (m, 1H).

(6 - ((8 - クロロ - 6' - フルオロ - 1,5 - ジオキソ - 1,2', 3', 5 - テトラヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インデン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (5) の合成

【0432】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：320mg, 53%；MS (ESI) m/z 513.35 [M+1]⁺.

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 2', 3' - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インデン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号114) の合成

10

【0433】

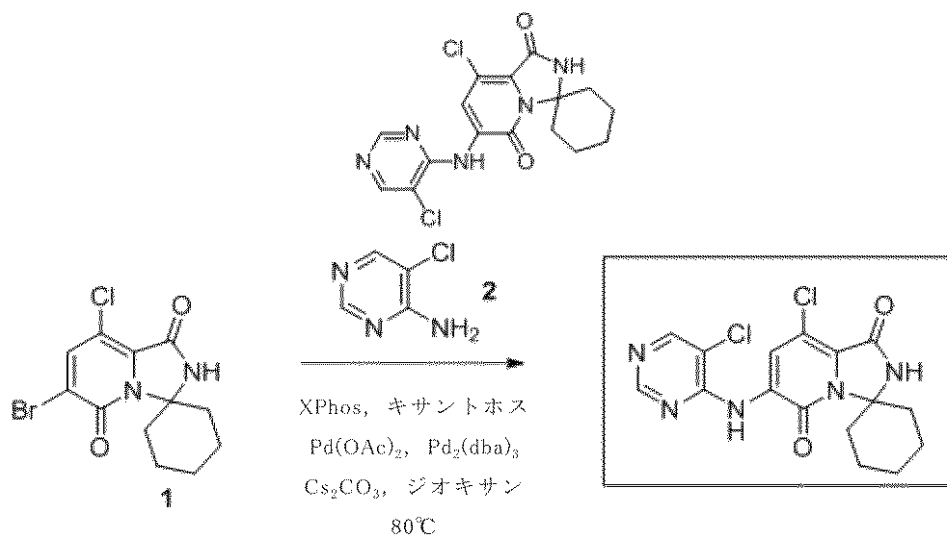
化合物114の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.089g, 37%；MS (ESI) m/z 413.32 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.16 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.49 - 8.46 (d, 2H), 7.86 - 7.69 (bs, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.31 - 3.35 (m, 2H), 3.17 - 2.96 (m, 2H).

実施例115

8 - クロロ - 6 - [(5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ]スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号115) の合成

20

【化149】



30

8 - クロロ - 6 - [(5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ]スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号115) の合成

【0434】

40

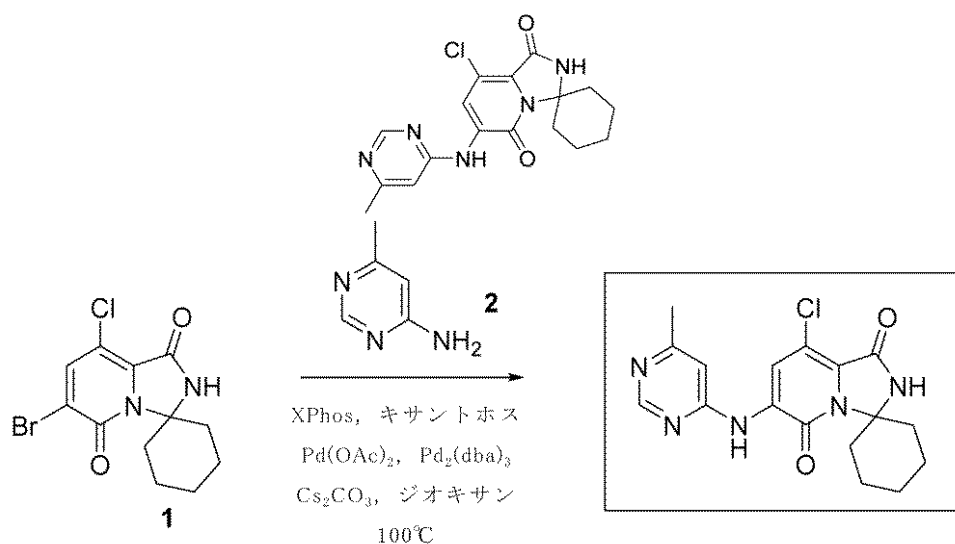
化合物115の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：75mg, 13%；MS (ESI) m/z 380.23 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

10.44 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 3H), 1.57 - 1.57 (m, 2H), 1.04 - 1.02 (m, 1H).

実施例116

8 - クロロ - 6 - [(6 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ]スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号116) の合成

【化 1 5 0】



10

8 - クロロ - 6 - [(6 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号 116) の合成

【 0 4 3 5 】

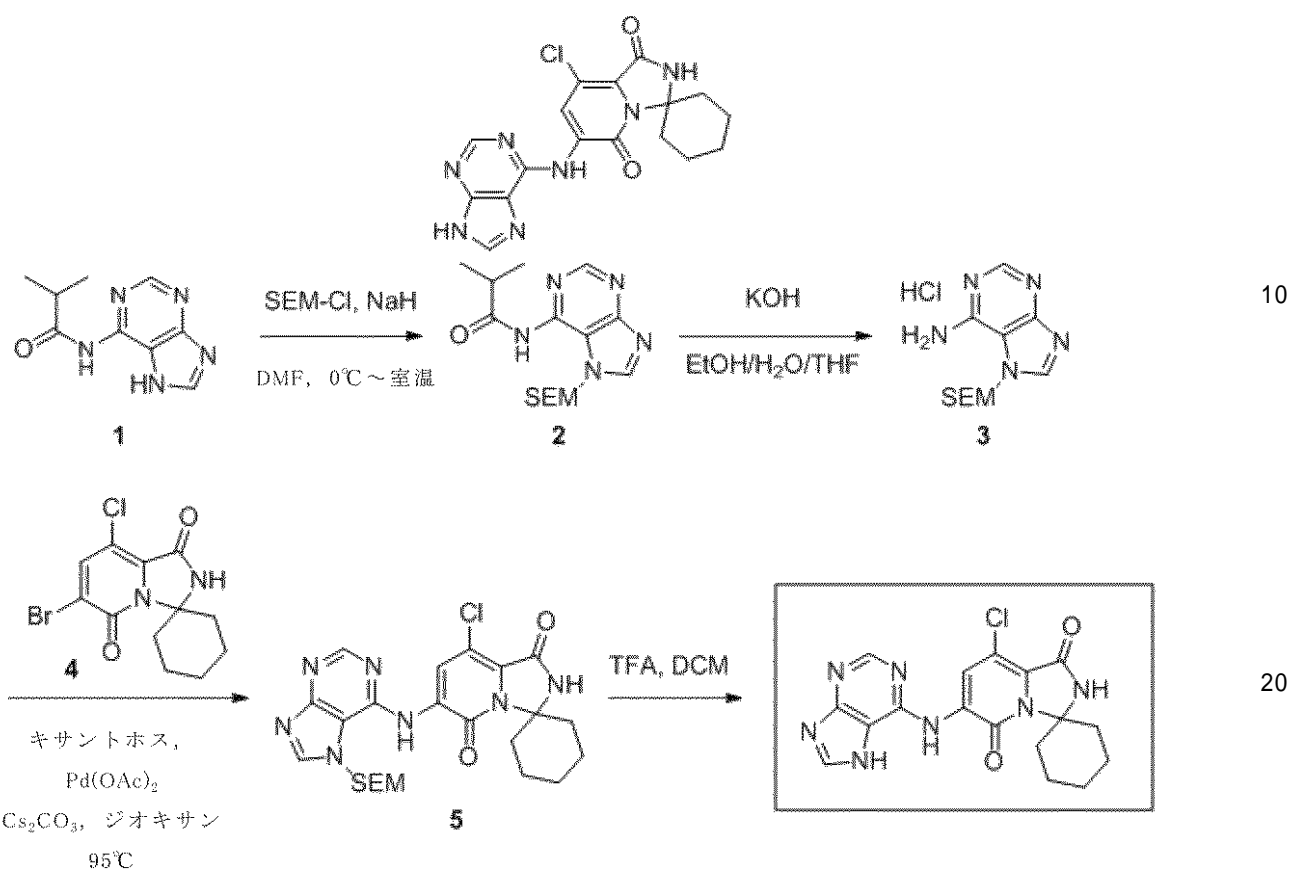
20

化合物116の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：190mg，58%；MS (ESI) m/z 359.81 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.29 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.77 - 1.74 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 3H), 1.55 - 1.52 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 1H)。

実施例117

6' - ((7H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 8' - クロロ - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号 117) の合成

【化 1 5 1】



N - (7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7H - プリン - 6 - イル) イソ
 プチルアミド (2) の合成

【 0 4 3 6 】

2 - メチル - N - (7H - プリン - 6 - イル) プロパンアミド (1 , 5g , 24.36mmol) のジメ
 チルホルムアミド (20mL) 攪拌溶液に、水素化ナトリウム (0.88g , 36.55mmol) を分割し
 て 0 にて10分間で添加した。上記の懸濁液を 0 で10分間攪拌した後、2 - (トリメチル
 シリル) エトキシメチルクロリド (4.87g , 29.24mmol) を窒素雰囲気下、0 でゆっくり
 添加した。反応液を室温で16時間攪拌した。反応の終了後、混合物を塩化アンモニウムの
 飽和水溶液でクエンチし、生成物をジクロロメタン (2 × 50mL) で抽出した。次いで有機
 液を分離し、乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、真空下で濃縮乾固し、粗製物をフラッシュ
 クロマトグラフィー (2%メタノール含有ジクロロメタンで溶出) によって精製した。所望
 の画分の濃縮により、2 - メチル - N - [7 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) プリ
 ン - 6 - イル] プロパンアミド (2) を白色固形物として得た。収量 : 2g , 24% .

7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7H - プリン - 6 - アミン塩酸塩 (3)
) の合成

【 0 4 3 7 】

中間体3の合成は、手順1の一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固
 形物 ; 収量 : 3.0g , 73% ; MS (ESI) m/z 266.31 [M + 1] ⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆)
 8.26 (s , 1H) , 8.16 (s , 1H) , 7.26 (brs , 2H) , 5.50 (s , 2H) , 3.52 (t , J = 1.56
 Hz , 2H) , 0.835 (t , J = 1.56 Hz , 2H) , 0.088 (s , 9H) .

8' - クロロ - 6' - ((7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7H - プリ
 ン - 6 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ [シクロヘキサソ - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリ
 ジン] - 1' , 5' - ジオン (5) の合成

【 0 4 3 8 】

30

40

40

50

中間体5の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.10g，26%；MS (ESI) m/z 516.44 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.42 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.61 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 0.852 (t, J = 1.64 Hz, 2H), 0.081 (s, 9H)。

6'-((7H-プリン-6-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号117)の合成

【0439】

8-クロロ-6-[[7-(2-トリメチルシリルエトキシ)プリン-6-イル]アミノ]スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(5, 0.6g, 1.2mmol)をフラスコ内でジクロロメタン(10mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(1.36g, 11.95mmol)を滴下し、混合物を室温で一晩攪拌した。終了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液によってpH8に塩基性化し、ジクロロメタン(2×50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、粗製物を得た。この粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(2.5%メタノール含有ジクロロメタンで溶出)によって精製した。所望の画分を真空下で濃縮乾固し、8-クロロ-6-(7H-プリン-6-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(化合物番号117)を黄色固形物として得た。収量：0.06g, 13%；MS (ESI) m/z 386.39 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.43 (m, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 2.94 (t, J = 2.32 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.23 (m, 1H)。

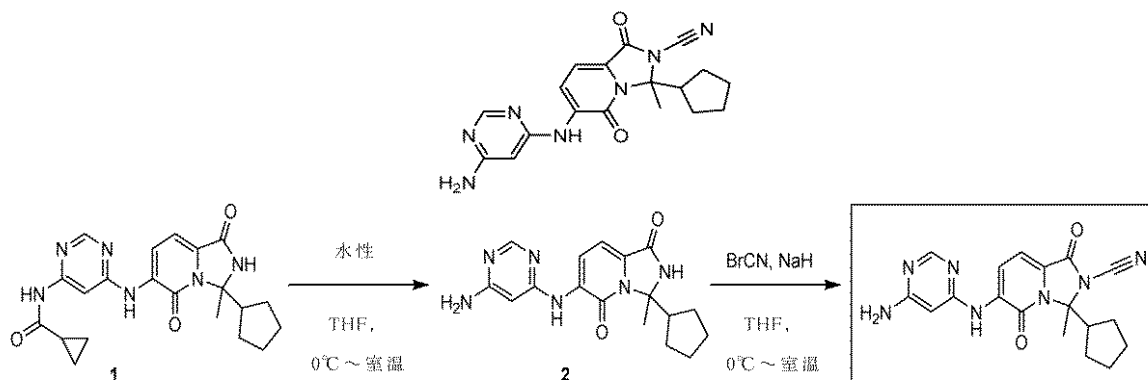
10

20

実施例118

6-[(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ]-3-シクロペンチル-3-メチル-1,5-ジオキソ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-2-カルボニトリル(化合物番号118)の合成

【化152】



30

6-[(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ]-3-シクロペンチル-3-メチル-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(2)の合成

【0440】

中間体2の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.36g, 71%；MS (ESI) m/z 341.16 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.61 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.64, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.68, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.63 - 1.41 (m, 5H), 1.1 (m, 1H), 0.87 - 0.75 (m, 2H)。

6-[(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ]-3-シクロペンチル-3-メチル-1,5-ジオキソ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-2-カルボニトリル(化合物番号118)の合成

【0441】

二つ口丸底フラスコ内で、6-[(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ]-3-シクロペンチル-3-メチル-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(2, 0.28g, 0.82mmol)

40

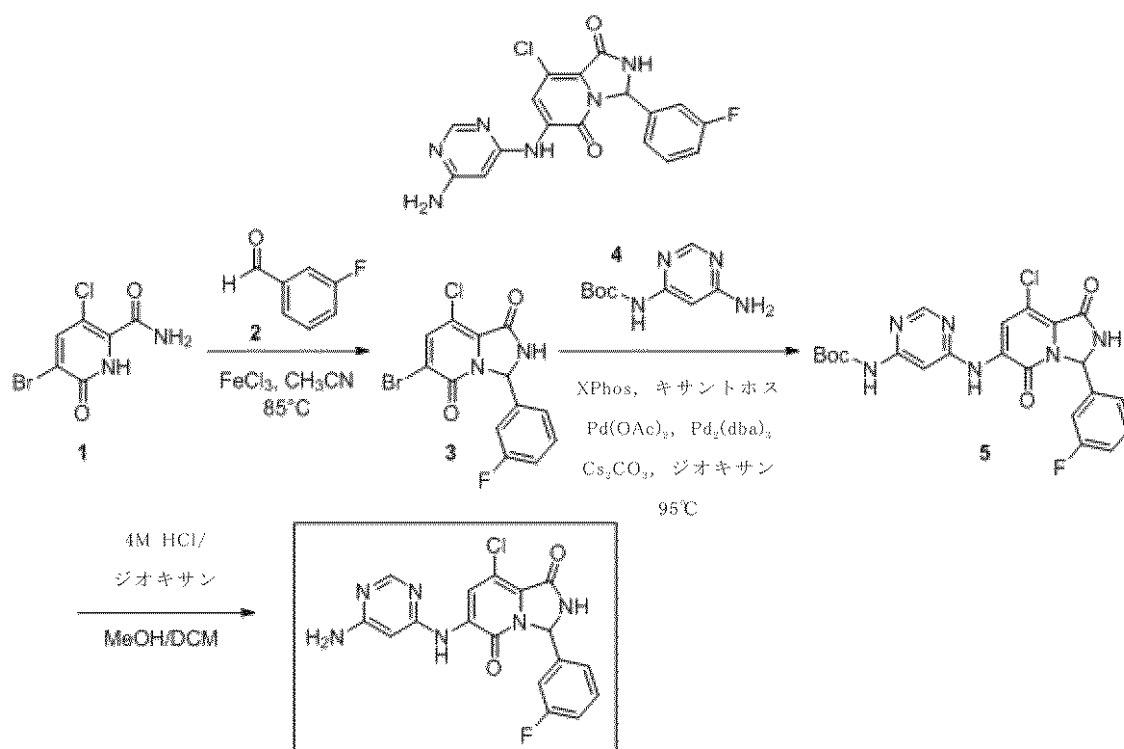
50

ol) を乾燥テトラヒドロフラン (15mL) 中に入れた。反応混合物を0 まで冷却し、水素化ナトリウム (164mg, 4.11mmol) を分割して添加した。室温で10分間攪拌した後、臭化シアン (436mg, 4.11mmol) を添加し、得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、次いで濃縮し、粗製マス (crude mass) を得た。この粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (2%メタノール含有ジクロロメタンで溶出) によって精製した。化合物をペンタンで洗浄し、真空下で乾燥させ、6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - シクロペンチル - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボニトリル (化合物番号118) を黄色固形物として得た。収量 : 0.018g, 6%; MS (ESI) m/z 366.16 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.08 (s, 1H), 8.71 (d, J = 7.84, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.96, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.7 - 1.58 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.06 - 1.02 (m, 1H).

10

実施例119

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号119) の合成
【化 1 5 3】



20

30

6 - プロモ - 8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

40

【 0 4 4 2 】

5 - プロモ - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 2 - カルボキサミド (1, 0.5g, 1.99mmol) のアセトニトリル (15mL) 中の懸濁液に、バイアル内で、3 - フルオロベンズアルデヒド (0.86g, 6.96mmol) と塩化第二鉄 (2.25g, 13.92mmol) を添加した。バイアルを密封し、反応マスを85 まで16時間加熱した。終了後、反応マスを室温まで冷却し、セライト床に通して濾過し、5%メタノール含有ジクロロメタンで洗浄した後、濃縮し、粗製物を得た。次いでこの粗製物をカラムクロマトグラフィー (5%メタノール含有ジクロロメタンで溶出) によって精製し、8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオンを白色固形物として得た。収量 : 0.45g, 63%; MS (ESI) m/z 256.17 [M+1]⁺.

50

(6 - ((8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (5) の合成

【0443】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.15g，33%；MS (ESI) m/z 487.43 [M+1]⁺。

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号119) の合成

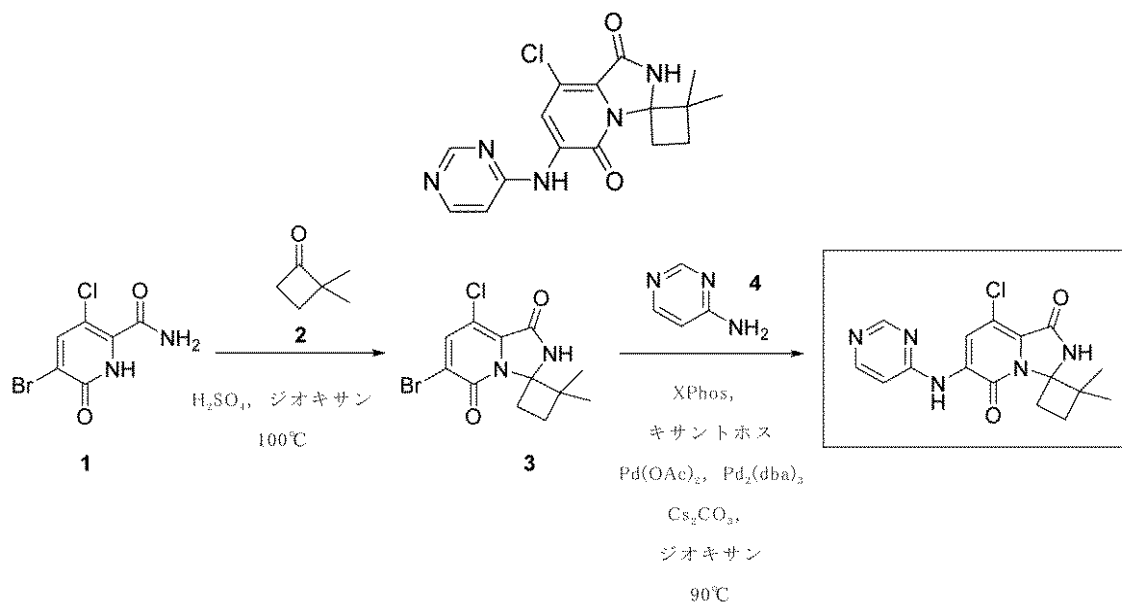
【0444】

化合物119の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.012g，10%；MS (ESI) m/z 387.29 [M+]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.98 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.17 (s, 1H)。

実施例120

8' - クロロ - 2,2 - ジメチル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロブタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号120) の合成

【化154】



6' - ブロモ - 8' - クロロ - 2,2 - ジメチル - 2' H - スピロ[シクロブタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (3) の合成

【0445】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.51 g；64%；MS (ESI) m/z 331.59 [M+1]⁺。

8' - クロロ - 2,2 - ジメチル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロブタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号120) の合成

【0446】

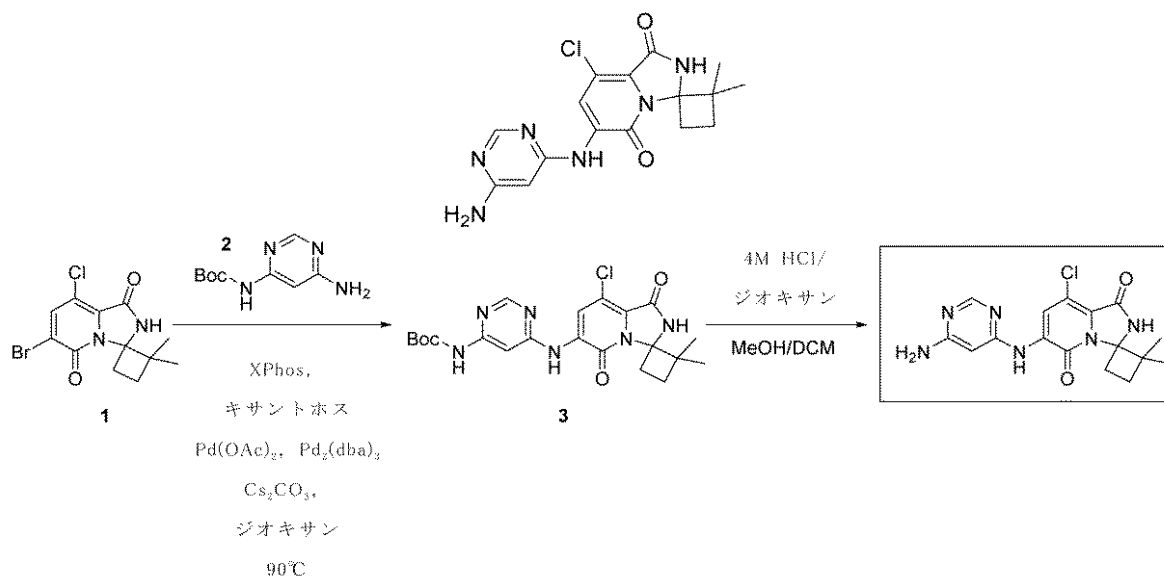
化合物120の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.12g，39%；MS (ESI) m/z 346.80 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.03 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.84 (d, J =

16.88 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.72 Hz, 2H), 3.13 - 3.08 (m, J = 9.44 Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, J = 9.64 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

実施例121

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - クロロ - 2,2 - ジメチル - 2' H - スピロ[シクロブタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号121) の合成

【化155】



(6 - ((8' - クロロ - 2,2 - ジメチル - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロブタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (3) の合成

【0447】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.31g，粗製物；MS (ESI) m/z 461.90 [M+1]⁺.

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - クロロ - 2,2 - ジメチル - 2' H - スピロ[シクロブタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号121) の合成

【0448】

化合物121の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.070g，30%；MS (ESI) m/z 361.92 [M+1]⁺；¹H NMR：(400 MHz, DMSO - d₆) 9.94 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 3.12 - 3.05 (m, J = 2.48 Hz, 1H), 2.66 - 2.58 (m, J = 5.4 Hz, 1H), 1.55 - 1.50 (m, J = 3.0 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

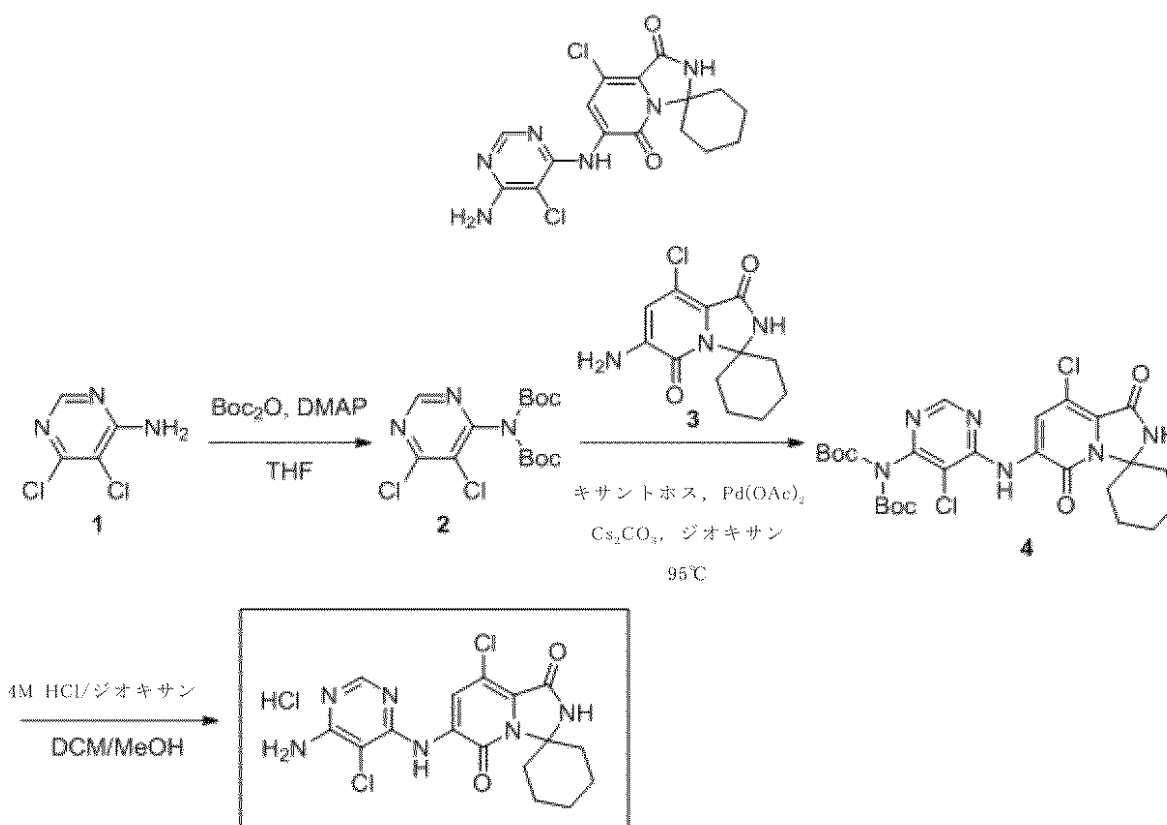
実施例122

6 - [(6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号122) の合成

30

40

【化 1 5 6】



10

20

N - tert - ブトキシカルボニル - N - (5,6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (2) の合成

【 0 4 4 9 】

手順J : 5,6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン (1, 3.0g, 18.29mmol) のテトラヒドロフラン (30mL) 攪拌溶液に、4 - ジメチルアミノピリジン (0.16g, 1.31mmol) と二炭酸ジ - tert - ブチル (8.77g, 40.2mmol) を室温で添加した。反応マスを室温で一晩攪拌した。終了後、溶媒を留去した。上記の残渣を水で希釈し、酢酸エチル (2 × 50mL) で抽出した。次いで有機液を分離し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、真空下で濃縮乾固し、N - tert - ブトキシカルボニル - N - (5,6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルエチル (2) を白色固形物として得た。収量 : 3.1g, 47% ; MS (ESI) m/z 364.3 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.04 (s, 1H), 1.40 (s, 18H) .

30

N - tert - ブトキシカルボニル - N - [5 - クロロ - 6 - [(8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 6 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (4) の合成

【 0 4 5 0 】

中間体4の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物 ; 収量 : 0.10g, 26% ; MS (ESI) m/z 595.45 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 1.65 (m, 7H), 1.46 (s, 18H), 1.20 (m, 1H) .

40

6 - [(6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号 122) の合成

【 0 4 5 1 】

化合物122の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物 ; 収量 : 0.059g, 81% ; MS (ESI) m/z 395.35 [M+1]⁺ ; ¹H NMR : (400 MHz, DMSO -

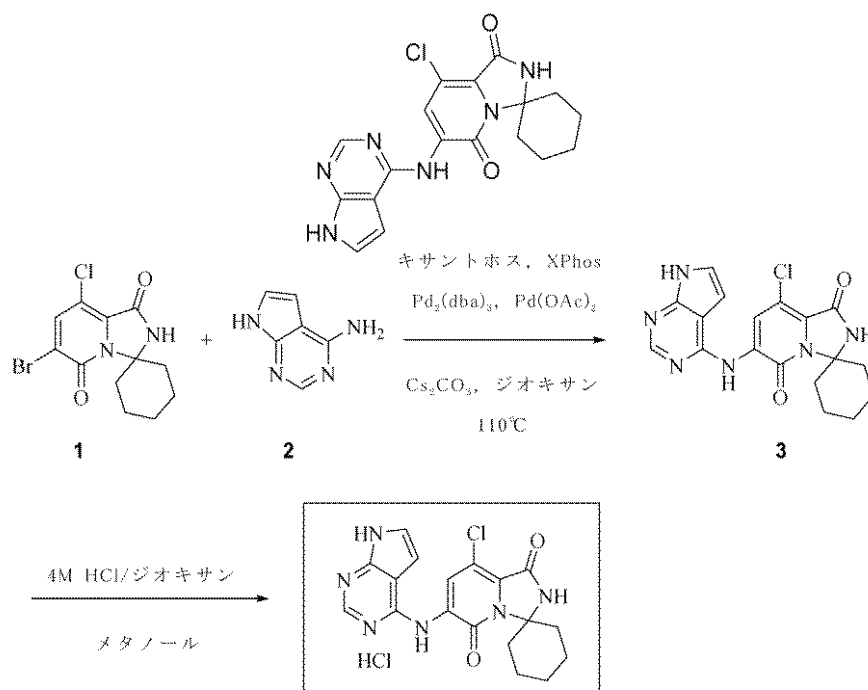
50

d_6) 10.35 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 2.91 (t, J = 2.28, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.53 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.23 (m, 1H).

実施例123

6' - ((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号123)の合成

【化157】



10

20

6' - ((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

30

【0452】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.60g，粗製物；MS(ESI)m/z 385.19 [M+1]⁺

6' - ((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号123)の合成

【0453】

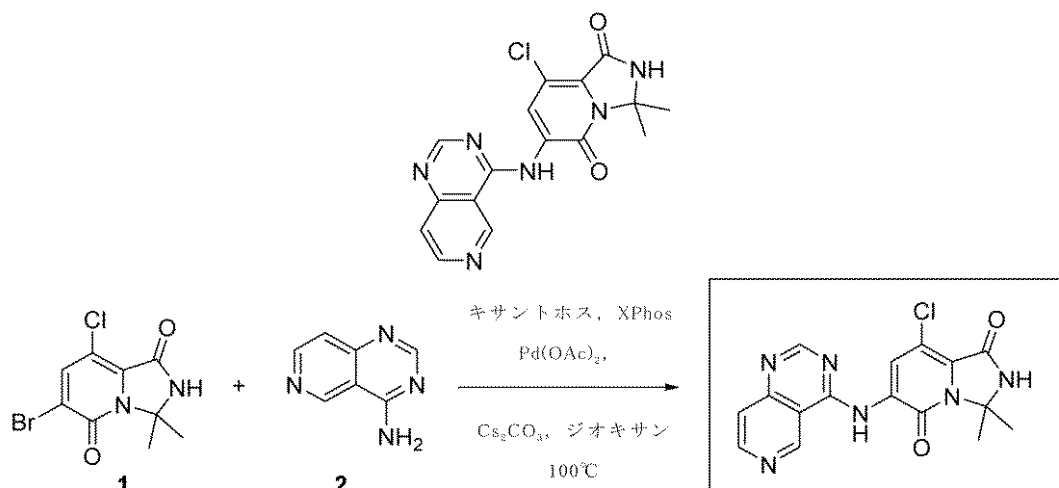
8-クロロ-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(3, 0.6g, 1.56mmol)のメタノール(6mL)攪拌溶液に、冷却下で4M塩化水素含有ジオキサン(4mL)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。終了後、焼結漏斗を用いて反応マスを濾過し、エタノール(10mL)で洗浄した。得られた固形物を高真空下で乾燥させ、8-クロロ-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン塩酸塩(化合物番号123)を明黄色固形物として得た；収量：0.21g, 32%；MS(ESI)m/z 385.31 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 12.24 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.95 (t, J = 11.14 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.62 (m, 5H), 1.22 (m, 1H).

40

実施例124

50

8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリド[4,3 - d]ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号124) の合成
【化 1 5 8】



10

8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリド[4,3 - d]ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号124) の合成
【0 4 5 4】

20

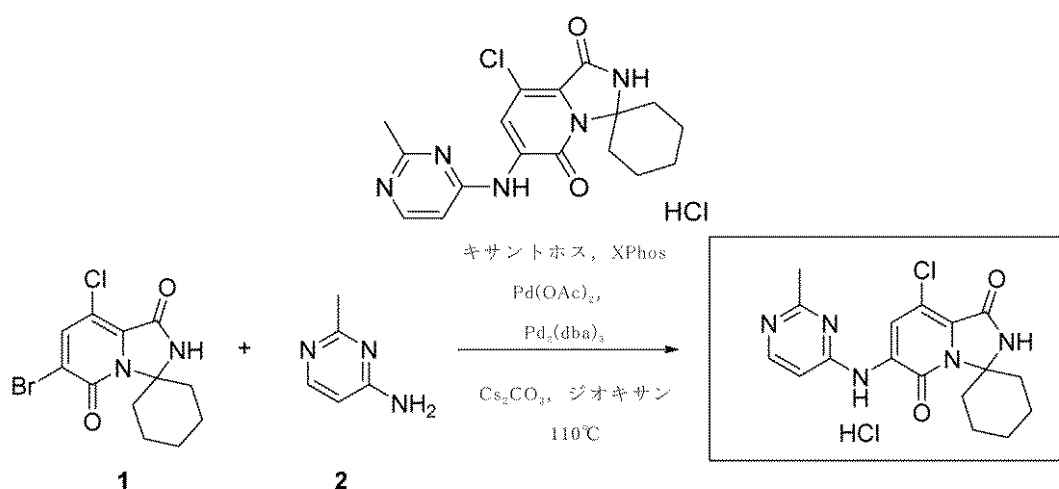
化合物124の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.060g, 16%；MS (ESI) m/z 357.77 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.91 (s, 2H), 9.69 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.90 - 8.86 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 1.84 (s, 6H)。

実施例125

8' - クロロ - 6' - ((2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン塩酸塩 (化合物番号125) の合成

【化 1 5 9】

30



40

8' - クロロ - 6' - ((2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン塩酸塩 (化合物番号125) の合成

【0 4 5 5】

化合物125の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフ

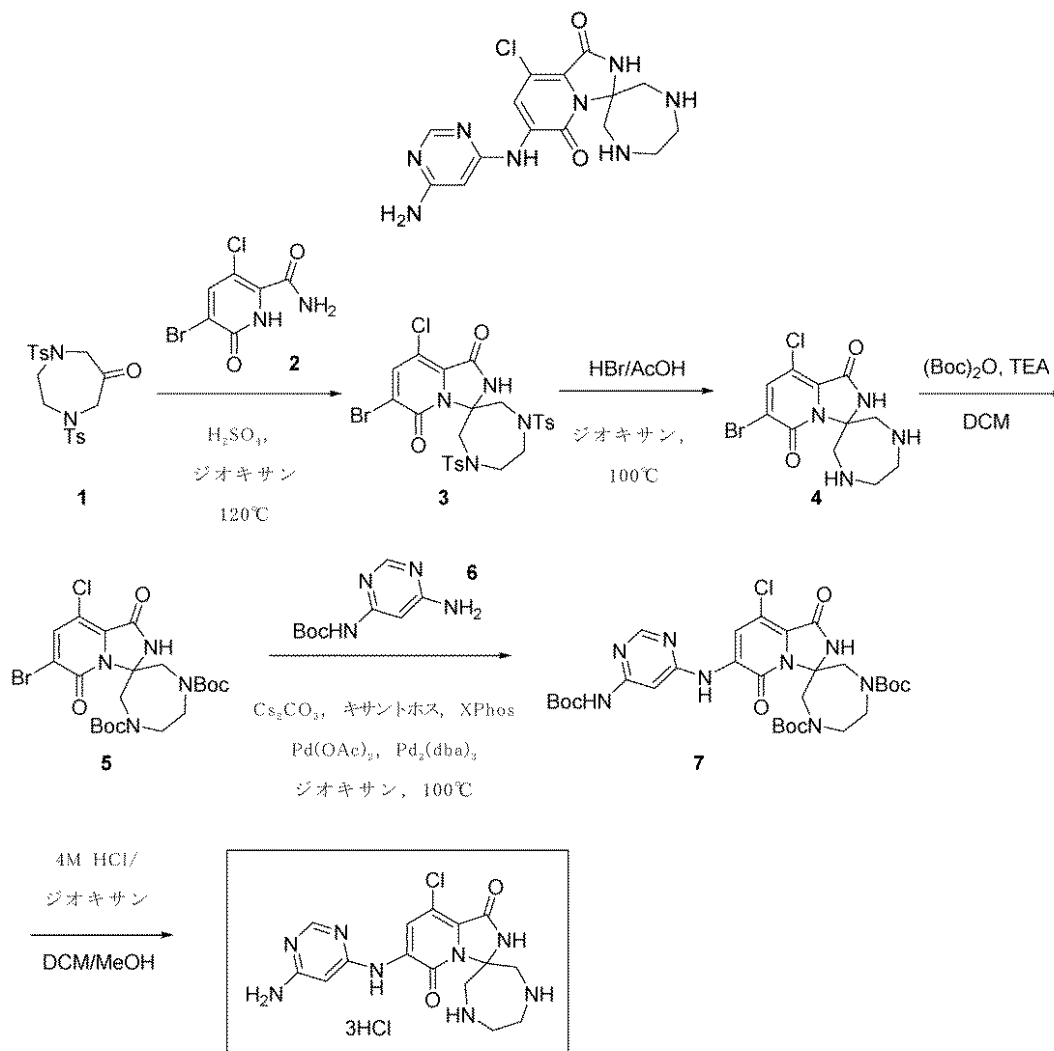
50

ホワイト色固形物；収量：0.16g，45%；MS (ESI) m/z 360.38 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO-d₆) 10.55 (s, 1H)，10.47 (s, 1H)，8.67 (s, 1H)，8.45 (m, 1H)，7.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H)，2.91 (t, J = 11.74 Hz, 2H)，2.65 (s, 3H)，1.76 (m, 2H)，1.65 (m, 3H)，1.56 (m, 2H)，1.19 (m, 1H)。

実施例126

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,6' - [1,4]ジアゼパン] - 1,5 - ジオン (化合物番号126) の合成

【化160】



10

20

30

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1',4' - ジトシル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,6' - [1,4]ジアゼパン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

40

【0456】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：1.7g，43%；MS (ESI) m/z 442.31 [M+1]⁺。

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,6' - [1,4]ジアゼパン] - 1,5 - ジオン (4) の合成

【0457】

臭化水素 (1.43g，15.24mmol) (酢酸中) の1,4 - ジオキサソ (30mL) 攪拌溶液に、6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1',4' - ジトシル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,6' - [1,4]ジアゼパン] - 1,5 - ジオン (1g，1.52mmol) を室温で添加した。バイアルを密封し、反応マスを100 まで16時間加熱した。終了後、溶媒を減圧除去し、粗製物をジクロ

50

ロメタンを用いて摩砕し、6 - プロモ - 8 - クロロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,6' - [1,4]ジアゼパン] - 1,5 - ジオン (4) を褐色固形物として得た。収量 : 0.5g , 94% ; MS (ESI) m/z 362.28 [M+1]⁺ .

6 - プロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,6' - [1,4]ジアゼパン] - 1',4' - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (5) の合成

【0458】

二炭酸ジ - tert - ブチル (0.94g , 4.32mmol) のジクロロメタン (30mL) 攪拌溶液に、バイアル内で室温にて、6 - プロモ - 8 - クロロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,6' - [1,4]ジアゼパン] - 1,5 - ジオン (4, 0.5g , 1.44mmol) とトリエチルアミン (0.73g , 7.19mmol) を添加した。バイアルを密封し、反応マスを室温で16時間攪拌した。終了後、溶媒を除去し、粗製物をヘキサンを用いて摩砕し、6 - プロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,6' - [1,4]ジアゼパン] - 1',4' - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (5) を黄色固形物として得た。収量 : 0.45g , 57% ; MS (ESI) m/z 547.13 [M+1]⁺ .

6 - ((6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,6' - [1,4]ジアゼパン] - 1',4' - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (7) の合成

【0459】

中間体7の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物 ; 収量 : 0.41g , 74% ; MS (ESI) m/z 677.32 [M+1]⁺ .

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,6' - [1,4]ジアゼパン] - 1,5 - ジオン (化合物番号126) の合成

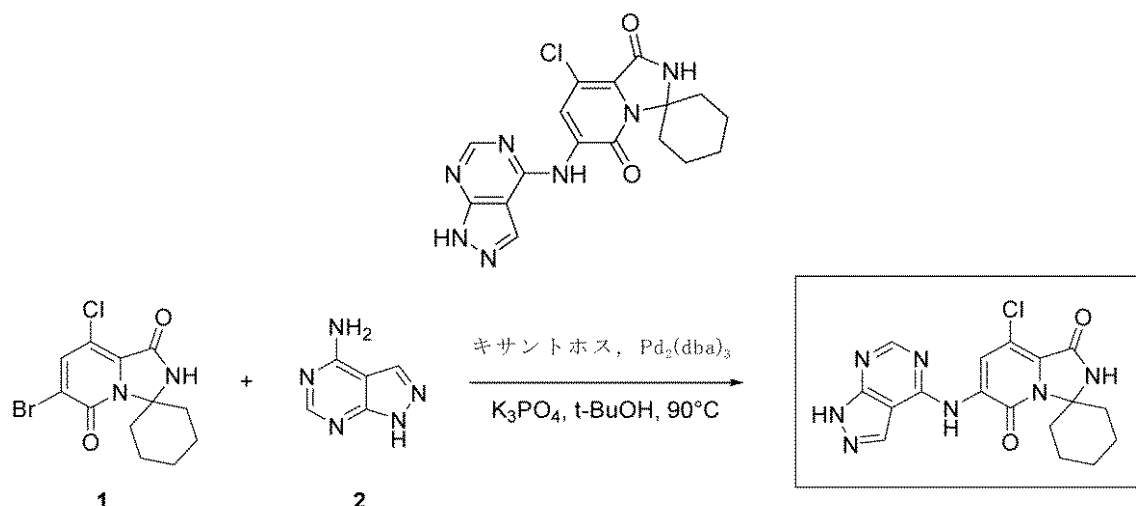
【0460】

化合物126の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物 ; 収量 : 0.04g , 18% ; MS (ESI) m/z 377.32 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 9.87 (s , 1H) , 8.98 (s , 1H) , 8.66 (s , 1H) , 8.20 (s , 1H) , 6.61 (s 2H) , 6.25 (s , 1H) , 3.61 - 3.58 (m , 2H) , 2.95 - 2.91 (m , 2H) , 2.82 (s , 4H) , 2.66 - 2.61 (m , 2H) .

実施例127

6' - ((1H - ピラゾロ[3,4 - d]ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - クロロ - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号127) の合成

【化161】



10

20

30

40

50

6'-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号127)の合成

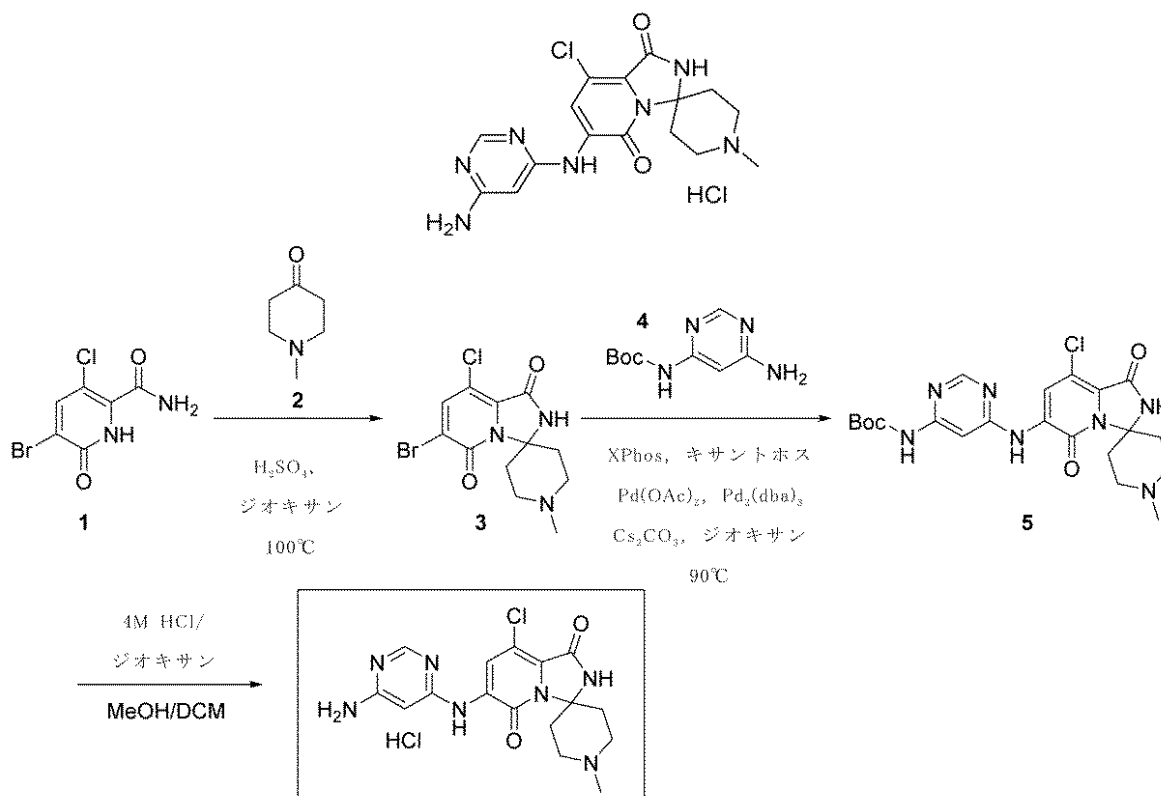
【0461】

化合物127の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.037g, 6%; MS (ESI) m/z 386.36 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.39 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 7H), 1.23 (m, 1H)。

実施例128

6-[(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ]-8-クロロ-1'-メチル-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-1,5-ジオン塩酸塩(化合物番号128)の合成

【化162】



6-ブromo-8-クロロ-1'-メチル-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-1,5-ジオン(3)の合成

【0462】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物; 収量: 1.0g, 36%; MS (ESI) m/z 346.13 [M+1]⁺。

N-[6-[(8-クロロ-1'-メチル-1,5-ジオキサソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-6-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(5)の合成

【0463】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物; 収量: 60mg, 14%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.33 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 - 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.38 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.50 - 1.47 (m,

2H), 1.23 (s, 9H).

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 8 - クロロ - 1' - メチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号128) の合成

【0464】

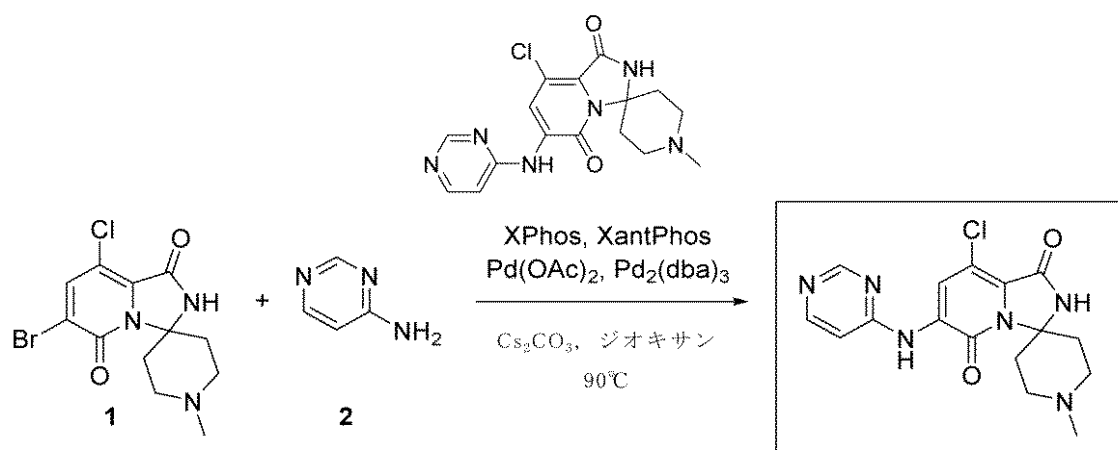
化合物128の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.032g, 62%；MS (ESI) m/z 375.82 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.72 (brs, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.81 (brs, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.66 - 3.33 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 1.91 - 1.88 (m, 2H).

10

実施例129

8 - クロロ - 1' - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号129) の合成

【化163】



20

8 - クロロ - 1' - メチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号129) の合成

30

【0465】

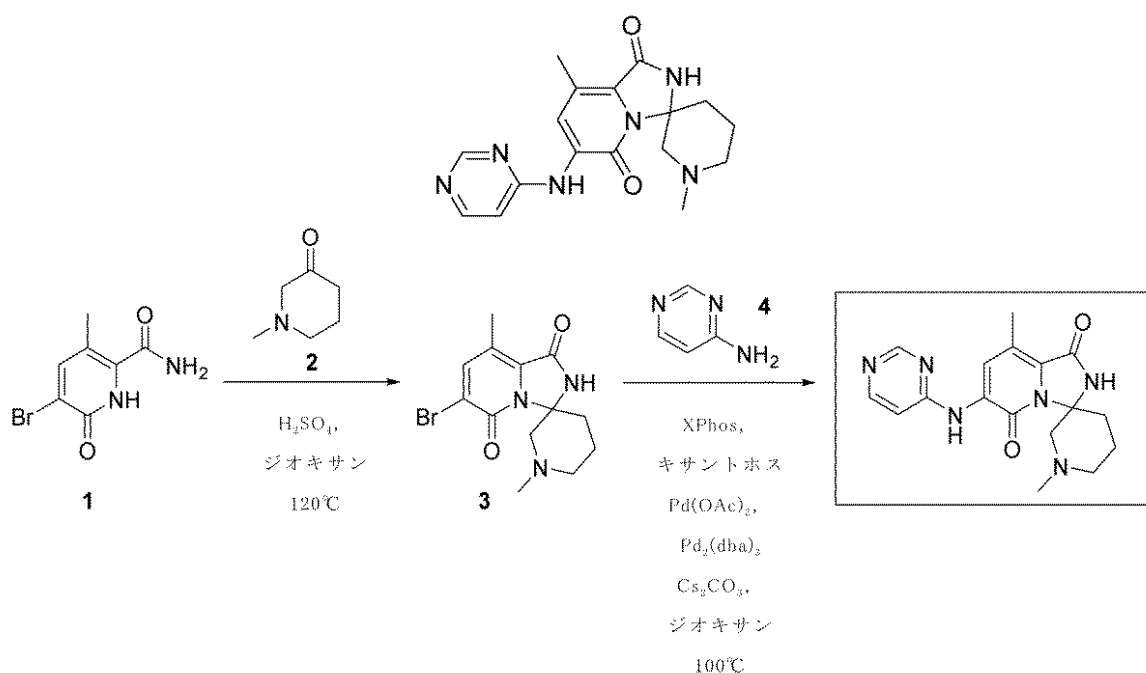
化合物129の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：65mg, 31%；MS (ESI) m/z 360.80 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.32 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.43 - 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.80 - 2.78 (m, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.50 - 1.47 (m, 2H).

実施例130

1', 8 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号130) の合成

40

【化 1 6 4】



6 - ブロモ - 1',8 - ジメチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 4 6 6】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.7g，25%；MS (ESI) m/z 326.19 [M+1]⁺。

1',8 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号130) の合成

【 0 4 6 7】

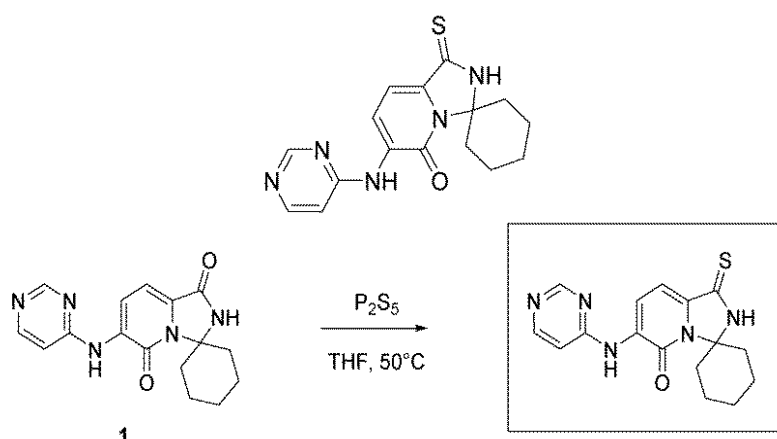
化合物130の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：190mg，58%；MS (ESI) m/z 359.81 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.93 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 - 8.38 (d, J = 5.88 Hz, 1H), 7.35 - 7.36 (d, J = 5.88 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.91 - 1.97 (m, 2H), 1.71 - 1.73 (m, 1H), 1.48 - 1.51 (m, 1H)。

30

実施例131

6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1' - チオキソ - 1',2' - ジヒドロ - 5'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 5' - オン (化合物番号131) の合成

【化 1 6 5】



10

6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1' - チオキソ - 1', 2' - ジヒドロ - 5' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン] - 5' - オン (化合物番号131) の合成

【 0 4 6 8】

テトラヒドロフラン (10mL) を入れたバイアルに、6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン - 3, 1' - シクロヘキサン] - 1, 5 - ジオン (1, 0.6 g, 1.93mmol) と五硫化リン (857mg, 3.85mmol) を仕込んだ。バイアルを密封し、反応混合物を 50 で 16 時間加熱した。終了後、反応マスを 5% メタノール含有ジクロロメタン (100mL) で希釈し、水 (2 × 100mL) とブライン液 (100mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製物質をシリカゲル (3 ~ 4% のメタノール含有ジクロロメタン中) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、画分を合わせ、減圧下で濃縮した。生成物をメタノールを用いて摩砕し、濾過し、メタノール (3mL)、エーテル (5mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させ、所望の生成物 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1' - チオキソ - 1', 2' - ジヒドロ - 5' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン] - 5' - オン (化合物番号131) を明黄色固形物として得た。収量 : 0.050g, 8%; MS (ESI) m/z 328.41 [M+1]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.26 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.80 - 8.77 (d, 2H), 8.39 - 8.38 (d, 1H), 7.39 - 7.38 (d, 1H), 7.07 - 7.06 (d, 1H), 2.97 (t, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 5H), 1.59 - 1.56 (d, 1H), 1.26 (m, 1H) .

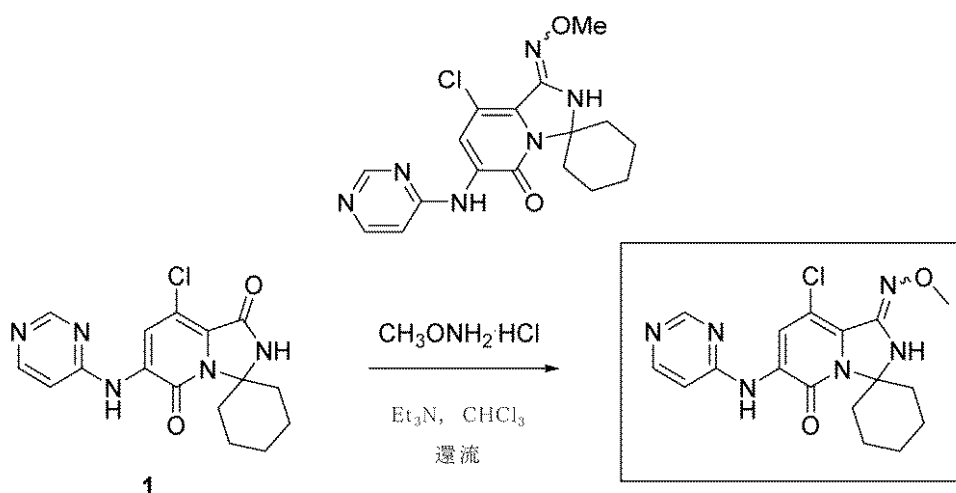
20

30

実施例 132

8' - クロロ - 1' - (メトキシイミノ) - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1', 2' - ジヒドロ - 5' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン] - 5' - オン (化合物番号132) の合成

【化 1 6 6】



10

8'-クロロ-1'-(メトキシミノ)-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1',2'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-5'-オン(化合物番号132)の合成

【0469】

20

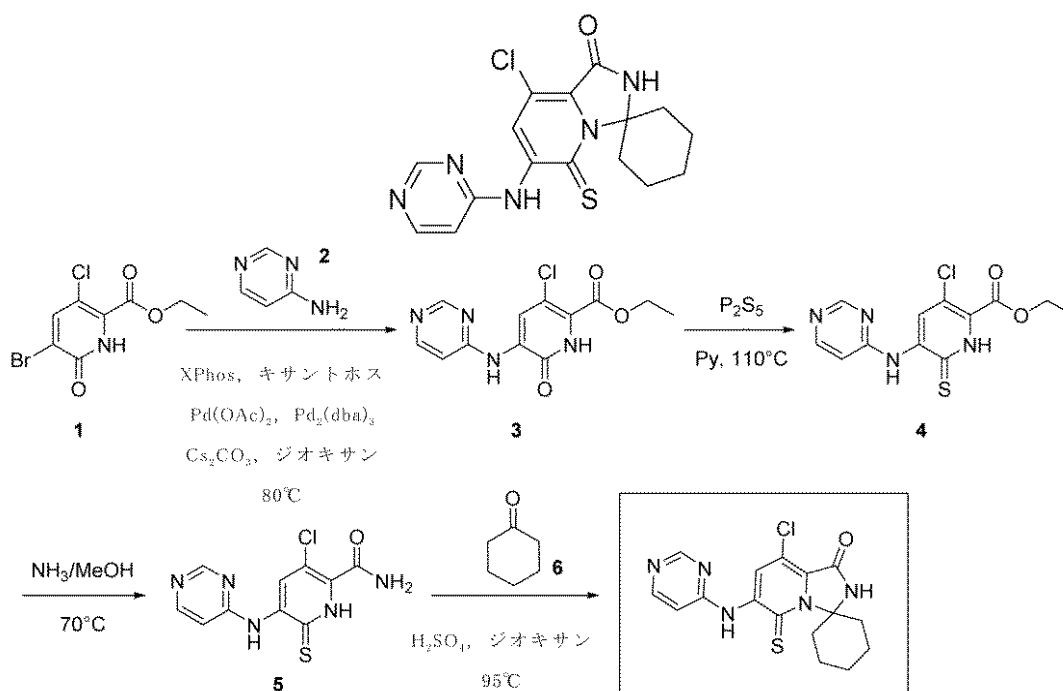
8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(1, 1g, 2.89mmol)のクロロホルム(30mL)溶液に、トリエチルアミン(1.21mL, 8.67mmol)とO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(241mg, 2.89mmol)を添加した。反応液を還流下で一晩撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、8'-クロロ-1'-(メトキシミノ)-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1',2'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-5'-オン(化合物番号132)を得た。

実施例133

30

8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-5'-チオキソ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1'(5'H)-オン(化合物番号133)の合成

【化 1 6 7】



10

20

3 - クロロ - 6 - オキソ - 5 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (3) の合成

【0470】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.42g，20%；MS (ESI) m/z 295 [M+1]⁺

3 - クロロ - 5 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (4) の合成

【0471】

バイアルに3 - クロロ - 6 - オキソ - 5 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート (3, 0.35, 1.2mmol) を仕込み、ピリジン (10mL) を添加した。上記の混合物に、五硫化リン (0.53g, 2.4mmol) を添加し、反応液を110 で16時間加熱した。TLCにより出発物質の存在が示され、再度、五硫化リン (0.265g, 1.2mmol) を添加し、反応液を115 まで24時間加熱した。ピリジンを減圧除去し、水 (20mL) を添加し、5%メタノール含有ジクロロメタン (100mL) で抽出した。有機層を重炭酸ナトリウムとブラインで洗浄し、層を濃縮乾固し、3 - クロロ - 5 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (4) を褐色がかった黄色固形物として得、さらに精製せずに直接、使用した。収量：350mg，粗製物；MS (ESI) m/z 310.94 [M+1]⁺。

30

3 - クロロ - 5 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (5) の合成

【0472】

手順K：バイアルに3 - クロロ - 5 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート (4, 0.35g, 1.2mmol) を仕込み、メタノール性アンモニア (12mL) を添加した。混合物を60 ~ 65 で40時間ゆっくり加熱し、この時点で、TLCにより出発物質の完全な変換が示された。混合物を冷却し、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル (10mL) を用いて摩砕し、3 - クロロ - 5 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (5) を赤色がかった褐色固形物として得た。収量：350mg，粗製物；MS (ESI) m/z 282.04 [M+1]⁺。

40

8' - クロロ - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 5' - チオキソ - 2' H - スピロ[シ

50

クロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' (5' H) - オン (化合物番号133) の合成

【0473】

化合物133の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：17mg，4%；MS (ESI) m/z 362.06 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

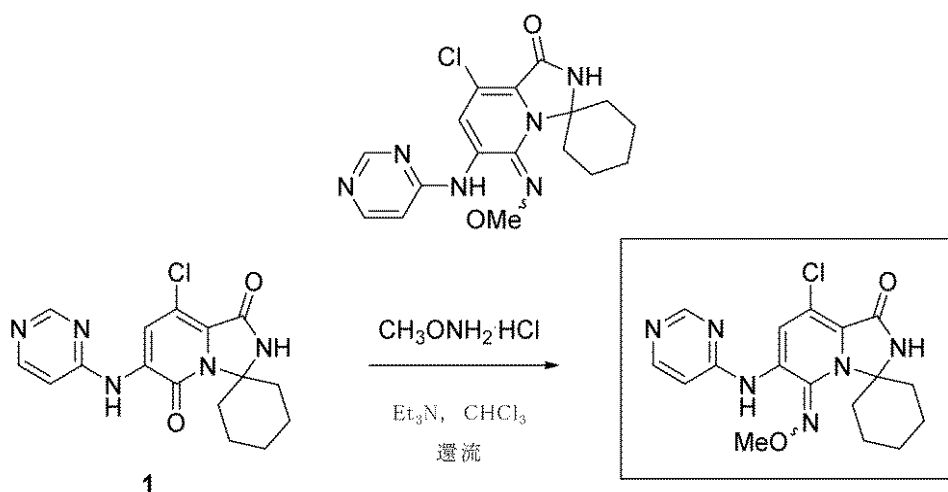
10.64 (brs, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22 - 3.12 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 3H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 1H).

