

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5628028号  
(P5628028)

(45) 発行日 平成26年11月19日(2014.11.19)

(24) 登録日 平成26年10月10日(2014.10.10)

(51) Int. Cl.	F 1	
C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 403/12
C O 7 D 403/14	(2006.01)	C O 7 D 403/14
C O 7 D 405/14	(2006.01)	C O 7 D 405/14
C O 7 D 409/14	(2006.01)	C O 7 D 409/14

請求項の数 49 (全 133 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-515269 (P2010-515269)  
 (86) (22) 出願日 平成20年7月3日(2008.7.3)  
 (65) 公表番号 特表2010-532386 (P2010-532386A)  
 (43) 公表日 平成22年10月7日(2010.10.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/069144  
 (87) 国際公開番号 W02009/006567  
 (87) 国際公開日 平成21年1月8日(2009.1.8)  
 審査請求日 平成23年6月13日(2011.6.13)  
 (31) 優先権主張番号 60/948,138  
 (32) 優先日 平成19年7月5日(2007.7.5)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 61/020,088  
 (32) 優先日 平成20年1月9日(2008.1.9)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 504344509  
 アレイ バイオファーマ、インコーポレイ  
 テッド  
 アメリカ合衆国 80301 コロラド、  
 ボールダー、ウォールナット ストリー  
 ト 3200  
 (73) 特許権者 509012625  
 ジェネンテック、インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ  
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー  
 ウェイ 1  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

前置審査

最終頁に続く

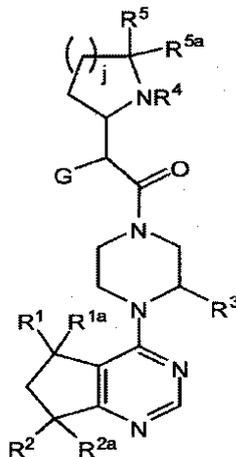
(54) 【発明の名称】 AKTプロテインキナーゼ阻害剤としてのピリミジルシクロペンタン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化59】



の化合物あるいはその鏡像異性体または塩 [式中、

Gは、フェニル、ナフタレン、5～6員のヘテロアリールまたは9～10員の二環ヘテ

ロアリールであり、該フェニル、ナフタレン、5～6員のヘテロアリールまたは9～10員の二環ヘテロアリールは、1～4個のR<sup>a</sup>基で場合によって置換されており、

R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>は、H、Me、Et、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>Fから独立に選択され、

R<sup>2</sup>は、H、-OH、-OMeまたはFであり、

R<sup>2a</sup>は、H、MeまたはFであるか、あるいは

R<sup>2</sup>およびR<sup>2a</sup>はオキソであり、

R<sup>3</sup>は、H、Me、EtまたはCF<sub>3</sub>であり、

R<sup>4</sup>は、H、4～6員の複素環、シクロプロピルメチル、またはF、-OHもしくは-O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で場合によって置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>は、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルから独立に選択されるか、あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>は、それらが結合した原子と一緒にあって、カルボニル基、5～6員のシクロアルキルまたは5～6員の複素環を形成し、該複素環は酸素ヘテロ原子を有し、

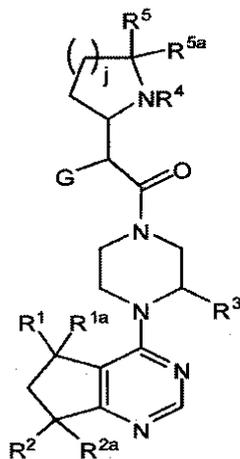
各R<sup>a</sup>は、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、S(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、CN、フェニル、-OCH<sub>2</sub>-フェニル、NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、-N-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、ピペリジン、ピロリジン、ピラゾール、ピリジン、2-アミノピリジン、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OH、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)およびC(O)N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>であり、

jは1または2であり、jが2である場合、NR<sup>4</sup>の反対側のj環炭素はOヘテロ原子で置き換えられていてよい]。

【請求項2】

式：

【化60】



の化合物あるいはその鏡像異性体または塩 [式中、

Gは1～4個のR<sup>a</sup>基で場合によって置換されているフェニルまたはハロゲンで場合によって置換されている5～6員のヘテロアリールであり、

R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>は、H、Me、Et、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>Fから独立に選択され、

R<sup>2</sup>は、H、-OH、-OMeまたはFであり、

R<sup>2a</sup>は、H、MeまたはFであるか、あるいは

R<sup>2</sup>およびR<sup>2a</sup>はオキソであり、

R<sup>3</sup>は、H、Me、EtまたはCF<sub>3</sub>であり、

R<sup>4</sup>は、H、4～6員の複素環、シクロプロピルメチル、またはF、-OHもしくは-O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で場合によって置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

10

20

30

40

50

R<sup>5</sup> および R<sup>5 a</sup> は、H および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立に選択されるか、あるいは R<sup>5</sup> および R<sup>5 a</sup> は、それらが結合した原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員の複素環を形成し、該複素環は酸素ヘテロ原子を有し、

各 R<sup>a</sup> は、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> - シクロアルキル、- O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキル)、CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、S (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキル)、CN、- OCH<sub>2</sub> - フェニル、NH<sub>2</sub>、- NO<sub>2</sub>、- NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキル)、- N - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキル)<sub>2</sub>、ピペリジン、ピロリジン、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、- OCH<sub>2</sub>F、- OCHF<sub>2</sub>、- OH、- SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキル)、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキル) および C(O)N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキル)<sub>2</sub> であり、

10

j は 1 または 2 であり、j が 2 である場合、NR<sup>4</sup> の反対側の j 環炭素は O ヘテロ原子で置き換えられていてよい]。

【請求項 3】

R<sup>2</sup> が、H、- OH、- OMe または F から選択され、

R<sup>2 a</sup> が、H、Me または F から選択され、

R<sup>4</sup> が、H、4 ~ 6 員の複素環、シクロプロピルメチル、または - OH もしくは - O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル) で場合によって置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり、

R<sup>5</sup> および R<sup>5 a</sup> が、H および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立に選択され、

j が、1 または 2 である、

請求項 2 に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

20

【請求項 4】

R<sup>3</sup> が H である、請求項 1 から 3 に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 5】

R<sup>5</sup> が H である、請求項 1 から 4 に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 6】

R<sup>5 a</sup> が H である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 7】

R<sup>5</sup> がメチルである、請求項 1 から 4 に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

30

【請求項 8】

R<sup>5 a</sup> がメチルである、請求項 1 から 5 または 7 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 9】

R<sup>5</sup> がエチルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 10】

R<sup>5 a</sup> がエチルである、請求項 1 から 5、7 または 9 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 11】

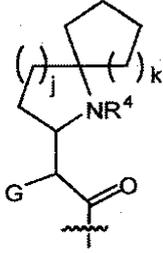
40

R<sup>5</sup> および R<sup>5 a</sup> が、それらが結合した原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のシクロアルキルを形成する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 12】

R<sup>5</sup> および R<sup>5 a</sup> が、それらが結合した原子と一緒にあって、構造：

## 【化 6 1】



10

【式中、k は 1 または 2 であり、波線は該構造が式 I の所望のピペラジンと結合している箇所である】

を有する 5 ~ 6 員のシクロアルキルを形成する、請求項 1 1 に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

## 【請求項 1 3】

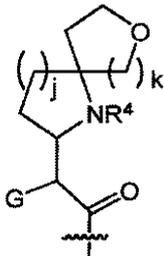
R<sup>5</sup> および R<sup>5 a</sup> が、それらが結合した原子と一緒にあって、5 ~ 6 員の複素環を形成し、該複素環が酸素ヘテロ原子を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

## 【請求項 1 4】

R<sup>5</sup> および R<sup>5 a</sup> が、それらが結合した原子と一緒にあって、5 ~ 6 員の複素環を形成し、該複素環が酸素ヘテロ原子を有し、構造：

20

## 【化 6 2】



30

【式中、k は 1 または 2 であり、波線は該構造が式 I の所望のピペラジンと結合している箇所である】

を有する、請求項 1 3 に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

## 【請求項 1 5】

R<sup>1</sup> がメチルである、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

## 【請求項 1 6】

R<sup>1</sup> が場合によって (R) 配置のメチルである、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

40

## 【請求項 1 7】

R<sup>1 a</sup> が H である、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

## 【請求項 1 8】

R<sup>1 a</sup> がメチルである、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

## 【請求項 1 9】

R<sup>1</sup> が H である、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

## 【請求項 2 0】

50

$R^1$  がエチルである、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 21】

$R^1$  が  $CH=CH_2$  である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 22】

$R^1$  が  $CH_2OH$  である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 23】

$R^1$  が  $CH_2F$  である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

10

【請求項 24】

$R^{1a}$  が H である、請求項 1 から 14 または 18 から 23 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 25】

$R^{2a}$  が H である、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 26】

$R^2$  が F である、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

20

【請求項 27】

$R^2$  が OH である、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 28】

$R^2$  が F である、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 29】

$R^{2a}$  が F である、請求項 1 から 24 または 28 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 30】

30

$R^2$  が -OMe である、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 31】

G が、4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルおよび 4-シクロプロピルフェニルから選択される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 32】

G が、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-シクロプロピルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-ベンズアミド、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルまたは 3-フルオロ-4-シアノフェニルから選択される、請求項 1 から 30 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

40

【請求項 33】

$R^4$  が、OH または O ( $C_1 \sim C_3$  アルキル) で場合によって置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルである、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 34】

$R^4$  が、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、 $CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$  および  $CH_2CH_2OCH_3$  から選択される、

50

請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 35】

R<sup>4</sup> がシクロプロピルメチルである、請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 36】

R<sup>4</sup> が 4 ~ 6 員の複素環である、請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 37】

R<sup>4</sup> がテトラヒドロピラニルである、請求項 1 から 33 または 36 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

10

【請求項 38】

R<sup>4</sup> が H である、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 39】

R<sup>4</sup> が、F で場合によって置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 40】

R<sup>4</sup> が、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F または CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> である、請求項 39 に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 41】

20

j が 1 である、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

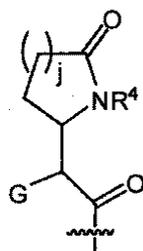
【請求項 42】

j が 2 である、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 43】

R<sup>5</sup> および R<sup>5a</sup> が、それらが結合した原子と一緒にオキシ基を形成し、構造：

【化 63】



30

[ 式中、波線は該構造が式 I の所望のピペラジンと結合している箇所である ]

を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

40

【請求項 44】

G が、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - シクロプロピルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - シアノフェニル、4 - ベンズアミド、4 - (メチルスルホニル)フェニル、2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - シアノフェニル、4 - クロロ - 2, 5 - ジフルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル、4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - ブロモフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ

50

フェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル )  
 フェニル、ピフェニル - 4 - イル、4 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) フェニル、  
 4 - tert - ブチルフェニル、2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェ  
 ニル、2 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル、2 - フルオロ - 5 - ( トリ  
 フルオロメチル ) フェニル、4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニルおよび 3 - フルオロ  
 - 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニルである、請求項 1 から 30 のいずれか一項に記  
 載の化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項 45】

以下：

- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - フルオロ - 10  
 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペ  
 ラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン
- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - フルオロ -  
 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペ  
 ラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン
- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ  
 - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピ  
 ペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン
- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ  
 - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピ 20  
 ペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピペリジン - 2 - イル ) エタノン
- ( S ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン
- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ  
 - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピ  
 ペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピペリジン - 2 - イル ) エタノン
- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ  
 - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピ 30  
 ペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) エタノン
- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ  
 - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピ  
 ペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル ) エタノ  
 ン
- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ  
 - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピ  
 ペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - イソブチルピロリジン - 2 - イル ) エタノン
- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ  
 - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピ 40  
 ペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) エタノン
- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ  
 - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピ  
 ペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン
- ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ  
 - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピ  
 ペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 , 5 , 5 - トリメチルピロリジン - 2 - イル )  
 エタノン
- ( S ) - 2 - ( 4 - シクロプロピルフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒ  
 ドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - 50



ペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - メトキシエチル)ピロリジン - 2 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7S) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1, 5, 5 - トリメチルピロリジン - 2 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((S) - 1 - エチル - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7S) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - ((S) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

から選択される、請求項2に定義される化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項46】

以下：

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピロリジン - 2 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((R) - ピロリジン - 2 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 5 - (フルオロメチル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((R) - 7, 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((R) - ピロリジン - 2 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル)エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((S) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル)ピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチ

10

20

30

40

50

ル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - ( 2 - フルオロエチル ) ピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( ( S ) - 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 , 7 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) エタノン

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 , 7 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) エタノン

4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エチル ) ベンゾニトリル

4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ベンゾニトリル

( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン -

10

20

30

40

50



( S ) - 1 - ( 4 - ( ( R ) - 7 , 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) エタノン

( R ) - 1 - ( 4 - ( ( R ) - 7 , 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) エタノン

( R ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - フルオロ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

10

( S ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - フルオロ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) エタノン

4 - ( ( S ) - 1 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ベンゾニトリル

20

( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - メトキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) エタノン

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) エタノン

30

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 4 - シクロプロピルフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 4 - シクロプロピルフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

40

( R ) - 4 - ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) アセチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - メチル - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 7 ( 6 H ) - オン

( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - フルオロ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) -

50

7 - フルオロ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル) エタノン  
 ( S ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン  
 ( S ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン  
 ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン  
 ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン  
 ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ( ( S ) - 1 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 2 - イル) エタノン  
 ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジエチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン  
 ( S ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ( 4 - (メチルスルホニル)フェニル) エタノン  
 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル) エチル) ベンズアミド  
 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル) ベンズアミド  
 ( S ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 , 7 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ( 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) エタノン  
 ( S ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 , 7 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン  
 ( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ( 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル) エタノン  
 ( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ( 4 - (メチルスルホニル)フェニル

10

20

30

40

50

) エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5, 7 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

(S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5, 7 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

4 - ((S) - 1 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7S) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((R) - モルホリン - 3 - イル) エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((R) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル) エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7S) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((R) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル) エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((R) - モルホリン - 3 - イル) エタノン

から選択される、請求項2に定義される化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

【請求項47】

以下：

(S) - 2 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

(S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

(S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

(S) - 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

(S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

(S) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - メトキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((

10

20

30

40

50

- S) - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)エタノン  
 (S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチル  
 ピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5, 7 - ジ  
 メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジ  
 ン - 1 - イル)エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチル  
 ピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7S) - 7 - フルオロ - 5 - メチル -  
 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 -  
 イル)エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - (2 - フルオ  
 ロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル -  
 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1  
 - イル)エタノン 二塩酸塩 10
- (S) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリ  
 ジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7  
 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)  
 エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5  
 R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d]  
 ]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル)エタ  
 ノン 二塩酸塩 20
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((R)  
 ) - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)  
 ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル)エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5  
 R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d]  
 ]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イル)エタ  
 ノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((R)  
 ) - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)  
 ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イル)エタノン 二塩酸塩 30
- (S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリ  
 ジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7  
 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)  
 エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロ  
 リジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6,  
 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル  
 )エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオ  
 ロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジ  
 ヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタ  
 ノン 二塩酸塩 40
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオ  
 ロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロ  
 キシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル  
 )ピペラジン - 1 - イル)エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン -  
 2 - イル) - 1 - (4 - ((R) - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ  
 [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン 二塩酸塩 50

- (S) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((R) - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)エタノン 二塩酸塩 10
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - (4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン 20
- (S) - 2 - (ピフェニル - 4 - イル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン
- (S) - 2 - (4 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル)フェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン 30
- (S) - 2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン 二塩酸塩
- (S) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン 40
- (S) - 2 - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン
- (S) - 5 - ((S) - 2 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピロリジン 50

- 2 - オン

( R ) - 5 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) エチル ) ピロリジン - 2 - オン

( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

( R ) - 5 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ピロリジン - 2 - オン

10

( S ) - 5 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ピロリジン - 2 - オン

( S ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) エタノン

( S ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

20

( S ) - 2 - ( 5 - プロモチオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

( S ) - 2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

30

( S ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノン

から選択される、請求項 1 に定義される化合物あるいはその鏡像異性体または塩。

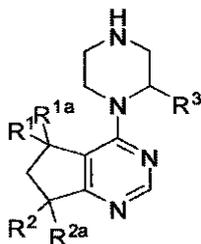
【請求項 48】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩を調製する方法であって、

( a ) 式 8 の化合物：

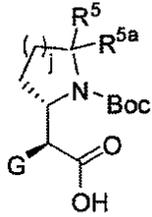
【化 64】

40



またはその塩を、式 7 の化合物：

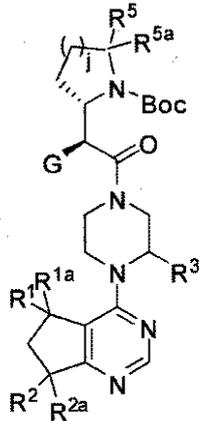
【化 6 5】



と反応させて、式 9 の化合物：

10

【化 6 6】



20

またはその塩を調製するステップと、

( b ) 式 9 の化合物またはその塩を脱保護するステップと、

( c ) 式 9 の化合物またはその塩を場合によって官能化して、式 I の化合物またはその塩を調製するステップと

を含む方法。

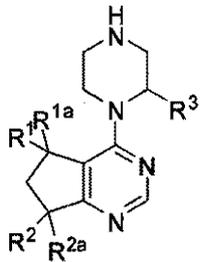
【請求項 4 9】

30

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩を調製する方法であって、

( a ) 式 8 の化合物：

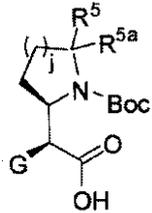
【化 6 7】



40

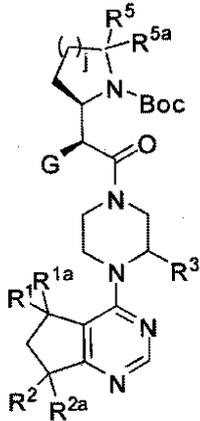
またはその塩を、式 8 3 の化合物：

## 【化 6 8】



と反応させて、式 8 4 の化合物：

## 【化 6 9】



またはその塩を調製するステップと、

( b ) 式 8 4 の化合物またはその塩を脱保護するステップと、

( c ) 式 8 4 の化合物またはその塩を場合によって官能化して、式 I の化合物またはその塩を調製するステップと

を含む方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

( 関連出願への相互参照 )

本願は、2007年7月5日に出願された米国仮特許出願第60/948,138号、2008年1月9日に出願された米国仮特許出願第61/020,088号への優先権を主張し、この米国仮特許出願の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される。

## 【0002】

( 発明の分野 )

本発明は、セリン/トレオニンプロテインキナーゼ(例えば、AKTおよび関連キナーゼ)の新規阻害剤、該阻害剤を含有する医薬組成物、およびこれらの阻害剤を調製するための方法に関する。阻害剤は、例えば、哺乳動物における癌および炎症などの過剰増殖性疾患の治療に有用である。

## 【背景技術】

## 【0003】

( 先行技術の説明 )

プロテインキナーゼ(PK)は、ATPからの末端(ガンマ)リン酸の転移によってタンパク質のチロシン、セリンおよびトレオニン残基上におけるヒドロキシ基のリン酸化を触媒する酵素である。シグナル伝達経路を介して、これらの酵素は細胞成長、分化および増殖を調節し、すなわち、細胞寿命の事実上全ての態様は、何らかの形でPK活性に依存する(Hardie, G.およびHanks, S.(1995年)、The Pro

10

20

30

40

50

tein Kinase Facts Book. I and II、Academic Press、San Diego、CA)。さらに、異常なPK活性は、乾癬などの比較的生命を脅かさない疾患から膠芽細胞腫（脳腫瘍）などの極めて悪性の疾患に亘る多数の障害に関連している。プロテインキナーゼは、治療的調節のための重要な標的クラスである（Cohen、P.（2002年）、Nature Rev. Drug Discovery、1巻、309頁）。

【0004】

重大なことに、非定型タンパク質のリン酸化および/または発現は、癌における異常な細胞増殖、転移および細胞生存の原因となる作用の1つとして報告されることが多い。多数ある中でもAkt、VEGF、ILK、ROCK、p70S6K、Bcl、PKA、PKC、Raf、Src、PDK1、ErbB2、MEK、IKK、Cdk、EGFR、BAD、CHK1、CHK2およびGSK3を含む種々のキナーゼの異常制御および/または発現は、癌に特異的に関与している。

10

【0005】

プロテインキナーゼは、2つの分類、プロテインチロシンキナーゼ（PTK）およびセリン-トレオニンキナーゼ（STK）を含む。プロテインキナーゼB/Akt酵素は、多種多様なヒト腫瘍において過剰発現するセリン/トレオニンキナーゼの群である。PI3K脂質生成物の最もよく特徴がわかっている標的の1つは、シグナル伝達経路内のPI3Kの下流の57KDセリン/トレオニンプロテインキナーゼAktである（Hemmings、B.A.（1997年）、Science、275巻、628頁、Hay N.（2005年）、Cancer Cell、8巻、179~183頁）。Aktは、急性形質転換レトロウイルスAKT8のプロトオンコジーンv-aktのヒト相同体である。プロテインキナーゼAおよびCに対するその高い配列相同性により、AktはプロテインキナーゼB（PKB）ならびにAおよびCに関連するキナーゼ（RAC）とも呼ばれる。Aktの3つのアイソフォーム、すなわちAkt1、Akt2およびAkt3が存在することが知られており、これらは80%の全体的相同性を呈する（Staal、S.P.（1987年）、Proc. Natl. Acad. Sci.、84巻、5034頁、Nakatani、K.（1999年）、Biochem. Biophys. Res. Commun.、257巻、906頁、Liら（2002年）、Current Topics in Med. Chem.、2巻、939~971頁、特許文献1）。

Aktアイソフォームは、N末端側のプレクストリン相同ドメイン、キナーゼ触媒ドメインおよびC末端側の短い調節領域からなる共通のドメイン構成を共有する。また、Akt2およびAkt3はいずれもスプライス変異を呈する。PtdInd(3,4,5)P<sub>3</sub>による細胞膜への動員時、Aktは、アイソフォームAkt1（PKB）、Akt2（PKB）およびAkt3（PKB）についてはそれぞれT308、T309およびT305において、ならびにアイソフォームAkt1、Akt2およびAkt3についてはそれぞれS473、S474およびS472において、PDK1によってリン酸化（活性化）される。そのようなリン酸化は未知のキナーゼ（推定的にPDK2と命名される）によって起こるが、PDK1（Balendran、A.（1999年）、Curr. Biol.、9巻、393頁）、自己リン酸化（Toker、A.（2000年）、J. Biol. Chem.、275巻、8271頁）およびインテグリン結合キナーゼ（ILK）（Delcommenne、M.（1998年）、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、95巻、11211頁）がこのプロセスに関与している。Akt活性化は、C-末端疎水性モチーフ内の残基Ser473におけるそのリン酸化を必要とする（Brodbeckら（1999年）、J. Biol. Chem.、274巻、9133~9136頁、Cofferら（1991年）、Eur. J. Biochem.、201巻、475~481頁、Alessiら（1997年）、Curr. Biol.、7巻、261~269頁）。Aktのモノリン酸化はキナーゼを活性化するが、最大キナーゼ活性にはビス（リン酸化）が必要である。

20

30

40

【0006】

50

Aktは、アポトーシスを抑制し、血管形成および増殖の両方を強化することにより、癌に対するその影響を行使すると考えられている (Tokerら (2006年)、Cancer Res.、66巻、8号、3963~3966頁)。Aktは、結腸 (Zindaraら (2001年)、Clin. Cancer Res.、7巻、2475頁)、卵巣 (Chengら (1992年)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、89巻、9267頁)、脳 (Haas Koganら (1998年)、Curr. Biol.、8巻、1195頁)、肺 (Brognaardら (2001年)、Cancer Res.、61巻、3986頁)、膵臓 (Bellacosaら (1995年)、Int. J. Cancer、64巻、280~285頁、Chengら (1996年)、Proc. Natl. Acad. Sci.、93巻、3636~3641頁)、前立腺 (Graffら (2000年)、J. Biol. Chem.、275巻、24500頁) および胃癌 (Staalら (1987年)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、84巻、5034~5037頁) を含むがこれらに限定されない多数の形態のヒト癌で過剰発現する。

10

#### 【0007】

標的小分子阻害剤療法のために、PI3K/Akt/ラパマイシンの哺乳類標的 (mTOR) 経路が調査されている (Georgakis, G. および Younes, A. (2006年)、Expert Rev. Anticancer Ther.、6巻、1号、131~140頁、Granvilleら (2006年)、Clin. Cancer Res.、12巻、3号、679~689頁)。PI3K/Aktシグナル伝達の阻害は、アポトーシスを誘発し、Aktレベルが上昇した腫瘍細胞の成長を阻害する (Kimら (2005年)、Current Opinion in Investig. Drugs、6巻、12号、1250~1258頁、Luoら (2005年)、Molecular Cancer Ther.、4巻、6号、977~986頁)。

20

#### 【0008】

異常制御された経路を標的とし、最終的に疾患をもたらすキナーゼ阻害剤の開発は、医学および薬学界にとって大きな倫理的および商業的関心を引くものである。(1) Aktの細胞膜への動員、(2) PDK1またはPDK2による活性化、(3) 基質リン酸化、または(4) Aktの下流標的のうちの1つを阻害する化合物は、単独療法として、または他の許容される手順と併用して、有益な抗癌剤となる場合がある。

30

#### 【0009】

特許文献2は、とりわけ、AKT阻害剤として作用する多種多様な化合物を開示している。これらの化合物は、癌などの過剰増殖性疾患の治療において有用であると言われている。

#### 【0010】

特許文献3および特許文献4は、とりわけ、AKT阻害剤として作用する多種多様な化合物を開示している。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0011】

【特許文献1】国際公開第2005/113762号パンフレット

【特許文献2】米国特許出願公開第2005/0130954号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2008/0058327号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第2008/0051399号明細書

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0012】

本発明は、AKTプロテインキナーゼを阻害する新規化合物を提供する。本発明の化合物は、AKTプロテインキナーゼの阻害によって治療することができる疾患または状態のための治療剤としての有用性を有する。

40

50

【課題を解決するための手段】

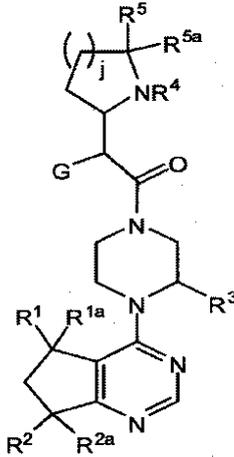
【0013】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

式：

【化59】



10

の化合物ならびにその鏡像異性体および塩 [ 式中、

G は、フェニル、ナフタレン、5～6員のヘテロアリールまたは9～10員の二環ヘテロアリールであり、該フェニル、ナフタレン、5～6員のヘテロアリールまたは9～10員の二環ヘテロアリールは、1～4個のR<sup>a</sup>基で場合によって置換されており、

R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>は、H、Me、Et、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>Fから独立に選択され、

R<sup>2</sup>は、H、-OH、-OMeまたはFであり、

R<sup>2a</sup>は、H、MeまたはFであるか、あるいは

R<sup>2</sup>およびR<sup>2a</sup>はオキソであり、

R<sup>3</sup>は、H、Me、EtまたはCF<sub>3</sub>であり、

R<sup>4</sup>は、H、4～6員の複素環、シクロプロピルメチル、またはF、-OHもしくは-O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で場合によって置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>は、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルから独立に選択されるか、あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>は、それらが結合した原子と一緒に、カルボニル基、5～6員のシクロアルキルまたは5～6員の複素環を形成し、該複素環は酸素ヘテロ原子を有し、

各R<sup>a</sup>は、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、S(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、CN、フェニル、-OCH<sub>2</sub>-フェニル、NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、-N-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、ピペリジン、ピロリジン、ピラゾール、ピリジン、2-アミノピリジン、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OH、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)およびC(O)N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>であり、

jは1または2であり、jが2である場合、NR<sup>4</sup>の反対側のj環炭素はOヘテロ原子で置き換えられていてよい]。

(項目2)

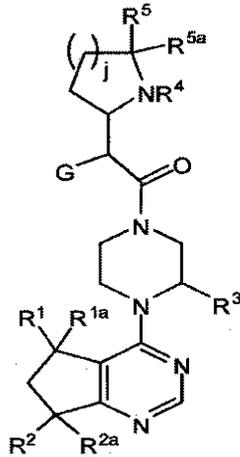
式：

20

30

40

## 【化60】



10

の化合物ならびにその鏡像異性体および塩〔式中、

Gは1～4個のR<sup>a</sup>基で場合によって置換されているフェニルまたはハロゲンで場合によって置換されている5～6員のヘテロアリールであり、

R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>は、H、Me、Et、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>Fから独立に選択され、

20

R<sup>2</sup>は、H、-OH、-OMeまたはFであり、

R<sup>2a</sup>は、H、MeまたはFであるか、あるいは

R<sup>2</sup>およびR<sup>2a</sup>はオキソであり、

R<sup>3</sup>は、H、Me、EtまたはCF<sub>3</sub>であり、

R<sup>4</sup>は、H、4～6員の複素環、シクロプロピルメチル、またはF、-OHもしくは-O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で場合によって置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>は、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルから独立に選択されるか、あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>は、それらが結合した原子と一緒に、5～6員のシクロアルキルまたは5～6員の複素環を形成し、該複素環は酸素ヘテロ原子を有し、

各R<sup>a</sup>は、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、S(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、CN、-OCH<sub>2</sub>-フェニル、NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、-N-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、ピペリジン、ピロリジン、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OH、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)およびC(O)N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>であり、

30

jは1または2であり、jが2である場合、NR<sup>4</sup>の反対側のj環炭素はOヘテロ原子で置き換えられていてよい〕。

(項目3)

R<sup>2</sup>が、H、-OH、-OMeまたはFから選択され、

40

R<sup>2a</sup>が、H、MeまたはFから選択され、

R<sup>4</sup>が、H、4～6員の複素環、シクロプロピルメチル、または-OHもしくは-O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で場合によって置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>がHおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルから独立に選択され、

jが1または2である、

項目2に記載の化合物。

(項目4)

R<sup>3</sup>がHである、項目1から3に記載の化合物。

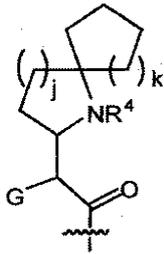
(項目5)

R<sup>5</sup>がHである、項目1から4に記載の化合物。

50

(項目6)R<sup>5a</sup>がHである、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。(項目7)R<sup>5</sup>がメチルである、項目1から4に記載の化合物。(項目8)R<sup>5a</sup>がメチルである、項目1から5または7のいずれか一項に記載の化合物。(項目9)R<sup>5</sup>がエチルである、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。(項目10)R<sup>5a</sup>がエチルである、項目1から5、7または9のいずれか一項に記載の化合物。

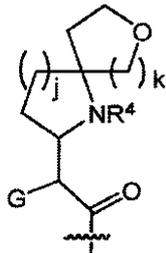
10

(項目11)R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>が、それらが結合した原子と一緒にあって、5～6員のシクロアルキルを形成する、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。(項目12)R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>が、それらが結合した原子と一緒にあって、構造：【化61】

20

[式中、kは1または2であり、波線は該構造が式Iの所望のピペラジンと結合している箇所である]を有する5～6員のシクロアルキルを形成する、項目11に記載の化合物。(項目13)R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>が、それらが結合した原子と一緒にあって、5～6員の複素環を形成し、該複素環が酸素ヘテロ原子を有する、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目14)R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>が、それらが結合した原子と一緒にあって、5～6員の複素環を形成し、該複素環が酸素ヘテロ原子を有し、構造：【化62】