実施例134

8' - クロロ - 5' - (メトキシイミノ) - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' (5' H) - オン (化合物番号134) の合成

10

【化168】



20

8' - クロロ - 5' - (メトキシイミノ) - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' (5' H) - オン (化合物番号134) の合成

30

【0474】

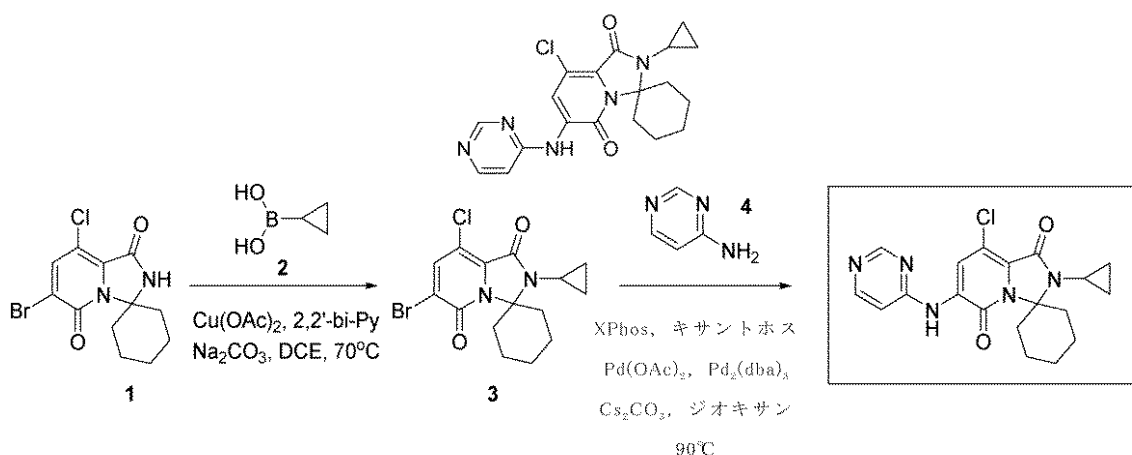
8' - クロロ - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1', 5' - ジオン (1, 1g, 2.89mmol) のクロロホルム (30mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.21mL, 8.67mmol) と O - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (241mg, 2.89mmol) を添加する。反応液を還流下で一晩攪拌する。得られた混合物を室温まで冷却し、水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、8' - クロロ - 5' - (メトキシイミノ) - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' (5' H) - オン (化合物番号134) を得る。

40

実施例135

8' - クロロ - 2' - シクロプロピル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1', 5' - ジオン (化合物番号135) の合成

【化 1 6 9】



6'-プロモ-8'-クロロ-2'-シクロプロピル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

【0475】

6'-プロモ-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(1, 1g, 3.02mmol)の1,2-ジクロロエタン(15mL)溶液に、シクロプロピルボロン酸(2, 0.58g, 6.80mmol)、酢酸銅(II)(0.59g, 3.23mmol)、2,2'-ビ-ピリジル(0.50g, 3.23mmol)および炭酸ナトリウム(0.73g, 6.86mmol)を添加する。反応液を70で一晚攪拌する。反応液を室温まで冷却する。得られた混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出する。有機液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、6'-プロモ-8'-クロロ-2'-シクロプロピル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)を得る。

20

8'-クロロ-2'-シクロプロピル-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号135)の合成

30

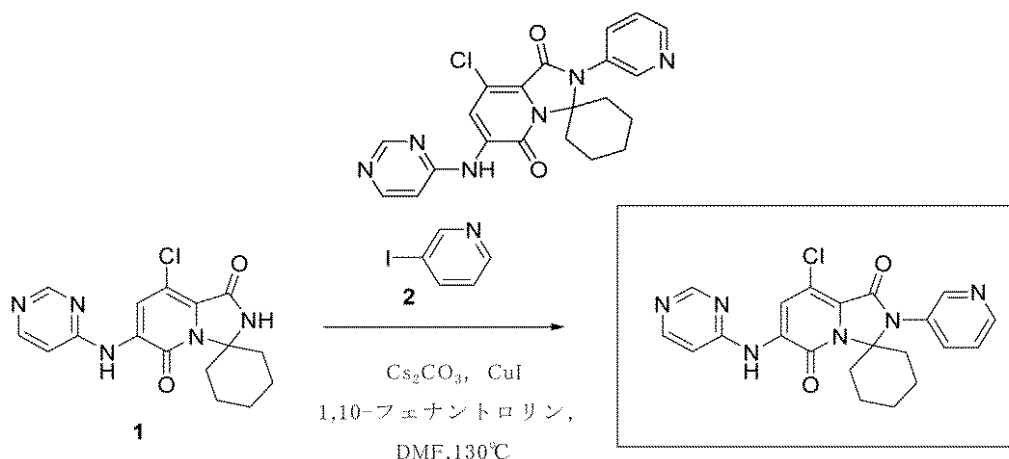
【0476】

化合物135の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例136

8'-クロロ-2'-(ピリジン-3-イル)-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号136)の合成

【化170】



10

8'-クロロ-2'-(ピリジン-3-イル)-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号136)の合成

【0477】

8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(1, 450mg, 1.3mmol)と3-ヨードピリジン(800mg, 3.9mmol)をジメチルホルムアミド(10mL)中に含む溶液に、バイアル内で、炭酸セシウム(550mg, 1.6mmol)を添加し、混合物をアルゴンで15分間脱気した。この混合物に、1,10-フェナントロリン(37mg, 0.2mmol)、ヨウ化銅(I)(12mg, 0.05mmol)、キサントホス(26mg, 0.065mmol)を添加し、反応の混合物を130 で26時間加熱した。TLCにより出発物質の消費が示され、反応混合物をセライト床上で濾過し、5%メタノール含有ジクロロメタンで洗浄した後、濾液を濃縮した。得られた固形物を中性アルミナでのコンビフラッシュ(Combi-Flash)クロマトグラフィー(3%メタノール/ジクロロメタンを溶離剤として使用)によって精製し、適切な画分を減圧下で濃縮し、8'-クロロ-2'-(ピリジン-3-イル)-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号136)を黄色固形物として得た。収量: 0.025g, 4.6%; MS (ESI) m/z 423.12 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.59 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 1.74 - 1.53 (m, 6H), 1.17 - 1.14 (m, 1H).

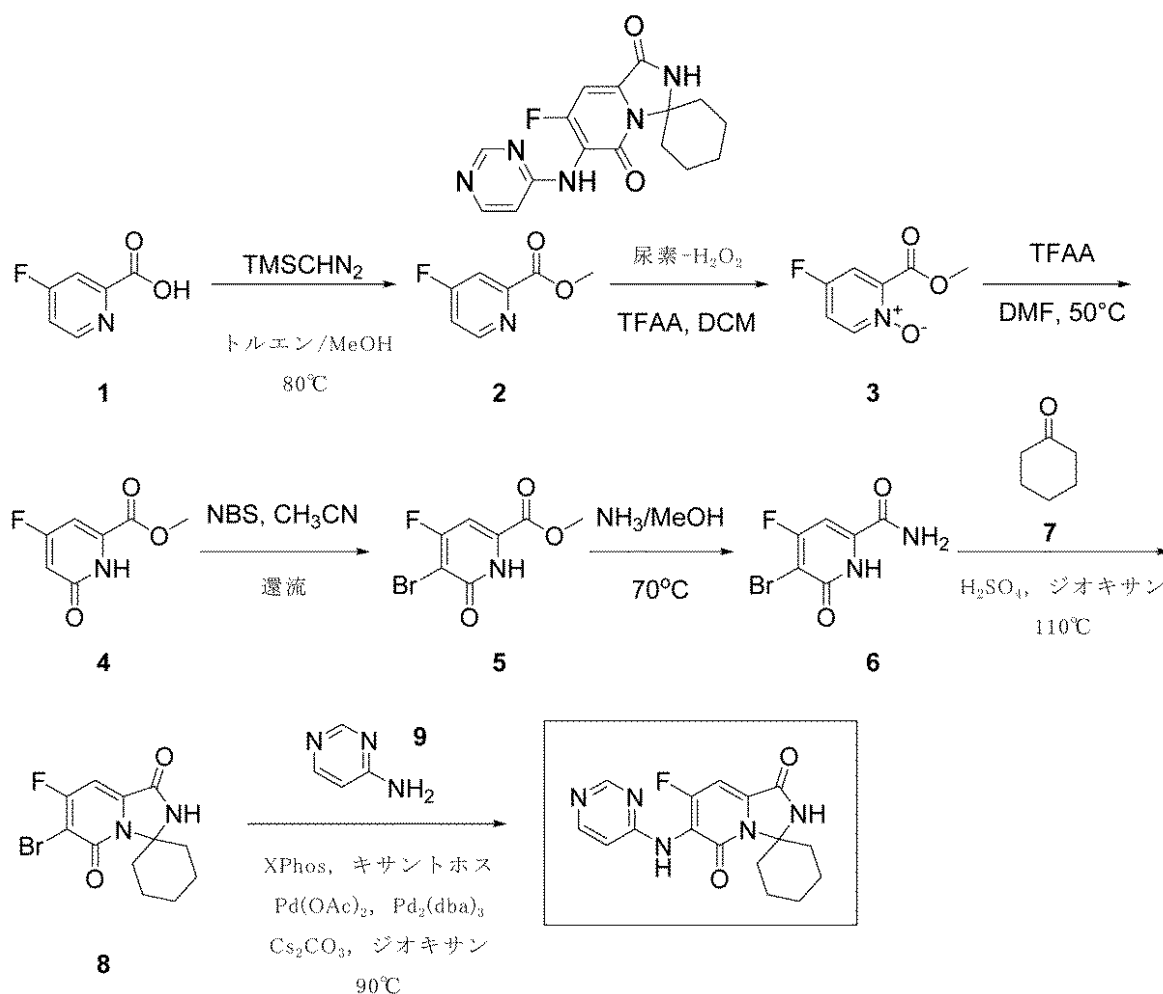
20

30

実施例137

7'-フルオロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号137)の合成

【化 171】



4-フルオロピコリン酸メチル(2)の合成

【0478】

4-フルオロピコリン酸(1, 1g, 7.09mmol)をトルエン(20mL)とメタノール(5mL)中に含む溶液に室温で、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中2M, 5.32mL, 10.64mmol)を滴下する。反応液を80で2時間攪拌する。得られた混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、4-フルオロピコリン酸メチル(2)を得る。

4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)ピリジン1-オキシド(3)の合成

【0479】

4-フルオロピコリン酸メチル(2, 1g, 6.45mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液に、尿素・過酸化水素(1.27g, 13.54mmol)とトリフルオロ酢酸無水物(1.79mL, 12.9mmol)を添加する。反応液を室温で2時間攪拌する。得られた混合物を0.5M塩酸に注入し、ジクロロメタンで抽出する。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、メチル4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)ピリジン1-オキシド(3)を得る。

4-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル(4)の合成

【0480】

メチル4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)ピリジン1-オキシド(3, 1g, 5.84mmol)のジメチルホルムアミド(25mL)溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(1.62mL, 11.68mmol)を添加する。反応液を50で3時間攪拌する。得られた混合物を濃縮し、フラッシュ

クロマトグラフィーによって精製し、4-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル(4)を得る。

5-プロモ-4-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル(5)の合成

【0481】

4-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル(4, 1g, 5.84mmol)のアセトニトリル(25mL)溶液に、N-プロモスクシンイミド(1.56g, 8.76mmol)を添加する。反応液を還流下で2時間攪拌する。得られた混合物を半飽和水性重亜硫酸ナトリウムに注入し、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5-

10

プロモ-4-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド(6)の合成

【0482】

中間体6の合成は、手順Kの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

6'-プロモ-7'-フルオロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(8)の合成

【0483】

中間体8の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

20

7'-フルオロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号137)の合成

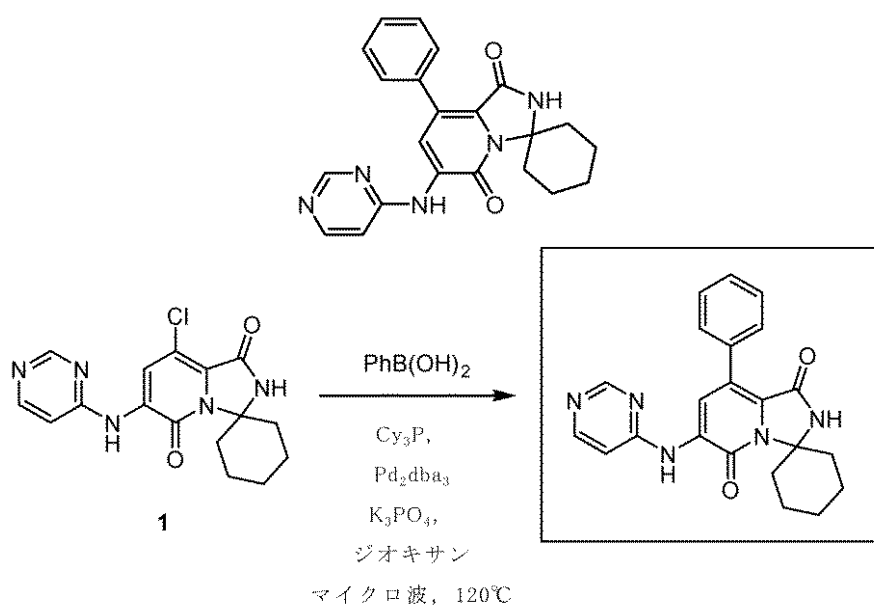
【0484】

化合物137の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例138

8-フェニル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(化合物番号138)の合成

【化172】



30

40

8-フェニル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(化合物番号138)の合成

【0485】

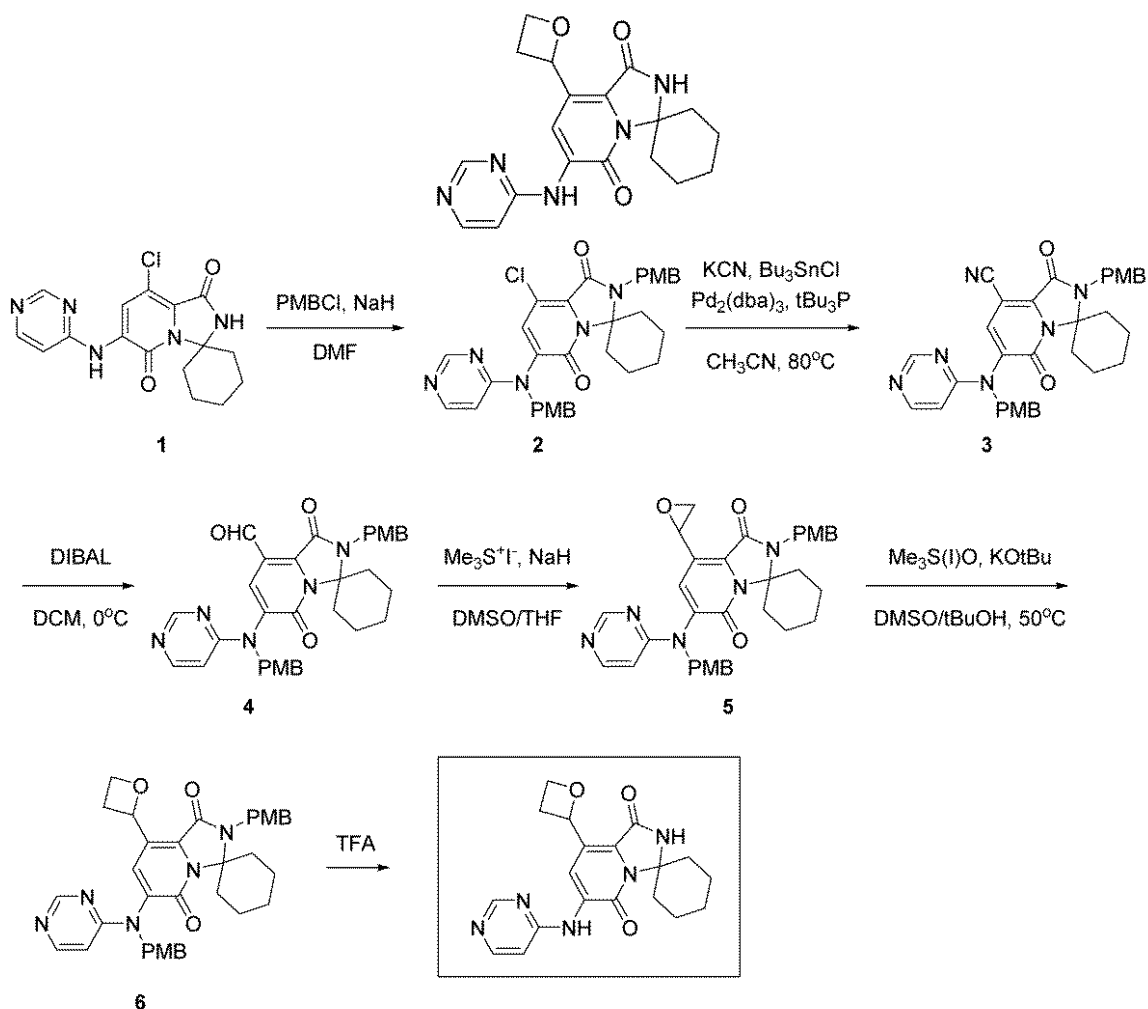
50

化合物138の合成は、手順Gの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.15g，67%；MS (ESI) m/z 388.48 $[M+1]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.16 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.84$ Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 6H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 1.76 - 1.49 (m, 7H), 1.04 - 1.02 (m, 1H)。

実施例139

8'- (オキセタン-2-イル) -6'- (ピリミジン-4-イルアミノ) -2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン (化合物番号139) の合成

【化173】



8'-クロロ-2'- (4-メトキシベンジル) -6'- ((4-メトキシベンジル) (ピリミジン-4-イル) アミノ) -2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン (2) の合成

【0486】

8'-クロロ-6'- (ピリミジン-4-イルアミノ) -2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン (1, 1g, 2.89mmol) のジメチルホルムアミド (15mL) 溶液に、水素化ナトリウム (0.21g, 8.67mmol) と4-メトキシベンジルクロリド (1.57mL, 11.56mmol) を添加する。反応液を室温で一晩攪拌する。得られた混合物を氷冷水に注入し、ジクロロメタンで抽出する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、8'-クロロ-2'- (4-メトキシベンジル) -6'- ((4-メトキシベンジル) (ピリミジン

- 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (2) を得る。

2' - (4 - メトキシベンジル) - 6' - ((4 - メトキシベンジル) (ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 8' - カルボニトリル (3) の合成

【 0 4 8 7 】

8' - クロロ - 2' - (4 - メトキシベンジル) - 6' - ((4 - メトキシベンジル) (ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (2, 1g, 1.71mmol) のアセトニトリル (20mL) 溶液に、シアン化カリウム (0.17g, 2.56mmol)、トリブチルスズクロリド (0.038mL, 0.14mmol) を添加する。混合物を脱気した後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (64mg, 0.07mmol) とトリ - tert - ブチルホスフィン (63mg, 0.31mmol) を添加する。混合物をさらに 2 回脱気する。反応液を 80 で一晩攪拌する。得られた混合物を室温まで冷却し、セライトパッドに通して濾過する。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、2' - (4 - メトキシベンジル) - 6' - ((4 - メトキシベンジル) (ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 8' - カルボニトリル (3) を得る。

2' - (4 - メトキシベンジル) - 6' - ((4 - メトキシベンジル) (ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 8' - カルバルデヒド (4) の合成

【 0 4 8 8 】

2' - (4 - メトキシベンジル) - 6' - ((4 - メトキシベンジル) (ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 8' - カルボニトリル (3, 1g, 1.73mmol) のジクロロメタン (20mL) 溶液に 0 で、水素化ジイソブチルアルミニウム (ジクロロメタン中 1M, 3.46mL, 3.46mmol) を滴下する。反応液 (reacton) を 0 で 2 時間攪拌する。得られた混合物を飽和ロッシェル塩水溶液に注入する。二相混合物を一晩攪拌し、濾過する。濾液をジクロロメタンで抽出する。有機液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、2' - (4 - メトキシベンジル) - 6' - ((4 - メトキシベンジル) (ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 8' - カルバルデヒド (4) を得る。

2' - (4 - メトキシベンジル) - 6' - ((4 - メトキシベンジル) (ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - (オキシラン - 2 - イル) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (5) の合成

【 0 4 8 9 】

水素化ナトリウム (50% 分散液, 洗浄済, 鉱油無含有, 90mg, 1.87mmol) のジメチルスルホキシド (2mL) 中の懸濁液をアルゴン下で 65 まで 1 時間加熱する。油浴を取り除き、この透明な溶液にテトラヒドロフラン (2mL) を添加する。この溶液を - 15 まで冷却し、トリメチルスルホニウムヨージド (0.35g, 1.72mmol) のジメチルスルホキシド (2mL) 溶液で処理する。3 分後、2' - (4 - メトキシベンジル) - 6' - ((4 - メトキシベンジル) (ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 8' - カルバルデヒド (4, 1g, 1.72mmol) の 3ml のテトラヒドロフラン中の溶液を添加する。反応液を一晩攪拌する。得られた混合物を水に注入し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、2' - (4 - メトキシベンジル) - 6' - ((4 - メトキシベンジル) (ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - (オキシラン - 2 - イル) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (5) を得る。

2' - (4 - メトキシベンジル) - 6' - ((4 - メトキシベンジル) (ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - (オキセタン - 2 - イル) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' -

イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(6)の合成

【0490】

カリウムtert-ブトキシド(0.23g, 2.02mmol)を、トリメチルスルホキソニウムヨージド(0.44g, 2.02mmol)のtert-ブタノール(10mL)溶液に室温で添加する。15分後、2'-(4-メトキシベンジル)-6'-((4-メトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-(オキシラン-2-イル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(5, 1g, 1.68mmol)のジメチルスルホキソド(5mL)溶液を滴下する。反応液を50℃で一晩攪拌する。得られた混合物をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥する。濾過および濃縮後、残渣をフラッシュカラムによって精製し、2'-(4-メトキシベンジル)-6'-((4-メトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-(オキシラン-2-イル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(6)を得る。

10

8'-(オキシラン-2-イル)-6'-((ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号139)の合成

【0491】

2'-(4-メトキシベンジル)-6'-((4-メトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-(オキシラン-2-イル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(6, 100mg, 0.16mmol)をトリフルオロ酢酸(5mL)に溶解させる。反応液を室温で一晩攪拌する。得られた混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、8'-(オキシラン-2-イル)-6'-((ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号139)を得る。

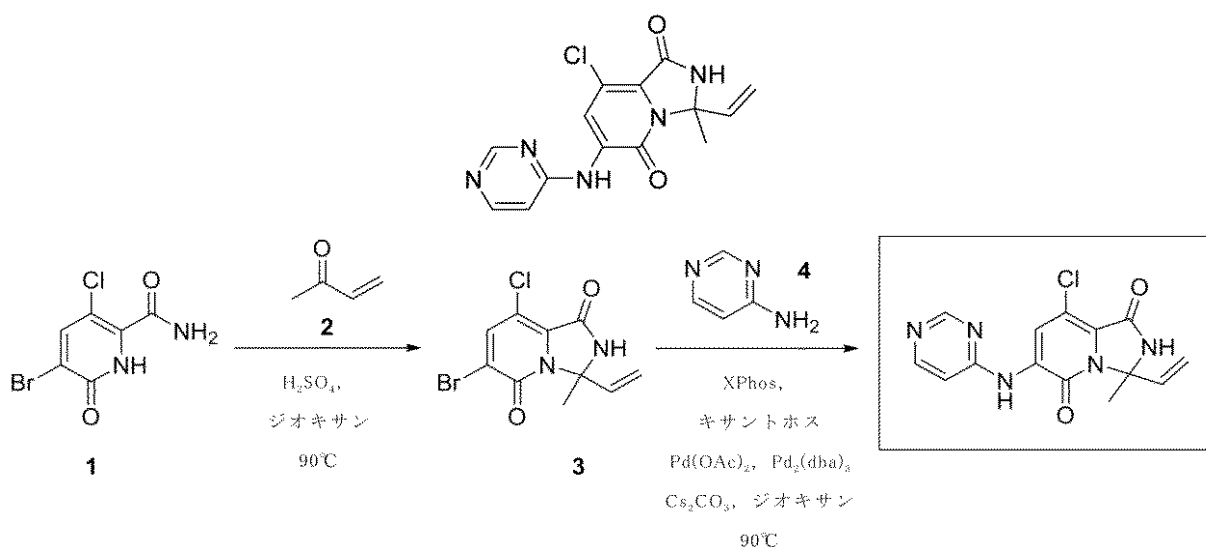
20

実施例140

8-クロロ-3-メチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-3-ビニル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号140)の合成

【化174】

30



40

6-ブromo-8-クロロ-3-メチル-3-ビニル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(3)の合成

【0492】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8-クロロ-3-メチル-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-3-ビニル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号140)の合成

【0493】

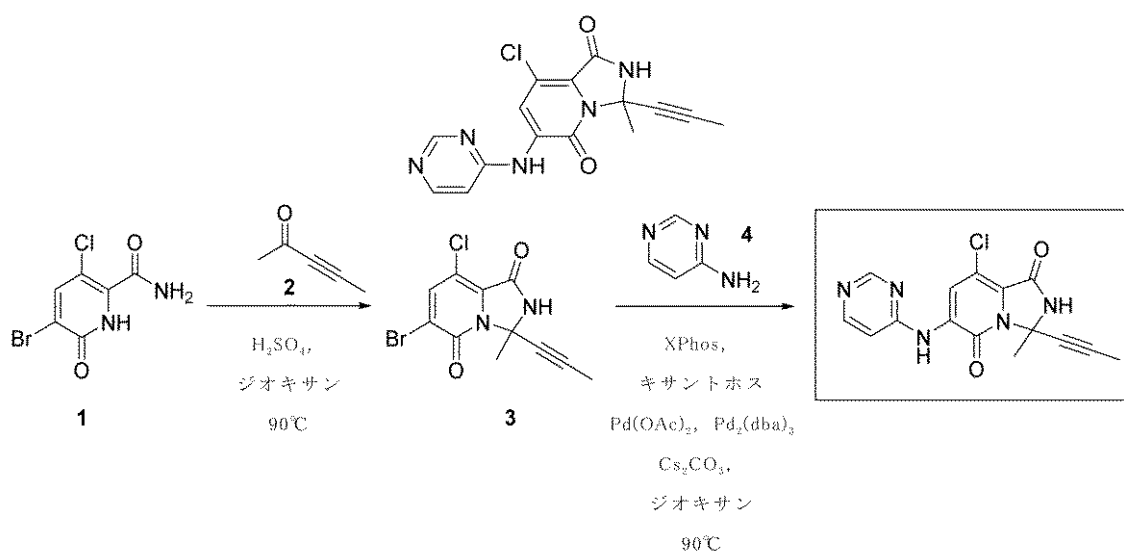
50

化合物140の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例141

8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (プロブ - 1 - イン - 1 - イル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号141) の合成

【化175】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (プロブ - 1 - イン - 1 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0494】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 3 - メチル - 3 - (プロブ - 1 - イン - 1 - イル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号141) の合成

【0495】

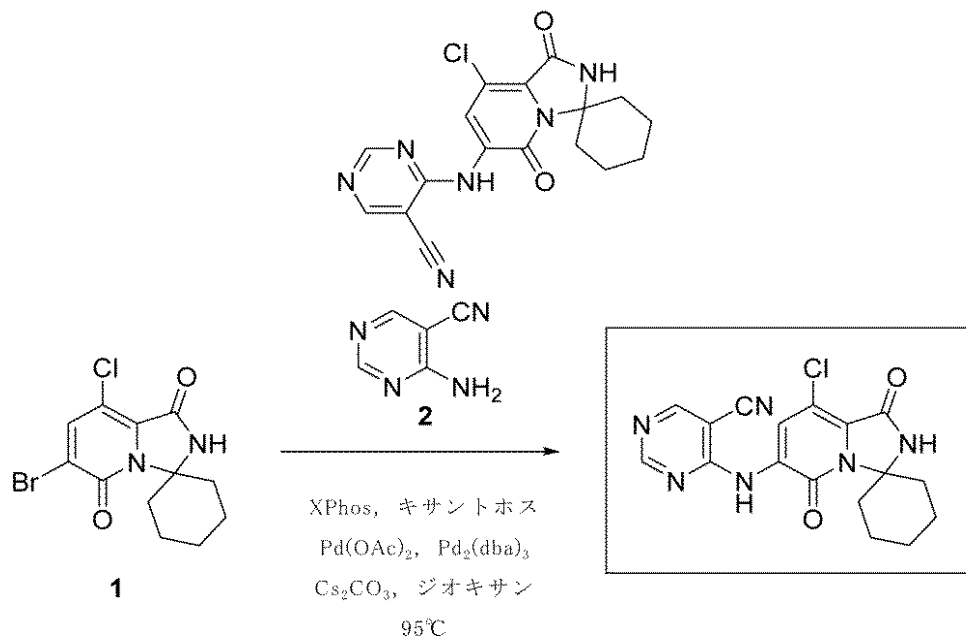
化合物141の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例142

4 - ((8' - クロロ - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物番号142) の合成

30

【化 1 7 6】



10

20

4 - ((8' - クロロ - 1', 5' - ジオキソ - 1', 5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物番号142) の合成

【 0 4 9 6 】

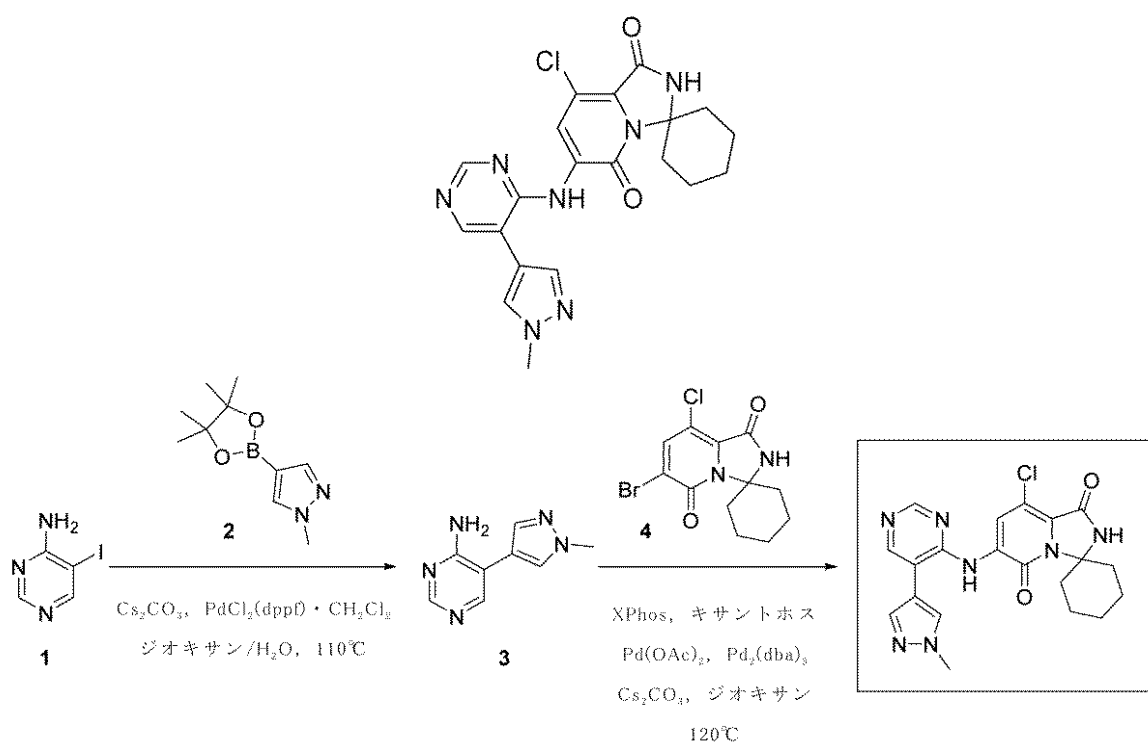
化合物142の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.25g，76%；MS (ESI) m/z 371.38 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.48 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 5H), 1.27 - 1.23 (m, 1H)。

実施例143

8' - クロロ - 6' - ((5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾル - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン] - 1', 5' - ジオン (化合物番号143) の合成

30

【化 177】



10

20

5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾル - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (3) の合成

【0497】

5 - ヨードピリミジン - 4 - アミン (1, 0.5g, 2.26mmol) と 1 - メチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾール (2, 0.56g, 2.71mmol) をジオキサソラン/水 (15mL, 9 : 1.5) 中に含む溶液に、パイアル内で、炭酸セシウム (1.84g, 5.66mmol) を添加し、混合物をアルゴンで15分間脱気した。この混合物に、[1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (ジクロロメタン (0.09g, 0.11mmol) との錯体) を添加し、次いで110 °Cまで16時間加熱した。TLCにより出発物質の消費が示され、反応混合物を周囲温度まで冷却し、マスをセライト床上で濾過し、ジクロロメタン (30mL) で洗浄した後、濾液を濃縮した。粗製化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (3%メタノール含有ジクロロメタンで溶出) によって精製した。所望の画分を濃縮乾固し、5 - (1 - メチルピラゾル - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (3) をオフホワイト色固形物として得た；収量：0.2g, 50%；MS (ESI) m/z 176.08 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

30

8' - クロロ - 6' - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾル - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1', 5' - ジオン (化合物番号143) の合成。

40

【0498】

化合物143の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：0.14g, 36%；MS (ESI) m/z 426.44 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.35 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 - 8.73 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 1.74 - 1.49 (m, 7H), 1.25 (m, 1H)。

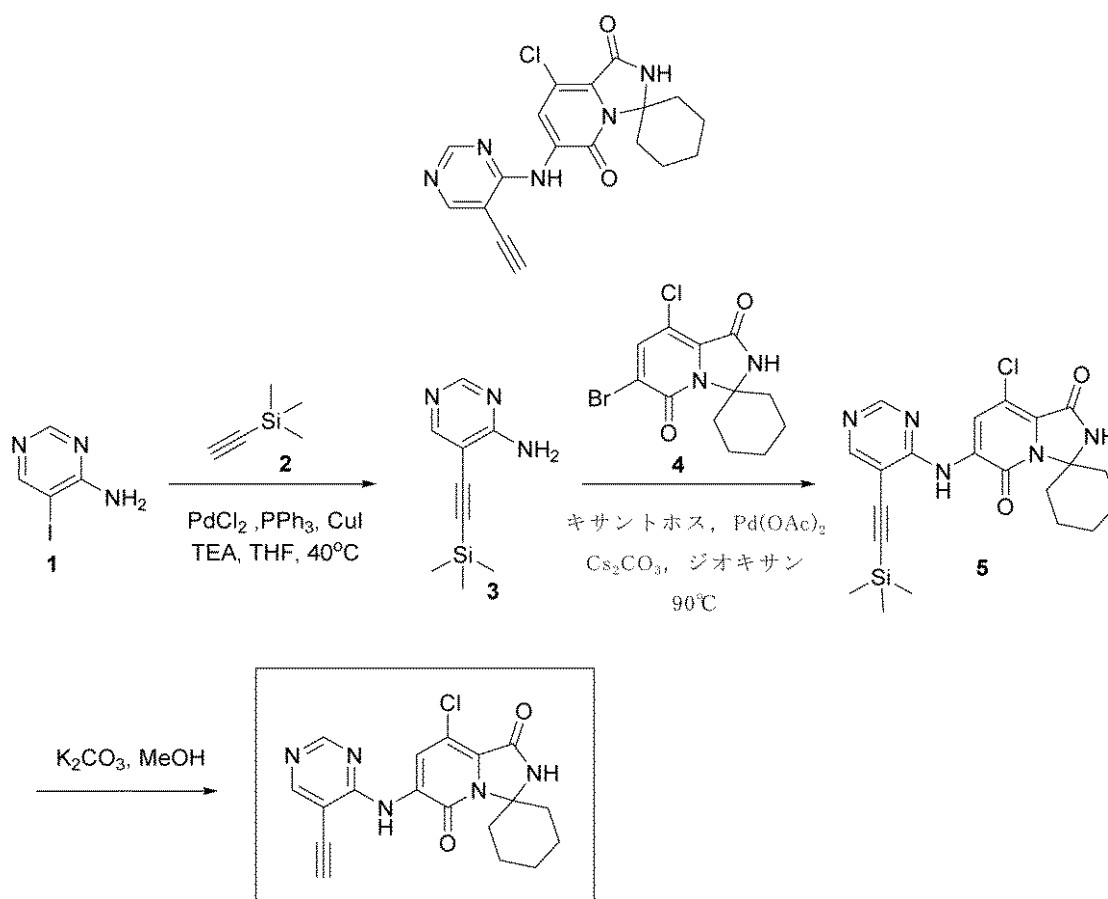
実施例144

8' - クロロ - 6' - (5 - エチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1', 5' - ジオン (化合物番号144)

50

の合成

【化178】



10

20

5 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリミジン - 4 - アミン (3) の合成

30

【0499】

5 - ヨードピリミジン - 4 - アミン (1 , 1g , 4.52mmol)、ヨウ化銅 (I) (172mg , 0.90mmol)、エチニル (トリメチル) シラン (2 , 0.67g , 6.79mmol)、トリフェニルホスフィン (119mg , 0.45mmol)、トリエチルアミン (0.914g , 9.04mmol) および塩化パラジウム (II) (80mg , 0.45mmol) をフラスコ内に入れ、テトラヒドロフランを添加した後、アルゴンで5分間脱気した。反応混合物を40℃で16時間撹拌した。終了後、反応混合物をセライト床上で濾過し、得られた濾液を濃縮し、5 - (2 - トリメチルシリルエチニル) ピリミジン - 4 - アミン (3) を褐色固形物として得た。収量 : 0.76g , 88% ; MS (ESI) m/z 192.1 [M+1]⁺。

8' - クロロ - 6' - ((5 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (5) の合成

40

【0500】

中間体5の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量 : 0.30g , 45% ; MS (ESI) m/z 441.99 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆)

10.40 (s , 1H) , 9.06 (s , 1H) , 8.88 (s , 1H) , 8.67 (m , 2H) , 5.80 (m , 1H) , 2.94 - 2.89 (m , 2H) , 1.74 - 1.57 (m , 7H) , 1.23 (m , 1H) , 0.34 (s , 9H) 。

8' - クロロ - 6' - ((5 - エチニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号144) の合成

50

【0501】

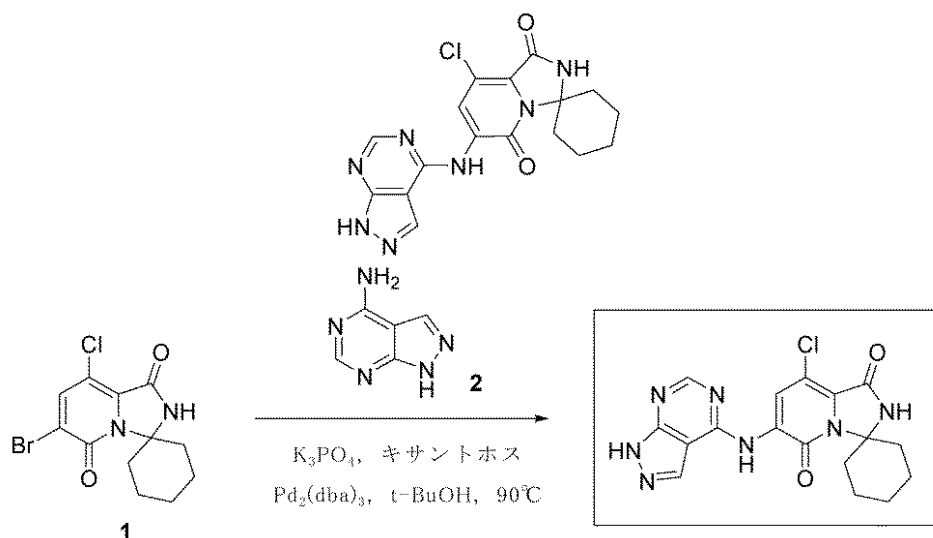
フラスコに8'-クロロ-6'-((5-(トリメチルシリル)エチニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(5, 300mg, 0.67mmol)とメタノール(20mL)を仕込んだ後、炭酸カリウム(469mg, 3.39mmol)を室温で添加し、反応混合物を16時間攪拌した。終了後、溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣を水、続いてジエチルエーテルとペンタンでさらに洗浄し、8'-クロロ-6'-((5-エチニルピリミジン-4-イル)アミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号144)を黄色固形物として得た。収量: 100mg, 40%; MS (ESI) m/z 370.09 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.42 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.90 (brs, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 3H), 1.56 - 1.53 (m, 2H), 1.27 (m, 1H).

10

実施例145

6'-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号145)の合成

【化179】



20

30

6'-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号145)の合成

【0502】

6-ブロモ-8-クロロ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(1, 0.5g, 1.51mmol)、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(2, 0.2g, 1.51mmol)のtert-ブタノール(20mL)中の懸濁液に、バイアル内で、リン酸カリウム(0.96g, 4.54mmol)を添加し、反応混合物をアルゴンで15分間脱気した。この混合物に、キサントホス(4mg, 0.08mmol)とPd₂(dba)₃(7mg, 0.08mmol)を添加し、反応混合物をアルゴンで5分間さらに脱気した。反応混合物を90°Cで18時間加熱した。TLCにより出発物質の消費が示され、反応混合物をセライト床上で濾過し、ジクロロメタンで洗浄した後、濾液を濃縮した。粗製物をメタノール(10mL)で攪拌し、濾過した。得られた固形物をジエチルエーテル(20mL)でさらに洗浄し、真空下で乾燥させ、8-クロロ-6'-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(化合物番号145)を得た: 0.037g, 6%; MS (ESI) m/z 386.36 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.39 (s, 1H), 9.

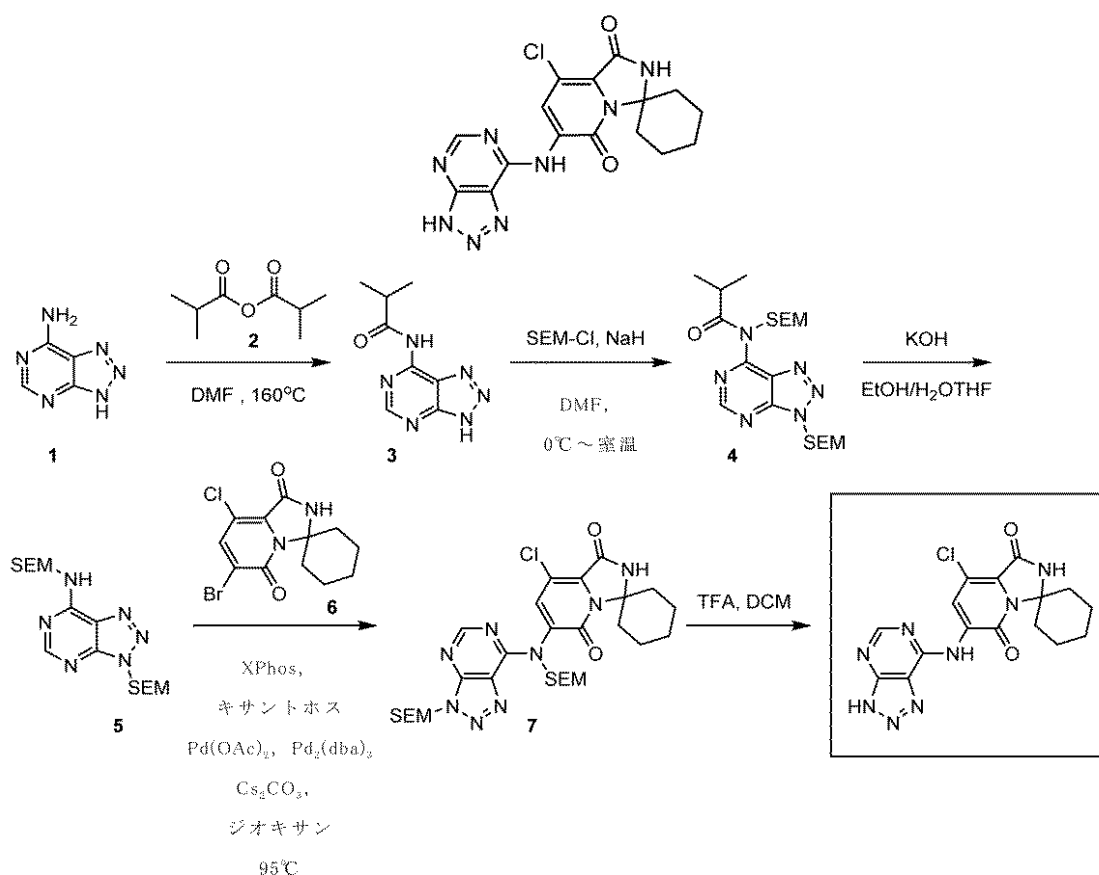
40

50

55 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 7H), 1.23 (m, 1H).

実施例146

8 - クロロ - 6 - (3H - トリアゾロ[4,5 - d]ピリミジン - 7 - イルアミノ)スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号146) の合成
【化180】



2 - メチル - N - (3H - トリアゾロ[4,5 - d]ピリミジン - 7 - イル)プロパンアミド (3) の合成

【0503】

バイアル内で3H - トリアゾロ[4,5 - d]ピリミジン - 7 - アミン (1, 2.0g, 14.69mmol) をジメチルホルムアミド (20mL) に添加した後、2 - メチルプロパン酸2 - メチルプロパノイル (2, 6.97g, 44.08mmol) を添加した。反応混合物を160 で1時間で攪拌した。終了後、反応液を室温まで冷却し、水 (100mL) で希釈した。析出した白色固形物を濾過し、真空下で乾燥させ、2 - メチル - N - (3H - トリアゾロ[4,5 - d]ピリミジン - 7 - イル)プロパンアミド (3) を白色固形物として得た。収量 : 2.5g, 82%; MS (ESI) m/z 205.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 15.75 (m, 2H), 11.57 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 2.94 - 2.97 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - N - (3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3H - [1,2,3]トリアゾロ[4,5 - d]ピリミジン - 7 - イル)イソブチルアミド (4) の合成

【0504】

2 - メチル - N - (3H - トリアゾロ[4,5 - d]ピリミジン - 7 - イル)プロパンアミド (3, 1.5g, 7.27mmol) のジメチルホルムアミド (20mL) 攪拌溶液に、水素化ナトリウム (0.26g, 10.91mmol) を分割して0 にて10分間で添加した。上記の懸濁液を0 で10分間攪拌し、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (1.82g, 10.91mmol) を窒素下で、同じ温度で添加した。反応液を室温で6時間攪拌した。終了後、反応マスを塩化アンモニ

ウムの飽和水溶液でクエンチし、粗製物をジクロロメタン (2×50mL) で抽出した。次いで有機液を分離し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、真空下で濃縮乾固し、粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (5%酢酸エチル含有ヘキサンで溶出) によって精製した。所望の画分の濃縮により、2-メチル-N-(2-トリメチルシリルエトキシ)-N-[3-(2-トリメチルシリルエトキシ)トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]プロパンアミド(4) が透明な粘性油状物として得られる。収量: 1.1g, 44%; MS (ESI) m/z 467.42 [M+1]⁺

N,3-ビス((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-アミン(5)の合成

【0505】

10

中間体5の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物; 収量: 0.8g, 94%; MS (ESI) m/z 397 [M+1]⁺.

8'-クロロ-6'-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)(3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(7)の合成

【0506】

中間体7の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物; 収量: 0.3g, 粗製物.

8-クロロ-6-(3H-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(化合物番号146)の合成

20

【0507】

8-クロロ-6-[2-トリメチルシリルエトキシメチル-[3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(7, 0.3g, 0.46mmol)のジクロロメタン(15mL)攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(5mL, 4.63mmol)を0 で滴下した。反応マスを室温で一晩攪拌した。終了後、反応マスを濃縮し、ジエチルエーテルとともに共蒸発させた。次いで粗製物をテトラヒドロフラン/エタノール溶液に溶解させ、水酸化カリウム(5mL, 0.46mmol)溶液(水中3M)を添加し、混合物を16時間攪拌した。反応の終了後、水層を分離し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗製物を得た。粗製物をメタノールとn-ペンタンで洗浄し、乾燥させ、8-クロロ-6-(3H-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(化合物番号146)を褐色固形物として得た。収量: 70mg, 39%; MS (ESI) m/z 387.39 [M+1]⁺; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 10.45 (brs, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 2.94 (t, J = 2.32, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 5H), 1.27 - 1.23 (m, 1H).

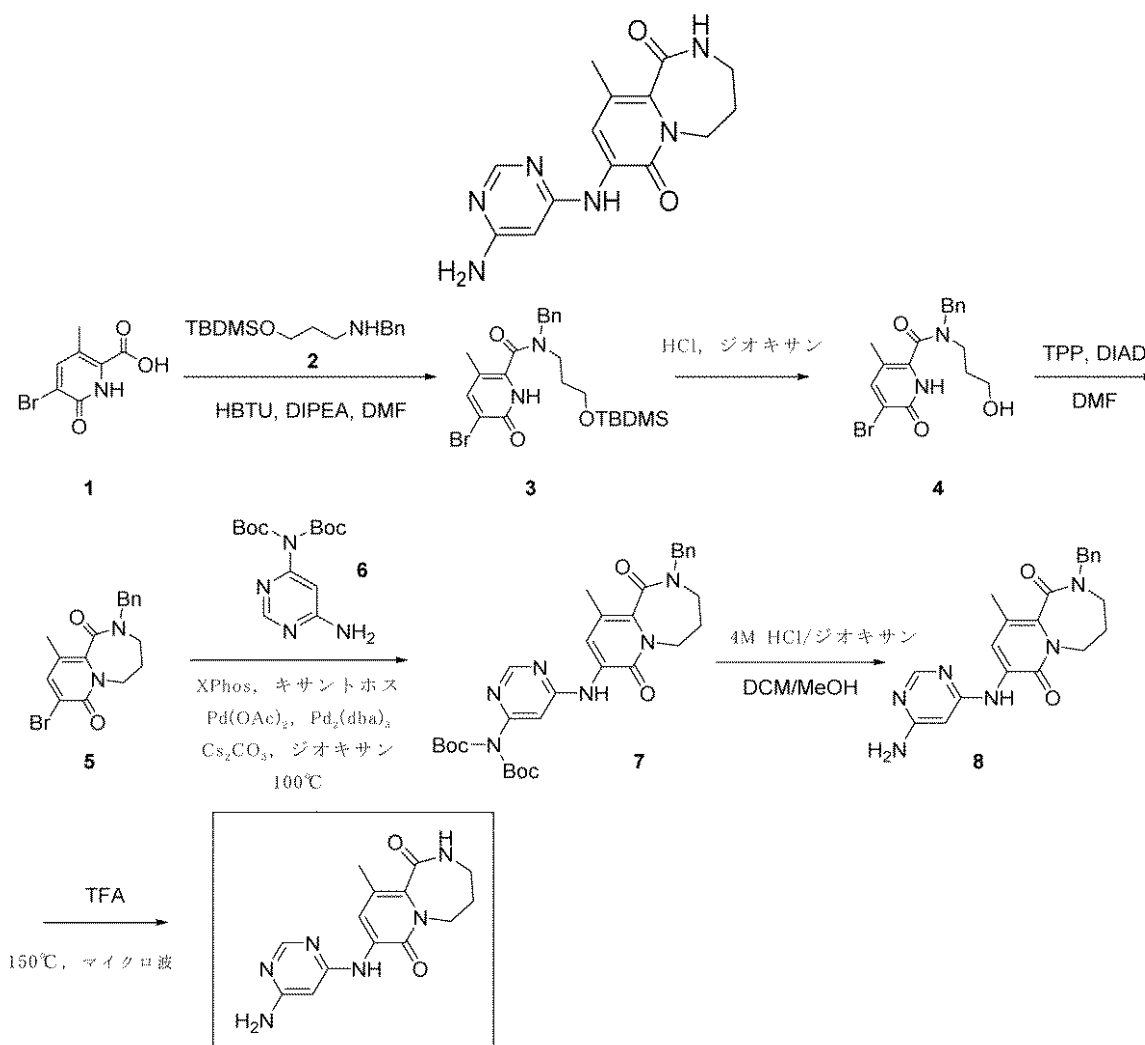
30

実施例147

8-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン-1,7-ジオン(化合物番号147)の合成

40

【化 1 8 1】



10

20

30

N - ベンジル - 5 - プロモ - N - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (3) の合成
【 0 5 0 8 】

N - ベンジル - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (2 , 3.0g , 12.9mmol) のジメチルホルムアミド (50mL) 攪拌溶液に、5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (1 , 3.6g , 12.9mmol)、HBTU (6.4g , 16.9mmol) およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン (2.2g , 16.9mmol) をバイアル内で室温にて添加し、混合物を16時間攪拌した。TLCにより反応の終了が示され、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル (250mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧除去し、N - ベンジル - 5 - プロモ - N - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (3) を黄色液状物として得た。収量 : 3.0g , 47% ; MS (ESI) m/z 495.24 [M - 1] - .

40

N - ベンジル - 5 - プロモ - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (4) の合成

【 0 5 0 9 】

N - ベンジル - 5 - プロモ - N - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (3 , 3.0g , 6.0mmol) のジオキサン (20mL) 攪拌溶液に、塩化水素 (ジオキサン (20mL) 中) を室温で添加し、混合物を16時間攪拌した。終了後、溶媒を除去し、反応液を重炭酸ナトリウム水

50

溶液で塩基性化し、5%メタノール/ジクロロメタン (3×200mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧除去し、N-ベンジル-5-プロモ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド(4)を褐色液状物として得た。収量：2.2g, 95%; MS (ESI) m/z 381.22 [M-1] - .

2-ベンジル-8-プロモ-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン-1,7-ジオン(5)の合成

【0510】

N-ベンジル-5-プロモ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド(4, 1.5g, 3.9mmol)のテトラヒドロフラン(30mL) 10
 10 攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(1.5g, 5.9mmol)とアゾカルボン酸ジイソプロピル(1.2g, 5.9mmol)を0 で添加した。反応液を室温で16時間攪拌した。終了後、溶媒を減圧除去し、粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(40%酢酸エチル含有ヘキサンで溶出)によって精製した。適切な画分を減圧下で濃縮し、2-ベンジル-8-プロモ-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン-1,7-ジオン(5)を黄色固形物として得た。収量：0.9g, 64%; MS (ESI) m/z 361.18 [M+1]⁺.

8-(6-(ジ-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-ベンジル-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン-1,7-ジオン(7)の合成

【0511】

中間体7の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.9g, 69%; MS (ESI) m/z 591.66 [M+1]⁺. 20

8-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-2-ベンジル-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン-1,7-ジオン(8)の合成

【0512】

中間体8の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.59g, 99%; MS (ESI) m/z 391.32 [M+1]⁺.

8-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン-1,7-ジオン(化合物番号147)の合成

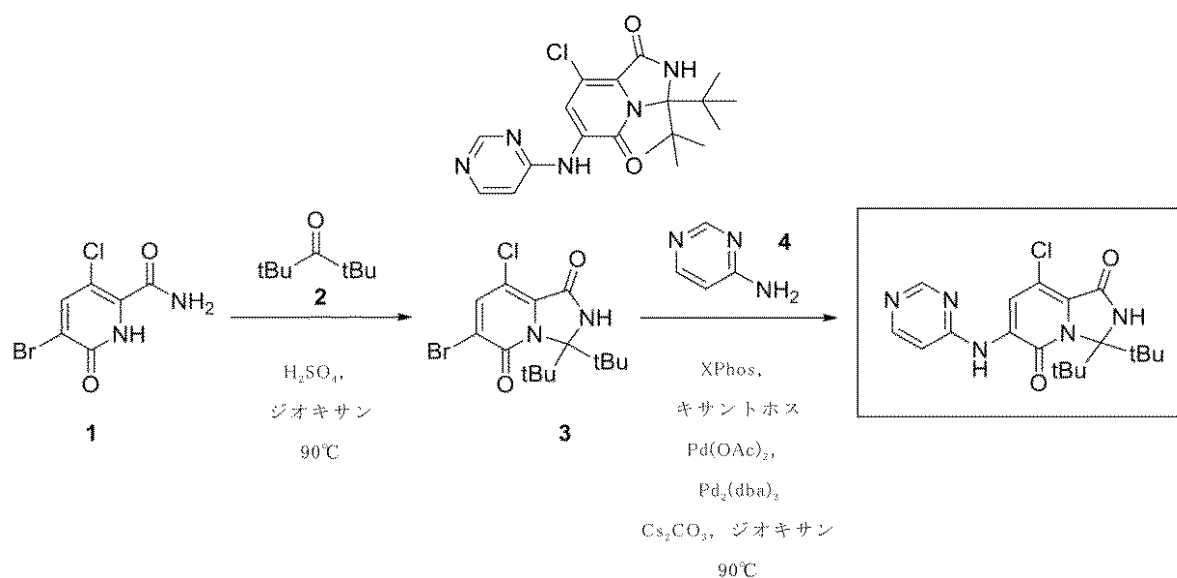
【0513】

バイアルに、8-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-2-ベンジル-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン-1,7-ジオン(8, 0.3g, 76.9mmol)を仕込み、トリフルオロ酢酸(7.0mL)を添加し、反応混合物をマイクロ波で150 にて20分間加熱した。TLCにより反応の終了が示され、混合物を周囲温度まで冷却し、次いでこれを重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、5%メタノール/ジクロロメタン(3×200mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧除去し、8-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン-1,7-ジオン(化合物番号147)を褐色固形物として得た。収量：0.06g, 26%; MS (ESI) m/z 301.15 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.5 30
 1 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.87 (m, 2H). 40

実施例148

3,3-ジ-tert-ブチル-8-クロロ-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号148)の合成

【化 1 8 2】



6 - ブロモ - 3,3 - ジ - tert - ブチル - 8 - クロロ - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 5 1 4】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

3,3 - ジ - tert - ブチル - 8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号148) の合成

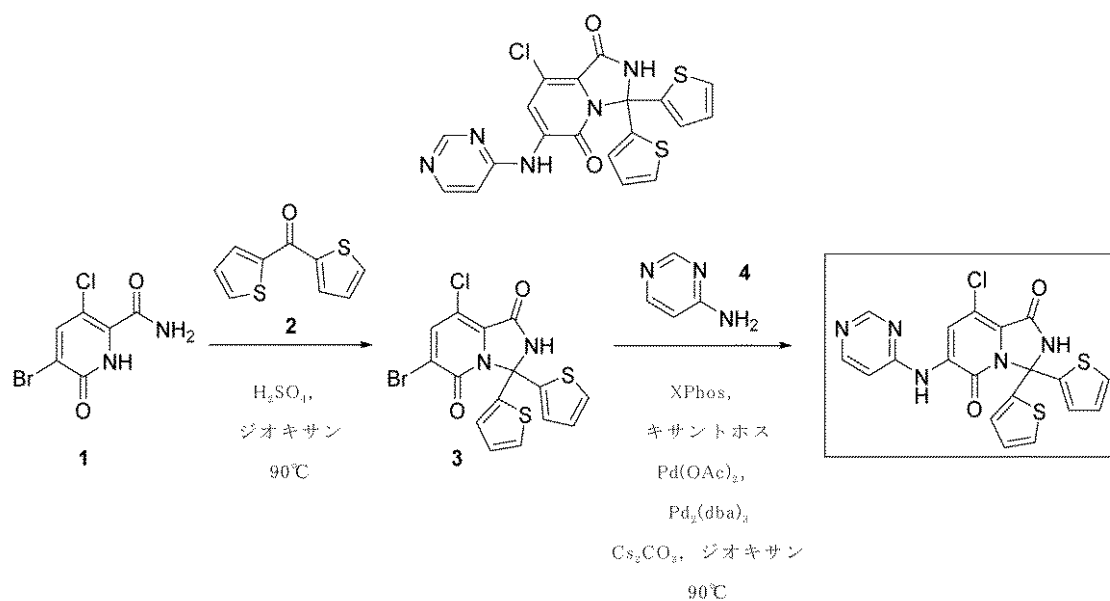
【 0 5 1 5】

化合物148の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例149

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3,3 - ジ(チオフェン - 2 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号149) の合成

【化 1 8 3】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3,3 - ジ(チオフェン - 2 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 5 1 6】

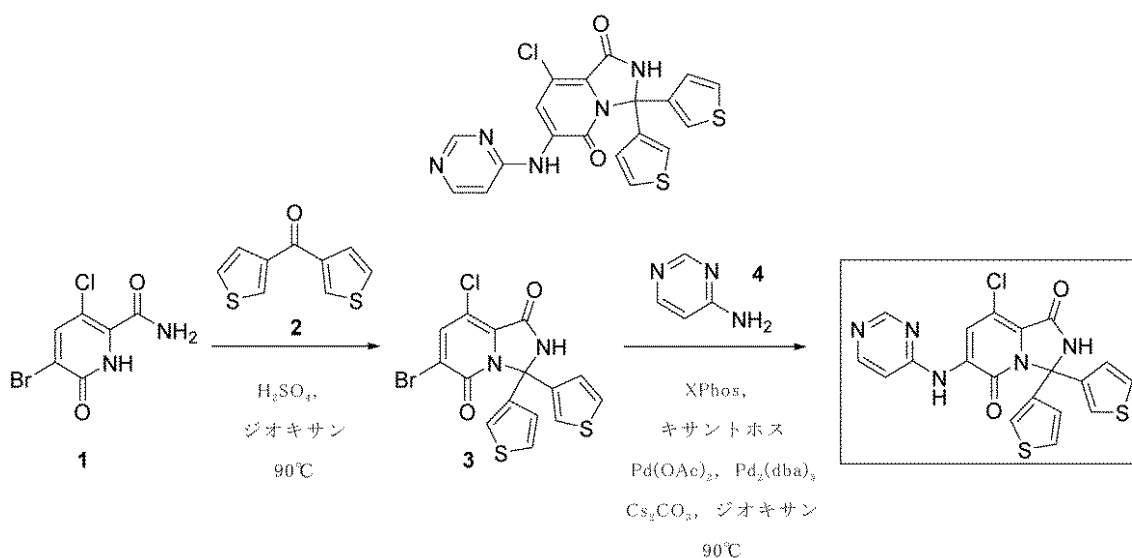
中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3,3 - ジ(チオフェン - 2 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号149) の合成
【0517】

化合物149の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例150

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3,3 - ジ(チオフェン - 3 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号150) の合成
【化184】



10

20

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3,3 - ジ(チオフェン - 3 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成
【0518】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

30

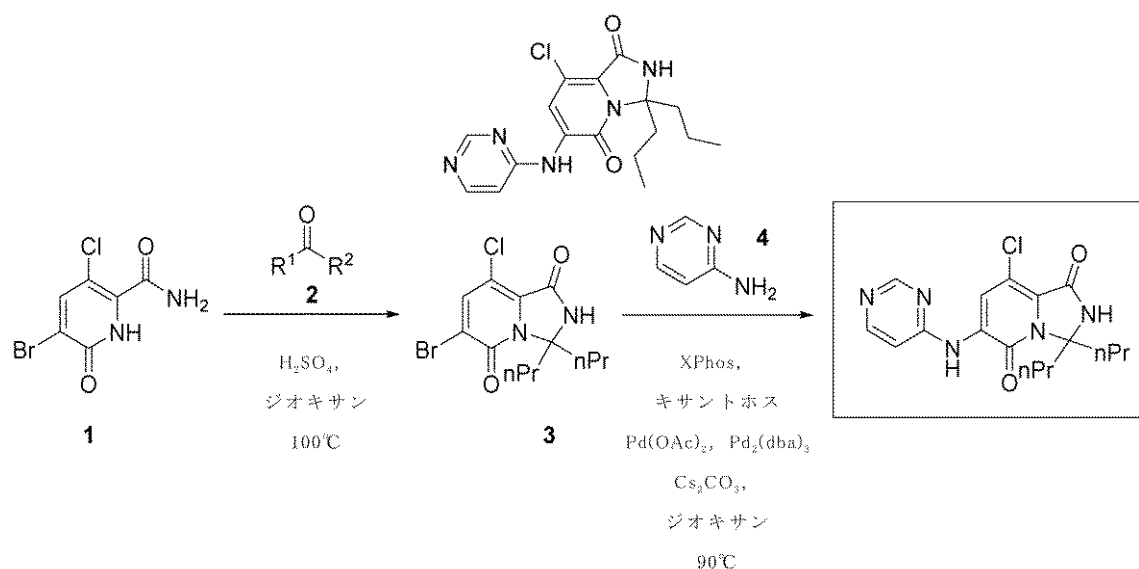
8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3,3 - ジ(チオフェン - 3 - イル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号150) の合成
【0519】

化合物150の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例151

8 - クロロ - 3,3 - ジプロピル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号151) の合成

【化 1 8 5】



10

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3,3 - ジプロピル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1, 5 - ジオン (3) の合成

20

【 0 5 2 0 】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.23g，66%；MS (ESI) m/z 347.01 [M+1]⁺。

8 - クロロ - 3,3 - ジプロピル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号151) の合成

【 0 5 2 1 】

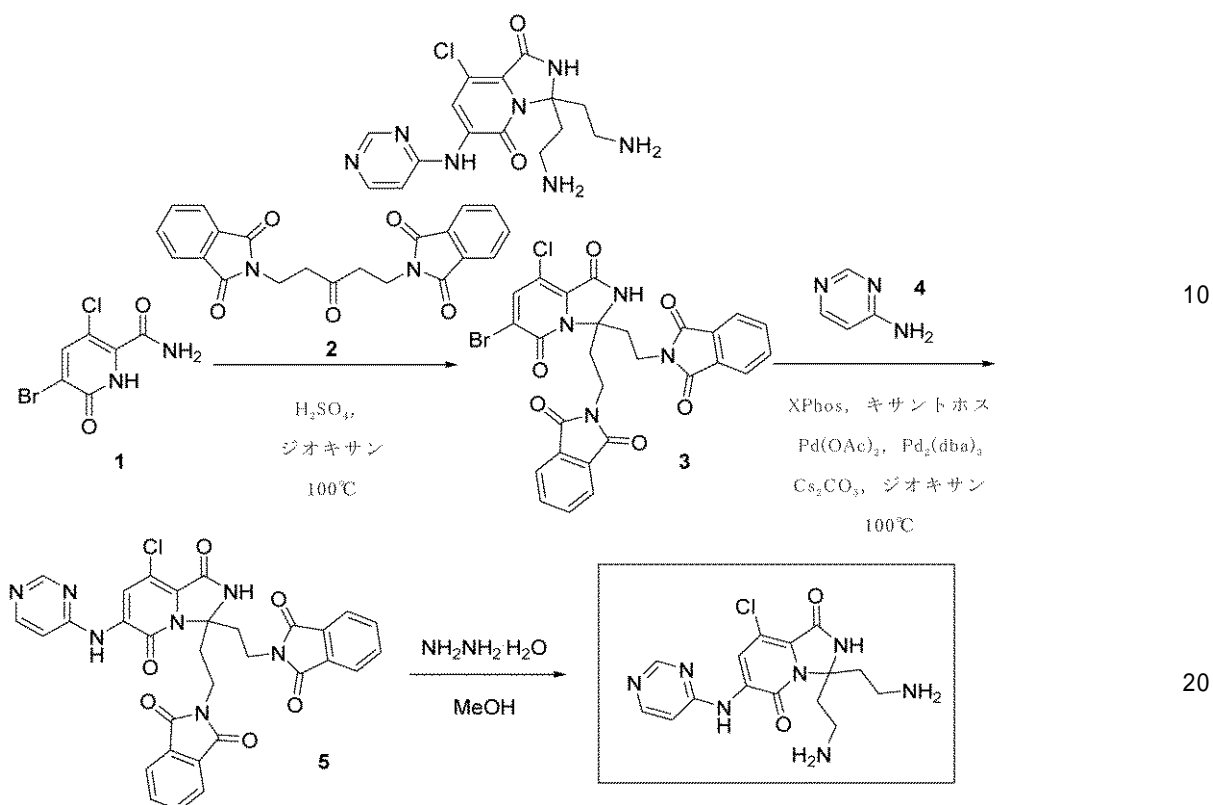
化合物151の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.14g，57%；MS (ESI) m/z 362.13 [M+1]⁺；¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.64 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.88 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.88, 1H), 2.54 (m, 2H), 1.86 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.82 (m, 8H)。

30

実施例152

3,3 - ビス(2 - アミノエチル) - 8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号152) の合成

【化 1 8 6】



2,2' - ((6 - プロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,3 - ジイル) ビス (エタン - 2,1 - ジイル)) ビス (イソインドリン - 1,3 - ジオン) (3) の合成

【 0 5 2 2】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

30

2,2' - ((8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,3 - ジイル) ビス (エタン - 2,1 - ジイル)) ビス (イソインドリン - 1,3 - ジオン) (5) の合成

【 0 5 2 3】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

3,3 - ビス (2 - アミノエチル) - 8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号152) の合成

【 0 5 2 4】

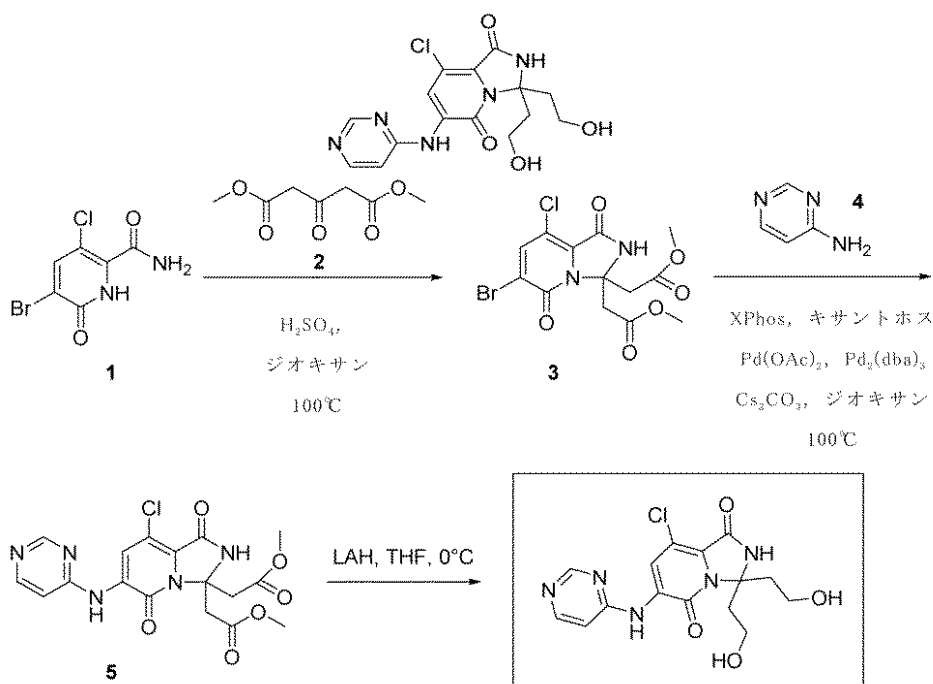
化合物152の合成は、手順Cの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

40

実施例153

8 - クロロ - 3,3 - ビス (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号153) の合成

【化 1 8 7】



10

20

2,2' - (6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3 - ジイル) 二酢酸ジメチル (3) の合成

【 0 5 2 5】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.65g，27%；MS (ESI) m/z 407.18 [M - 1] - .

2,2' - (8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3 - ジイル) 二酢酸ジメチル (5) の合成

【 0 5 2 6】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.34g，51%；MS (ESI) m/z 422.49 [M+1]⁺.

8 - クロロ - 3,3 - ビス(2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号153) の合成

【 0 5 2 7】

水素化アルミニウムリチウム (71mg, 1.9mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 中のスラリーに0 で、2,2' - (8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3 - ジイル) 二酢酸ジメチル (5, 280mg, 0.66mmol) のテトラヒドロフラン (2mL) 溶液をゆっくり添加した。出発物質が消費された後、反応混合物を10%水酸化ナトリウム溶液 (1mL) でクエンチし、10mlの酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を精製し、分取HPLCにより8 - クロロ - 3,3 - ビス(2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号153) を黄色固形物として得た。収量：0.047g, 19%；MS (ESI) m/z 366.09 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.58 - 9.57 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (brs, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 4H), 2.79 - 3.73 (m, 2H), 2.11 - 2.08 (m, 2H) .

30

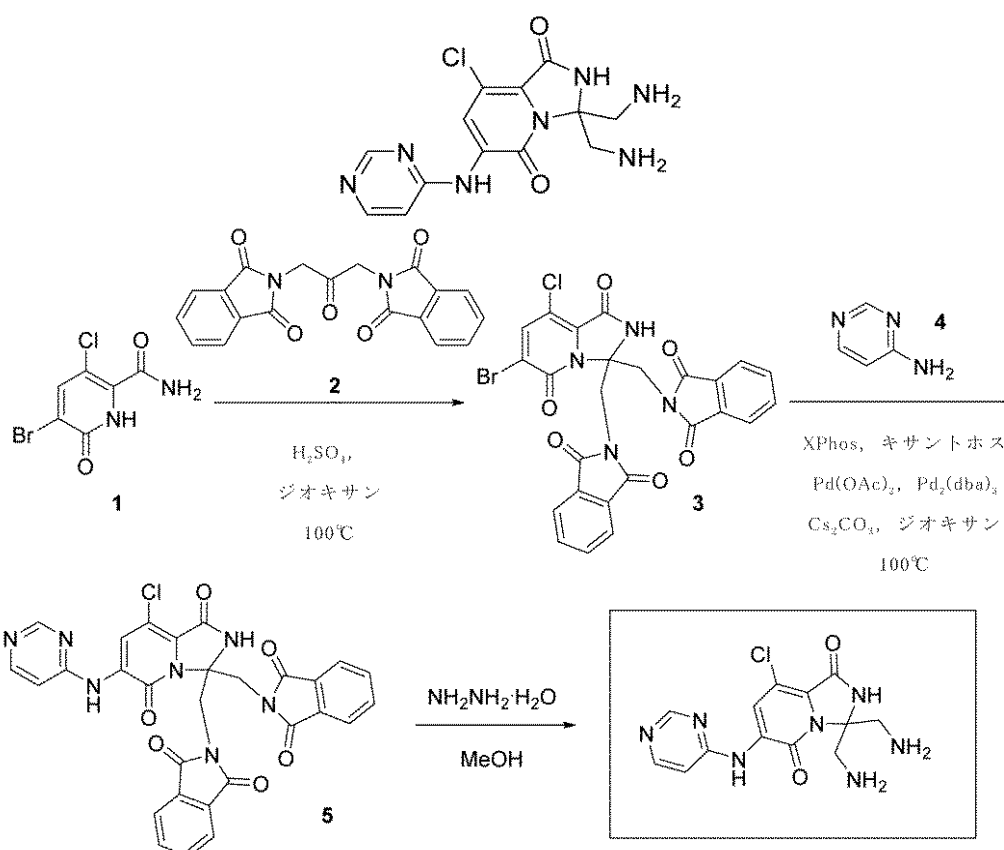
40

実施例154

3,3 - ビス(アミノメチル) - 8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号154) の合成

50

【化 1 8 8】



10

20

2,2' - ((6 - プロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3 - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (イソインドリン - 1,3 - ジオン) (3) の合成

【 0 5 2 8 】

30

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

2,2' - ((8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3 - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (イソインドリン - 1,3 - ジオン) (5) の合成

【 0 5 2 9 】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

3,3 - ビス (アミノメチル) - 8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号154) の合成

【 0 5 3 0 】

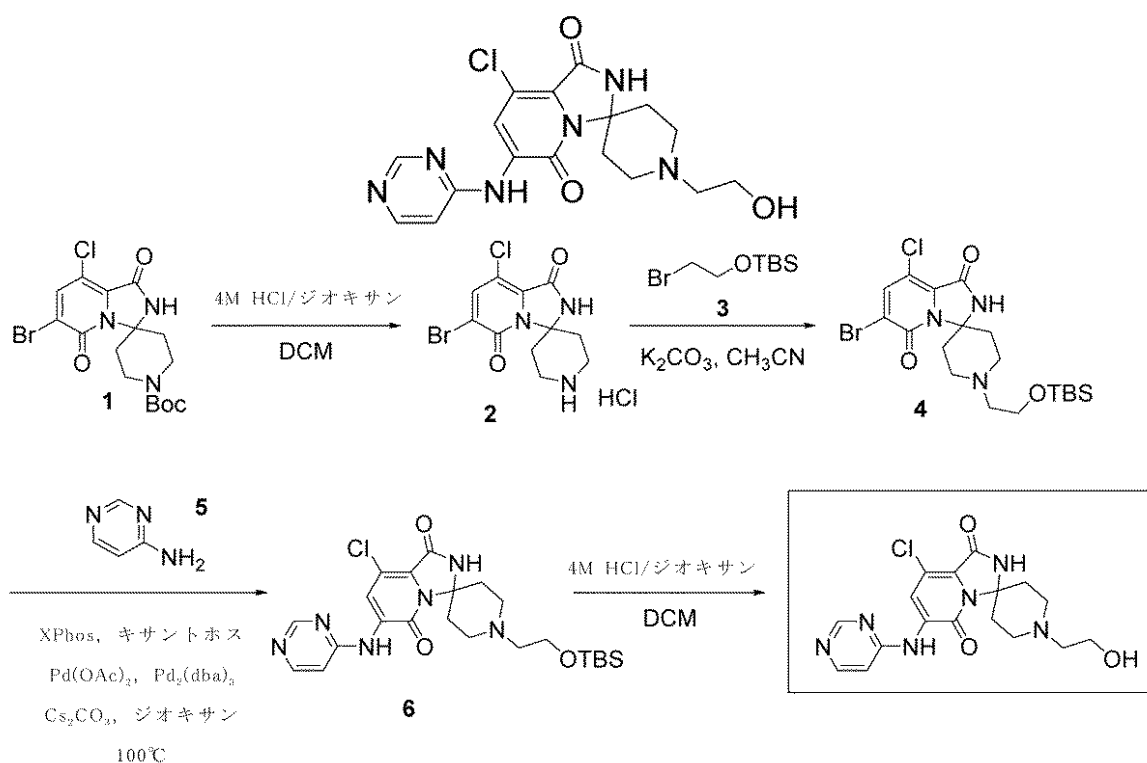
化合物154の合成は、手順Cの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

40

実施例155

8 - クロロ - 1' - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号155) の合成

【化 1 8 9】



10

20

6 - プロモ - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (2) の合成

【 0 5 3 1】

中間体2の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：3.5g, 95%；MS (ESI) m/z 332.1 [M + 1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DM SO - d₆) 10.89 (s, 1H), 9.45 (brs, 1H), 8.67 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 3.70 - 3.36 (m, 4H), 2.59 - 2.57 (m, 2H), 1.89 - 1.85 (m, 2H)。

30

6 - プロモ - 1' - [2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル]オキシエチル] - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (4) の合成

【 0 5 3 2】

フラスコに、6 - プロモ - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (2, 0.5g, 1.35mmol) を仕込み、アセトニトリル (15m L) を添加した。反応マスを0 まで冷却し、炭酸カリウム (281mg, 2.03mmol) と (2 - ブロモエトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (3, 388mg, 1.62mmol) を添加し、反応マスを80 で2日間加熱した。終了後、溶媒を除去し、粗製化合物を得た。この粗製化合物をフラッシュカラム (0.2%メタノール含有ジクロロメタンを伴う) によって精製した。所望の画分を濃縮し、6 - プロモ - 1' - [2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル]オキシエチル] - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (4) を褐色固形物として得た。収量：0.3g, 45%；MS (ESI) m/z 373.01 [M + 1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.62 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 3.10 - 2.83 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.058 (s, 6H)。

40

1' - [2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル]オキシエチル] - 8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (6) の合成

【 0 5 3 3】

中間体6の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固

50

形物；収量：0.15g，49%；MS (ESI) m/z 505 $[M+1]^+$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.37 (s, 1H), 9.63 - 9.60 (m, 1H), 8.84 - 8.75 (m, 2H), 8.43 - 8.36 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 4H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.33 - 1.29 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.058 (s, 6H)。

8 - クロロ - 1' - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号155) の合成

【0534】

化合物155の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.035g，49%；MS (ESI) m/z 391.34 $[M+1]^+$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.50 (s, 1H), 9.59 (m, 1H), 8.84 (d, $J = 16.48$ Hz, 2H), 8.43 - 8.36 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.43 (brs, 2H), 3.53 (brs, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 1.48 - 1.46 (m, 2H)。

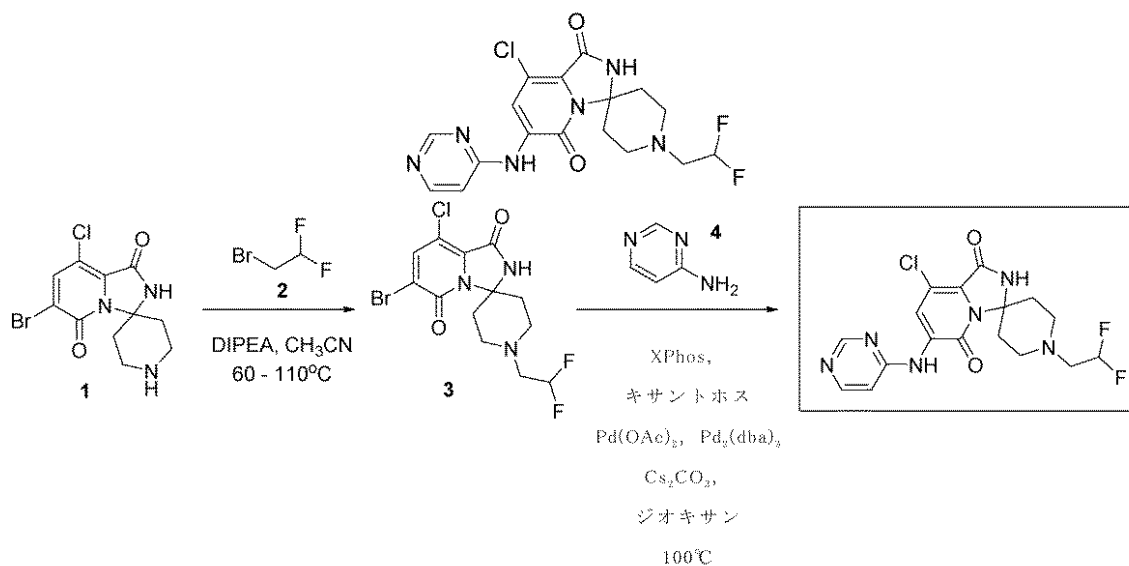
10

実施例156

8 - クロロ - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号156) の合成

【化190】

20



30

6 - プロモ - 8 - クロロ - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0535】

フラスコに、6 - プロモ - 8 - クロロ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (1, 0.5g, 1.35mmol) を仕込み、アセトニトリル (15mL) を添加した。反応液を0℃まで冷却し、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (1.17mL, 6.77mmol) を滴下した後、2 - プロモ - 1,1 - ジフルオロ - エタン (2, 589mg, 4.06mmol) を添加した。反応液を60 - 110℃で48時間攪拌した。終了後、溶媒を減圧除去し、粗製物を得た。この粗製物をフラッシュカラム (ジクロロメタン中1から3%までのメタノールを使用) によって精製した。所望の画分を濃縮し、6 - プロモ - 8 - クロロ - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) を褐色固形物として得た。収量：0.27g，50%；MS (ESI) m/z 396.11 $[M+1]^+$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.29 (t, $J = 55.68$ Hz, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 1.49 - 1.46

40

50

(m, 2H).

8 - クロロ - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号156) の合成

【0536】

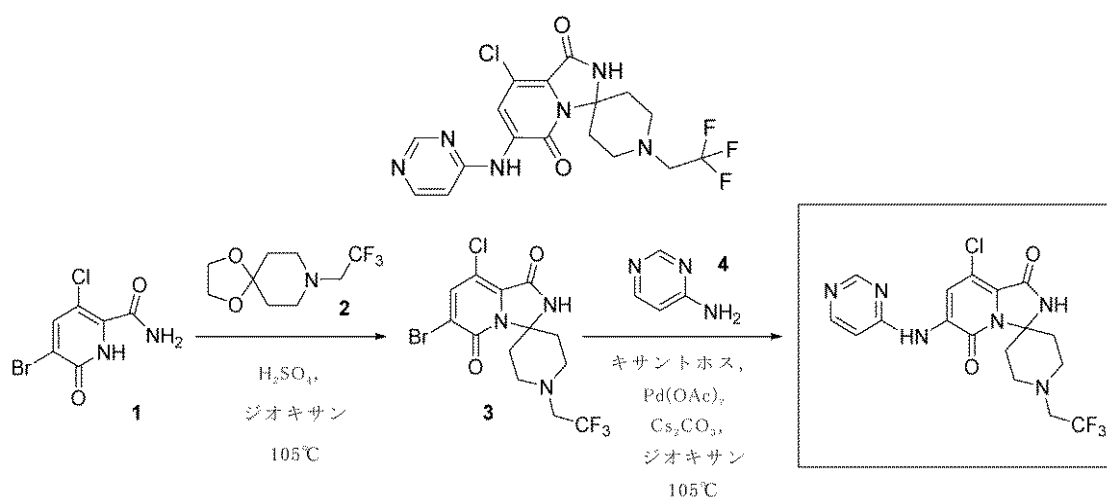
化合物156の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.13g, 50%；MS (ESI) m/z 411.38 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.39 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 - 8.36 (d, J = 6.28 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 1.51 - 1.48 (m, 2H).

10

実施例157

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号157) の合成

【化191】



20

30

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0537】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.1g, 50%；MS (ESI) m/z 414.28 [M - 1]⁻.

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号157) の合成

【0538】

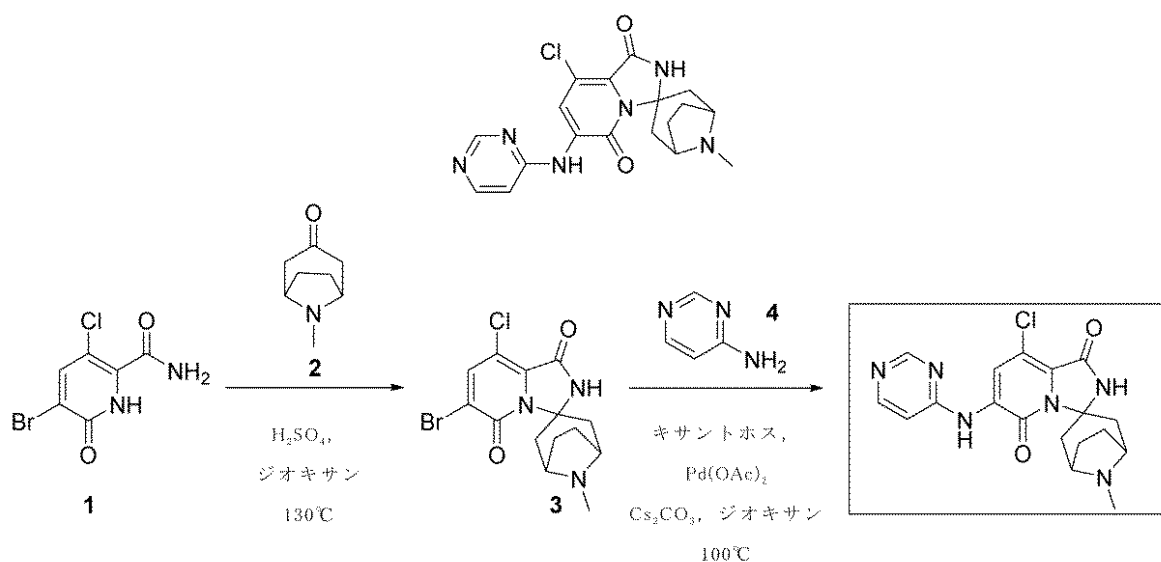
化合物157の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.21g, 41%；MS (ESI) m/z 429.24 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.44 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.84 - 8.80 (m, 2H), 8.44 - 8.43 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 4H), 2.97 - 2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 1.51 - 1.48 (d, 2H).

実施例158

8' - クロロ - 8 - メチル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - 8 - アザスピロ [ピシクロ [3.2.1]オクタン - 3,3' - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン] - 1', 5' - ジオン (化合物番号158) の合成

40

【化 1 9 2】



10

6'-プロモ-8'-クロロ-8-メチル-2'H-8-アザスピロ[ピシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

20

【0539】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.15g，10%；MS(ESI)m/z 372.21 [M+1]⁺。

8'-クロロ-8-メチル-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-8-アザスピロ[ピシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号158)の合成

【0540】

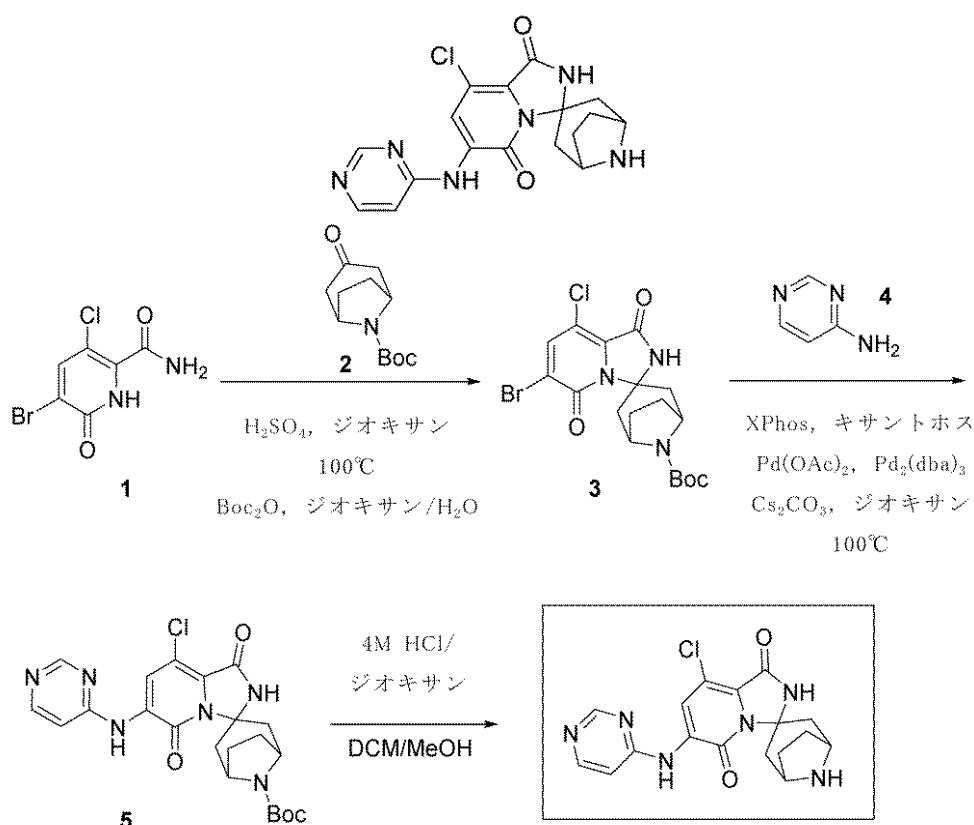
化合物158の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.029g，20%；MS(ESI)m/z 387.35 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.64(s, 1H), 9.53(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.43(d, J = 5.88 Hz, 1H), 7.46(d, J = 5.84 Hz, 1H), 3.23(m, 4H), 2.59(s, 3H), 1.94(s, 4H), 1.40(d, J = 12.8 Hz, 2H)。

30

実施例159

8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-8-アザスピロ[ピシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号159)の合成

【化193】



6'-プロモ-8'-クロロ-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-8-アザスピロ[ピシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル(3)の合成

【0541】

中間体3の合成は、手順Eの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

30

8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1',5'-ジヒドロ-2'H-8-アザスピロ[ピシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル(5)の合成

【0542】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-8-アザスピロ[ピシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号159)の合成

【0543】

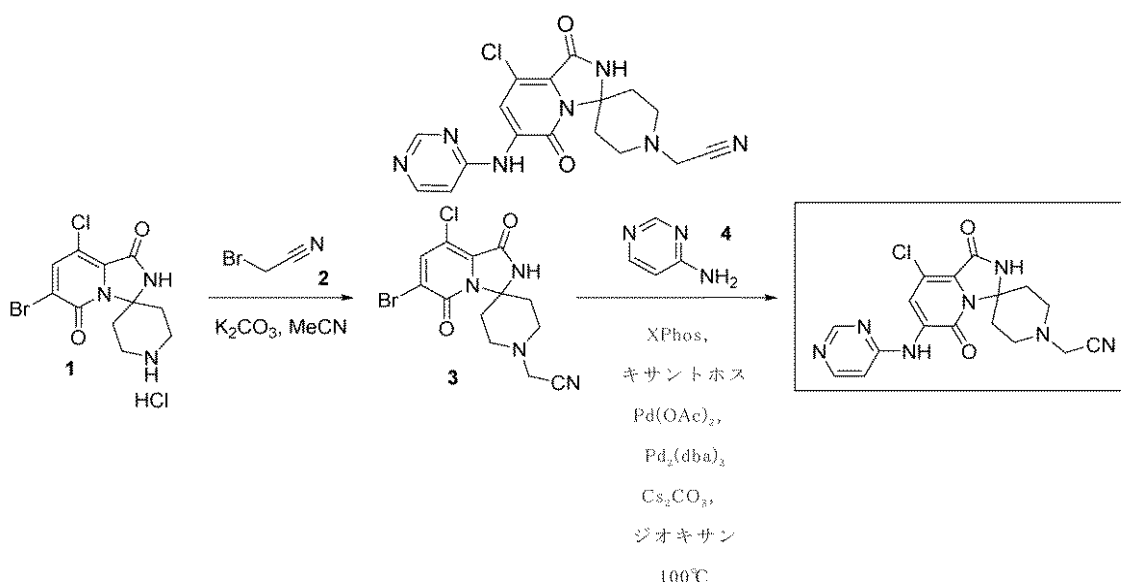
化合物159の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

40

実施例160

2-(8-クロロ-1,5-ジオキソ-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ペリリジン]-1'-イル)アセトニトリル(化合物番号160)の合成

【化 1 9 4】



10

2 - (6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (3) の合成

20

【0544】

フラスコに、6 - ブロモ - 8 - クロロ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (1, 0.5g, 1.35mmol) を仕込み、アセトニトリル (15mL) を添加した。反応マスを0 まで冷却し、炭酸カリウム (281mg, 2.03mmol) を添加した後、2 - ブロモアセトニトリル (2, 218mg, 1.63mmol) を添加した。反応マスを室温で10時間攪拌した。終了後、溶媒を減圧除去し、粗製物を得た。この粗製物をバイオタージスナップ (Biotage snap) (ジクロロメタン中1から3%までのメタノールを使用) によって精製した。所望の画分を濃縮し、3 - (6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) プロパンニトリル (3) を褐色固形物として得た。収量 : 0.42g, 83% ; MS (ESI) m/z 373.18 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H) 1.57 - 1.54 (m, 2H) .

30

2 - [8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル]アセトニトリル (化合物番号160) の合成

【0545】

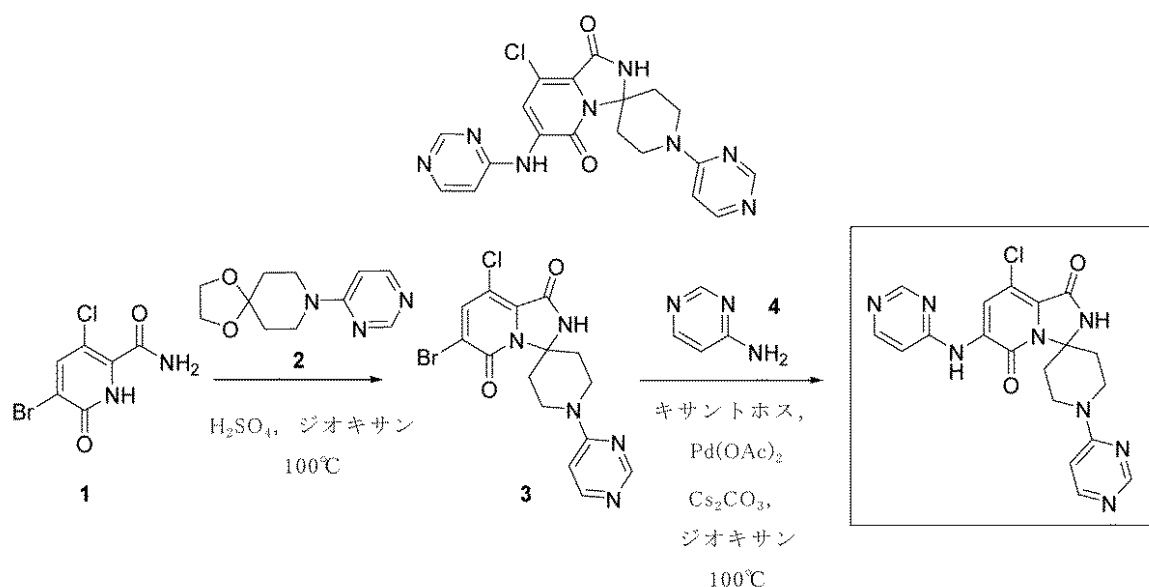
化合物160の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物 ; 収量 : 0.2g, 49% ; MS (ESI) m/z 385.97 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.50 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 - 8.36 (d, J = 6.28 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 1.60 - 1.57 (m, 2H) .

40

実施例161

8 - クロロ - 1' - (ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号161) の合成

【化 1 9 5】



10

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1' - (ピリミジン - 4 - イル) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

20

【0546】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量：0.1g, 61%; MS (ESI) m/z 410.02 [M+1]⁺.

8 - クロロ - 1' - (ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号161) の合成

【0547】

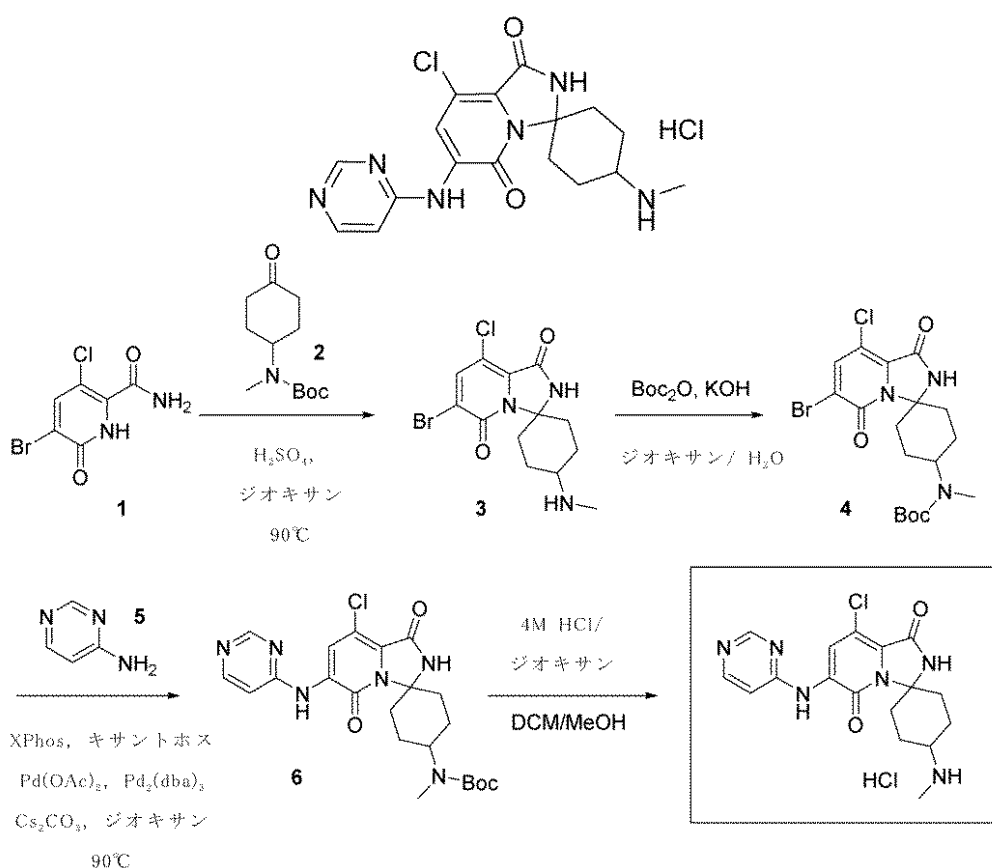
化合物161の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量：0.06g, 23%; MS (ESI) m/z 425.34 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.65 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.08 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.72 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.01 Hz, 1H), 4.53 (brs, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.68 (d, J = 12.6 Hz, 1H).

30

実施例162

8 - クロロ - 4' - (メチルアミノ) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号162) の合成

【化196】



6'-ブromo-4'-クロロ-4-(メチルアミノ)スピロ[シクロヘキサン-1,1'-イソインドール]-3',7'(2'H,7a'H)-ジオン(3)の合成

【0548】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：0.72g, 粗製物；MS (ESI) m/z 359.65 [M-1] - .

N-(6-ブromo-8-クロロ-1,5-ジオキソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-シクロヘキサン]-1'-イル)-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル(4)の合成

【0549】

6-ブromo-8-クロロ-4'-(メチルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-1,5-ジオン(3, 0.72g, 1.99mmol)の1,4-ジオキサソ(10 mL)と水(10mL)中の混合物に、水酸化カリウム(0.56g, 9.94mmol)を添加した後、炭酸tert-ブチルtert-ブトキシカルボニル(651mg, 2.98mmol)を添加し、混合物を室温で24時間攪拌した。反応の終了時、得られた混合物を濾過した。析出物を10%メタノール含有ジクロロメタンに溶解させた。有機層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、N-(6-ブromo-8-クロロ-1,5-ジオキソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-シクロヘキサン]-1'-イル)-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル(4)を白色固形物として得た。収量：0.9g, 98%；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 2.98 (brs, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.41 (s, 9H) .

N-[8-クロロ-1,5-ジオキソ-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-シクロヘキサン]-1'-イル]-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル(6)の合成

【0550】

中間体6の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.11g，21%；MS (ESI) m/z 475.31 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.51 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.6, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.89 - 1.85 (m, 3H), 1.66 - 1.64 (m, 4H), 1.41 (s, 3H)。

8 - クロロ - 4' - (メチルアミノ) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ)スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号162) の合成

【0551】

化合物162の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.060g，69%；MS (ESI) m/z 375.26 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.16 - 3.13 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 4H)。

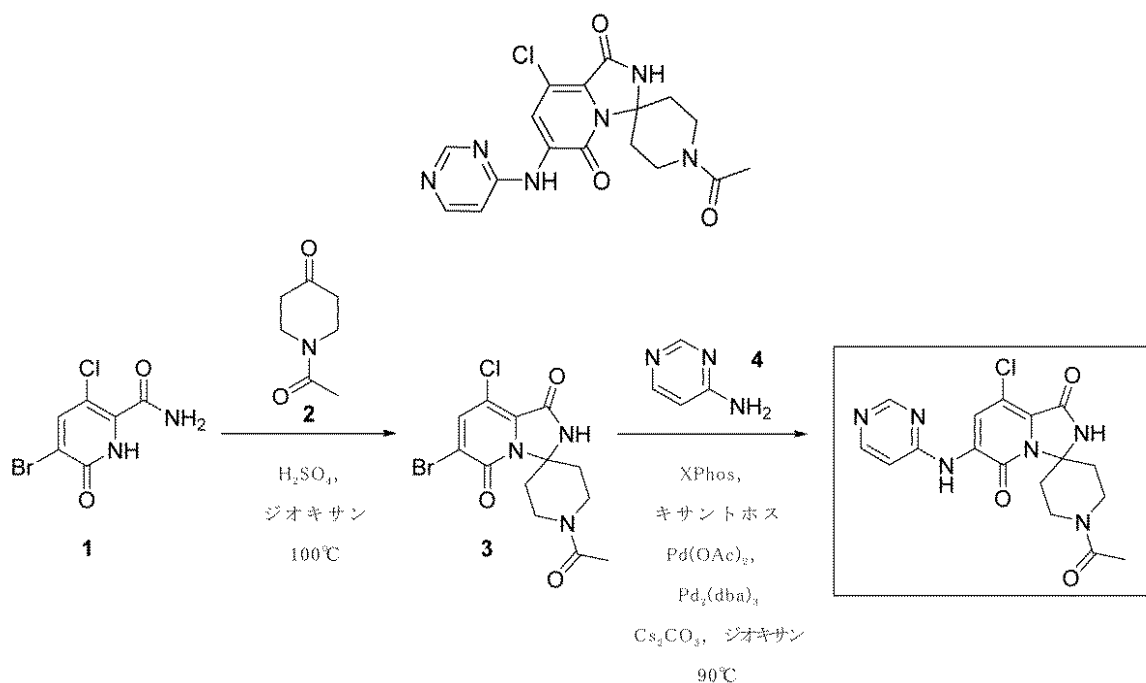
10

実施例163

1' - アセチル - 8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号163) の合成

【化197】

20



30

1' - アセチル - 6 - プロモ - 8 - クロロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

40

【0552】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.60g，81%；MS (ESI) m/z 375.41 [M+1]⁺。

1' - アセチル - 8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号163) の合成

【0553】

化合物163の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.35g，43%；MS (ESI) m/z 389 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

10.55 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.84

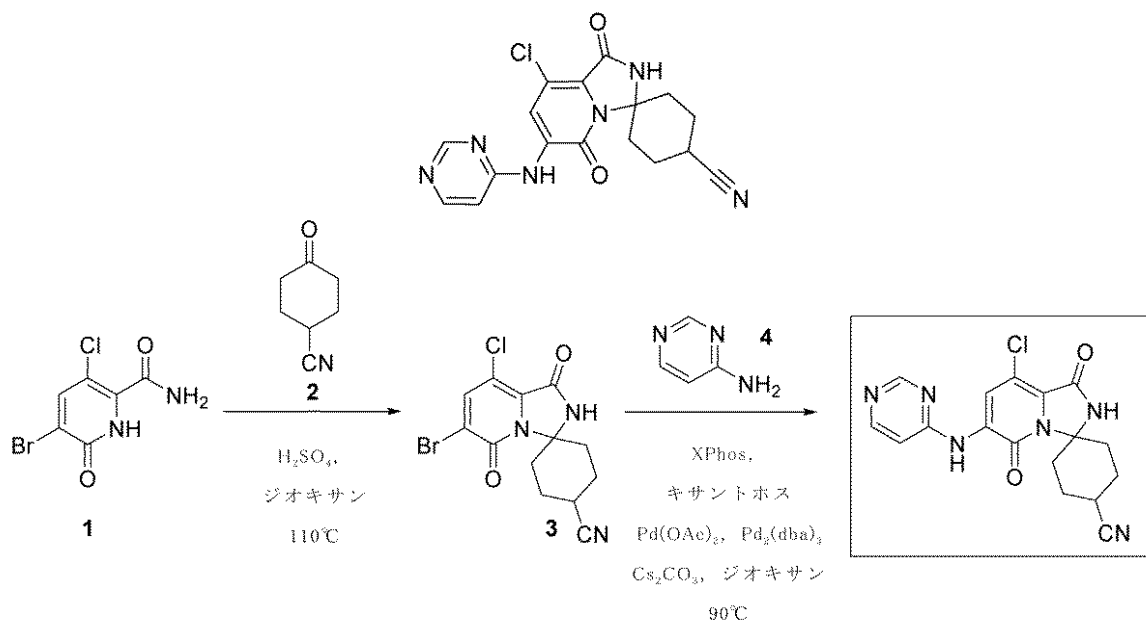
50

Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.92 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.64 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 2.95 Hz, 1H), 3.10 - 3.07 (m, 1H), 3.06 - 3.03 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 2H).

実施例164

8'-クロロ-1',5'-ジオキソ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-4-カルボニトリル(化合物番号164)の合成

【化198】



6'-ブromo-8'-クロロ-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-4-カルボニトリル(3)の合成

【0554】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.75g, 53%；MS (ESI) m/z 354.08 [M-1] - .

8'-クロロ-1',5'-ジオキソ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-4-カルボニトリル(化合物番号164)の合成

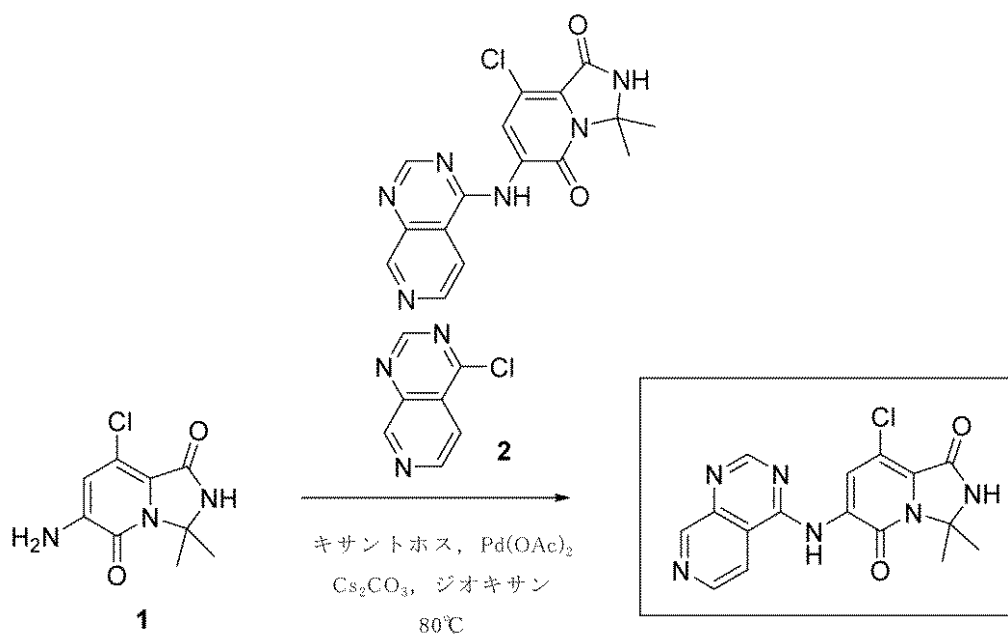
【0555】

化合物164の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.21g, 29%；MS (ESI) m/z 371.18 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.36 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.84 - 8.78 (m, 2H), 8.44 - 8.39 (m, 1H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.15 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.67 - 1.64 (m, 2H).

実施例165

8-クロロ-3,3-ジメチル-6-(ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号165)の合成

【化199】



10

20

8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリド[3,4 - d]ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号165) の合成

【0556】

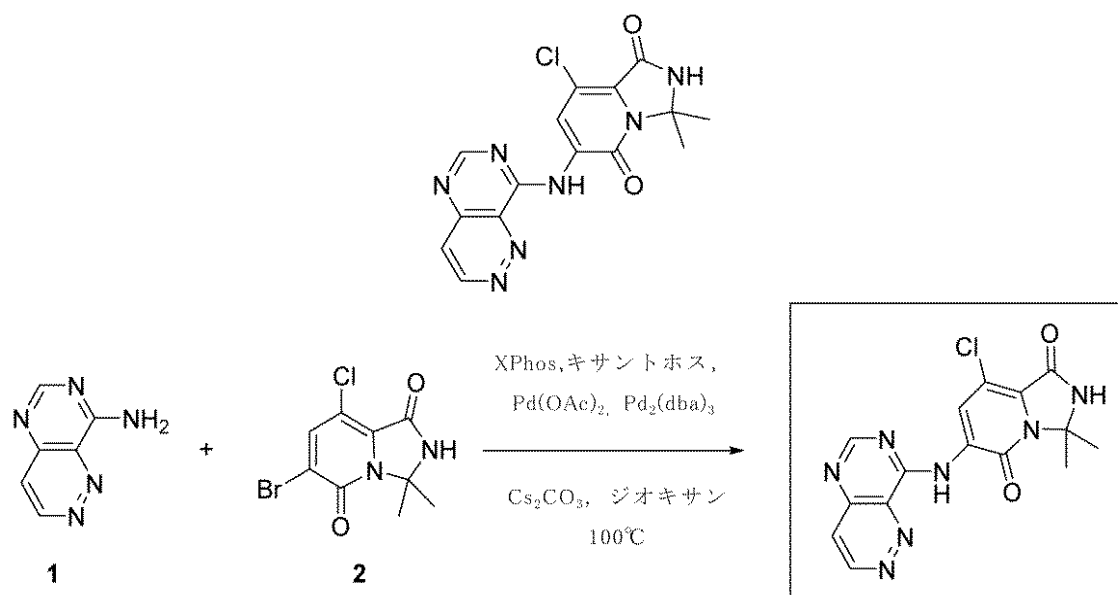
化合物165の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：25mg，8%；MS (ESI) m/z 357.34 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.05 (brs, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.18 (d, J = 5.24 Hz, 1H), 1.82 (s, 6H)。

実施例166

8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミド[5,4 - c]ピリダジン - 8 - イルアミノ) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号166) の合成

30

【化200】



40

8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミド[5,4 - c]ピリダジン - 8 - イルアミノ) - 2,3

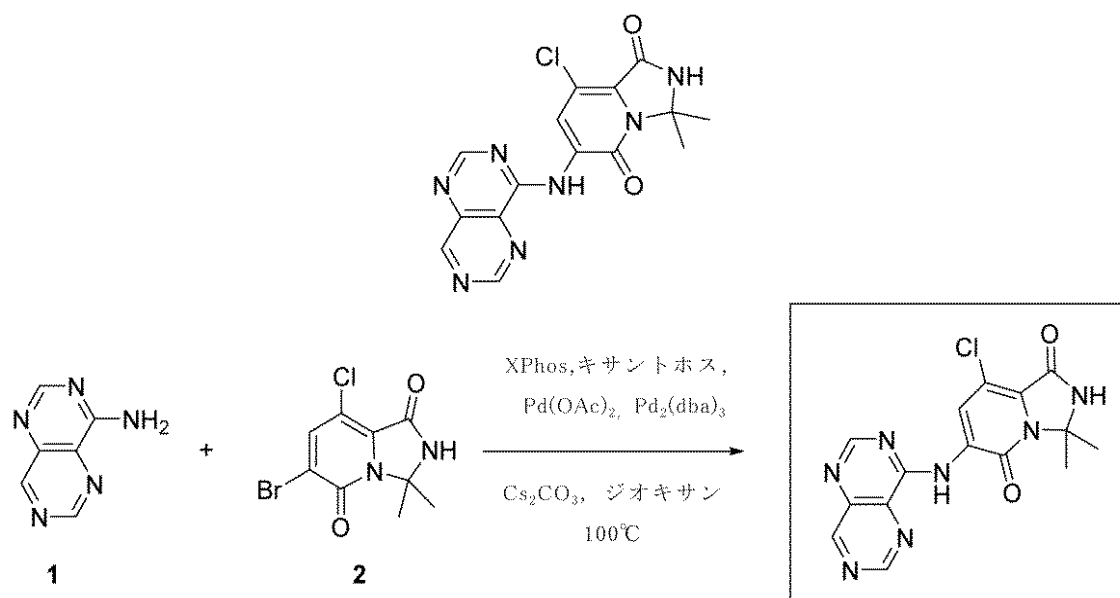
50

- ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン (化合物番号166) の合成
【0557】

化合物166の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例167

8-クロロ-3,3-ジメチル-6-(ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン (化合物番号167) の合成
【化201】



8-クロロ-3,3-ジメチル-6-(ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン (化合物番号167) の合成
【0558】

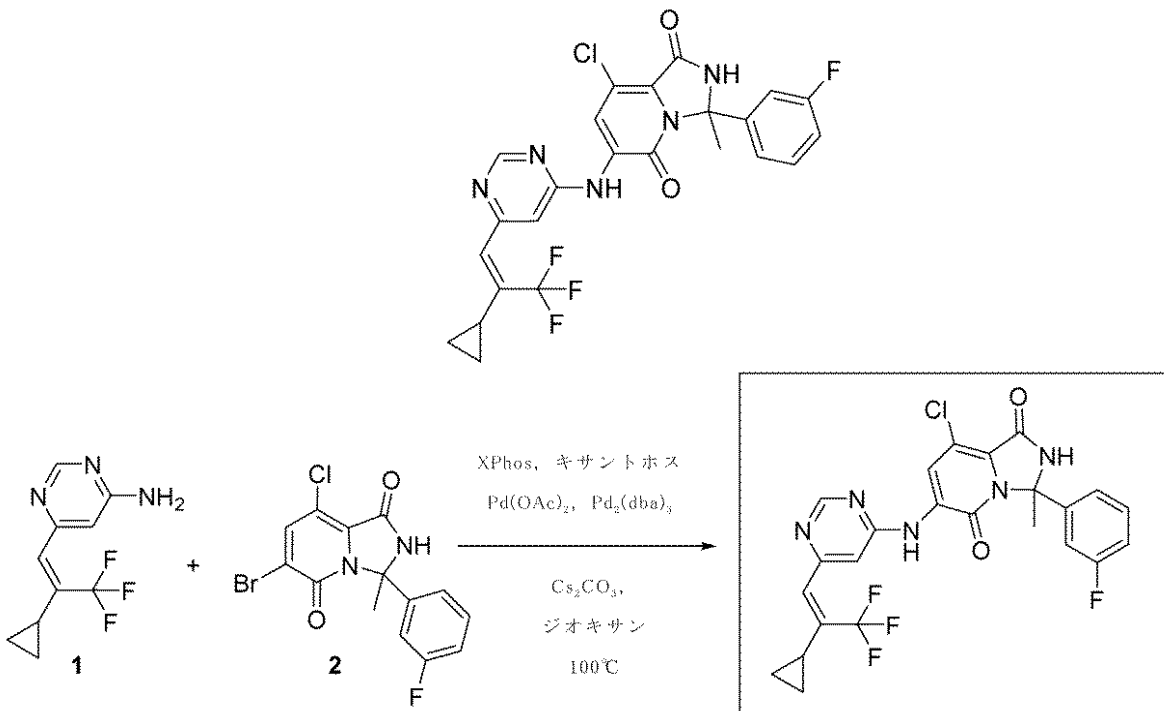
化合物167の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例168

(Z)-8-クロロ-6-(6-(2-シクロプロピル-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン (化合物番号168) の合成

30

【化 2 0 2】



10

20

(Z) - 8 - クロロ - 6 - ((6 - (2 - シクロプロピル - 3,3,3 - トリフルオロプロブ - 1 - エン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (化合物番号168) の合成
【 0 5 5 9 】

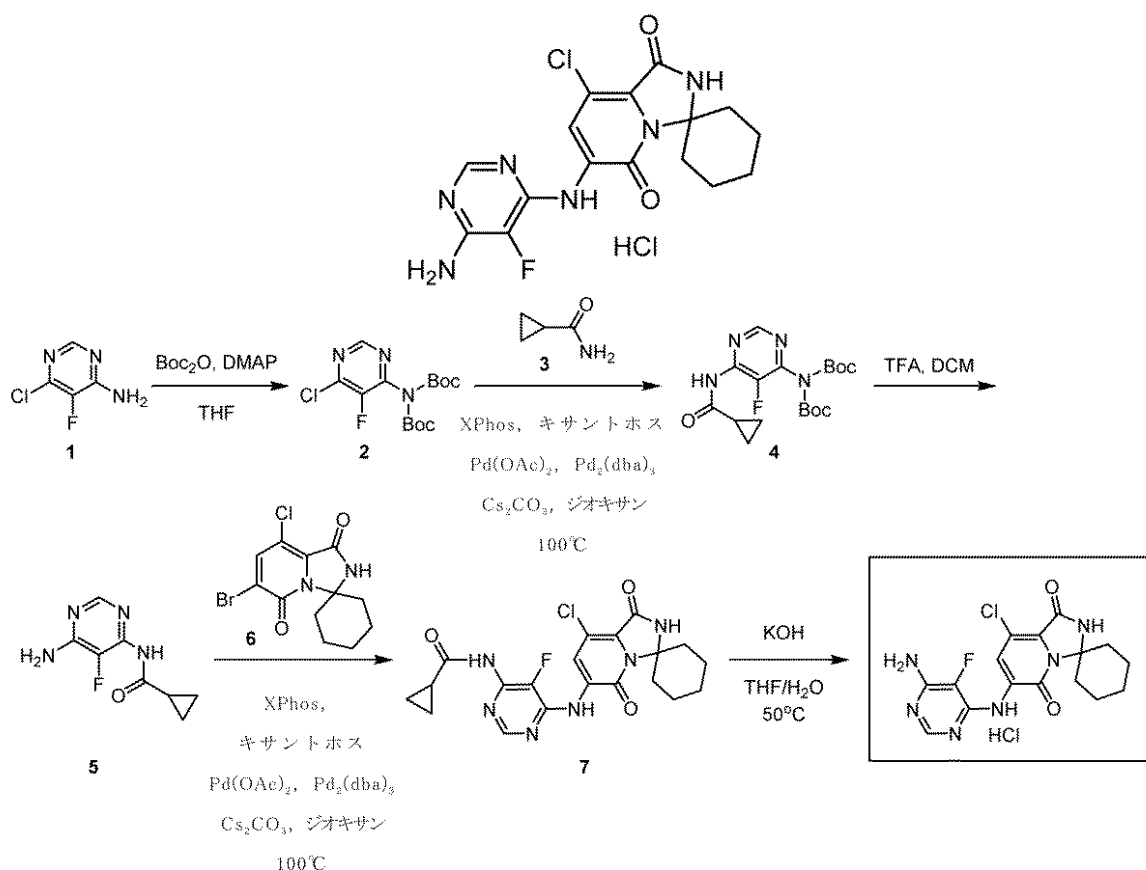
化合物168の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例169

6' - ((6 - アミノ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - クロロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン塩酸塩 (化合物番号169) の合成

30

【化 2 0 3】



N - tert - ブトキシカルボニル - N - (6 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (2) の合成

【 0 5 6 0 】

中間体2の合成は、手順Jの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：2.3g，97%；MS (ESI) m/z 348 [M+1]⁺。

N - tert - ブトキシカルボニル - N - [6 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 5 - フルオロ - ピリミジン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (4) の合成

【 0 5 6 1 】

中間体4の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.9g，38%；MS (ESI) m/z 397.29 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DM SO - d₆) 8.6 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.41 (brs, 1H), 1.46 (s, 18H), 1.30 (m, 4H) 。

N - (6 - アミノ - 5 - フルオロ - ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (5) の合成

【 0 5 6 2 】

N - tert - ブトキシカルボニル - N - [6 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 5 - フルオロ - ピリミジン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (4, 0.89g, 2.25mmol) のジクロロメタン (20mL) 攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (20mL, 2.25mmol) を0 で添加し、反応マスを室温で16時間攪拌した。反応終了後、トリフルオロ酢酸を蒸留し、粗製化合物を液体アンモニアで塩基性化した。析出した固形物を濾過し、乾燥させ、N - (6 - アミノ - 5 - フルオロ - ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (5) をオフホワイト色固形物として得た。収量：0.4g，90%；MS (ESI) m/z 197.06 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 2.06 (m, 1H), 0.82 - 0.78 (m, 4H) 。

N - [6 - [(8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - スピロ [2H - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,1' -

10

20

30

40

50

シクロヘキサン]-6-イル)アミノ]-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド(7)の合成

【0563】

中間体7の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.22g，40%；MS(ESI)m/z 447 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 1 0.87(s, 1H), 10.45(s, 1H), 8.59-8.53(m, 1H), 8.50-8.42(m, 2H), 2.90(m, 2H), 1.98-1.98(m, 1H), 1.77-1.53(m, 8H), 0.82-0.84(m, 4H)。

6'-((6-アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号169)の合成

10

【0564】

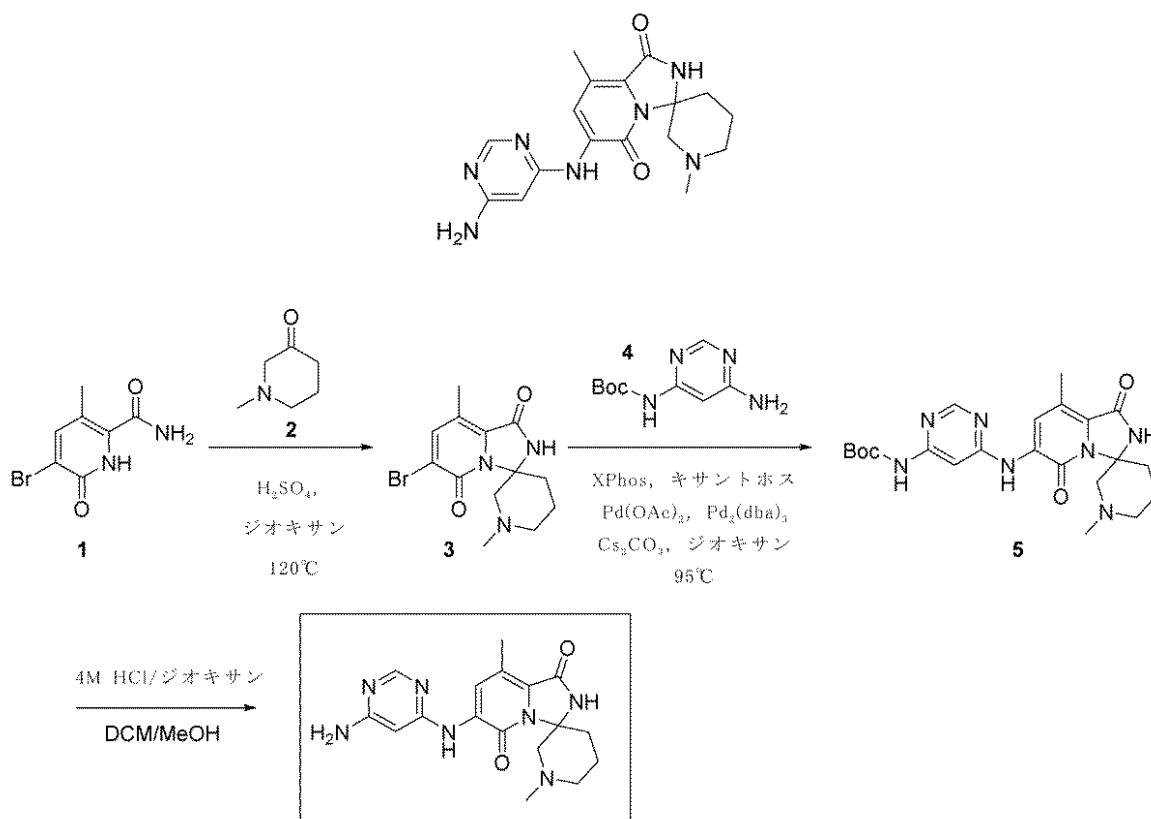
化合物169の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：110mg，65%；MS(ESI)m/z 378.9 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.34(brs, 1H), 8.51(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.10(s, 1H), 2.94(t, J = 2.32, 2H), 1.79-1.76(m, 2H), 1.67-1.51(m, 5H), 1.27-1.23(m, 1H)。

実施例170

6-[(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ]-1',8-ジメチル-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-ピペリジン]-1,5-ジオン(化合物番号170)の合成

20

【化204】



30

40

6-プロモ-1',8-ジメチル-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,3'-ピペリジン]-1,5-ジオン(3)の合成

【0565】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.7g，25%；MS(ESI)m/z 326.19 [M+1]⁺。

(6-((1',8-ジメチル-1,5-ジオキソ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5

50

- a)ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (5) の合成

【 0 5 6 6 】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.25g，64%；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.92 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 3.00 - 2.98 (m, 2H), 2.81 - 2.79 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.48 - 1.4 (s, 9H)。

6 - [(6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1', 8 - ジメチル - スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号170) の合成

10

【 0 5 6 7 】

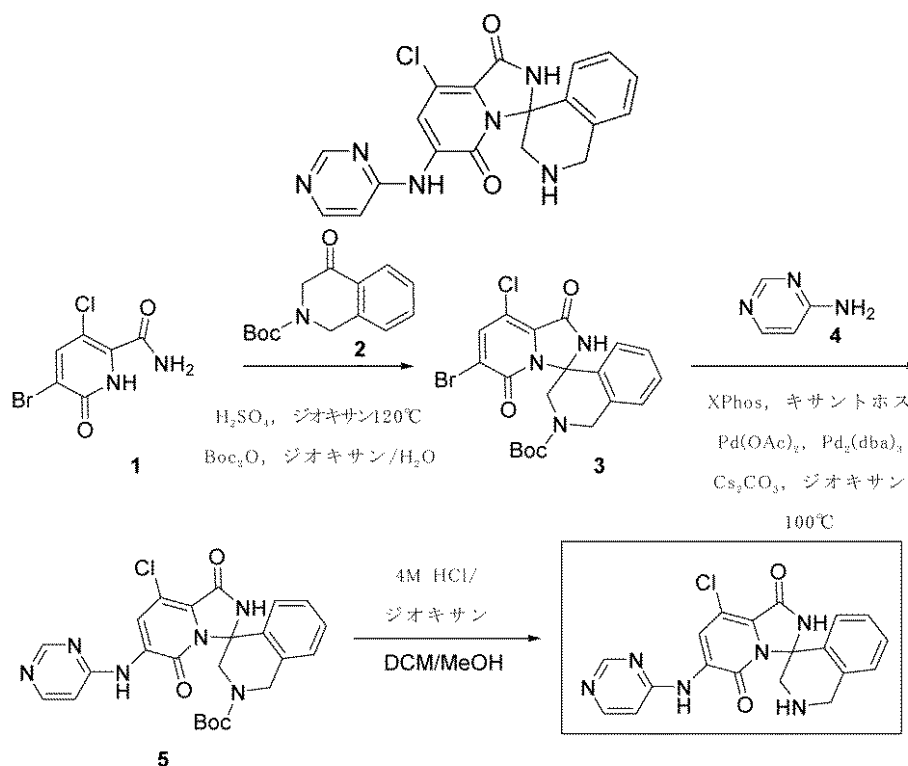
化合物170の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.1g，34%；MS (ESI) m/z 356.47 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.82 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.48 - 1.45 (m, 1H)。