40

[式中、kは1または2であり、波線は該構造が式Iの所望のピペラジンと結合している箇所である]を有する、項目13に記載の化合物。(項目15)R<sup>1</sup>がメチルである、項目1から14のいずれか一項に記載の化合物。(項目16)

50

R<sup>1</sup>が場合によって(R)配置のメチルである、項目1から15のいずれか一項に記載の化合物。

(項目17)

R<sup>1a</sup>がHである、項目1から16のいずれか一項に記載の化合物。

(項目18)

R<sup>1a</sup>がメチルである、項目1から16のいずれか一項に記載の化合物。

(項目19)

R<sup>1</sup>がHである、項目1から14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目20)

R<sup>1</sup>がエチルである、項目1から14のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目21)

R<sup>1</sup>がCH=CH<sub>2</sub>である、項目1から14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目22)

R<sup>1</sup>がCH<sub>2</sub>OHである、項目1から14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目23)

R<sup>1</sup>がCH<sub>2</sub>Fである、項目1から14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目24)

R<sup>1a</sup>がHである、項目1から14または18から23のいずれか一項に記載の化合物

。

(項目25)

20

R<sup>2a</sup>がHである、項目1から24のいずれか一項に記載の化合物。

(項目26)

R<sup>2</sup>がFである、項目1から25のいずれか一項に記載の化合物。

(項目27)

R<sup>2</sup>がOHである、項目1から25のいずれか一項に記載の化合物。

(項目28)

R<sup>2</sup>がFである、項目1から24のいずれか一項に記載の化合物。

(項目29)

R<sup>2a</sup>がFである、項目1から24または28のいずれか一項に記載の化合物。

(項目30)

30

R<sup>2</sup>が-OMeである、項目1から25のいずれか一項に記載の化合物。

(項目31)

Gが、4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルおよび4-シクロプロピルフェニルから選択される、項目1から13のいずれか一項に記載の化合物。

(項目32)

Gが、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-シクロプロピルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-ベンズアミド、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルまたは3-フルオロ-4-シアノフェニルから選択される、項目1から30のいずれか一項に記載の化合物

40

。

(項目33)

R<sup>4</sup>が、OHまたはO(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル)で場合によって置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである、項目1から32のいずれか一項に記載の化合物。

(項目34)

R<sup>4</sup>が、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OHおよびCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>から選択される、項目1から33のいずれか一項に記載の化合物。

(項目35)

50

R<sup>4</sup> がシクロプロピルメチルである、項目 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。  
(項目 3 6)

R<sup>4</sup> が 4 ~ 6 員の複素環である、項目 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。  
(項目 3 7)

R<sup>4</sup> がテトラヒドロピラニルである、項目 1 から 3 3 または 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。  
(項目 3 8)

R<sup>4</sup> が H である、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の化合物。  
(項目 3 9)

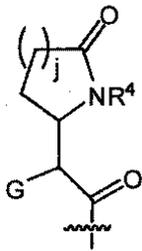
R<sup>4</sup> が、F で場合によって置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の化合物。  
(項目 4 0)

R<sup>4</sup> が、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F または CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> である、項目 3 9 に記載の化合物。  
(項目 4 1)

j が 1 である、項目 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。  
(項目 4 2)

j が 2 である、項目 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。  
(項目 4 3)

R<sup>5</sup> および R<sup>5 a</sup> が、それらが結合した原子と一緒にオキシ基を形成し、構造：  
【化 6 3】



[ 式中、波線は該構造が式 I の所望のピペラジンと結合している箇所である ]  
を有する、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 4)

G が、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - シクロプロピルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - シアノフェニル、4 - ベンズアミド、4 - (メチルスルホニル)フェニル、2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - シアノフェニル、4 - クロロ - 2, 5 - ジフルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル、4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - ブロモフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル、ピフェニル - 4 - イル、4 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル)フェニル、4 - tert - ブチルフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルおよび 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルである、項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 5)

項目 2 で定義され、実施例 1 から 3 2 で命名された通りの化合物。

(項目 4 6)

項目 2 で定義され、実施例 1 から 1 0 0 で命名された通りの化合物。

(項目 4 7)

項目 1 で定義され、実施例 1 から 1 4 1 で命名された通りの化合物。

(項目 4 8)

項目 1 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

(項目 4 9)

哺乳動物における A K T 媒介性疾患または障害を治療する方法であって、有効量の項目 1 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物を該哺乳動物に投与するステップを含む方法。

10

(項目 5 0)

上記疾患または障害が、炎症性疾患、過剰増殖性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、婦人科疾患または皮膚科疾患である、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

哺乳動物における A K T プロテインキナーゼの産生を阻害する方法であって、有効量の項目 1 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物を上記哺乳動物に投与するステップを含む方法。

(項目 5 2)

A K T プロテインキナーゼ媒介性状態の治療における薬剤としての使用のための、項目 1 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 5 3)

A K T プロテインキナーゼ媒介性状態の治療用の薬剤の製造における、項目 1 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目 5 4)

A K T プロテインキナーゼ媒介性状態を治療するためのキットであって、

a) 項目 1 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む第 1 の医薬組成物と、

b) 使用説明書と

を含むキット。

(項目 5 5)

(c) 第 2 の医薬組成物をさらに含み、該第 2 の医薬組成物は、A K T プロテインキナーゼ阻害剤である第 2 の化合物を含む、項目 5 4 に記載のキット。

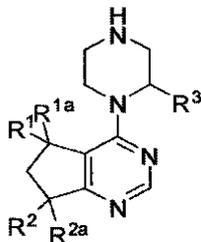
30

(項目 5 6)

項目 1 または 2 に記載の化合物を調製する方法であって、

(a) 式 8 の化合物：

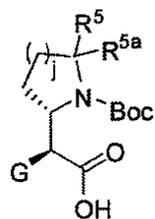
【化 6 4】



40

またはその塩を、式 7 の化合物：

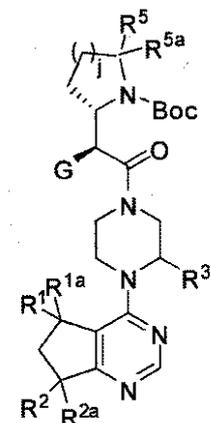
【化 6 5】



と反応させて、式 9 の化合物：

10

【化 6 6】



20

を調製するステップと、

( b ) 式 9 の化合物を脱保護するステップと、

( c ) 式 9 の化合物を場合によって官能化して、式 I の化合物を調製するステップとを含む方法。

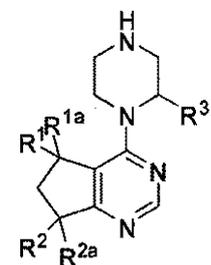
( 項目 5 7 )

項目 1 または 2 に記載の化合物を調製する方法であって、

30

( a ) 式 8 の化合物：

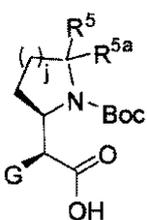
【化 6 7】



40

またはその塩を、式 8 3 の化合物：

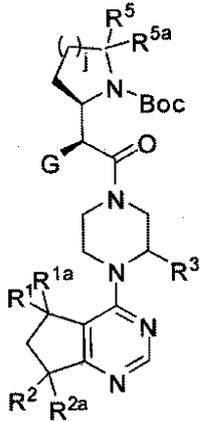
【化 6 8】



50

と反応させて、式 8 4 の化合物：

【化 6 9】



10

を調製するステップと、

(b) 式 8 4 の化合物を脱保護するステップと、

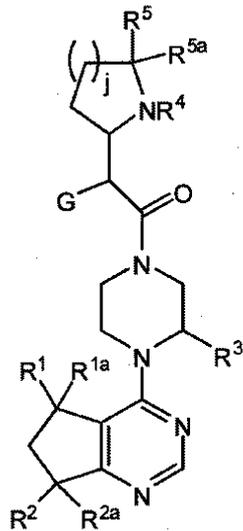
(c) 式 8 4 の化合物を場合によって官能化して、式 I の化合物を調製するステップとを含む方法。

20

本発明は、一般式 I

【0014】

【化 1】



I

30

[ 式中、G、R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup> および j は下記の定義の通りである ] を有する化合物、ならびに、その鏡像異性体および塩を含む。

40

【0015】

本発明は、式 I の化合物、またはその鏡像異性体、または薬学的に許容される塩を含む医薬組成物も提供する。

【0016】

さらなる態様において、本発明は、哺乳動物における AKT プロテインキナーゼが媒介する疾患または医学的状態を治療する方法であって、1 種または複数の式 I の化合物、またはその鏡像異性体、または薬学的に許容される塩を、前記障害を治療または予防するために有効な量で前記哺乳動物に投与するステップを含む方法を提供する。本発明の方法に従って治療することができる AKT プロテインキナーゼ媒介性状態は、炎症性疾患、過剰

50

増殖性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、婦人科疾患および皮膚科疾患および障害を含むがこれらに限定されない。

【0017】

さらなる態様において、本発明は、哺乳動物におけるAKTプロテインキナーゼの産生を阻害する方法であって、式Iの化合物、またはその鏡像異性体、または薬学的に許容される塩を、AKTプロテインキナーゼの産生を阻害するために有効な量で前記哺乳動物に投与するステップを含む方法を提供する。

【0018】

さらなる態様において、本発明は、AKTプロテインキナーゼの活性を阻害する方法であって、前記キナーゼを式Iの化合物と接触させるステップを含む方法を提供する。

10

【0019】

本発明の化合物は、その他の既知の治療剤と組み合わせて有利に使用することができる。したがって、本発明は、式Iの化合物、またはその鏡像異性体、または薬学的に許容される塩を、第2の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【0020】

本発明は、AKTプロテインキナーゼ媒介性状態の治療における薬剤としての使用のための、式Iの化合物、ならびに、その鏡像異性体および薬学的に許容される塩も提供する。

【0021】

本発明のさらなる態様は、療法のための、式Iの化合物、またはその鏡像異性体、または薬学的に許容される塩の使用である。一実施形態において、療法はAKTプロテインキナーゼ媒介性状態の治療を含む。

20

【0022】

本発明は、AKTプロテインキナーゼ媒介性疾患または障害の治療のためのキットであって、式Iの化合物、またはその鏡像異性体、または薬学的に許容される塩と、容器と、場合によって、治療を示す添付文書またはラベルとを含むキットをさらに提供する。キットは、前記疾患または障害を治療するために有用な第2の医薬物質を含む第2の化合物または製剤をさらに含んでもよい。

【0023】

本発明の別の態様は、過剰増殖性疾患の治療のための式Iの化合物を提供する。さらなる態様において、この過剰増殖性疾患は癌である。

30

【0024】

本発明は、本発明の化合物の調製方法、分離方法および精製方法をさらに含む。

【0025】

本発明のさらなる利点および新規な特徴は、一部は以下の記述において説明するものとし、一部は下記の詳述の考察によって当業者には明らかとなるか、または本発明の実践によって学習し得る。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲において特に指摘する手段、組合せ、組成物および方法によって、実現および達成することができる。

【発明を実施するための形態】

【0026】

ここで本発明の特定の実施形態を詳細に参照し、その例を付随する構造および式に示す。列挙した実施形態と併せて本発明を説明するが、本発明をそれらの実施形態に限定することは意図しないことが理解される。逆に、本発明は、特許請求の範囲によって定義される通りの本発明の範囲内に含むことのできる全ての代替物、修正物および均等物を網羅することが意図される。当業者であれば、本発明の実践において使用することができる、本明細書に記載されているものと同様または同等の多数の方法および材料を認識するであろう。本発明は決して記載されている方法および材料に限定されるものではない。定義されている用語、用語の使用法、記載されている技術などを含むがこれらに限定されない、組み込まれている文献および同様の資料のうちの1つまたは複数が本出願と異なるまたは矛盾する場合、本出願が優先する。

40

50

## 【 0 0 2 7 】

## 定義

「アルキル」という用語は、本明細書において使用する場合、1～12個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖の一価炭化水素基を指し、該アルキル基は以下に記載されている1個または複数の置換基で場合によって独立に置換されてよい。ある実施形態において、アルキルはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基を含む。他の実施形態において、アルキルはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基を含む。他の実施形態において、アルキルはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基を含む。アルキル基の例には、それだけに限らないが、メチル(“Me”、-CH<sub>3</sub>)、エチル(“Et”、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-プロピル(“n-Pr”、n-プロピル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-プロピル(“i-Pr”、i-プロピル、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1-ブチル(“n-Bu”、n-ブチル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-メチル-1-プロピル(“i-Bu”、i-ブチル、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-ブチル(“s-Bu”、s-ブチル、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-メチル-2-プロピル(“t-Bu”、t-ブチル、tert-ブチル、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、2,2-ジメチルプロピル(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-ペンチル(n-ペンチル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-ペンチル(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-ペンチル(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-メチル-1-ブチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-メチル-1-ブチル(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-ヘキシル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-ヘキシル(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-ヘキシル(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3,3-ジメチル-2-ブチル(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-ヘプチル、1-オクチルなどが挙げられる。

## 【 0 0 2 8 】

「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素原子を有する飽和または部分不飽和の環状炭化水素基を指す。一実施形態において、シクロアルキルは5～6員のシクロアルキル基を含む。別の実施形態において、シクロアルキルはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基を含む。別の実施形態において、シクロアルキルは5員のシクロアルキルを含む。別の実施形態において、シクロアルキルは6員のシクロアルキルを含む。「シクロアルキル」という用語は、単環および多環(例えば、二環および三環)シクロアルキル構造を含み、該多環構造は、飽和、部分不飽和または芳香族シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合している飽和または部分不飽和シクロアルキル環の場合によって含む。シクロアルキルは、本明細書に記載されている1個または複数の置換基で場合によって独立に置換されてよい。

## 【 0 0 2 9 】

シクロアルキル基の例には、それだけに限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキス-1-エニル、1-シクロヘキス-2-エニル、1-シクロヘキス-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、およびビスシクロ[3.2.2]ノナンが挙げられる。

## 【 0 0 3 0 】

これらの略語は、時に、元素の略号および化学構造と、例えば、メタノール(「MeOH」)またはエタノール(「EtOH」)とともに使用される。

## 【 0 0 3 1 】

水素を表す元素の略号、すなわち「H」は、本明細書の至るところで使用される。

## 【 0 0 3 2 】

「ヘテロアリアル」という用語は、本明細書において使用する場合、5、6または7員環の一価芳香族基を指し、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5～10個の原子の縮合環系（芳香族であるもののうちの少なくとも1個）を含む。ヘテロアリアルは、そのようなことが可能な場合は、C-結合またはN-結合してよい。ヘテロアリアル基は、本明細書に記載されている1個または複数の置換基で場合によって独立に置換されていてよい。一実施形態において、ヘテロアリアルは5～6員のヘテロアリアルである。別の実施形態において、ヘテロアリアルは9～10

10

## 【 0 0 3 3 】

ヘテロアリアル基の例には、それだけに限らないが、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルが挙げられる。

20

## 【 0 0 3 4 】

「複素環」という用語は、少なくとも1個の環原子が、窒素、酸素および硫黄から独立に選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCである3～8個の環原子の飽和または部分不飽和の炭素環基を指し、ここで1個または複数の環原子は本明細書に記載されている1個または複数の置換基で場合によって独立に置換されていてよい。一実施形態において、複素環は4～6員の基である。その他の実施形態において、複素環は、5～6員の基、5員の基または6員の基である。「複素環」は、複素環基が飽和、部分不飽和または芳香族環基と縮合している基を含む。

## 【 0 0 3 5 】

例示的なヘテロシクリル基は、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモペペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザピシコ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニルおよびアザピシクロ[2.2.2]ヘキサニルを含むがこれらに限定されない。

30

40

## 【 0 0 3 6 】

「ハロゲン」という用語は、本明細書において使用する場合、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

## 【 0 0 3 7 】

「鏡像異性体」という用語は、重ね合わせることができない互いの鏡像である化合物の2個の立体異性体を指す。「ジアステレオマー」という用語は、互いの鏡像ではない光学異性体の対を指す。

## 【 0 0 3 8 】

50

「ジアステレオマー」という用語は、互いの鏡像ではない1対の光学異性体を指す。

【0039】

「互変異性体」または「互変異性型」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互交換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。

【0040】

「薬学的に許容される」という語句は、物質または組成物が、製剤を構成するその他の成分および/またはそれを用いて治療されている哺乳動物と、化学的および/または毒物学的に適合することを示す。

【0041】

「有効量」という語句は、そのような治療が必要な哺乳動物に投与される場合に、(i) 1種または複数のAKTプロテインキナーゼ、チロシンキナーゼ、さらなるセリン/トレオニンキナーゼ、および/または二重特異性キナーゼの活性が媒介する特定の疾患、状態または障害を治療または予防する、(ii) 特定の疾患、状態または障害の1つまたは複数の症状を減衰、回復または解消する、あるいは(iii) 本明細書に記載されている特定の疾患、状態または障害の1つまたは複数の症状の発症を予防または遅延させるために十分な化合物の量を意味する。

【0042】

「治療すること」は、ヒトなどの哺乳動物における、1種または複数のAKTプロテインキナーゼ、チロシンキナーゼ、さらなるセリン/トレオニンキナーゼ、および/または二重特異性キナーゼの活性によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患状態を少なくとも緩和することを意味することが意図されている。「治療する」および「治療」という用語は、治療的処置と予防策または防止策との両方を指し、その目的は、望ましくない生理的变化または障害を防止または減速(低減する)ことである。本発明の目的のために、有益なまたは望ましい臨床結果は、検出可能か検出不能かに関わらず、症状の軽減、疾患の程度の減少、疾患状況の安定(すなわち、悪化していない)、疾患進行の遅延または減速、病状の回復または寛解、および緩解(部分的か全体的かに関わらず)を含むがこれらに限定されない。「治療」は、治療を受けていない場合の予想される生存期間と比較して長い生存期間も意味し得る。治療が必要な者は、既に状態または障害を患っている者、ならびに、疾患状態になりやすいことがわかっているが、罹患していると未だ診断されず、疾患状態が調節および/または阻害されている者を含む。「治療すること」、「治療する」または「治療」という用語は、防止的、すなわち予防的な治療と、苦痛緩和治療との両方を包含する。

【0043】

本明細書において使用する場合、「哺乳動物」という用語は、本明細書に記載の疾患に罹患しているまたは発症するリスクがある温血動物を指し、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスター、およびヒトを含めた霊長類を含むがこれらに限定されない。

【0044】

「添付文書」という用語は、そのような治療薬の有効性、用法、用量、投与、禁忌および/または使用に関する警告についての情報を含む、通例は治療薬の商品包装に含まれる説明書を指す。

【0045】

「a」は、本明細書において使用する場合、1つまたは複数を意味する。

【0046】

本明細書において使用する場合、「この発明の化合物」、「本発明の化合物」および「式Iの化合物」という用語は、式Iの化合物、ならびにその互変異性体、分割された鏡像異性体、分割されたジアステレオマー、ラセミ混合物、溶媒和物、代謝産物、塩(薬学的に許容される塩を含む)および薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【0047】

構造に結合した置換基を定義するために連続して2個以上の基が使用される場合において、最初に命名された基は末端とみなし、最後に命名された基は対象の構造に結合してい

10

20

30

40

50

るとみなすことを理解すべきである。したがって、例えば、アリアルキル基はアルキル基によって対象の構造に結合している。

【0048】

A K T 阻害剤

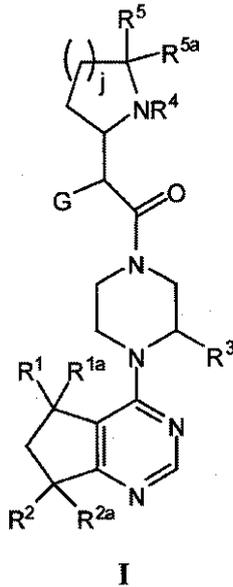
本発明の式 I の化合物は、A K T プロテインキナーゼを阻害するために有用である。式 I の化合物はまた、A K T に加えて、チロシンキナーゼ、ならびにセリンおよびスレオニンキナーゼの阻害剤として有用であり得る。そのような化合物は、A K T プロテインキナーゼシグナル伝達経路ならびにチロシンおよびセリン/トレオニンキナーゼ受容体経路の阻害によって治療することができる疾患のための治療剤としての有用性を有する。

【0049】

概して、本発明は、式 I の化合物：

【0050】

【化 2】



I

ならびにその分割された鏡像異性体、分割されたジアステレオマーおよび薬学的に許容される塩 [ 式中、

G は、フェニル、ナフタレン、5 ~ 6 員のヘテロアリアルまたは 9 ~ 10 員の二環ヘテロアリアルであり、該フェニル、ナフタレンまたはヘテロアリアルは、1 ~ 4 個の R<sup>a</sup> 基で場合によって置換されており、

R<sup>1</sup> および R<sup>1a</sup> は、H、Me、Et、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub> または CH<sub>2</sub>F から独立に選択され、

R<sup>2</sup> は、H、-OH、-OMe または F から選択され、

R<sup>2a</sup> は、H、Me または F から選択されるか、あるいは

R<sup>2</sup> および R<sup>2a</sup> はオキソであり、

R<sup>3</sup> は、H、Me、Et または CF<sub>3</sub> であり、

R<sup>4</sup> は、H、4 ~ 6 員の複素環、シクロプロピルメチル、または F、-OH もしくは -O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル) で場合によって置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり、

R<sup>5</sup> および R<sup>5a</sup> は、H および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立に選択されるか、あるいは R<sup>5</sup> および R<sup>5a</sup> は、それらが結合した原子と一緒に、カルボニル基、5 ~ 6 員のシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員の複素環を形成し、該複素環は酸素ヘテロ原子を有し、

各 R<sup>a</sup> は、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、-O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、S(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、CN、フェニル、-OCH<sub>2</sub>-フェニル、NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、-N-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、ピペリジン、ピロリジン、ピラゾール、ピリジン、2-アミノピリジン、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OH、-SO

10

20

30

40

50

$2$  ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 \sim C_6$  - アルキル) および  $C(O)N(C_1 \sim C_6$  アルキル) $_2$  であり、

$j$  は 1 または 2 であり、 $j$  が 2 である場合、 $NR^4$  の反対側の  $j$  環炭素は O ヘテロ原子で置き換えられていてよい]

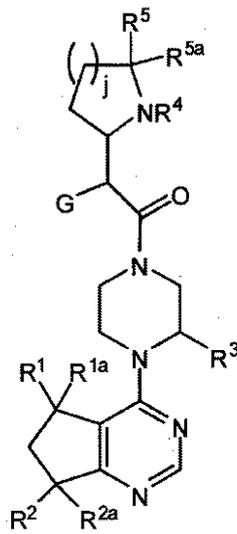
を含む。

【0051】

概して、本発明は、式 I の化合物：

【0052】

【化 3】



I

ならびにその分割された鏡像異性体、分割されたジアステレオマーおよび薬学的に許容される塩 [ 式中、

$G$  は 1 ~ 4 個の  $R^a$  基で場合によって置換されているフェニルまたはハロゲンで場合によって置換されている 5 ~ 6 員のヘテロアリアルであり、

$R^1$  および  $R^{1a}$  は、 $H$ 、 $Me$ 、 $Et$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2F$  または  $CH_2F$  から独立に選択され、

$R^2$  は、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$  または  $F$  から選択され、

$R^{2a}$  は、 $H$ 、 $Me$  または  $F$  から選択されるか、あるいは

$R^2$  および  $R^{2a}$  はオキソであり、

$R^3$  は、 $H$ 、 $Me$ 、 $Et$  または  $CF_3$  であり、

$R^4$  は、 $H$ 、4 ~ 6 員の複素環、シクロプロピルメチル、または  $F$ 、 $-OH$  もしくは  $-O(C_1 \sim C_3$  アルキル) で場合によって置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、

$R^5$  および  $R^{5a}$  は、 $H$  および  $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立に選択されるか、あるいは  $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒に、5 ~ 6 員のシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員の複素環を形成し、該複素環は酸素ヘテロ原子を有し、

各  $R^a$  は、独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_3 \sim C_6$  - シクロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6$  - アルキル)、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $S(C_1 \sim C_6$  - アルキル)、 $CN$ 、 $-OCH_2$  - フェニル、 $NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6$  - アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6$  - アルキル) $_2$ 、ピペリジン、ピロリジン、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6$  - アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 \sim C_6$  - アルキル) および  $C(O)N(C_1 \sim C_6$  - アルキル) $_2$  であり、

$j$  は 1 または 2 であり、 $j$  が 2 である場合、 $NR^4$  の反対側の  $j$  環炭素は O ヘテロ原子で置き換えられていてよい]

を含む。

## 【0053】

式Iのさらなる実施形態において、 $R^2$ は、H、-OH、-OMeまたはFから選択され、

$R^{2a}$ は、H、MeまたはFから選択され、

$R^4$ は、H、4～6員の複素環、シクロプロピルメチル、または-OHもしくは-O( $C_1 \sim C_3$ アルキル)で場合によって置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

$R^5$ および $R^{5a}$ はHおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され、

jは1または2である。

## 【0054】

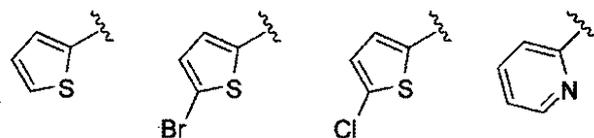
式IのG基に関して、例には、F、Cl、Br、I、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、CN、 $CF_3$ 、OMe、OEt、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、SMeおよび $OCH_2Ph$ から独立に選択される1個または複数の $R^e$ 基で場合によって置換されているフェニル(「Ph」)が挙げられる。Gの例示的な実施形態には、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-チオメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-シクロプロピルフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-ブロモ-3-フルオロフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-ブロモ-4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロ-4-クロロフェニル、2,3-ジフルオロ-4-クロロフェニル、2,5-ジフルオロ-4-クロロフェニル、3,5-ジフルオロ-4-ブロモフェニル、2,3-ジフルオロ-4-ブロモフェニル、4-( $OCH_2Ph$ )-フェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-フルオロ-4-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-ブロモフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、4-メチルフェニル、4-シアノフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ヨードフェニル、4-ニトロフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル、3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルおよび4-トリフルオロメトキシフェニルが挙げられる。

## 【0055】

式IのG基に関して、「ハロゲンで場合によって置換されている5～6員ヘテロアリール」という語句には、ハロゲンで場合によって置換されているチオフェンおよびピリジンが含まれる。特定の例には、それだけに限らないが、構造

## 【0056】

## 【化4】



が挙げられる。

## 【0057】

10

20

30

40

50

式 I の一実施形態において、 $R^3$  は H である。

【0058】

式 I の他の実施形態において、 $R^3$  はメチルであり、前記メチルは、場合によって (S) 配置である。

【0059】

式 I の他の実施形態において、 $R^3$  はエチルである。

【0060】

一実施形態において、 $R^5$  は H である。さらなる実施形態において、 $R^{5a}$  は H である。

【0061】

別の実施形態において、 $R^5$  はメチルである。さらなる実施形態において、 $R^{5a}$  はメチルである。

【0062】

別の実施形態において、 $R^5$  はエチルである。さらなる実施形態において、 $R^{5a}$  はエチルである。

【0063】

一実施形態において、 $R^{5a}$  は H である。

【0064】

別の実施形態において、 $R^{5a}$  はメチルである。

【0065】

別の実施形態において、 $R^{5a}$  はエチルである。

【0066】

いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、H および  $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立に選択されるか、あるいは  $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒にあって、カルボニル基、5 ~ 6 員のシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員の複素環を形成し、該複素環は酸素ヘテロ原子を有する。

【0067】

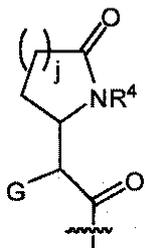
いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、H および  $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立に選択されるか、あるいは  $R^5$  および  $R^{5a}$  はオキソであるか、またはそれらが結合した原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員の複素環を形成し、該複素環は酸素ヘテロ原子を有する。

【0068】

いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒にあって、構造：

【0069】

【化5】



[ 式中、波線は該構造が式 I の所望のピペラジンと結合している箇所である ]  
を有するカルボニル基を形成する。

【0070】

いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のシクロアルキルを形成する。この実施形態は二環式スピロ環を形成する。いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒にな

10

20

30

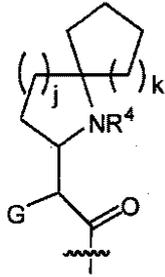
40

50

って、構造：

【0071】

【化6】



10

[式中、kは1または2であり、波線は該構造が式Iの所望のピペラジンと結合している箇所である]

を有する5～6員のシクロアルキルを形成する。

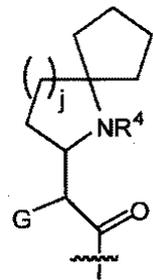
【0072】

いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒にな

って、構造：

【0073】

【化7】



20

[式中、波線は該構造が式Iの所望のピペラジンと結合している箇所である]

を有する5員のシクロアルキルを形成する。

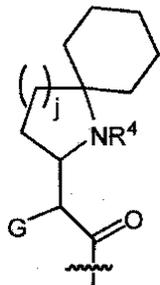
【0074】

いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒にな

って、構造：

【0075】

【化8】



40

[式中、波線は該構造が式Iの所望のピペラジンと結合している箇所である]

を有する6員のシクロアルキルを形成する。

【0076】

いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒にな

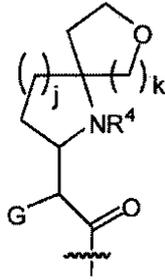
って、5～6員の複素環を形成し、該複素環は酸素ヘテロ原子を有する。この実施形態はスピロ環を形成する。いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒にな

って、5～6員の複素環を形成し、該複素環は、構造：

【0077】

50

## 【化9】



[ 式中、k は 1 または 2 であり、波線は該構造が式 I の所望のピペラジンと結合している箇所である ] 10

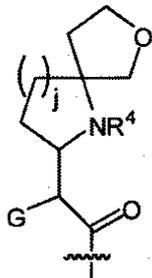
を有する酸素ヘテロ原子を有する。

## 【0078】

いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒にあって、5 員の複素環を形成し、該複素環は、構造：

## 【0079】

## 【化10】



20

[ 式中、波線は該構造が式 I の所望のピペラジンと結合している箇所である ]

を有する酸素ヘテロ原子を有する。

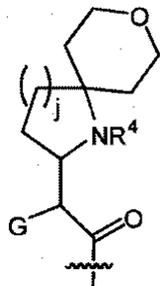
## 【0080】

いくつかの実施形態において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒にあって、6 員の複素環を形成し、該複素環は、構造：

30

## 【0081】

## 【化11】



40

[ 式中、波線は該構造が式 I の所望のピペラジンと結合している箇所である ]

を有する酸素ヘテロ原子を有する。

## 【0082】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は (R) 配置である。

## 【0083】

式 I の一実施形態において、 $R^1$  はメチルであり、前記メチルは場合によって (R) 配置である。式 I のいくつかの実施形態において、 $R^{1a}$  は H である。式 I のいくつかの実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  はいずれもメチルである。

## 【0084】

50

式 I の別の実施形態において、 $R^1$  は H である。式 I のいくつかの実施形態において、 $R^{1a}$  は H である。

【0085】

式 I の別の実施形態において、 $R^1$  はエチルである。式 I のいくつかの実施形態において、 $R^{1a}$  は H である。

【0086】

式 I の別の実施形態において、 $R^1$  は  $CH=CH_2$  (ビニル) である。式 I のいくつかの実施形態において、 $R^{1a}$  は H である。

【0087】

式 I の別の実施形態において、 $R^1$  は  $CH_2OH$  である。式 I のいくつかの実施形態において、 $R^{1a}$  は H である。 10

【0088】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は  $CH_2F$  である。式 I のいくつかの実施形態において、 $R^{1a}$  は H である。

【0089】

式 I の一実施形態において、 $R^{1a}$  は H である。

【0090】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は (R) 配置である。

【0091】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は (S) 配置である。 20

【0092】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は H である。

【0093】

式 I の一実施形態において、 $R^2$  および  $R^{2a}$  は H である。

【0094】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は F である。

【0095】

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  および  $R^{2a}$  は F である。

【0096】

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は F であり、 $R^{2a}$  は H である。いくつかの実施形態において、 $R^2$  は (R) 配置の F である。いくつかの実施形態において、 $R^2$  は (S) 配置の F である。 30