実施例171

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H, 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号171) の合成

20

【 化 2 0 5 】



30

40

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 1' H, 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 2' (3' H) - カルボン酸 tert - ブチル (3) の合成

【 0 5 6 8 】

中間体3の合成は、手順Eの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,5 - ジヒドロ - 1' H,

50

2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 2' (3' H) - カルボン酸 tert - ブチル (5) の合成

【 0 5 6 9 】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H, 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号171) の合成

【 0 5 7 0 】

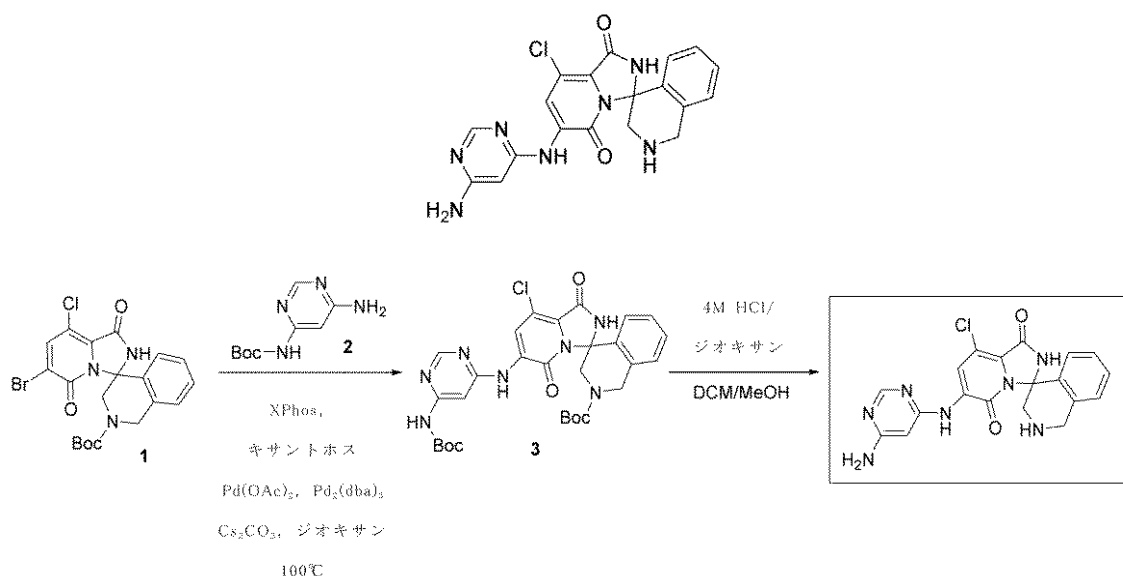
化合物171の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例172

10

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H, 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号172) の合成

【 化 2 0 6 】



20

30

6 - ((6 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 1' H, 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 2' (3' H) - カルボン酸 tert - ブチル (3) の合成

【 0 5 7 1 】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H, 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号172) の合成

【 0 5 7 2 】

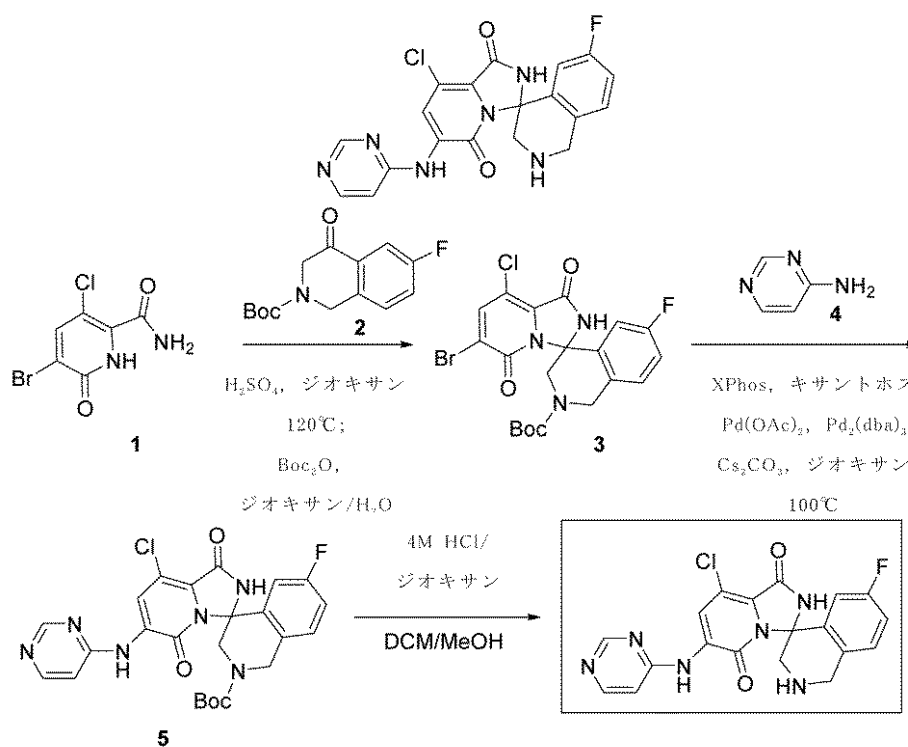
化合物172の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

40

実施例173

8 - クロロ - 6' - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H, 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号173) の合成

【化207】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 1' H,2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 2' (3' H) - カルボン酸tert - ブチル (3) の合成

【0573】

中間体3の合成は、手順Eの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 6' - フルオロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,5 - ジヒドロ - 1' H,2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 2' (3' H) - カルボン酸tert - ブチル (5) の合成

30

【0574】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 6' - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2',3' - ジヒドロ - 1' H,2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号173) の合成

【0575】

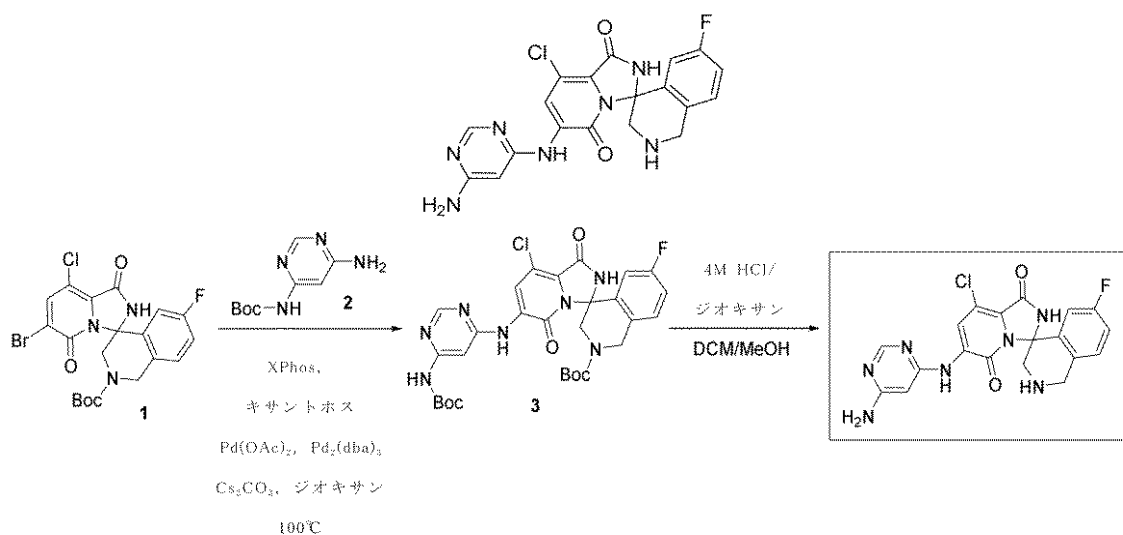
化合物173の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例174

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 2',3' - ジヒドロ - 1' H,2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号174) の合成

40

【化208】



6 - ((6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 1' H,2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 2' (3' H) - カルボン酸 tert - ブチル (3) の合成

20

【0576】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 2',3' - ジヒドロ - 1' H,2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - イソキノリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号174) の合成 :

【0577】

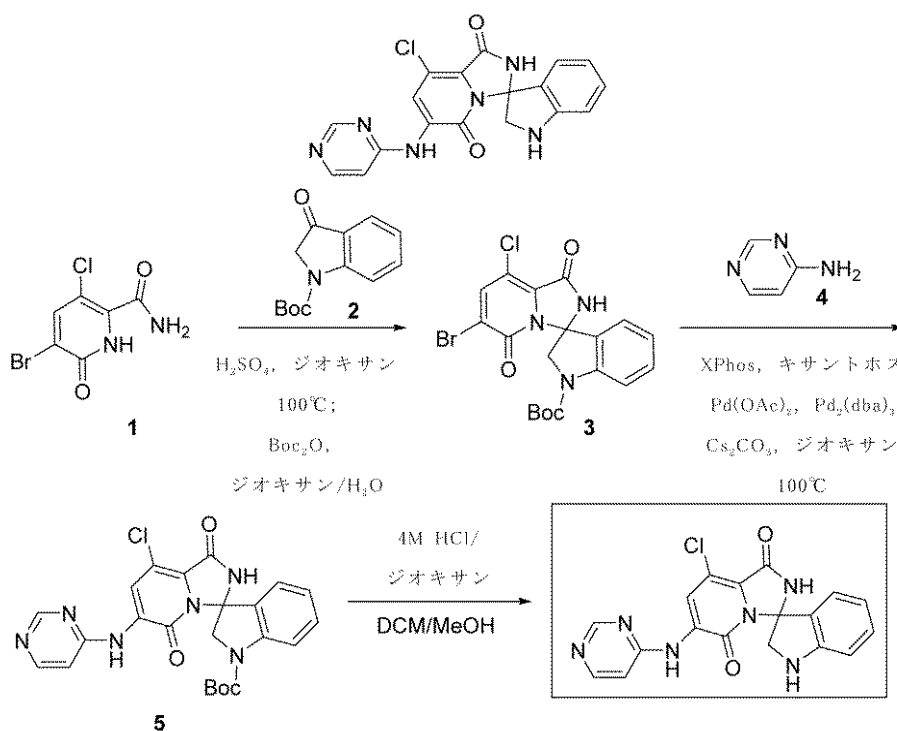
化合物174の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例175

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - インドリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号175) の合成

30

【化209】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - インドリン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (3) の合成

【0578】

中間体3の合成は、手順Eの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - インドリン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (5) の合成

【0579】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - インドリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号175) の合成

【0580】

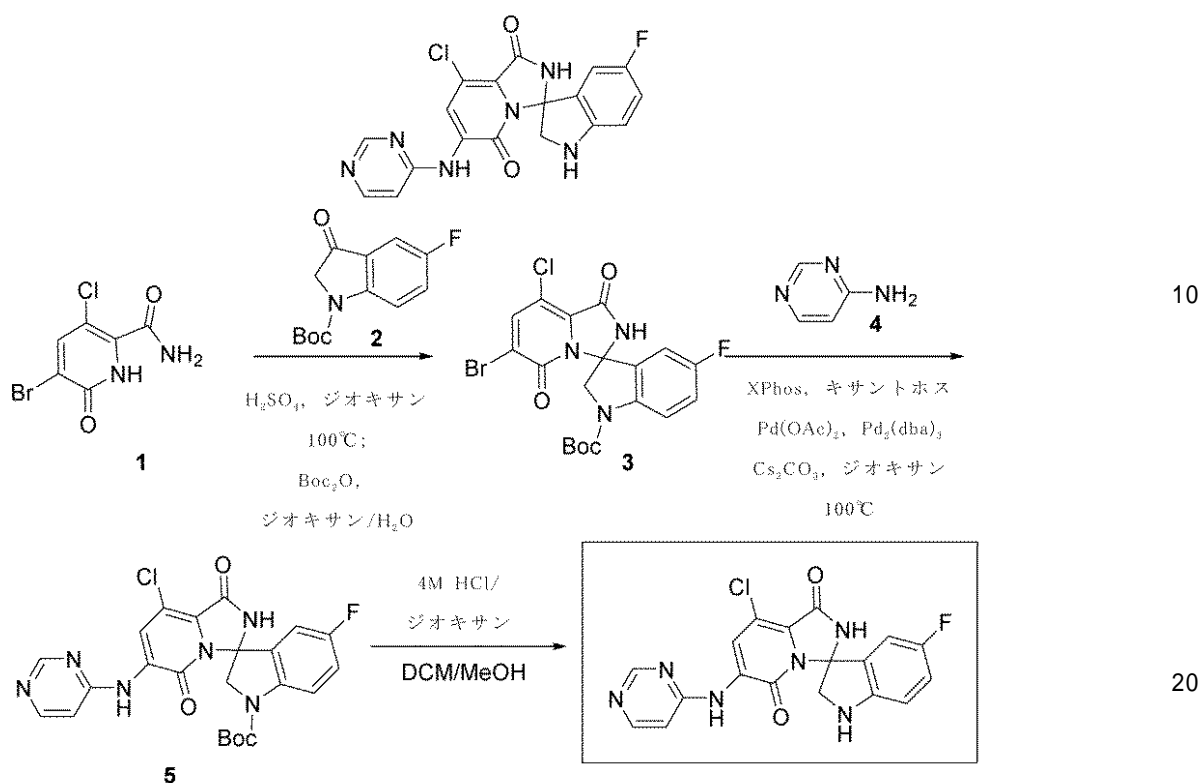
化合物175の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例176

8 - クロロ - 5' - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - インドリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号176) の合成

30

【化 2 1 0】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 5' - フルオロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - インドリン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (3) の合成

【 0 5 8 1】

中間体3の合成は、手順Eの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 5' - フルオロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - インドリン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (5) の合成

30

【 0 5 8 2】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 5' - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - インドリン] - 1,5 - ジオン (化合物番号176) の合成

【 0 5 8 3】

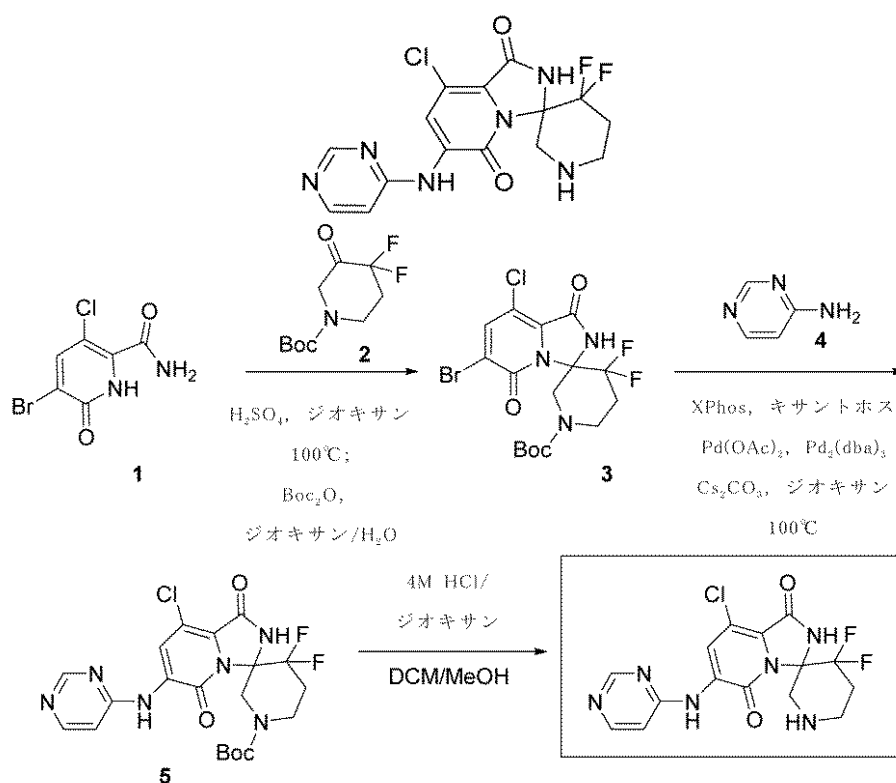
化合物176の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例177

8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号177) の合成

40

【化 2 1 1】



6 - ブロモ - 8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (3) の合成

【 0 5 8 4】

中間体3の合成は、手順Eの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (5) の合成

30

【 0 5 8 5】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号177) の合成

【 0 5 8 6】

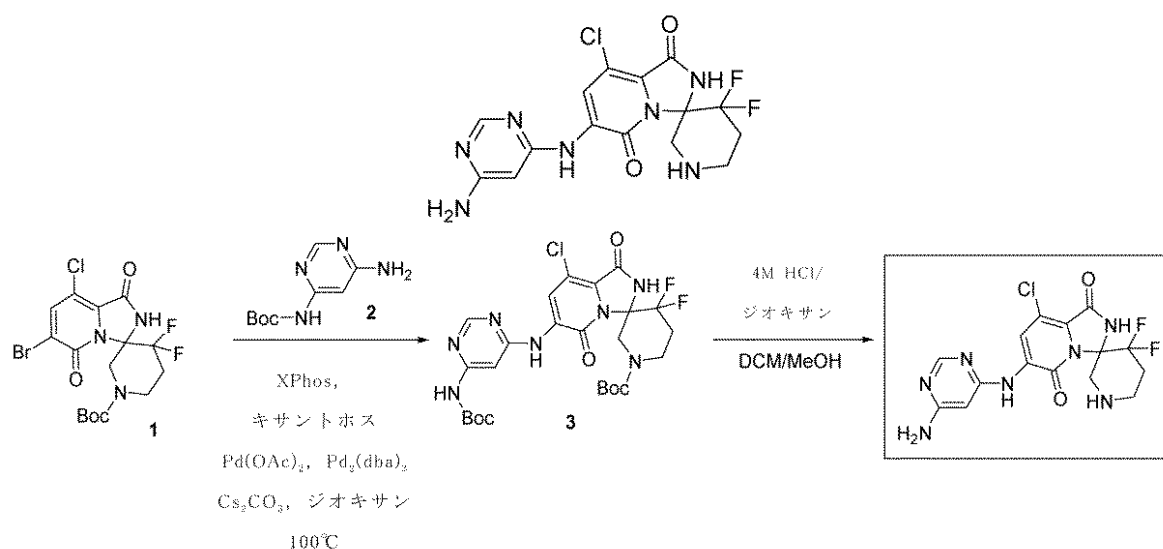
化合物177の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例178

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 4',4' - ジフルオロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,3' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号178) の合成

40

【化 2 1 2】



6 - ((6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 4 ' , 4 ' - ジフルオロ - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,3 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボン酸 tert - ブチル (3) の合成

【 0 5 8 7 】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 4 ' , 4 ' - ジフルオロ - 2 H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,3 ' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号 178) の合成

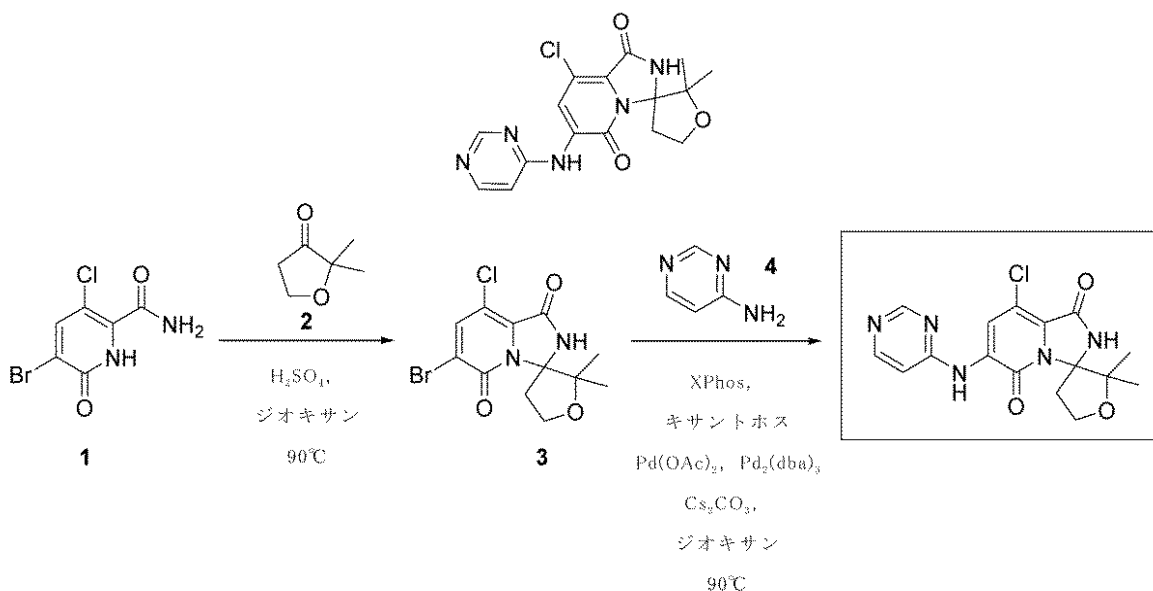
【 0 5 8 8 】

化合物178の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例179

8 ' - クロロ - 2,2 - ジメチル - 6 ' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4,5 - ジヒドロ - 2 H,2 ' H - スピロ [フラン - 3,3 ' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1 ' , 5 ' - ジオン (化合物番号179) の合成

【化 2 1 3】



6 ' - ブロモ - 8 ' - クロロ - 2,2 - ジメチル - 4,5 - ジヒドロ - 2H,2 ' H - スピロ [フラン -

10

20

30

40

50

3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

【0589】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8'-クロロ-2,2-ジメチル-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-4,5-ジヒドロ-2H,2'H-スピロ[フラン-3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号179)の合成

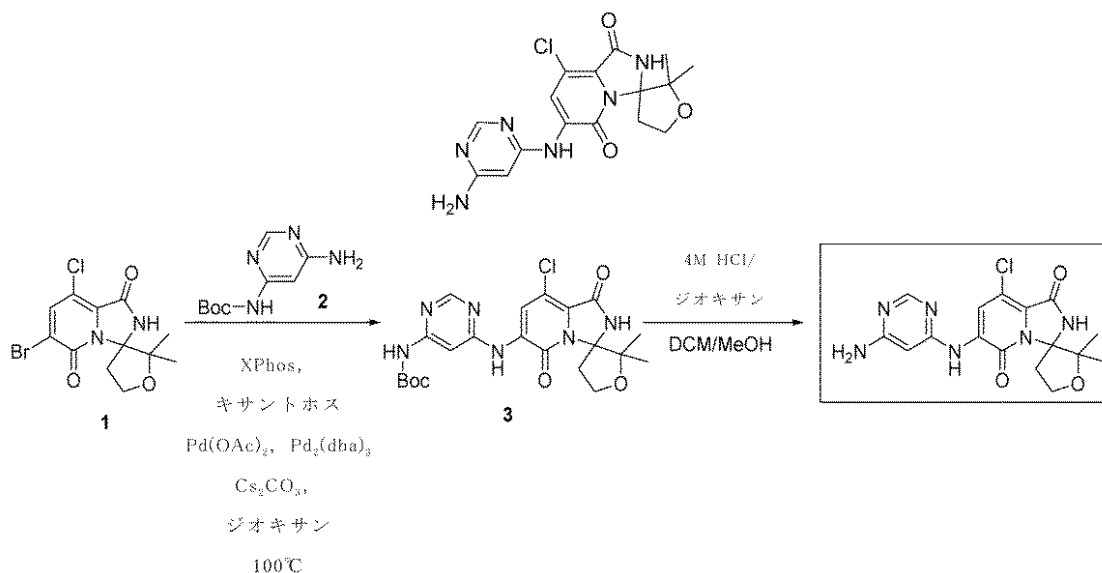
【0590】

化合物179の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例180

6'-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2,2-ジメチル-4,5-ジヒドロ-2H,2'H-スピロ[フラン-3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号180)の合成

【化214】



20

(6-(8'-クロロ-2,2-ジメチル-1',5'-ジオキサソ-1',4,5,5'-テトラヒドロ-2H,2'H-スピロ[フラン-3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3)の合成

30

【0591】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

6'-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2,2-ジメチル-4,5-ジヒドロ-2H,2'H-スピロ[フラン-3,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号180)の合成

【0592】

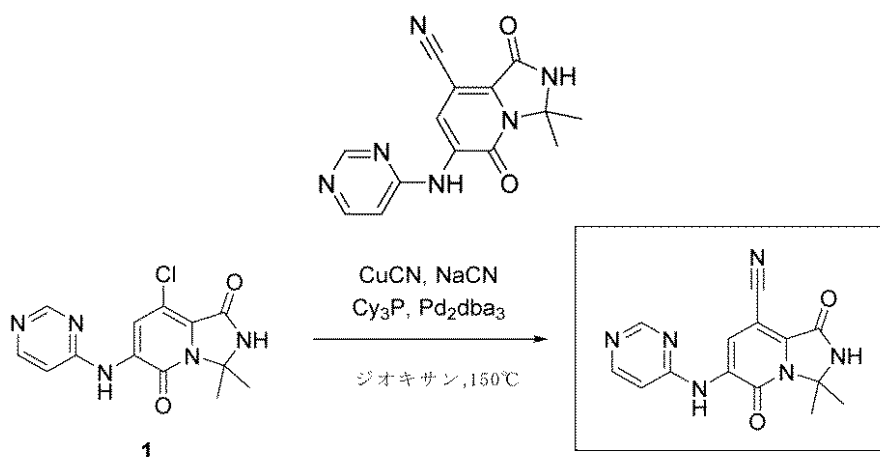
化合物180の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例181

40

3,3-ジメチル-1,5-ジオキサソ-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(化合物番号181)の合成

【化 2 1 5】



10

3,3 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 8 - カルボニトリル (化合物番号181) の合成

【 0 5 9 3】

バイアルに、8 - クロロ - 3,3 - ジメチル - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (1, 1000mg, 3.27mmol)、シアン化銅 (I) (293 mg, 3.27mmol) およびシアン化ナトリウム (160mg, 3.27mmol) (1,4 - ジオキサン (10mL) 中) を室温でアルゴン下にて添加した。反応液にアルゴンを5~10分間バージした後、トリシクロヘキシルホスフィン (92mg, 0.33mmol) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (299mg, 0.33mmol) をアルゴン下で添加した。次いでバイアルを密封し、150 で48時間加熱した。終了後、反応液を過マンガン酸カリウムの飽和溶液でクエンチし、粗製化合物を10%メタノール含有ジクロロメタンで抽出した。有機層を濃縮乾固し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) (2%メタノール含有ジクロロメタンを使用) によって精製した。所望の画分を真空下で濃縮乾固し、3,3 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 6 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 8 - カルボニトリル (化合物番号181) をオフホワイト色固形物として得た。収量 : 0.2g, 20%; MS (ESI) m/z 297.36 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

20

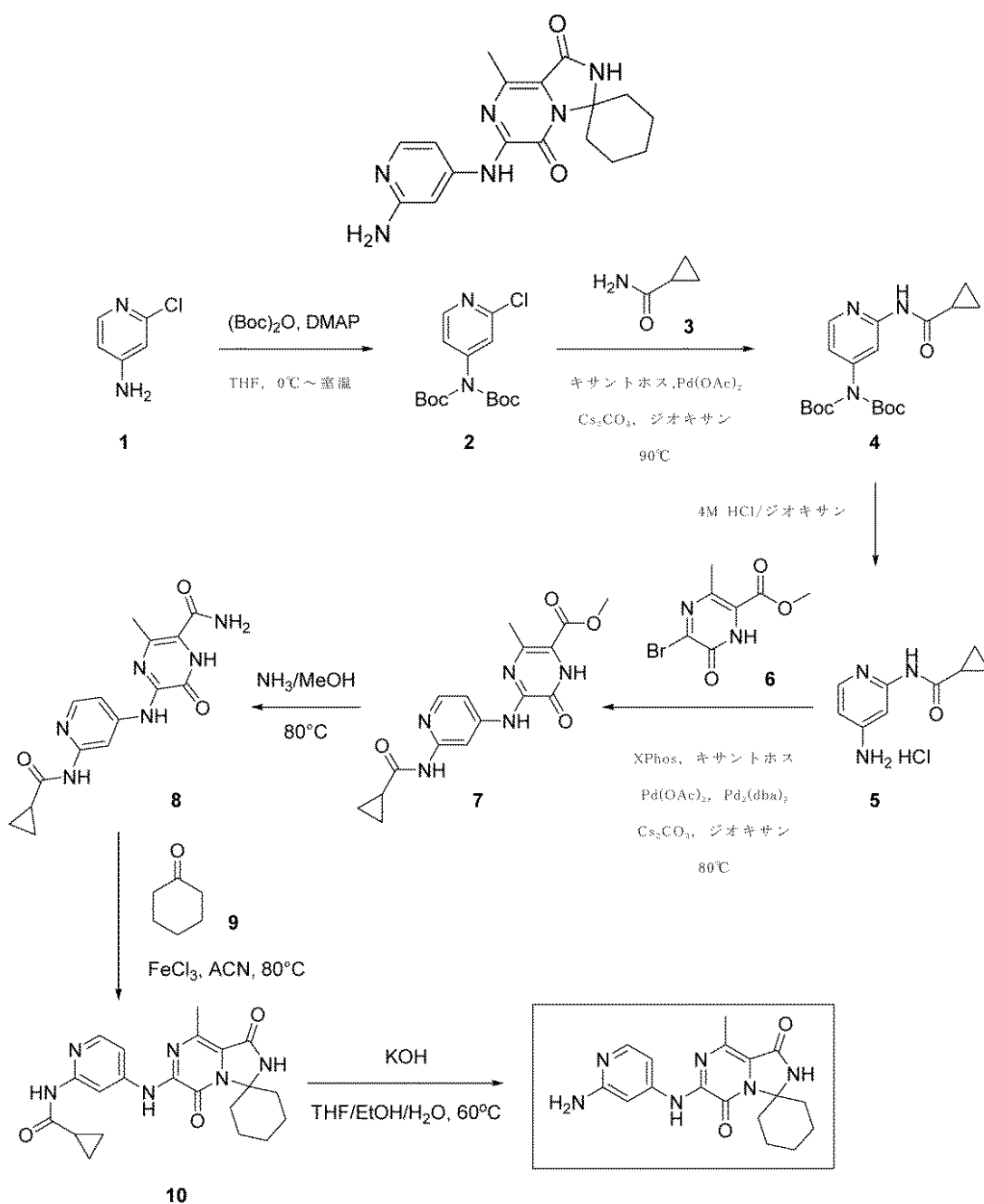
10.20 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.36 Hz, 1H), 1.82 (s, 6H) .

30

実施例182

6' - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピラジン] - 1', 5' - ジオン (化合物番号182) の合成

【化 2 1 6】



N,N - ジtertブトキシカルボニル - 2 - クロロピリジン - 4 - アミン (2) の合成

【 0 5 9 4】

40

中間体2の合成は、手順Jの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：5.3g，70%；MS (ESI) m/z 329.21 [M+1]⁺。

N,N - ジ - tertブトキシカルボニル (2 - (シクロプロパンカルボキサミド))ピリジン - 4 - アミン (4) の合成

【 0 5 9 5】

中間体4の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：2.5g，51%；MS (ESI) m/z 378.61 [M+1]⁺。

N - (4 - アミノピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (5) の合成

【 0 5 9 6】

中間体5の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホ

50

ホワイト色固形物；収量：1.6g，粗製物；MS (ESI) m/z 178.45 [M+1]⁺.

5 - ((2 - (シクロプロパンカルボキサミド) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボン酸メチル (7) の合成

【 0 5 9 7 】

中間体7の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：1.5g，48%；MS (ESI) m/z 344.05 [M+1]⁺.

5 - ((2 - (シクロプロパンカルボキサミド) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボキサミド (8) の合成

【 0 5 9 8 】

中間体8の合成は、手順Kの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：600mg，粗製物；MS (ESI) m/z 329.06 [M+1]⁺.

N - (4 - ((8' - メチル - 1', 5' - ジオキソ - 1', 5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピラジン] - 6' - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (10) の合成

【 0 5 9 9 】

5 - ((2 - (シクロプロパンカルボキサミド) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボキサミド (8, 600mg, 1.83mmol) とシクロヘキサノン (538mg, 5.48mmol) を、20mL容マイクロ波バイアル内のアセトニトリル中に仕込んだ。塩化鉄 (III) (889mg, 1.83mmol) を添加し、反応混合物を80 で16時間加熱した。反応が終了したら、溶媒を真空下で除去し、化合物をシリカゲル (200 ~ 400メッシュ) カラムクロマトグラフィー (5%メタノール含有ジクロロメタンで溶出) によって精製した。適切なカラム画分を減圧下で濃縮し、N - (4 - ((8' - メチル - 1', 5' - ジオキソ - 1', 5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピラジン] - 6' - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (10, 100mg, 粗製物) を明褐色粗製固形物として得、これを直接、次の工程に進めた。MS (ESI) m/z 409.43 [M+1]⁺.

6' - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピラジン] - 1', 5' - ジオン (化合物番号182) の合成

【 0 6 0 0 】

化合物182の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：2mg；MS (ESI) m/z 341.21 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.59 (s, 1H) , 10.36 (s, 1H) , 10.18 (s, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 7.79 (s, 1H) , 7.77 (s, 2H) , 7.27 (s, 1H) , 2.82 - 2.76 (m, 2H) , 2.50 (s, 3H) , 1.77 - 1.74 (m, 2H) , 1.70 - 1.60 (m, 3H) , 1.55 - 1.52 (m, 2H) , 1.23 - 1.19 (m, 1H) .

実施例183

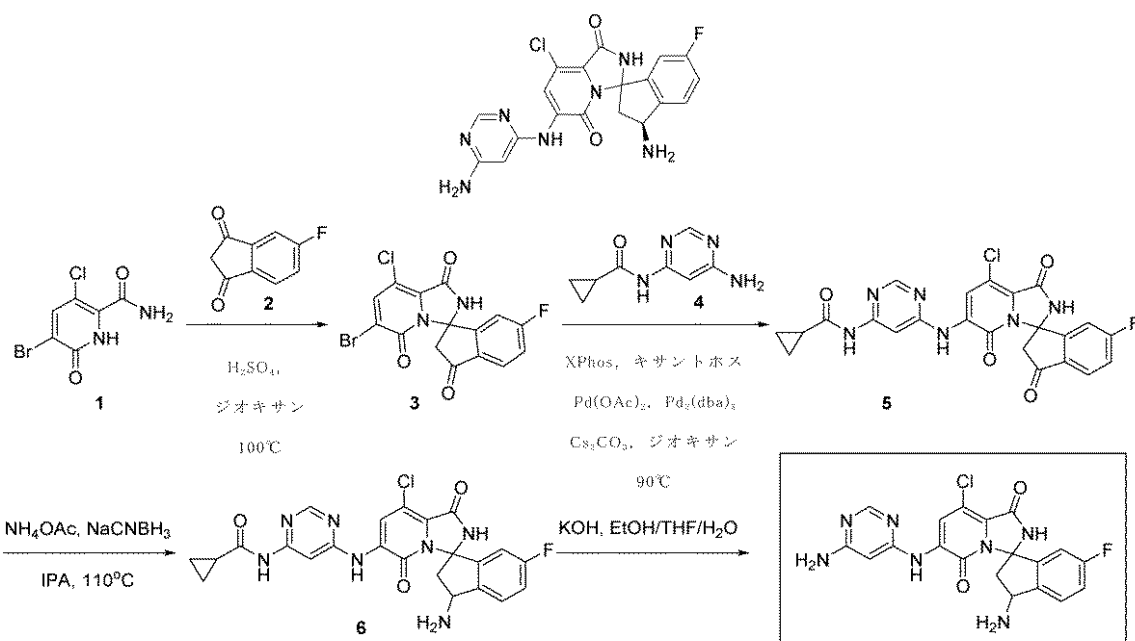
3' - アミノ - 6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 2', 3' - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,1' - インデン] - 1,5 - ジオン (化合物番号183) の合成

10

20

30

【化 2 1 7】



10

20

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インデン] - 1,3',5 (2' H) - トリオン (3) の合成

【 0 6 0 1】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

N - (6 - ((8 - クロロ - 6' - フルオロ - 1,3',5 - トリオキソ - 1,2',3',5 - テトラヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インデン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (5) の合成

【 0 6 0 2】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

N - (6 - ((3' - アミノ - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 1,5 - ジオキソ - 1,2',3',5 - テトラヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インデン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (6) の合成

【 0 6 0 3】

N - (6 - ((3' - アミノ - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 1,5 - ジオキソ - 1,2',3',5 - テトラヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インデン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (6, 1g, 2.02mmol) の2 - プロパノール (20mL) 溶液に、酢酸アンモニウム (0.47g, 6.06mmol) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.02g, 16.16mmol) を添加した。反応液を110 で一晩攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注入した。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、N - (6 - ((3' - アミノ - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 1,5 - ジオキソ - 1,2',3',5 - テトラヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インデン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (6) を得た。

30

40

3' - アミノ - 6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - クロロ - 6' - フルオロ - 2',3' - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - インデン] - 1,5 - ジオン (化合物番号183) の合成

【 0 6 0 4】

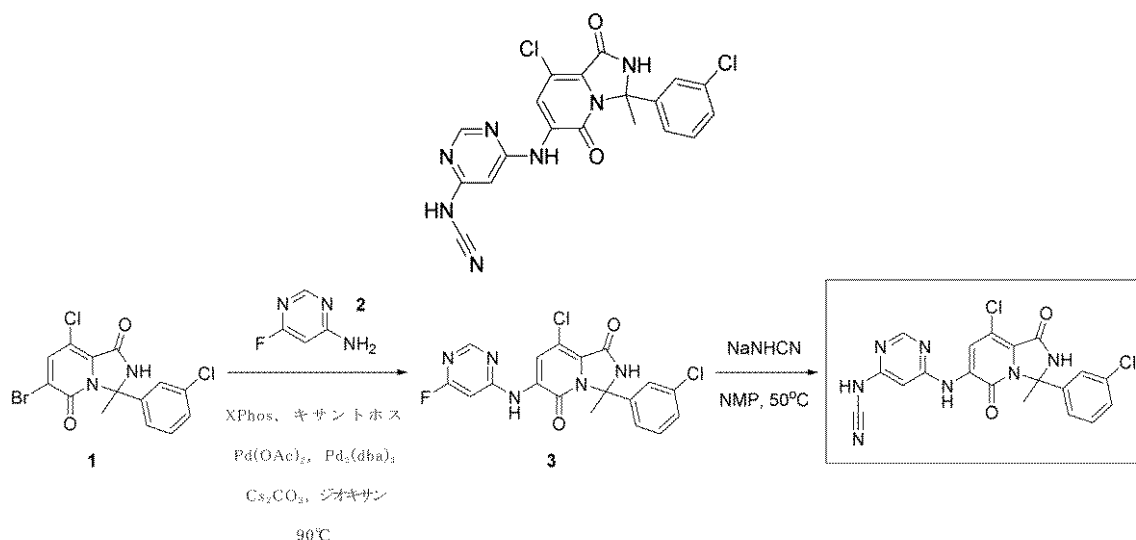
化合物183の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例184

50

N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シアナミド (化合物番号184) の合成

【化 2 1 8】



8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 6 - ((6 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3) の合成
【 0 6 0 5 】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シアナミド (化合物番号184) の合成

【 0 6 0 6 】

8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 6 - ((6 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 2,3 - ジヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1,5 - ジオン (3 , 100mg , 0.24mmol) の N - メチル - 2 - ピロリジノン (4mL) 溶液に、ナトリウム水素シアナミド (46mg , 0.72mmol) を添加した。反応液を50 で2時間攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、水に注入し、濃塩酸でpH=5.5に酸性化した。混合物を濾過した。固形粗製物をHPLCによって精製し、N - (6 - ((8 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロイミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シアナミド (化合物番号184) を得た。

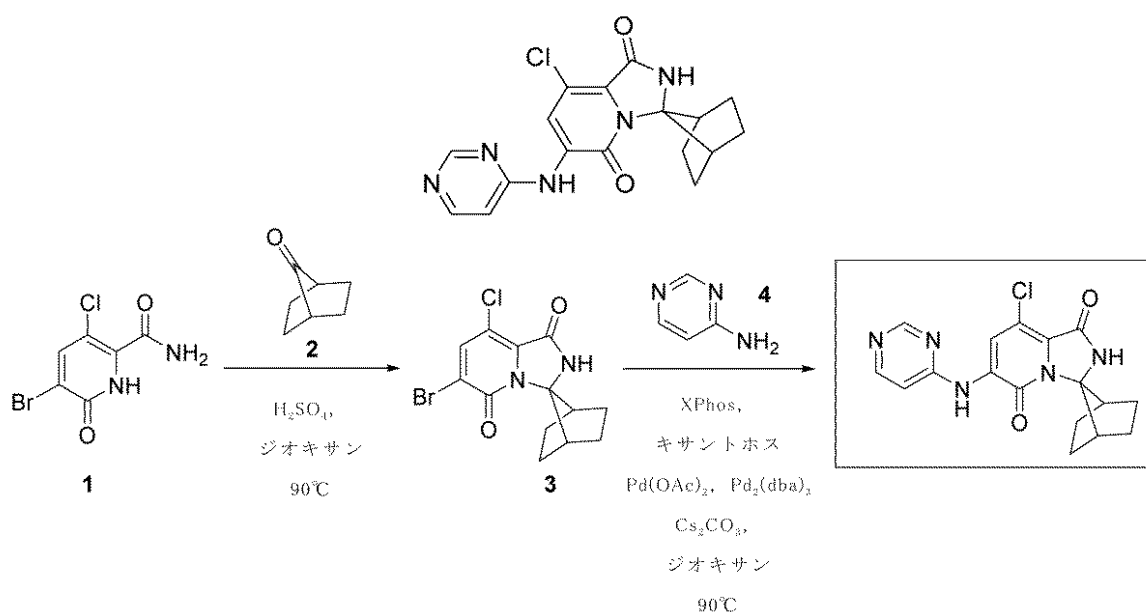
実施例185

8' - クロロ - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[ピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号185) の合成

20

30

【化 2 1 9】



10

6' - ブロモ - 8' - クロロ - 2' H - スピロ [ピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7,3' - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (3) の合成

20

【 0 6 0 7】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

8' - クロロ - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ [ピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7,3' - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号185) の合成

【 0 6 0 8】

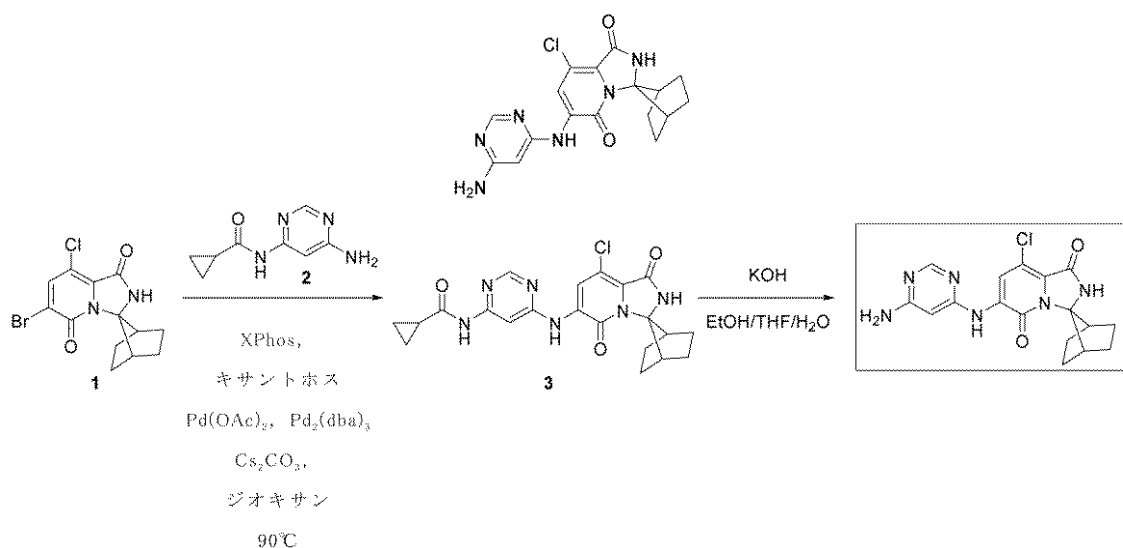
化合物185の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例186

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - クロロ - 2' H - スピロ [ピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7,3' - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号186) の合成

30

【化 2 2 0】



40

N - (6 - ((8' - クロロ - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7,3' - イミダゾ [1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

50

【0609】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - クロロ - 2' H - スピロ[ピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号186) の合成

【0610】

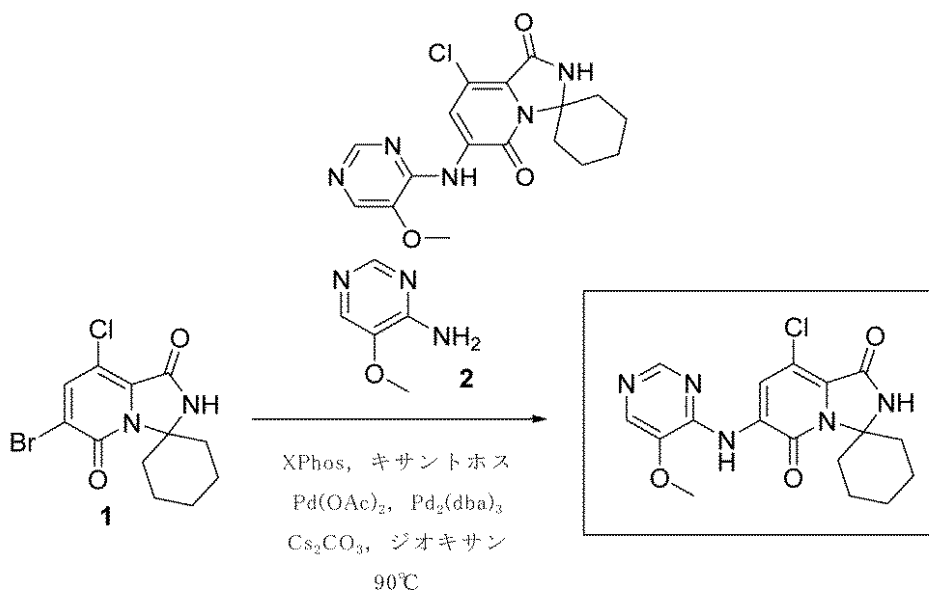
化合物186の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例187

8 - クロロ - 6 - [(5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ]スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号187) の合成

10

【化221】



20

30

8 - クロロ - 6 - [(5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ]スピロ[2H - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,1' - シクロヘキサン] - 1,5 - ジオン (化合物番号187) の合成

【0611】

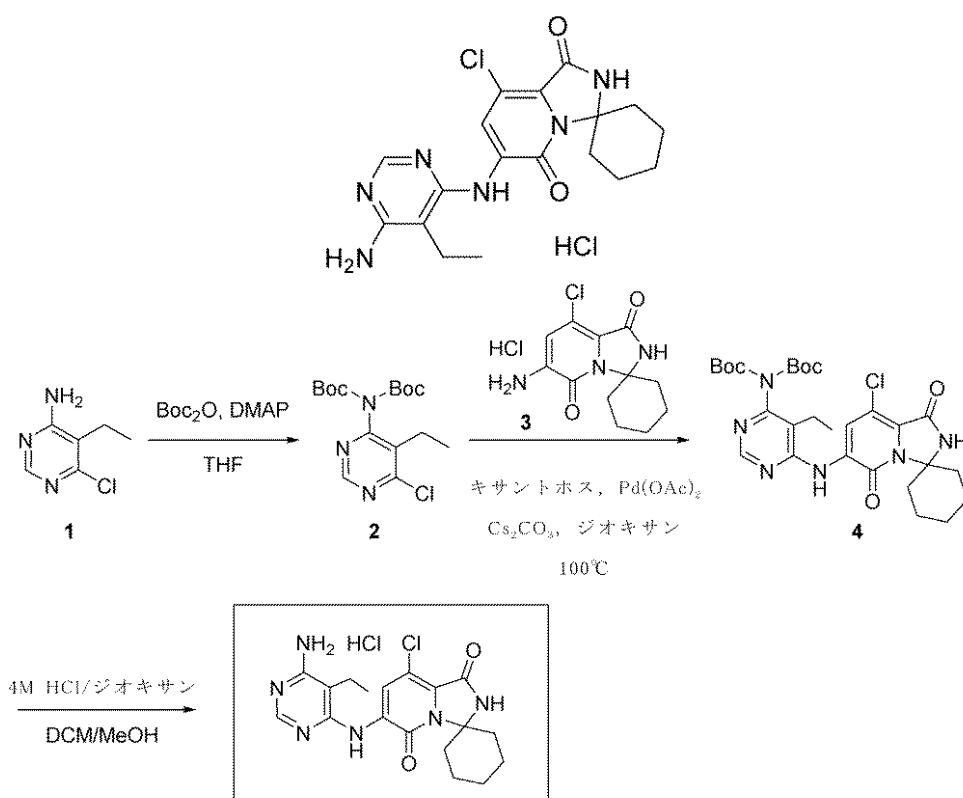
化合物187の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。灰色固形物；収量：0.052g，17%；MS (ESI) m/z 376.31 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 2H), 1.64 - 1.61 (m, 3H), 1.55 - 1.52 (m, 2H), 1.23 (m, 1H)。

実施例188

6' - ((6 - アミノ - 5 - エチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - クロロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン塩酸塩 (化合物番号188) の合成

40

【化 2 2 2】



10

20

N-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-クロロ-5-エチル-ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2)の合成

【0612】

中間体2の合成は、手順Jの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物。収量：3.5g, 96%；MS (ESI) m/z 358.5 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.71 (s, 1H), 2.70 (m, 3H), 1.4 (m, 18H), 1.20 (m, 3H)。

30

N-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-[(8-クロロ-1,5-ジオキサソスピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-6-イル)アミノ]-5-エチル-ピリミジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(4)の合成

【0613】

中間体4の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量：0.48g, 42%；MS (ESI) m/z 589.45 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.14 (m, 18H), 1.25 (m, 1H), 1.22 (m, 4H)。

40

6'-((6-アミノ-5-エチルピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号188)の合成

【0614】

化合物188の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量：0.32g, 94%；MS (ESI) m/z 389.06 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44-8.33 (m, 2H), 7.74 (brs, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 3H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 1H), 1.10 (t, J = 14.8 Hz, 3H)。

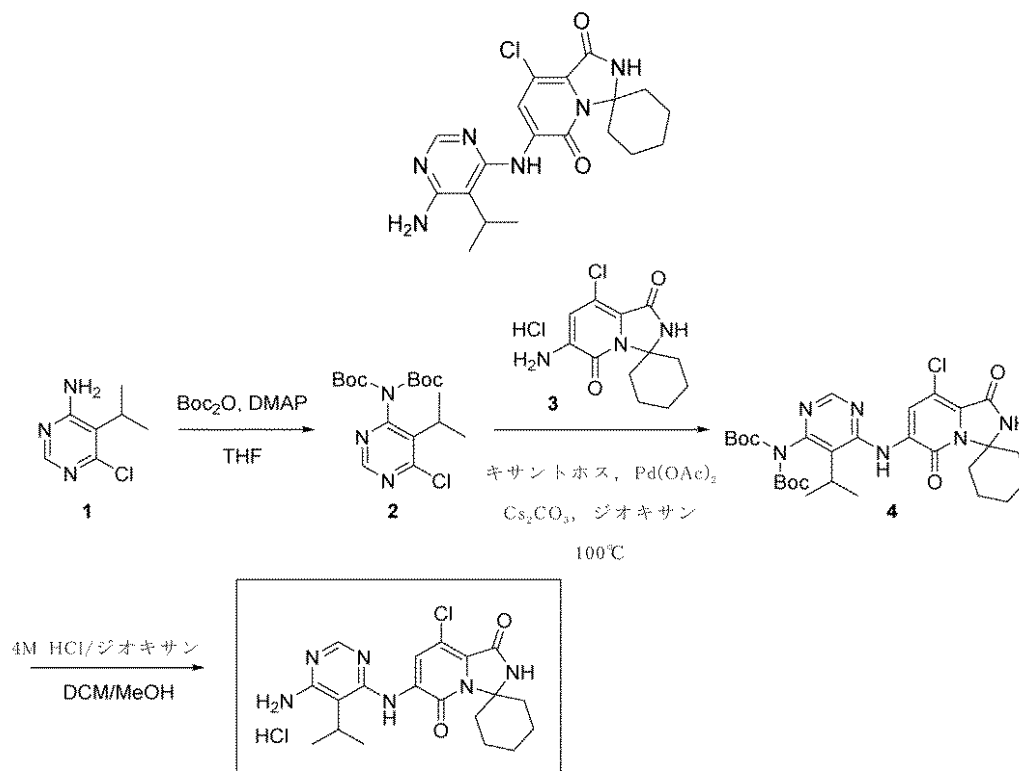
実施例189

6'-((6-アミノ-5-イソプロピルピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2

50

'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号189)の合成

【化223】



10

20

N-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-クロロ-5-イソプロピル-ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2)の合成

【0615】

中間体2の合成は、手順Jの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：4.5g, 90%；MS (ESI) m/z 372.3 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.92 (s, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 1.52 - 1.20 (m, 24H)。

30

N-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-[(8-クロロ-1,5-ジオキソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-6-イル)アミノ]-5-イソプロピル-ピリミジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(4)の合成

【0616】

中間体4の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.41g, 30%；MS (ESI) m/z 603.55 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.40 (s, 1H), 8.75 - 8.72 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.14 (m, 24H), 1.20 - 1.00 (m, 1H)。

40

6'-((6-アミノ-5-イソプロピルピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号189)の合成

【0617】

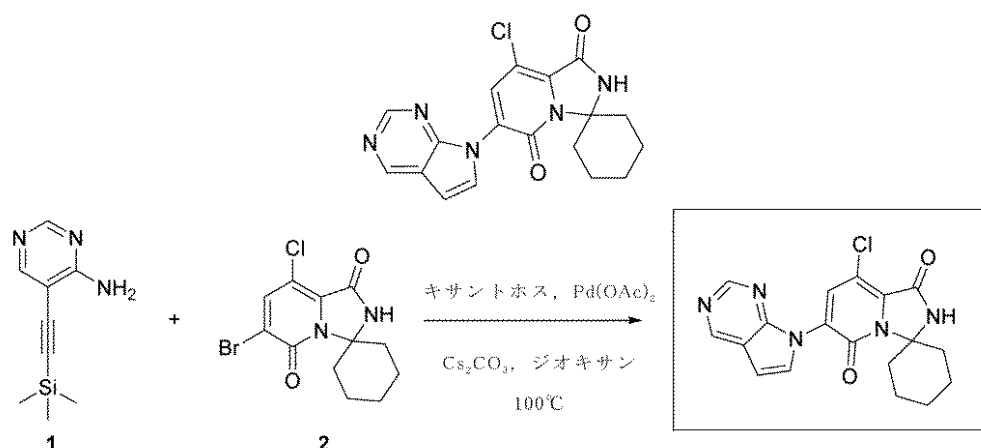
化合物189の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.30g, 93%；MS (ESI) m/z 403.17 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.38 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.69 - 7.68 (brs, 2H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.65 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.36 (m, 6H), 1.26 (m, 1H)。

実施例190

50

8'-クロロ-6'-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号190)の合成

【化224】



10

8'-クロロ-6'-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号190)の合成

20

【0618】

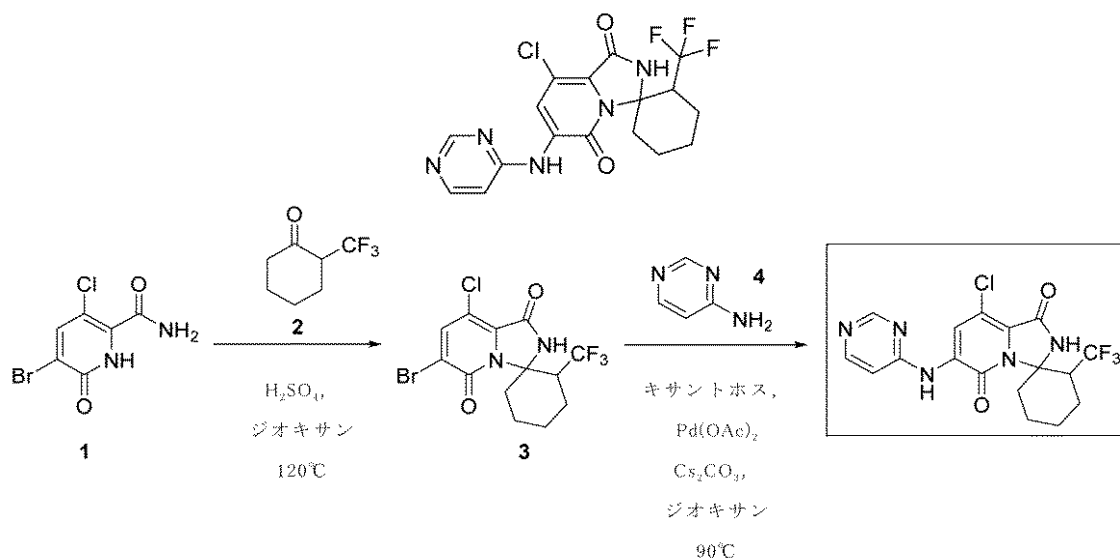
化合物190の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量：0.070g, 7%; MS (ESI) m/z 370.09 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.66 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 3.56 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 3.56 Hz, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 7H), 1.23 (m, 1H).