【0097】

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は OH である。式 I のいくつかの実施形態において、 $R^{2a}$  は H である。いくつかの実施形態において、 $R^2$  は (R) 配置の OH である。いくつかの実施形態において、 $R^2$  は (S) 配置の OH である。

【0098】

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は OH である。式 I のいくつかの実施形態において、 $R^{2a}$  は  $CH_3$  である。いくつかの実施形態において、 $R^2$  は (R) 配置の OH である。いくつかの実施形態において、 $R^2$  は (S) 配置の OH である。 40

【0099】

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は -OMe である。いくつかの実施形態において、 $R^2$  は (R) 配置の -OMe である。

【0100】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  および  $R^{2a}$  はオキソである。

【0101】

いくつかの実施形態において、 $R^{2a}$  は (R) 配置である。

【0102】

いくつかの実施形態において、 $R^{2a}$  は (S) 配置である。

【0103】

いくつかの実施形態において、 $R^{2a}$  はHである。

【0104】

いくつかの実施形態において、 $R^{2a}$  は $CH_3$ である。

【0105】

いくつかの実施形態において、 $R^{2a}$  はFである。

【0106】

いくつかの実施形態において、Gは、フェニル、ナフタレン、5～6員のヘテロアリアルまたは9～10員の二環ヘテロアリアルであり、該フェニル、ナフタレンまたはヘテロアリアルは、1～4個の $R^a$ 基で場合によって置換されている。いくつかの実施形態において、Gは、フェニル、ナフタレン、5～6員のヘテロアリアルまたは9～10員の二環ヘテロアリアルであり、該フェニル、ナフタレンまたはヘテロアリアルは、1～4個の $R^a$ 基で場合によって置換されており、該ヘテロアリアルは、窒素および酸素から選択される1または2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態において、Gは、フェニル、ナフタレン、5～6員のヘテロアリアルまたは9～10員の二環ヘテロアリアルであり、該フェニル、ナフタレンまたはヘテロアリアルは、1～4個の $R^a$ 基で場合によって置換されており、該5～6員のヘテロアリアルはチオフェンであり、該9～10員の二環ヘテロアリアルはインドールまたはベンズイソキサゾールである。いくつかの実施形態において、Gは、フェニル、ナフタレン、5～6員のヘテロアリアルまたは9～10員の二環ヘテロアリアルであり、該フェニル、ナフタレンまたはヘテロアリアルは、1～4個の $R^a$ 基で場合によって置換されており、該5～6員のヘテロアリアルはチオフェンであり、該9～10員の二環ヘテロアリアルはインドールである。

【0107】

いくつかの実施形態において、Gは、1～4個の $R^a$ 基で場合によって置換されているフェニル、ハロゲンで場合によって置換されている5～6員のヘテロアリアル、ナフタレンまたは9～10員の二環ヘテロアリアルである。

【0108】

式Iの一実施形態において、Gは1～4個の $R^a$ 基で場合によって置換されているフェニルである。いくつかの実施形態において、各 $R^a$ は、独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $S(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $CN$ 、フェニル、 $-OCH_2$ -フェニル、 $NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $-N-(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ 、ピペリジン、ピロリジン、ピラゾール、ピリジン、2-アミノピリジン、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 \sim C_6$ -アルキル)および $C(O)N(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ である。Gの例示的な実施形態は、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-チオメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-シクロプロピルフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-ブロモ-3-フルオロフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-ブロモ-4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロ-4-クロロフェニル、2,3-ジフルオロ-4-クロロフェニル、2,5-ジフルオロ-4-クロロフェニル、3,5-ジフルオロ-4-ブロモフェニル、2,3-ジフルオロ-4-ブロモフェニル、2,5-ジフルオロ-4-ブロモフェニル、4-( $OCH_2Ph$ )-フェニル、3-フルオロ-4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、

4 - ニトロフェニル、4 - tert - ブチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシフェニル、4 - トリフルオロメトキシフェニル、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - ブロモフェニル、3 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル、ビフェニル - 4 - イル、4 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル)フェニル、2, 3 - ジフルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、および2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニルを含む。

## 【0109】

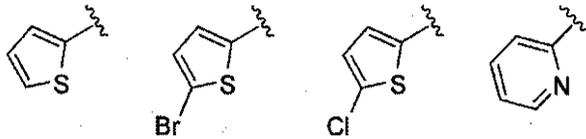
式Iの一実施形態において、Gは、F、Cl、Br、I、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、CN、CF<sub>3</sub>、OMe、OEt、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SMeおよびOCH<sub>2</sub>Phから独立に選択される1個または複数の基で場合によって置換されているフェニルである。Gの例示的な実施形態は、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - メチルフェニル、4 - エチルフェニル、4 - イソプロピルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - シアノフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - エトキシフェニル、4 - チオメチルフェニル、4 - トリフルオロメトキシフェニル、4 - シクロプロピルフェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロ - 4 - クロロフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 4 - クロロフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - クロロフェニル、3, 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、4 - (OCH<sub>2</sub>Ph) - フェニル、4 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、4 - フルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - メチルフェニル、4 - シアノフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - ヨードフェニル、4 - ニトロフェニル、4 - tert - ブチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニルおよび4 - トリフルオロメトキシフェニルを含む。特定の実施形態において、Gは、4 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニルおよび4 - シクロプロピルフェニルから選択される。

## 【0110】

式Iの一実施形態において、Gは1個または複数のハロゲンで場合によって置換されている5 ~ 6員の単環ヘテロアリールであってよい。いくつかの実施形態において、Gは、ハロゲンで場合によって置換されているチオフェンまたはピリジンであってよい。特定の実施形態は、

## 【0111】

## 【化12】



を含む。

## 【0112】

いくつかの実施形態において、Gは1～4個のR<sup>a</sup>基で場合によって置換されているナフタレンである。いくつかの実施形態において、Gはナフタレンである。いくつかの実施形態において、Gはナフタレン-1-イルまたはナフタレン-2-イルである。

10

## 【0113】

いくつかの実施形態において、Gは9～10員の二環ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、Gは9～10員の二環ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、窒素および酸素から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態において、Gは9～10員の二環ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは1個の窒素ヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態において、Gは9～10員の二環ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールはインドールまたはベンズイソキサゾールである。いくつかの実施形態において、Gは9～10員の二環ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールはインドールである。いくつかの実施形態において、Gは9～10員の二環ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは1H-インドール-3-イルである。

20

## 【0114】

いくつかの実施形態において、Gは1個のR<sup>a</sup>基で置換されている。

## 【0115】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はClである。

## 【0116】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はBrである。

## 【0117】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はシクロプロピルである。

## 【0118】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はトリフルオロメチルである。

30

## 【0119】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はシアノである。

## 【0120】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>は-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)である。いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>は-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。

## 【0121】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はC(O)NH<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、Gはベンズアミドである。

## 【0122】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はFである。

40

## 【0123】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はフェニルである。

## 【0124】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>は2-アミンピリミジンである。いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>は2-アミンピリミジン-5-イルである。

## 【0125】

いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はメチルまたはtert-ブチルである。

## 【0126】

50

いくつかの実施形態において、 $R^a$  は 1 H - ピラゾールである。いくつかの実施形態において、 $R^a$  は 1 H - ピラゾール - 4 - イルである。

【 0 1 2 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^a$  はメトキシである。

【 0 1 2 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^a$  はトリフルオロメトキシである。

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態において、G は 2 個の  $R^a$  基で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^a$  は、F、Cl、CF<sub>3</sub> または CN から選択される。

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態において、G は、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - シクロプロピルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - シアノフェニル、4 - ベンズアミド、4 - (メチルスルホニル)フェニル、2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - シアノフェニル、4 - クロロ - 2, 5 - ジフルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル、4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - ブロモフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル、ピフェニル - 4 - イル、4 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル)フェニル、4 - tert - ブチルフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、および 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルである。

【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態において、G は、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - シクロプロピルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - シアノフェニル、4 - ベンズアミド、4 - (メチルスルホニル)フェニル、2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - シアノフェニル、4 - クロロ - 2, 5 - ジフルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル、4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル、ピフェニル - 4 - イル、4 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル)フェニル、4 - tert - ブチルフェニル、2, 3 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、および 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルである。

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態において、G は、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - シクロプロピルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - シアノフェニル、4 - ベンズアミド、4 - (メチルスルホニル)フェニル、2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニルまたは 3 - フルオロ - 4 - シアノフェニルである。

【 0 1 3 3 】

式 I の一実施形態において、 $R^4$  は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである。特定の実施形態において、 $R^4$  は、メチル、エチル、イソプロピルまたはイソブチルから選択される。

【 0 1 3 4 】

10

20

30

40

50

式 I の一実施形態において、 $R^4$  は -OH で場合によって置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。特定の実施形態において、 $R^4$  は、 $CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OH$  または  $CH_2C(CH_3)_2OH$  である。

【0135】

式 I の一実施形態において、 $R^4$  は -O( $C_1 \sim C_3$  アルキル) で場合によって置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。特定の実施形態において、 $R^4$  は  $CH_2CH_2OCH_3$  である。

【0136】

式 I の一実施形態において、 $R^4$  は F で場合によって置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。特定の実施形態において、 $R^4$  は、 $CH_2CF_3$ 、 $CH_2CH_2F$  または  $CH_2CHF_2$  である。

10

【0137】

式 I の一実施形態において、 $R^4$  はシクロプロピルメチルである。

【0138】

式 I の一実施形態において、 $R^4$  は 4 ~ 6 員の複素環である。特定の実施形態において、 $R^4$  は 6 員の複素環である。さらなる実施形態において、 $R^4$  は、酸素原子を含有する 6 員の複素環である。さらなる実施形態において、 $R^4$  はテトラヒドロピラニルである。

【0139】

さらなる実施形態において、 $R^4$  はテトラヒドロピラン - 4 - イルである。

【0140】

20

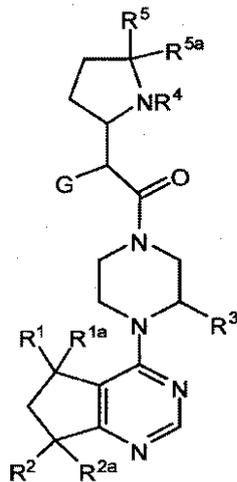
式 I の別の実施形態において、 $R^4$  は H である。

【0141】

式 I の一実施形態において、 $j$  は 1 である。 $j$  が 1 である場合、式 I は式 I A の構造：

【0142】

【化13】



IA

30

を有する。

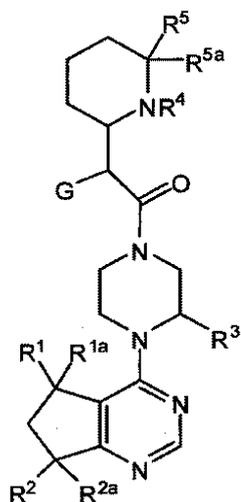
【0143】

式 I の別の実施形態において、 $j$  は 2 である。 $j$  が 2 である場合、式 I は式 I B の構造：

【0144】

40

【化14】

**IB**

10

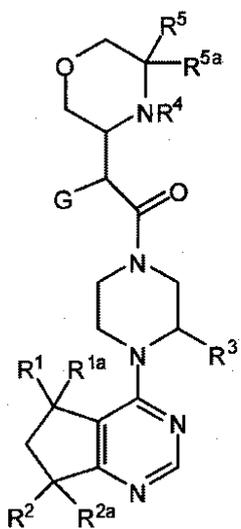
を有する。

【0145】

式Iの別の実施形態において、jは2であり、NR<sup>4</sup>の反対側のj環炭素はOヘテロ原子で置き換えられていてよい。式Iのこの実施形態は、式ICとして以下に示される。

【0146】

【化15】

**IC**

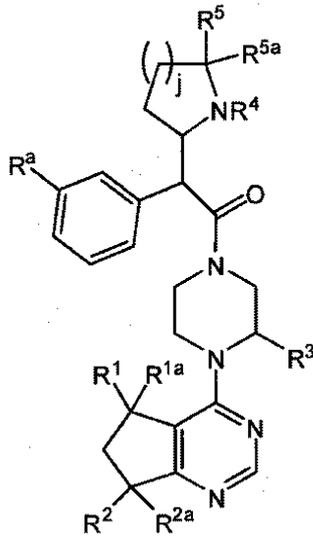
30

式Iの別の実施形態において、Gは3-置換フェニルである。式Iのこの実施形態は、式IIとして以下に示される。

【0147】

40

## 【化16】



## II

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^a$  および  $j$  は本明細書で定義される通りである ]

式 I のいくつかの実施形態において、 $R^a$  はハロゲンまたは  $CF_3$  である。

## 【0148】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は式 II の化合物を除く。

## 【0149】

特定の実施形態において、塩は、別段の定めがない限り、特定化合物の対応する遊離酸または塩基の生物学的効果を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないものでない塩を含む「薬学的に許容される塩」である。

## 【0150】

式 I の化合物は、必ずしも薬学的に許容される塩ではなく、式 I の化合物を調製および/もしくは精製するための、ならびに/または式 I の化合物の鏡像異性体を分離するための中間体として有用となり得るそのような化合物の他の塩も含む。

## 【0151】

式 I の化合物の合成

本発明の化合物は、特に本明細書に含まれる記述に照らして、化学技術分野において周知であるものに類似するプロセスを含む合成ルートによって合成することができる。出発材料は、一般に Sigma - Aldrich (St. Louis, MO)、Alfa Aesar (Ward Hill, MA)、または TCI (Portland, OR) などの商業的供給元から入手可能であるか、または当業者に周知の方法を使用して容易に調製される (例えば、Louis F. Fieser および Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 1~19 巻、Wiley, N. Y. (1967~1999 年編) または Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 第4版、Springer-Verlag, Berlin, (補足を含む) に概ね記載されている方法によって調製される (またパイルシュタインオンラインデータベースによって利用可能である) )。

## 【0152】

式 I の化合物は、単独で、または少なくとも2種、例えば5~1000種の化合物もしくは10~100種の化合物を含む化合物ライブラリーとして調製することができる。式 I の化合物のライブラリーは、コンビナトリアルな「分裂および混合 (split and mix)」アプローチによって、または溶液相もしくは固相化学のいずれかを使用する複数の平行合成によって、当業者に既知の手順によって調製することができる。したがって、本発明のさらなる態様によれば、式 I の少なくとも2種の化合物またはその塩を含

10

20

30

40

50

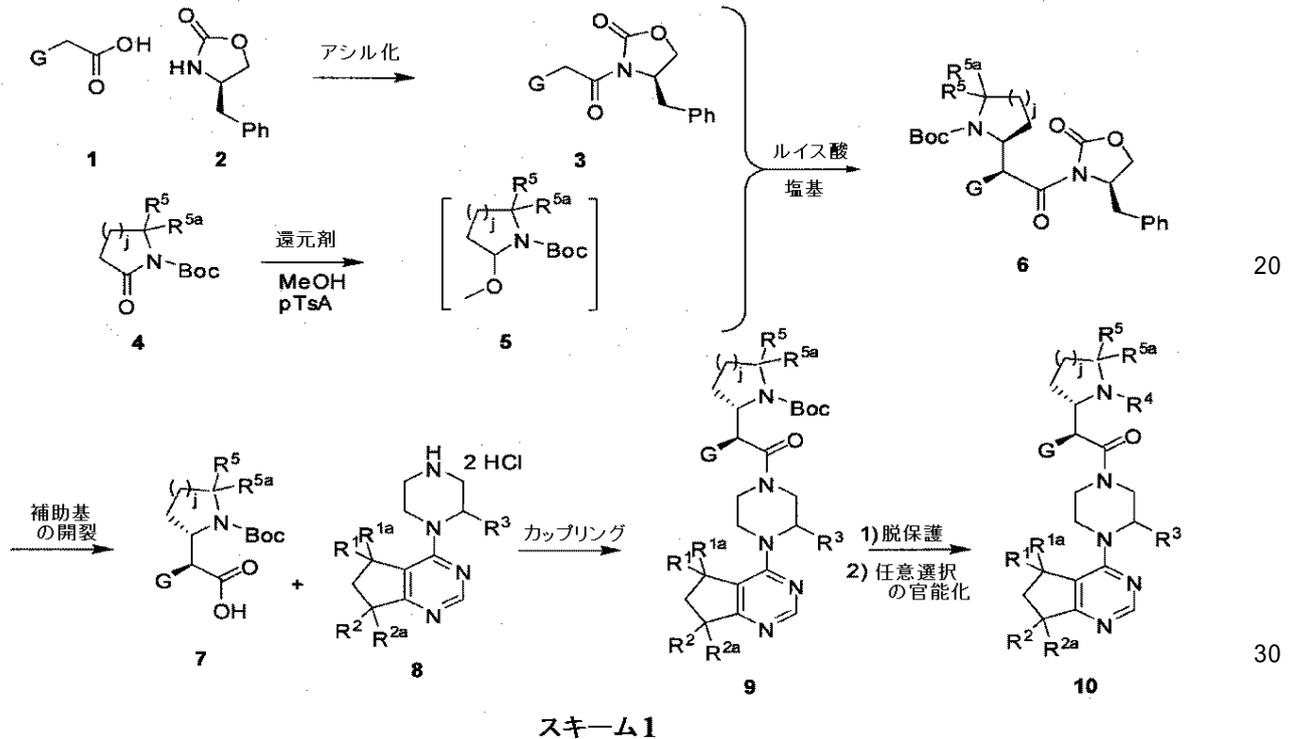
む化合物ライブラリーが提供される。

【0153】

スキーム1～8は、例示を目的として、本発明の化合物および重要な中間体を調製するための一般的な方法を示す。個々の反応ステップのより詳細な説明については、下記の実施例の節を参照されたい。当業者であれば、本発明の化合物を合成するために他の合成ルートを使用してもよいことを理解するであろう。特定の出發材料および試薬がスキームに描写され、後述されているが、多種多様な誘導体および/または反応条件を実現するために、その他の出發材料および試薬で簡単に代用できる。さらに、以下に記載されている方法によって調製される化合物の多くは、この開示に照らして、当業者に周知である従来の化学を使用してさらに改変することができる。

【0154】

【化17】



スキーム1は、一般式10の化合物を調製する方法を示す。適切に置換されているフェニル酢酸(1)のキラル補助基(例えば、エバンス(Evans)のオキサゾリジノン(2))との縮合は、ヒューニツヒ塩基等の第三級アミン塩基の存在下で活性化剤として塩化ピバロイル等の酸塩化物を使用して実施することができる。ラクタム(4)を還元剤(例えば、-78～-25における水素化ジイソブチルアルミニウム(「DIBAL-H」))によって還元し、p-トルエンスルホン酸(「pTSA」)等の酸の存在下でメタノールによってクエンチすることにより、中間体メトキシ複素環(methoxyheterocycle)(5)を生成する。(3)および(5)の縮合は、適切なルイス酸および弱塩基(例えば、四塩化チタンおよびジイソプロピルエチルアミン)を使用して遂行され、2-置換複素環(6)を形成することができる。この反応は、反応において許容されるジアステレオ選択性を得るために、低温(例えば、-100～0)で行うことが必要な場合もある。塩基(例えば、LiOH、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)を使用する0～50におけるキラル補助基の加水分解により、カルボン酸(7)が生成される。完全に精密な類似体は、ペプチド結合形成条件(例えば、0～50における2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(「HBTU」)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(「DIEA」))を使用して酸(7)をピペラジン中間体(8)とカップリングすることにより、合成できる。無水

10

20

30

40

50

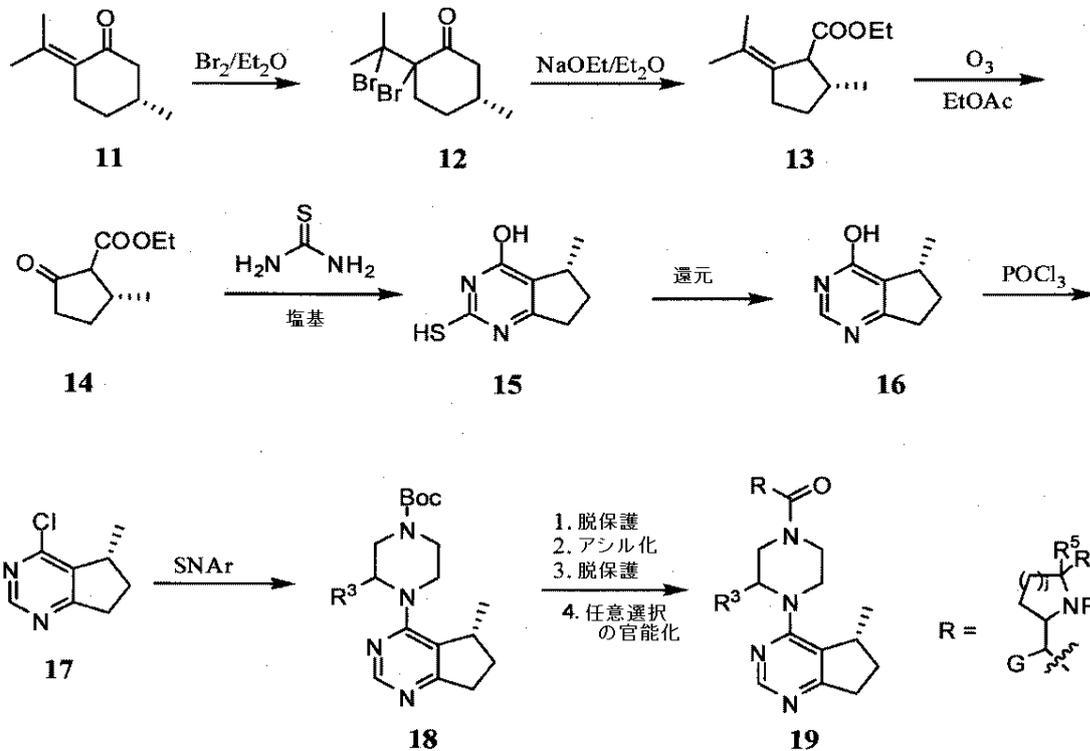
酸（例えばジオキサン中HCl）を使用する化合物（9）の脱保護により、遊離アミンが生成される。必要に応じて、標準的な条件下におけるこのアミンの還元的アミノ化（アルデヒドおよび還元剤（例えばNaBH(OAc)<sub>3</sub>）を使用する）、アルキル化またはアシル化により、第三級アミン（10）の調製が可能になる。

【0155】

代替的なキラル補助基、異なる立体化学のエバンスの補助基または反応条件/試薬の使用は、単離される生成物の代替的な立体異性体をもたらす得、化合物6の代替的な絶対立体化学への一般的経路を提供し得る。

【0156】

【化18】



10

20

30

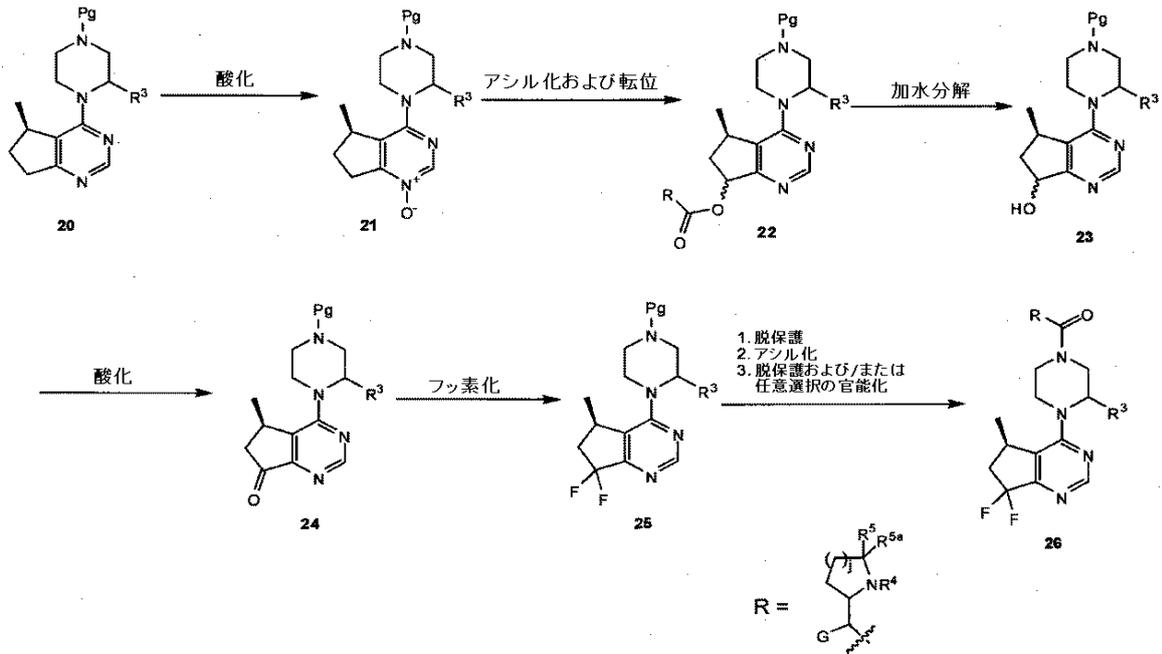
### スキーム2

スキーム2は、式Iの化合物19 [式中、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>およびR<sup>1</sup>は水素であり、R<sup>1a</sup>はメチルである]を調製する方法を示す。スキーム1によれば、中間体13は、(+)-プレゴン11を臭素化して二臭化物12を得、続いて二臭化物12をナトリウムエトキシド等の塩基で処理することにより、調製できる。プレジェネート(pulegenate)13のオゾン分解により、ケトエステル14が生じる。ピリミジン環は、KOH等の塩基の存在下でケトエステル14をチオ尿素と反応させることにより、構築される。化合物15の2位のメルカプト基は、アンモニア中のラーネーNi等の触媒による還元により、排除される。ヒドロキシピリミジン16の塩素化により、4-クロロピリミジン17が得られる。クロロピリミジン17のピペラジンとのS<sub>N</sub>Ar反応により、中間体18が得られる。中間体18の脱保護後、適切に置換されているアミノ酸によるピペラジン誘導体のアシル化、それに続く第2の脱保護工程および任意選択のさらなる官能化により、化合物19が得られる。

40

【0157】

## 【化19】



スキーム3

スキーム3は、式Iの化合物26 [式中、 $R^1$ はメチルであり、 $R^2$ および $R^{2a}$ はFであり、 $R^{1a}$ はHである]を調製するための方法を示す。スキーム3によれば、Pgが適切なアミン保護基(適切なアミン保護基については、Protective Groups in Organic Synthesis、GreeneおよびWuts著、Wiley-Interscience、第3版、第7章を参照)である場合、メタクロロ過安息香酸(「m-CPBA」)、オキソン等の適切な酸化剤を使用する、適温(例えば、0~室温)におけるジクロロメタン(「DCM」)またはクロロホルム等の適切な溶媒中での化合物20(スキーム2の方法に従って調製した)の酸化によりN-オキシド21が生じ、次いで、これを無水酢酸等の適切な無水物でアシル化し、加熱して、エステル22の混合物を提供することができる。NaOHまたはLiOH等の塩基水溶液を使用するエステル加水分解により、第二級アルコール23の混合物が得られ、次いで、これを標準的な条件下で酸化(アルコールのケトンへの酸化の適切な例については、LarockのComprehensive Organic Transformationsを参照)して、ケトン24を得ることができる。DCMまたはクロロホルム等の適切な溶媒中における、DASTまたはDeoxo-Fluor等のフッ素化試薬による24の処理により、gem-ジフルオリド化合物25が得られる。適切な条件下における化合物25からの窒素保護基の除去(Protective Groups in Organic Synthesis、GreeneおよびWuts著、Wiley-Interscience、第3版、第7章を参照)により、対応する脱保護アミン(図示せず)が得られる。標準的なカップリング試薬(例えば、Principles of Peptide Synthesis、Miklos Bodanszky著を参照)を使用する、第三級アミン塩基の有無を問わず適切な溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド(「DMF」)、DCM、クロロホルム、テトラヒドロフラン(「THF」)等)中における適切に保護されたアミノ酸による脱保護ピペラジンのアシル化、それに続く保護基の除去およびさらなる任意選択の官能化により、化合物26が得られる。

20

30

40

【0158】



における加水分解により、アルコール 34 が生じる。例えばスワーン条件、 $MnO_4$  またはピリジン -  $SO_3$  複合体を使用する、適温における酸化により、ケトン 35 が生じる。例えば、水素の存在下での触媒的キラル触媒、コーリー・バクシ・柴田触媒（「CBS 触媒」）、またはキラルリガンドの存在下でのホウ化水素還元剤を使用する不斉還元により、アルコール 36 または 37 において（R）または（S）いずれかの立体化学が生じる。あるいは、シクロペンタンユニット上のメチル基に面選択性およびジアステレオ選択性を提供することを可能にする非キラル還元剤（例えば、 $H_2$ 、Pd/C）が使用される場合もある。還元によってより低いジアステレオ選択性が生じる場合、ジアステレオマーを、例えば、クロマトグラフィー、結晶化または誘導体化によって分離することができる。フッ素化剤（例えば、-20 ~ 100 における DAST）による化合物 36 または 37 の処理により、逆の立体化学 38 または 39 をそれぞれ有するフッ素化類似体が生じる。最後に、例えば 0 ~ 50 の酸を使用する t-ブトキシカルボニル（「Boc」）基の除去、適切に官能化されたアミノ酸を使用するアシル化、およびこのアミノ酸のアミンの最終官能化（例えば、新たな置換基を導入するための、任意の保護基の除去、アルキル化、還元的アミノ化またはアシル化）により、最終化合物 41 および 42 が生じる。

10

【0159】

あるいは、例えば 0 ~ 50 の酸を使用する 36 または 37 の Boc 基の除去、適切に官能化されたアミノ酸を使用するアシル化、およびこのアミノ酸のアミンの最終官能化（例えば、新たな置換基を導入するための、任意の保護基の除去、アルキル化、還元的アミノ化またはアシル化）により、最終化合物 40 および 40a が生じる。

20

【0160】

あるいは、化合物 34 を場合によって官能化し、次いでクロマトグラフまたはジアステレオマー技術によって分離し、それに続く任意選択の脱官能化（例えば、スキーム 8 を参照）によって、化合物 36 および 37 の両方を得てもよい。

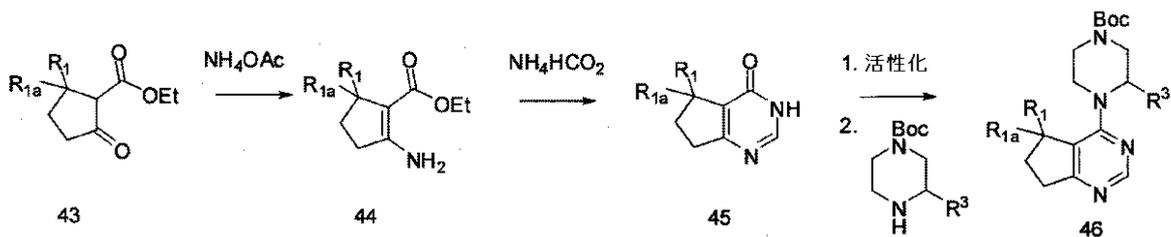
【0161】

スキーム 4 において、 $R^5$  および  $R^{5a}$  は、H および  $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立に選択されるか、あるいは  $R^5$  および  $R^{5a}$  は、それらが結合した原子と一緒に、5 ~ 6 員のシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員の複素環を形成し、該複素環は酸素ヘテロ原子を有する。