実施例191

8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号191)の合成

30

【化225】



40

6'-ブromo-8'-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

50

【0619】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.40g，43%；MS (ESI) m/z 400.59 [M+1]⁺。

8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)-2'-H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号191)の合成

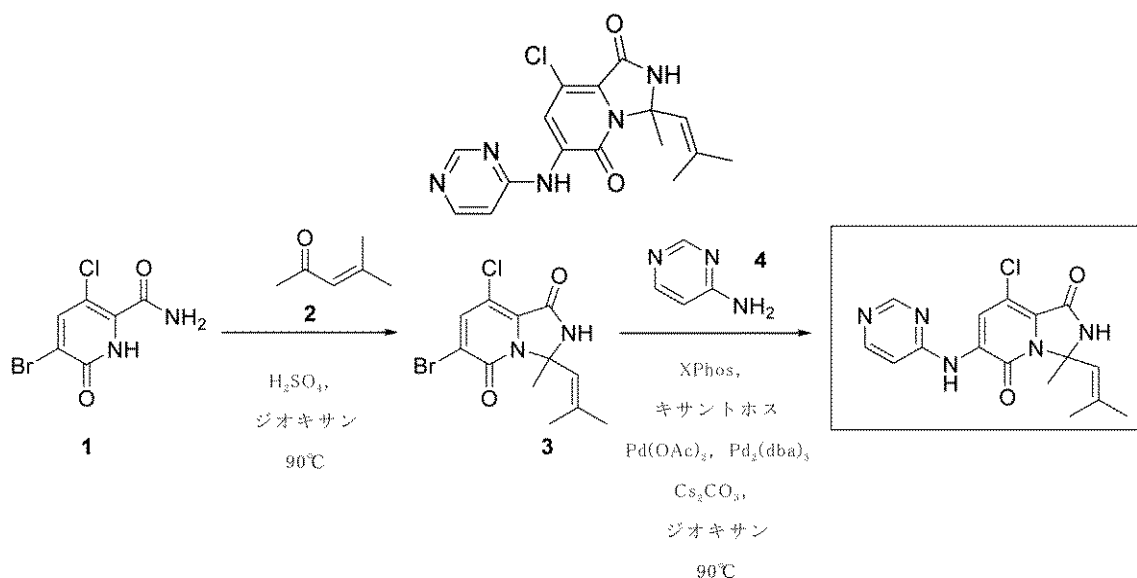
【0620】

化合物191の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.030g，8%；MS (ESI) m/z 346.80 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.53 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.84 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 5.92 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.41 (s, 1H)。

実施例192

8-クロロ-3-メチル-3-(2-メチルプロブ-1-エニル)-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号192)の合成

【化226】



6-プロモ-8-クロロ-3-メチル-3-(2-メチルプロブ-1-エニル)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(3)の合成

【0621】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色粘稠性液状物。収量：1.5g，28%；MS (ESI) m/z 329 [M-1] -。

8-クロロ-3-メチル-3-(2-メチルプロブ-1-エニル)-6-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,5-ジオン(化合物番号192)の合成

【0622】

化合物192の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：65mg，31%；MS (ESI) m/z 360.80 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.32 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.50-1.47 (m, 2H)。

実施例193

6'-(6-アミノ-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'-H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号193)の合成

10

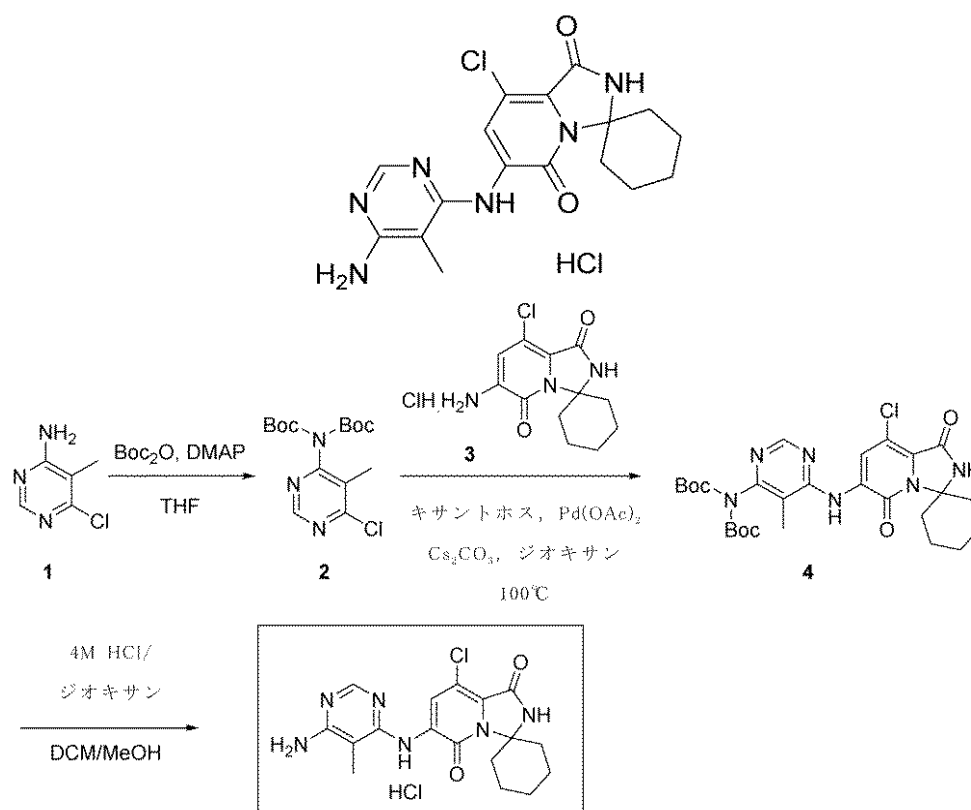
20

30

40

50

【化 2 2 7】



10

20

N-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-クロロ-5-メチル-ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2)の合成

【0623】

中間体2の合成は、手順Jの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：1.1g，94%；MS(ESI)m/z 344.27 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz，DMSO-d₆) 8.90(s，1H)，2.22(s，1H)，1.38(s，18H)。

30

N-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-[(8-クロロ-1,5-ジオキサソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-6-イル)アミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(4)の合成

【0624】

中間体4の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.20g，35%；MS(ESI)m/z 575.32 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz，DMSO-d₆) 10.41(s，1H)，8.73(s，2H)，8.46(s，1H)，2.14(s，3H)，1.77-1.66(m，7H)，1.46(m，18H)，1.20(m，1H)。

6'-((6-アミノ-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号193)の合成

40

【0625】

化合物193の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.11g，80%；MS(ESI)m/z 375.26 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz，DMSO-d₆) 10.41(s，1H)，8.47(s，2H)，8.40(s，1H)，7.79(brs，2H)，2.93-2.87(m，1H)，2.07(s，1H)，1.77-1.74(m，2H)，1.65-1.56(m，3H)，1.56-1.53(m，2H)，1.09(m，1H)。

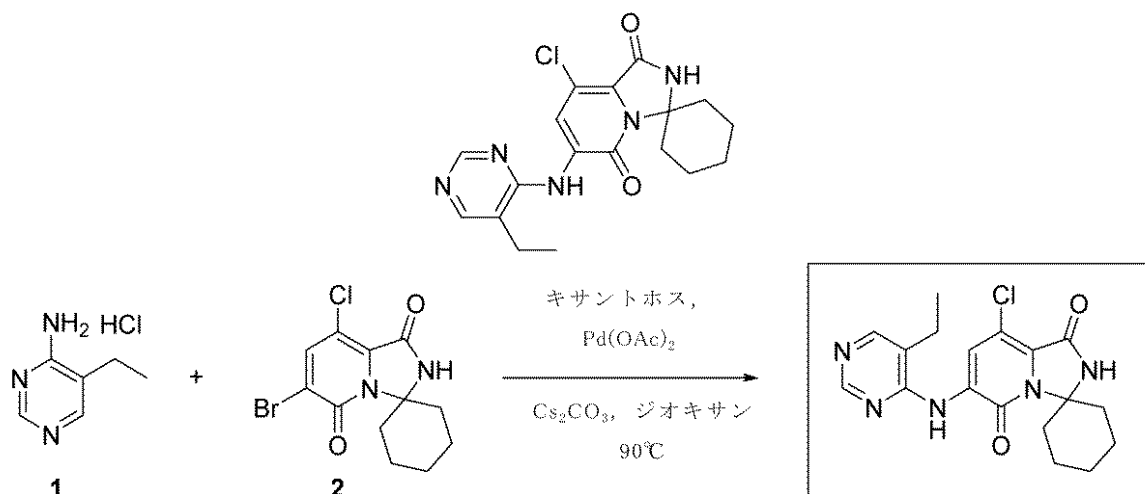
実施例194

8'-クロロ-6'-((5-エチルピリミジン-4-イル)アミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号194)の

50

合成

【化 2 2 8】



10

8' - クロロ - 6' - ((5 - エチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号 194) の合成

20

【 0 6 2 6 】

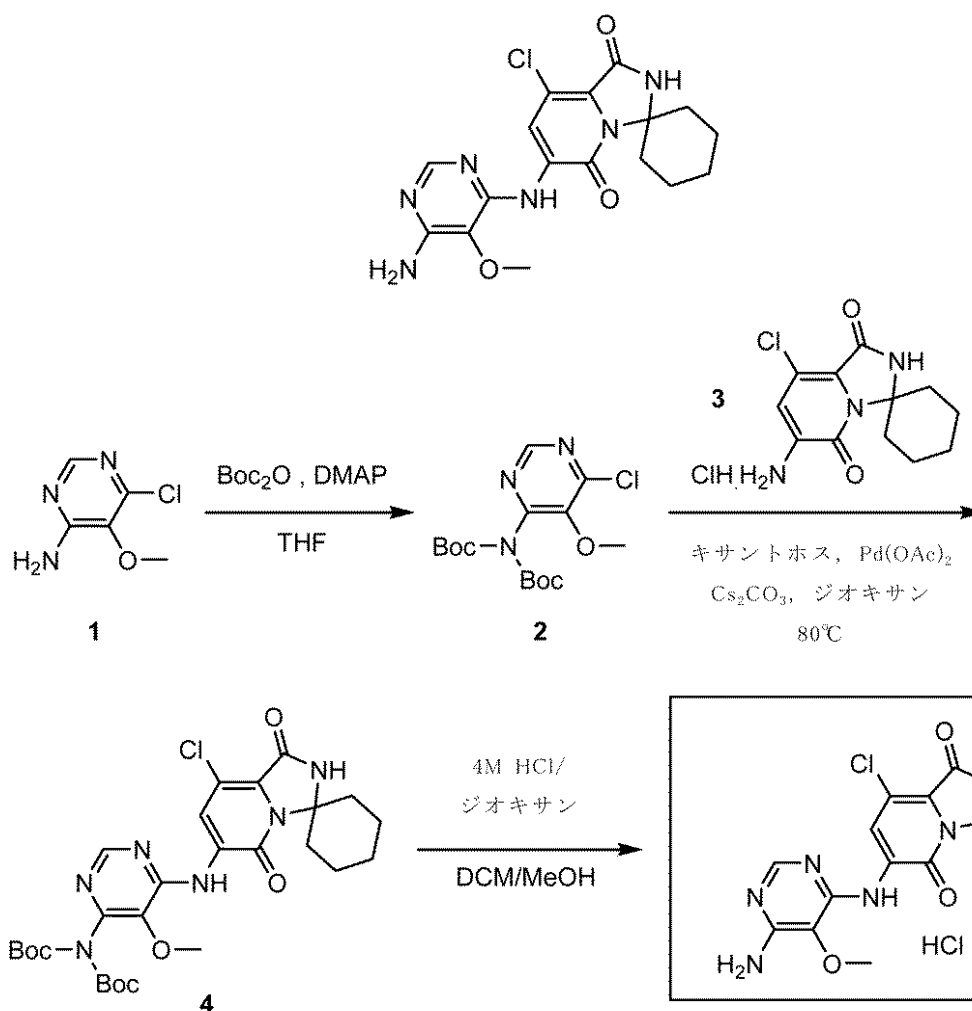
化合物 194 の合成は、手順 B の一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.026g, 22%；MS (ESI) m/z 374.21 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.37 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 3H), 1.57 - 1.54 (m, 2H), 1.26 (m, 4H)。

実施例 195

6' - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - クロロ - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン塩酸塩 (化合物番号 195) の合成

30

【化 2 2 9】



10

20

30

N-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-クロロ-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2)の合成

【0627】

中間体2の合成は、手順Jの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.92g，59%；MS(ESI)m/z 360.12 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz；DMSO-d₆) 1.44(s, 18H)，3.92(s, 3H)，8.64(s, 1H)。

N-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-[(8-クロロ-1,5-ジオキソ-スピロ[2H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン]-6-イル)アミノ]-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(4)の合成

【0628】

中間体4の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.14g；23%；MS(ESI)m/z 591.23 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz，DMSO-d₆) 10.40(s, 1H)，8.78(s, 1H)，8.67(s, 1H)，8.6(s, 1H)，3.87(s, 3H)，2.92(m, 2H)，1.81-1.54(m, 7H)，1.40(s, 18H)，1.23(m, 1H)

6'-((6-アミノ-5-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号195)の合成

【0629】

化合物195の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.075g，80%；MS(ESI)m/z 391.12 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz

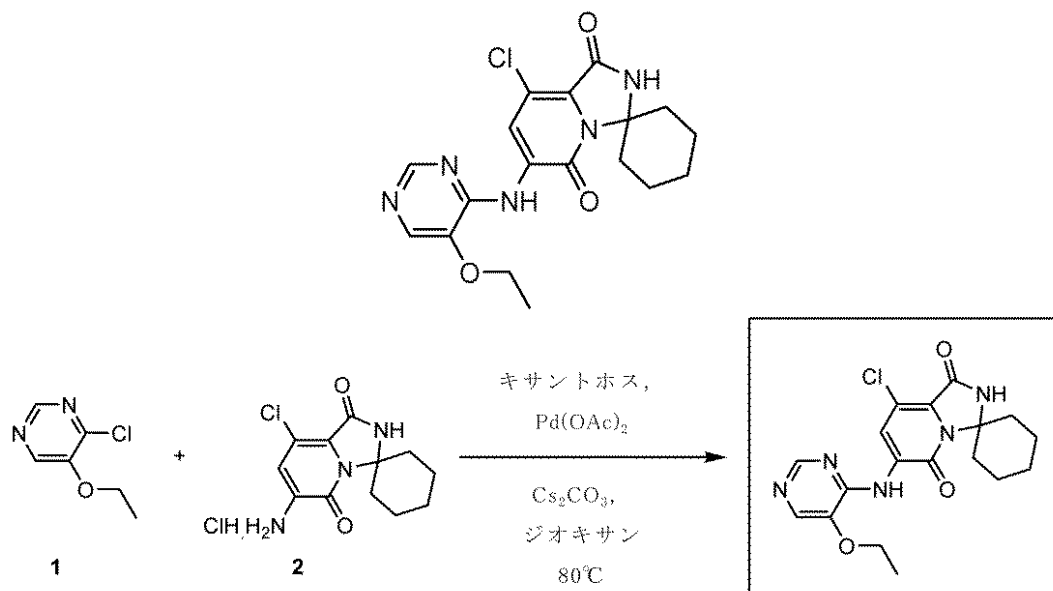
50

, DMSO - d₆) 10.35 (s , 1H) , 8.53 (s , 1H) , 8.48 (s , 1H) , 8.19 (s , 1H) , 7.33 (brs , 2H) , 3.74 (s , 3H) , 2.91 (m , 2H) , 1.76 - 1.52 (m , 7H) , 1.26 (m , 1H) .

実施例196

8' - クロロ - 6' - ((5 - エトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号196) の合成

【化 2 3 0】



10

20

8' - クロロ - 6' - ((5 - エトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号196) の合成

【 0 6 3 0】

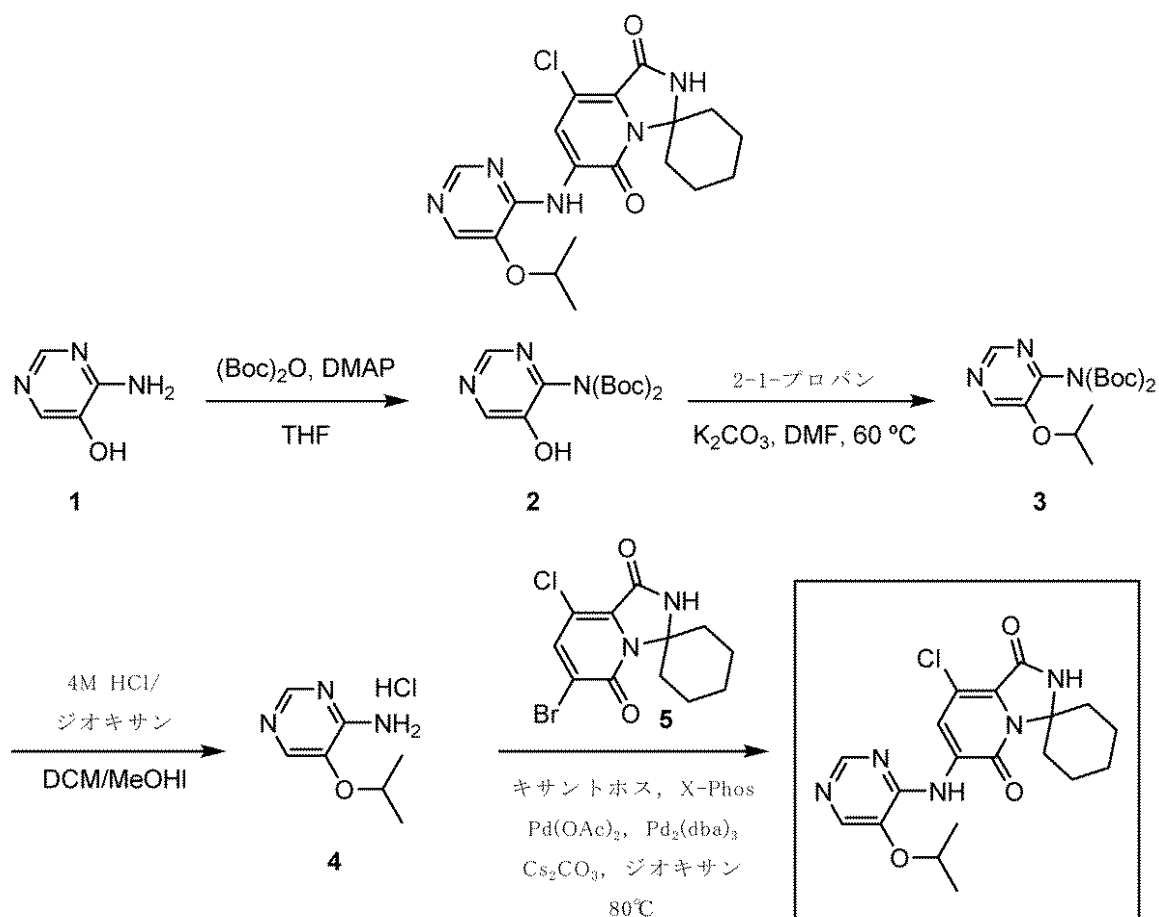
化合物196の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.055g，20%；MS (ESI) m/z 390.13 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.42 (s , 1H) , 8.82 (s , 1H) , 8.75 (s , 1H) , 8.62 (s , 1H) , 8.33 (s , 1H) , 4.30 (q , J = 6.96 Hz , 2H) , 2.90 (m , 2H) , 1.74 - 1.53 (m , 7H) , 1.43 (t , J = 6.96 Hz , 3H) , 1.25 (m , 1H) .

30

実施例197

8' - クロロ - 6' - ((5 - イソプロポキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号197) の合成

【化 2 3 1】



10

20

N,N - ジ - boc - 4 - アミノピリミジン - 5 - オール (2) の合成

【 0 6 3 1 】

30

中間体2の合成は、手順Jの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：1.2g，86%；MS (ESI) m/z 312.15 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz；CDCl₃) 8.96 (s, 1H)，8.76 (s, 1H)，1.42 (s, 18H)。

N,N - ジ - boc - 5 - イソプロポキシピリミジン - 4 - アミン (3) の合成

【 0 6 3 2 】

N,N - ジ - boc - 4 - アミノピリミジン - 5 - オール (2, 1.0g, 3.21mmol) のジメチルホルムアミド (15mL) 溶液に炭酸カリウム (1.11g, 8.03mmol) を添加した後、2 - ヨードプロパン (1.64g, 9.64mmol) を添加した。反応混合物を60 で3時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (50mL) で希釈し、冷水 (3×20mL) とブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、N,N - ジboc - 5 - イソプロポキシピリミジン - 4 - アミン (3) を白色固形物として得た。収量：1.1g，97%；MS (ESI) m/z 354.20 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.75 (s, 1H)，8.70 (s, 1H)，4.89 (m, 1H)，1.37 (s, 18H)，1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

40

5 - イソプロポキシピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (4) の合成

【 0 6 3 3 】

中間体4の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.55g，93%；MS (ESI) m/z 154.09 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 14.32 (brs, 1H)，9.10 - 8.60 (m, 2H)，8.48 (s, 1H)，8.31 (brs, 1H)，8.06 (s, 1H)，4.72 (m, 1H)，1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

8' - クロロ - 6' - ((5 - イソプロポキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2' H - スピ

50

ロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号 197) の合成

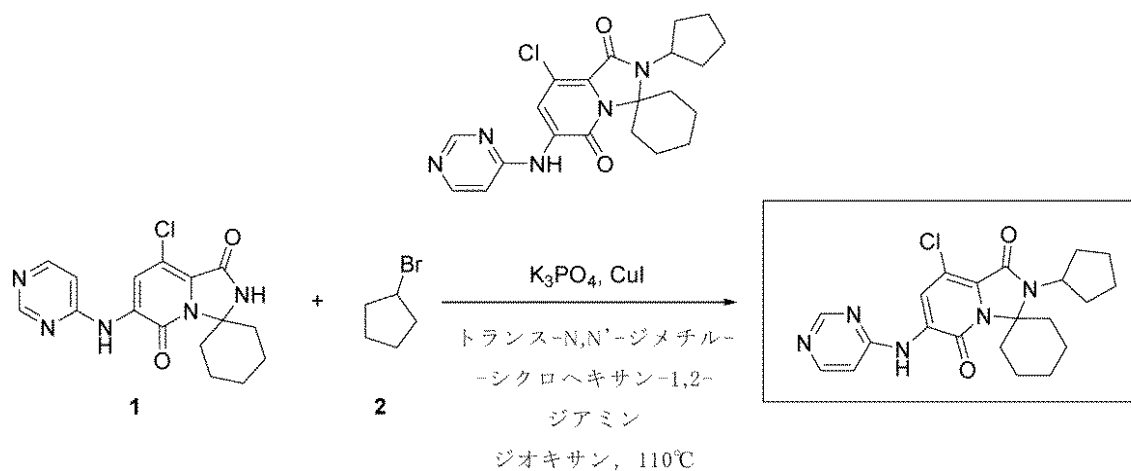
【0634】

化合物197の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.22g, 61%；MS (ESI) m/z 404.14 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.4 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.77 - 1.53 (m, 7H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.23 (m, 1H)。

実施例198

8' - クロロ - 2' - シクロペンチル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号 198) の合成

【化232】



8' - クロロ - 2' - シクロペンチル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号 198) の合成

【0635】

バイアル内で、8' - クロロ - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (0.5g, 1.44mmol)、プロモシクロペンタン (0.26g, 1.73mmol) およびリン酸カリウム (0.49g, 3.62mmol) を1,4 - ジオキサン (10mL) に溶解させた。反応混合物にアルゴンを10分間バージし、ヨウ化銅 (I) (0.027g, 0.14mmol)、トランス - N,N' - ジメチルシクロヘキサン - 1,2 - ジアミン (0.041g, 0.14mmol) を添加し、バージをさらに10分間継続した。反応液を密封し、110 で24時間加熱した。終了後、反応液を5%メタノール含有ジクロロメタン (300 mL) で希釈し、セライト床に通して濾過した。濾液を濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー (中性アルミナを使用) によって精製し、化合物をジクロロメタンで溶出した。溶媒を減圧除去して固形物を得、これを高真空下で乾燥させ、8' - クロロ - 2' - シクロペンチル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号198) をオフホワイト色固形物として得た。収量：0.035g, 6%；MS (ESI) m/z 414.14 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.32 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 2.93 (m, 2H), 1.92 (m, 12 H), 1.62 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)。

実施例199

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 5' - チオキソ - 2' H - スピロ[シクロペンタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' (5' H) - オン (化合物番号199) の合成

10

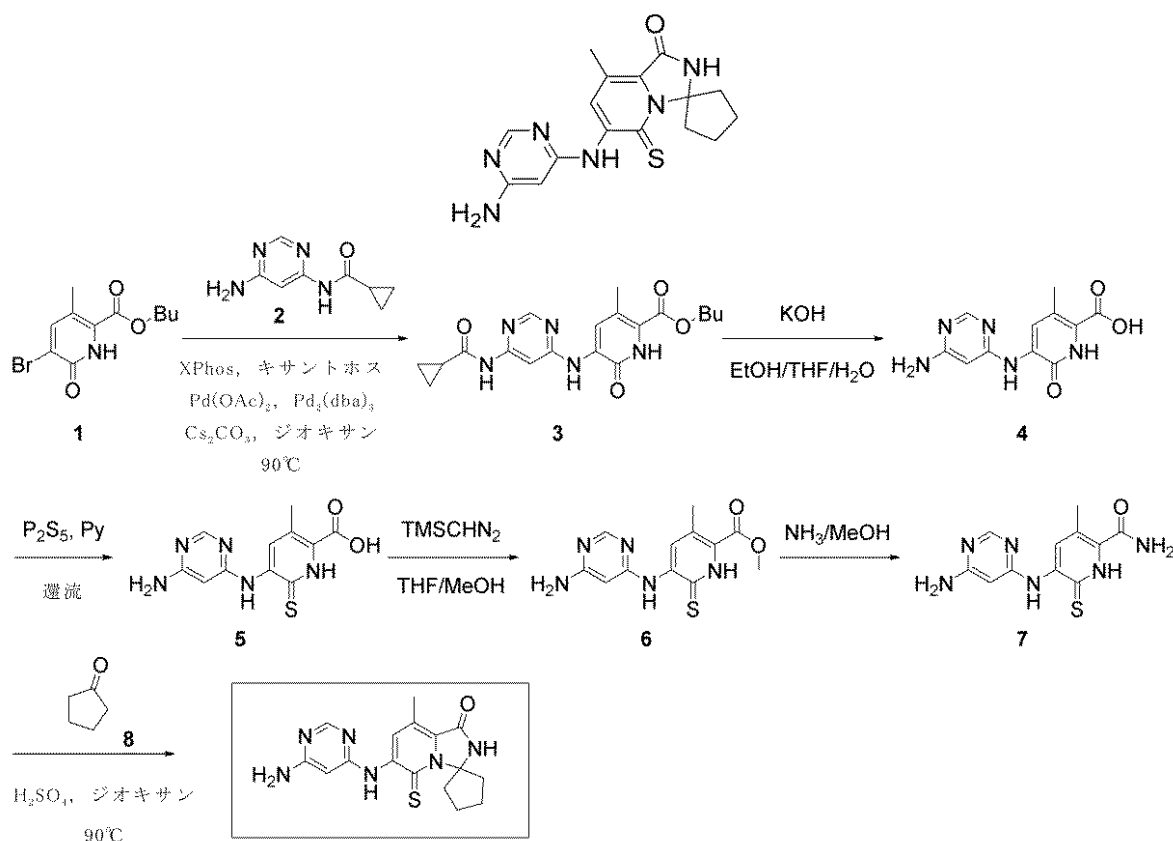
20

30

40

50

【化 2 3 3】



10

20

5 - ((6 - (シクロプロパンカルボキサミド)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸n - ブチル (3) の合成

【0636】

30

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (4) の合成

【0637】

中間体3の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 3 - メチル - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (5) の合成

【0638】

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (4, 0.5g, 1.91mmol) のピリジン (10mL) 溶液に五硫化リン (1.27g, 5.73mmol) を添加する。反応液を一晩還流する。得られた混合物を室温まで冷却し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 3 - メチル - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (5) を得る。

40

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 3 - メチル - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (6) の合成

【0639】

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 3 - メチル - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (5, 0.5g, 1.72mmol) をテトラヒドロフラン (10mL) とメタノール中に溶液に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン (ヘキサン中2M, 1.29mL, 2.

50

58mmol) を添加する。反応液を室温で1時間攪拌する。得られた混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (6) を得る。

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 6 - チオキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (7) の合成

【0640】

中間体7の合成は、手順Kの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 5' - チオキソ - 2' H - スピロ[シクロペンタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' (5' H) - オン (化合物番号199) の合成

10

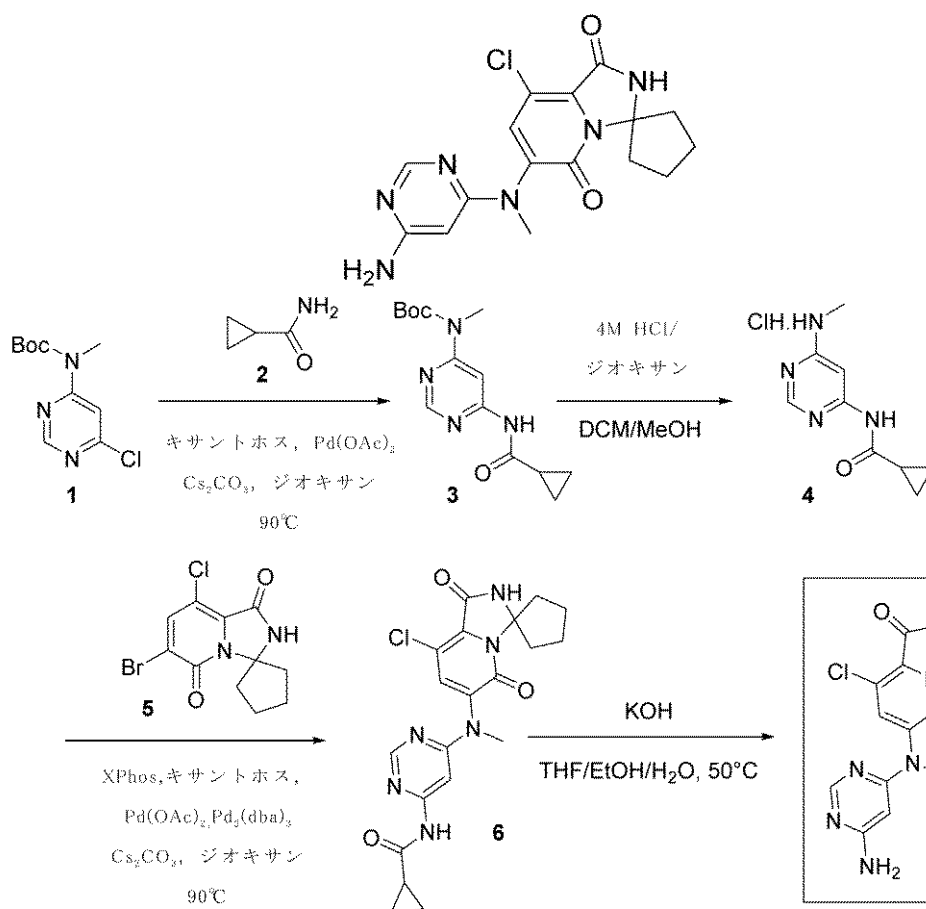
【0641】

化合物199の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例200

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) - 8' - クロロ - 2' H - スピロ[シクロペンタン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' ,5' - ジオン (化合物番号200) の合成

【化234】



20

30

40

(6 - (シクロプロパンカルボキサミド)ピリミジン - 4 - イル) (メチル)カルバミン酸 tert - ブチル (3) の合成

【0642】

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：2.5g, 80%；MS (ESI) m/z 293.51 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

11.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)

50

), 0.85 - 0.83 (m, 4H).

N-(6-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩
(4)の合成

【0643】

中間体4の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固
形物；収量：1.4g, 90%；MS (ESI) m/z 193.30 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)
11.87 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.05 (brs, 1H), 2.91 (s, 3H)
, 2.01 (m, 1H), 0.93 - 0.89 (m, 4H)。

N-(6-(8'-クロロ-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シク
ロペンタン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)(メチル)アミノ)ピリ
ミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(6)の合成

10

【0644】

中間体6の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固
形物；収量：120mg, 18%；MS (ESI) m/z 427.01 [M-1] -。

6'-(6-アミノピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)-8'-クロロ-2'H-ス
ピロ[シクロペンタン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番
号200)の合成

【0645】

化合物200の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐
色固形物；収量：27mg, 32%；MS (ESI) m/z 361.12 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)
10.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (brs, 2H), 5.72 (s, 1H)
, 3.27 (s, 3H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.79 (m, 2H)
, 1.74 - 1.69 (m, 2H)。

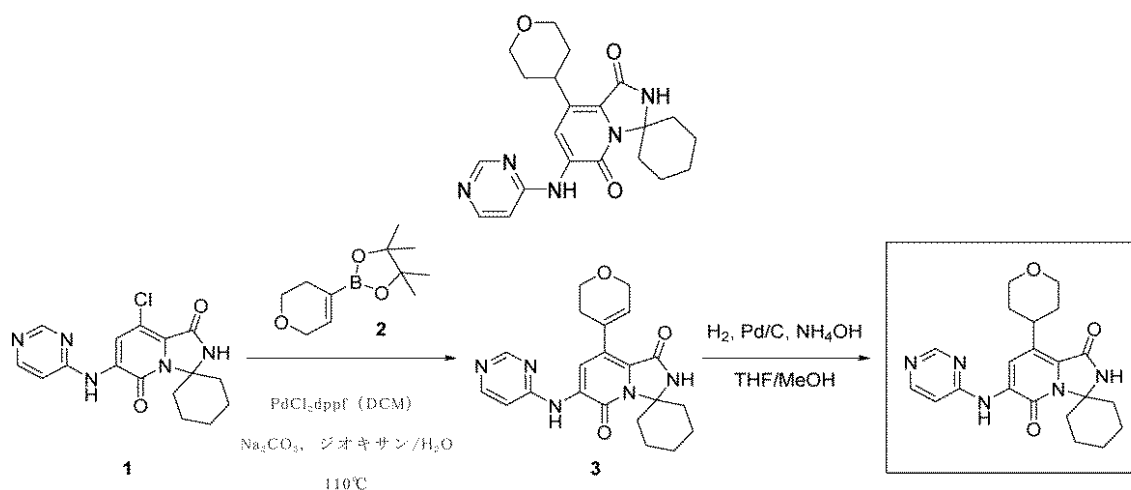
20

実施例201

6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-8'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-
2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化
合物番号201)の合成

【化235】

30



40

8'-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-
2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン
(3)の合成

【0646】

バイアルに、8'-クロロ-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シク
ロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(1, 0.50g, 1.44mmo
l)と2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ

50

オキサボロラン (2, 0.36g, 1.73mmol) (1,4 - ジオキサン (10mL) 中) を仕込んだ。炭酸ナトリウム (0.46g, 4.33mmol)、続いて水 (1.44mL) を添加し、この混合物にアルゴンを10分間パージした。次いで、[1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (ジクロロメタンとの錯体) (0.11g, 0.144mmol) を添加し、パージをさらに5分間継続した。反応液を密封し、110 で16時間加熱した。TLCとLCMSによる反応の終了後。水 (100mL) を添加し、10%メタノール含有ジクロロメタン (3 × 150mL) で抽出した。有機液をブライン (1 × 100mL) で洗浄した。次いで有機液を分離し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) た後、濃縮乾固した。次いで粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン中2から3%までのメタノールで溶出) によって精製した。所望の画分を真空下で濃縮乾固し、8' - (3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' ,5' - ジオン (3) をオフホワイト色固形物として得た。収量 : 0.35g, 61% ; MS (ESI) m/z 394 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.24 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.08 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.72 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.84 (m, 6H), 1.56 (s, 2H) .

10

6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 8' - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' ,5' - ジオン (化合物番号201) の合成

20

【0647】

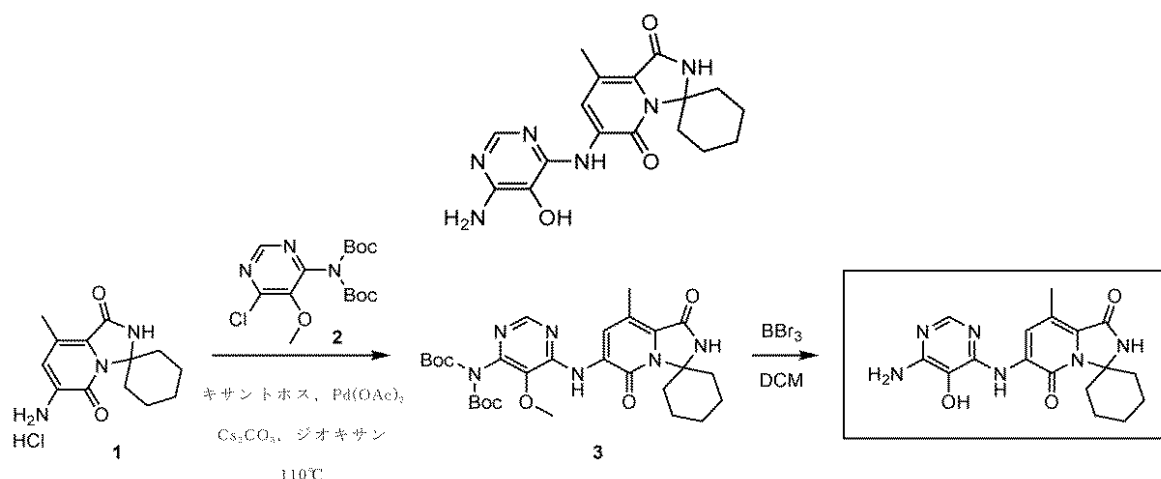
二つ口丸底フラスコに、8' - (3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' ,5' - ジオン (3, 0.22g, 0.57mmol) (メタノール (10mL) とテトラヒドロフラン (10mL) 中) を仕込んだ。パラジウム担持炭素 (0.10g)、続いて水酸化アンモニウム (1.0mL) を窒素雰囲気下で添加した。反応を水素で満たし、室温で3日間攪拌した。TLCとLCMSでモニタリングした反応の終了後、反応マスを5%メタノール含有ジクロロメタン (100mL) で希釈し、セラライト床に通し、10%メタノール/ジクロロメタン (3 × 50mL) で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、粗製物質を分取HPLCによって精製し、6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 8' - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' ,5' - ジオン (化合物番号201) を白色固形物として得た。収量 : 0.11g, 49% ; MS (ESI) m/z 396.4 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.16 (6, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.88 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.88 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.42 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.01 (m, 2H), 1.70 (m, 9H), 1.58 (m, 2H), 1.22 (m, 1H) .

30

実施例202

6' - ((6 - アミノ - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' ,5' - ジオン (化合物番号202) の合成

【化 2 3 6】



10

N-tert-ブトキシカルボニル-N-(5-メトキシ-6-(8'-メチル-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3)の合成

20

【0648】

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.45g，64%；MS(ESI)m/z 571.15 [M+1]⁺。

6'-((6-アミノ-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号202)の合成

【0649】

フラスコに、N-tert-ブトキシカルボニル-N-(5-メトキシ-6-(8'-メチル-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3, 0.40g, 0.70mmol)を仕込み、ジクロロメタン(20mL)を添加し、混合物を-20℃まで冷却した。次いで、この混合物に三臭化ホウ素(0.87g, 3.50mmol)を滴下した。反応マスを室温で一晩攪拌した。終了後、水を反応混合物に添加し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液でpH8までクエンチした。黄色固形物が析出され、濾過し、水(20mL)、続いてジエチルエーテルで洗浄し、次いで最後に高真空下で乾燥させ、6'-((6-アミノ-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号202)を黄色固形物として得た。収量：0.085g，34%；MS(ESI)m/z 357.16 [M+1]⁺；¹H NMR：(400 MHz, DMSO-d₆) 10.06 (s, 1H), 9.15 (brs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.65 (brs, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 5H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 1H)。

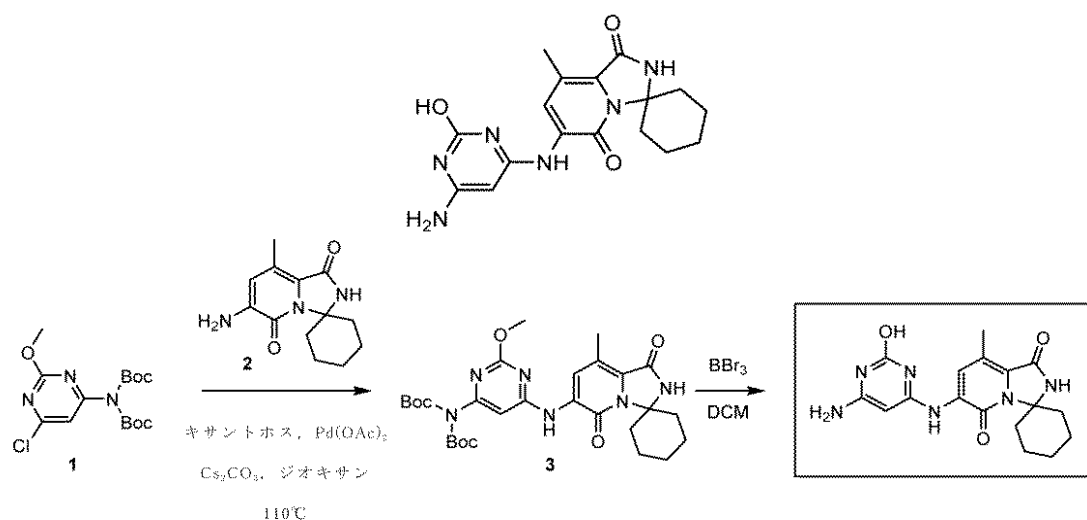
30

40

実施例203

6'-((6-アミノ-2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号203)の合成

【化 2 3 7】



10

6' - ((6 - ((ジ - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノ) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (3) の合成

【 0 6 5 0 】

20

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.77g，51%；MS (ESI) m/z 571.21 [M+1]⁺。

6' - ((6 - アミノ - 2 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号203) の合成

【 0 6 5 1 】

6' - ((6 - ((ジ - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノ) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (3 , 0.77g , 1.35mmol) のジクロロメタン (15mL) 攪拌溶液に - 20 で、三臭化ホウ素 (1mL) を添加した。混合物を同じ温度でさらに20分間攪拌し、次いで室温で48時間攪拌し、このときTLCにより出発物質の完全な変換が示された。メタノール (2mL) の添加によって混合物をクエンチし、溶媒を減圧除去し、粗製物を得た。この粗製物をメタノール (5mL) 、ジクロロメタン (5mL) およびペンタン (25mL) での洗浄によって精製し、6' - ((6 - アミノ - 2 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号203) を薄黄色固形物として得た。収量：0.28g，58%；MS (ESI) m/z 357.16 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.03 (brs , 2H) , 8.58 (brs , 1H) , 8.47 (brs , 1H) , 6.46 (brs , 2H) , 5.39 (brs , 1H) , 3.05 - 2.92 (m , 2H) , 2.40 (s , 3H) , 1.80 - 1.54 (m , 6H) , 1.48 - 1.50 (m , 2H) , 1.28 - 1.16 (m , 1H) 。

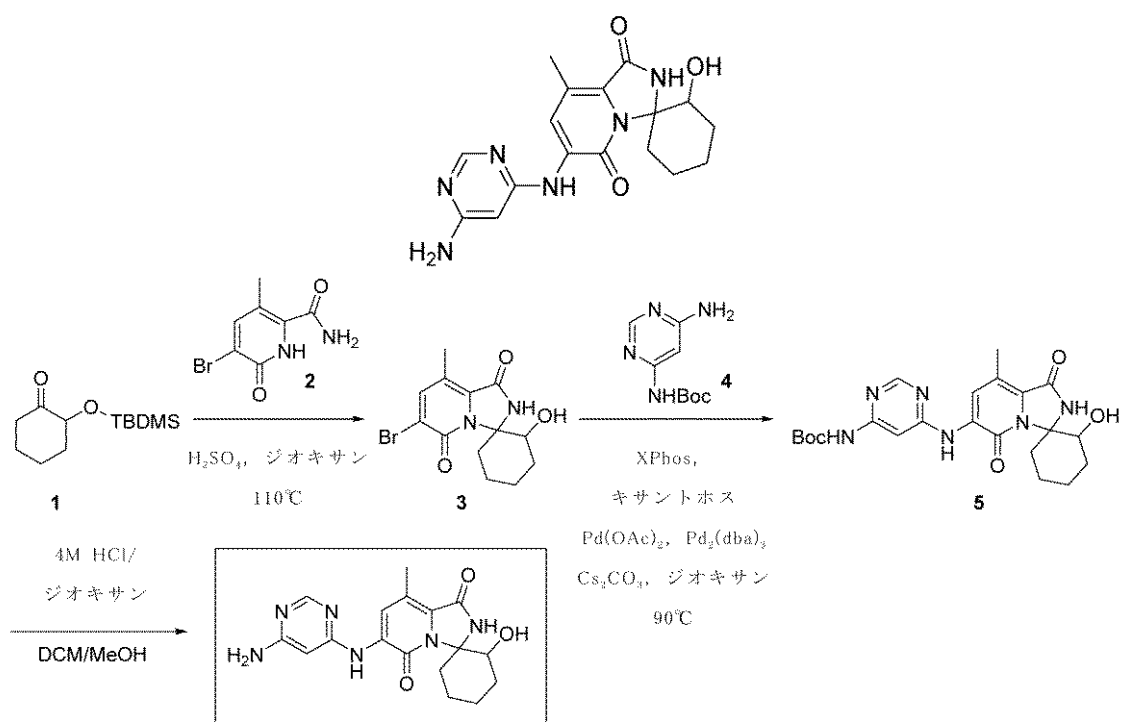
30

40

実施例204

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシ - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号204) の合成

【化 2 3 8】



6'-プロモ-2-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

【0652】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：1.3g，62%；MS(ESI)m/z 326.97 [M+1]⁺。

(6-(2-ヒドロキシ-8'-メチル-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(5)の合成

【0653】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。薄黄色固形物；収量：1.1g，79%；MS(ESI)m/z 457.34 [M+1]⁺。

6'-((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号204)の合成

【0654】

化合物204の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.21g，25%；MS(ESI)m/z 357.16 [M+1]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.55(s, 1H), 8.60(brs, 1H), 8.30(s, 1H), 8.19(brs, 1H), 6.62(brs, 2H), 6.17(s, 1H), 5.00-4.95(m, 1H), 4.70-4.62(m, 1H), 3.10-3.00(m, 1H), 1.82-1.48(m, 6H), 1.38-1.28(m, 1H)。

実施例205

6'-((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-3-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号205)の合成

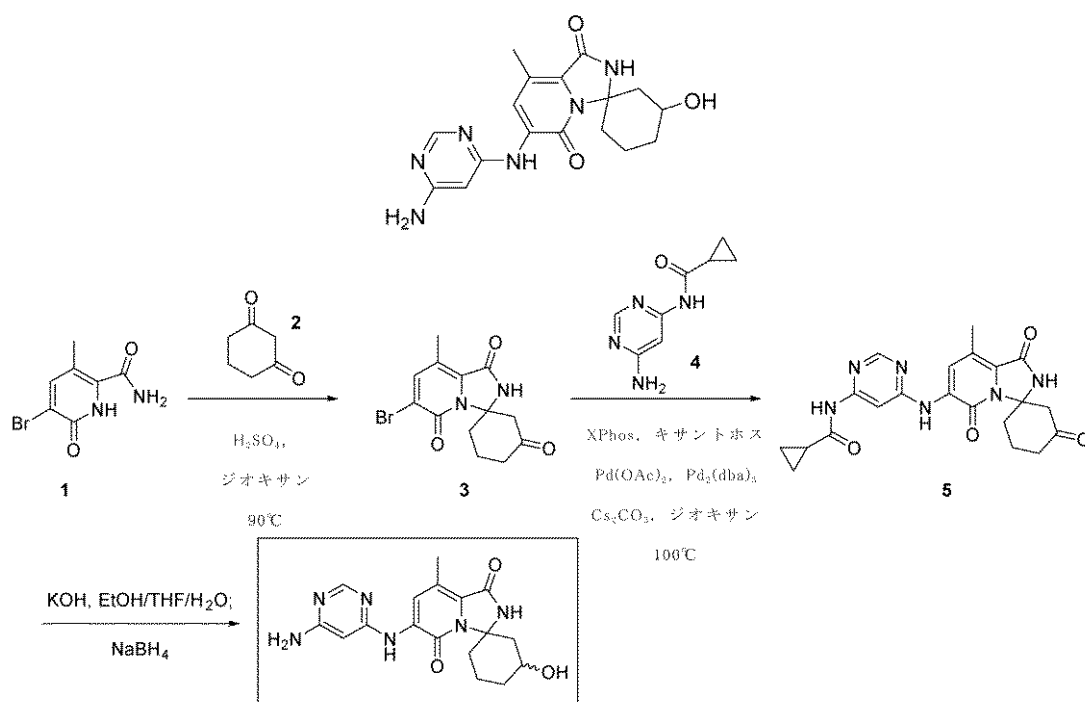
10

20

30

40

【化 2 3 9】



10

20

6' - ブロモ - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',3,5' - トリオン (3) の合成

【0655】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.6g，22%；MS (ESI) m/z 329.9 [M+1]⁺。

N - (6 - (8' - メチル - 1',3,5' - トリオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (5) の合成

30

【0656】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.40g，51%；MS (ESI) m/z 457.31 [M+1]⁺。

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号205) の合成

【0657】

テトラヒドロフランとエタノール (1:1, 20mL) を入れたフラスコに、N - (6 - (8' - メチル - 1',3,5' - トリオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (5, 0.4g, 0.9mmol) を仕込み、3M水酸化カリウム溶液 (8.0mL) を上記の反応液に添加した。反応液を室温で18時間攪拌した。完全な加水分解後、水素化ホウ素ナトリウム (0.18g, 0.4mmol) を上記の反応液に室温で添加した。反応マスを2時間攪拌し、このときTLCにより出発物質の終了が示された。溶媒を減圧除去し、粗製物を10%メタノール含有ジクロロメタンに溶解させ、10%クエン酸で中和した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、固形物を得た。この固形物を濾過し、メタノール (5mL) とペンタン (20mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させ、6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ヒドロキシ - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号205) をジアステレオマー混合物としての黄色固形物を得た。収量：0.045g，13%；MS (ESI)

40

50

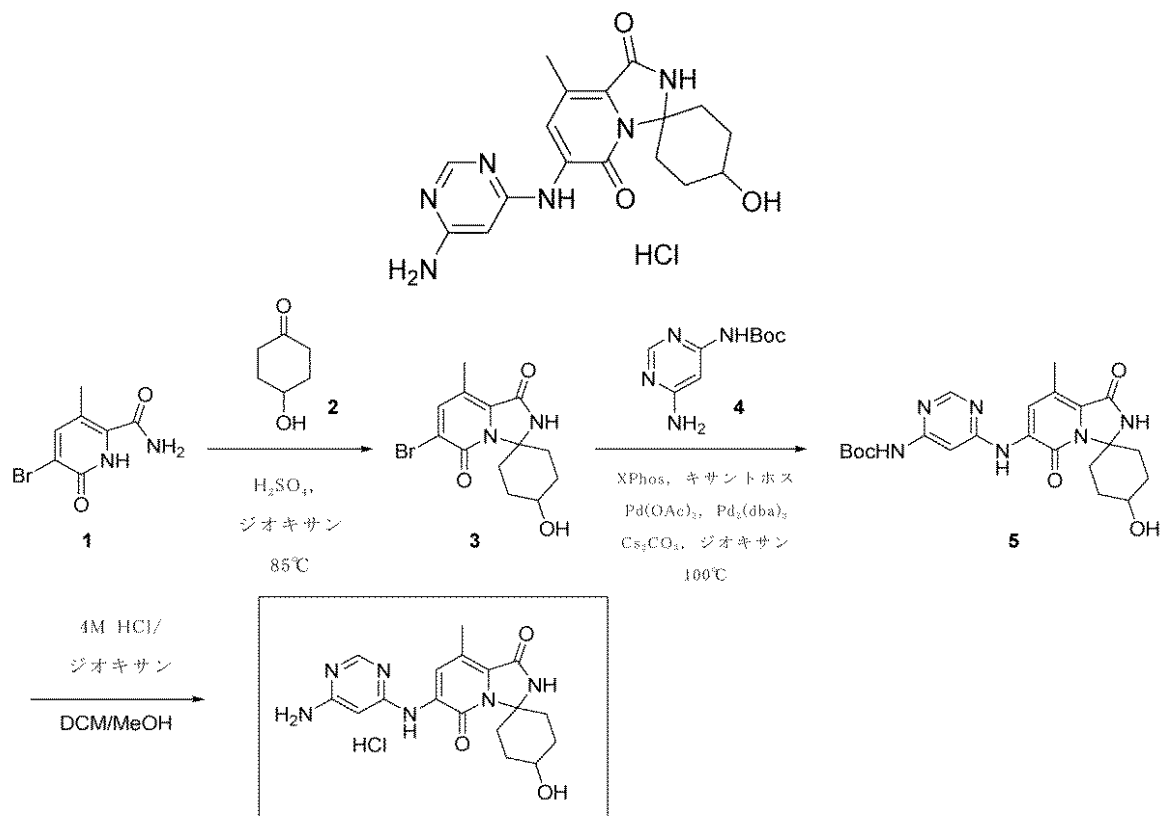
m/z 357.19 $[M+1]^+$; 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) 9.89 & 8.48 (各々、2 s, 1H, 異性体A & B), 8.59 & 8.57 (各々、2 s, 1H, 異性体A & B), 8.42 (brs, 1H), 8.16 (brs, 1H), 6.52 (brs, 2H), 6.16 (brs, 1H), 5.16 & 4.85 (各々、2 s, 1H, 異性体A & B), 4.22および3.73 (各々、2 m, 1H, 異性体A & B), 2.99 & 2.88 (各々、2 m, 2H, 異性体A & B), 2.42 (s, 3H), 1.98 - 1.11 (m, 6H).

実施例206

6' - ((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ) - 4-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号206)の合成

【化240】

10



20

30

6' - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (3) の合成

【0658】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.0g, 35%；MS (ESI) m/z 326.91 $[M+1]^+$.

(6 - ((4 - ヒドロキシ - 8' - メチル - 1',5' - ジオキサソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (5) の合成

【0659】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.45g, 81%；MS (ESI) m/z 457.31 $[M+1]^+$.

6' - ((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ) - 4-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩(化合物番号206)の合成

【0660】

化合物206の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。ジア

40

50

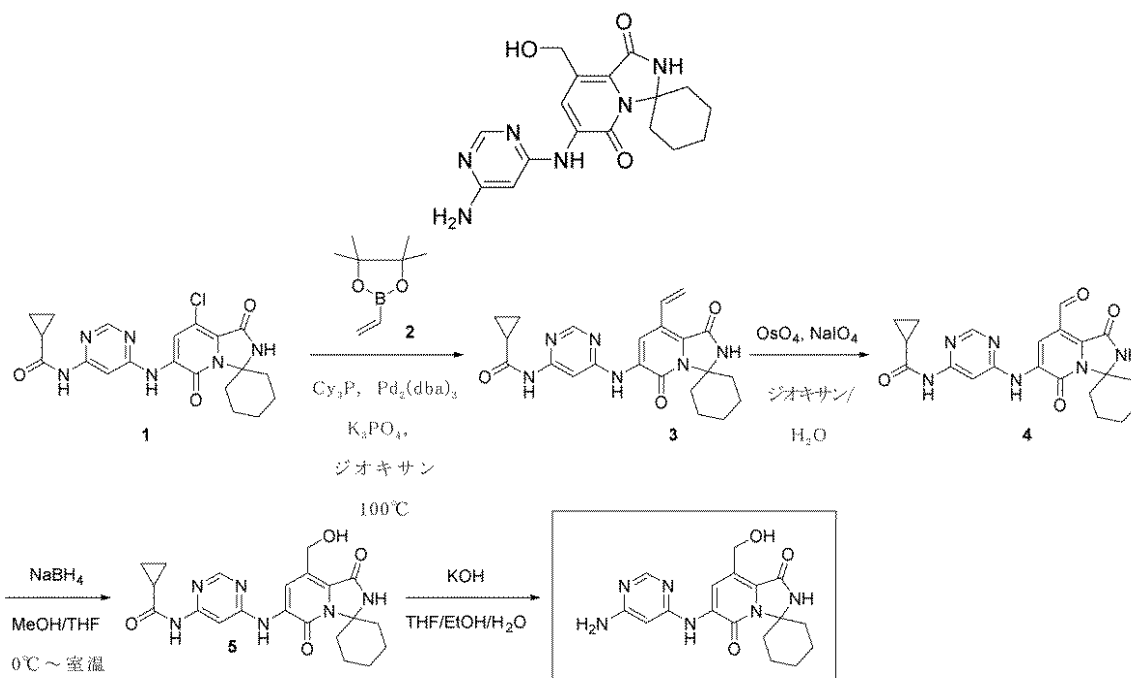
ステレオマー混合物としての黄色固形物；収量：0.049g，12%；MS (ESI) m/z 357.09 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 10.04 & 9.97 (各々、2 s, 1H, 異性体A & B), 8.58 & 8.56 (各々、2 s, 1H, 異性体A & B), 8.38 & 8.35 (各々、2 s, 1H, 異性体A & B), 8.16 (s, 1H), 6.51 (brs, 2H), 6.15 & 6.14 (各々、2 s, 1H, 異性体A & B), 4.78 & 4.46 (各々、2 brs, 1H, 異性体A & B), 3.86 & 3.53 (各々、2 m, 1H, 異性体A & B), 3.41 & 3.09 (各々、2 m, 2H, 異性体A & B), 2.42 (s, 3H), 1.85 - 1.56 (m, 4H), 143 & 1.17 (各々、2 m, 2H, 異性体A & B)。

実施例207

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - (ヒドロキシメチル) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号207) の合成

10

【化241】



20

30

N - (6 - ((1',5' - ジオキソ - 8' - ビニル - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【0661】

中間体3の合成は、手順Gの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。ロウン (rown) 固形物；収量：1.5g，51%；MS (ESI) m/z 421.22 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 10.88 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 5.70 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 5H), 1.43 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.16 (m, 1H), 0.85 (m, 4H)。

40

N - (6 - ((8' - ホルミル - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (4) の合成

【0662】

N - (6 - ((1',5' - ジオキソ - 8' - ビニル - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3, 2.0g, 4.75mmol) と過ヨウ素酸ナトリウム

50

(3.05g, 14.26mmol) をジオキサソと水 (2:1, 30mL) 中に含む攪拌溶液に、四酸化オスミウムのブタノール (0.60g, 2.38mmol) 溶液を0 で滴下した。反応マスを室温で一晩攪拌した。TLCにより終了が示された後、溶媒を減圧下で蒸発させ、水 (100mL) を添加した。混合物を10%メタノール含有ジクロロメタン (2×50mL) で抽出した。次いで有機液を分離し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、真空下で濃縮乾固し、N-(6-(8'-ホルミル-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (4) を褐色固形物として得た。収量: 1.2g, 60%; MS (ESI) m/z 423.26 [M+1]⁺.

N-(6-(8'-(ヒドロキシメチル)-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (5) の合成

10

【0663】

N-(6-(8'-ホルミル-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (1.2g, 2.85mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (1:2, 30mL) 攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウムを分割して0 で添加した。反応マスを0 で2時間攪拌した。終了後、反応混合物を水 (100mL) で希釈し、混合物を10%メタノール含有ジクロロメタン (2×50mL) で抽出した。次いで有機液を分離し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、真空下で濃縮乾固し、N-(6-(8'-(ヒドロキシメチル)-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (5) を褐色固形物として得た。収量: 0.7g, 62%; MS (ESI) m/z 423.43 [M-1]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.86 (s, 1H), 10.24 - 10.18 (m, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.13 - 5.33 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 3H), 3.16 - 2.84 (m, 4H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 5H), 1.43 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.16 (m, 1H).

20

6'-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-(ヒドロキシメチル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン (化合物番号207) の合成

30

【0664】

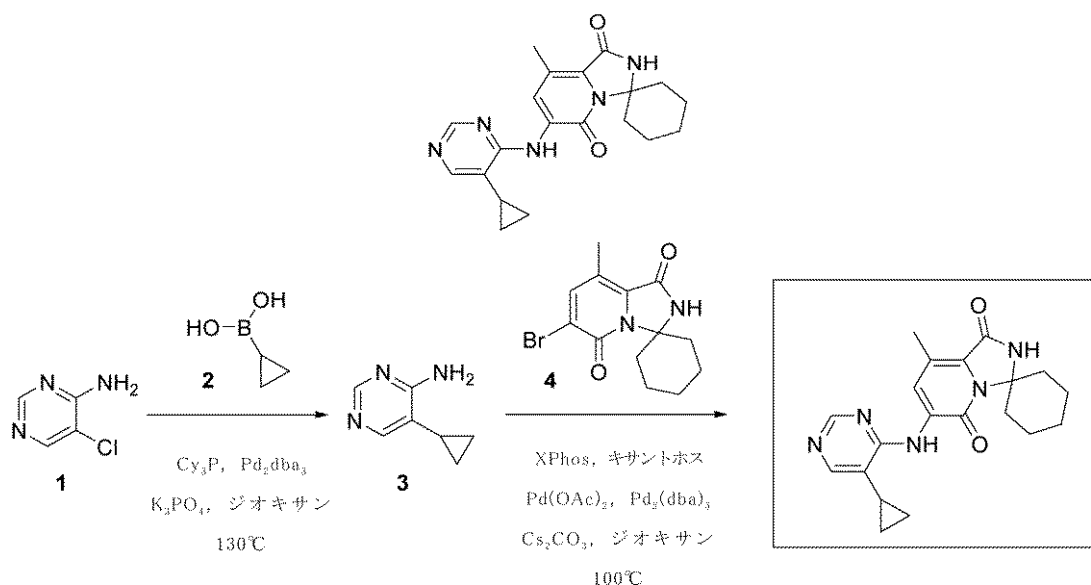
化合物207の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物; 収量: 0.18g, 29%; MS (ESI) m/z 357.35 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.23 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.25 (brs, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.18 (brs, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 5H), 1.46 - 1.44 (m, 2H), 1.23 (m, 1H).

実施例208

6'-(5-シクロプロピルピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン (化合物番号208) の合成

40

【化 2 4 2】



5 - シクロプロピルピリミジン - 4 - アミン (3) の合成

20

【 0 6 6 5 】

中間体3の合成は、手順Gの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.41g，78%；MS (ESI) m/z 136.08 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

8.02 (s, 1H) , 7.81 (s, 1H) , 6.75 (brs, 2H) , 1.57 - 1.53 (m, 1H) , 0.86 - 0.82 (m, 2H) , 0.56 - 0.53 (m, 2H) .

6' - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号 208) の合成

【 0 6 6 6 】

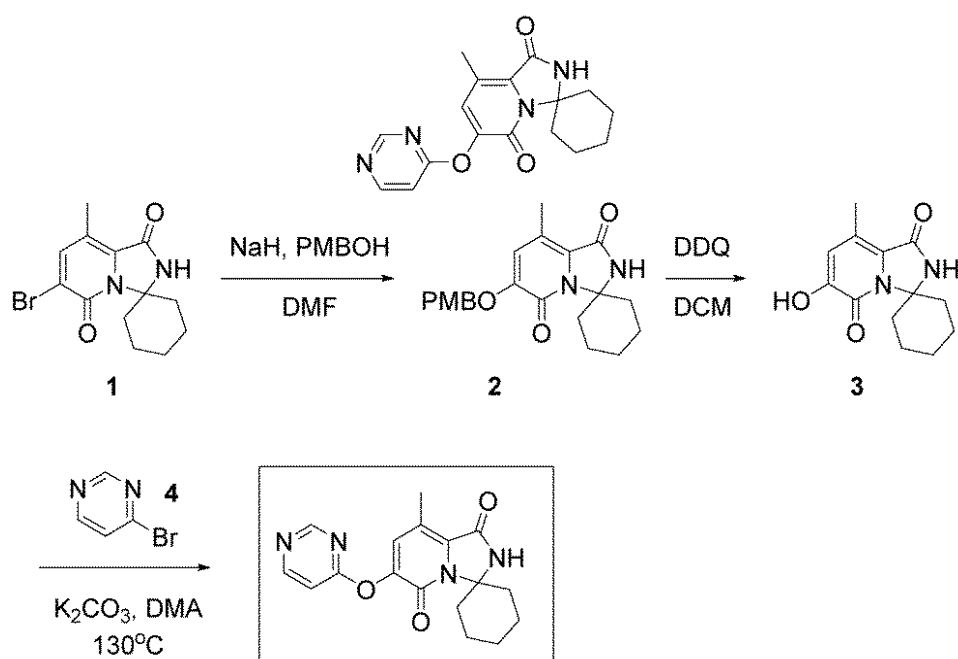
化合物208の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.14g，24%；MS (ESI) m/z 366.20 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.16 (s, 1H) , 8.88 (s, 1H) , 8.72 (s, 1H) , 8.62 (s, 1H) , 8.29 (s, 1H) , 3.01 - 2.96 (m, 2H) , 2.5 (s, 3H) , 1.84 - 1.59 (m, 6H) , 1.48 - 1.45 (m, 2H) , 1.30 - 1.27 (m, 1H) , 1.05 - 1.01 (m, 2H) , 0.73 - 0.69 (m, 2H) .

30

実施例209

8' - メチル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号209) の合成

【化 2 4 3】



10

20

6'-((4-メトキシベンジル)オキシ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(2)の合成

【0667】

6'-プロモ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(2g, 6.43mmol)のジメチルホルムアミド(30mL)溶液に、水素化ナトリウム(0.46g, 19.29mmol)と4-メトキシベンジルアルコール(3.19mL, 25.72mmol)を添加する。反応液を室温で一晩攪拌する。得られた混合物を氷冷水に注入し、ジクロロメタンで抽出する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、6'-((4-メトキシベンジル)オキシ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(2)を得る。

30

6'-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

【0668】

6'-((4-メトキシベンジル)オキシ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(2, 1.5g, 4.07mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(1.38g, 6.10mmol)を添加する。反応液を室温(temperature)で2時間攪拌する。得られた混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、6'-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)を得る。

40

8'-メチル-6'-(ピリミジン-4-イルオキシ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号209)の合成

【0669】

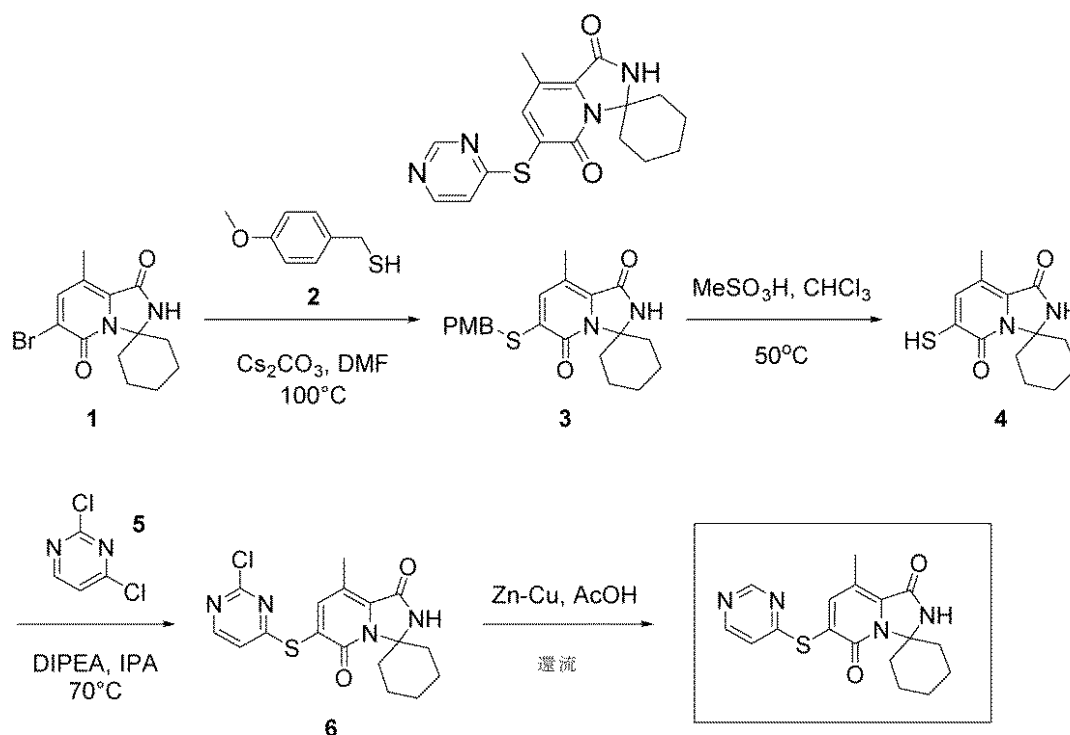
6'-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3, 1g, 4.03mmol)のジメチルアセトアミド(20mL)溶液に、炭酸カリウム(1.67g, 12.09mmol)と4-プロモピリミジン(4, 0.77g, 4.84mmol)を添加する。反応液を130で一晩攪拌する。得られた混合物を室温まで冷却し、水に注入し、ジクロロメタンで抽出する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、

50

濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、8'-メチル-6'-(ピリミジン-4-イルオキシ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号209)を得る。

実施例210

8'-メチル-6'-(ピリミジン-4-イルチオ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号210)の合成
【化244】



10

20

6'-(4-メトキシベンジル)チオ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

30

【0670】

6'-プロモ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(1, 2g, 6.43mmol)のジメチルホルムアミド(30mL)溶液に、炭酸セシウム(6.28g, 19.29mmol)と(4-メトキシフェニル)メタンチオール(2, 1.19g, 7.72mmol)を添加する。反応液を100 で一晩攪拌する。得られた混合物を室温まで冷却し、水に注入し、ジクロロメタンで抽出する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、6'-(4-メトキシベンジル)チオ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)を得る。

40

6'-メルカプト-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(4)の合成

【0671】

6'-(4-メトキシベンジル)チオ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3, 3.3g, 8.58mmol)のクロロホルム(40mL)溶液に、メタンスルホン酸(3mL, 46.23mmol)を添加する。反応液を50で一晩攪拌する。得られた混合物を室温まで冷却し、水に注入し、ジクロロメタンで抽出する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、6'-メルカプト-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(4)を得る。

50

6' - ((2-クロロピリミジン-4-イル)チオ) - 8' - メチル - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5-a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (6) の合成

【0672】

6' - メルカプト - 8' - メチル - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5-a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (4, 0.50g, 1.89mmol) の2-プロパノール (10mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.99mL, 5.67mmol) と2,4-ジクロロピリミジン (5, 0.34g, 2.27mmol) を添加する。反応液を70 で一晩攪拌する。得られた混合物を室温まで冷却し、水に注入し、ジクロロメタンで抽出する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、6' - ((2-クロロピリミジン-4-イル)チオ) - 8' - メチル - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5-a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (6) を得る。

10

8' - メチル - 6' - (ピリミジン-4-イルチオ) - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5-a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号210) の合成

【0673】

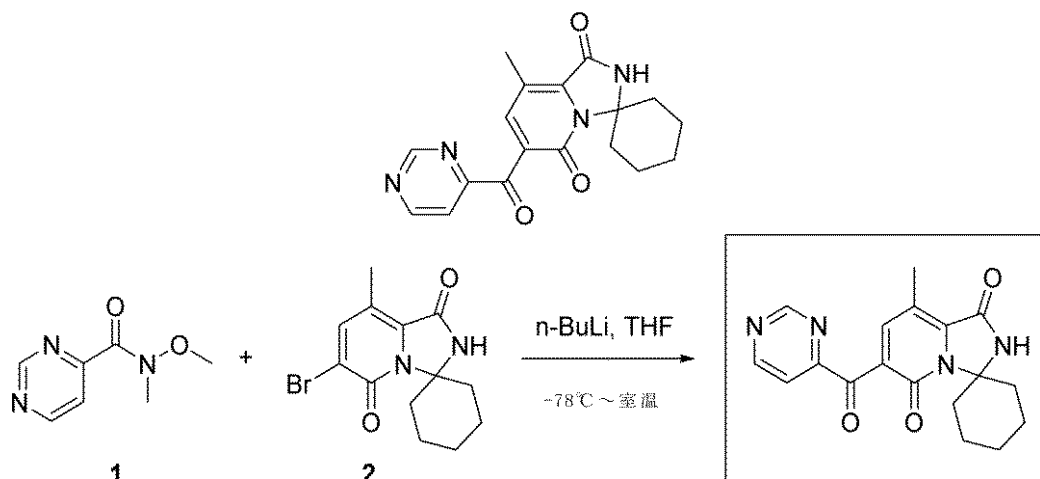
6' - ((2-クロロピリミジン-4-イル)チオ) - 8' - メチル - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5-a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (6, 0.3g, 0.80mmol) の酢酸 (4mL) 溶液に、亜鉛 - 銅カップル (0.5g) を添加する。反応液を還流下で4時間攪拌する。得られた混合物を室温まで冷却し、濾過し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、8' - メチル - 6' - (ピリミジン-4-イルチオ) - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5-a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号210) を得る。

20

実施例211

8' - メチル - 6' - (ピリミジン-4-カルボニル) - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5-a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号211) の合成

【化245】



30

8' - メチル - 6' - (ピリミジン-4-カルボニル) - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5-a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号211) の合成

【0674】

6' - プロモ - 8' - メチル - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5-a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (2, 0.3g, 0.96mmol) のテトラヒドロフラン (25mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (0.58g, 2.89mmol) を -78 で添加した。反応混合物を30分間攪拌した。この混合物にN-メトキシ-N-メチルピリミジン-4-カルボキサミド (1, 0.25g, 1.44mmol) を -78 で添加し、次いで、混合物を室温で16時間攪拌した。終了後、反応液を塩化アンモニウムの水溶液 (50mL) でクエンチし、ジクロロメタン (2×50mL) で抽出した。有機層を分離し、ブライン (25mL) で洗浄し (was hed)、溶媒を減圧下で蒸

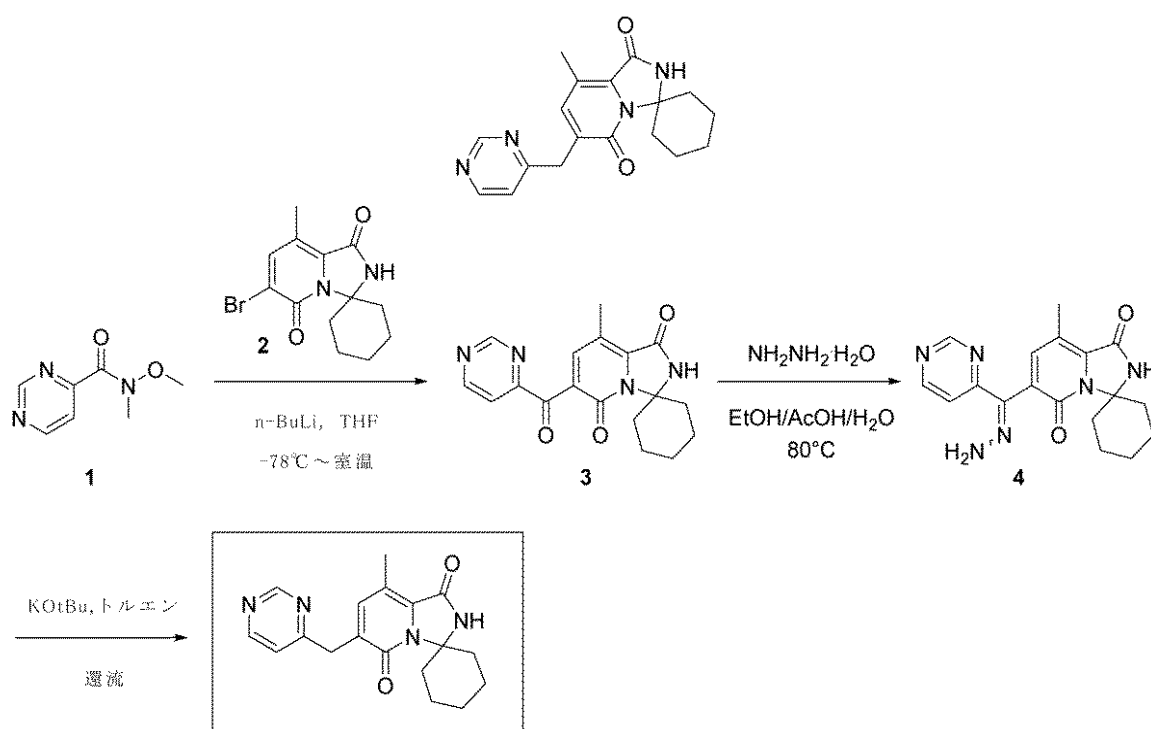
40

50

発させた。粗製物をシリカゲル（220～400メッシュ）カラムクロマトグラフィー（0.5%メタノール含有ジクロロメタンを溶離剤としてを使用）によって精製した。画分を濃縮し、8'-メチル-6'-(ピリミジン-4-カルボニル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオンを黄色固形物として得た。収量：0.01g, 3.0%；MS (ESI) m/z 339.13 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.58 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 3H), 1.46 - 1.43 (m, 2H), 1.10 - 1.09 (m, 1H)。

実施例212

8'-メチル-6'-(ピリミジン-4-イルメチル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン（化合物番号212）の合成
【化246】



8'-メチル-6'-(ピリミジン-4-カルボニル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン（3）の合成
【0675】

6'-プロモ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン（2, 2g, 6.43mmol）のテトラヒドロフラン（30mL）溶液に -78 で、n-ブチルリチウム（ヘキサン中1.6M, 12.06mL, 19.29mmol）、続いてN-メトキシ-N-メチルピリミジン-4-カルボキサミド（1, 1.29g, 7.72mmol）を滴下する。反応液をゆっくり室温まで昇温させ、4時間攪拌する。水をゆっくり添加することによって反応をクエンチする。混合物を室温まで昇温させ、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、8'-メチル-6'-(ピリミジン-4-カルボニル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン（3）を得る。

6'-(ヒドラゾノ(ピリミジン-4-イル)メチル)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン（4）の合成
【0676】

8'-メチル-6'-(ピリミジン-4-カルボニル)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン（3, 0.7g, 2.07mmol）をエタノー

ル (4mL)、酢酸 (4mL) と水 (4mL) 中に含む溶液に、ヒドラジン水和物 (0.13g, 4.14mmol) を添加する。反応液を80 で一晩攪拌する。反応液を室温まで冷却し、濃縮する。粗製物をジクロロメタン中に再懸濁させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィによって精製し、6' - (ヒドラゾノ (ピリミジン - 4 - イル) メチル) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (4) を得る。

8' - メチル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルメチル) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号212) の合成

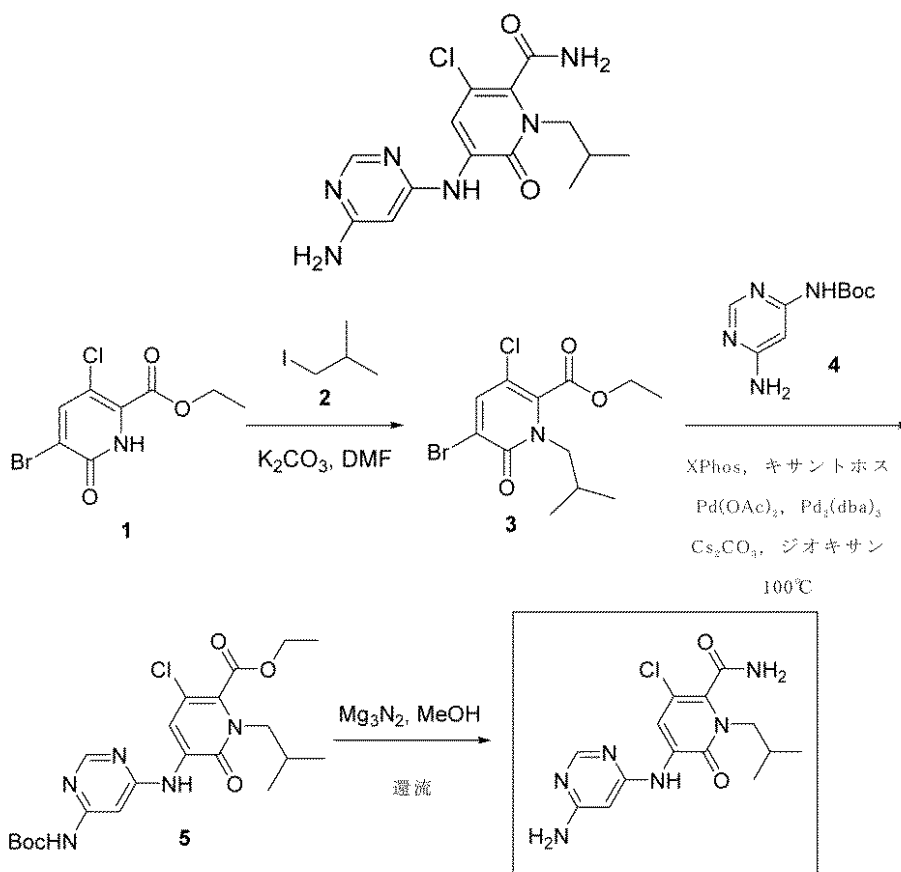
【0677】

6' - (ヒドラゾノ (ピリミジン - 4 - イル) メチル) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (4, 100mg, 0.28mmol) のトルエン (4mL) 溶液に、カリウム tert - ブトキシド (94mg, 0.84mmol) を添加する。反応液を一晩還流する。得られた混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、1M塩化アンモニウム溶液でヘッドする (is hed)。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗製物をHPLCによって精製し、8' - メチル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルメチル) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号212) を得る。

実施例213

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 1 - イソブチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物番号213) の合成

【化247】



5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - イソブチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (3) の合成

【0678】

10

20

30

40

50

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (1, 1.0g, 3.56mmol) と 1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (2, 1.31g, 7.13mmol) をジメチルホルムアミド (12mL) 中に含む溶液に、バイアル内で、炭酸カリウム (261mg, 1.89mmol) を添加し、混合物を室温で16時間撹拌した。終了後、反応マスを水 (50mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製物をシリカゲル (220 ~ 400メッシュ) カラムクロマトグラフィー (50%酢酸エチル含有ヘキサンを溶離剤としてを使用) によって精製し、5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - イソブチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (3) を明黄色固形物として得た。収量 : 0.70g, 58%; MS (ESI) m/z 336.3 [M+1]⁺.

10

5 - ((6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 1 - イソブチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (5) の合成

【 0 6 7 9 】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物 ; 収量 : 0.36g, 40%; MS (ESI) m/z 466.2 [M+1]⁺.

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 1 - イソブチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物番号213) の合成

【 0 6 8 0 】

5 - ((6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 1 - イソブチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (5 , 300mg , 0.64mmol) のメタノール (20mL) 溶液に、窒化マグネシウム (3.25g , 3.21mmol) を添加し、反応液を16時間還流した。終了後、溶媒を減圧除去し、得られた残渣を2N塩酸中で10分間撹拌した。反応混合物を濾過し、得られた固形物を減圧下で乾燥させた。粗製物を分取精製によって精製し、5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 1 - イソブチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物番号213) をオフホワイト色固形物として得た。収量 : 70mg, 32%; MS (ESI) m/z 336.99 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 9.46 (s , 1H) , 8.33 (s , 1H) , 8.27 (s , 1H) , 7.87 (s , 1H) , 7.59 - 7.54 (m , 3H) , 6.05 (s , 1H) , 4.17 - 4.16 (d , J = 6.8 Hz , 2H) , 2.08 - 2.01 (m , 1H) , 0.95 - 0.93 (d , J = 6.8 Hz , 6H) .

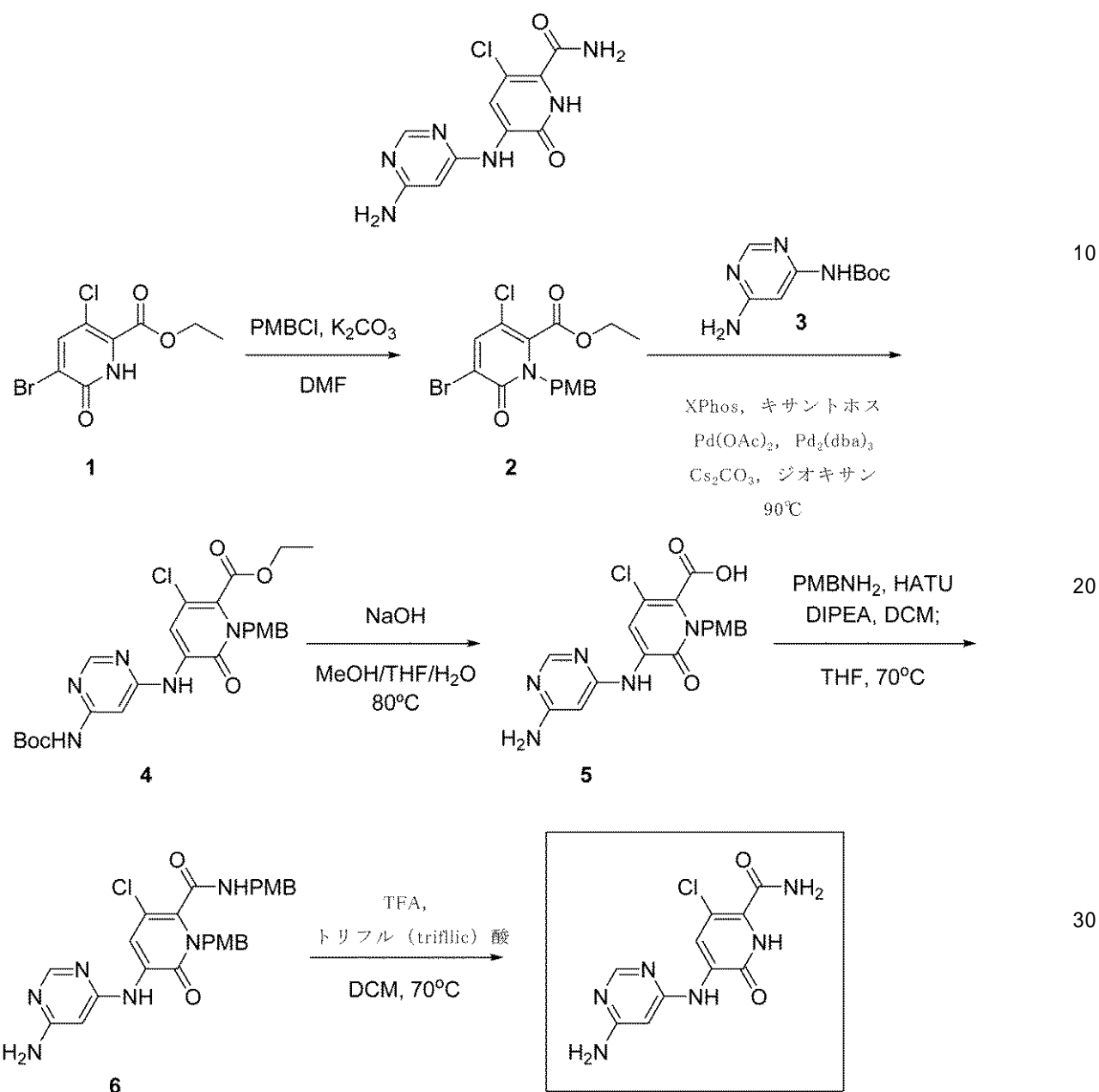
20

30

実施例214

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物番号214) の合成

【化 2 4 8】



5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (2) の合成

【 0 6 8 1】

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (3 . 0g , 10.7mmol)、4 - メトキシベンジルクロリド (4.19、26.74mmol) および炭酸カリウム (4.43g , 32.09mmol) をジメチルホルムアミド (40ml) 中に含む溶液を室温で16時間攪拌した。終了後、反応混合物を冷水 (20mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30mL) で抽出した。有機層を再度ブラインで洗浄し、分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。最後に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、5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (2) をオフホワイト色固形物として得た。収量 : 1.2g , 28% ; MS (ESI) m/z 399.99 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 8.27 (s , 1H) , 7.11 (d , J = 8.64 Hz , 2H) , 6.89 (d , J = 8.6 Hz , 2H) , 5.11 (s , 2H) , 4.27 (q , J = 7.12 Hz , 2H) , 3.72 (s , 3H) , 1.13 (t , J = 7.12 Hz , 3H) .

5 - ((6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (4) の合成

【 0 6 8 2 】

中間体4の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.70g, 44%；MS (ESI) m/z 530.17 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.04 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.23 (q, J = 6.92 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.13 (t, J = 7.04 Hz, 3H) .

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (5) の合成

10

【 0 6 8 3 】

水酸化ナトリウム (0.26g, 6.6mmol) を、5 - ((6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (0.70g, 1.32mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン/水 (2:1:1, 30mL) 中の懸濁液に添加した。混合物を80 で16時間攪拌した。終了後、溶媒を減圧下で蒸発させて乾固した。粗製物を1N塩酸で希釈した。得られた析出物を濾過によって収集し、乾燥させ、ペンタンで洗浄し、さらに乾燥させ、5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (5) を褐色固形物として得た。収量：0.45g, 85%；MS (ESI) m/z 402.09 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.67 (brs, 2H), 7.19 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) .

20

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N,1 - ビス (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (6) の合成

【 0 6 8 4 】

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (5, 0.40g, 0.99mmol) と 4 - メトキシベンジルアミン (0.16g, 1.19mmol) をジメチルホルムアミド (20mL) 中に含む溶液に、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.39g, 2.99mmol) とHATU (0.57g, 1.99mmol) を室温で添加した。反応混合物を40時間攪拌した。反応の進行をLCMSによってモニタリングした。反応混合物にテトラヒドロフラン (20mL) を添加し、反応液を7時間還流した。終了後、反応液を水 (20mL) で希釈し、10%メタノール含有ジクロロメタン (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗製物を得た。この粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1%メタノール含有ジクロロメタンで溶出) によって精製した。最良の画分を濃縮し、5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N,1 - ビス (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (6) を黄色固形物として得た。収量：0.44g, 84%；MS (ESI) m/z 521.16 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.35 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 4H), 6.87 - 6.80 (m, 4H), 6.53 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.73 (s, 6H) .

30

40

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物番号214) の合成

【 0 6 8 5 】

5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N,1 - ビス (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (6, 0.40g, 0.77mmol) をジクロロメタン (10mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (20mL) とトリフルオロメタンスルホン酸 (1mL) を0 で添加した。反応混合物を70 で2時間攪拌した。終了後、

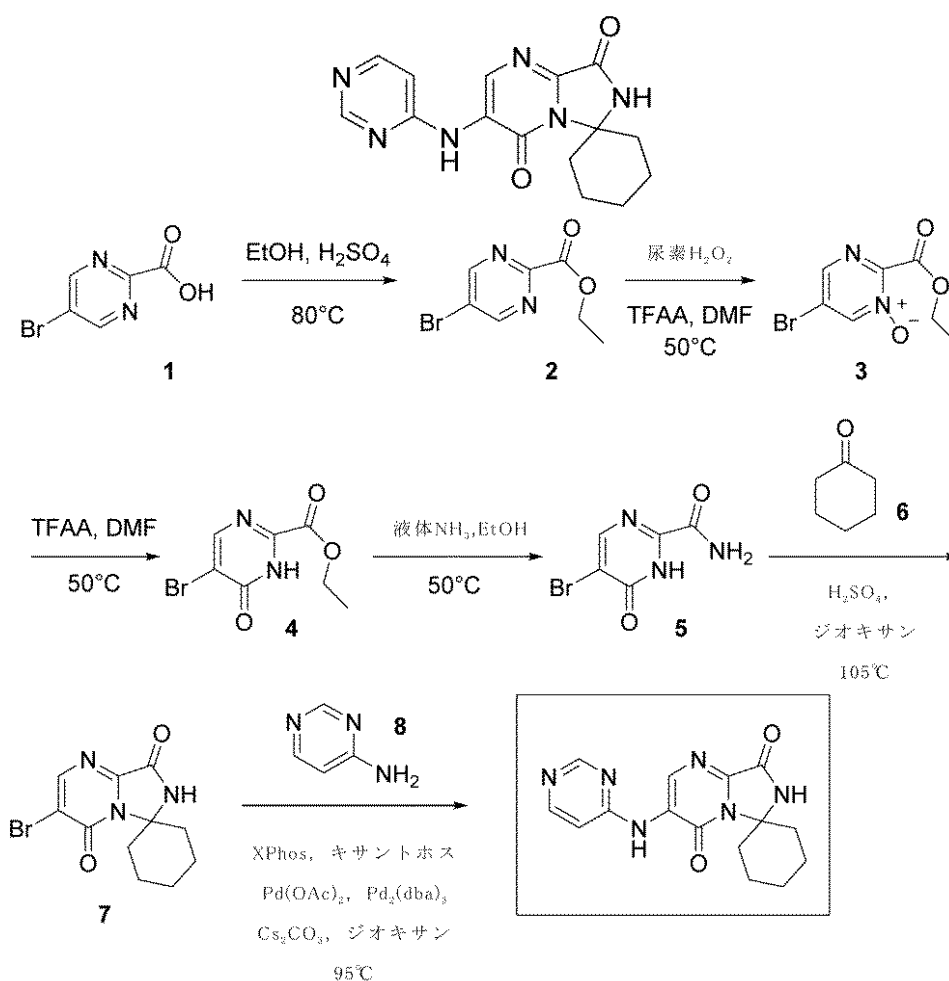
50

反応混合物を濃縮し、アンモニア水によって0 で塩基性化した。得られた析出物を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させ、粗製物を得た。この粗製物をメタノールとともに攪拌し、濾過し、ペンタンで洗浄し、乾燥させ、5 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物番号214) を黄色固形物として得た。収量 : 0.035g, 16% ; MS (ESI) m/z 281.05 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.02 (s, 1H) , 8.66 (s, 1H) , 8.50 (s, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 7.92 (s, 1H) , 7.86 (s, 1H) , 6.53 (s, 2H) , 6.18 (s, 1H) .

実施例215

3' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,6' - イミダゾ[1,5 - a]ピリミジン] - 4',8' (7' H) - ジオン (化合物番号215) の合成
【化249】

10



20

30

5 - プロモピリミジン - 2 - カルボン酸エチル (2) の合成

40

【0686】

5 - プロモピリミジン - 2 - カルボン酸 (1, 4.0g, 19.8mmol) のエタノール (70mL) 溶液に室温で硫酸 (0.5mL) を添加した。反応混合物を80 で16時間加熱した。TLCにより出発物質の消費が示された。減圧下で反応混合物を濃縮して残渣を得、これを水 (30mL) で希釈し、酢酸エチル (2×100mL) で抽出した。合わせた有機層を重炭酸ナトリウム溶液 (50mL) で洗浄し、次いでブライン (50mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、5 - プロモピリミジン - 2 - カルボン酸エチル (2) をオフホワイト色固形物として得た。収量 : 3.5g, 77% ; MS (ESI) m/z 230.91 [M+1]⁺.

5 - プロモ - 2 - (エトキシカルボニル) ピリミジン1 - オキシド (3) の合成

【0687】

50

5 - プロモピリミジン - 2 - カルボン酸1 - エチル (2, 1.5g, 6.5mmol) のジクロロメタン (30mL) 中の0 の冷溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 (13.69g, 65mmol) と尿素・過酸化水素 (6.1g, 65mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。TLCにより出発物質の消費が示され、反応混合物を水 (10mL) で希釈し、固体の重炭酸ナトリウムで中和した。この溶液をジクロロメタン (2×40mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、5 - プロモ - 2 - (エトキシカルボニル) ピリミジン1 - オキシド (3) を黄色液状物として得、これをさらに精製せずに使用した。収量 : 0.64g, 粗製物 ; MS (ESI) m/z 247.13 [M+1]⁺.

5 - プロモ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 2 - カルボン酸エチル (4) の合成
【0688】

10

5 - プロモ - 2 - (エトキシカルボニル) ピリミジン1 - オキシド (3, 0.62g, 2.5mmol) のジメチルホルムアミド (6mL) 中の0 の冷溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 (3.1g, 15mmol) を滴下した。反応混合物を50 で18時間加熱した。TLCにより出発物質の消費が示され、溶媒を減圧除去した。残渣をメタノール (2mL) を用いて摩砕し、濾過した。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させ、5 - プロモ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 2 - カルボン酸エチル (4) をオフホワイト色固形物として得た。収量 : 0.21g, 34% ; MS (ESI) m/z 245.09 [M - 1] - .

5 - プロモ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 2 - カルボキサミド (5) の合成
【0689】

20

5 - プロモ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 2 - カルボン酸エチル (4, 0.2g, 0.81mmol) のエタノール (4mL) 溶液に、液体アンモニア (4mL) を室温で滴下した。反応混合物を50 で16時間加熱した。TLCにより出発物質の消費が示された。溶媒を減圧除去し、残渣をメタノール (1mL) で処理し、濾過した。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させ、5 - プロモ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 2 - カルボキサミド (5) をオフホワイト色固形物として得た。収量 : 0.14g, 76% ; MS (ESI) m/z 218.87 [M+1]⁺.

3' - プロモ - 4' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,6' - イミダゾ[1,5 - a]ピリミジン] - 4', 8' (7' H) - ジオン (7) の合成

【0690】

30

中間体7の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物 ; 収量 : 0.085g, 50% ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.94 - 7.20 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.65 - 2.71 (m, 2H), 1.61 - 1.73 (m, 2H), 1.19 - 1.22 (m, 1H) .

3' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,6' - イミダゾ[1,5 - a]ピリミジン] - 4', 8' (7' H) - ジオン (化合物番号215) の合成

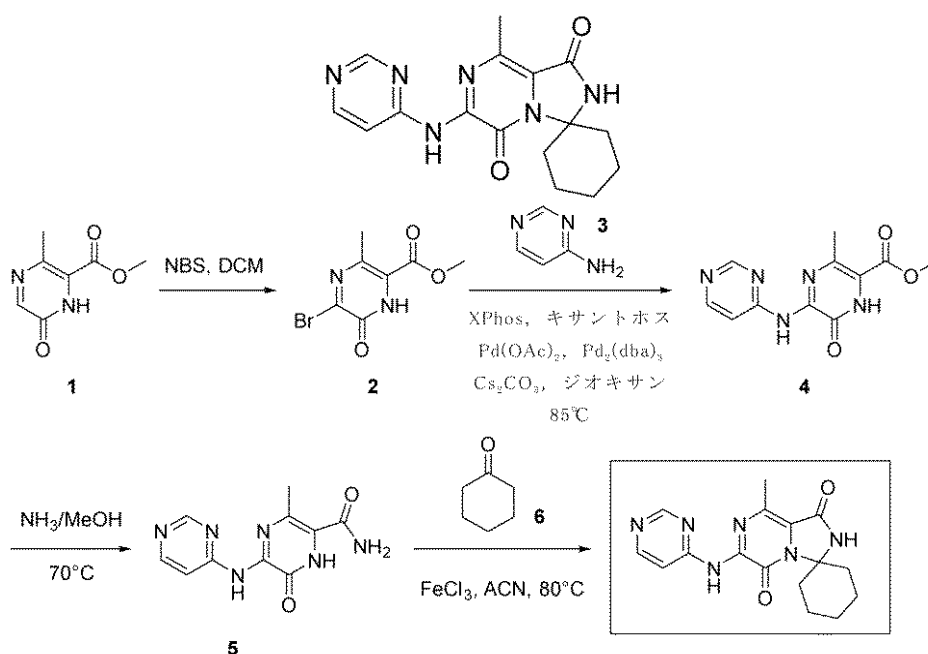
【0691】

40

化合物215の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物 ; 収量 : 0.014 g, 17% ; MS (ESI) m/z 313.14 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.77 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 1.85 - 1.54 (m, 7H), 1.30 - 1.20 (m, 1H) .
実施例216

8' - メチル - 6' - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 3' - イミダゾ[1,5 - a]ピラジン] - 1', 5' - ジオン (化合物番号216) の合成

【化250】



10

20

5-プロモ-3-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸メチル(2)の合成

【0692】

3-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸メチル(2.0g, 11.89mmol)をジクロロメタン(30mL)に溶解させ、N-ブロモスクシンイミド(2.12g, 11.89mmol)を添加した。反応液を室温で16時間攪拌した。終了したら、反応混合物を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。固形物をエーテルで洗浄し、5-プロモ-3-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸メチル(2)を明褐色固形物として得た。収量：1.25g, 42%; MS (ESI) m/z 247.04 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.92 (brs, 1H), 3.87 (s, 4H), 2.50 (s, 3H).

30

3-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピラジン-2-カルボキサミド(5)の合成

【0693】

中間体4の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：500mg, 48%; MS (ESI) m/z 262.22 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.16 (brs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.69-8.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.49-8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

3-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピラジン-2-カルボキサミド(5)の合成

【0694】

中間体5の合成は、手順Kの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物。収量：350mg, 74%; MS (ESI) m/z 247.01 [M+1]⁺.

8'-メチル-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピラジン]-1',5'-ジオン(化合物番号216)の合成

【0695】

3-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピラジン-2-カルボキサミド(5, 100mg, 0.41mmol)とシクロヘキサノン(199mg, 2.03mmol)をアセトニトリル中に含む溶液に、20mL容マイクロ波バイアル内で、塩化鉄(III)(197mg, 1.21mmol)を添加した。反応液を80℃で16時間加熱した。反応が終了したら、溶媒を真空下で除去し、粗製物をシリカゲル(200~400メッシュ)カラムクロマトグラフィー(5%

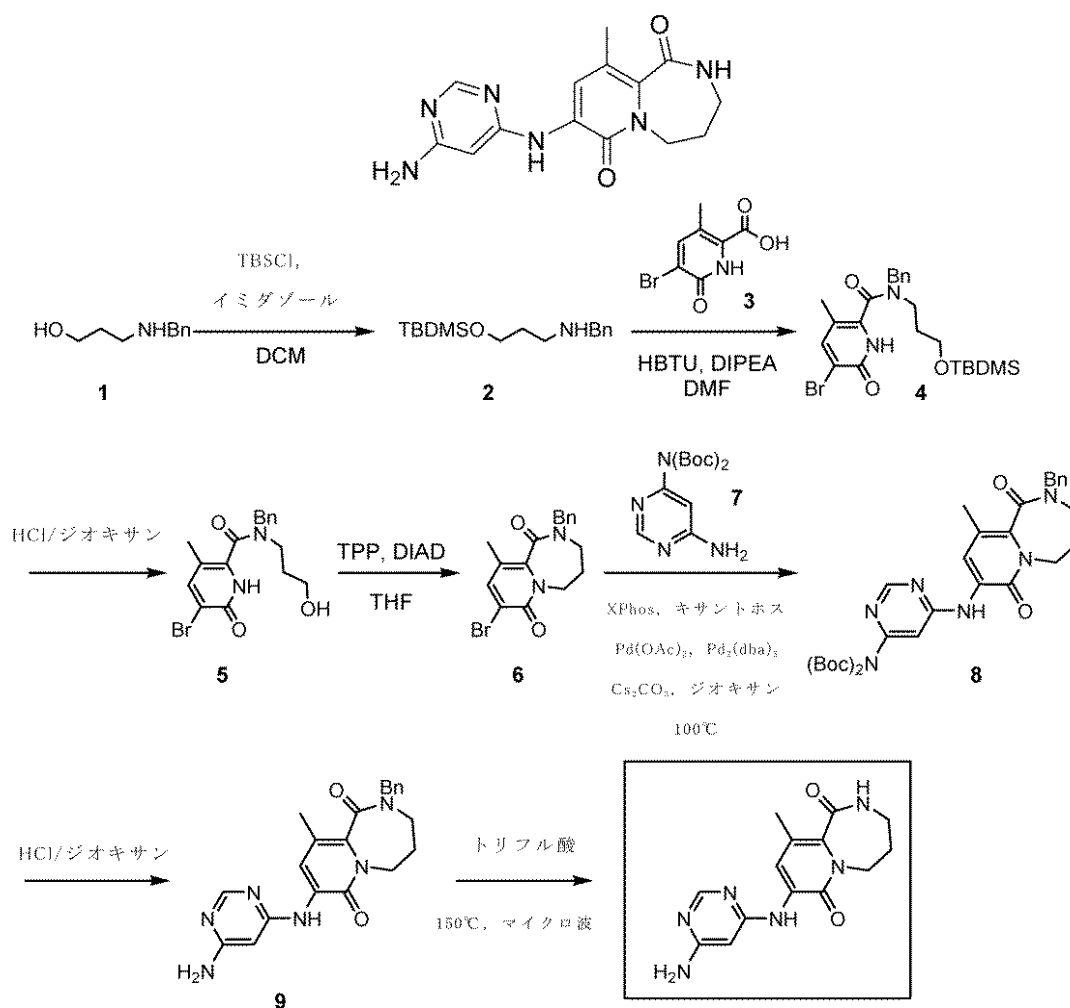
40

50

メタノール含有ジクロロメタンで溶出) によって精製した。適切なカラム画分を減圧下で濃縮し、8'-メチル-6'-(ピリミジン-4-イルアミノ)-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピラジン]-1',5'-ジオン(化合物番号216)をオフホワイト色固形物として得た。収量: 8.5mg, 6%; MS (ESI) m/z 327.13 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.17 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.80 - 1.50 (m, 7H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)。

実施例217

8-(6-アミノピリミジン-4-イルアミノ)-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン-1,7-ジオン(化合物番号217)の合成
【化251】



N-ベンジル-3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-1-アミン(2)の合成

【0696】

3-(ベンジルアミノ)プロパン-1-オール(1, 2.0g, 12.1mmol)のジクロロメタン(20mL)攪拌溶液に、イミダゾール(2.47g, 36.0mmol)とtert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.1g, 13mmol)を室温で添加した。反応マスを室温で16時間攪拌した。水を反応混合物に添加し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、N-ベンジル-3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-1-アミン(2)を褐色固形物として得た。収量: 3.2g, 94%; MS (ESI) m/z 280.29 [M-1]⁻。

N-ベンジル-5-プロモ-N-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル

10

20

30

40

50

) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (4) の合成
【0697】

N - ベンジル - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (2 , 3.0g , 12.9mmol) のジメチルホルムアミド (50mL) 攪拌溶液に、5 - ブロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (3 , 3.6g , 12.9mmol) 、 HBTU (6.4g , 16.9mmol) と N,N - ジイソプロピルエチルアミン (2.2g , 16.9mmol) を室温で添加した。混合物を16時間攪拌した。TLCにより反応の終了が示された。反応混合物を水性 (aqueous) 重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチル (250mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、N - ベンジル - 5 - ブロモ - N - (3 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (4) を黄色液状物として得た。収量 : 3.0g , 47% ; MS (ESI) m/z 495.24 [M - 1] .

10

N - ベンジル - 5 - ブロモ - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (5) の合成

【0698】

N - ベンジル - 5 - ブロモ - N - (3 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (4 , 3.0g , 6.0mmol) のジオキサン (20mL) 攪拌溶液に、塩酸 (ジオキサン (20mL) 中) を室温で添加した。混合物を16時間攪拌した。終了後、溶媒を除去した。残渣を水性重炭酸ナトリウムで希釈し、5%メタノール/ジクロロメタン (3 x 200mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、N - ベンジル - 5 - ブロモ - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (5) を褐色液状物として得た。収量 : 2.2g , 95% ; MS (ESI) m/z 381.22 [M - 1] .

20

2 - ベンジル - 8 - ブロモ - 10 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロピリド [1,2 - a] [1,4] ジアゼピン - 1,7 - ジオン (6) の合成

【0699】

N - ベンジル - 5 - ブロモ - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (5 , 1.5g , 3.9mmol) のテトラヒドロフラン (30mL) 攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (1.5g , 5.9mmol) とアゾカルボン酸ジイソプロピル (1.2g , 5.9mmol) を0 で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。終了後、溶媒を減圧除去し、粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (40%酢酸エチル含有ヘキサンで溶出) によって精製した。適切な画分を減圧下で濃縮し、2 - ベンジル - 8 - ブロモ - 10 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロピリド [1,2 - a] [1,4] ジアゼピン - 1,7 - ジオン (6) を黄色固形物として得た。収量 : 0.9g , 64% ; MS (ESI) m/z 361.18 [M+1] ⁺ .

30

8 - ((6 - ((ジ - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - ベンジル - 10 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロピリド [1,2 - a] [1,4] ジアゼピン - 1,7 - ジオン (8) の合成

【0700】

中間体8の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物 ; 収量 : 0.9g , 69% ; MS (ESI) m/z 591.66 [M+1] ⁺ .

40

8 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - ベンジル - 10 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロピリド [1,2 - a] [1,4] ジアゼピン - 1,7 - ジオン (9) の合成

【0701】

中間体9の合成は、手順Dの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量 : 0.59g , 99% ; MS (ESI) m/z 391.32 [M+1] ⁺ .

8 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 10 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロピリド [1,2 - a] [1,4] ジアゼピン - 1,7 - ジオン (化合物番号217) の合成

【0702】

バイアルに、8 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - ベンジル - 10 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロピリド [1,2 - a] [1,4] ジアゼピン - 1,7 - ジオン (9 , 0.3g ,

50

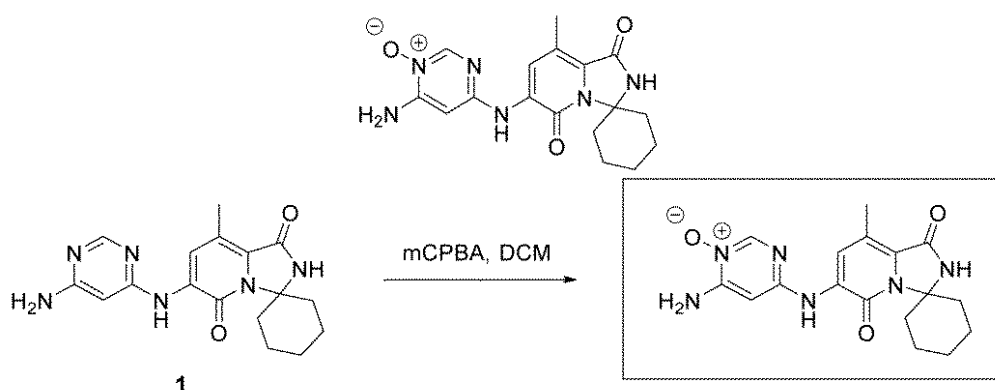
76.9mmol) を仕込み、トリフル酸 (7.0mL) を添加した。反応混合物をマイクロ波で150にて20分間加熱した。TLCにより反応の終了が示され、混合物を周囲温度まで冷却した。次いでこれを水性重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、5%メタノール/ジクロロメタン (3 × 200mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧除去し、8 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 10 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロピリド [1,2 - a] [1,4] ジアゼピン - 1,7 - ジオン (化合物番号217) を褐色固形物として得た。収量 : 0.06g, 26% ; MS (ESI) m/z 301.15 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.51 (s, 1H), 8.36 - 8.20 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 6.52 (brs, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.05 (brs, 1H), 3.26 - 3.04 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.87 (brs, 2H) .

10

実施例218

6 - アミノ - 4 - ((8' - メチル - 1', 5' - ジオキソ - 1', 5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン1 - オキシド (化合物番号218) の合成

【化 2 5 2】



20

6 - アミノ - 4 - ((8' - メチル - 1', 5' - ジオキソ - 1', 5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン1 - オキシド (化合物番号218) の合成

30

【0703】

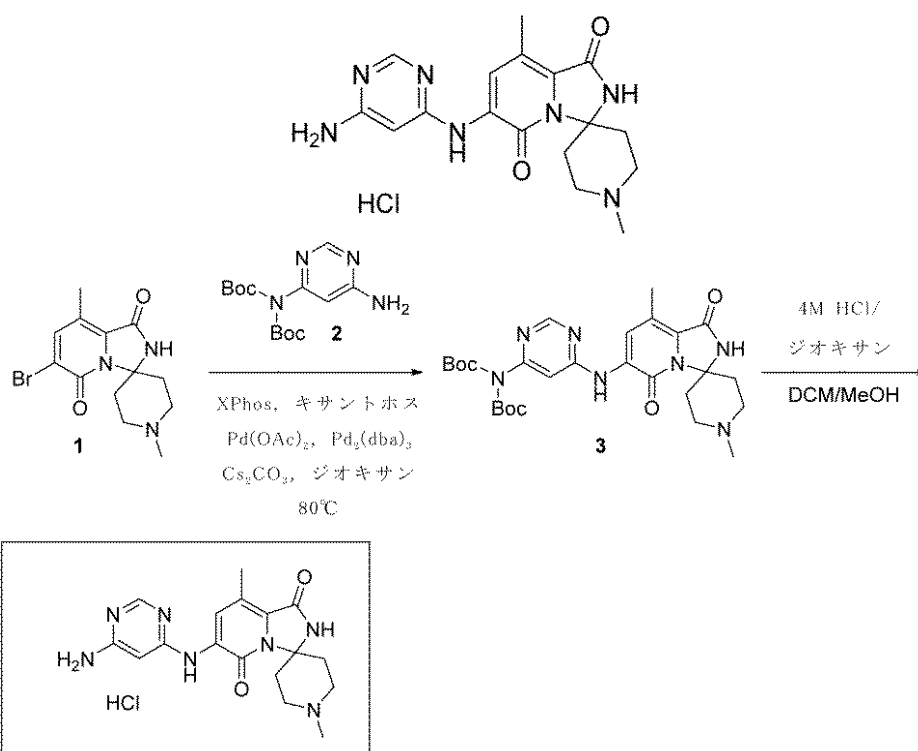
6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1', 5' - ジオン (1, 0.1g, 0.29mmol) のジクロロメタン (25mL) 溶液に3 - クロロ過安息香酸 (0.10g, 0.59mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。終了後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50mL) で希釈し、室温で30分間撹拌した。黄色固形物が析出し、これを濾過し、乾燥させ、粗製物を得た。この粗製物を分取精製によって精製し、6 - アミノ - 4 - ((8' - メチル - 1', 5' - ジオキソ - 1', 5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン1 - オキシド (化合物番号218) を黄色固形物として得た。収量 : 50mg, 50% ; MS (ESI) m/z 357.18 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.02 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.48 (brs, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.75 - 1.58 (m, 5H), 1.45 - 1.42 (m, 2H), 1.22 - 1.19 (m, 1H) .

40

実施例219

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1', 8 - ジメチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (化合物番号219) の合成

【化 2 5 3】



10

20

N-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-(1',8-ジメチル-1,5-ジオキサ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3)の合成

【0704】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：320mg，38%；MS (ESI) m/z 556.67 [M+1]⁺。

6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-1',8-ジメチル-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-1,5-ジオン塩酸塩(化合物番号219)の合成

30

【0705】

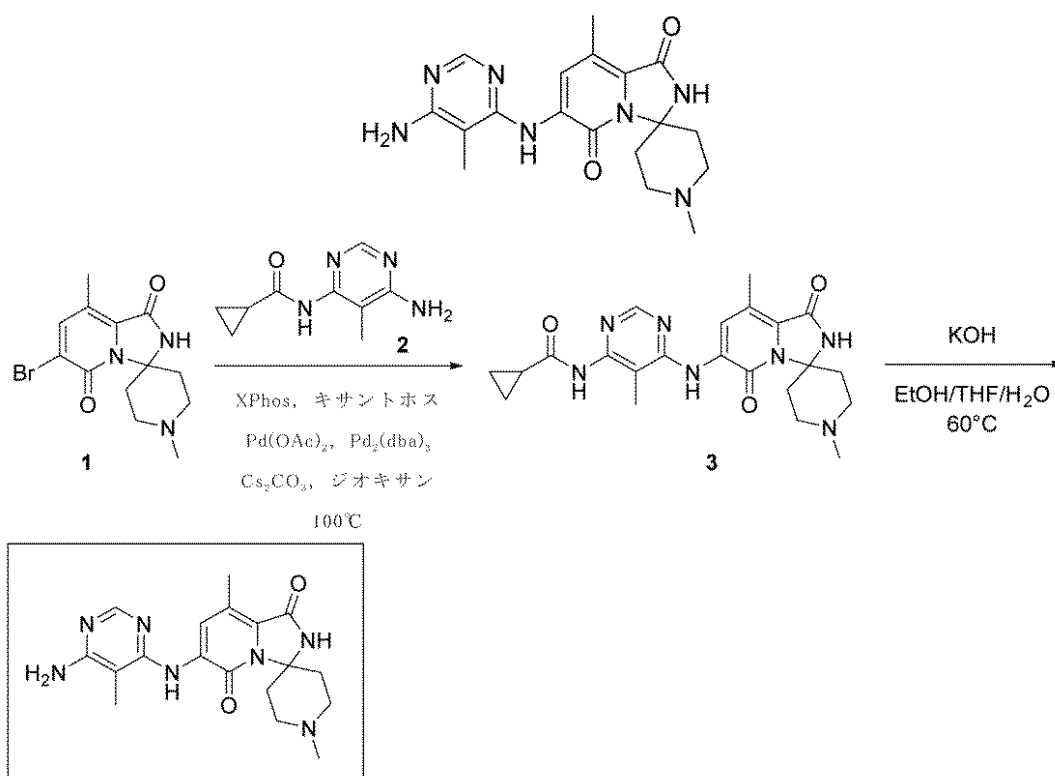
化合物219の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物。収量：274mg，97%；MS (ESI) m/z 356.18 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.64 (brs, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (brs, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.62 - 3.42 (m, 6H), 2.82 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H)。

実施例220

6-(6-アミノ-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-1',8-ジメチル-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-1,5-ジオン(化合物番号220)の合成

40

【化 2 5 4】



N - (6 - ((1' , 8 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【 0 7 0 6 】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量：450mg，67%；MS (ESI) m/z 438.36 [M+1]⁺。

6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号220) の合成

【 0 7 0 7 】

化合物220の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物。収量：150mg，39%；MS (ESI) m/z 370.20 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 10.07 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.11 (s，1H)，8.00 (s，1H)，6.48 (s，2H)，3.30 - 3.20 (m，2H)，2.78 - 2.75 (m，2H)，2.44 (s，3H)，2.40 - 2.32 (m，2H)，2.24 (s，3H)，1.98 (s，3H)，1.40 - 1.36 (m，2H)。

実施例221

6' - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) チオ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号221) の合成

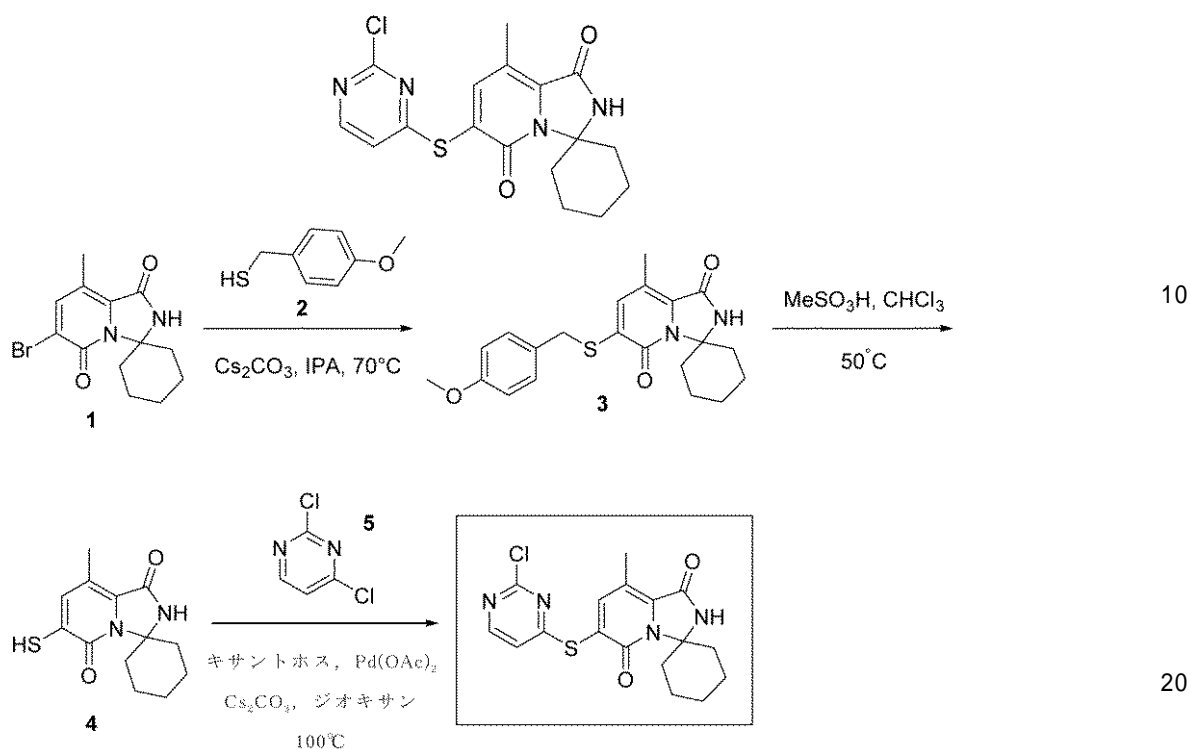
10

20

30

40

【化 2 5 5】



6' - ((4 - メトキシベンジル) チオ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (3) の合成

【 0 7 0 8 】

6' - プロモ - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (1 , 2.0g , 6.42mmol) を 2 - プロパノール (20mL) に溶解させた。この混合物に炭酸セシウム (6.28g , 19.28mmol) 、続いて (4 - メトキシフェニル) メタンチオール (1.18g , 7.71mmol) を添加した。反応混合物を 70 で 16 時間攪拌した。終了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製物を水 (50mL) 、続いてジエチルエーテルで洗

30

6' - メルカプト - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (4) の合成

【 0 7 0 9 】

6' - ((4 - メトキシベンジル) チオ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (3 , 3.3g , 8.59mmol) をクロロホルム (20mL) に溶解させ、メタンスルホン酸 (10mL) を添加した。反応混合物を 50 で 16 時間攪拌した。終了後、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物を水 (50mL) 、

40

6' - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) チオ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ [1,5 - a] ピリジン] - 1' , 5' - ジオン (化合物番号 221) の合成

【 0 7 1 0 】

化合物 221 の合成は、手順 B の一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.4g , 56% ; MS (ESI) m/z 377.27 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.52 (s , 1H) , 8.45 (d , J = 5.2 Hz , 1H) , 8.08 (s , 1H) , 7.32 (d , J = 5.6

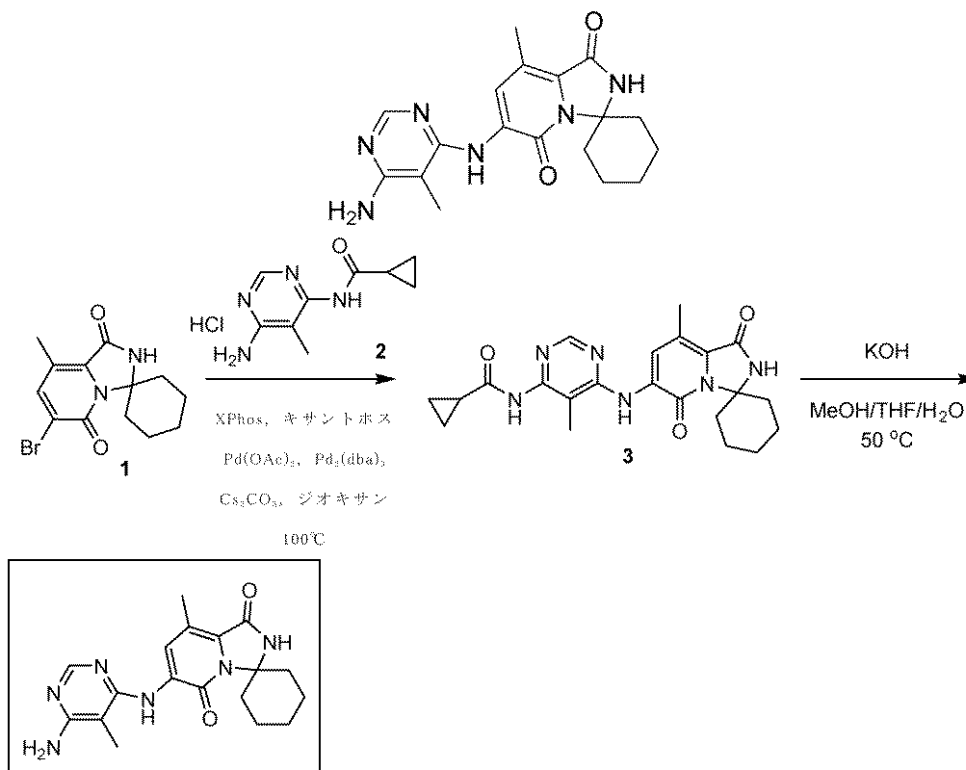
50

Hz, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.74 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.47 - 1.44 (m, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 1H).

実施例222

6' - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号222) の合成

【化 2 5 6】



N - (5 - メチル - 6 - ((8' - メチル - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【0711】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.17g, 31%；MS (ESI) m/z 423.21 [M+1]⁺。

6' - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号222) の合成

【0712】

化合物222の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：0.10g, 70%；MS (ESI) m/z 355.18 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 2.98 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.73 - 1.58 (m, 5H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 1H)。

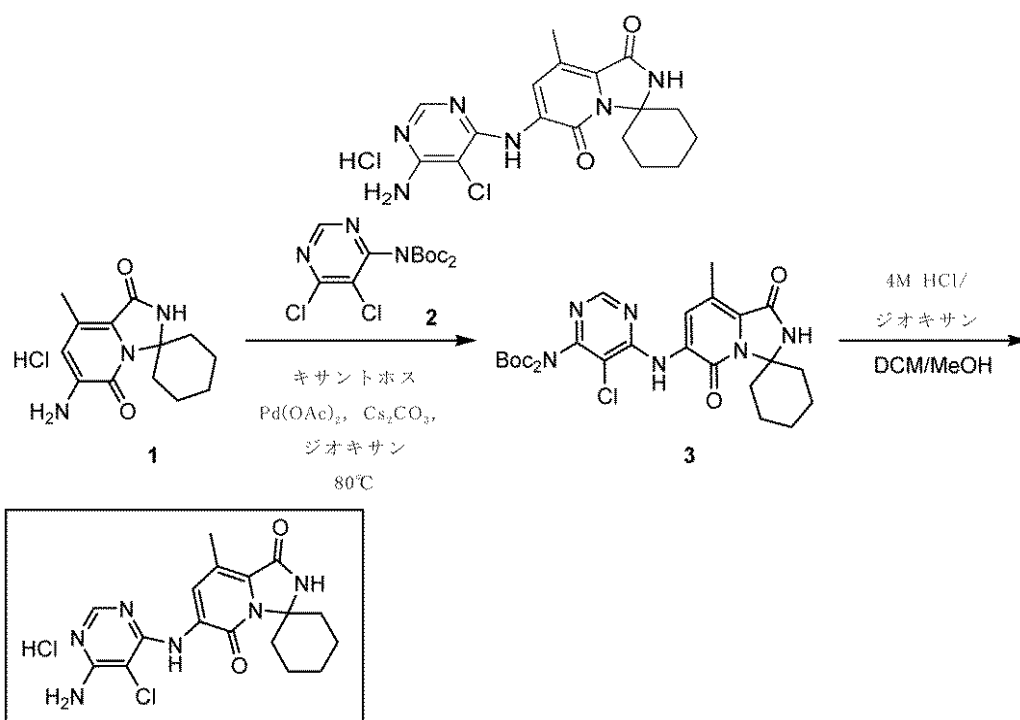
実施例223

6' - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン塩酸塩 (化合物番号223) の合成

30

40

【化 2 5 7】



10

20

N - tert - ブトキシカルボニル - N - (5 - クロロ - 6 - ((8 ' - メチル - 1 ' , 5 ' - ジオキソ - 1 ' , 5 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン] - 6 ' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (3) の合成

【 0 7 1 3 】

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.32g, 39%；MS (ESI) m/z 575.23 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 5H), 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.25 (m, 1H) .

30

6 ' - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 ' - メチル - 2 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン] - 1 ' , 5 ' - ジオン塩酸塩 (化合物番号223) の合成

【 0 7 1 4 】

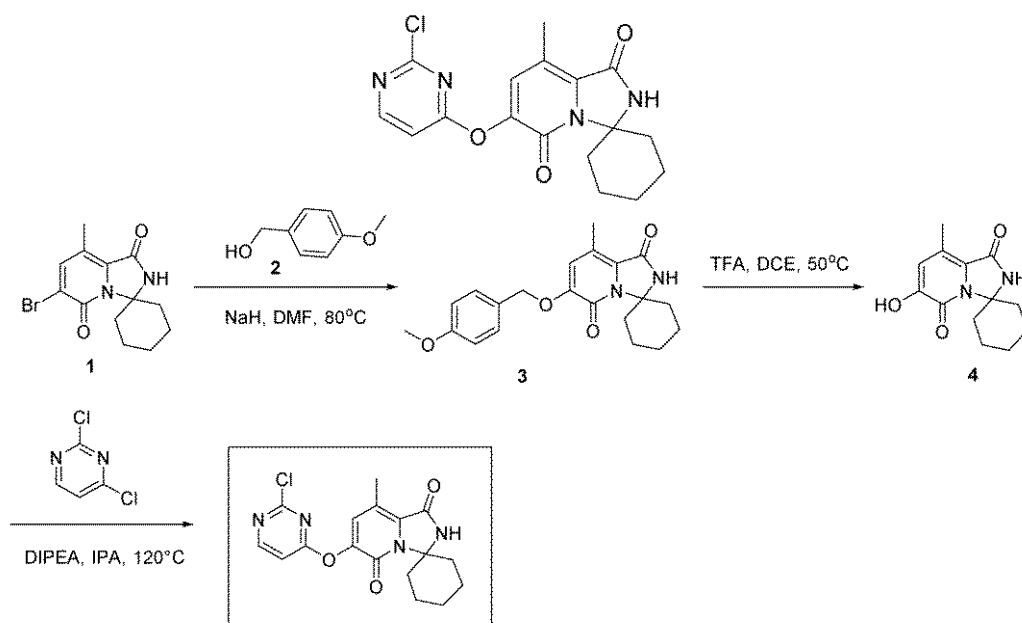
化合物223の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量：0.20g, 88%；MS (ESI) m/z 375.13 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.23 (brs, 2H), 2.97 (t, J = 9.6, Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 5H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 1H) .

40

実施例224

6 ' - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 8 ' - メチル - 2 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン] - 1 ' , 5 ' - ジオン (化合物番号224) の合成

【化 2 5 8】



10

20

6'-((4-メトキシベンジル)オキシ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)の合成

【0715】

6'-プロモ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(1, 2.5g, 8.03mmol)のジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、水素化ナトリウム(1.15g, 48.23mmol)を分割して添加した。反応混合物を0で30分間攪拌した。反応混合物に(4-メトキシフェニル)メタノール(3.34g, 24.11mmol)を添加し、反応液を80で16時間攪拌した。終了後、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物を水(50mL)、続いてジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させ、6'-((4-メトキシベンジル)オキシ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3)を黄色固形物として得た。収量: 1.4g, 48%; MS(ESI) m/z 369.15 [M+1]⁺.

30

6'-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(4)の合成

【0716】

6'-((4-メトキシベンジル)オキシ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(3, 3.3g, 8.59mmol)を1,2-ジクロロエタン(25mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(10mL)を添加した。反応混合物を50で2時間攪拌した。終了後、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物を水(50mL)、続いてn-ペンタンで洗浄し、減圧下で乾燥させ、6'-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(4)を黄色固形物として得た。収量: 0.85g, 90%; MS(ESI) m/z 249.07 [M+1]⁺.