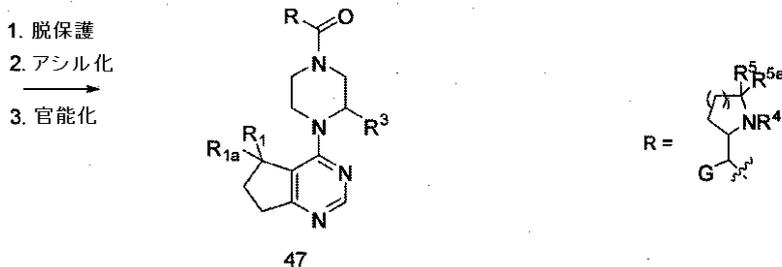
【0162】

【化 21】

30



40



スキーム 5

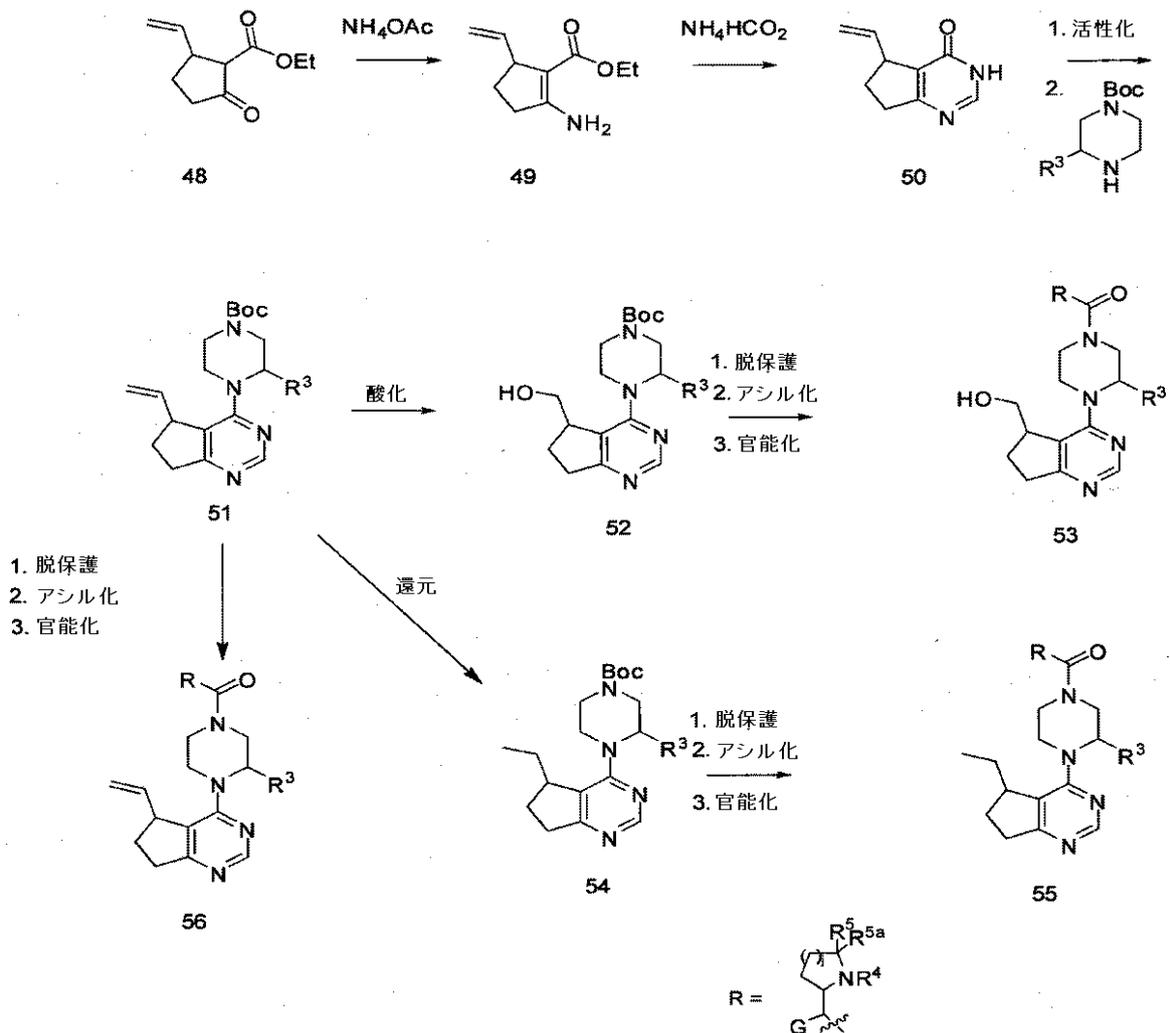
スキーム 5 は、化合物 47 を調製する方法を示す。スキーム 5 によれば、アンモニアシ

50

ントンを使用する化合物 43 のアミノ化により、化合物 44 が生じる。ホルムアミドの存在下、50 ° ~ 250 ° および / または高圧における、例えばギ酸アンモニウムを使用するピリミジン形成により、二環ユニット 45 が生じる。例えば  $\text{POCl}_3$  または  $\text{SOCl}_2$  を使用する化合物 45 の活性化により活性ピリミジンが生じ、適切な保護 / 置換されているピペリジンを使用する、0 ~ 150 ° におけるこの脱離基の転移により、ピペリジン 46 が生じる。例えば 0 ~ 50 ° の酸を使用する Boc 基の除去、適切に官能化されたアミノ酸を使用するアシル化、およびこのアミノ酸のアミンの最終官能化 (例えば、新たな置換基を導入するための、任意の保護基の除去、アルキル化、還元的アミノ化またはアシル化) により、最終化合物 47 が生じる。次いで、これらの類似体を分離技術に供して、単一の鏡像異性体を得ることができる。

【 0 1 6 3 】

【 化 2 2 】



## スキーム6

スキーム 6 は、化合物 53、55 および 56 を調製する方法を示し、これは  $\text{R}^1$  の後期官能化を含む。スキーム 6 によれば、アンモニアシントンを使用する化合物 48 のアミノ化により、化合物 49 が生じる。ホルムアミドの存在下、50 ° ~ 250 ° および / または高圧における、例えばギ酸アンモニウムを使用するピリミジン形成により、二環ユニット 50 が生じる。例えば  $\text{POCl}_3$  または  $\text{SOCl}_2$  を使用する化合物 50 の活性化により活性ピリミジンが生じ、適切な保護 / 置換されているピペリジンを使用する、0 ~ 150 ° におけるこの脱離基の転移により、ピペリジン 51 が生じる。オレフィン、は、インタクトなままであってもよく、または - 100 ° ~ - 50 ° において例えばオゾンを使用して官能化してもよく、それに続く還元的ワークアップ (例えば、 $\text{NaBH}_4$ ) により、

10

20

30

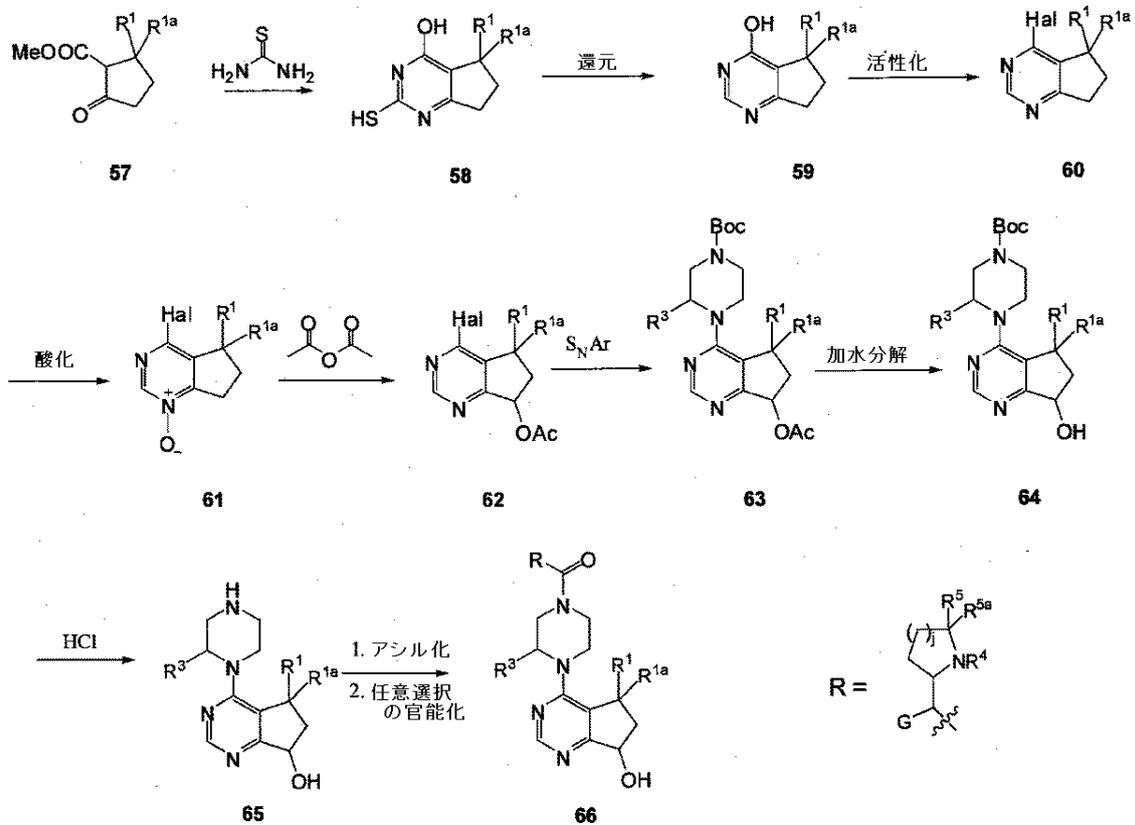
40

50

ヒドロキシメチル誘導体 52 を得ることができる。あるいは、例えば  $H_2 / Pd / C$  を使用する、0 ~ 50 °C、1 気圧 ~ 50 気圧におけるオレフィンの還元により、エチル誘導体 54 が生じる。その後の、例えば 0 ~ 50 °C の酸を使用する Boc 基の脱保護、適切に官能化されたアミノ酸を使用するアシル化、およびこのアミノ酸のアミンの最終官能化（例えば、新たな置換基を導入するための、任意の保護基の除去、アルキル化、還元的アミノ化またはアシル化）により、最終化合物 53、55 および 56 が生じる。次いで、これらの類似体を分離技術に供して、単一の鏡像異性体を得ることができる。

【 0 1 6 4 】

【 化 2 3 】



10

20

30

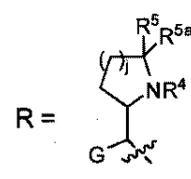
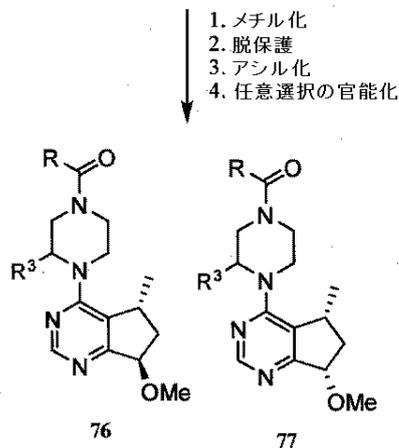
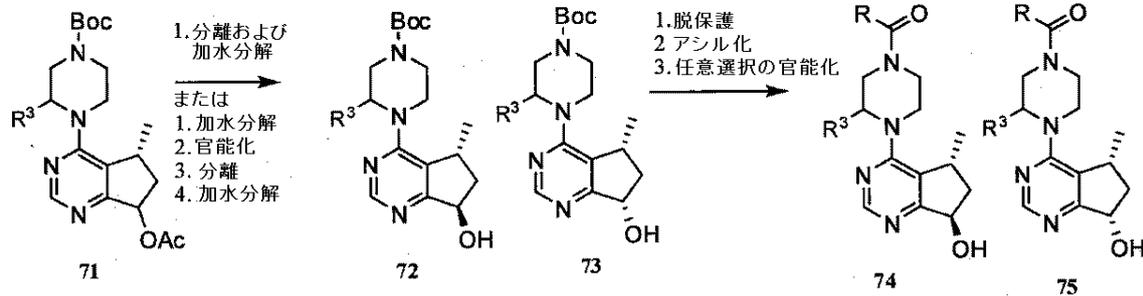
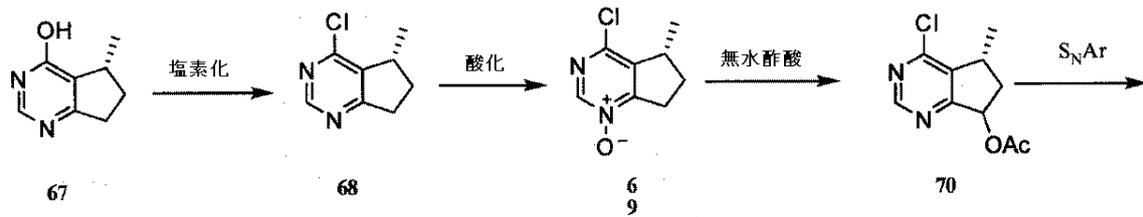
スキーム 7

スキーム 7 は、式 I の化合物 66 [ 式中、 $R^2$  は OH であり、 $R^{2a}$  は H である ] を調製する方法を示す。ピリミジン 58 の形成は、エタノール等の適切な溶媒中、KOH 等の塩基の存在下における、ケトエステル 57 のチオ尿素との反応によって遂行することができる。化合物 59 を得るための標準的な還元条件（例えば、ラネー Ni および  $NH_4OH$ ）下における化合物 58 のメルカプト基の還元後、標準的な条件（例えば、DIEA / ジクロロエチレン（「DCE」）中の  $POCl_3$ ）下でヒドロキシピリミジン 59 を活性化し、化合物 60 を得ることができる。次いで、化合物 60 を標準的な条件（例えば、 $CHCl_3$  等の適切な溶媒中の m-CPBA）下で酸化して、ピリミジン - オキシド 61 を生じさせる。無水酢酸によるピリミジン - オキシドの処理により、転位生成物 62 が生じる。化合物 63 を得るための標準的な  $S_NAr$  反応条件下で化合物 62 を適切に置換されているピペリジンと反応させることにより、化合物 63 が得られる。化合物 63 を加水分解して化合物 64 を得、次いでこれを脱保護して中間体 65 を得る。HBTU 等のカップリング試薬の存在下における、適切なアミノ酸によるピペラジニルシクロペンタ [ d ] ピリミジン 65 のアシル化、それに続く任意選択の官能化により、式 I の化合物 66 が生じる。

40

【 0 1 6 5 】

【化24】



スキーム8

スキーム8は、式Iの化合物74、75、76および77〔式中、R<sup>1</sup>はメチルであり、R<sup>2</sup>はヒドロキシまたはメトキシのいずれかである〕を調製する方法を示す。スキーム8によれば、標準的な条件(例えば、POCl<sub>3</sub>)下におけるヒドロキシピリミジン67の塩素化により、4-クロロピリミジン68が得られる。m-CPBAまたは過酸化水素等の酸化剤による4-クロロピリミジン68の酸化により、N-オキッド69が得られる。無水酢酸によるN-オキッド69の転位により、中間体70が得られる。化合物70を所望のピペラジンと反応させて、化合物71を得る。分離(例えば、キラル固定相を用いるHPLC)に化合物71を供し、次いで水酸化リチウム等の塩基で処理して加水分解して、それぞれ化合物72および73を得る。次いで、化合物72および73を脱保護(例えば、Boc基には4NのHCl/ジオキサン)に供し、続いて適切なアミノ酸と反応させ、場合によって官能化(例えば、還元的アミノ化、アルキル化、アシル化等)して、それぞれ化合物74および75を得る。

【0166】

あるいは、化合物72および73の7-ヒドロキシ基を、NaHまたはKOH等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキル(例えば、MeI)等のアルキル化試薬でアルキル化し、続いて脱保護(例えば、Boc基には4NのHCl/ジオキサン)し、適切なアミノ酸と反応させ、場合によって官能化(例えば、還元的アミノ化、アルキル化、アシル化等)して、化合物76および77〔式中、R<sup>2</sup>はメトキシである〕を得てもよい。

【0167】

あるいは、化合物71を加水分解(例えば、LiOH等の塩基)し、次いで官能化(例

10

20

30

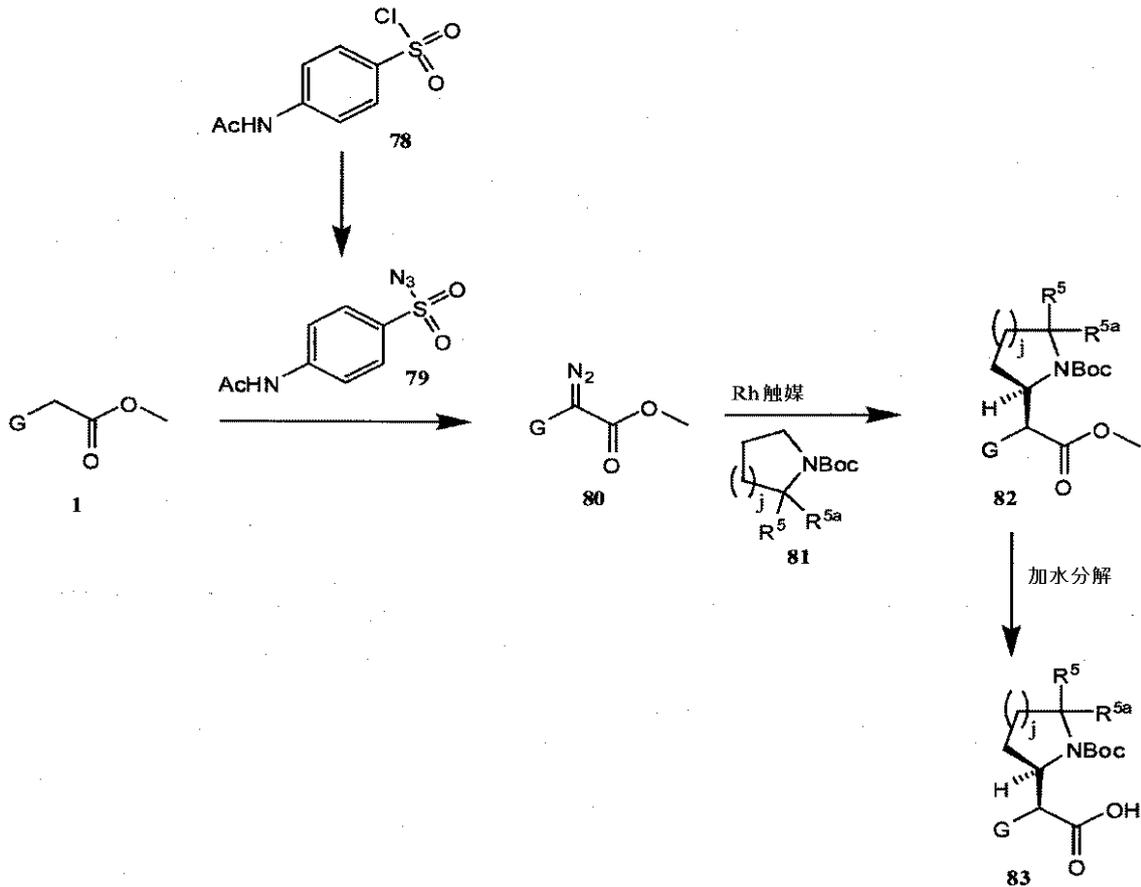
40

50

えば、4-ニトロベンゾイルクロリド、トリエチルアミン)して分離を容易にし、分離し、次いで加水分解(例えば、水酸化リチウム等の塩基)して、アルコール72および73を得てもよい。

【0168】

【化25】



スキーム9

スキーム9は、化合物7に描写されているものの代替的な立体化学を有する、保護されたアミノ酸ユニット83を形成する方法を示す。適切なエステル(例えば、化合物1)を、アミン塩基(例えば、DBU)の存在下で-20~室温において例えばアセトニトリル中の適切なアジド(例えば、4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジド79;それ自体はアセトン/水中のアジ化ナトリウムによる0~室温における塩化スルホニル78の処理によって得た)で処理することにより、ジアゾ類似体80に変換して、化合物80を得ることができる。この化合物80を、キラルロジウム触媒(例えば、Rh<sub>2</sub>(S-DOSP)<sub>4</sub>(テトラキス[N-[(4-ドデシルフェニル)スルホニル]-(L)-プロリナト]ジロジウム)または例えばDavies, Huw MLら、J. Am. Chem. Soc., 第118巻、第29号、6897~6907頁(1996年)およびDavies, Huw MLら、J. Am. Chem. Soc., 第125巻、第21号、6462~6468頁(2003年)において報告されている通りの同様の触媒の存在下、-78~100の間の温度において、適切に保護され場合によって置換されている環状アミン81で処理して、化合物82を得ることができる。リガンド、その立体化学または温度を変えることにより、代替的な立体化学の結果または鏡像異性体/ジアステレオマー過剰を得ることができる(例えば、Davies, Huw MLら、J. Am. Chem. Soc., 第125巻、第21号、6462~6468頁(2003年)およびその中の引用文献を参照)。その後の、例えば水-有機溶媒系(例えば、H<sub>2</sub>O/THF)中の水酸化リチウムを使用する、0~室温における加水分解によ

40  
50

り、所望の酸 83 が生じる。これをスキーム 1 ~ 8 に記載されているコアピペラジン系 ( core - piperazine systems ) のいずれか ( 例えば、化合物 8 ) とカップリングしてよい。

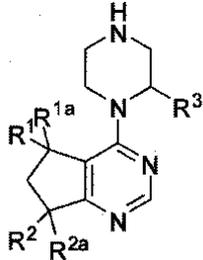
【 0 1 6 9 】

したがって、本発明の別の態様は、式 I の化合物を調製する方法であって、

( a ) 式 8 の化合物 :

【 0 1 7 0 】

【 化 2 6 】

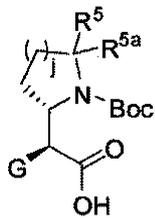


10

またはその塩 [ 式中、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$  および  $R^3$  は本明細書で定義される通りである ] を、式 7 の化合物 :

【 0 1 7 1 】

【 化 2 7 】

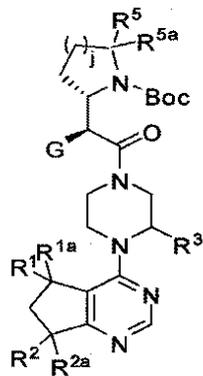


20

[ 式中、 $R^5$ 、 $R^{5a}$  および  $j$  は本明細書で定義される通りである ] と反応させて、式 9 の化合物 :

【 0 1 7 2 】

【 化 2 8 】



30

40

を調製するステップと、

( b ) 式 9 の化合物を脱保護するステップと、

( c ) 式 9 の化合物を場合によって官能化して、式 I の化合物を調製するステップとを含む方法を提供する。

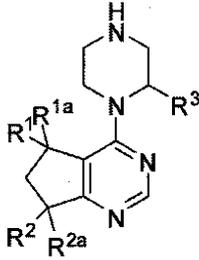
【 0 1 7 3 】

したがって、本発明の別の態様は、式 I の化合物を調製する方法であって、

( a ) 式 8 の化合物 :

【 0 1 7 4 】

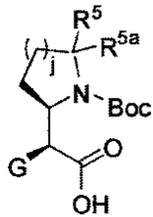
【化 29】



またはその塩 [ 式中、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は本明細書で定義される通りである ] を、式 83 の化合物：

【0175】

【化 30】

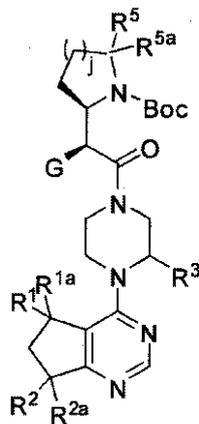


20

[ 式中、 $R^5$ 、 $R^{5a}$  および  $j$  は本明細書で定義される通りである ] と反応させて、式 84 の化合物：

【0176】

【化 31】



30

を調製するステップと、

( b ) 式 84 の化合物を脱保護するステップと、

( c ) 式 84 の化合物を場合によって官能化して、式 I の化合物を調製するステップとを含む方法を提供する。

40

【0177】

式 I の化合物を調製するとき、中間体の遠隔官能基 (例えば、第一級または第二級アミンなど) の保護が必要となり得る。そのような保護の必要性は、遠隔官能基の性質および調製方法の条件に応じて異なってくる。適切なアミノ保護基 (NH - Pg) には、アセチル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBz) および 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が挙げられる。そのような保護の必要性は、当業者によって容易に判断される。保護基の概要およびその使用については、T. W. Greene、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、New York、1991年を参照されたい。

50

## 【0178】

## 分離の方法

本発明の化合物は、1個または複数の不斉中心を保有する場合があります、したがってそのような化合物は、個々の(R)-もしくは(S)-立体異性体として、またはその混合物として生成することができる。別段の定めがない限り、明細書および特許請求の範囲中の特定化合物の記述または命名は、個々の鏡像異性体およびジアステレオマーの両方、ならびにその混合物、ラセミまたはその他を含むことが意図される。したがって、本発明は、本発明の化合物のジアステレオマー混合物、純ジアステレオマーおよび純鏡像異性体を含む、全てのそのような異性体も含む。ジアステレオマーは、異なる物理特性、例えば融点、沸点、スペクトル特性および反応度を有する。

10

## 【0179】

反応生成物を互いにおよび/または出発材料から分離することが有利な場合がある。各ステップまたは一連のステップの所望の生成物は、当該技術分野において一般的な技術により、望ましい程度の均質性になるまで分離および/または精製(以下、分離とする)される。一般にそのような分離は、多相抽出、溶媒もしくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華またはクロマトグラフィーを伴う。クロマトグラフィーは、例えば、逆相および順相;サイズ排除;イオン交換;高、中および低圧液体クロマトグラフィー方法および装置;小規模分析;疑似移動床(SMB)および分取薄層または厚層クロマトグラフィー、ならびに小規模薄層およびフラッシュクロマトグラフィーの技術を含む多数の方法を伴い得る。当業者であれば、所望の分離を達成する可能性が最も高い技術を適用するであろう。

20

## 【0180】

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によってなど、当業者に周知の方法により、それらの物理化学的相違に基づき、個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物(例えば、キラルアルコールまたはモッシャーの酸塩化物などのキラル補助基)と反応させることによって鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純鏡像異性体に変換する(例えば、加水分解する)ことによって分離することができる。鏡像異性体は、キラルHPLCカラムの使用によって分離することもできる。

## 【0181】

単一の立体異性体、例えばその立体異性体を実質的に含まない鏡像異性体は、光学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成などの方法を使用して、ラセミ混合物の分割によって得ることができる(Eliel, E.およびWilens, S.「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994年; Lochmuller, C. H., (1975年) J. Chromatogr., 113巻、3号、283~302頁)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、(1)キラル化合物によるイオン性のジアステレオマー塩の形成および分別結晶または他の方法による分離、(2)キラル誘導体化試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離および純立体異性体への変換、ならびに(3)直接キラル条件下における実質的に純粋なまたは濃縮した立体異性体の分離を含む任意の適切な方法によって分離および単離することができる。「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology」、Irving W. Wainer編、Marcel Dekker, Inc., New York (1993年)を参照されたい。

30

40

## 【0182】

方法(1)では、ジアステレオマー塩は、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、-メチル-フェニルエチルアミン(アンフェタミン)などの鏡像異性的に純粋なキラル塩基と、カルボン酸およびスルホン酸などの酸性官能基を担持する不斉化合物との反応により形成することができる。ジアステレオマー塩は、分別結晶またはイオ

50

ンクロマトグラフィーによって分離するように誘導することができる。アミノ化合物の光学異性体の分離のために、ショウノウスルホン酸、酒石酸、マンデル酸または乳酸などの、キラルカルボン酸またはスルホン酸の添加により、ジアステレオマー塩の形成をもたらすことができる。

【0183】

あるいは、方法(2)によって、分割される基質がキラル化合物の1種の鏡像異性体と反応してジアステレオマー対が形成される(E.およびWilens, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc., 1994年、322頁)。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物をメチル誘導体などの鏡像異性的に純粋なキラル誘導体試薬と反応させ、それに続くジアステレオマーの分離および加水分解によって純粋なまたは濃縮した鏡像異性体を得ることにより、形成することができる。光学純度を測定する方法は、塩基またはモッシャーエステル、ラセミ混合物の -メトキシ- (トリフルオロメチル)フェニルアセテート(Jacob III., J. Org. Chem., (1982年)、47巻、4165頁)の存在下、メンチルエステル、例えば(-)メンチルククロホルメートなどのキラルエステルを作製するステップと、2種のアトロプ異性鏡像体またはジアステレオマーの存在について<sup>1</sup>H NMRスペクトルを分析するステップとを含む。アトロプ異性化合物の安定したジアステレオマーは、アトロプ異性ナフチル-イソキノリンの分離のための方法に続く順相および逆相クロマトグラフィーにより、分離および単離することができる(WO96/15111)。

10

20

【0184】

方法(3)によって、2種の鏡像異性体のラセミ混合物は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーによって分離することができる(「Chiral Liquid Chromatography」(1989年)、W. J. Lough編、Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990年)、513巻、375~378頁)。濃縮または精製された鏡像異性体は、旋光度および円偏光二色性など、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を識別するために使用される方法によって識別することができる。

【0185】

本発明の化合物は異なる互変異性型で存在することもでき、そのような型は全て本発明の範囲内に包含される。例えば、プロトン互変異性体(プロトトロピック互変異性体としても知られる)には、ケト-エノールおよびイミン-エナミン異性化など、プロトンの移動を介する相互変換が含まれる。原子価互変異性体には、いくつかの結合電子の再編成による相互変換が含まれる。

30

【0186】

本明細書に示す構造において、任意の特定のキラル原子の立体化学が明示されていない場合、全ての立体異性体が発明の化合物として意図され、含まれる。特定の配置を表すソリッドウェッジまたは点線によって立体化学が明示されている場合、その立体異性体はそのように明示および定義されている。

【0187】

投与および医薬製剤

本発明の化合物は、治療される状態に適切な任意の好都合なルートによって投与することができる。適切なルートは、経口、非経口(皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、くも膜下腔内および硬膜外を含む)、経皮、直腸、経鼻、局所(口腔内および舌下を含む)、腔内、腹腔内、肺内ならびに鼻腔内を含む。

40

【0188】

化合物は、任意の好都合な投与形態、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、溶液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、スプレー剤、坐薬、ゲル剤、乳剤、パッチなどで投与し得る。そのような組成物は、医薬製剤において通常の成分、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味料、充填剤、およびさらなる活性剤を含有し得る。非経口投与が所望である場合、

50

組成物は、無菌であり、注射または注入に適切な溶液または懸濁液形態である。

【0189】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体または賦形剤とを混合することによって調製する。適切な担体および賦形剤は、当業者には周知であり、例えば、Howard C. Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、(第8版、2004年)；Alfonso R. Gennaroら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、(第20版、2000年)；およびRaymond C. Rowe、Handbook of Pharmaceutical Excipients、(第5版、2005年)において詳細が記載されている。製剤にはまた、1種もしくは複数の緩衝液、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味料、香料剤、香味剤、希釈剤、および整った造形の薬物(すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物)を提供するため、または医薬品(すなわち、薬剤)の製造を支援するための、他の公知の添加剤を含むことができる。

10

【0190】

本発明の一実施形態には、式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が含まれる。さらなる実施形態において、本発明は、薬学的に許容される担体または賦形剤と共に、式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

20

【0191】

式Iの化合物による治療法

本発明の化合物は、AKTプロテインキナーゼ、チロシンキナーゼ、さらなるセリン/トレオニンキナーゼ、および/または二重特異性キナーゼの調節または制御が媒介する疾患または障害を治療するための予防または治療剤として使用することができる。本発明の方法に従って治療することができるAKTプロテインキナーゼ媒介性状態は、炎症性、過剰増殖性、心臓血管、神経変性、婦人科および皮膚科の疾患および障害を含むがこれらに限定されない。

【0192】

一実施形態において、前記医薬組成物は、下記カテゴリの癌を含む過剰増殖性障害の治療のためのものである：(1)心臓：肉腫(血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；(2)肺：気管支癌腫(扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、歯槽(細気管支)癌腫、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、非小細胞肺、小細胞肺；(3)胃腸：食道(扁平上皮細胞癌腫、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓(導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ)、小腸(腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫)；(4)尿生殖路：腎臓(腺癌、ウィルムス腫瘍[腎芽細胞腫]、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道(扁平上皮細胞癌腫、移行細胞癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、精巣(セミノーマ、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛腫、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫)；(5)肝臓：肝癌(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；(6)骨：骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨外骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；(7)神経系：頭蓋骨(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)；(8)婦人科：子宮(子宮内膜癌)、頸部(子宮頸癌、前腫瘍性子宮頸部形成異常)、卵巣(卵巣癌[漿液性嚢胞腺癌、ムチ

30

40

50

ン性嚢胞腺癌、分類不能癌]、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部(扁平上皮細胞癌腫、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣(明細胞癌、扁平上皮細胞癌腫、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管(癌腫);(9)血液学:血液(骨髄性白血病[急性および慢性]、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫[悪性リンパ腫];(10)皮膚:進行性黒色腫、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌腫、カボジ肉腫、黒子型異形成母斑、脂肪腫、管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬;(11)副腎:神経芽細胞腫;(12)乳房:転移性乳癌、乳腺腺癌;(13)結腸;(14)口腔;(15)ヘアリー細胞白血病;(16)頭頸部;(17)ならびに、他の種類の過剰増殖性障害の中でも、難治性転移疾患;カボジ肉腫;バナヤン-ゾナナ症候群;およびコーデン病またはレルミット-ダクロス病を含むその他。

10

## 【0193】

本発明の化合物および方法は、関節リウマチ、骨関節炎、クローン病、血管線維腫、眼疾患(例えば、網膜血管化、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性症、黄斑変性症など)、多発性硬化症、肥満症、再狭窄、自己免疫疾患、アレルギー、喘息、子宮内膜症、アテローム性動脈硬化、静脈グラフト狭窄、吻合部周囲人工グラフト狭窄、前立腺肥大、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、組織修復による神経損傷の阻害、癒痕組織形成(創傷治癒を支援することができる)、多発性硬化症、炎症性腸疾患、感染症、特に細菌、ウイルス、レトロウイルスまたは寄生虫感染症(アポトーシスを増大させることによる)、肺疾患、新生物、パーキンソン病、移植片拒絶反応(免疫抑制剤として)、敗血症ショックなどの疾患および状態を治療するために使用することもできる。

20

## 【0194】

したがって、本発明の別の態様は、哺乳動物におけるAKTプロテインキナーゼが媒介する疾患または医学的状态を治療する方法であって、1種または複数の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを、前記障害を治療または予防するために有効な量で前記哺乳動物に投与するステップを含む方法を提供する。

## 【0195】

癌の場合、有効量の薬物は、癌細胞の数を減少させ、腫瘍サイズを縮小させ、末梢器官内への癌細胞浸潤を阻害し(すなわち、ある程度遅くする、好ましくは停止する)、腫瘍転移を阻害し(すなわち、ある程度遅くする、好ましくは停止する)、腫瘍成長をある程度阻害し、かつ/または癌に関連する症状のうちの1つもしくは複数にある程度軽減し得る。薬物が成長を防止し、かつ/または既存の癌細胞を殺すことができる程度まで、その薬物は細胞増殖抑制性および/または細胞毒性であり得る。癌療法について、有効性は例えば無増悪期間(TTP)を評価することおよび/または奏効率(RR)を測定することによって計測できる。

30

## 【0196】

そのような量に対応する式Iの化合物の量は、特定化合物、疾患状態およびその重症度、治療が必要な哺乳動物の識別情報(例えば、体重)などの要因に応じて異なってくるが、それでもなお、当業者は日常的に判断することができる。

40

## 【0197】

本発明は、AKTプロテインキナーゼ媒介性状態の治療における使用のための、式Iの化合物も提供する。

## 【0198】

本発明のさらなる態様は、AKTプロテインキナーゼ媒介性状態の治療または予防のためなど、療法のための薬剤の調製における式Iの化合物の使用である。

## 【0199】

## 併用療法

本発明の化合物ならびにその立体異性体および薬学的に許容される塩は、単独でまたは治療のための他の治療剤と組み合わせて用いることができる。一つの実施形態において、

50

本発明の化合物は、単独で使用されても、化学療法剤と組み合わせて使用されてもよい。本発明の化合物は、1種または複数のさらなる薬物、例えば、異なる作用機序によって作用する抗炎症性化合物と組み合わせて使用することができる。医薬複合製剤または投与レジメンの第2の化合物は、好ましくは、この発明の化合物に対して、それらが互いに悪影響を及ぼさないような相補的活性を有する。そのような分子は、意図した目的のために有効な量の組合せで適切に存在する。化合物は、単一の医薬組成物中で一緒にまたは別個に投与することができ、別個に投与する場合、投与は同時にまたは任意の順序で順次に起こり得る。そのような順次投与は、時間的に近くてもよいし、時間的に遠くてもよい。

#### 【0200】

化学療法剤の例には、エルロチニブ (TARCEVA (登録商標)、Genentech, Inc. / OSI Pharm.)、トラスツズマブ (HERCEPTIN (登録商標)、Genentech, Inc.) ; ペバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech, Inc.) ; リツキシマブ (RITUXAN (登録商標)、Genentech, Inc. / Biogen Idec, Inc.)、ボルテゾミブ (VELCADE (登録商標)、Millennium Pharm.)、フルベストラント (FASLODEX (登録商標)、AstraZeneca)、スーテント (SU11248、Pfizer)、レトロゾール (FEMARA (登録商標)、Novartis)、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標)、Novartis)、PTK787/ZK222584 (Novartis)、オキサリプラチン (Eloxatin (登録商標)、Sanofi)、5-FU (5-フルオロウラシル)、ロイコボリン、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)、Wyeth)、ラパチニブ (GSK572016、Glaxo Smith Kline)、ロナファルニブ (SCH66336)、ソラフェニブ (BAY43-9006、Bayer Labs)、およびゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、AstraZeneca)、AG1478、AG1571 (SU5271; Sugen)、アルキル化剤 (チオテパおよびCYTOXAN (登録商標) シクロホスファミドなど)、ADRIAMYCIN (登録商標) (ドキソルビシン)、TAXOL (登録商標) (パクリタキセル; Bristol-Myers Squibb, Princeton, N.J.)、ABRAXANE (登録商標) (クレモフォル無添加)、およびTAXOTERE (登録商標) (ドセタキセル; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France) が挙げられる。

#### 【0201】

##### 製造物品

本発明の別の実施形態において、上述した障害の治療に有用な材料を含有する製造物品、つまり「キット」が提供される。一実施形態において、キットは、本発明の化合物を含む容器を含む。適切な容器には、例えば、ボトル、バイアル、注射器、プリスターパックなどが挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの多種多様な材料から形成することができる。容器は、状態を治療するために有効な本発明の化合物またはその製剤を収容することができ、無菌アクセスポートを有し得る (例えば、容器は、皮下注射針によって貫通可能な栓を有する静脈注射用溶液バッグまたはバイアルであってよい)。

#### 【0202】

キットは、容器上にまたは容器に関連付けられて、ラベルまたは添付文書をさらに含み得る。一実施形態において、ラベルまたは添付文書は、本発明の化合物を含む組成物を使用して、例えばAKTキナーゼが媒介する障害を治療することができることを示す。ラベルまたは添付文書は、その組成物を使用して他の障害を治療することができることを示し得る。

#### 【0203】

特定の実施形態において、キットは、錠剤またはカプセル剤など、本発明の固体経口剤形の化合物の送達に適している。そのようなキットには、好ましくは多数の単位用量が含まれる。そのようなキットには、それらの意図する使用の順序で配置された投与量を有するカードを含むことができる。そのようなキットの例は「プリスターパック」である。プ

10

20

30

40

50

リスターパックは、包装業界において周知であり、医薬単位剤形を包装するために広く使用されている。必要に応じて、例えば数字、文字もしくは他の印の形態で、または用量を投与することができる治療スケジュールの日を指定する差し込み日程表によって、記憶補助を用意することができる。

【0204】

別の実施形態によれば、キットは、(a)本発明の化合物が中に収納された第1の容器と、(b)第2の医薬製剤が中に収納された第2の容器とを含んでよく、第2の医薬製剤は、AKTキナーゼが媒介する障害を治療するために有用な第2の化合物を含む。代わりにまたはさらに、キットは、注射用静菌水(BWF I)、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液およびデキストロース溶液などの薬学的に許容される緩衝液を含む第3の容器をさら

10

【0205】

キットは、本発明の化合物と、存在する場合、第2の医薬製剤との投与のための指示書をさらに含み得る。例えば、キットが本発明の化合物を含む第1の組成物と第2の医薬製剤とを含む場合、そのキットは、第1および第2の医薬組成物の、それが必要な患者への同時、連続または別個の投与のための指示書をさらに含み得る。

【0206】

キットが本発明の組成物および第2の治療剤を含む特定の他の実施形態において、そのキットは、分割型ボトルまたは分割型ホイルパッケージなど、別個の組成物を収納するための容器を含み得るが、別個の組成物は単一の非分割型容器内に収納されてもよい。特定の

20

【0207】

したがって、本発明のさらなる態様は、Aktキナーゼが媒介する障害または疾患を治療するためのキットを提供し、前記キットは、a)本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む第1の医薬組成物と、b)使用説明書とを含む。

【0208】

特定の実施形態において、キットは(c)第2の医薬組成物をさらに含み、前記第2の医薬組成物は、Aktキナーゼが媒介する障害または疾患を治療するのに適した第2の化合物を含む。第2の医薬組成物を含む特定の実施形態において、キットは、前記第1および第2の医薬組成物の、それが必要な患者への同時、連続および別個の投与のための説明書をさらに含む。特定の

30

【0209】

式Iの化合物は主に哺乳動物において使用するための治療剤として価値があるが、それらは、AKTプロテインキナーゼ、チロシンキナーゼ、さらなるセリン/トレオニンキナーゼおよび/または二重特異性キナーゼを制御することが必要な場合にはいつでも有用である。したがって、それらの化合物は、新たな動物実験の開発および新たな薬理剤の探求において使用するための薬理学的基準として有用である。

40

【0210】

本発明の化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞系中の、AKTプロテインキナーゼ、チロシンキナーゼ、さらなるセリン/トレオニンキナーゼ、および/または二重特異性キナーゼについてアッセイし得る。インビトロアッセイは、キナーゼ活性の阻害を測定するアッセイを含む。代替的なインビトロアッセイは、キナーゼと結合する阻害剤の能力を定量するものであり、結合前に阻害剤を放射性標識し、阻害剤/キナーゼ複合体を単離し、放射性標識結合の量を測定するか、または新たな阻害剤を公知の放射性リガン

50

ドとともにインキュベートする競合実験を行うかのいずれかによって計測できる。これらおよび他の有用なインピトロおよび細胞培養アッセイは、当業者に周知である。

【0211】

ある程度詳細に本発明を記載および説明してきたが、本開示は例として行ったものに基づき、以下の特許請求の範囲に記載する通りの本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、当業者はパーツの組合せおよび配列における多数の変更をすることができることを理解されたい。

【0212】

生物学の実施例

AKT - 1キナーゼアッセイ

本発明に記載されている化合物の活性は、下記のキナーゼアッセイによって測定でき、このアッセイは、市販のIMAPキットを使用する蛍光偏光法によって、全長ヒト組換え活性型AKT - 1による蛍光標識ペプチドのリン酸化を計測するものである。

【0213】

アッセイ材料は、IMAP AKTアッセイバルクキット、製品番号R8059 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) から入手する。キット材料は、IMAP反応緩衝液(5x)を含む。1x希釈IMAP反応緩衝液は、10mMのトリス-HCl、pH7.2、10mMのMgCl<sub>2</sub>、0.1%BSA、0.05%NaN<sub>3</sub>を含有するものであった。使用直前に、1mMの最終濃度までDTTを常法に従い添加する。IMAP結合緩衝液(5x)およびIMAP結合試薬も含まれる。結合溶液を、1:400希釈のIMAP結合試薬として1xIMAP結合緩衝液中に調製する。

【0214】

フルオレセイン標識AKT基質(Cross tide)は、配列(F1)-GRPRTS SFAEGを有する。1xIMAP反応緩衝液中で20μMの原液を作製する。

【0215】

使用するプレートは、化合物の希釈のためおよび化合物-ATP混合物を調製するために使用されるCostar3657(ポリプロピレン製で白色のV字底を有する382ウェル)を含む。アッセイプレートは、Packard製ProxypLate(商標)-384Fである。

【0216】

使用するAKT - 1は、PDK1およびMAPキナーゼ2によって活性化される全長ヒト組換えAKT - 1から作製される。

【0217】

アッセイを実行するために、ジメチルスルホキシド(DMSO)中10mMの化合物の原液を調製する。原液および対照化合物を、DMSO(10μLの化合物+10μLのDMSO)中に9回、1:2連続希釈し、所望の投薬範囲に亘って50x希釈系列を得る。次に、DMSO中の2.1μL分量の化合物を、1mMのDTTを含有する1xIMAP反応緩衝液中の10.4μMのATP(50μL)を含有するコスター3657プレートに移す。完全に混合した後、2.5μL分量をProxypLate(商標)-384Fプレートに移す。

【0218】

200nMの蛍光標識ペプチド基質および4nMのAKT - 1を含有する2.5μL分量の溶液の添加によってアッセイを開始する。プレートを1000gで1分間遠心分離し、周囲温度で60分間インキュベートする。続いて15μLの結合溶液の添加により反応物をクエンチし、再度遠心分離し、周囲温度でさらに30分間インキュベートした後、蛍光偏光を計測するように構成されたVictor1420Multilabel HTS Counterを読む。

【0219】

上記のアッセイにおいて実施例1~100の化合物を試験し、1μM未満のIC<sub>50</sub>を有することを見出した。

10

20

30

40

50

## 【0220】

上記のアッセイにおいて実施例1～141の化合物を試験し、1 μM未満のIC<sub>50</sub>を有することを見出した。

## 【実施例】

## 【0221】

## (調製例)

本発明を説明するために、以下の実施例を含める。しかしながら、これらの実施例は、本発明を限定するものではなく、本発明を実施する方法を示唆することを意味するにすぎないことを理解すべきである。当業者であれば、本発明の他の多数の化合物を調製するために、記載した化学反応を容易に適応してもよく、本発明の化合物を調製するための代替方法が本発明の範囲内であるとみなされることを認識するであろう。例えば、例示されていない本発明の化合物の合成は、例えば、介在基を適切に保護することにより、記載された試薬以外の当該技術分野で知られている他の適切な試薬を利用することにより、および/または反応条件の通常の変更を行うことにより、当業者に明らかな変更によって成功裡に実行することができる。代わりに、本明細書中で開示されているかまたは当該技術分野で知られている他の反応は、本発明の他の化合物を調製するために適用できると認識されるであろう。

## 【0222】

以下に記載する実施例では、特に明記しない限り、全ての温度は摂氏温度で示す。試薬はSigma Aldrich、Alfa Aesar、またはTCIなどの商業供給業者から購入し、特に明記しない限り、さらに精製せずに使用した。テトラヒドロフラン(「THF」)、ジクロロメタン(「DCM」)、トルエン、およびジオキサンはAldrichから密閉瓶で購入し、入荷したままで使用した。

## 【0223】

以下に示す反応は、一般に、窒素もしくはアルゴンの陽圧下にて、または(特に明記しない限り)無水溶媒中で乾燥チューブを用いて行い、注射器により基質および試薬を導入するためのゴム製セプタムを反応フラスコに通常取り付け付けた。ガラス器具をオープンで乾燥させ、および/または加熱乾燥させた。

## 【0224】

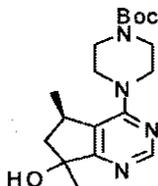
<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、400 MHzで操作するVarian機器で記録した。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、参照標準としてテトラメチルシラン(0.00 ppm)または残留溶媒(CDCl<sub>3</sub>: 7.25 ppm、CD<sub>3</sub>OD: 3.31 ppm、D<sub>2</sub>O: 4.79 ppm、d<sub>6</sub>-DMSO: 2.50 ppm)を使用して、CDCl<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>OD、D<sub>2</sub>Oまたはd<sub>6</sub>-DMSO溶液(ppmで報告)として得た。ピークの多重度を報告する場合は、以下の略語を使用する。s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、br(広幅化した)、dd(二重項の二重項)、dt(三重項の二重項)。結合定数を示す場合、ヘルツ(Hz)で報告する。

## 【0225】

## (実施例A)

## 【0226】

## 【化32】



tert-ブチル4-((5R)-7-ヒドロキシ-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

10

20

30

40

50

(R) - tert - ブチル 4 - ( 5 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 40 mg、0.120 mmol ; 実施例 3、工程 8 を参照 ) の THF ( 4 mL ) 溶液を、メチルリチウムのジエチルエーテル中 1.5 M 溶液 ( 0.088 mL、0.132 mmol ) に - 78 で加えた。得られた混合物を - 78 で攪拌し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液によりクエンチした。水層を EtOAc ( 2 回 ) で抽出した。有機層を乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、濃縮した。EtOAc により溶離したシリカカートリッジ ( 5.0 g ) により残渣を精製して、tert - ブチル 4 - ( ( 5R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 , 7 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを固体 ( 29 mg、69% ) として得た。LCMS ( APC I + ) [ M - Boc + H ] + 349.1 ; 保持時間 : 2.49 分。

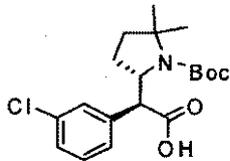
10

【 0 2 2 7 】

( 実施例 B )

【 0 2 2 8 】

【 化 3 3 】



20

( S ) - 2 - ( ( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) 酢酸

工程 1 : N<sub>2</sub> 下の 1000 mL フラスコ中、2 - ( 3 - クロロフェニル ) 酢酸 ( 3.50 g、20.51 mmol ) を乾燥 THF ( 300 mL ) に加え、内容物を 0 に冷却した。DIEA ( 3.93 mL、22.6 mmol ) を攪拌溶液に加え、続いて塩化トリメチルアセチル ( 2.60 g、21.5 mmol ) を少量ずつ加えた。分離フラスコ中、( R ) - 4 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン ( 3.82 g、21.5 mmol ) を乾燥 THF ( 75 mL ) に加え、N<sub>2</sub> 下 - 78 に冷却した。n - BuLi ( 8.21 mL、20.5 mmol ) をこの冷攪拌溶液に加え、全内容物を - 78 で 30 分間攪拌した。次いで、この溶液を混合無水物に 0 で加えた。反応物を 2 時間攪拌し、TLC ( 25% 酢酸エチル / ヘキサン類、KMnO<sub>4</sub> 染色液 ) により完結したと判断した。反応物を水 ( 250 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 250 mL ) で希釈した。層を分離し、有機物をブライン ( 100 mL ) で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、濃縮して油とした。フラッシュクロマトグラフィー ( 10% 酢酸エチル / ヘキサン類 ~ 25% 酢酸エチル / ヘキサン類 ) により油を精製して、( R ) - 4 - ベンジル - 3 - ( 2 - ( 3 - クロロフェニル ) アセチル ) オキサゾリジン - 2 - オン ( 1.99 g、6.03 mmol、29.4% 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.37 - 7.20 ( m, 7H ), 7.14 ( d, J = 6.64 Hz, 2H ), 4.73 - 4.64 ( m, 1H ), 4.28 ( dd, J<sub>1</sub> = 16.00 Hz, J<sub>2</sub> = 33.97 Hz, 2H ), 4.22 - 4.16 ( m, 2H ), 3.27 ( dd, J<sub>1</sub> = 3.12 Hz, J<sub>2</sub> = 13.27 Hz, 1H ), 2.77 ( dd, J<sub>1</sub> = 9.37 Hz, J<sub>2</sub> = 13.27 Hz, 1H )。

30

40

【 0 2 2 9 】

工程 2 : ( R ) - 4 - ベンジル - 3 - ( 2 - ( 3 - クロロフェニル ) アセチル ) オキサゾリジン - 2 - オン ( 0.975 g、2.96 mmol ) の乾燥 DCM ( 125 mL ) 溶液を - 78 に冷却し、TiCl<sub>4</sub> ( 3.10 mL、3.10 mmol ) を加えた。DIEA ( 0.566 mL、3.25 mmol ) をこの攪拌冷溶液に 15 分間加えた。tert - ブチル 5 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 0.881 g、3.84 mmol ) の DCM ( 20 mL ) 溶液を冷混合物に加えた。反応物を - 78 で 15 分間攪拌し、次いで - 10 に加温 ( 氷 / アセトン ) し、3 時間攪拌した。反応物を NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、DCM ( 50 mL )、水 ( 50 mL ) で希釈し、層を

50

分離した。水層をDCM(25 mL)で抽出し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濃縮して油とした。TLC(10%酢酸エチル/ヘキサン類)は、R<sub>f</sub>約0.2の所望の生成物を示す。フラッシュクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン類~10%酢酸エチル/ヘキサン類)による精製により、(S)-tert-ブチル5-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(3-クロロフェニル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.98 g、1.86 mmol、62.9%収率)を得た。HPLC, 254 nm, 純度100%, 保持時間 = 3.86分。

## 【0230】

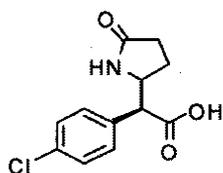
工程3: 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.447 mL、4.65 mmol)をLiOH-H<sub>2</sub>O (0.156 g、3.72 mmol)のTHF/水(75 mL、2:1)溶液に加え、溶液を室温で10分間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、THF(15 mL)中の(S)-tert-ブチル5-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(3-クロロフェニル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.98 g、1.9 mmol)で処理した。次いで、混合物を0℃で2時間攪拌し、続いて室温に加温し、終夜攪拌した。反応物を0℃に冷却し、1MのNa<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(10 mL)で処理し、10分間攪拌した。次いで、反応物を室温に加温し、10分間攪拌した。反応物を濃縮し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。水溶液部分をHSO<sub>4</sub>(s)でpH約1~約2に酸性化し、DCM/MeOH(3×100 mL、10:1)で抽出し、濃縮して、(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(3-クロロフェニル)酢酸(0.330 g、0.897 mmol、48.2%収率)を得た。LC/MS, 保持時間 = 3.59分, (APCI+) m/z = 284 [M+H, -100 amu, (boc)]。

## 【0231】

(実施例C)

## 【0232】

## 【化34】



(2S)-2-((4-クロロフェニル)-2-((5-オキソピロリジン-2-イル)酢酸

酸は、5-メトキシ-2-ピロリジノン(North York, Ontario, CanadaのTRC Biomedical Research Chemicals等の供給業者から市販されている)を使用し、実施例Bで記載されている通りに調製できる。

## 【0233】

(実施例1)

## 【0234】

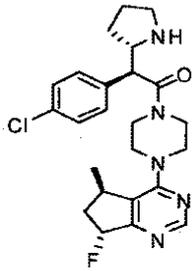
10

20

30

40

## 【化35】



(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - フルオロ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル)エタノン

10

工程1: tert - ブチル 4 - ((5R, 7S) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.843 g, 2.521 mmol) を塩化メチレン (40 mL) に溶解し、-20 に冷却した。溶液をDAST (0.9992 mL, 7.562 mmol) で処理し、-20 で100分間攪拌した。3時間後、反応物を氷でクエンチし、次いで周囲温度に加温した。混合物を分離した。水相 (pH 約1) を塩化メチレン (2回) で抽出し、合わせた有機物を6% NaHCO<sub>3</sub> (2回) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して暗色の油 (0.91 g) とした。この物質をSiO<sub>2</sub> (溶離液を充填したBiotage 40S) 上でのクロマトグラフィーに供し、2:1のヘキサン/酢酸エチル (「EtOAc」) で溶離した。所望の tert - ブチル 4 - ((5R, 7R) - 7 - フルオロ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.6138 g, 72%) をきれいに回収した。tert - ブチル 4 - ((5R, 7R) - 7 - フルオロ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.6138 g, 1.825 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶解し、0 に冷却した。HClのジオキサン溶液 (11.40 mL, 45.61 mmol, 4 M) を滴下添加し、次いで反応混合物を60時間攪拌しながら周囲温度に加温した。反応混合物を真空で濃縮し、MeOHに再度懸濁し、再度濃縮 (3回) した。残渣をMeOH (3.7 mL) に溶解し、エーテル (100 mL) を含むフラスコに急速に攪拌しながら滴下添加した。固体を窒素ガス密閉下で濾過し、エーテルで洗浄し、窒素ガス下で乾燥して、(5R, 7R) - 7 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン二塩酸塩を固体 (539 mg, 96%) として得た。LC/MS (APCI)<sup>+</sup> m/z 237.2。

20

30

## 【0235】

工程2: 2 - (4 - クロロフェニル)酢酸 (20.00 g, 117.2 mmol) および(R) - 4 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン (10.39 g, 58.62 mmol) をトルエン (100 mL) 中で合わせた。トリエチルアミン (32.68 mL, 234.5 mmol) を加え、溶液を80 に加熱した。塩化ピバロイル (14.42 mL, 117.2 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液を滴下添加した。添加後、混合物を16時間加熱還流させた。反応物を冷却し、2NのHCl (2回)、水、5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2回)、飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空で濃縮して固体 (約10 g) とした。4:1のヘキサン/酢酸エチルで溶離するSiO<sub>2</sub> 上でのクロマトグラフィーに粗製の固体を供した。(R) - 4 - ベンジル - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル)アセチル)オキサゾリジン - 2 - オンを固体 (15.4 g, 80%) として回収した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.34 - 7.26 (m, 7H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 4H), 3.26 (dd, J<sub>1</sub> = 2.9, J<sub>2</sub> = 13.2, 1H), 2.76 (dd, J<sub>1</sub> = 9.3, J<sub>2</sub> = 13.2, 1H)。

40

50

## 【0236】

工程3: tert-ブチル2-オキサピロリジン-1-カルボキシレート(12.33 g、66.57 mmol)をEt<sub>2</sub>O(60 mL)に溶解し、-78 に冷却した。懸濁液をDIBAL-H(45.27 mL、67.90 mmol) [トルエン中1.5 M]で滴下処理し、混合物を-78 で2時間攪拌した。混合物を浴で周囲温度に加熱し、終夜攪拌した。p-トルエンスルホン酸水和物(0.075 g)のMeOH(75 mL)溶液を加えることにより反応物をクエンチした。混合物を周囲温度で16時間攪拌した。白色懸濁液を真空で濃縮して白色固体とした。これをロッシェル塩(0.5 N)および酢酸エチルの混合物に再度懸濁した。層を分離し、水層を塩化メチレンで2回洗浄した。合わせた有機層を飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して、油を得た。塩化チタン(IV)(10.007 mL、10.007 mmol) [トルエン中1 M]溶液を0 に冷却し、ジクロロメタン(20 mL)に溶解した(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(3.000 g、9.0970 mmol)溶液で処理した。5分後、ジイソプロピルエチルアミン(1.7430 mL、10.007 mmol)を加えた。得られた溶液を0 で1時間攪拌し、次いで-20 に冷却した。ジクロロメタン(20 mL)に溶解したtert-ブチル2-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート(2.5549 g、13.646 mmol)溶液を加え、混合物を-20 で75分間攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(約100 mL)でクエンチし、水で希釈して、固体を溶解した。分離後、水層を塩化メチレン(3回)で洗浄した。合わせた有機物を水(2回)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。8:1のヘキサン類/酢酸エチルで溶離するSiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィーに回収した油を供した。(S)-tert-ブチル2-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを粘着性発泡体(1.8 g、40%)として回収した。MS (APCI+) [M+Na] 521.1。

10

20

## 【0237】

工程4: 水酸化リチウム水和物(0.04709 g、1.122 mmol)をTHF/水(3:1、1.9 mL)溶液に加え、溶解するまで攪拌した。混合物を0 に冷却し、30%過酸化水素(0.2314 mL、2.244 mmol)で処理し、10分間攪拌した。(S)-tert-ブチル2-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキサオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.280 g、0.5611 mmol)のTHF(2 mL)溶液を加えた。反応物を0 で30分間攪拌した。その結果、薄層クロマトグラフィー(「TLC」)は大きな進展を示さなかった。反応物を周囲温度に加熱し、終夜攪拌した。1.5 MのNa<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(1 mL)を加えることにより反応物をクエンチし、15分間攪拌した。反応混合物をEt<sub>2</sub>Oで希釈し、分離した。水溶液部分をEt<sub>2</sub>Oで洗浄(2回)し、次いで3 NのHClでpH 1に調整した。水溶液部分を酢酸エチルで抽出(3回)した。合わせた有機層を水(2回)、飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して濃厚な油とし、これをゆっくり凝固させた(0.15 g、81%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

30

40

## 【0238】

工程5: (5R, 7R)-7-フルオロ-5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン二塩酸塩(0.050 g、0.16 mmol)をジクロロメタン(10 mL)中で(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸(0.055 g、0.16 mmol)と合わせた。ジイソプロピルエチルアミン(0.1

50

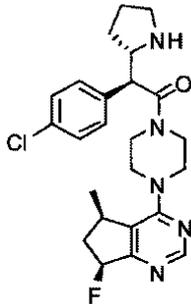
mL、0.57 mmol) および HBTU (0.061 g、0.16 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。真空濃縮により溶媒を除去し、2 : 1 のヘキサン類 / 酢酸エチルで溶離する SiO<sub>2</sub> 上でのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。生成物をジオキサン (1 mL) に溶解し、ジオキサン中 4 M の HCl 溶液 (2 mL) で処理した。周囲温度で 2 時間攪拌後、混合物を真空で濃縮して、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R, 7R)-7-フルオロ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン塩酸塩 (0.060 g、81% 収率) を得た。MS (APCI+) [M+H] 458.2。

【0239】

(実施例 2)

【0240】

【化36】



(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R, 7S)-7-フルオロ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン

工程 1: tert-ブチル 4-((5R, 7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.190 g、3.558 mmol) を塩化メチレン (55 mL) に溶解し、-20 に冷却した。溶液を DAST (1.410 mL、10.68 mmol) で処理し、-20 で 1 時間攪拌した。反応物を氷でクエンチし、次いで周囲温度に加温した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl で希釈し、分離した。水相を塩化メチレン (2 回) で抽出し、合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して油とした。この油を SiO<sub>2</sub> (塩化メチレンを充填した Biotage 40 S) 上でのクロマトグラフィーに供し、その後、2.5% MeOH / DCM、次いで 3.5% MeOH / DCM で溶離した。混合したフラクションを濃縮し、物質を SiO<sub>2</sub> (DCM を充填した Biotage 40 S) 上で再度クロマトグラフィーにかけ、2 ヘキサン / EtOAc で溶離した。生成物を油として集め、tert-ブチル 4-((5R, 7S)-7-フルオロ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.725 g、61%) を得た。LCMS (APCI+) m/z 337.0 [M+H]<sup>+</sup>; Rf 3.13 分。

【0241】

工程 2: tert-ブチル 4-((5R, 7S)-7-フルオロ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.725 g、2.155 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶解し、0 に冷却した。HCl のジオキサン溶液 (13.47 mL、53.88 mmol、4 M) を滴下添加した。反応混合物を周囲温度に加温し、16 時間攪拌した。8 時間後、白色沈殿物が形成された。反応混合物を真空で濃縮し、MeOH に再度懸濁し、再度濃縮 (3 回) した。残渣を MeOH (約 2 ~ 3 mL) に溶解し、エーテル (80 mL) を含むフラスコに急速に攪拌しながら滴下添加した。白色固体を窒素ガス密閉下で濾過し、窒素ガス下で乾燥して、(5R, 7S)-7-フルオロ-5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル

10

20

30

40

50

) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン二塩酸塩を白色固体 ( 5.5 mg、83% ) として得た。LCMS (ESI+) m/z 237.2 [M+H]<sup>+</sup>; Rf: 1.70分。