40

6'-((2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号224)の合成

【0717】

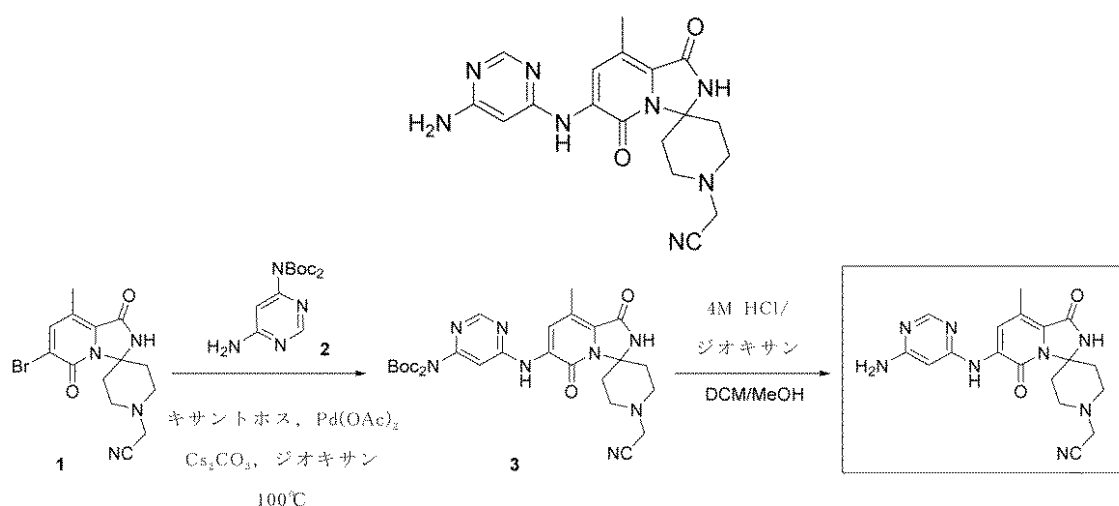
6'-ヒドロキシ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(4, 0.5g, 2.01mmol)を2-プロパノール(20mL)に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(780mg, 6.05mmol)と2,4-ジクロロピリミジン(0.30g, 2.83mmol)を添加した。反応混合物を120で36時間攪拌した。終了後、溶

50

媒を減圧下で蒸発させ、水(100mL)を添加した。析出した黄色固形物を濾過し、減圧下で乾燥させた。この粗製物をシリカゲル(220~400メッシュ)カラムクロマトグラフィー(メタノール含有ジクロロメタン中2から5%までを溶離剤として使用)によって精製し、6'-((2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン(化合物番号224)を得た。収量:0.33g,46%;MS(ESI)m/z 361.12 [M+1]⁺;¹H NMR(400 MHz,DMSO-d₆) 10.37(s,1H),8.65(d,J=5.6 Hz,1H),7.61(s,1H),7.28(d,J=5.6 Hz,1H),6.55(s,2H),2.88-2.72(m,2H),2.44(s,3H),1.72-1.70(m,2H),1.64-1.58(m,3H),1.45-1.42(m,2H),1.17-1.13(m,1H)。

実施例225

2-(6-((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-8-メチル-1,5-ジオキソ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-1'-イル)アセトニトリル(化合物番号225)の合成
【化259】



(6-((1'-(シアノメチル)-8-メチル-1,5-ジオキソ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-12-アザンカルボン酸ジ-tert-ブチル(3)の合成

【0718】

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物;収量:0.25g,60%;MS(ESI)m/z 581.49 [M+1]⁺。

2-(6-((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-8-メチル-1,5-ジオキソ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-1'-イル)アセトニトリル(化合物番号225)の合成

【0719】

化合物225の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物;収量:37mg,38%;MS(ESI)m/z 381.19 [M+1]⁺;¹H NMR(400 MHz,DMSO-d₆) 10.40(s,1H),9.47(s,1H),8.38(s,1H),8.18(s,1H),7.54(brs,2H),6.34(s,1H),3.74(s,2H),3.30-3.23(m,2H),2.89-2.87(m,2H),2.66-2.64(s,2H),2.42(s,3H),1.50-1.47(m,2H)。

実施例226

6-((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-1'-(2,2-ジフルオロエチル)-8-メチル-2H-スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3,4'-ピペリジン]-1,5-ジオン(化合物番号226)の合成

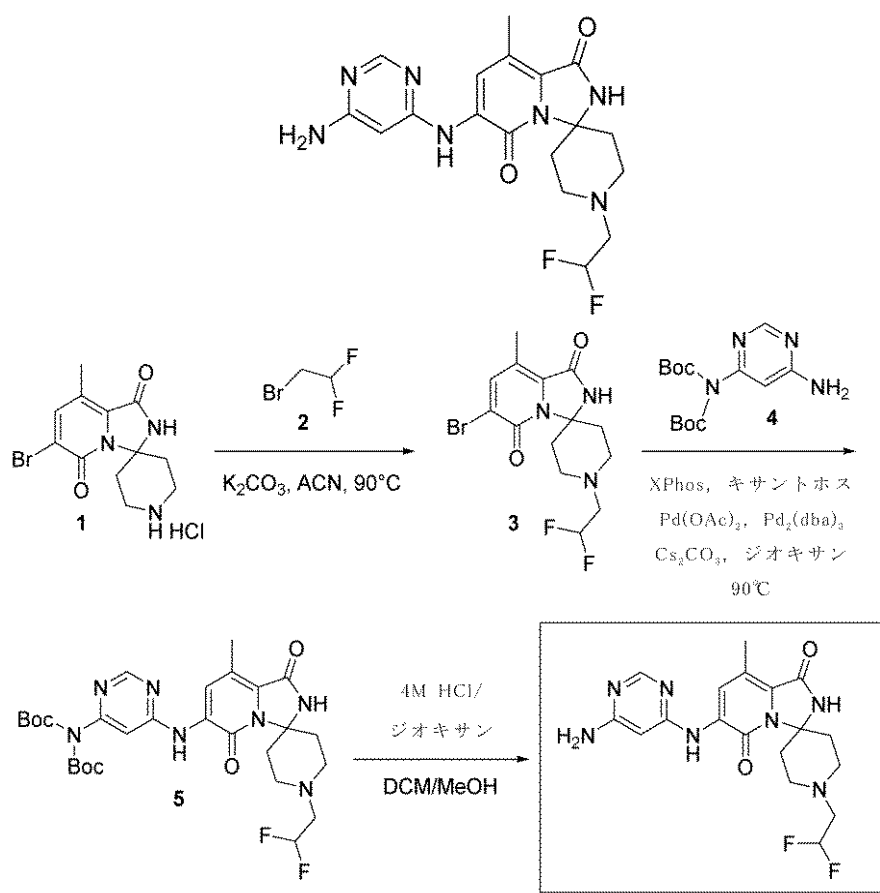
10

20

30

40

【化260】



10

20

6 - ブロモ - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0720】

6 - ブロモ - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (1, 300mg, 0.96mmol) のアセトニトリル溶液に、2 - ブロモ - 1,1 - ジフルオロエタン (348mg, 2.40mmol) と炭酸カリウム (397mg, 2.88mmol) を添加した。反応液を90 で18時間加熱した。反応の終了時、溶媒を除去し、粗製物をシリカゲル (200 ~ 400メッシュ) カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中5から7%までのメタノールで溶出) によって精製した。適切なカラム画分を減圧下で濃縮し、6 - ブロモ - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) を明黄色固形物として得た。収量: 180mg, 37%; MS (ESI) m/z 378.22 [M+1]⁺。

30

N - tert - ブトキシカルボニル - N - (6 - ((1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸tert - ブチル (5) の合成

40

【0721】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物; 収量: 200mg, 69%; MS (ESI) m/z 606.18。

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号226) の合成

【0722】

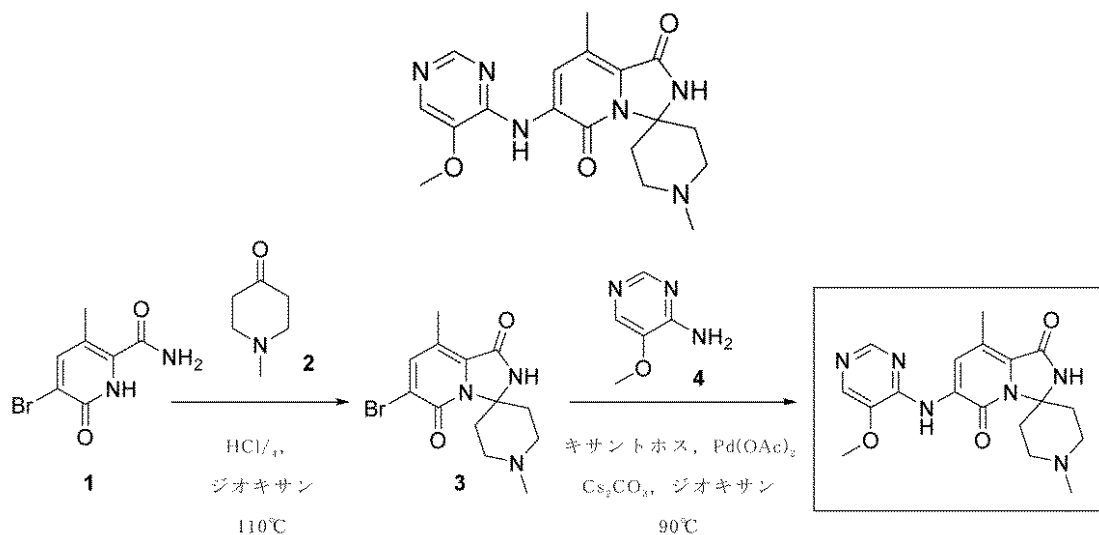
化合物226の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色

50

固形物；収量：14mg，8%；MS (ESI) m/z 406.20 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.30 - 6.00 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.39 - 1.36 (m, 2H)。

実施例227

6 - ((5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号227) の合成
【化 2 6 1】



10

20

6 - プロモ - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【 0 7 2 3 】

5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (1 , 3g , 12.98mmol) の1,4 - ジオキサソ (25mL) 攪拌溶液に、1 - メチルピペリジン - 4 - オン (2.2g , 19.47mmol) を室温で添加した。この混合物に4M塩化水素含有ジオキサソ (6.5mL , 2.59mmol) を滴下した。反応液を110 °Cまで16時間加熱した。終了後、溶媒を減圧除去し、得られた固形物を温水、続いてペンタンとエーテルで洗浄し、6 - プロモ - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) をオフホワイト色固形物として得た。収量：2.5g，59%；MS (ESI) m/z 326 [M+1]⁺。

30

6 - ((5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号227) の合成
【 0 7 2 4 】

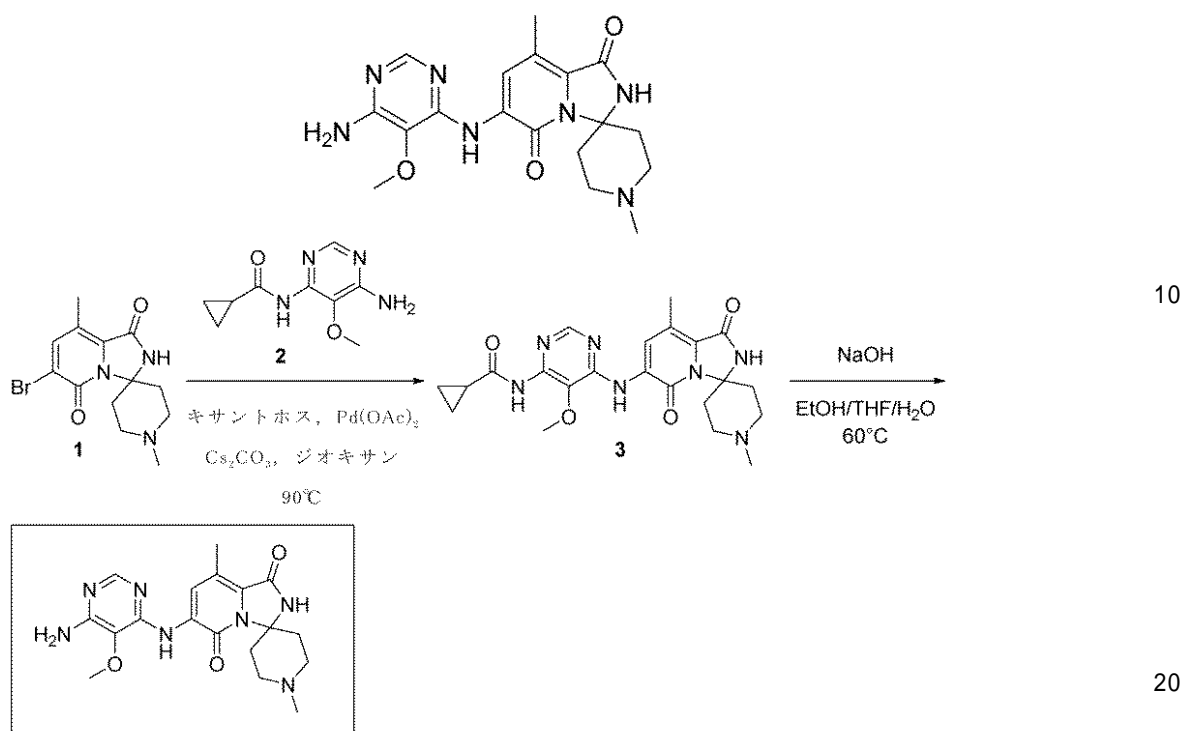
化合物227の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：103mg，18%；MS (ESI) m/z 371.16 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.16 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.25 - 3.21 (m, 2H), 2.84 - 2.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.44 - 1.41 (m, 2H)。

40

実施例228

6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号228) の合成

【化 2 6 2】



N - (6 - ((1' , 8 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【 0 7 2 5 】

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：103mg，31%；MS (ESI) m/z 454.15 [M+1]⁺。

6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号228) の合成

30

【 0 7 2 6 】

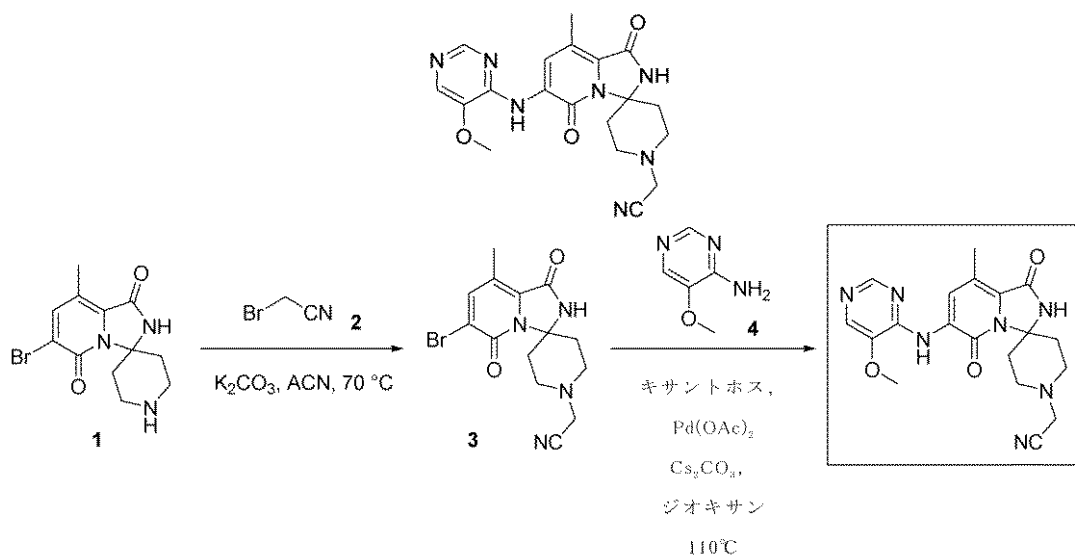
テトラヒドロフラン、エタノールおよび水 (1 : 1 : 1 , 各々、5mL) を入れたフラスコに、6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3 , 0.2g , 0.441mmol) と水酸化ナトリウム (88mg , 2.2mmol) を仕込んだ。反応液を60 で16時間撹拌した。終了後、反応マスを10%の2 - プロパノール含有クロロホルム (5 × 50mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、得られた固形物をメタノールで洗浄し、真空下で乾燥させ、6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号228) を明黄色固形物として得た。収量：88mg，52%；MS (ESI) m/z 386.19 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.11 (s , 1H) , 8.45 (s , 1H) , 8.32 (s , 1H) , 8.00 (s , 2H) , 6.67 (s , 2H) , 3.69 (s , 3H) , 3.30 - 3.20 (m , 2H) , 2.90 (brs , 2H) , 2.50 - 2.46 (m , 2H) , 2.45 (s , 3H) , 2.33 (s , 3H) , 1.47 - 1.45 (m , 2H) 。

40

実施例229

2 - (6 - ((5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号229) の合成

【化 2 6 3】



10

2 - (6 - プロモ - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (3) の合成

【 0 7 2 7】

20

フラスコに、6 - プロモ - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (1, 0.50g, 1.6mmol) とアセトニトリル (15mL) を仕込んだ。反応マスを0 まで冷却し、炭酸カリウム (664mg, 4.8mmol) を添加し、2 - プロモアセトニトリル (288.18mg, 2.40mmol) を添加した。反応マスを70 で16時間攪拌した。終了後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (50mL) で希釈した。析出物を濾過し、減圧下で乾燥させ、2 - (6 - プロモ - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (3) を白色固形物として得た。収量 : 0.32g, 58% ; MS (ESI) m/z 351.26 [M+1]⁺.

2 - (6 - ((5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号229) の合成

30

【 0 7 2 8】

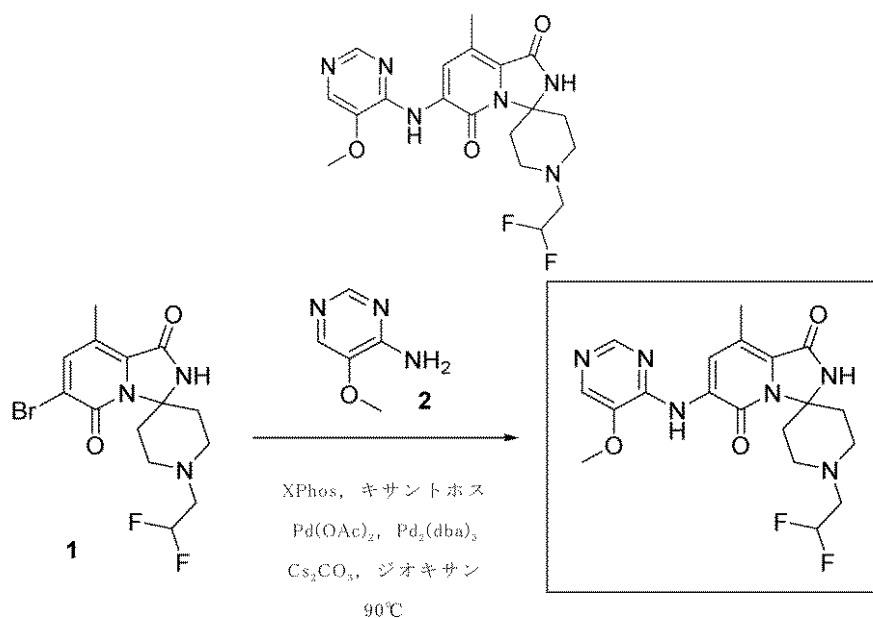
化合物229の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量 : 0.068g, 20% ; MS (ESI) m/z 396.5 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ とd₁ - TFA) 8.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.92 - 1.89 (m, 2H) .

実施例230

1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 6 - ((5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号230) の合成

40

【化 2 6 4】



1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 6 - ((5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ)
 - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号230) の合成

20

【 0 7 2 9 】

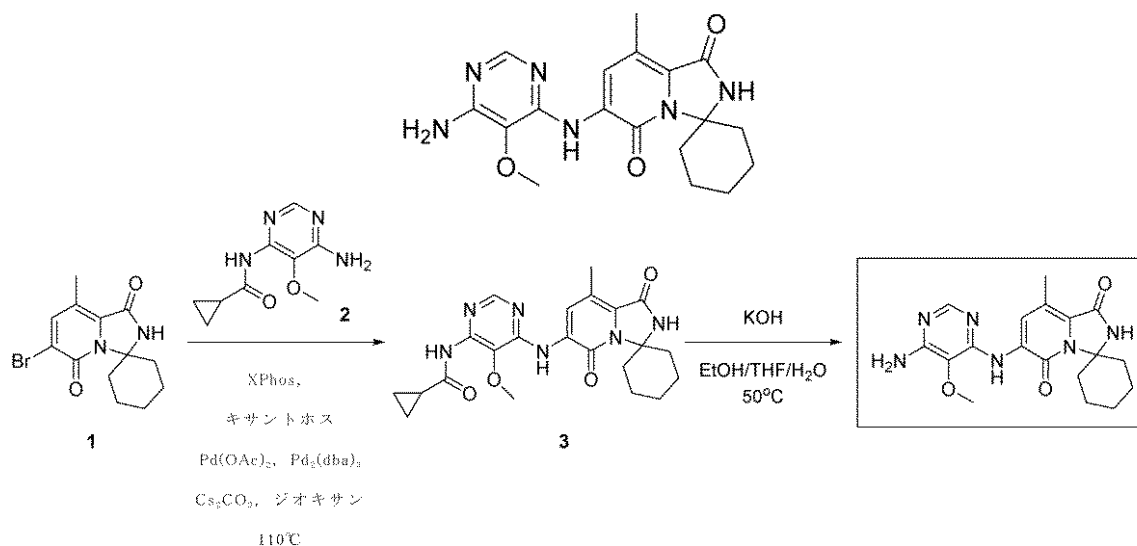
化合物230の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：65mg，45%；MS (ESI) m/z 421.13 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz，DMSO - d₆) 10.22 (s, 1H)，8.64 (s, 1H)，8.58 (s, 1H)，8.48 (s, 1H)，8.24 (s, 2H)，6.30 - 6.00 (m, 1H)，4.00 (s, 1H)，3.31 - 3.17 (m, 2H)，2.95 - 2.92 (m, 2H)，2.87 - 2.78 (m, 2H)，2.68 - 2.62 (m, 2H)，2.49 (s, 3H)，1.43 - 1.40 (m, 2H)。

30

実施例231

6' - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号231) の合成

【化 2 6 5】



40

50

N - (5 - メトキシ - 6 - ((8' - メチル - 1', 5' - ジオキソ - 1', 5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【 0 7 3 0 】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.3g，71%；MS (ESI) m/z 439.14 [M+1]⁺。

6' - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1', 5' - ジオン (化合物番号231) の合成

【 0 7 3 1 】

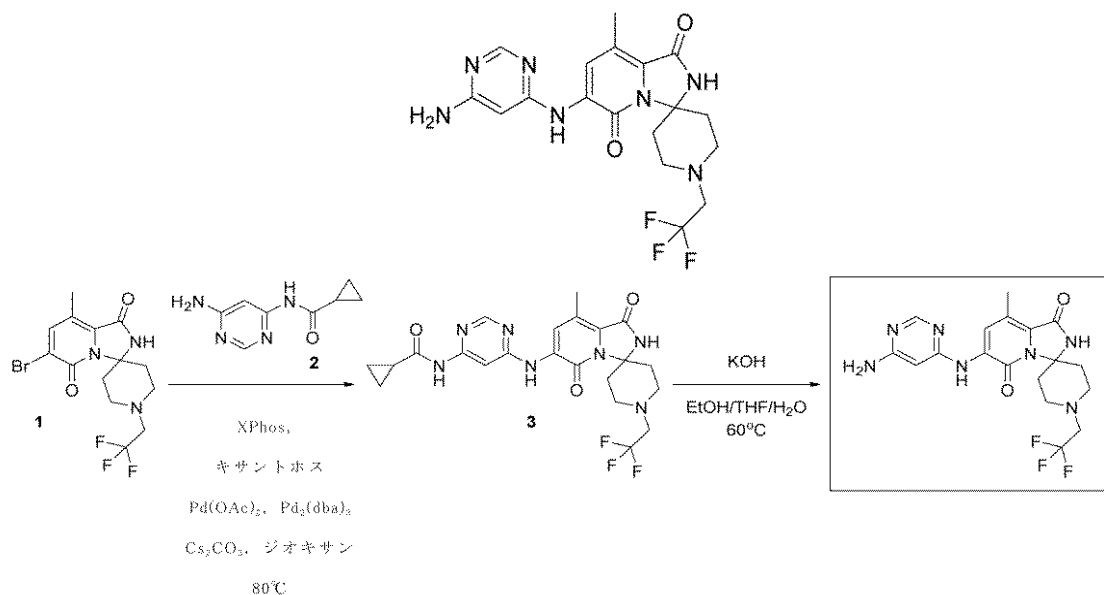
化合物231の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.085g，27%；MS (ESI) m/z 371.16 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

10.06 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.78 - 1.58 (m, 5H), 1.47 - 1.43 (m, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 1H) .

実施例232

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号232) の合成

【 化 2 6 6 】



N - (6 - ((8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【 0 7 3 2 】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量：300mg，60%；MS (ESI) m/z 492.10 [M+1]⁺。

6 - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号232) の合成

【 0 7 3 3 】

化合物232の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：60mg，23%；MS (ESI) m/z 424.19 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

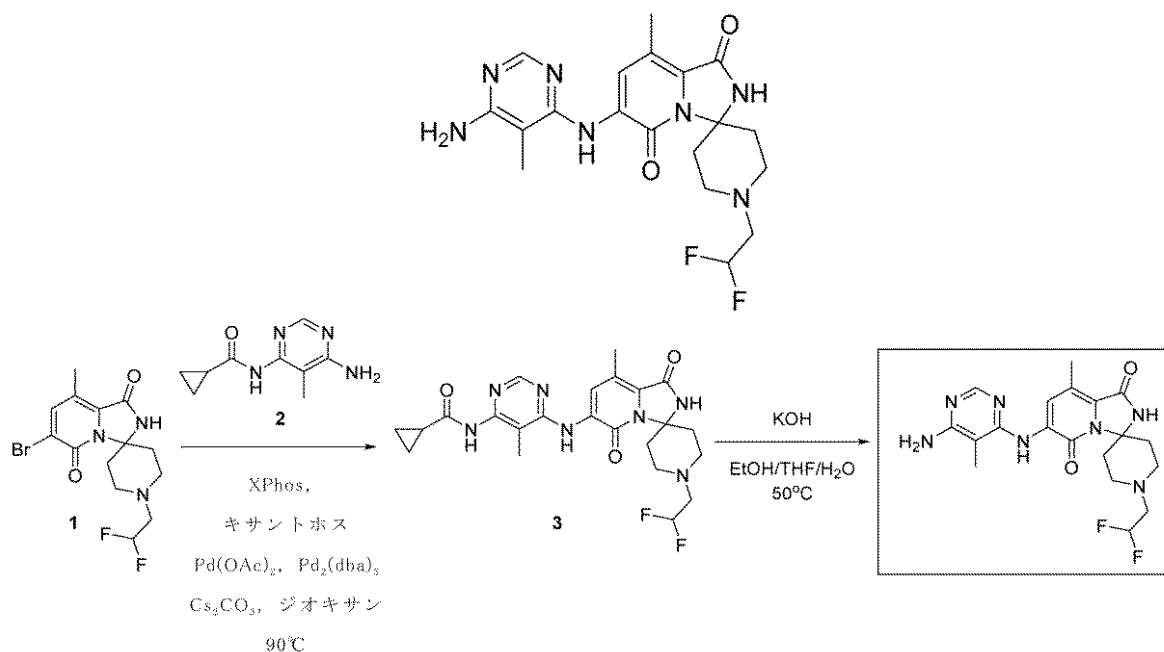
10.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.60 (s, 2H),

6.18 (s, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 4H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.41 - 1.36 (m, 2H).

実施例233

6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号233) の合成

【化 2 6 7】



10

20

N - (6 - ((1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【0734】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.35g, 65%；MS (ESI) m/z 488.27 [M+1]⁺.

6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号233) の合成

【0735】

化合物233の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：80mg, 26%；MS (ESI) m/z 420.20 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.30 - 6.00 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.41 - 1.38 (m, 2H).

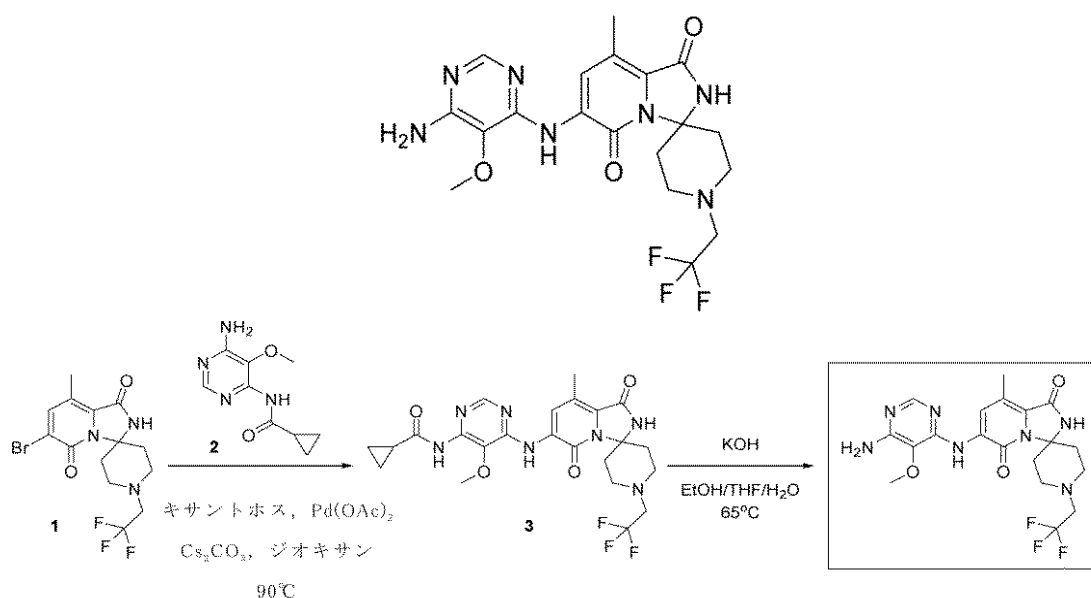
30

40

実施例234

6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号234) の合成

【化 2 6 8】



10

20

N - (5 - メトキシ - 6 - ((8 - メチル - 1,5 - ジオキサソ - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【 0 7 3 6】

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：400mg，76%；MS (ESI) m/z 522.19 [M+1]⁺。

6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号234) の合成

【 0 7 3 7】

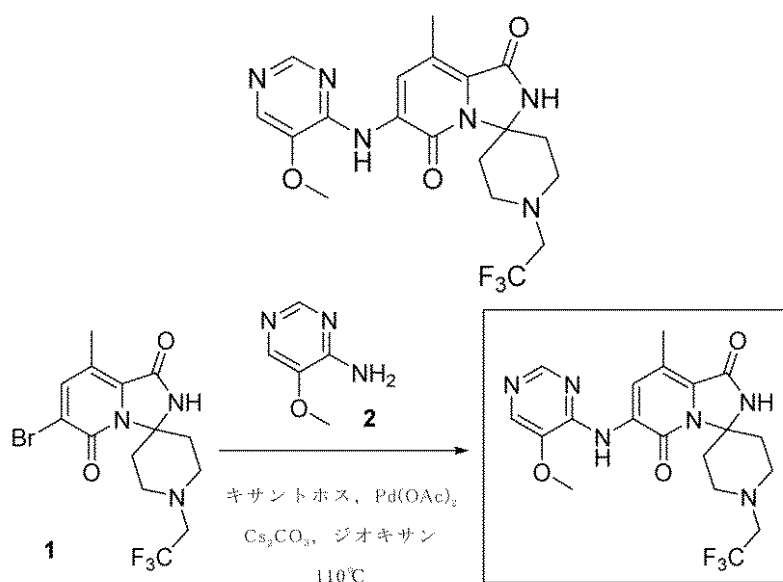
化合物234の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：100mg，29%；MS (ESI) m/z 354.12 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.19 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 4H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.42 - 1.38 (m, 2H) 。

実施例235

6 - ((5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号235) の合成

30

【化 2 6 9】



10

6 - ((5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号 235) の合成

20

【 0 7 3 8 】

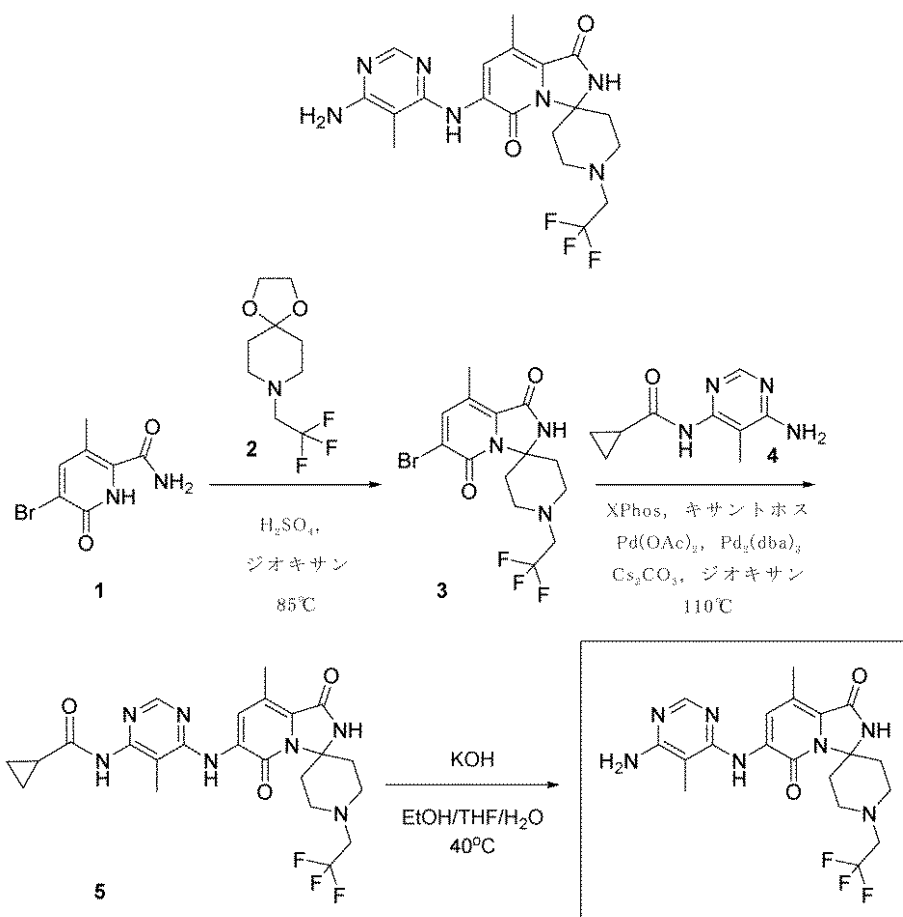
化合物 235 の合成は、手順 B の一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.13g, 39%；MS (ESI) m/z 439.21 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.29 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.32 - 3.22 (m, 4H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.42 - 1.39 (m, 2H)。

実施例 236

6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号 236) の合成

30

【化 2 7 0】



10

20

6 - ブロモ - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0739】

30

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：5.0g, 58%; MS (ESI) m/z 394.08 [M+1]⁺.

N - (5 - メチル - 6 - ((8 - メチル - 1,5 - ジオキサソ - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (5) の合成

【0740】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。褐色固形物；収量：0.32g, 62%; MS (ESI) m/z 506.23 [M+1]⁺.

6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号236) の合成

40

【0741】

化合物236の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：70mg, 27%; MS (ESI) m/z 438.16 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ & d₁ - TFA) 10.17 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.32 - 3.20 (m, 4H), 2.95 - 2.93 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.41 - 1.38 (m, 2H).

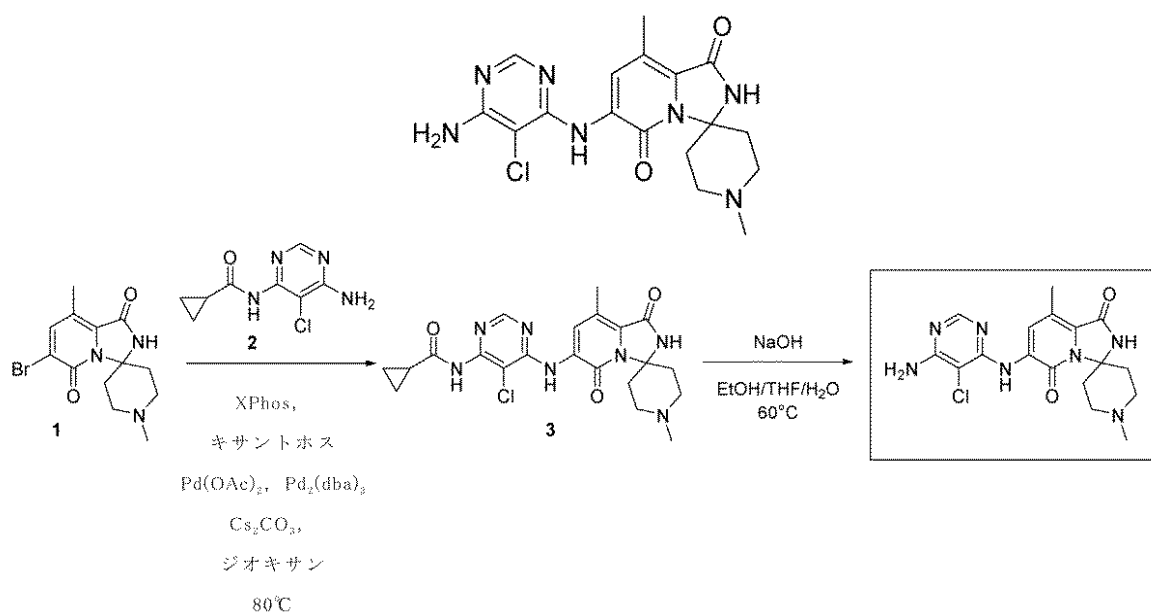
実施例237

6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1', 8 - ジメチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号237

50

) の合成

【化 2 7 1】



10

N - (5 - クロロ - 6 - ((1' , 8 - ジメチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

20

【 0 7 4 2】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：210mg，50%；MS (ESI) m/z 458.12 [M+1]⁺。

6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号237) の合成

【 0 7 4 3】

テトラヒドロフラン、エタノールおよび水 (1 : 1 : 1 , 各々、5mL) を入れたフラスコに、6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (3 , 0.17g , 0.371mmol) と水酸化ナトリウム (75mg , 1.85mmol) を仕込んだ。反応液を50 で16時間攪拌した。終了後、反応マスを10%メタノール含有ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、ブライン、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、得られた固形物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' , 8 - ジメチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオンを明黄色固形物として得た。収量：88mg，31%；MS (ESI) m/z 390.14 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.16 (s , 1H) , 8.52 (s , 1H) , 8.50 (s , 1H) , 8.17 (s , 1H) , 7.10 (brs , 2H) , 3.30 - 3.20 (m , 2H) , 2.90 - 2.82 (brs , 2H) , 2.49 - 2.40 (m , 2H) , 2.46 (s , 3H) , 2.30 (s , 3H) , 1.46 - 1.40 (m , 2H) 。

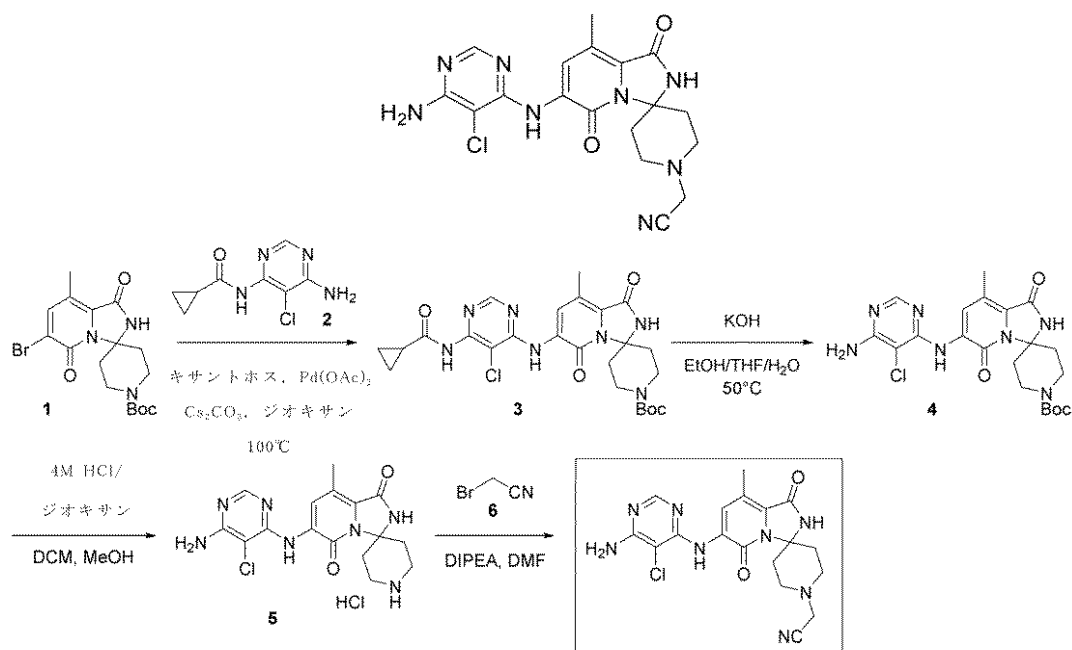
30

40

実施例238

2 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号238) の合成

【化 2 7 2】



10

20

6 - ((5 - クロロ - 6 - (シクロプロパンカルボキサミド) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル (3) の合成

【 0 7 4 4 】

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.35g，粗製物；MS (ESI) m/z 544.27 [M+1]⁺。

6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル (4) の合成

【 0 7 4 5 】

中間体4の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：300mg，粗製物；MS (ESI) m/z 476.23 [M+1]⁺。

6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (5) の合成

【 0 7 4 6 】

中間体5の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.075g，粗製物；MS (ESI) m/z 376.23 [M+1]⁺。

2 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号238) の合成

40

【 0 7 4 7 】

6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (5, 75mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド (5mL) に溶解させた。この混合物に、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (77mg, 0.60mmol) とプロモアセトニトリル (36mg, 0.30mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。終了後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (50mL) で希釈した。黄色析出物を濾過し、減圧下で乾燥させた。粗製物を分取精製によって精製し、2 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号238) を白色固形物として得

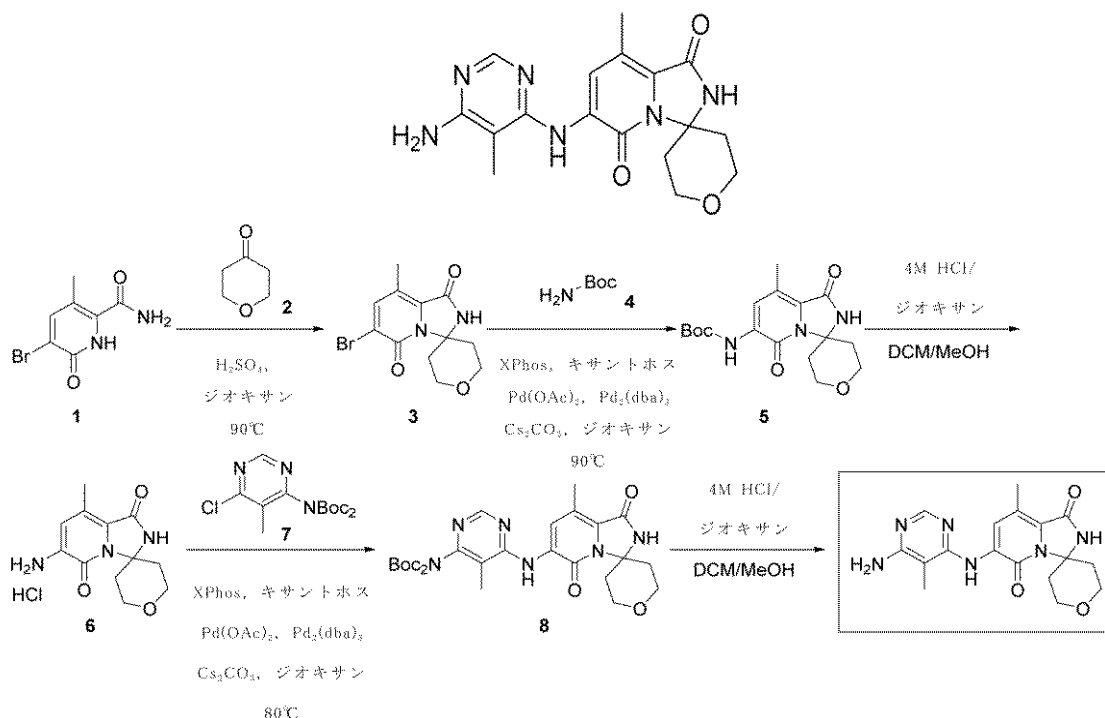
50

た。収量：14mg，17%；MS (ESI) m/z 414.85 $[M+1]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 と d_1 -TFA) 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.90 - 1.87 (m, 2H)。

実施例239

6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピラン] - 1,5 - ジオン (化合物番号239) の合成

【化273】



10

20

30

6 - ブロモ - 8 - メチル - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピラン] - 1,5 - ジオン (3) の合成

【0748】

中間体3の合成は、手順Aの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.4g，69%；MS (ESI) m/z 313 $[M+1]^+$ 。

(8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,2', 3', 5,5', 6' - ヘキサヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピラン] - 6 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (5) の合成

【0749】

中間体5の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：1.2g，粗製物；MS (ESI) m/z 350 $[M+1]^+$ 。

40

6 - アミノ - 8 - メチル - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピラン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (6) の合成

【0750】

中間体6の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.45g，42%；MS (ESI) m/z 285 $[M+1]^+$ 。

6 - ((6 - ((ジ - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピラン] - 1,5 - ジオン (8) の合成

【0751】

中間体8の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホ

50

ホワイト色固形物；収量：0.26g，44%；MS (ESI) m/z 557 [M+1]⁺.

6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2',3',5',6' - テトラヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 3,4' - ピラン] - 1,5 - ジオン (化合物番号239) の合成

【 0 7 5 2 】

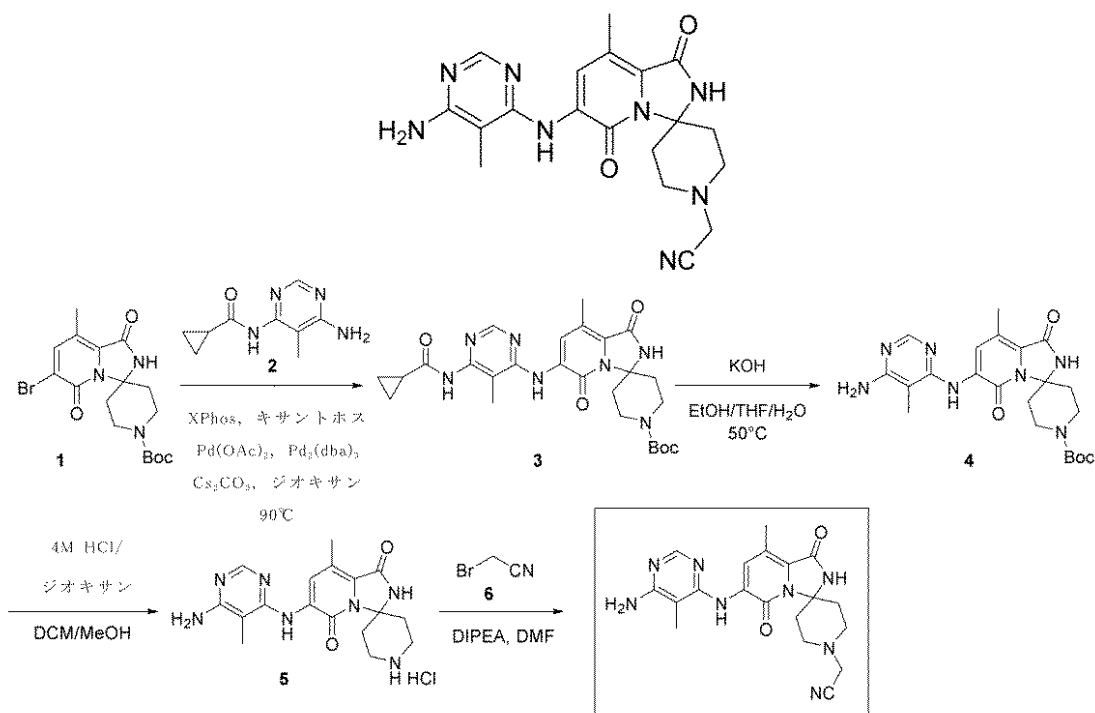
化合物239の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.12g，72%；MS (ESI) m/z 357 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DM SO - d₆) 10.47 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (br s, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.69 (t, J = 12.44 Hz, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.46 - 1.41 (m, 2H).

10

実施例240

2 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号240) の合成

【 化 2 7 4 】



20

30

6 - ((6 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチルの合成 (3)

【 0 7 5 3 】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.75g，83%；MS (ESI) m/z 524.41 [M+1]⁺.

6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸tert - ブチル (4) の合成

【 0 7 5 4 】

中間体4の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物。収量：650mg，33%；MS (ESI) m/z 456.33 [M+1]⁺.

6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (5) の合成

50

【0755】

中間体5の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物；収量：0.41g，80%；MS (ESI) m/z 356.12 [M+1]⁺.

2 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号240) の合成

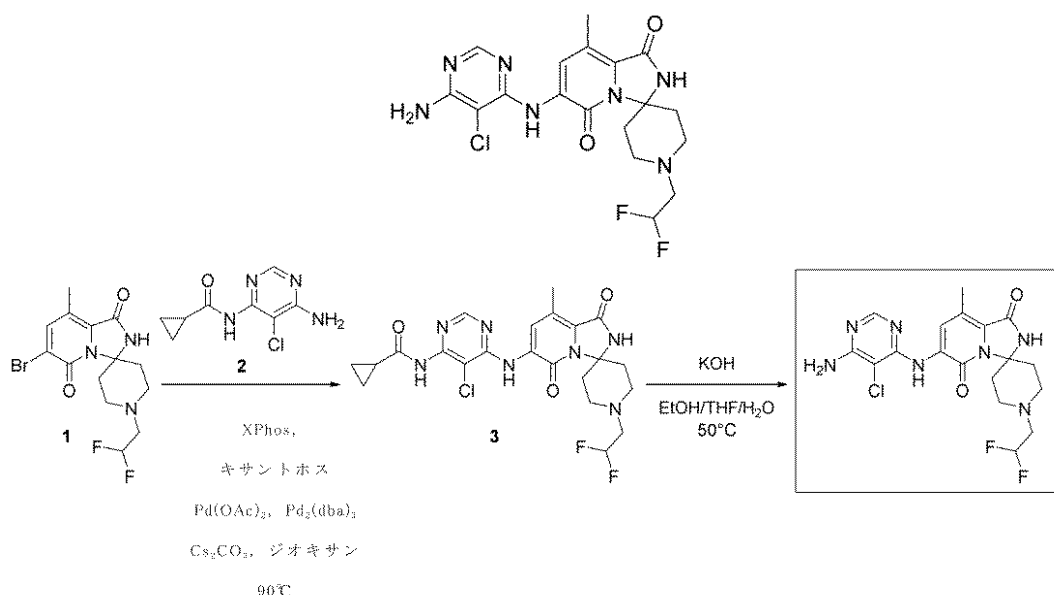
【0756】

6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (5, 0.2g, 0.56mmol) をジメチルホルムアミド (10mL) に溶解させた。これにN,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.22g, 1.68mmol)、続いてプロモアセトニトリル (0.10g, 0.84mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間撹拌した。終了後、反応混合物を50mLの酢酸エチルで希釈した。これを飽和塩化アンモニウム溶液とブライン液で洗浄し、溶媒を減圧除去し、得られた残渣をメタノールエーテルおよびペンタンでさらに洗浄し、真空下で乾燥させ、2 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号240) を明黄色固形物として得た。収量：95mg, 43%；MS (ESI) m/z 395.18 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.26 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.53 - 1.46 (m, 2H) .

実施例241

6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号241) の合成

【化275】



N - (5 - クロロ - 6 - ((1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【0757】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.38g，70%；MS (ESI) m/z 508.18 [M+1]⁺.

10

20

30

40

50

6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号241) の合成

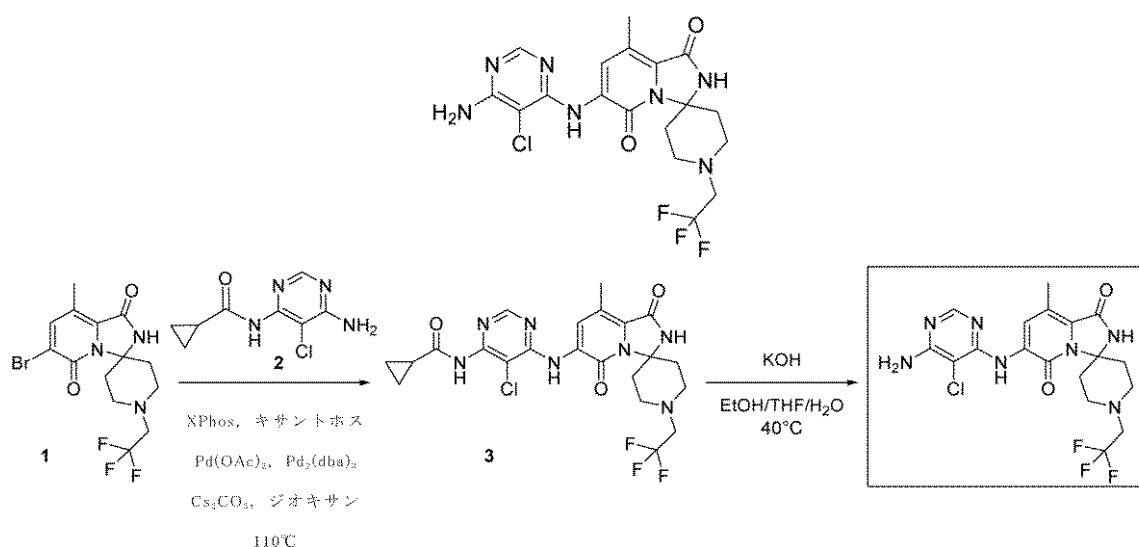
【 0 7 5 8 】

化合物241の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。白色固形物；収量：25mg，8%；MS (ESI) m/z 410.14 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.26 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.21 (brs, 2H), 6.46 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 3.35 - 2.98 (m, 8H), 2.46 (s, 3H), 1.71 - 1.52 (m, 2H)。

実施例242

6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号242) の合成

【 化 2 7 6 】



N - (5 - クロロ - 6 - ((8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【 0 7 5 9 】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。オフホワイト色固形物；収量：0.40 g；MS (ESI) m/z 524.1

[M - 1] - .

6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1' - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号242) の合成

【 0 7 6 0 】

化合物242の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。収量：60mg，17%；MS (ESI) m/z 458.11 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.26 (brs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.10 (brs, 2H), 3.40 - 3.22 (m, 4H), 2.96 - 2.93 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.42 - 1.39 (m, 2H)。

実施例243

2 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号243) の合成

10

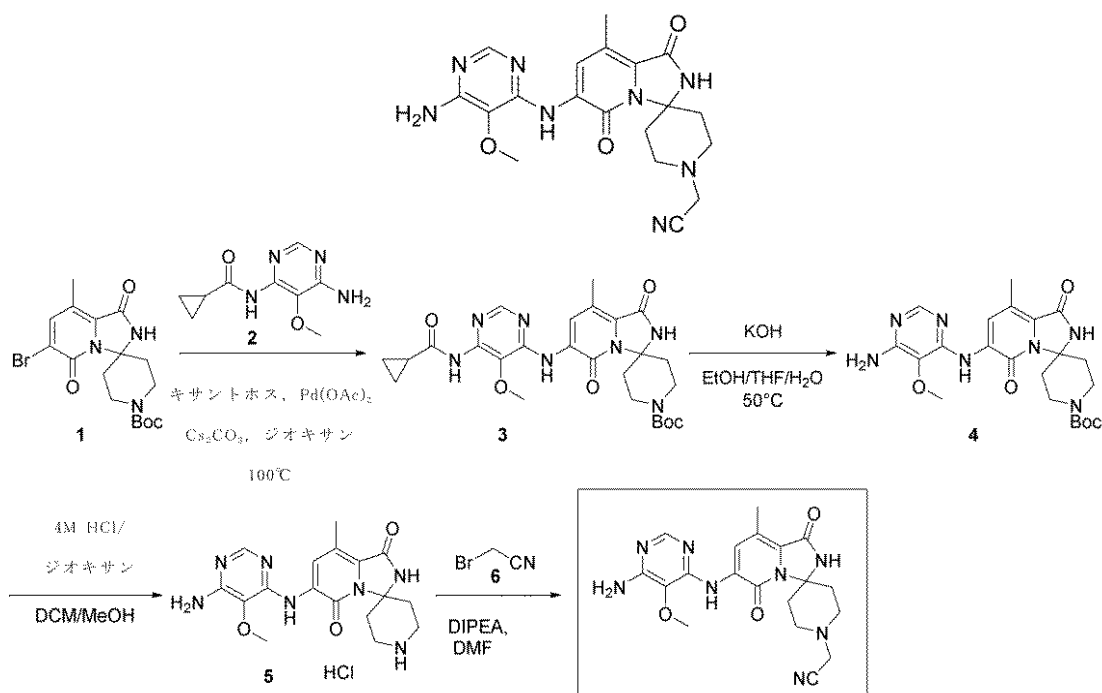
20

30

40

50

【化 2 7 7】



10

20

6 - ((6 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル (3) の合成

【 0 7 6 1 】

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物；収量：0.55 g；MS (ESI) m/z 540.31 [M+1]⁺.

6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル (4) の合成

30

【 0 7 6 2 】

中間体4の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：250mg；MS (ESI) m/z 472.28 [M+1]⁺.

6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (5) の合成

【 0 7 6 3 】

中間体5の合成は、手順Fの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。黄色固形物；収量：0.18 g；MS (ESI) m/z 372.22 [M+1]⁺.

2 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号243) の合成

40

【 0 7 6 4 】

6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン塩酸塩 (5, 0.18g, 0.44mmol) をジメチルホルムアミド (5mL) に溶解させた。この混合物に、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.23g, 1.76mmol)、続いてプロモアセトニトリル (79mg, 0.66mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。終了後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (50mL) で希釈した。黄色析出物を濾過し、減圧下で乾燥させた。次いで化合物を分取精製によって精製し、2 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [イミダゾ [1,5

50

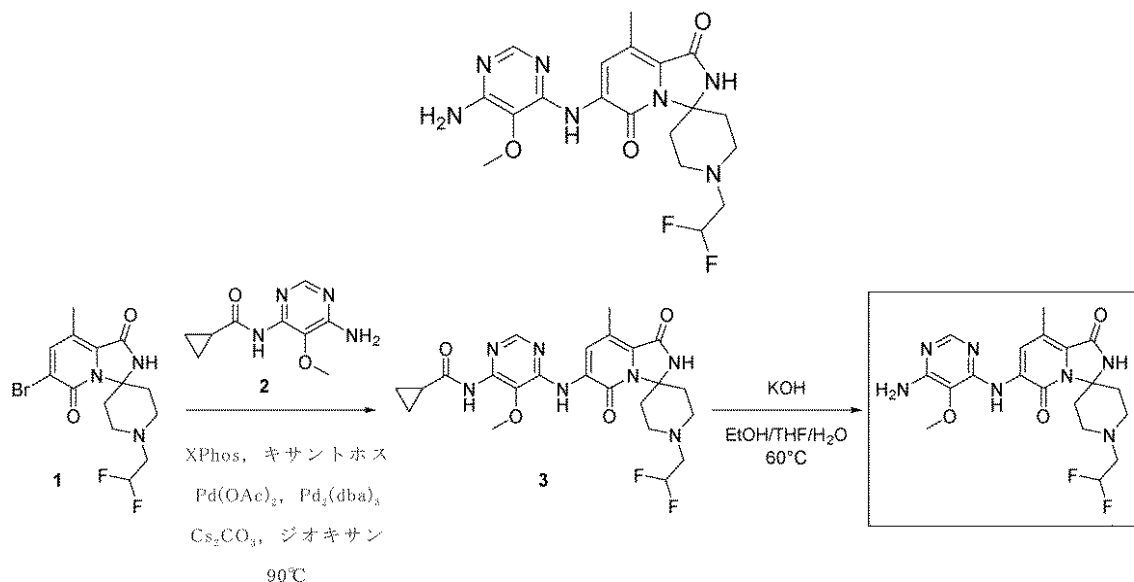
- a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1' - イル) アセトニトリル (化合物番号243) を白色固形物として得た。収量: 40mg, 22%; MS (ESI) m/z 411.20 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ と d₁ - TFA) 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.90 - 1.87 (m, 2H)

実施例244

1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 6 - ((5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号244) の合成

【化278】

10



20

N - (6 - ((1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 8 - メチル - 1,5 - ジオキソ - 1,5 - ジヒドロ - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 6 - イル) アミノ) - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

30

【0765】

中間体3の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明黄色固形物; 収量: 0.30g, 26%; MS (ESI) m/z 504.14 [M+1]⁺.

1' - (2,2 - ジフルオロエチル) - 6 - ((5 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 2H - スピロ[イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 3,4' - ピペリジン] - 1,5 - ジオン (化合物番号244) の合成

【0766】

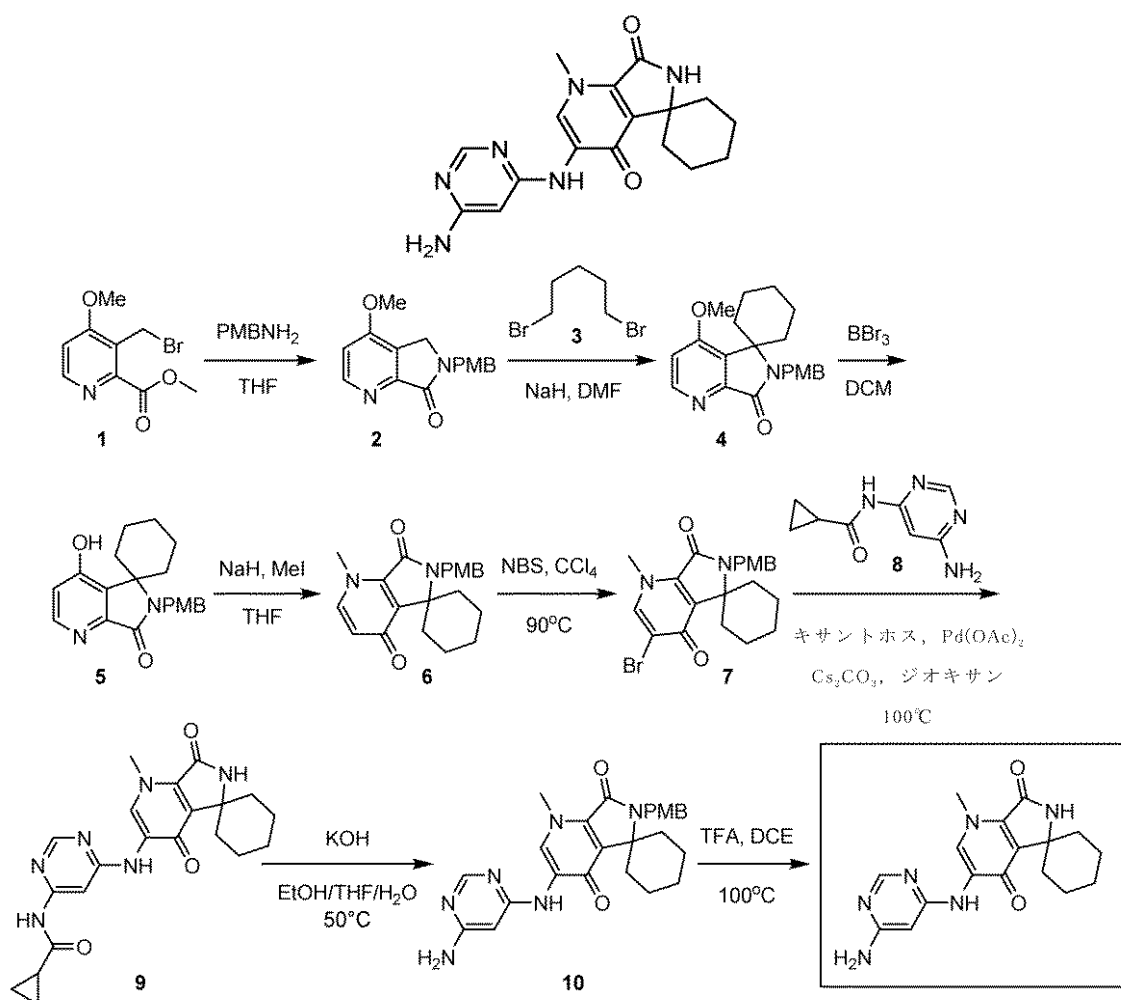
化合物244の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なった。明褐色固形物; 収量: 27mg, 10%; MS (ESI) m/z [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ と d₁ - TFA) 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.56 (t, J = 56 Hz, 1H), 3.84 - 3.64 (m, 7H), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 2H).