【0242】

工程3: (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7S) - 7 - フルオロ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) エタノン二塩酸塩は、(5R, 7S) - 7 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン二塩酸塩 (0.66 g、89%) を使用し、実施例1で記載されている手順に従って調製した。MS (APCI+) [M+H] 458.2。

10

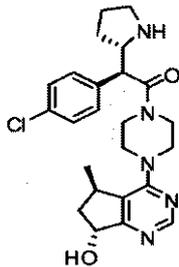
【0243】

(実施例3)

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) エタノン

【0244】

【化37】



20

工程1:

EtOAc (900 mL) 中のプレゲン酸エチル (130 g、662 mmol) を、ドライアイス - イソプロパノール浴を使用して -78 に冷却した。この混合物を、反応物の色が紫色になるまでオゾン分解にかけた。この時点でオゾン生成が止まり、反応物を乾燥氷浴から除去した。それが黄色になるまで、酸素を反応混合物に吹き込んだ。反応混合物を真空下で濃縮し、このように得られた残渣を氷酢酸 (400 mL) に溶解した。溶液を 0 に冷却し、Zn 末 (65 g、993 mmol) を 30 分かけて少しずつ加えた。次いで、反応物を 2 時間攪拌し、この時点で反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、亜鉛末を除去した。NaOH および NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で酢酸を pH 7 に中和し、エーテル (3 × 800 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮し、(2R) - エチル 2 - メチル - 5 - オキソシクロペンタンカルボキシレート を茶色の液体 (107 g、95%) として得た。

30

【0245】

工程2:

酢酸アンモニウム (240.03 g、3113.9 mmol) を、(R) - エチル 2 - メチル - 5 - オキソシクロペンタンカルボキシレート (106.0 g、622.78 mmol) の MeOH (1.2 L) 溶液に加えた。反応混合物を窒素下室温で 20 時間攪拌し、その後 TLC および HPLC により判断した通りそれは完了した。反応混合物を濃縮し、MeOH を除去した。このように得られた残渣を DCM に溶解し、H<sub>2</sub>O で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、(R) - エチル 2 - アミノ - 5 - メチルシクロペンタ - 1 - エンカルボキシレート (102 g、97% 収率) を橙色の油として得た。LC/MS (APCI+) m/z 170 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0246】

工程3:

50

(R) - エチル 2 - アミノ - 5 - メチルシクロペント - 1 - エンカルボキシレート ( 61 . 61 g、955 . 024 mmol ) およびギ酸アンモニウム ( 90 . 3298 g、1432 . 54 mmol ) を含むホルムアミド ( 303 . 456 ml、7640 . 19 mmol ) 溶液を、内温 150 に加熱し、17 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、2 L の 1 つ口フラスコに移した。次いで高真空蒸留により過剰なホルムアミジン除去した。ホルムアミジンの蒸発が止まった時点で、蒸留器中に残った油を DCM に溶解し、ブライン ( 3 × 200 mL ) で洗浄した。合わせた水性洗液を DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、濃縮した。このように得られた油を最少量の DCM に溶解し、分液漏斗を用いてこの溶液をエーテルの攪拌溶液 ( 約 5 容量のエーテル対 DCM 溶液 ) に加えると、沈殿物が生成した。この沈殿物を中間のガラス漏斗を通して濾別し、これをエーテルですすぎ、廃棄した。濾液を濃縮し、エーテルから摩砕し、これをさらに 2 回繰り返す、次いで高真空ライン上で乾燥させ、(R) - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペント [ d ] ピリミジン - 4 - オール ( 93 . 225 g、65 . 00 % 収率 ) をペースト状固体として得た。LC / MS ( APC I - ) m / z 149 . 2。

## 【 0 2 4 7 】

## 工程 4 :

POCl<sub>3</sub> ( 463 . 9 ml、5067 mmol ) を無溶媒で、0 の (R) - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペント [ d ] ピリミジン - 4 - オール ( 152 . 2 g、1013 mmol ) の DCE ( 1 . 2 L ) 溶液に添加用漏斗によりゆっくり加えた。添加完了後、反応混合物を室温に加熱し、次いで加熱還流させ、70 分間攪拌した。反応は HPLC により完了したと決定した。反応混合物を室温に冷却し、過剰の POCl<sub>3</sub> を以下の通りに 4 分割でクエンチした。反応混合物を分液漏斗に移し、氷および氷浴中で冷却した飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液を含有するビーカーに滴下した。反応混合物の各分割部分の添加が完了した時点で、クエンチした混合物を 30 分間攪拌して POCl<sub>3</sub> の分解を完了させ、その後分液漏斗に移した。混合物を分液漏斗に移し、DCM で 2 度抽出した。合わせた抽出物を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させ、濾過し、濃縮した。粗製物を以下の通りにシリカゲル上で精製した。シリカゲル ( 1 kg ) を、3 L のガラス漏斗上で 9 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル中にスラリー化し、シリカは真空下で沈殿し、砂が最上層を覆った。粗製物を DCM / ヘキサン混合物とともに充填し、真空下 1 L の枝付きフラスコを用いて化合物を溶離した。高 R<sub>f</sub> の副生成物が最初に、次いで (R) - 4 - クロロ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペント [ d ] ピリミジン ( 104 . 4 g、61 . 09 % 収率 ) が油として溶離した。トリエチルアミン ( 93 . 0 ml、534 mmol ) および tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 34 . 8 g、187 mmol ) を、(R) - 4 - クロロ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペント [ d ] ピリミジン ( 30 . 0 g、178 mmol ) の n - BuOH ( 250 mL ) 溶液に加えた。反応混合物を窒素下に加熱還流させ、終夜 ( 17 時間 ) 攪拌し、その後回転蒸発器上で濃縮した。得られた油を DCM に溶解し、H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、濃縮した。得られた油を、生成物がきれいに溶離されるまで最初に 2 : 1 のヘキサン類 : 酢酸エチルで、次いで濃度勾配 1 : 1 から 1 : 5 の DCM : 酢酸エチルで溶離するシリカゲル上で精製して、(R) - tert - ブチル 4 - ( 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペント [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 42 . 0 g、74 . 1 % 収率 ) をベージュ色粉体として得た。LC / MS ( APC I + ) m / z 319 . 1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 4 8 】

工程 5 : 最大 77 % の固体の m - CPBA ( 23 . 9 g、107 mmol ) を、(R) - tert - ブチル 4 - ( 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペント [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 20 . 0 g、62 . 8 mmol ) の CHCl<sub>3</sub> ( 310 mL ) 0 溶液に少しずつ加えた。反応混合物を 5 分間攪拌し、次いで室温に加熱し、90 分間攪拌した。HPLC は 7 . 5 時間後同様に見えた。反応

10

20

30

40

50

混合物を0℃に冷却し、次いでNaHCO<sub>3</sub> (13.2g、157mmol)およびさらに0.5当量のm-CPBAを加えた。反応混合物を終夜(14時間)撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (29.8g、188mmol)のH<sub>2</sub>O (50mL)溶液を添加用漏斗により滴下添加した。続いてNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.6g、232mmol)のH<sub>2</sub>O (70mL)溶液を滴下漏斗により滴下添加した(混合物は均一に変化した)。反応混合物を30分間撹拌し、次いで混合物をCHCl<sub>3</sub> (3×150mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、N-オキシドを得た。LC/MS (APCI+) m/z 335.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0249】

工程6: Ac<sub>2</sub>O (77.0ml、816mmol)を、工程5からのN-オキシド(21.0g、62.8mmol)に加えた。反応混合物を窒素下90℃の砂浴中で加熱し、100分間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、過剰の無水酢酸を回転蒸発器により除去した。得られた油をDCMに溶解し、次いでこれを氷冷した飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に注意深く注ぎ入れた。混合物をDCMで抽出し、合わせた抽出物を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、(5R)-tert-ブチル4-(7-アセトキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(23.6g、100%)を発泡体として得た。LC/MS (APCI+) m/z 377.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0250】

工程7: LiOH·H<sub>2</sub>O (6.577g、156.7mmol)を、(5R)-tert-ブチル4-(7-アセトキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(23.6g、62.69mmol)の2:1 THF:H<sub>2</sub>O (320mL)0℃溶液に加えた。反応混合物を10分間撹拌し、次いで室温に加温した。LC/MSは、3時間および4.5時間で同一に見えた。反応混合物を0℃に冷却し、次いで飽和NH<sub>4</sub>Clを混合物に加えた。混合物を5分間撹拌し、THFの殆どを回転蒸発器により除去した。混合物をEtOAc (3×250mL)で抽出し、合わせた抽出物を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をBiota<sub>65</sub>M (4:1のDCM:酢酸エチル)次いで1:1から1:4のDCM:酢酸エチルへの濃度勾配)でフラッシュした。生成物が溶離した時点で、酢酸エチルをカラムを通してフラッシュした。次いで30:1のDCM:MeOHは残りの生成物(8.83g)を溶離した。混合したフラクションを、同一の条件を用いてBiota<sub>40</sub>Mで再度フラッシュして、さらに2.99gを得、これを合わせて(5R)-tert-ブチル4-(7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(11.82g、56.38%収率)を発泡体として得た。LC/MS (APCI+) m/z 335.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0251】

工程8: DMSO (5.45ml、76.8mmol)のDCM (50mL)溶液を、塩化オキサリル(3.35ml、38.4mmol)のDCM (150mL)-78℃溶液に添加用漏斗により滴下添加した。反応混合物を35分間撹拌し、次いで(5R)-tert-ブチル4-(7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(9.17g、27.4mmol)のDCM (80mL)溶液を添加用漏斗によりゆっくり加えた。反応混合物を-78℃でさらに1時間撹拌し、その後トリエチルアミン(18.0ml、129mmol)を無溶媒で混合物に加えた。次いで反応混合物を室温に加温し、次いで30分間撹拌した。H<sub>2</sub>Oを加えた。混合物をDCM (3×200mL)で抽出し、合わせた抽出物を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、真空で濃縮した。粗製物をシリカゲル(Biota<sub>65</sub>M)上で(カラムを約800mLの4:1のDCM:EtOAcで、次いで生成物が溶離するまで1:1のDCM:酢酸エチルへの濃度勾配で、次いで生成物を溶離した1:4のDCM:EtOAcでフラッシュした。)精製して、(R)-tert-ブ

10

20

30

40

50

チル 4 - ( 5 - メチル - 7 - オキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 7 . 5 g 、 8 2 . 3 % 収率 ) を発泡体として得た。発泡体を D C M / ヘキサン類から濃縮 ( 3 回 ) し、発泡体を得た。H P L C > 9 5 面積 % 。 L C / M S ( A P C I + ) m / z 3 3 3 [ M + H ] + 。

【 0 2 5 2 】

工程 9 : トリエチルアミン ( 4 . 3 3 m l 、 3 1 . 1 m m o l 、使用前に 3 0 分窒素で脱気した ) およびギ酸 ( 1 . 3 6 m l 、 3 6 . 1 m m o l 、使用前に 3 0 分窒素で脱気した ) を、( R ) - t e r t - ブチル 4 - ( 5 - メチル - 7 - オキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 9 . 7 5 g 、 2 9 . 3 m m o l ) の D C M ( 2 1 0 m L 、使用前に 3 0 分窒素で脱気した ) 溶液に加えた。混合物を 5 分間攪拌し、次いで R u 触媒 ( 0 . 0 9 3 3 g 、 0 . 1 4 7 m m o l ) を加えた。反応物を窒素の正圧下終夜 ( 1 8 時間 ) 攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、高真空で乾燥した。フラッシュした 1 : 1 の D C M : 酢酸エチル 5 0 0 m L 、次いで生成物まで ( 2 スポット ) 1 : 4 の D C M : 酢酸エチル、次いで酢酸エチル単体への濃度勾配、次いで残りの生成物を溶離した 2 5 : 1 の D C M : M e O H を取り込んだ B i o t a g e 6 5 M 上で、不純物をフラッシュした。フラクションを合わせ、回転蒸発器上で濃縮した。残渣を D C M / ヘキサン類から再度濃縮して、t e r t - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 主 ) と t e r t - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 副 ) との混合物 ( 9 . 3 5 g 、 9 5 . 3 % 収率 ) を発泡体として得た。L C / M S ( A P C I + ) m / z 3 3 5 [ M + H ] + 。 <sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) は、カルビノールメチンの積分により 8 8 % ジアステレオ選択性を示す。

【 0 2 5 3 】

工程 1 0 : 4 - ニトロベンゾイルクロリド ( 4 . 2 7 g 、 2 3 . 0 m m o l ) を、t e r t - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 7 . 0 g 、 2 0 . 9 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 4 . 3 8 m l 、 3 1 . 4 m m o l ) の D C M ( 1 1 0 m L ) 0 溶液に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、その後飽和 N a H C O <sub>3</sub> を加えた。混合物を 1 0 分攪拌し、次いで D C M で抽出した。合わせた抽出物を乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、濾過し、濃縮した。粗製物を B i o t a g e 6 5 M 上でフラッシュした ( 3 : 1 のヘキサン類 : 酢酸エチルは粗製物を取り込み、次いで 2 : 1 のヘキサン類 : 酢酸エチルは t e r t - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 5 - メチル - 7 - ( 4 - ニトロベンゾイルオキシ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートおよび少量の混合フラクションを溶離した ) 。次いで、1 : 2 のヘキサン類 : 酢酸エチルを用いて t e r t - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 5 - メチル - 7 - ( 4 - ニトロベンゾイルオキシ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを溶離した。生成物を含むフラクションを回転蒸発器により濃縮して、t e r t - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 5 - メチル - 7 - ( 4 - ニトロベンゾイルオキシ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 8 . 5 5 g 、 8 4 . 5 % 収率 ) を発泡体として得た。L C / M S ( A P C I + ) m / z 4 8 4 [ M + H ] + 。 <sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) は単一のジアステレオマーを示す。他のジアステレオマーを含むフラクションを回転蒸発器により濃縮して、t e r t - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 5 - メチル - 7 - ( 4 - ニトロベンゾイルオキシ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 3 5 6 g 、 3 . 5 2 % 収率 ) を発泡体として得た。L C / M S ( A P C I + ) m / z 4 8 4 [ M + H ] + 。

【 0 2 5 4 】

10

20

30

40

50

工程 11: LiOH-H<sub>2</sub>O (0.499 g, 11.9 mmol) を、tert-ブチル 4 - ((5R, 7R) - 5 - メチル - 7 - (4 - ニトロベンゾイルオキシ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2.30 g, 4.76 mmol) の 2:1 THF:H<sub>2</sub>O (40 mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温に加温し、1 時間攪拌した。回転蒸発器により THF を除去し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で (1 回) 洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮して、tert-ブチル 4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.59 g, 100.0% 収率) を発泡体として得た。処理後の HPLC は生成物が > 98 面積% 純度であった。LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>. tert-ブチル 4 - ((5R, 7S) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを同様の方法を用いて調製した。

10

## 【0255】

工程 12: 4 M の HCl / ジオキサン (11.2 mL, 44.9 mmol) を、tert-ブチル 4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.600 g, 1.79 mmol) のジオキサン (15 mL) 溶液に加えた。反応混合物を窒素下室温で終夜 (20 時間) 攪拌した。混合物を濃縮乾固し、高真空ライン上で乾燥した。粗製物をエーテルに懸濁し、超音波処理し、5 分間攪拌した。窒素圧で中間のガラス漏斗を通して固体を濾取し、エーテルで濯ぎ、窒素圧下乾燥し、さらに高真空ライン上で乾燥して、(5R, 7R) - 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 7 - オール二塩酸塩 (0.440 g, 79.8% 収率) を粉体として得た。LC/MS (APCI+) m/z 235. (5R, 7S) - 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 7 - オール二塩酸塩を同様の方法を用いて調製した。

20

## 【0256】

工程 13: (S) - 2 - ((S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酢酸 (0.1765 g, 0.5194 mmol) を (5R, 7R) - 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 7 - オール二塩酸塩 (0.1596 g, 0.5194 mmol) と合わせ、次いで塩化メチレン (4.5 mL) にスラリー化した。懸濁液をジイソプロピルエチルアミン (0.2714 mL, 1.558 mmol) で、次いで HBTU (0.1970 g, 0.5194 mmol) で処理し、混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応物を 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> でクエンチし、次いで分離した。水溶液部分をジクロロメタンで 2 回洗浄した。合わせた有機部分を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空で濃縮した。4% MeOH / ジクロロメタンで溶離する SiO<sub>2</sub> 上でのクロマトグラフィーに残渣を供して、(S) - tert-ブチル 2 - ((S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.256 g, 89%) を得た。MS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 556.1 / 558.1。

30

40

## 【0257】

工程 14: (S) - tert-ブチル 2 - ((S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.74 g, 1.331 mmol) をジオキサン (3 mL) に溶解し、ジオキサン中 4 M の塩化水素 (8.317 mL, 33.27 mmol) で処理した。混合物を周囲温度で 8 時間攪拌した。反応物を真空で濃縮し、再度溶解し

50

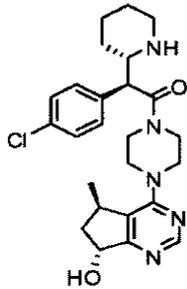
、MeOHから3回再度濃縮した。次いで、残渣をMeOH(3mL)に再度溶解し、攪拌したEt<sub>2</sub>O(100mL)に滴下添加した。30分間攪拌後、固体を集め、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、次いで窒素密閉下で空気乾燥した。(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピペリジン-2-イル)エタノンを白色固体(0.47g, 79%)として回収した。MS (ESI+) [M+H] 456.1 / 458.1。

【0258】

(実施例4)

【0259】

【化38】



(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピペリジン-2-イル)エタノン

工程1:(S)-tert-ブチル2-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートは、tert-ブチル2-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを使用し、実施例1に記載されている手順に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.35-7.25(m, 7H), 7.16-7.10(m, 2H), 4.71-4.64(m, 1H), 4.35-4.17(m, 3H), 3.26(dd, 1H), 3.17-3.05(m, 3H), 2.76(dd, 1H), 1.89-1.61(m, 6H), 1.49(s, 9H)。

【0260】

工程2:(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸は、(S)-tert-ブチル2-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを使用し、実施例1に記載されている手順に従って調製した。MS (APCI-) [M-H] 352.1 / 354.1。

【0261】

工程3:(S)-tert-ブチル2-((S)-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートは、(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸を使用し、実施例3に記載されている手順に従って調製した。MS (APCI+) [M+H] 570.1。

【0262】

工程4:(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピペリジン-2-イル)エタノンは、(

10

20

30

40

50

S) - tert - ブチル 2 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用し、実施例 3 で記載されている手順に従って調製した。MS ( APCI + ) [ M + H ] 470.2 ; 2.28 分。

【 0 2 6 3 】

( 実施例 5 )

【 0 2 6 4 】

【 化 3 9 】



10

( S ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン

20

工程 1 : ( R ) - 4 - ベンジル - 3 - ( 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アセチル ) オキサゾリジン - 2 - オン : エーテル ( 100 mL ) に溶解した 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 酢酸 ( 5.0 g , 22.5 mmol ) 溶液を 0 に冷却し、次いでトリエチルアミン ( 3.3 mL , 23.7 mmol ) および塩化ピバロイル ( 2.9 mL , 23.5 mmol ) で処理した。得られた溶液を 0 で 1 時間攪拌し、次いで - 78 に冷却した。一方、THF ( 100 mL ) に溶解した ( R ) - 4 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン ( 3.99 g , 22.5 mmol ) 溶液を - 78 に冷却し、ブチルリチウム ( 12 mL , 25.2 mmol ) でゆっくり処理した。得られた溶液を - 78 で 15 分間攪拌し、次いで混合無水物溶液にカヌーレを通して加えた。混合物を - 78 で 15 分間攪拌し、次いで、0 に 30 分間加温した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 50 mL ) を加えて反応物をクエンチした。反応物を真空で濃縮し、残渣を酢酸エチル ( 3 × 150 mL ) で抽出した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。ヘキサン / 酢酸エチル ( 4 : 1 ) で溶離するカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した ( 4.9 g , 57.1 % 収率 )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) 7.59 ( t , J = 8.2 , 1 H ) , 7.34 - 7.12 ( m , 7 H ) , 4.74 - 4.66 ( m , 1 H ) , 4.39 ( d , J = 16 , 1 H ) , 4.29 ( d , J = 16 , 1 H ) , 4.27 - 4.19 ( m , 2 H ) , 3.27 ( dd , 1 H ) , 2.78 ( dd , 1 H ) 。

30

40

【 0 2 6 5 】

工程 2 : ( S ) - tert - ブチル 2 - ( ( S ) - 2 - ( ( R ) - 4 - ベンジル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 - オキソエチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート : ( R ) - 4 - ベンジル - 3 - ( 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アセチル ) オキサゾリジン - 2 - オン ( 1.6 g , 4.20 mmol ) 溶液をジクロロメタン ( 40 mL ) に溶解し、- 78 に冷却し、塩化チタン ( IV ) ( 4.4 mL , 4.40 mmol ) でゆっくり処理した。続いてジイソプロピルエチルアミン ( 0.76 mL , 4.36 mmol ) で処理した。混合物を - 78 で 15 分間攪拌し、tert - ブチル 2 - メトキシピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1.0 g , 4.97 mmol ) を加えた。15 分

50

後、反応物を周囲温度に1時間加温した。反応物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 x 100 mL) で抽出した。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空で濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (4 : 1) で溶離するカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した (1.44 g、62.3% 収率)。7.55 (t, J = 8.2, 1 H), 7.38 - 7.18 (m, 7 H), 5.61 - 5.51 (m, 1 H), 4.72 - 4.56 (m, 2 H), 4.16 - 4.02 (m, 2 H), 3.43 - 3.34 (m, 1 H), 3.28 - 3.15 (m, 1 H), 2.77 - 2.61 (m, 1 H), 1.96 - 1.80 (m, 1 H), 1.75 - 1.56 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H)。

## 【0266】

工程3 : (S) - 2 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 酢酸 : 水酸化リチウム水和物 (0.22 g、5.24 mmol) を THF (20 mL) および水 (10 mL) に溶解し、次いで過酸化水素 (35 重量%) (1.00 g、10.3 mmol) で処理した。周囲温度で30分間攪拌後、溶液を0 に冷却した。(S) - tert - ブチル 2 - ((S) - 2 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.44 g、2.62 mmol) を THF (10 mL) 溶液として加えた。混合物を0 で1時間攪拌し、次いで周囲温度に終夜加温した。反応物を10%  $\text{K}_2\text{SO}_3$  (4 mL) および飽和  $\text{NaHCO}_3$  (4 mL) でクエンチし、周囲温度で20分間攪拌した。反応物を真空で濃縮し、水相をエーテル (3 x 50 mL) で洗淨した。水相を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、0 に冷却し、1 N の HCl で pH 3 に酸性化した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を1 N の HCl (2 x 20 mL) で洗淨し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、次いで真空で濃縮した (0.036 g、3.52% 収率)。MS (APCI -) [M - H] 389.8。

## 【0267】

工程4 : (S) - tert - ブチル 2 - ((S) - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート : (S) - 2 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 酢酸 (0.036 g、0.092 mmol) および (5R, 7R) - 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 7 - オール二塩酸塩 (0.028 g、0.092 mmol) をジクロロメタン (5 mL) にスラリー化し、次いでジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.34 mmol) で処理した。続いて HBTU (0.036 g、0.095 mmol) で処理した。混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応物を真空で濃縮し、酢酸エチルで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した (0.040 g、72% 収率)。MS (APCI +) [M + H] 608.2。

## 【0268】

工程5 : (S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) エタノン : (S) - tert - ブチル 2 - ((S) - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.040 g、0.066 mmol) をジクロロメタン (4 mL) および MeOH (1 mL) に溶解し、ジオキサン中の HCl (2 mL、8.0 mmol) で処理した。混合物を周囲温度で終夜攪拌した。反応物を真空で濃縮して、所望の生成物 (0.033 g、99%

10

20

30

40

50

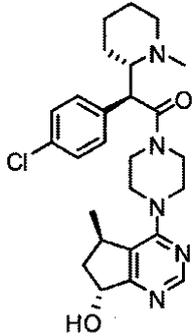
収率)を得た。MS (APCI+) [M+H] 508.1; 2.13分。

【0269】

(実施例6)

【0270】

【化40】



10

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピペリジン-2-イル)エタノン

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピペリジン-2-イル)エタノン(0.0056g、50%)を使用し、実施例7で記載されている手順に従って調製した。MS (ESI+) [M+H] 484.2。

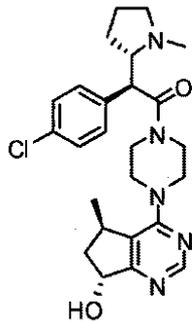
20

【0271】

(実施例7)

【0272】

【化41】



30

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エタノン

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン二塩酸塩(0.213g、0.4027mmol)を、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.1109mL、4.027mmol)、ギ酸(0.1519mL、4.027mmol)および水(400uL)で処理した。混合物を6時間加熱還流させた。冷却後、反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和し、次いで塩化メチレンで抽出した。水溶液を塩化メチレン(2回)で抽出した。合わせた有機部分をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。残渣をSiO<sub>2</sub>上のクロマトグラフィーに供し、2%MeOH/1%NH<sub>4</sub>OH/ジクロロメタンから5%MeOH/1%NH<sub>4</sub>OH/ジクロロメタンの段階的勾配で溶離した。遊離塩基を集め、真空で濃縮した。残渣をMeOHから濃縮し、次いでMeOHに再度溶解した。溶液をジ

40

50

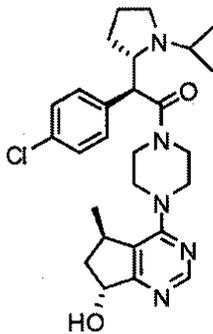
オキサン中のHCl(4M、1mL、4mmol)で処理した。溶液を真空で濃縮し、MeOHに再度懸濁し、3回再度濃縮した。溶液をMeOH(0.25mL+0.125mL洗浄液)に再度溶解し、Et<sub>2</sub>O(15mL)を含むフラスコに攪拌しながら滴下添加した。懸濁液を30分間攪拌した。次いで、懸濁液を濾過し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、窒素密閉下で乾燥した。(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エタノン二塩酸塩を固体(0.117g、62%)として回収した。MS(ESI+)[M+H]470.1/472.1.<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) 8.57(s, 1H), 7.47-7.41(dd, 4H), 5.31(t, J=8.0Hz, 1H), 4.54(d, J=9.1Hz, 1H), 4.25-4.16(m, 2H), 4.11-4.05(m, 1H), 3.93-3.62(m, 6H), 3.51-3.42(m, 1H), 3.26-3.17(m, 1H), 2.95(s, 3H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.23-2.06(m, 3H), 2.05-1.92(m, 1H), 1.85-1.73(m, 1H), 1.21-1.16(d, 3H)。

【0273】

(実施例8)

【0274】

【化42】



(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル)エタノン

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン二塩酸塩(0.074g、0.1399mmol)を1,2-ジクロロエタン(0.50mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.04874mL、0.2798mmol)、プロパン-2-オン(0.03082mL、0.4197mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.1483g、0.6996mmol)で処理した。混合物を40で18時間攪拌した。反応物を3NのHClでクエンチし、30分間攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>をゆっくり加えることにより、反応物をpH約8~約8.5に中和した。反応物を塩化メチレンで希釈し、分離した。水層を塩化メチレン(2回)で洗浄し、合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。5%MeOH/1%NH<sub>4</sub>OH/塩化メチレンで溶離するSiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィーに物質を供した。回収した遊離塩基(51.2mg)をジオキサン(1mL)に溶解し、ジオキサン中4NのHCl(1.5mL)で処理した。5分間攪拌後、混合物を真空で濃縮した。混合物を再度溶解し、MeOHから3回真空で再度濃縮した。混合物をMeOH(0.5mL+0.25mL洗浄液)に再度溶解し、攪拌したEt<sub>2</sub>O(30mL)に滴下添加した。得られた固体を30分間攪拌した。次いで、固体を濾過し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、窒素密閉下で乾燥した。(

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル)エタノン塩酸塩を固体(0.026 g、59%)として回収した。MS (ESI+) [M+H] 498.2 / 500.1. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 8.56 (s, 1H), 7.44 (dd, 4H), 5.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.3, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.29 - 4.06 (m, 3H), 3.87 - 3.75 (m, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.35 (m, 5H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.18 (d, 3H)。

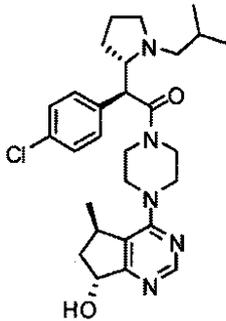
10

【0275】

(実施例9)

【0276】

【化43】



20

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 - イソブチルピロリジン - 2 - イル)エタノンイソブチルアルデヒドを使用し、実施例8に記載されている手順に従って調製した。MS (ESI+) [M+H] 512.2. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 8.56 (s, 1H), 7.44 (dd, 4H), 5.28 (t, 1H), 4.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.93 - 3.59 (m, 5H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.23 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (dd, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 1.94 (m, 5H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.17 (d, 3H), 1.08 (d, 3H), 1.00 (d, 3H)。

30

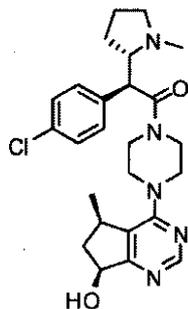
【0277】

(実施例10)

【0278】

【化44】

40



(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7S) - 7 - ヒドロキシ

50

- 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) エタノン

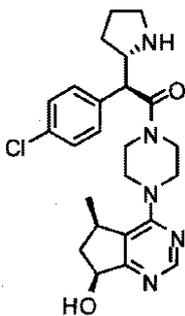
( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノンを使用し、実施例 7 で記載されている手順に従って調製した。MS (ESI+) [M+H] 470.1 / 472.1. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.59 (s, 1H), 7.43 (dd, 4H), 5.13 (dd, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 3H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (dt, 1H), 1.24 (d, 3H)。

【0279】

(実施例 11)

【0280】

【化 45】



( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン

工程 1 : ( S ) - tert - ブチル 2 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートは、( 5 R , 7 S ) - 5 - メチル - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 7 - オール二塩酸塩 ( 0.22 g、87% ) を使用し、実施例 3 で記載されている手順に従って調製した。MS (ESI+) [M+H] 556.0 / 558.0。

【0281】

工程 2 : ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノンは、( S ) - tert - ブチル 2 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 0.175 g、84% ) を使用し、実施例 3 で記載されている手順に従って調製した。MS (ESI+) [M+H] 456.1 / 458.1. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 8.59 (s, 1H), 7.43 (dd, 4H), 5.12 (dd, 1H), 4.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (dt, 1H), 2.

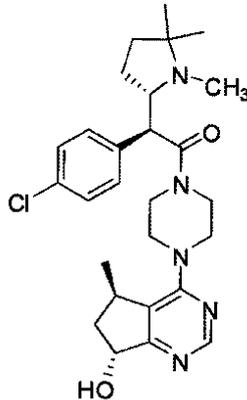
1.6 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 3H), 1.65 - 1.58 (dt, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 3H), 1.23 (d, 3H)。

【0282】

(実施例12)

【0283】

【化46】



(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1,5,5-トリメチルピロリジン-2-イル)エタノン

工程1: 5,5-ジメチルピロリジン-2-オン(0.1078g, 0.95265mmol) [Ganem, B.およびOsby, J.O., Tet Lett, 第26巻: 6413頁(1985年)]をTHF(3mL)に溶解し、-20に冷却した。溶液をリチウムヘキサメチルジシラジド(「LHMDS」、1.0479mL, 1.0479mmol)で処理し、-20で30分間攪拌した。ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.24950g, 1.1432mmol)を加え、反応混合物を周囲温度に加温した。反応物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、分離した。有機層を飽和NH<sub>4</sub>Cl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して油とした。粗生成物をSiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィーに供し、4:1のヘキサン類/酢酸エチルで溶離した。tert-ブチル2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(4:1のヘキサン類/酢酸エチル中Rf0.11)を固体(0.087g, 43%)として回収した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 2.48(t, J=7.8, 2H), 1.85(t, 2H), 1.54(s, 9H), 1.47(s, 6H)。

【0284】

工程2: tert-ブチル2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(1.170g, 5.4859mmol)をEt<sub>2</sub>O(15mL)に溶解し、-78に冷却した。溶液をDIBAL-H(3.7304mL, 5.5956mmol)で処理した。混合物を-78で2時間攪拌し、次いで周囲温度に終夜加温した。アリコート(7mL)のp-トルエンスルホン酸水和物(0.012g)のMeOH(12mL)溶液を加えることにより反応物をクエンチした。混合物を周囲温度で60時間攪拌した。懸濁液を真空で濃縮し、ロッシェル塩(0.5N)および酢酸エチルの混合物に再度懸濁した。分離後、水溶液部分を酢酸エチル(2回)で洗浄した。次いで、合わせた有機物を飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して軽油(92%)とした。塩化チタン(IV)(3.7128mL, 3.7128mmol)のトルエン溶液を0に冷却し、ジクロロメタン(7mL)に溶解した(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(1.1131g, 3.3753mmol)溶液で処理した。5分後、ジイソプロピルエチルアミン(0.64671mL, 3.7128mmol)を加えた。得られた溶液を0で1時間攪拌し、次いで-2

10

20

30

40

50

0 に冷却した。tert-ブチル5-メトキシ-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(1.090 g、5.0630 mmol)のジクロロメタン(7 mL)溶液を加え、混合物を-20 で75分間攪拌した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(約4 mL)でクエンチし、水で希釈して、固体を溶解した。分離後、水溶液部分を塩化メチレン(3回)で洗浄した。合わせた有機物を水(2回)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。SiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィーに粗生成物を供し、9:1のヘキサン類/酢酸エチルで溶離して、(S)-tert-ブチル5-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(1.09 g、61%)を得た。MS (ESI+) [M+H] 526.7 / 528.8

10

工程3: (S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸は、(S)-tert-ブチル5-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.55 g、72%)を使用し、実施例1で記載されている手順に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.33-7.21(m, 4H), 4.60-4.51(m, 1H), 4.39-4.32(m, 1H), 2.04-1.92(m, 2H), 1.78-1.68(m, 2H), 1.51(s, 9H), 1.22(s, 6H)。

## 【0285】

20

工程4: (S)-tert-ブチル5-((S)-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートは、(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸(0.315 g、79%)を使用し、実施例3で記載されている手順に従って調製した。MS (ESI+) [M+H] 584.0 / 586.1

## 【0286】

工程5: (S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノンは、(S)-tert-ブチル5-((S)-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.278 g、93%)を使用し、実施例3で記載されている手順に従って調製した。MS (ESI+) [M+H] 484.2 / 486.2。

30

## 【0287】

工程6: (S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1,5,5-トリメチルピロリジン-2-イル)エタノンは、(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン(0.016 g、62%)を使用し、実施例7で記載されている手順に従って調製した。MS (ESI+) [M+H] 498.2 / 500.1。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 8.57(s, 1H), 7.52-7.42(m, 4H), 5.28(t, J=7.8 Hz, 1H), 4.81-4.76(m, 1H), 4.40-4.31(q, 1H), 4.22-4.12(m, 1H), 4.05-3.97

40

50

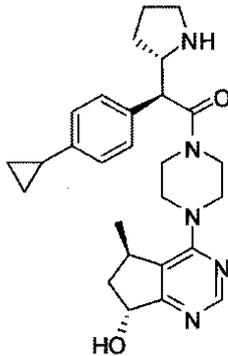
(m, 1H), 3.96 - 3.63 (m, 5H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 1.96 (m, 4H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.19 (d, 3H)。

【0288】

(実施例13)

【0289】

【化47】



10

(S)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン

20

工程1：THF中のシクロプロピルマグネシウムブロミド(64.0 mL、32.00 mmol)を塩化亜鉛(II)(64.00 mL、32.00 mmol)のTHF溶液で処理した。混合物を周囲温度で20分間攪拌した。2-(4-プロモフェニル)アセトニトリル(5.228 g、26.67 mmol)およびビス[トリ-t-ブチルホスフィン]パラジウム(0.6814 g、1.333 mmol)をTHF(2 mL)溶液として加えた。反応物を窒素下周囲温度で12時間攪拌した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、塩化メチレンで希釈し、分離した。水層を塩化メチレン(2回)で洗浄し、次いで、合わせた有機層を水(3回)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。25:1のヘキサン類/酢酸エチルで溶離するSiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィーに粗生成物を供して、2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトニトリル(2.76 g、66%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.20 (d, J = 8.2, 2H), 7.07 (d, J = 8.2, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.71 - 0.66 (m, 2H)。

30

【0290】

工程2：メタノール(65 mL)を0 に冷却し、HCl(g)で飽和させた。この溶液を2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトニトリル(2.76 g、17.56 mmol)のメタノール(6 mL)溶液で処理した。CaSO<sub>4</sub>を含む乾燥チューブ下で反応混合物を終夜加熱還流させた。反応物を冷却し、真空で濃縮した。粗製の混合物を酢酸エチルおよび水に再度懸濁し、次いで分離した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して、メチル2-(4-シクロプロピルフェニル)アセテートを油(3.10 g、93%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.16 (d, J = 8.3, 2H), 7.02 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H)。

40

【0291】

工程3：メチル2-(4-シクロプロピルフェニル)アセテート(3.10 g、16.30 mmol)をTHF/MeOH/水(2:2:1、80 mL)の混合物に溶解し、溶液を水酸化リチウム水和物(0.8548 g、20.37 mmol)で処理した。次いで、混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応混合物を3NのHClでpH4に中和し、真

50

空で濃縮した。固体を酢酸エチルおよび水に再度溶解した。pHを3NのHClでpH約3～約4に再度調整した。次いで層を分離した。水層を酢酸エチル(2回)で洗浄した。次いで、合わせた有機層を飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(2.82g、98%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.16(d, J=8.2, 2H), 7.03(d, 2H), 3.60(s, 2H), 1.92-1.83(m, 1H), 0.98-0.91(m, 2H), 0.70-0.64(m, 2H)。

## 【0292】

工程4: 2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(2.82g、16.003mmol)をトルエン(14mL)中の(R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(3.4030g、19.204mmol)と合わせた。懸濁液をトリエチルアミン(6.6917mL、48.010mmol)で処理し、次いで80℃に加熱した。溶液を塩化ピバロイル(1.9893mL、16.003mmol)のトルエン(3.5mL)溶液で滴下処理した。反応物を80℃で終夜加熱した。反応物を冷却し、2NのHClで洗浄し、次いで分離した。水層をトルエンで洗浄し、次いで、合わせた有機物を2NのHCl、水、飽和NaHCO<sub>3</sub>(2回)、飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。9:1のヘキサン類/酢酸エチルで溶離するSiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィーに粗生成物を供して、(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(3.43g、64%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.33-7.20(m, 5H), 7.16-7.11(m, 2H), 7.05(d, J=8.2, 2H), 4.70-4.63(m, 1H), 4.32-4.14(m, 4H), 3.26(dd, J<sub>1</sub>=3.2, J<sub>2</sub>=13.3, 1H), 2.75(dd, J<sub>1</sub>=9.5, J<sub>2</sub>=13.3, 1H), 1.93-1.85(m, 1H), 0.98-0.92(m, 2H), 0.72-0.66(m, 2H)。

## 【0293】

工程5: (S)-2-(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸は、(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(0.287g、26%)を使用し、実施例1に記載されている手順に従って調製した。MS(ESI+) [M+H] 345.7。

## 【0294】

工程6: (S)-tert-ブチル2-((S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレートは、(S)-2-(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(0.199g、94%)を使用し、実施例3に記載されている手順に従って調製した。MS(ESI+) [M+H] 562.1。

## 【0295】

工程7: (S)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノンは、(S)-tert-ブチル2-((S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.145g、77%)を使用し、実施例3に記載されている手順に従って調製した。MS(ESI+) [M+H] 462.2。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) 8.56(s, 1H), 7.26(d, 2H), 7.13(d, 2H), 5.29(dd, 1H), 5.32-5.26(dd, 1H), 4.32(d, 1H), 4.29-4.18(m, 1H), 4.12-3.95(m, 2

10

20

30

40

50

H), 3.88 - 3.61 (m, 6H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H)。

【0296】

表1に示した実施例14～32も、上記した方法に従って調製できる。

【0297】

【表 1 - 1】

表 1

実施例番号	構造	名称	LCMS NMR
14		(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-1-エチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	m/z 484.2 / 486.1; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.51 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 5.10 (t, 1H), 3.86-3.34 (m, 13 H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 3H), 1.87-1.53 (m, 4H), 1.46-1.32 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.08 (t, 3H)
15		(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-1-(シクロプロピルメチル)ピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	m/z 510.2 / 512.2; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.55 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 5H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 4H), 0.83-0.68 (m, 2H), 0.49-0.39 (m, 2H)
16		(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロリジン-2-イル)エタノン	m/z 540.1 / 542.1; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.57 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 5.29 (t, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 1H), 4.16-3.96 (m, 4H), 3.89-3.73 (m, 4H), 3.72-3.37 (m, 7H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.22-1.14 (m, 3H)
17		(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル)エタノン	m/z 500.1 / 502.1; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.57 (s, 1H), 7.49-7.40 (dd, 4H), 5.30 (t, 1H), 4.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.89-3.63 (m, 8H), 3.61-3.44 (m, 4H), 3.26-3.19 (dt, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.22-1.97 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.18 (d, 3H)
18		(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	m/z 484.2 / 486.2; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.58 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 5.32 (t, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.32 (q, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.96-3.62 (m, 6H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.18 (d, 3H)

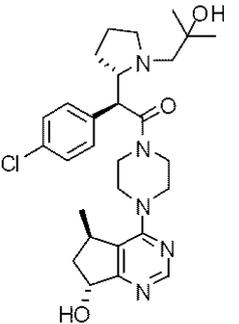
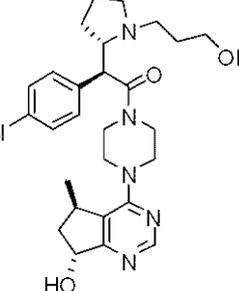
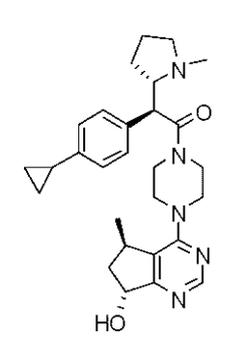
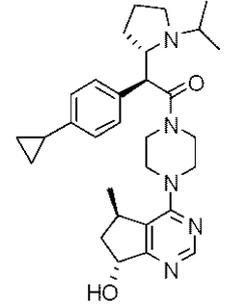
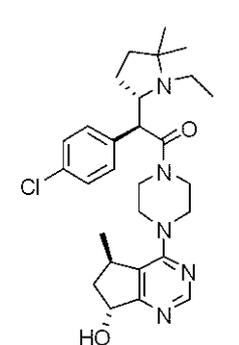
10

20

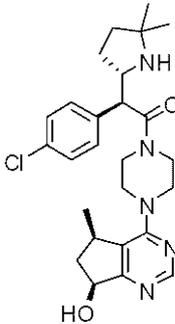
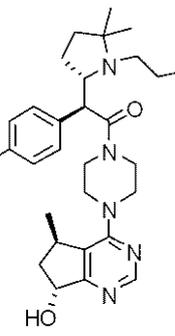
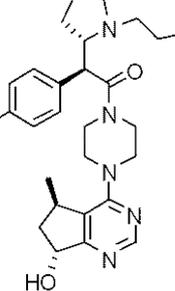
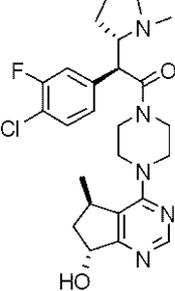
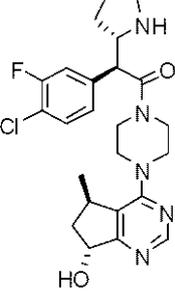
30

40

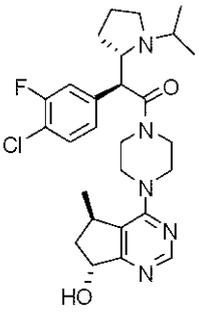
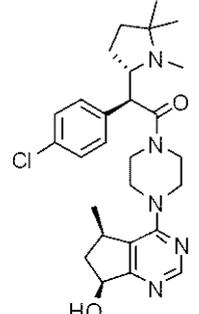
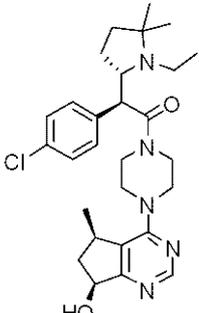
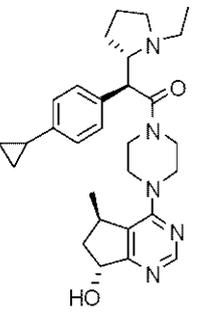
【表 1 - 2】

19		<p>(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p>m/z 528.2 / 530.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d ppm 8.51 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 4H), 5.09 (t, 1H), 3.88-3.29 (m, 12H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.43-2.37 (dd, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 5H), 1.37-1.23 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 9H)</p>	10
20		<p>(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-イル)エタノン</p>	<p>m/z 514.1 / 516.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d ppm 8.50 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 5.09 (t, 1H), 3.90-3.42 (m, 13H), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.87-1.46 (m, 5H), 1.39-1.23 (m, 2H), 1.16 (d, 3H)</p>	20
21		<p>(S)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エタノン</p>	<p>m/z 476.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) d ppm 8.55 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.16-4.08 (q, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.88-3.61 (m, 6H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.21-1.76 (m, 6H), 1.16 (d, 3H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)</p>	30
22		<p>(S)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル)エタノン</p>	<p>m/z 504.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) d ppm 8.55 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.77-3.35 (m, 6H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.21-1.71 (m, 6H), 1.36 (d, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)</p>	40
23		<p>(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-1-エチル-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p>m/z 512.1 / 514.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) d ppm 8.58 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 4H), 5.30 (t, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 3H), 3.77-3.51 (m, 5H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.24-1.93 (m, 4H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.33-1.17 (m, 6H)</p>	40

【表 1 - 3】

24		(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタンオン	m/z 484.2; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.59 (s, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 5.13 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.33-4.15 (m, 2H), 3.93-3.65 (m, 5H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.26-3.19 (q, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 6H), 1.23 (d, 3H)	10
25		(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-(2-メトキシエチル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)エタンオン	m/z 542.1 / 544.1; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.58 (s, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 5.29 (t, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.05-3.63 (m, 6H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.19 (d, 3H)	20
26		(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-2-イル)エタンオン	m/z 514.2 / 516.1; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.57 (s, 1H), 7.49-7.39 (dd, 4H), 5.30 (t, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.89-3.64 (m, 9H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.23-1.91 (m, 4H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.18 (d, 3H)	30
27		(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エタンオン	m/z 488.3 / 490.2; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 3.80-3.23 (m, 14H), 2.69 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.01-0.96 (m, 2H)	40
28		(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタンオン	m/z 474.1 / 476.2; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.42 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 5.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.81-3.19 (m, 12H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.82-1.49 (m, 4H), 1.05-1.01 (m, 2H)	40

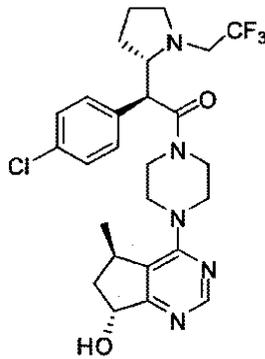
【表 1 - 4】

29		<p>(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル)エタノン</p>	<p>m/z 516.2 / 518.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.80-3.23 (m, 14H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 4H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H)</p>	10
30		<p>(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1,5,5-トリメチルピロリジン-2-イル)エタノン</p>	<p>m/z 498.2 / 500.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) d ppm 8.60 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 4H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.96-4.69 (m, 7H), 3.58-3.45 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.17-1.95 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (d, 3H)</p>	20
31		<p>(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-1-エチル-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p>m/z 512.2 / 514.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) d ppm 8.60 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.94-3.61 (m, 6H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.16-1.77 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.29-1.23 (m, 6H)</p>	30
32		<p>(S)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-2-((S)-1-エチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p>m/z 490.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) d ppm 8.56 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 5.29 (t, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.34-4.17 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.79-3.45 (m, 9H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 5H), 1.16 (d, 3H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H)</p>	40

(実施例 33)

【0301】

## 【化48】



10

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-イル)エタノン

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン(28mg、0.53mmol、実施例3を参照)をアセトン(0.4mL)にスラリー化し、ジイソプロピルエチルアミン(0.032mL、0.18mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(「DMAPI」、0.0006g、0.005mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸3,3,3-トリフルオロプロピル(0.016g、0.066mmol)で処理した。反応混合物を9時間加熱還流させた。追加のトリフルオロメタンスルホン酸3,3,3-トリフルオロプロピル(0.016g、0.066mmol)を加え、混合物を16時間加熱還流させた。N<sub>2</sub>(g)を使用して反応物を濃縮し、2%MeOH/塩化メチレンで溶離するSiO<sub>2</sub>上でクロマトグラフィーにかけた。クロマトグラフィー後、生成物を酢酸エチルに溶解し、飽和NH<sub>4</sub>Clで3回、飽和NaHCO<sub>3</sub>で1回、飽和NaClで1回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。残渣をジオキサンから濃縮し、ジオキサン中4MのHCl(2mL)で処理し、真空で濃縮した。塩をMeOHに再度溶解し、3回再度濃縮した。塩を最少量のMeOHに溶解し、Et<sub>2</sub>Oに滴下添加した。塩を濾過し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、次いで真空下に乾燥した(12.8mg、39%)。MS (ESI+) [M+H] 538.2 / 540.1. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) 8.58 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 5.31 (t, 1H), 4.48-3.96 (m, 3H), 3.91-3.44 (m, 7H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.19 (d, 3H)。

20

30

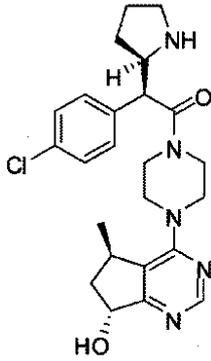
## 【0302】

(実施例34)

## 【0303】

40

## 【化49】



10

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((R)-ピロリジン-2-イル)エタノン

工程1：水(60 mL)中のKOH(8.3 g、147.9 mmol)を、(2R)-エチル2-メチル-5-オキソシクロペンタンカルボキシレート(20 g、117.5 mmol)およびチオ尿素(9.2 g、120.9 mmol)の混合物のエタノール(100 mL)溶液に加えた。混合物を10時間還流させた。冷却後、溶媒を除去した。得られた残渣を0 で濃HCl(12 mL)を用いて中和し、次いでDCM(3×150 mL)で抽出した。溶媒を除去し、ヘキサン/酢酸エチル(2:1)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより得られた残渣を精製して、(R)-2-メルカプト-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オール(12 g、56%)を得た。MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 183。

20

## 【0304】

工程2：(R)-2-メルカプト-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オール(12 g、65.8 mmol)の蒸留水(100 mL)懸濁液に、ラネーニッケル(15 g)およびNH<sub>4</sub>OH(20 mL)を加えた。混合物を3時間還流させ、次いで濾過した。濾液を濃縮して、(R)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オール(9.89 g、99%)を得た。MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 151。

30

## 【0305】

工程3：(R)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オールを、実施例3、工程4~7の手順に従って(5R)-tert-ブチル4-(7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートに変換した。

## 【0306】

工程4：(R)-tert-ブチル4-(7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.50 g、7.48 mmol)を塩化メチレン(30 mL)に溶解し、0 に冷却し、4-プロモベンジルクロリド(1.81 g、8.22 mmol)およびトリエチルアミン(3.13 mL、22.4 mmol)で処理した。氷浴を直ちに除去し、反応物を周囲温度で3時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>に注ぎ入れ、分離した。水層を塩化メチレン(2回)で洗浄した。次いで、合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>(2回)、6% NaHCO<sub>3</sub>(1回)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。残渣を2:1のヘキサン類:酢酸エチルで溶離するカラム(Biotage 40 M)にかけて、(R)-tert-ブチル4-(7-(4-プロモベンゾイルオキシ)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.29 g、33%)を得た。

40

## 【0307】

工程5：(R)-tert-ブチル4-(7-(4-プロモベンゾイルオキシ)-5-

50

メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 8 3 2 g , 1 . 6 0 8 m m o l ) を 2 : 1 のヘキサン類 : 酢酸エチルで溶離する  $S i O_2$  上でのクロマトグラフィーに供して、tert - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ( 4 - プロモベンゾイルオキシ ) - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 3 1 g , 3 7 % ) を得、次いで 1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチルに切り替えて、tert - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ( 4 - プロモベンゾイルオキシ ) - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 4 1 5 . 3 m g , 4 9 % ) を得た。

【 0 3 0 8 】

工程 6 : 水酸化リチウム水和物 ( 0 . 7 7 9 m L , 2 8 . 0 m m o l ) を、tert - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ( 4 - プロモベンゾイルオキシ ) - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 5 . 8 g , 1 1 . 2 m m o l ) の THF :  $H_2O$  ( 1 5 0 m L , 2 : 1 ) 溶液に 0 で加えた。混合物を室温に加温し、1 時間攪拌した。混合物を真空で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム ( 1 0 0 m L ) に溶解し、EtOAc ( 2 x 2 0 0 m L ) に抽出した。反応物を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、真空で濃縮して、tert - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 3 . 8 g , 1 1 . 4 m m o l 、 1 0 0 % 収率) を発泡体として得た。同様に、tert - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ( 4 - プロモベンゾイルオキシ ) - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 2 9 g , 2 . 4 9 m m o l ) を THF :  $H_2O$  ( 1 0 m L , 2 : 1 ) に溶解し、0 に冷却し、次いで固体水酸化リチウム水和物で処理した。溶液を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。反応物を飽和  $NH_4Cl$  でクエンチし、真空で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルおよび少量の水で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機層を飽和  $NaHCO_3$  ( 2 回 ) 、飽和  $NaCl$  で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、真空で濃縮した。得られた残渣を高真空下で乾燥して、tert - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 S ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを発泡体 ( 0 . 8 4 3 g , 1 0 0 % ) として得た。

【 0 3 0 9 】

工程 7 : 4 M の  $HCl$  / ジオキサン ( 1 1 . 2 m L , 4 4 . 9 m m o l ) を、tert - ブチル 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 6 0 0 g , 1 . 7 9 m m o l ) のジオキサン ( 1 5 m L ) 溶液に加えた。反応混合物を窒素下室温で終夜 ( 2 0 時間 ) 攪拌した。混合物を濃縮乾固し、高真空ライン上で乾燥した。粗生成物をエーテルに懸濁し、超音波処理し、5 分間攪拌した。窒素圧下で中間のガラス漏斗を通して固体を濾取し、エーテルで濯ぎ、窒素圧下乾燥し、高真空ライン上でさらに乾燥して、( 5 R , 7 R ) - 5 - メチル - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 7 - オール二塩酸塩 ( 0 . 4 4 0 g , 7 9 . 8 % 収率) を粉体として得た。LC / MS ( APCI + )  $m/z$  2 3 5 . ( 5 R , 7 S ) - 5 - メチル - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 7 - オール二塩酸塩を同様の方法を用いて調製した。

【 0 3 1 0 】

工程 8 : アジ化ナトリウム ( 7 . 8 g , 1 2 0 m m o l ) を、水を入れた 1 L 丸底フラスコに投入した。4 - アセトアミドベンゼン - 1 - スルホニルクロリド ( 2 3 . 4 g , 1 0 0 m m o l ) をアセトンに溶解し、この溶液をアジ化ナトリウムの溶液にゆっくり加えた。次いで、反応物を室温で 1 6 時間攪拌し、水で希釈した。次いでアセトンを除去した。固体を濾過して、4 - アセトアミドベンゼンスルホニルアジド ( 2 1 g , 8 7 % ) を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

## 【0311】

工程9：4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジド(1.43g、5.96mmol)およびメチル2-(4-クロロフェニル)アセテート(1g、5.42mmol)のアセトニトリル(27mL)溶液を0℃に冷却した。次いで、DBU(0.907g、0.891mL、5.96mmol)を反応混合物に滴下添加した。混合物を終夜攪拌し、その後シリカのプラグを通し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、メチル2-(4-クロロフェニル)-2-ジアゾアセテート(0.95g、83%)を固体として得た。

## 【0312】

工程10：ヘキサン類(4.7mL、0.2M)中のメチル2-(4-クロロフェニル)-2-ジアゾアセテート(200mg、0.95mmol、1当量)をtert-ブチルピロリジン-1-カルボキシレート(325mg、1.9mmol、2当量)およびRh<sub>2</sub>(S-DOSP)<sub>4</sub>(6.25mg、0.01mmol、0.01当量)のヘキサン類(4.7mL)攪拌溶液にゆっくり加えた。溶液を-40℃に冷却した。反応物を1.5時間攪拌した。反応物を室温に加温し、真空で濃縮し、EtOAcで溶離するSiO<sub>2</sub>のプラグを通した。これを濃縮して発泡体とし、精製せずに使用して、(R)-tert-ブチル2-((S)-1-(4-クロロフェニル)-2-メトキシ-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(336mg、100%)を含有する物質を得た。MS (ESI+) [M+H] 353.8。

## 【0313】

工程11：(R)-tert-ブチル2-((S)-1-(4-クロロフェニル)-2-メトキシ-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(336mg)をTHF/H<sub>2</sub>O(3:1、4.7mL)に溶解し、LiOH(42mg、1.05当量)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を10%KHSO<sub>4</sub>およびEtOAcでクエンチした。水層をEtOAc(2回)で洗浄した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、(S)-2-((R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸(144mg、45%)を含有する物質を得た。MS (ESI+) [M+H] 337.9。

## 【0314】

工程12：実施例1、工程5に記載されているものと同様の手順を使用して、(S)-2-((R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸(144mg、0.424mmol)を(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((R)-ピロリジン-2-イル)エタノン(25mg、10%)に変換した。LCMS (apci+) 456.0 / 458.0 [M+H]<sup>+</sup>; 1.93分。若干の(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン(66mg、28%)も単離された。

## 【0315】

(実施例35)

## 【0316】

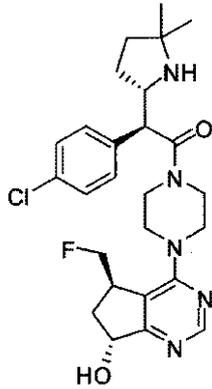
10

20

30

40

## 【化50】



10

(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-5-(フルオロメチル)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程1：エチル2-オキソ-5-ビニルシクロペンタンカルボキシレート(vinyl cyclopentanecarboxylate)(Nugent, W. A., Hobbs, Jr, F. W., J. Org. Chem, 1986年、第51巻、3376~3378頁)を、実施例3、工程2~4に記載されている手順を使用してtert-ブチル4-(5-ビニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートに変換した。

20

## 【0317】

工程2：tert-ブチル4-(5-ビニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(566mg)のDCM(20mL)溶液を-78に冷却した。オゾン流を15分間吹き込んだ。酸素、続いて窒素を-78で吹き込んだ。エチルメチルスルフィド(2mL)を加えた。混合物を1時間かけて室温に加温した。内容物を濃縮した。得られた残渣をDCMと半飽和NaCl溶液との間で分配した。有機層を分離した。水層をDCM(2回)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)した。粗製物をMeOH(10mL)に溶解し、0に冷却した。NaBH<sub>4</sub>(150mg)を少量ずつ加えた。混合物を0で2時間撹拌した。反応物を10%HOAc(5mL)でクエンチした。混合物を濃縮し、水とEtOAcとの間で分配した。有機層を分離した。水層をEtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)した。フラッシュクロマトグラフィーにより粗製の物質を精製して、tert-ブチル4-(5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(73mg、13%)を得た。MS：335.2(M+1)。キラルカラムクロマトグラフィーを使用して、この物質を分割してよい。

30

## 【0318】

工程3：(R)-tert-ブチル4-(5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(30.0mg、0.0897mmol)をテトラヒドロフラン(0.080mL)に溶解した。ペルフルオロ-1-ブタンスルホニルフルオリド(0.0644mL、0.359mmol)およびトリエチルアミン三フッ化水素酸塩(0.0584mL、0.359mmol)を、続いてトリエチルアミン(0.150mL、0.726mmol)をこの溶液に加えた。反応混合物を室温で12時間撹拌した。反応物を濃縮し、物質をSiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィーに供し、10%MeOH/DCMで溶離した。所望の4-((R)-5-フルオロメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(25.0mg、83%)が単離された。LC/MS(APCI)<sup>+</sup>m/z337.2。

40

50

## 【0319】

工程4：実施例3、工程12～14に記載されているものと同様の手順を使用して、4-(R)-5-フルオロメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-(S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-(5R,7R)-5-(フルオロメチル)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノンに変換した。m/z 502.2; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.60(s, 1H), 7.44(q, J = 8.73 Hz, 4H), 5.29-5.20(m, 1H), 4.61-4.52(m, 1H), 4.50-4.36(m, 1H), 4.34-4.13(m, 2H), 4.13-3.95(m, 2H), 3.90-3.83(m, 1H), 3.80-3.73(m, 1H), 3.70-3.62(m, 1H), 3.60-3.54(m, 2H), 3.52-3.41(m, 2H), 2.54-2.43(m, 1H), 2.27-2.13(m, 1H), 2.05-1.85(m, 4H), 1.54(s, 3H), 1.44(s, 3H)。

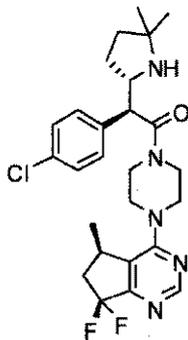
10

## 【0320】

(実施例36)

## 【0321】

## 【化51】



20

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(R)-7,7-ジフルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)エタノン

30

工程1：(R)-tert-ブチル4-(7,7-ジフルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.0g、3.0mmol、実施例3を参照)をプラスチックボトル中のDCM(15mL)に溶解し、次いでDASTを無溶媒で約5分間かけて加えた。42時間後、氷と混合した飽和重碳酸ナトリウム水溶液に注ぎ入れることにより、反応物を室温でクエンチした。有機層をEtOAcで希釈し、水で3回、ブラインで1回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、残渣を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(70:30のヘキサン/酢酸エチル、次いで1:1のヘキサン/酢酸エチル)により精製して、(R)-tert-ブチル4-(7,7-ジフルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(300mg、28%)を得た。

40

## 【0322】

工程2：4MのHCl/ジオキサン(2.27mL、9.09mmol)を、(R)-tert-ブチル4-(7,7-ジフルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.092g、0.260mmol)のジオキサン(2mL)溶液に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、その後濃縮乾固し、高真空下で乾燥して、(R)-7,7-ジフルオロ-5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]

50

] ピリミジン二塩酸塩 (0.079 g、93.0% 収率) を固体として得た。

【0323】

工程3：実施例3、工程13および14に記載されている手順を使用して、(R)-7,7-ジフルオロ-5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン二塩酸塩を(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((R)-7,7-ジフルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)エタノンに変換した。LCMS (apci+) 578.6 [M+H]<sup>+</sup>; 2.22分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm (8.38 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 3.98 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 4H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.6, 3H)。

10

【0324】

表2に示した実施例37~96も、上記した方法に従って調製できる。

【0325】

【表 2 - 1】

表2

実施例番号	構造	名称	LCMS NMR
37		(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((R)-ピロリジン-2-イル)エタノン	MS (ESI+) [M+H] 474.1 / 476.0
38		(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)エタノン	MS (ESI+) [M+H] 470.1 / 472.1
39		(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	m/z 520.2 / 522.1; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.57 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 4H), 5.30 (t, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.88-3.62 (m, 6H), 3.59-3.39 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.18 (d, 3H)
40		(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-1-(2-フルオロエチル)ピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	m/z 502.2 / 504.1; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.56 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 5.29 (t, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.14-3.98 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 5H), 3.72-3.41 (m, 5H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.17 (d, 3H)
41		(S)-2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン	m/z 462.2; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.54 (s, 1H), 7.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30-4.00 (m, 4H), 3.85-3.64 (m, 7H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.22-1.81 (m, 5H), 1.14 (d, 6.8 Hz, 3H)