40

実施例245

3' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1' - メチルスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4 - b]ピリジン] - 4', 7' (1' H, 6' H) - ジオン (化合物番号245) の合成

【化 279】



10

20

4 - メトキシ - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 5,6 - ジヒドロ - 7H - ピロロ [3,4 - b] ピリジン - 7 - オン (2) の合成

30

【 0767 】

3 - (プロモメチル) - 4 - メトキシピコリン酸メチル (1.0mmol , 1当量) のテトラヒドロフラン溶液を 4 - メトキシベンジルアミン (2.0mmol , 2当量) で処理し、反応液を 16 時間攪拌する。終了後、混合物を酢酸エチルと水で希釈し、層を分離する。有機層を 1M 塩酸と水で洗浄する。有機層を濃縮して粗製物を得る。この粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、4 - メトキシ - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 5,6 - ジヒドロ - 7H - ピロロ [3,4 - b] ピリジン - 7 - オン (2) を得る。

4' - メトキシ - 6' - (4 - メトキシベンジル) スピロ [シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ [3,4 - b] ピリジン] - 7' (6' H) - オン (4) の合成

40

【 0768 】

4 - メトキシ - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 5,6 - ジヒドロ - 7H - ピロロ [3,4 - b] ピリジン - 7 - オン (2 , 1.0mmol , 1当量) のテトラヒドロフラン (25mL) 溶液に、水素化ナトリウム (2.5mmol , 2.5当量) を 0 で添加する。混合物を 20 分間攪拌し、次いで 1,5 - ジプロモペンタン (3 , 1.5mmol , 1.5当量) を添加し、8 時間攪拌する。終了後、混合物を水で 0 にてクエンチし、酢酸エチルを添加する。層を分離し、溶媒を除去して粗製物を得る。この粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、4' - メトキシ - 6' - (4 - メトキシベンジル) スピロ [シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ [3,4 - b] ピリジン] - 7' (6' H) - オン (4) を得る。

4' - ヒドロキシ - 6' - (4 - メトキシベンジル) スピロ [シクロヘキサン - 1,5' - ピロ

50

ロ[3,4-b]ピリジン]-7' (6'H) - オン(5)の合成

【0769】

4' - メトキシ - 6' - (4 - メトキシベンジル)スピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-7' (6'H) - オン(4, 1.0mmol, 1当量)のジクロロメタン(25mL)溶液を三臭化ホウ素(2.0mmol, 2当量)で0℃にて処理する。混合物を室温で2時間攪拌し、水で0℃にてクエンチする。この混合物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下で除去して粗製物を得る。この粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、4' - ヒドロキシ - 6' - (4 - メトキシベンジル)スピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-7' (6'H) - オン(5)を得る。

6' - (4 - メトキシベンジル) - 1' - メチルスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-4',7' (1'H,6'H) - ジオン(6)の合成

【0770】

4' - ヒドロキシ - 6' - (4 - メトキシベンジル)スピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-7' (6'H) - オン(1.0mmol, 1当量)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液に、水素化ナトリウム(2.5mmol, 2.5当量)を0℃で添加し、20分間攪拌する。ヨードメタン(2.5mmol, 2.5当量)を上記の混合物に添加し、16時間攪拌する。終了後、水を反応液に添加し、酢酸エチルで抽出する。溶媒を減圧下で除去して粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製し、6' - (4 - メトキシベンジル) - 1' - メチルスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-4',7' (1'H,6'H) - ジオン(6)を得る。

3' - プロモ - 6' - (4 - メトキシベンジル) - 1' - メチルスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-4',7' (1'H,6'H) - ジオン(7)の合成

【0771】

6' - (4 - メトキシベンジル) - 1' - メチルスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-4',7' (1'H,6'H) - ジオン(1.0mmol, 1当量)の四塩化炭素(25mL)溶液に、N - プロモスクシンイミドを添加し、混合物を90℃で16時間加熱する。終了後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で除去して粗製物を得る。この粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、3' - プロモ - 6' - (4 - メトキシベンジル) - 1' - メチルスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-4',7' (1'H,6'H) - ジオン(7)を得る。

N - (6 - ((1' - メチル - 4',7' - ジオキソ - 1',4',6',7' - テトラヒドロスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-3' - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド(9)の合成

【0772】

中間体9の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

3' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 6' - (4 - メトキシベンジル) - 1' - メチルスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-4',7' (1'H,6'H) - ジオン(10)の合成

【0773】

中間体10の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

3' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 1' - メチルスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-4',7' (1'H,6'H) - ジオン(化合物番号245)の合成

【0774】

3' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 6' - (4 - メトキシベンジル) - 1' - メチルスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4-b]ピリジン]-4',7' (1'H,6'H) - ジオン(1.0mmol, 1当量)の1,2 - ジクロロエタン(15mL)溶液をトリフルオロ酢酸(20mmol, 20当量)で処理し、混合物を100℃まで5時間加熱する。終了後、混合物を冷却し、溶媒を除去する。混合物をエーテルを用いて摩砕し、固形物を得る。この固形物を再度、メタノールを用いて摩砕し、3' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミ

10

20

30

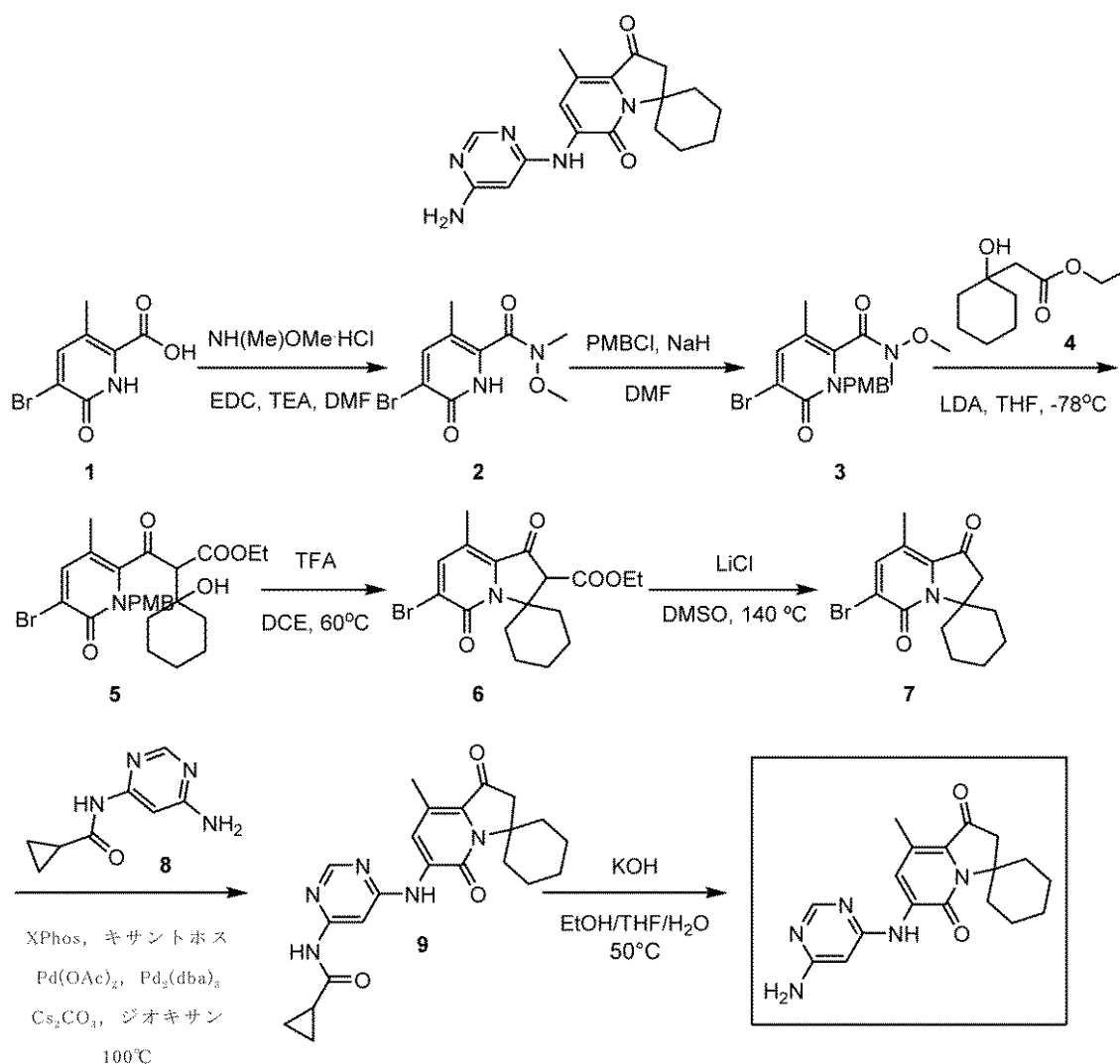
40

50

ノ) - 1' - メチルスピロ[シクロヘキサン - 1,5' - ピロロ[3,4 - b]ピリジン] - 4',7' (1'H,6'H) - ジオン (化合物番号245) を得る。

実施例246

6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - インドリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号246) の合成
【化280】



10

20

30

5 - ブロモ - N - メトキシ - N,3 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (2) の合成

【0775】

5 - ブロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (1, 1.0mmol, 1当量) のジメチルホルムアミド (25mL) 溶液に、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド (2mmol, 2当量)、トリエチルアミン (3.0mmol, 3当量) および N,0 - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.5mmol, 1.5当量) を添加し、反応液を6時間攪拌する。終了後、水を混合物に添加し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を水とブラインで洗浄し、溶媒を減圧下で除去し、5 - ブロモ - N - メトキシ - N,3 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (2) を得る。

40

5 - ブロモ - N - メトキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - N,3 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (3) の合成

【0776】

50

水素化ナトリウム (2.5mmol, 2.5当量) を、5-プロモ-N-メトキシ-N,3-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド (2, 1.0mmol, 1当量) のジメチルホルムアミド (25mL) 中の冷溶液に添加し、反応液を20分間攪拌する。4-メトキシベンジルクロリド (1.2mmol, 1.2当量) を添加し、反応液を16時間攪拌する。終了後、反応液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。溶媒を除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、5-プロモ-N-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-N,3-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド (3) を得る。
3-(5-プロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-オキソプロパン酸エチル (5) の合成

10

【0777】

2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸エチル (4, 1.2mmol, 1.2当量) のテトラヒドロフラン (15mL) 溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (2.5mmol, 2.5当量) を -78 で添加し、反応液を20分間攪拌する。5-プロモ-N-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-N,3-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド (3, 1.0mmol, 1.0当量) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液を -78 にて10分間で添加し、攪拌をさらに3時間継続する。終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、反応マスを酢酸エチルで抽出する。溶媒を減圧下で蒸発させて粗製物を得、これをシリカゲル床に通し、3-(5-プロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-オキソプロパン酸エチル (5) を得る。

20

6'-プロモ-8'-メチル-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリジン]-2'-カルボン酸エチル (6) の合成

【0778】

3-(5-プロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-オキソプロパン酸エチル (5, 1.0mmol, 1.0当量) の1,2-ジクロロエタン (15mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (10mmol, 10当量) を添加し、反応液を60 で16時間加熱する。終了後、溶媒を除去し、反応液をアンモニアでクエンチし、ジクロロメタンで抽出する。溶媒を減圧下で除去し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、6'-プロモ-8'-メチル-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリジン]-2'-カルボン酸エチル (6) を得る。

30

6'-プロモ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリジン]-1',5'-ジオン (7) の合成

【0779】

6'-プロモ-8'-メチル-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリジン]-2'-カルボン酸エチル (6, 1.0mmol, 1.0当量) のジメチルスルホキシド (15mL) 溶液に、塩化リチウム (5.0mmol, 5当量) を添加し、反応液を140 で16時間加熱する。終了後、反応液を冷却し、水を添加し、ジクロロメタンで抽出する。溶媒を減圧下で除去し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、6'-プロモ-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリジン]-1',5'-ジオン (7) を得る。

40

N-(6-(8'-メチル-1',5'-ジオキソ-1',5'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリジン]-6'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (9) の合成

【0780】

中間体9の合成は、手順Hの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

6'-((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリジン]-1',5'-ジオン (化合物番号246) の合成

【0781】

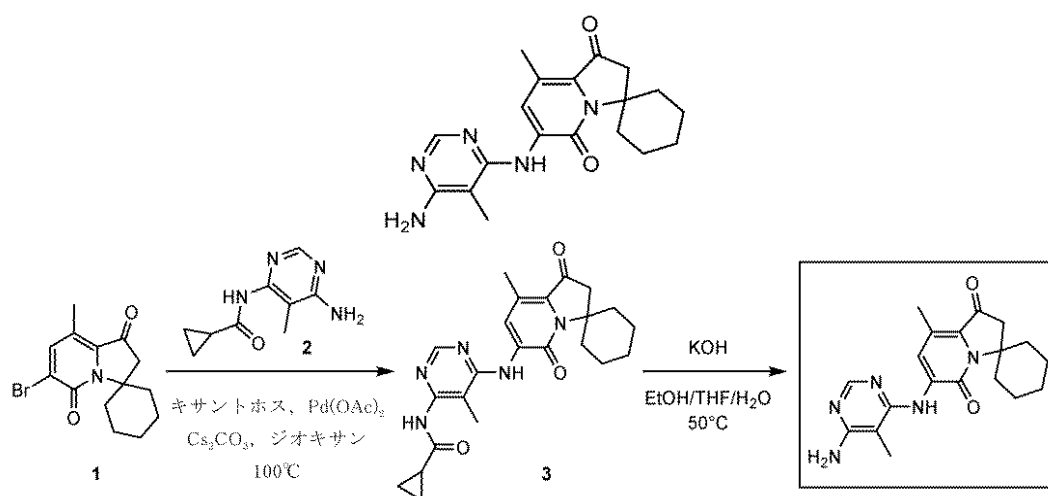
50

化合物246の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例247

6' - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - インドリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号247) の合成

【化281】



10

20

N - (5 - メチル - 6 - ((8' - メチル - 1',5' - ジオキソ - 1',5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - インドリジン] - 6' - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【0782】

中間体3の合成は、手順Bの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

6' - ((6 - アミノ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - インドリジン] - 1',5' - ジオン (化合物番号247) の合成

【0783】

30

化合物247の合成は、手順Iの一般プロトコルを用いて上記のようにして行なう。

実施例248

中間体および式Iの化合物の大規模合成

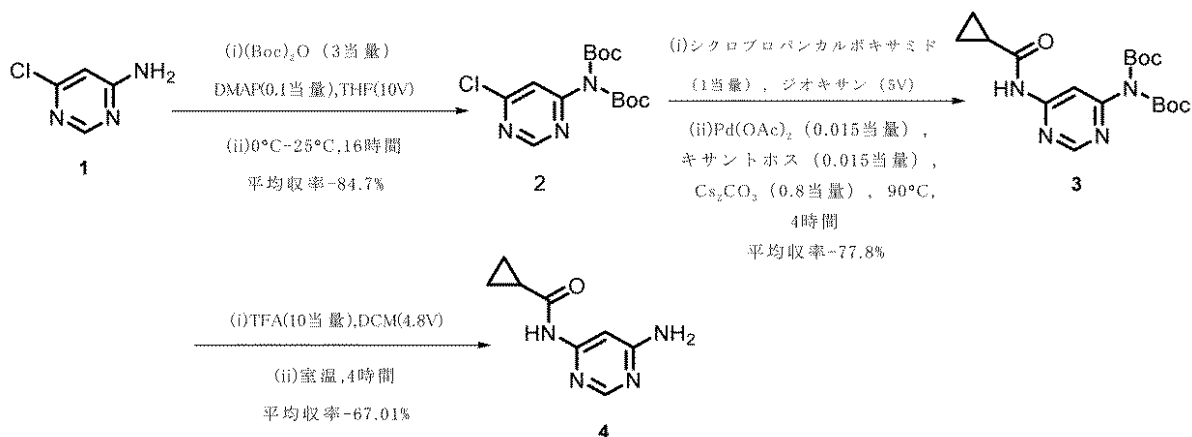
【0784】

本発明による化合物は、Mnk関連障害、例えば炎症性障害およびがんを処置するための候補治療薬である。本発明の化合物を市販規模の量で提供するため、本発明に、例示的な式Iの化合物の大規模合成プロトコルならびにかかる化合物の塩酸塩形態 (HCl塩形態) の製造および特性評価のための方法の実例を示す。

N - (6 - アミノピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミドの調製 :

40

【化 2 8 2】



10

A. (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸ジ - tert - ブチル (2) の調製

【 0 7 8 5 】

6 - クロロピリミジン - 4 - アミン (4900g, 1当量, 37.08モル) のテトラヒドロフラン (10V, 50L) 攪拌溶液に0 で、N,N - ジメチルアミノピリジン (463g, 0.1当量, 3.70モル) を添加した。次いで、得られた反応液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (24.8L, 3当量, 113.9モル) を1時間にわたってゆっくり添加した (ガスの発生が観察された)。16時間にわたる室温での攪拌下、反応混合物は暗褐色になった。反応の進行をTLCとLCMSによってモニタリングした。LCMSにより、出発物質の完全な消失、ならびに生成物, 73.89%, RT - 2.55 ((M+1) - 330.3) ; (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸tert - ブチル副生成物, 4.09%, RT - 1.98 ((M+1) - 330.3) に対応するピークが示された。

20

【 0 7 8 6 】

反応の終了後、反応混合物を氷/水混合物 (30L) に注入し、30分間さらに攪拌した後、水相を酢酸エチル (10L) で溶媒抽出した。有機相と水相を分離し、得られた水層を酢酸エチル (2×10L) で2回抽出した。合わせた有機層を水で2回 (2×10L)、次いでブライン (1×10L) 洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾燥有機層を50 にて減圧下で濃縮し、粗製生成物を得、これをヘキサン (10L) で1時間スラリー化し、濾過し、50 にて減圧下で乾燥させ、赤レンガ色の固形物を得た。収量: 10.3Kg, (82.6%)。MS (ESI) m/z 329.78 [M+1]⁺; LCMS純度: 99.37%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 8.86 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 1.48 (s, 18H)。

30

B. (6 - (シクロプロパンカルボキサミド)ピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸ジ - tert - ブチル (3) の調製:

【 0 7 8 7 】

(6 - クロロピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸ジ - tert - ブチル (5000g, 1当量, 15.20モル) のジオキサソ (5V, 25L) 攪拌溶液に室温で、シクロプロパンカルボキサミド (1291g, 1当量, 15.20モル) を添加した後、炭酸セシウム (3950g, 0.8当量, 12.15モル) を添加した。反応混合物 (暗褐色溶液) にアルゴンを30分間パーズした後、キサントホス (120g, 0.015当量, 0.23モル) と酢酸パラジウム (II) (51g, 0.015当量, 0.23モル) を添加した。反応マスへのアルゴンのパーズをさらに15分間継続し、次いで反応混合物を90 まで加熱し、その温度で4時間維持し、この間、反応マスの色がオレンジ色に変化した。反応の進行をTLCとLCMSによってモニタリングした。LCMSにより、出発物質の完全な消失、生成物に対応するピーク, RT - 2.32分間, 86.92%、((M+1) - 379.15) が示された。また、LCMSにより、(6 - (シクロプロパンカルボキサミド)ピリミジン - 4 - イル) カルバミン酸tert - ブチル 3.83%; RT - 1.94 ((M+1) - 279.08) およびいくらかの不明な副生成物 (5.18%, RT - 2.43 (M+1) - 605.2, 1.48%, RT - 2.83 (M+1) - 589.2) に対応するピークが示された。

40

50

【0788】

反応の終了 (TLCとLCMSによって判断) 後、反応混合物を50℃まで冷却し、セライト床に通して濾過した。このセライト床をEtOAc (3×10L) で洗浄し、生成物の完全な抽出を確実にした。合わせた有機層を水 (2×10L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗製物 (6.2Kg) を得た。ジエチルエーテル (6.0L) をこの粗製物質に添加し、混合物を30分間攪拌し、遊離の流動性固形物を得た。この固形物を濾過し、エーテル (2×1L) で洗浄し、次いで乾燥させ、(6-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリミジン-4-イル)カルバミン酸ジ-tert-ブチルをオレンジ色固形物として得た。この化合物を、さらに精製せずに次の工程で使用した。収量: 4.5Kg, (78.2%); MS (ESI) m/z 378.43 [M+1]⁺; LCMS純度: 95.10%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.46 (s, 18H), 0.85 (m, 4H)。

10

C.N-(6-アミノピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(4)の調製:

【0789】

トリフルオロ酢酸 (16L, 10当量, 212モル) を、ゆっくり1時間にわたって、ジ-tert-ブチル(6-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリミジン-4-イル)(3); 8050g, 1当量, 21.20モル) のジクロロメタン (5V, 40L) 攪拌溶液に添加した。トリフルオロ酢酸の添加中、ガスの発生が観察され、室温で4時間、連続攪拌すると反応液が暗褐色になった。反応の進行をTLCによってモニタリングした。

20

【0790】

反応の終了後、反応マスを減圧下で濃縮乾固し(アンモニアの添加の前にTFAをできるだけ多く蒸去しなければならない)、ジクロロメタン (25L) を残渣に添加した。混合物を0℃まで冷却し、反応混合物を連続攪拌しながら、NH₄OH (25%水溶液, 6L) を30分間にわたってゆっくり添加した (pH = 10)。得られた混合物を0℃でさらに30分間攪拌し、形成された固形物を濾過し、水 (2×10L) で洗浄した後、メタノール (2×2L) とジクロロメタン (15L) で洗浄した。洗浄した固形物を高真空下で一晩乾燥させ、N-(6-アミノピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドをクリーム色がかった黄色固形物として得た。収量: 2.32Kg (61.02%); MS (ESI) m/z 178.19 [M+1]⁺; UPLC: 99.80%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.72 (brs, 2H), 1.97 (m, 1H), 0.79 (m, 4H)。

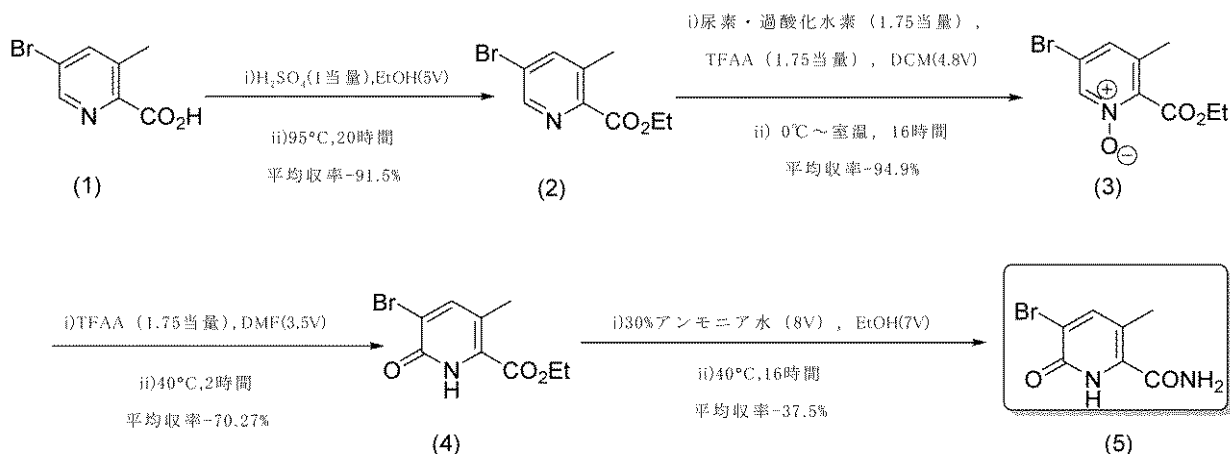
30

【0791】

すべてのバッチの最終物質を合わせ、ジクロロ (dichro) メタン (10L) を用いて20分間スラリー化し、濾過し、真空下で6時間乾燥させ、単一バッチのN-(6-アミノピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (3665.3) を得た。

エチル5-プロモ-3-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミドの調製:

【化 2 8 3】



10

A. 5 - プロモ - 3 - メチルピコリン酸エチル (2) の調製 :

【 0 7 9 2】

5 - プロモ - 3 - メチルピコリン酸 (10000g, 1当量, 46.29モル) のエタノール (50L) 攪拌溶液に0 で、硫酸 (2.52L, 1当量, 46.29モル) を1時間にわたって添加した。硫酸の添加後、混合物を95 で20時間加熱した。反応の進行をTLCとLCMSの使用によってモニタリングした。20時間後、LCMSにより、12.61%の未反応出発物質, RT - 0.67 ((M - 1) - 215.92) および86.95%の生成物, RT - 2.04 ((M+1) - 244.2) が示された。反応マスをさらに6時間加熱し、さらなる加熱後のLCMS分析により、10.07%の未反応出発物質, RT - 0.7および89.93%の生成物, RT - 2.08 ((M+1) - 244.2) が示された。反応混合物を減圧下で濃縮してできるだけ多くの溶媒を除去することにより反応を停止させた。残渣にジクロロメタン (DCM) (25L) を添加し、反応混合物を氷冷水 (20L) に注入した。有機 (DCM) 層を水層から分離し、後者をDCM (10L) で2回さらに抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、褐色油状物を得た。この褐色油状物を、さらに精製せずに次の工程で使用した。収量 : 10.1Kg, (89.4%) ; MS (ESI) m/z 244.2 [M+1] + ; LCMS純度 : 99.11% ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : 8.61 (s, 1H) , 8.13 (s, 1H) , 4.29 (q, 2H) , 2.44 (s, 1H) , 1.28 (t, 3H) .

20

30

B. 5 - プロモ - 2 - (エトキシカルボニル) - 3 - メチルピリジン1 - オキシド (3) の調製 :

【 0 7 9 3】

5 - プロモ - 3 - メチルピコリン酸エチル (9.49Kg, 1当量, 38.88モル) のジクロロメタン (47.5L) 攪拌溶液に0 で、尿素・過酸化水素 (6.3Kg, 1.75当量, 68.04モル) を添加した後、トリフルオロ酢酸無水物 (9.7L, 1.75当量, 68.04モル) を0 で3時間にわたって添加した。この反応は大きく発熱性である (0から30)。添加後、反応混合物を穏やかに室温 (RT) まで昇温させ、RTで16時間攪拌した。反応の進行をTLCとLCMS分析の使用によってモニタリングした。この16時間の終了時、LCMSにより、0.74%の未反応出発物質, RT - 2.04 ((M+1) - 244.02) ; 91.61%の生成物, RT - 1.38 ((M+1) - 260.01) およびいくらかの不明な副生成物 (4.67%, RT - 1.28 (M+1) - 188.1, 2.98%, RT - 1.90 (M+1) - 217.11) が示された。

40

【 0 7 9 4】

粗製反応混合物を氷/水混合物 (30L) に注入し、有機相と水相を分離させた。水層をジクロロメタン (10L) で抽出し、水層から分離し、最初の有機層と合わせた。次いで、合わせた有機層を重炭酸ナトリウム水溶液 (50L)、続いて水 (20L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、5 - プロモ - 2 - (エトキシカルボニル) - 3 - メチルピリジン1 - オキシドを赤色がかかった黄色油状物として得た。この化合物を、さらに精製せずに

50

次の工程に使用した。収量：9Kg，（89%）；MS（ESI）m/z 260.09 [M+1]⁺；LCMS純度：99.34%；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：8.56（s，1H），7.67（s，1H），4.32（q，2H），2.21（s，3H），1.27（t，3H）。

C.5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル（4）の調製：

【0795】

5 - プロモ - 2 - （エトキシカルボニル） - 3 - メチルピリジン1 - オキシド（9Kg，1当量，34.62モル）のN,N - ジメチルホルムアミド（35L）攪拌溶液にRTで、トリフルオロ酢酸無水物（8.65L，1.75当量，60.58モル）を3時間にわたって添加した。トリフルオロ酢酸無水物の添加中、反応液の温度を35～40 に維持した。反応混合物を40（内部）で2時間攪拌し、反応の進行をTLCとLCMS分析の使用によってモニタリングした。LCMS分析により、6.26%の未反応出発物質，RT - 1.37（（M+1） - 260.01）、31.33%の生成物，RT - 1.58（（M+1） - 259.97），25.88% DMF at RT - 0.31およびいくらかの不明な副生成物（8.06%，RT - 1.06（M+1） - 259.97，22.42%，RT - 2.29（M+1） - 323.86）が示された。

10

【0796】

LCMS分析後、反応マスをさらに1時間攪拌し、次いで氷冷水（100L）に注入して白色固形物を得、これを濾過し、水（20L）で洗浄した。粗製の固体化合物をn - ヘキサン（20L）でさらに洗浄し、高真空下で乾燥させ、5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル をオフホワイト色固形物として得た。収量：6Kg（66.6%）；MS（ESI）m/z 260.09 [M+1]⁺；UPLC：66.49%（96.85% by HPLC）；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：11.53（brs，1H），7.99（s，1H），4.23（q，2H），2.27（brs，3H），1.28（t，3H）。

20

D.エチル5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド（5）の調製：

【0797】

5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチル（1Kg，1当量，3.84モル）のエタノール（5L）攪拌溶液に、30%アンモニア水（7L）を添加した。次いで、アンモニアが反応マスから逸出するのを回避するために丸底フラスコを密閉して密封した。次いで反応混合物を40 で16時間攪拌し、反応の進行をTLCとLCMS分析の使用によってモニタリングした。反応混合物のLCMS分析により、出発物質の消失、64.82%の生成物，RT - 1.09（（M+1） - 231.17）、およびいくらかの不明な副生成物 18.2%，RT - 0.83（（M+1） - 232.11），4.74%，RT - 1.76（（M+1） - 262.19）が示された。

30

【0798】

LCMS後、固形の粗製物質が得られるように、反応マスを減圧下で濃縮してエタノールと水を除去した。いくつかの合成バッチから得られた粗製物質（湿潤）を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（50L）を用いて2時間スラリー化し、濾過し、次いで水（2×10L）で洗浄した。かくして得られた白色固形物をジクロロメタン（20L）で洗浄し、次いで、20%メタノール含有ジクロロメタン（30L）を用いて1時間スラリー化した。このスラリーを濾過し、ジクロロメタン（15L）で洗浄し、真空下で60 にて6時間乾燥させ、2.69Kgの5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド（5）をオフホワイト色固形物として得た。収量：2.69Kg（50.94%）；MS（ESI）m/z 231[M+1]⁺；UPLC：99.80%；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：11.85（brs，1H），7.88（s，2H），7.75（s，1H），2.14（s，1H）。

40

【0799】

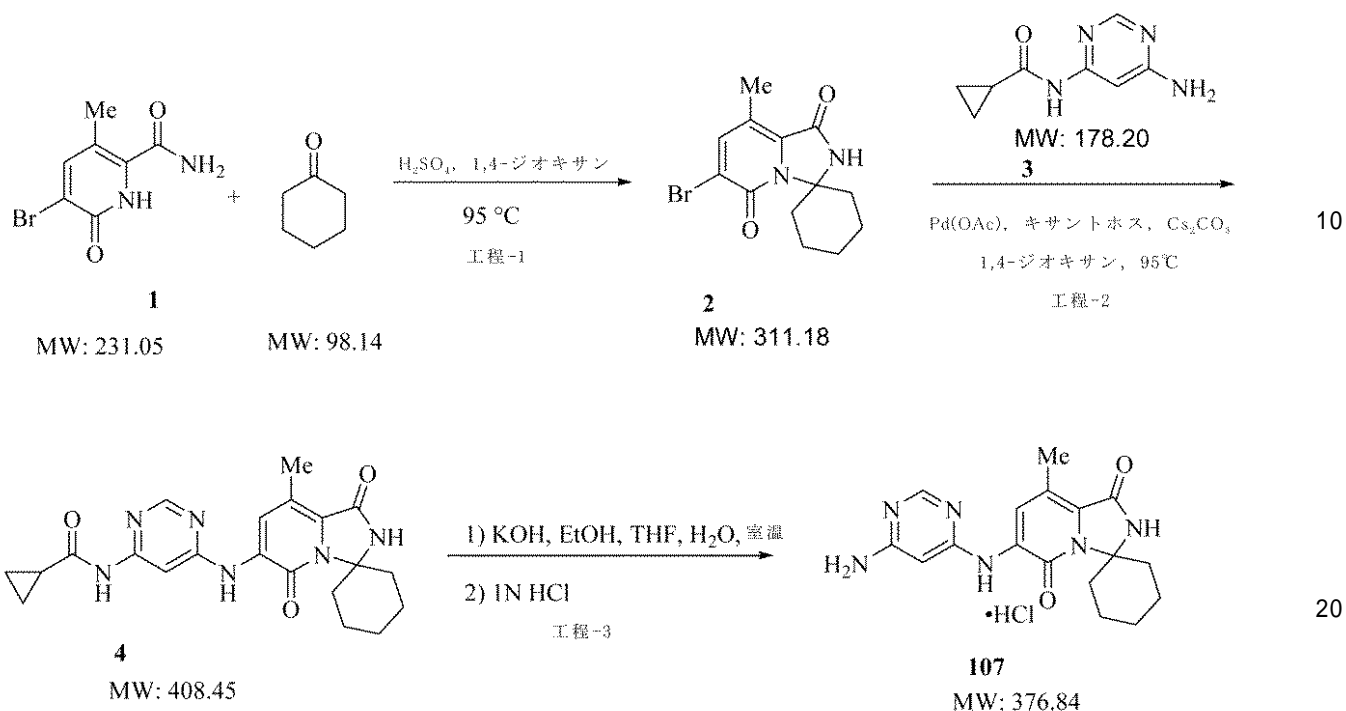
別個の実験において、5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド（2.2Kg，いくつかの合成バッチの固形物を合わせることにより得た）をジクロロメタン（5.0L）中で30分間スラリー化し、濾過し、真空下で乾燥させ、4554.1gの5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミドを得た。

6' - （（6 - アミノピリミジン - 4 - イル）アミノ） - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シク

50

ロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン塩酸塩 (化合物107) の合成 :

【化 2 8 4】



A.5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (1) の精製のための手順 :

【 0 8 0 0】

固体の重炭酸ナトリウム (3.3kg) と水 (40.0L, DI) を45L容カーボイに仕込み、固形物 (solid) が溶解するまで撹拌した。5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (1; 1.5kg) を50L容反応器に入れ、この反応混合物の温度を18 に維持しながら、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加した。16時間後の反応混合物のHPLC分析により、5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (1) が92.8%の純度を有することが示された。固体の5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミドをNutscheフィルター (18" ポリプロピレン密織クロス) に通して濾過した。反応器と濾過ケーキを水 (3.0L) ですすぎ洗浄し、固形物を周囲温度で、液体がそれ以上、流れ出さなくなるまで、コンディショニングした。固形の物質を乾燥トレイに移し、真空下で45~50 にて乾燥させた。乾燥物質の重量は1.16kg (収率 - 77%) であり、92.8%の純度を有していた。KF分析により2.6%の残留水分が示された。

B.6' - プロモ - 8' - メチル - 2'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1',5' - ジオン (2) の合成 :

【 0 8 0 1】

5 - プロモ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミド (1) 、 (1.16kg, 1.0当量) ; 1,4 - ジオキサン (13.8L) ; およびシクロヘキサノン (1.96kg) を50L容反応器に添加し、75~125RPMでアジテーションした。硫酸 (0.13L) を、投入 (dosing) ポンプを用いて反応器に添加した。反応混合物 (mixture) の温度は、硫酸の添加開始時は19.5 であり、硫酸の添加終了時に21.8 まで上がった。反応混合物の温度 (バッチ温度) を95 まで上昇させた。3時間撹拌した後、反応混合物のHPLC分析により反応の終了が示された。次いでバッチ温度を20~30 に調整し、溶媒を真空下で、初期反応容量の75%以上まで蒸留した (28.5" /Hg, 80 のジャケット温度) 。

30

40

50

【0802】

蒸留後、バッチ温度を25 に調整し、その温度で13時間保持した。反応混合物（バッチ）をNutscheフィルター（18"）に通して濾過し、母液をすすぎ洗浄液として反応器に添加して戻し、次いで濾過ケーキに添加した。次いで、水（12L, DI）をすすぎ洗浄液として反応器に添加し、次いで濾過ケーキに移した。濾過ケーキを、液体がそれ以上、流れ出さなくなるまでコンディショニングした。かくして得られた固形の物質を乾燥トレイに移し、真空下で45~50 にて乾燥させた。乾燥物質の重量は1.28kg（82%収率）であり、>99%の純度を有していた。KF分析により1.4%の残留水分が示された。1H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） 10.37 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 2.82 - 2.92 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 5H), 1.43 (d, J = 24 Hz, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 1H).

10

C.N - (6 - (8' - メチル - 1', 5' - ジオキソ - 1', 5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド(4)の合成:

【0803】

50L容反応器に、6' - プロモ - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1', 5' - ジオン(2) (1.23kg); 1,4 - ジオキサン(15.4 L)、N - (6 - アミノピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド(3) (0.65kg); および炭酸セシウム(1.03kg)を添加し、反応混合物を、アルゴンをスパーキングしながら、周囲温度で20分間アジテーションした。次いで、この反応器に、酢酸パラジウム(II) (18.0g)とキサントホス(46.0g)添加し、アルゴンでのスパーキングをさらに20分間継続した。次いでスパーキングチューブを外し、バッチ温度を95 に調整した。反応混合物（バッチ）を18時間攪拌し、この時点で、HPLCでの分析により、反応が終了していることが示された。反応の終了後、バッチ温度を20 に調整した。水(24.6L, DI)を反応器に添加し、バッチを1時間攪拌した後、Nutscheフィルター(18")に通して濾過した。母液を用いて反応器をすすぎ洗浄し、次いで濾過ケーキに添加した。次に、アセトン(6.15L)をすすぎ洗浄液として反応器に添加し、次いで濾過ケーキに移した。濾過ケーキを、フィルターから液体が流れてこなくなるまでコンディショニングした。この後、該ケーキを反応器に添加して戻し、メタノール(12.0L)を用いて懸濁させ、125RPMでアジテーションした。バッチ温度を20 に調整し、アジテーションを10分間継続した。バッチを再度、Nutscheフィルター(18")に通して濾過し、フィルターから液体がそれ以上、流れてこなくなるまでコンディショニングした。かくして得られた固形の物質を乾燥トレイに移し、真空下で45 にて乾燥させた。乾燥物質の重量は1.42kg, (98%収率)であり、97.5%の純度を有していた。1H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 10.85 (brs, 1H), 10.07 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.95 - 3.05 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 5H), 1.44 (d, J = 24 Hz, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 1H), 0.89 - 0.80 (m, 4H).

20

30

D.6' - ((6 - アミノピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 8' - メチル - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 1', 5' - ジオン(107)の合成:

【0804】

N - (6 - (8' - メチル - 1', 5' - ジオキソ - 1', 5' - ジヒドロ - 2' H - スピロ[シクロヘキサン - 1,3' - イミダゾ[1,5 - a]ピリジン] - 6' - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボキサミド(化合物4) (1.42kg); テトラヒドロフラン(5.7L); およびEtOH(5.7L)を50L容反応器に添加し、100RPMでアジテーションした。バッチ温度を20 に調整した。45L容カーボイに水(5.7L, DI)とKOH(1.17kg)を添加し、カーボイの内容物を、溶液が形成されるまでアジテーションした。次いで、このKOH溶液を50L容反応器に添加した後、エチレンジアミン(2.83L)を添加した。エチレンジアミンを添加するとバッチ温度が33 まで上がり、20 に再調整した。16時間攪拌した後、HPLC分析により、18.6%の未反応化合物(4)が残留していることが示された。したがって、KOH(1.17kg)と水(5.7L)の溶液を反応器に添加し、攪拌を20 でさらに16時間継続した。攪拌後、HPLC分析により1.3%の未反応化合物(4)が示された。濃HCl(11.8kg)の添加に

40

50

よって2.5時間にわたってバッチのpHを2に調整した。バッチ（反応混合物）がpH12.7のとき、固形物が形成され始める。バッチ温度を20 に調整し、混合物を10分間アジテーションし、その後、固形の物質を含むバッチをNutscheフィルター（18"）に通して濾過した。

【0805】

次いで反応器を水（14.15L, DI）ですすぎ洗浄し、この水性すすぎ洗浄液をフィルターに移すとともに、固形物を洗浄液中に手作業で懸濁させた。2回目のすすぎ洗浄を、水（14.15L, DI）を用いて行ない、すすぎ洗浄液を再度、フィルターに移すとともに、固形物を洗浄液中に手作業で懸濁させた。次いで、重炭酸ナトリウム（1.3kg）と水（26.0L, DI）を、すすぎ洗浄した50L容反応器に添加し、過剰のガスの遊離を回避するため、濾過ケーキを反応器内に約30分間にわたってゆっくり導入した。得られた懸濁液を2時間アジテーションした後、Nutscheフィルター（18"）に通して濾過した。濾過ケーキを水（15.0L）で洗浄し、一晚コンディショニングした。濾過ケーキをもう一度、重炭酸ナトリウムの水溶液中に懸濁させ、2時間アジテーションし、Nutscheフィルター（18"）に通して濾過した。水での洗浄後、濾過ケーキを一晚コンディショニングし、次いで乾燥トレイに移し、真空下で45 にて乾燥させた。乾燥バッチの重量は1.05kg（80%収率）であり、98.5%の純度を有していた。IC分析により0.7%の塩化物が示された。¹H NMR（500 MHz, DMSO - d₆） 10.20 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (brs, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.80 - 1.60 (m, 5H), 1.5 (d, J = 24 Hz, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 1H)。

E.6' - ((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン塩酸塩 (107 HCl) の合成：

【0806】

6' - ((6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ)-8'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-イミダゾ[1,5-a]ピリジン]-1',5'-ジオン (107), (0.99 kg) を50L容の槽に添加した。別個の45L容カーボイにテトラヒドロフラン（8.22L）、エタノール（8.22L）および水（8.22L, DI）を添加した。次いで、この溶液を、化合物9107)の入った50L容の槽に移し、反応混合物の温度を5 に調整した。この冷反応混合物にKOH（0.45kg）を添加し、混合物全体を、溶液が形成されるまでアジテーションした。次いでこの溶液を45L容カーボイに移し、次いで、真空下でポリッシュ（polish）フィルター（0.3u Hepa Capポリッシュフィルター）に通して50L容の槽に戻した。

【0807】

溶液（バッチ）の温度を5 に調整し、濃HCl（37%, 1.17L）の添加によってpHをpH1に調整した。酸性バッチの温度を20 に調整し、その後、バッチを16時間アジテーションした。種結晶（9.2g）をバッチに添加し、アジテーションを16時間継続した。アジテーション後、バッチをNutscheフィルター（18"）に通して濾過し、反応器を母液で1回すすぎ洗浄した。このすすぎ洗浄液を濾過ケーキに添加した後、濾過ケーキを、THF、エタノールおよび水（1:1:1）の溶液ですすぎ洗浄した。濾過ケーキを一晚コンディショニングした後、これを乾燥トレイに移し、真空下で45 にて乾燥させた。乾燥バッチの重量は1.12kg、102%収率で、4.0%水分含有（KF炉）であった。¹H NMR（500 MHz, DMSO - d₆） 10.20 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (brs, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.80 - 1.60 (m, 5H), 1.5 (d, J = 24 Hz, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 1H) .XRPD (Cu, °2 (Theta) values) : 3.5 (s), 8.5 (l), 10.5 (m), 14 (s), 17 (s), 19.5 (s), 27 (m)。

生物学的試験

実施例249: Mnk生化学的酵素的アッセイ

【0808】

化合物をMnk阻害について、ADP - Gloキナーゼアッセイキット（Promega, カタログ番号V9101）を用いてスクリーニングする。すべてのキナーゼ反応は、反応バッファE（15mM

HEPES pH7.4, 20mM NaCl, 1mM EGTA, 10mM MgCl₂, 0.1mg/ml BGGおよび0.02%Tween - 20) 中に行なう。最終Mnk1反応液には、10nMの組換えMnk1 (Life Technologies, PR9138A)、100 μMのMnk基質ペプチドAc - TATKSGSTTKNR - NH₂ (American Peptide Company)、300 μMのATPおよびさまざまな濃度の対象の阻害性化合物を含めた。最終Mnk2反応液には、3nMの組換えMnk2 (Life Technologies, PV5607)、50 μMのMnk基質ペプチドAc - TATKSGSTTKNR - NH₂ (American Peptide Company)、10 μMのATPおよびさまざまな濃度の対象の阻害性化合物を含めた。各反応中の最終DMSO濃度は1%である。

【0809】

キナーゼ反応は、96ウェルハーフエリア白色平底ポリスチレンプレート内で、25 μlの最終容量で行なう。Mnk1/2酵素を化合物およびペプチド基質とともに5分間ブレインキュベートした後、ATPを添加する。ATPの添加後、キナーゼ反応液を室温で40分間インキュベートする。続いて、25 μlのADP - Glo試薬を添加し、さらに40分間インキュベートすることによって反応を停止させる。キナーゼ活性の読み出しに使用する最終発光シグナルは、45 μlのキナーゼ検出試薬 (ADP - Gloキット, Promega) を添加し、40分間インキュベートすることによって生成させる。発光シグナルは、Victor 2マルチラベルカウンター (Perkin Elmer) を用いて検出し、酵素活性の50%阻害を得るために必要な化合物の濃度 (IC₅₀) は、8点化合物希釈系列からのシグナルを用いて計算する。

10

【0810】

このアッセイの結果を以下の表1に示す。このため、0.01 μM未満のIC₅₀値を「+++」と表示し、0.01~0.1 μMを「++」と表示し、0.1より大きく10.0 μMまでを「+」と表示する (NAは「取得不可」を意味する)。

20

【表 1】

表1
Mnk生化学的酵素的アッセイ (IC₅₀)

化合物番号	IC ₅₀		化合物番号	IC ₅₀	
	Mnk1	Mnk2		Mnk1	Mnk2
1	NA	+	25	NA	+
2	++	++	26	++	+
3	NA	+	27	++	++
4	NA	+	28	++	++
5	NA	+	29	+++	+++
6	+++	++	30	+++	+++
7	++	+++	31	++	++
8	++	++	32	NA	+
9	++	++	33	++	++
10	+++	+++	34	++	++
11	++	++	35	+++	+++
12	++	++	36	+++	+++
13	++	++	37	++	++
14	++	+++	38	+++	+++
15	NA	+	39	+++	+++
16	+++	++	40	NA	+
17	NA	+	41	+	++
18	+++	++	42	+++	+++
19	NA	+	43	+++	+++
20	++	+++	44	+++	+++
21	+++	+++	45	+++	+++
22	+++	+++	46	+++	+++
23	+++	+++	47	+++	+++
24	+++	+++	48	+++	+++
49	+++	+++	75	++	++
50	+++	+++	76	+++	+++
51	+++	+++	77	+++	+++
52	+++	+++	78	+++	+++
53	++	++	79	++	+++
54	++	+++	80	+++	+++
55	+++	+++	81	+	+

10

20

30

化合物番号	IC ₅₀		化合物番号	IC ₅₀	
	Mnk1	Mnk2		Mnk1	Mnk2
56	+++	+++	82	++	++
57	+++	+++	83	+++	+++
58	+++	+++	84	+++	+++
59	+	++	85	+++	+++
60	+++	+++	86	+++	+++
61	+++	+++	87	+++	+++
62	+++	+++	88	+++	+++
63	+++	+++	89	+++	+++
64	++	++	90	+++	+++
65	+++	+++	91	+++	+++
66	+++	+++	92	+++	+++
67	++	+++	93	+++	+++
68	+	+	94	+++	+++
69	+++	+++	95	+++	+++
70	+++	+++	96	+++	+++
71	+	+	97	+++	+++
72	+++	+++	98	+++	+++
73	+++	+++	99	+++	+++
74	+++	+++	100	+++	+++
101	+++	+++	127	+++	+++
102	+++	+++	128	+++	+++
103	+++	+++	129	+++	+++
104	+++	+++	130	+++	++
105	+++	+++	131	++	+++
106	+++	+++	132	NA	NA
107	+++	+++	133	NA	+++
108	+++	+++	134	NA	NA
109	+++	+++	135	NA	NA
110	+++	+++	136	NA	NA
111	+++	+++	137	NA	NA
112	+++	+++	138	NA	+
113	+++	+++	139	NA	NA

10

20

30

化合物番号	IC ₅₀		化合物番号	IC ₅₀	
	Mnk1	Mnk2		Mnk1	Mnk2
114	+++	+++	140	NA	NA
115	+++	+++	141	NA	NA
116	+++	+++	142	+++	+++
117	+++	+++	143	+++	+++
118	NA	+++	144	NA	NA
119	NA	+++	145	+++	+++
120	NA	+++	146	+++	+++
121	NA	+++	147	NA	NA
122	NA	+++	148	NA	NA
123	NA	+++	149	NA	NA
124	NA	+++	150	NA	NA
125	NA	+++	151	NA	+
126	+++	+++	152	NA	NA
153	NA	+	179	NA	NA
154	NA	NA	180	NA	NA
155	NA	+++	181	++	++
156	NA	++	182	NA	NA
157	NA	+++	183	NA	NA
158	NA	++	184	NA	NA
159	NA	NA	185	NA	NA
160	NA	+++	186	NA	NA
161	NA	+	187	+++	+++
162	NA	++	188	NA	+++
163	NA	++	189	NA	+++
164	NA	+++	190	NA	+
165	++	++	191	NA	+++
166	NA	NA	192	NA	+++
167	NA	NA	193	NA	+++
168	NA	NA	194	NA	+++
169	NA	+++	195	NA	+++
170	+++	+++	196	NA	+++
171	NA	NA	197	NA	+++

10

20

30

化合物番号	IC ₅₀		化合物番号	IC ₅₀	
	Mnk1	Mnk2		Mnk1	Mnk2
172	NA	NA	198	NA	+
173	NA	NA	199	NA	NA
174	NA	NA	200	NA	+
175	NA	NA	201	NA	+
176	NA	NA	202	NA	++
177	NA	NA	203	NA	+
178	NA	NA	204	NA	++
205	NA	NA	227	NA	NA
206	NA	+++	228	NA	NA
207	NA	+++	229	NA	NA
208	NA	+++	230	NA	+++
209	NA	NA	231	NA	+++
210	NA	NA	232	NA	+++
211	NA	+	233	NA	+++
212	NA	NA	234	NA	+++
213	NA	++	235	NA	+++
214	NA	++	236	NA	+++
215	NA	++	237	NA	NA
216	NA	++	238	NA	NA
217	NA	+	239	NA	NA
218	NA	+	240	NA	NA
219	NA	+++	241	NA	NA
220	NA	+++	242	NA	NA
221	NA	不活性	243	NA	NA
222	NA	+++	244	NA	NA
223	NA	+++	245	NA	NA
224	NA	不活性	246	NA	NA
225	NA	+++	247	NA	NA
226	NA	+++			

10

20

30

40

実施例250 : peIF4Eシグナル伝達細胞アッセイ

【 0 8 1 1 】

リン酸化eIF4Eを、CisBio peIF4E HTRF(登録商標)アッセイキット(CisBio, カタログ

50

番号64EF4PEG)を用いてアッセイする。細胞を、96ウェル組織培養処理済プレート内の適切な増殖培地(90 μ L)中にプレATINGする。化合物(10倍)を、3倍連続希釈を用いて細胞培養培地中で希釈し、細胞に添加する。プレートを37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートする。細胞上清みを、上清みの吸引またはプレートをはじくこと whichever によって注意深く除去する。即座に50 μ Lの補給溶解バッファー(1倍)を添加し、室温で少なくとも30分間、振盪下でインキュベートする。ピペットで出し入れすることによるホモジネーション後、16 μ Lの細胞ライセートを96ウェル細胞培養プレートから384ウェル小容量白色プレートに移す。4 μ Lのプレミックス抗体溶液(vol/vol)を検出バッファー中で調製し、添加する。プレートをプレートシーラーで覆い、室温で一晩インキュベートする。異なる2つの波長の蛍光放射をWallac Victor2で読み取る(665nmおよび620nm)。発光比率を阻害パーセントに変換し、GraphPad Prismソフトウェアにインポートする。酵素活性の50%阻害を得るために必要な化合物の濃度(IC₅₀)を、20 μ M~0.1nMの範囲の濃度を用いて計算する(12点曲線)。IC₅₀値は、GraphPad Prism 5において利用可能な非線形回帰モデルを用いて求める。

10

【0812】

このアッセイの結果を以下の表2に示す。このため、0.05 μ M未満のIC₅₀値を「+++」と表示し、0.05~1.0 μ Mを「++」と表示し、1.0より大きく100 μ Mまでを「+」と表示し、NAは「取得不可」を意味する。

【表 2】

表2
peIF4Eシグナル伝達細胞アッセイ (IC₅₀)

化合物 番号	IC ₅₀	化合物 番号	IC ₅₀	化合物 番号	IC ₅₀
1	NA	26	NA	51	+++
2	+	27	++	52	+++
3	NA	28	NA	53	++
4	NA	29	+++	54	++
5	NA	30	+++	55	+++
6	++	31	++	56	+++
7	++	32	NA	57	++
8	+	33	++	58	+++
9	++	34	+	59	+
10	+++	35	+++	60	+++
11	+	36	+++	61	+++
12	++	37	++	62	+++
13	+	38	+++	63	+++
14	++	39	+++	64	++
15	NA	40	NA	65	+++
16	++	41	+	66	+++
17	NA	42	+++	67	++
18	++	43	+++	68	NA
19	NA	44	+++	69	++
20	++	45	+++	70	+++
21	+++	46	+++	71	++
22	+++	47	++	72	+
23	+++	48	+++	73	+++
24	+++	49	+++	74	++
25	NA	50	+++	75	+
76	+++	102	++	128	+++
77	+++	103	+++	129	++
78	+++	104	++	130	+
79	+	105	+++	131	+
80	+++	106	++	132	NA
81	+	107	+++	133	++

10

20

30

化合物 番号	IC ₅₀	化合物 番号	IC ₅₀	化合物 番号	IC ₅₀
82	+	108	+++	134	NA
83	+++	109	+++	135	NA
84	+++	110	+++	136	NA
85	+++	111	+++	137	NA
86	+++	112	++	138	+
87	+++	113	+	139	NA
88	+++	114	+++	140	NA
89	+++	115	+++	141	NA
90	++	116	++	142	++
91	+++	117	+++	143	+++
92	++	118	+	144	NA
93	+++	119	+++	145	+++
94	+++	120	+++	146	+
95	+++	121	+++	147	NA
96	+++	122	+++	148	NA
97	+++	123	+++	149	NA
98	+++	124	++	150	NA
99	+++	125	+	151	+
100	+++	126	+	152	NA
101	++	127	+++	153	NA
154	NA	180	NA	206	NA
155	+	181	+	207	NA
156	++	182	NA	208	++
157	++	183	NA	209	NA
158	++	184	NA	210	NA
159	NA	185	NA	211	NA
160	++	186	NA	212	NA
161	+	187	+++	213	+
162	+	188	+++	214	+
163	+	189	++	215	+
164	++	190	NA	216	+

10

20

30

化合物 番号	IC ₅₀	化合物 番号	IC ₅₀	化合物 番号	IC ₅₀
165	+	191	++	217	+
166	NA	192	++	218	NA
167	NA	193	+++	219	++
168	NA	194	+++	220	++
169	+++	195	+++	221	NA
170	++	196	+++	222	+++
171	NA	197	+++	223	+++
172	NA	198	NA	224	NA
173	NA	199	NA	225	+
174	NA	200	+	226	+
175	NA	201	NA	227	+
176	NA	202	NA	228	++
177	NA	203	NA	229	+
178	NA	204	NA	230	+
179	NA	205	NA	231	+++
232	++	238	++	244	++
233	++	239	+++	245	NA
234	+++	240	++	246	NA
235	+	241	+++	247	NA
236	++	242	++		
237	+++	243	++		

10

20

30

実施例251：薬物動態試験

【0813】

Balb/cマウスまたはSprague - Dawleyラットの群 (n = 3/投与群) に単回用量の試験化合物を投与する。10mg/kgの設定用量レベルでの経口強制投与のための化合物を、10%N - メチルピロリドン、90%ポリエチレングリコール400中の液剤、または0.5%メチルセルロース含有水中の懸濁剤のいずれかとして製剤化する。1mg/kgの設定用量レベルでの静脈内投与のための化合物は、10%のジメチルイソソルビド、15%のエタノール、35%のプロピレングリコールおよび40%の生理食塩水 (または40%のD5W) 中で製剤化する。静脈内投与した動物では、血液試料を、投与の0.083、0.25、0.5、1、2、4、8および24時間後に収集する。経口投与した動物では、血液試料を、投与の0.25、0.5、1、2、4、8および24時間後に収集する。マウスからは、血液試料は顎下静脈から連続的に (各々、およそ0.1mL) または最終的に心臓穿刺によって (各々、およそ0.5mL) のいずれかで収集する。ラットからは、血液試料は、頸静脈カテーテルによって連続的に収集する (各々、およそ0.2mL)。各血液試料は、抗凝結剤としてカリウムEDTAを入れて低温にしたチューブ内に収集する。血

40

50

漿を分離し、分析までおよそ - 80 で保存する。内部標準を含めたアセトニトリルでのタンパク質沈殿後、血漿試料を、液体クロマトグラフィー/高分解能質量分析 (LC - HRMS) 方法を用いて分析し、血漿濃度を測定する。時間データに対する血漿濃度を、Phoenix (商標) Winnonlin(登録商標) (Certara LP) を用いたノンコンパートメント薬物動態分析に供し、薬物動態パラメータ、例えば、曲線下面積 (AUC)、クリアランス (Cl)、定常状態分布容積 (V_{ss}) および最終半減期 (T_{1/2}) を求める。経口投与と静脈内投与でのデータを、それぞれ表3と4に表示する。

【表 3】

表3

Balb/cマウスにおける薬物動態パラメータ
10mg/kgで単回経口強制投与後

化合物 番号	製剤	T1/2 (時間)	Tmax (時間)	Cmax (ug/mL)	Tlast (時間)	AUClast (時間*ug/mL)	性別
9	0.5MC	0.831	0.50	5.05	8	4.83	M
10	10NMP/90PEG400	1.87	0.50	1.72	8	6.42	F
10	0.5MC	4.22	1.00	2.16	24	8.75	M
14	0.5MC	ND	0.50	0.405	8	0.255	M
20	0.5MC	0.643	0.50	2.24	4	2.09	F
21	0.5MC	2.66	0.50	0.0502	4	0.109	F
22	0.5MC	1.93	2.00	0.371	8	1.62	F
23	0.5MC	3.49	1.00	0.0175	8	0.0757	F
24	0.5MC	1.91	2.00	0.192	8	0.921	F
35	10NMP/90PEG400	3.46	2.00	6.93	24	71.29	F
43	0.5MC	6.75	2.00	0.0218	8	0.132	F
45	0.5MC	7.55	2.00	0.00916	8	0.0429	F
50	0.5MC	8.43	4.00	0.0472	24	0.464	F
50	5NMP/95PEG400	2.82	8.00	0.55	24	7.15	F
51	0.5MC	7.38	2.00	3.16	24	31.3	F
51	5NMP/95PEG400	8.36	8.00	2.44	24	35.8	F
52	0.5MC	5.41	4.00	3.37	24	38.1	F
52	10NMP/90PEG400	3.56	0.25	1.7	24	22.3	F
54	0.5MC	0.743	0.50	1.05	4	1.23	F
54	10NMP/90PEG400	3.22	0.25	1.9	24	3.64	F
55	5NMP/95PEG400	2.61	1.00	6.17	24	56.9	F
56	10NMP/90PEG400	ND	BQL	BQL	ND	ND	F
58	0.5MC	5.32	2.00	0.69	24	5.43	F

10

20

30

40

化合物 番号	製剤	T1/2 (時間)	Tmax (時間)	Cmax (ug/mL)	Tlast (時間)	AUClast (時間*ug/mL)	性別
60	10NMP/90PEG400	2.21	1.00	0.036	4	0.0782	F
70	10NMP/90PEG400	2.00	0.25	0.983	8	1.47	F
70	10NMP/90PEG400	3.74	0.50	1.65	8	2.01	F
88	0.5MC	2.97	0.50	0.81	8	2.04	F
94	10NMP/90PEG400	2	0.50	1.8	8	6.07	F
98	10NMP/90PEG400	3.1	0.30	1.2	8	4.18	F
99	10NMP/90PEG400	1.6	0.30	0.4	8	1.38	F
102	10NMP/90PEG400	1.4	0.30	1.8			F
103	10NMP/90PEG400	2.1	0.30	2.5	8	4.65	F
107	10NMP/90PEG400	5.3	1	0.95	8	2.76	F
108	10NMP/90PEG400	0.3	0.30	0.044			F
109	10NMP/90PEG400	2.5	0.30	0.63			F
110	10NMP/90PEG400	2.6	0.30	1.7			F

略号：NMP - N-メチルピロリドン；PEG400 - ポリエチレングリコール400；MC - メチルセル
ローズ

10

20

30

【表 4】

表4.

Balb/cにおける薬物動態パラメータ
1mg/kgで単回静脈内ボラス投与後

化合物番号	製剤	Cl _{obs} (mL/分/kg)	T _{1/2} (時間)	V _{ss} (L/kg)	AUCIN _{F_obs} (時間*ug/mL)	性別
10	10DMI/15EtOH/35PG/40生理食塩水	42.1	2.80	5.45	0.396	F
50	10DMI/15EtOH/35PG/40生理食塩水	18.8	2.47	3.18	0.887	F
51	10DMI/15EtOH/35PG/40生理食塩水	6.66	5.78	2.79	2.50	F
70	10DMI/15EtOH/35PG/40D5W	50.1	0.561	1.80	0.333	F
88	10DMA/15EtOH/35PEG300/40D5W	61	1.3	3.03	0.273	F
94	10DMA/15EtOH/35PEG300/40D5W	20.5	5.81	12.2	0.812	F
98	10DMA/15EtOH/35PEG300/40D5W	46.6	1.79	3.56	0.358	F
103	10DMA/15EtOH/35PEG300/40D5W	27.8	1.51	2.49	0.6	F
107	10DMA/15EtOH/35PEG300/40D5W	33.2	2.91	3.21	0.502	F

10

20

略号：DMI - ジメチルイソソルビド；EtOH - エタノール；PG - プロピレングリコール；D5W - 5%デキストロース含有水

【0814】

上記に記載した種々の実施形態を組み合わせると、さらなる実施形態が得られ得る。本明細書において言及した、および/または出願データシートに列挙した米国特許、米国特許出願公開公報、米国特許出願、外国特許、外国特許出願ならびに非特許刊行物はすべて、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる。本実施形態の諸態様は、必要であればこれらの種々の特許、出願および公開公報の思想を用いてまたさらなる実施形態を得るために修正してもよい。

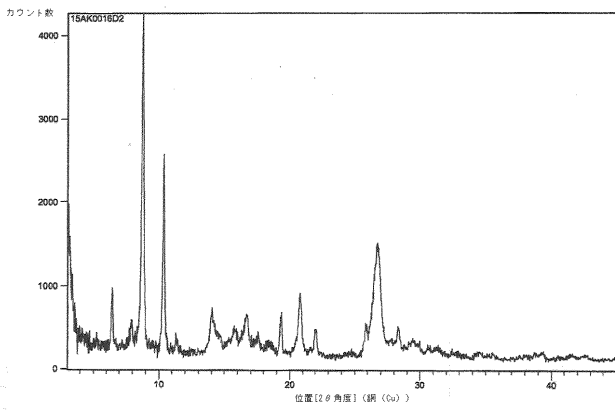
30

【0815】

これらおよび他の変更は、本実施形態に対して、上記の詳細説明に鑑みてなされ得る。一般に、以下の特許請求の範囲において、用いている用語は、特許請求の範囲を本明細書に開示した具体的な実施形態および特許請求の範囲に限定するためのものと解釈されるべきでなく、考えられ得るすべての実施形態を、かかる特許請求の範囲の権利が付与される均等物の全範囲とともに包含するためのものであると解釈されたい。したがって、特許請求の範囲は本開示内容に限定されない。

40

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/037416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D471/04 C07D473/34 C07D487/04 A61K31/519 A61K31/52		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JULEN OYARZABAL ET AL: "Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 18, 23 September 2010 (2010-09-23), pages 6618-6628, XP055032859, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm1005513 page 6618 page 6619; table 1; compounds 8,27-28, 30-33	1-20
A	----- W0 2014/044691 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 27 March 2014 (2014-03-27) cited in the application page 130; claim 1 page 139; claim 14 -----	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 September 2015		17/09/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Jeanjean, Fabien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/037416

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014044691 A1	27-03-2014	CA 2885245 A1	27-03-2014
		CN 104797582 A	22-07-2015
		EP 2897957 A1	29-07-2015
		US 2015239891 A1	27-08-2015
		UY 35040 A	30-04-2014
		WO 2014044691 A1	27-03-2014

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 471/20 (2006.01)	C 0 7 D 471/20	C S P
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
C 0 7 D 491/20 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 6
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	C 0 7 D 491/20	
C 0 7 D 495/20 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 2 1
	A 6 1 K 31/551	
	C 0 7 D 495/20	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72) 発明者 ジークフリート・エイチ・ライク
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州ラ・ホヤ、ラ・ホヤ・メサ・ドライブ 5 9 4 0 番
- (72) 発明者 ポール・エイ・スプレングラー
アメリカ合衆国 9 2 0 2 6 カリフォルニア州エスコンディード、グラシリア・コート 8 7 0 6 番
- (72) 発明者 スティーブン・イー・ウェバー
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州サンディエゴ、ミリキン・アベニュー 3 5 3 1 番
- (72) 発明者 アラン・シン・シャン
アメリカ合衆国 9 2 6 2 0 カリフォルニア州アーバイン、ミッドベイル・レイン 2 1 1 番
- (72) 発明者 ジャスティン・トーマス・アーネスト
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、カーウッド・コート 4 2 8 8 番

F ターム(参考) 4C050 AA04 BB05 CC07 DD08 EE02 FF01 GG02 GG03 GG04 HH03
4C065 AA03 AA15 AA16 AA17 AA18 BB06 BB09 BB10 CC01 CC02
CC03 CC05 CC08 CC09 DD02 DD03 DD04 EE02 EE03 HH01
HH02 HH03 HH08 HH09 JJ01 JJ02 JJ04 JJ07 JJ09 KK01
KK02 KK03 KK05 KK06 KK07 LL04 PP06 PP07 PP09 PP12
PP14 PP17
4C071 AA04 BB02 CC02 CC21 EE11 FF04 HH01 HH08 HH19 JJ05
LL01
4C072 MM02 MM03 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 CB05 CB07 CB08 CB09 CB11 CB12
MA01 MA04 MA13 MA16 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37
MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66
NA14 ZB26 ZB27 ZC20

【要約の続き】

として使用するための方法も記載している。