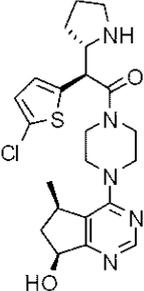
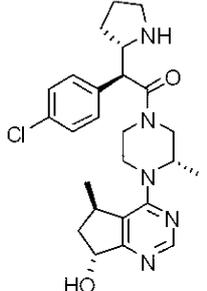
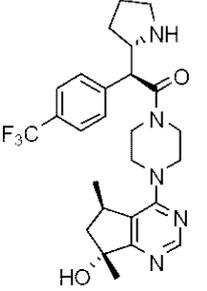
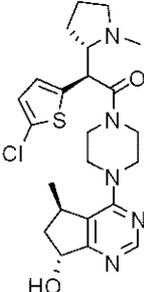
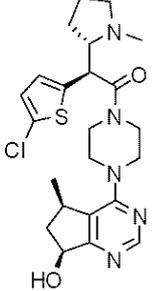
10

20

30

40

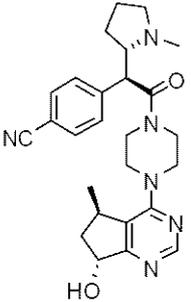
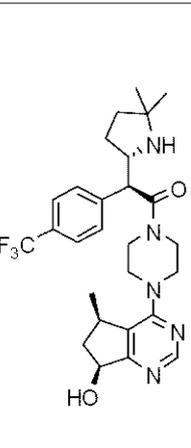
【表 2 - 2】

42		(S)-2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタン	m/z 462.2; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.55 (s, 1H), 6.99 (d, 4.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20-3.53 (m, 12H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.13-1.78 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	10
43		(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタン	1.84 分 (Meat HPLC); (APCI+) m/z 470 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR 回転異性体混合物 (D <sub>2</sub> O, 400 MHz) d 8.04 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.4H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.02-3.52 (m, 4H), 3.40-2.68 (m, 9H), 1.87 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 1H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.52-1.26 (m, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 1.6H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 1.9H), 0.55 (d, J = 6.8 Hz, 1.6H)	20
44		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン	m/z 504.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) d ppm 9.11 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.21 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 5.10 (t, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.09 (d, 3H)	30
45		(S)-2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エタン	m/z 476.2; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) d ppm 9.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 5.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.05-3.39 (m, 13 H), 3.17 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.05-1.73 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.09 (d, 7.0 Hz, 3H)	40
46		(S)-2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エタン	m/z 476.2; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.49 (s, 1H), 6.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.24-3.47 (m, 10H), 3.30 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 4H), 2.20-1.56 (m, 5H), 1.16 (d, 6.0Hz, 3H)	50

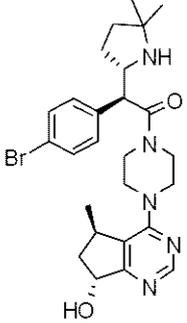
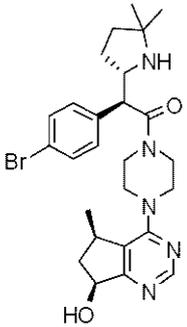
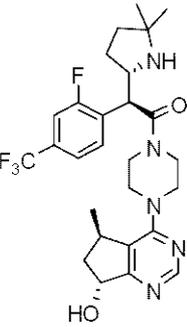
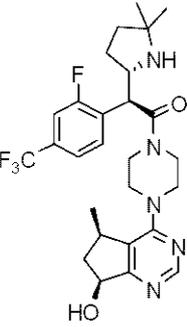
【表 2 - 3】

47		(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン	m/z 508.4; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.38 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.81-3.21 (m, 12H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.80-1.47 (m, 4H), 1.04-1.02 (m, 4H)	10
48		(S)-2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン	m/z 506.1; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.54 (s, 1H), 7.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (d, 8.8 Hz, 1H), 4.46-3.65 (m, 12H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.21-1.78 (m, 5H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	20
49		(S)-2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エタノン	m/z 520.2; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) d ppm 9.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.04-3.17 (m, 15H), 2.88 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.10 (d, 7.0 Hz, 3H)	30
50		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン	m/z 518.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) d ppm 8.70 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.15 (d, 3H), 1.09 (m, 1H)	40
51		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1-((S)-ピロリジン-2-イル)エチル)ベンゾニトリル	m/z 447.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) d ppm 9.11 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.17 Hz, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.04 (d, 3H)	

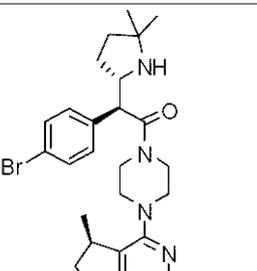
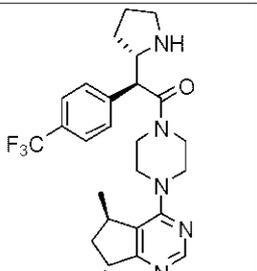
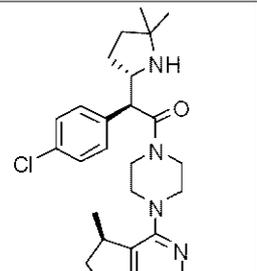
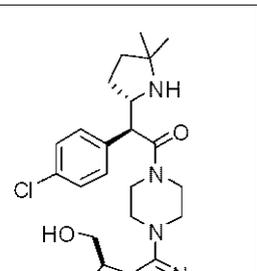
【表 2 - 4】

52		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)エチル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)-2-オキソエチル)ベンゾニトリル	m/z 461.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 5.10 (t, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.10-3.85 (m, 5H), 3.68 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 11H), 1.10 (d, 3H)	10
53		(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)エチル)エタンオン	m/z 498.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.82 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.11 (d, 3H)	20
54		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンオン	LCMS (apci+) 518 [M+H] <sup>+</sup> ; 2.59 分; HPLC r.t.= 1.98 分, 純度 98%; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2Hz, 2H), 5.25 (t, J = 7.8Hz, 1H), 4.35 (d, J = 8.98Hz, 1H), 4.24-4.02 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.67-3.38 (m, 5H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.18 (dd, J1 = 7.42Hz, J2 = 12.88Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.94 (d, J = 7.03Hz, 3H)	30
55		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンオン	LCMS (apci+) 518 [M+H] <sup>+</sup> ; 2.58 分; HPLC r.t.= 1.97 分, 純度 96%; <sup>1</sup> H NMR (400MHz, D <sub>2</sub> O) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2Hz, 2H), 5.06 (dd, J1 = 4.7Hz, J2 = 8.2Hz, 1H), 4.35 (d, J = 8.98Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.57-3.41 (m, 5H), 3.39-3.27 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.49 (dt, J1 = 4.3Hz, J2 = 14.05Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.6Hz, 3H)	40

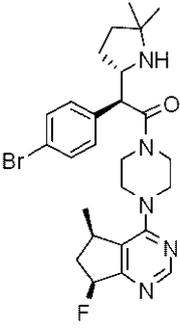
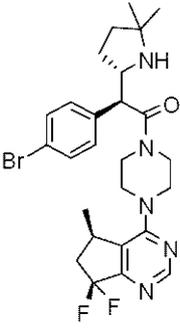
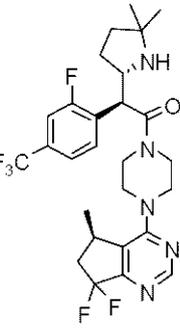
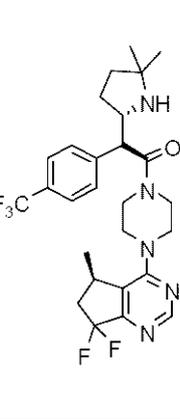
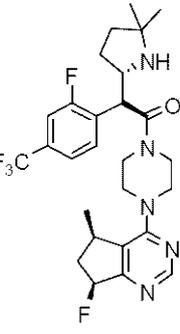
【表 2 - 5】

56		<p>(S)-2-(4-ブロモフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン</p>	<p>LCMS (apci+) 529 [M+H]<sup>+</sup>; 2.56 分; HPLC r.t.= 1.92 分, &gt;純度 97%</p>	10
57		<p>(S)-2-(4-ブロモフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン</p>	<p>LCMS (apci+) 529 [M+H]<sup>+</sup>; 2.51 分; HPLC r.t.= 1.92 分, &gt;純度 97%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, J= 8.2Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.6Hz, 2H), 5.08 (dd, J1= 3.5Hz, J2= 8.2Hz, 1H), 4.22 (d, J= 8.98Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 4H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 1H), 2.712.60 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.50 (dt, J1= 4.3Hz, J2= 14.0Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.03 (d, J= 7.0Hz, 3H)</p>	20
58		<p>(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン</p>	<p>LCMS (apci+) 536 [M+H]<sup>+</sup>; 2.60 分; HPLC r.t.= 1.98 分, &gt;純度 95%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.55 (d, J= 10.5Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.41 (t, J= 7.0Hz, 1H), 5.25 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.58 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.24 (q, J= 8.6Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.85-3.42 (m, 7H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.96 (d, J= 7.0Hz, 3H)</p>	30
59		<p>(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン</p>	<p>LCMS (apci+) 536 [M+H]<sup>+</sup>; 2.59 分; HPLC r.t.= 1.97 分, &gt;純度 95%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.55 (d, J= 10.5Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.41 (t, J= 7.0Hz, 1H), 5.25 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.58 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.24 (q, J= 8.6Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.85-3.42 (m, 7H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.96 (d, J= 7.0Hz, 3H)</p>	40

【表 2 - 6】

60		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-フルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン	LCMS (apci+) 519.7 / 521.4; Rf: 2.89 分	10
61		(S)-2-(4-ブロモフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-フルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	LCMS (apci+) 530.3; Rf: 2.83 分	20
62		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-メトキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン	m/z 504.3; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.49 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49-3.61 (m, 10H), 3.47 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 2.37-1.78 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	30
63		(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-メトキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	m/z 498.3; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46-3.65 (m, 7H), 3.48 (s, 3H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	40
64		(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	m/z 500.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.55 (s, 1H), 7.44 (s, 4H) 5.23 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.2-4.12 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.92-3.69 (m, 5H), 3.68-3.51 (m, 3H), 3.46-3.42 (s, 1H), 2.50 (dd, J = 12.94 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 8.27 Hz, 1H), 2.04-1.81 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.47-1.40 (m, 3H)	

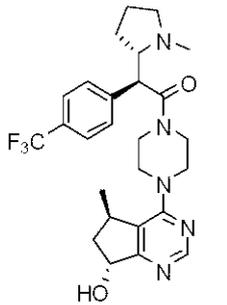
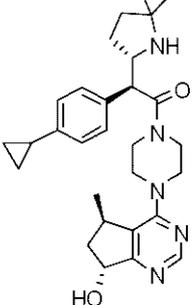
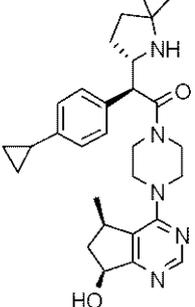
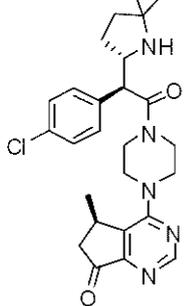
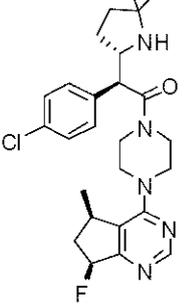
【表 2 - 7】

65		(S)-2-(4-ブロモフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-フルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	LCMS (apci+) 532.1 [M+H] <sup>+</sup> ; 2.22 分	10
66		(S)-2-(4-ブロモフェニル)-1-(4-((R)-7,7-ジフルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)エタノン	LCMS (apci+) 550.4 [M+H] <sup>+</sup> ; 2.83 分	20
67		(S)-1-(4-((R)-7,7-ジフルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン	LCMS (apci+) 556.3 [M+H] <sup>+</sup> ; 2.97 分	20
68		(R)-1-(4-((R)-7,7-ジフルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン	LCMS (apci+) 538.7 [M+H] <sup>+</sup> ; 2.95 分; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ ppm (8.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.34 (d app, J=9.0, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.6, 3H)	30
69		(R)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-フルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	LCMS (apci+) 538.2 [M+H] <sup>+</sup> ; 2.22 分	40

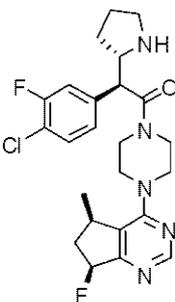
【表 2 - 8】

70		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-フルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン	LCMS (apci+) 520.5 [M+H] <sup>+</sup> ; 2.88 分	10
71		4-((S)-1-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)ベンゾニトリル	m/z 475.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) d ppm 8.85 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.39 Hz, 2H) 7.64 (d, J = 8.37 Hz, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (m, 3H), 1.04 (d, 3H)	20
72		(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((R)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	m/z 484.2; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) d ppm 8.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 4.15-3.97 (m, 1H), 3.87-3.62 (m, 4H), 3.61-3.50 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.35-3.21 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.99-2.78 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.94-1.22 (m, 13H)	30
73		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-メトキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン	m/z 518.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.42 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.00 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.21-3.54 (m, 10 H), 3.46 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 3H), 1.06 (s, J = 7.0 Hz, 3H)	40
74		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン	m/z 490.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) d ppm 9.18 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 5.04 (t, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 6H), 3.42 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.04 (d, 3H)	

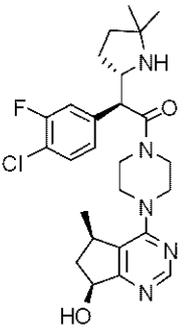
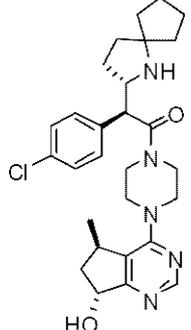
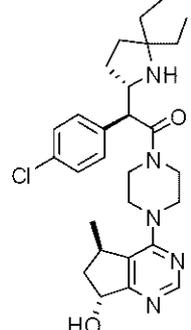
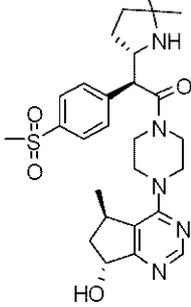
【表 2 - 9】

75		<p>(S)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン</p>	<p>m/z 504.3; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 9.87 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.37 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.13 Hz, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 6H), 3.40 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.10-1.90 (m 4H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.04 (d, 3H)</p>	10
76		<p>(S)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p>LCMS (apci+) 490.2 (M+H)+; Rf: 2.39 分</p>	20
77		<p>(S)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p>m/z 490.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) d ppm 8.57 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 3H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.77-3.42 (m, 5H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 5H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.71-0.64 (m, 2H)</p>	20
78		<p>(R)-4-(4-((S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチル-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-7(6H)-オン</p>	<p>LCMS (apci+) 387.0 [M+H]+; 1.61 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 8.46 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.26 (d app, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.76-3.50 (m, 5H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.38 (d, J=20.3 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.07 (d, J = 7.0, 3H)</p>	30
79		<p>(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-フルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p>LCMS (apci+) 487.4 [M+H]+; 2.18 分</p>	40

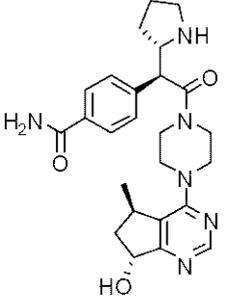
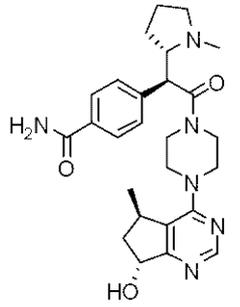
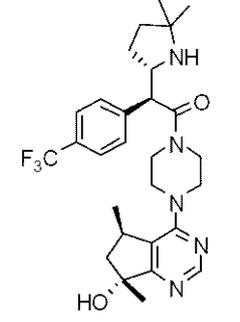
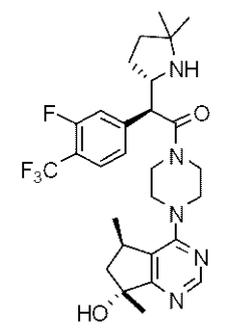
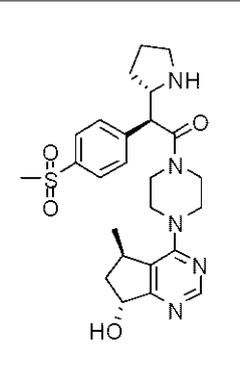
【表 2 - 10】

80		<p>(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-フルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタン</p>	<p>rt = 2.07 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm (8.41 (s, 1H), 7.44 (t app, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.82 (dm, J = 55.1 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.4, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 4H), 3.35-3.15 (m, 3H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.00-1.59 (m, 4H), 1.06 (d, 3H)</p>	10
81		<p>(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン</p>	<p>LCMS (apci+) 536 [M+H]<sup>+</sup>; 2.70 分; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 5.25 (t, J = 7.8Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.24-4.04 (m, 1H), 3.90-3.38 (m, 7H), 2.58 (s, 2H), 2.25-1.96 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.2Hz, 3H)</p>	20
82		<p>(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン</p>	<p>LCMS (apci+) 536 [M+H]<sup>+</sup>; 2.67 分; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.37 (d, J = 9.4Hz, 1H), 4.25-4.04 (m, 2H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.65-3.22 (m, 7H), 2.72-2.60 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (d, J = 7.0Hz, 3H)</p>	30
83		<p>(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン</p>	<p>LCMS (apci+) 502 [M+H]<sup>+</sup>; 2.68 分; HPLC r.t.= 1.98 分, &gt;純度 97%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.43 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.8Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.24 (t, J = 7.8Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.4Hz, 1H), 4.22-4.02 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.59-3.41 (m, 4H), 3.37-3.22 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 0.5H), 2.10-1.94 (m, 0.5H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.96 (d, J=7.0Hz, 3H)</p>	40

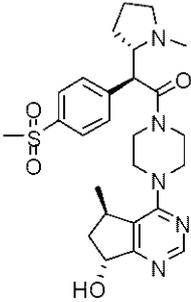
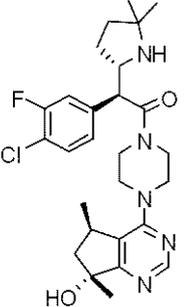
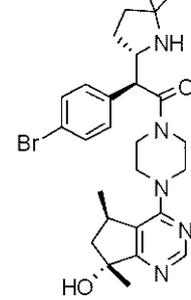
【表 2 - 1 1】

84		<p>(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p>LCMS (apci+) 502 [M+H]<sup>+</sup>; 2.60 分; HPLC r.t.= 1.99 分, &gt;純度 95%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.43 (t, J= 8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J= 9.8Hz, 1H), 7.06 (d, J= 8.2Hz, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.27 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.22-4.02 (m, 1H), 3.88-3.22 (m, 7H), 2.72-2.59 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.03 (d, J=7.0Hz, 3H)</p>	10
85		<p>(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)エタノン</p>	<p>2.03 分 (HPLC); (APCI+) m/z 510 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR 回転異性体混合物 (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) d 8.35 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H) 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.22 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.66-3.42 (m, 5H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.94-1.50 (m, 13H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H)</p>	20
86		<p>(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジエチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p>2.04 分 (HPLC); (APCI+) m/z 512 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR 回転異性体混合物 (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) d 8.36 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.25 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.88-1.56 (m, 8H), 0.95 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.85-0.74 (m, 6H)</p>	30
87		<p>(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エタノン</p>	<p>m/z 528.2; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 8.51 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.39 (t, 7.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.96-3.54 (m, 9H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (m, 3H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H)</p>	40

【表 2 - 1 2】

88		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1-((S)-ピロリジン-2-イル)エチル)ベンズアミド	m/z 465.2; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 9.06 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.84-3.70 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 3H), 1.01 (d, 3H)	10
89		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)-2-オキソエチル)ベンズアミド	m/z 479.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 11.06 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.20-3.86 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.15-1.80 (m, 5H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 9H), 1.11-1.07 (m, 3H)	20
90		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン	m/z 532.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 8.85 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.09 (d, 3H)	30
91		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン	m/z 550.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 8.85 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.86 (t, J = 7.86 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (d, 3H)	40
92		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.5 Hz, 2H), 5.49 (t, J=2.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.91-3.63 (m, 6H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.03-2.02 (m, 1 H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.17 (d, J=6.0 Hz, 3H); m/z: 500.3	

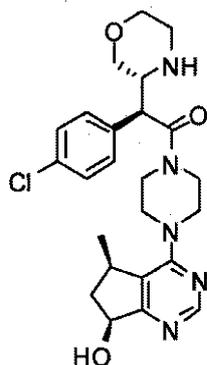
【表 2 - 1 3】

93		<p>(S)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エタンオン</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.01 (t, J=2.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 13H), 3.20 (s, 3H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.92 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z: 514.3</p>	10
94		<p>(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタンオン</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) d ppm 8.80 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.66 (t, J = 8.21 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.88-3.74 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.12 (d, 3H); m/z: 516.3</p>	20
95		<p>(S)-2-(4-ブロモフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタンオン</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) d ppm 8.78 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.49 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.47 Hz, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.89-3.76 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.12 (d, 3H); m/z: 542.2</p>	30
96		<p>4-((S)-1-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-フルオロベンゾニトリル</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) d ppm 8.87 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.45 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.05 (d, 3H); m/z: 493.3</p>	40

(実施例 97)

【0338】

## 【化52】



10

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((R)-モルホリン-3-イル)エタンオン

工程1: tert-ブチル3-オキシモルホリン-4-カルボキシレート(8.65g、43.0mmol、Chandrakumar, N.S.ら、J Med Chem、第35巻:2928頁(1992年)に記載されている通りに調製した)をEt<sub>2</sub>O(45mL)に溶解し、-78に冷却した。溶液をDIBAL-H(トルエン中1.5M溶液、29.2mL、43.8mmol)で滴下処理し、混合物を-78で90分間撹拌した。次いで、混合物を周囲温度に加温し、終夜撹拌した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(50mL)でクエンチし、20分間撹拌した。反応物を酢酸エチル(100mL)およびロッシェル塩(50mLの0.5N溶液)で希釈し、次いで20分間撹拌した。追加のロッシェル塩(75mL、0.5N)を加え、次いで反応物を20分間撹拌し、分離した。水溶液部分を酢酸エチル(2回)で洗浄した。次いで、合わせた有機物を2回ロッシェル塩(0.5N)、飽和NaHCO<sub>3</sub>、飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、油のtert-ブチル3-ヒドロキシモルホリン-4-カルボキシレート(7.0g、80%)とした。

20

## 【0339】

工程2: tert-ブチル3-ヒドロキシモルホリン-4-カルボキシレート(7.0g、34.4mmol)をMeOH(65mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸水和物(0.65g、3.4mmol)で処理した。反応物を周囲温度で40時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。次いで、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2回)、飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して、油のtert-ブチル3-メトキシモルホリン-4-カルボキシレート(5.85g、78%)とした。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 4.00-3.91(m, 2H), 3.81-3.58(m, 1H), 3.58-3.46(m, 2H), 3.38-3.21(m, 2H), 3.32(s, 3H), 1.49(s, 9H)。

30

## 【0340】

工程3: 塩化チタン(IV)(2.00mL、2.00mmol、トルエン中1M)溶液を0に冷却し、ジクロロメタン(3.5mL)に溶解した(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(0.60g、1.82mmol)溶液で処理した。5分後、ジイソプロピルエチルアミン(0.348mL、2.00mmol)を加えた。得られた溶液を0で1時間撹拌し、次いで-20に冷却した。ジクロロメタン(3.5mL)に溶解したtert-ブチル3-メトキシモルホリン-4-カルボキシレート(0.592g、2.72mmol)溶液を加え、混合物を-20で15分間撹拌した。次いで反応物を0に加温した。反応物を浴中で3時間かけて10にゆっくり加温した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(約4mL)でクエンチし、水で希釈して、固体を溶解した。分離後、水溶液部分を塩化メチレン(3回)で洗浄した。合わせた有機物を水(2回)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。勾配10~25%酢酸エチル/ヘキサン類で溶離するSiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィーに

40

50

粗生成物を供した。(R)-tert-ブチル3-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)モルホリン-4-カルボキシレートを発泡体(0.607g、65%)として回収した。MS (APCI+) [M+H] 514.7 / 516.8。

【0341】

工程4:水酸化リチウム水和物(0.098g、2.3mmol)を水(28mL)に溶解し、0℃に冷却し、THF(83mL)で希釈した。溶液を30%過酸化水素(0.48mL、4.7mmol)で処理し、10分間撹拌した。THF(3mL)に溶解した(R)-tert-ブチル3-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)モルホリン-4-カルボキシレート(0.607g、1.17mmol)溶液を加えた。反応混合物を浴中で周囲温度に加熱し、20時間撹拌した。反応混合物がデンプン-ヨウ素試験紙に対して陰性になるまで、反応物をNa<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(約7mL、1.5M)でクエンチした。次いで反応物を真空中で濃縮した。水層を酢酸エチル(2回)で抽出した。水層を3NのHClでpH約1~約2に調整し、酢酸エチル(3回)で抽出した。最終酢酸エチル抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮して、固体の(S)-2-((R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)モルホリン-3-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸(310mg、74%)とした。MS (APCI+) [M+H-Boc] 256.0 / 258.0

10

工程5:(S)-2-((R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)モルホリン-3-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸(0.051g、0.143mmol)を(5R,7S)-5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-7-オール二塩酸塩(0.0440g、0.143mmol)と合わせ、次いで塩化メチレン(1.4mL)にスラリー化した。懸濁液をジイソプロピルエチルアミン(0.0749mL、0.430mmol)で、次いでHBTU(0.0544g、0.143mmol)で処理した。次いで、混合物を周囲温度で60時間撹拌した。反応物を10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でクエンチし、分離した。反応混合物を塩化メチレン(3回)で洗浄し、次いで、合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、塩化メチレン(96mL)、次いで0%~5%MeOH/塩化メチレン(500mL)および5%MeOH/塩化メチレン(96mL)で溶離するSiO<sub>2</sub>(Biotage 12M)上でのクロマトグラフィーに供した。所望の物質を約1%のMeOH/塩化メチレン中できれいに溶離して、(R)-tert-ブチル3-((S)-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)モルホリン-4-カルボキシレートを油(81.2mg、99%)として得た。

20

30

【0342】

工程6:(R)-tert-ブチル3-((S)-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)モルホリン-4-カルボキシレート(0.0389g、0.0680mmol)をジオキサン(1mL)に溶解し、ジオキサン中4Mの塩化水素(0.425mL、1.70mmol)で処理した。溶液を周囲温度で終夜撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、ジオキサンに再度懸濁し、真空中で濃縮した。残渣をMeOHから濃縮(3回)し、次いでMeOHに溶解した。次いで、溶液をEt<sub>2</sub>Oに滴下添加して、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((R)-モルホリン-3-イル)エタノン二塩酸塩(20mg、54%)を得た。m/z 472.1 / 474.0; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.57(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.40(d, 2H), 5.13-5.07(m

40

50

, 1 H), 4.50 (d, 1 H), 4.15 - 4.05 (m, 1 H), 4.01 - 3.55 (m, 13 H), 3.53 - 3.39 (m, 1 H), 2.83 - 2.73 (m, 1 H), 1.65 - 1.56 (m, 1 H), 1.23 (d, 3 H)。

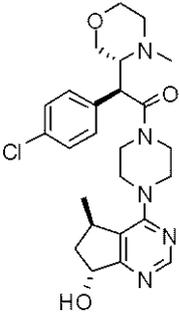
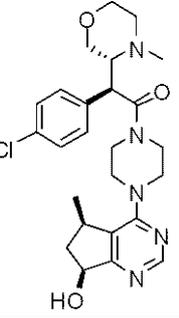
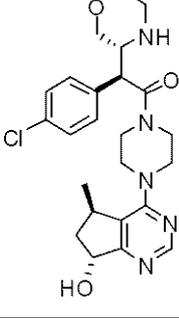
【0343】

表3に示した実施例98~100も、上記した方法に従って調製できる。

【0344】

【表3】

表3

実施例番号	構造	名称	LCMS NMR
98		(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((R)-4-メチルモルホリン-3-イル)エタノン	m/z 486.1 / 488.0; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.57 (s, 1H), 7.51-7.36 (m, 4H), 5.29 (t, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 4.13-3.35 (m, 9H), 3.22-2.96 (m, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.18 (d, 3H)
99		(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((R)-4-メチルモルホリン-3-イル)エタノン	m/z 486.1 / 488.0; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.58 (s, 1H), 7.51-7.35 (dd, 4H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.09-3.61 (m, 7H), 3.61-3.34 (m, 3H), 3.22-2.96 (m, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.23 (d, 3H)
100		(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((R)-モルホリン-3-イル)エタノン	m/z 472.1 / 474.1; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d ppm 8.56 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 4.03-3.73 (m, 7H), 3.73-3.56 (m, 4H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.41-3.20 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.18 (d, 3H)

(実施例101)

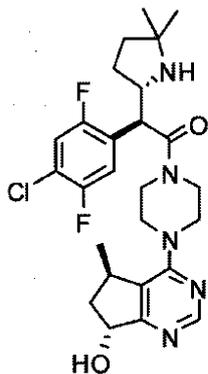
【0345】

10

20

30

## 【化53】



10

(S)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程1：トリフルオロメタンスルホン酸(9.9 mL、110 mmol)を室温で2-クロロ-1,4-ジフルオロベンゼン(2.2 g、15 mmol)に加え、次いで0 に冷却した。次いで、N-ヨードコハク酸イミド(3.16 g、14.1 mmol)を複数回に分けて加えた。10分後、反応混合物を室温に加温し、2時間攪拌した。反応混合物を氷水上に注ぎ、ヘキサンで抽出した。有機層を飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で洗浄し、乾燥し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(100%ヘキサン類)により粗生成物を精製して、1-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-ヨードベンゼン(3.0 g、74%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.52(dd, J = 5.4, 7.8, 1H), 7.17 - 7.08(m, 1H)。

20

## 【0346】

工程2：ヨウ化銅(I)(69.4 mg、0.364 mmol)、2-フェニルフェノール(93.0 mg、0.546 mmol)および炭酸セシウム(1.78 g、5.46 mmol)を窒素下で乾燥フラスコに加えた。マロン酸エチル(1.11 mL、7.29 mmol)を、続いてテトラヒドロフラン(3.64 mL、44.9 mmol)中の1-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-ヨードベンゼン(1.00 g、3.64 mmol)を混合物に加えた。反応混合物を密閉し、90 に加熱した。12時間後、反応混合物を室温に冷却し、次いで飽和NH<sub>4</sub>ClおよびEtOAcで希釈した。有機層を分離し、乾燥し、セライトを通して濾過した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~30%EtOAc-ヘキサン)により褐色油を精製して、ジエチル2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)マロネート(0.65 g、58%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37(dd, J = 6.3, 9.3, 1H), 7.17(dd, J = 6.1, 8.9, 1H), 4.91(s, 1H), 4.33-4.14(m, 4H), 1.28(t, J = 7.2, 6H)。

30

## 【0347】

工程3：ジエチル2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)マロネート(330 mg、1.08 mmol)をEtOH(1 mL)に溶解し、次いでNaOH(0.6 mL、5 N)を加えた。得られた溶液を周囲で12時間攪拌した。このとき、反応混合物を60 に3時間加熱し、その後HCl(1 N)でpH1に酸性化した。反応物を水(1 mL)で希釈し、次いでジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を得、これをさらには精製せずに使用した。

40

## 【0348】

工程4：(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸

50

は、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸から出発し、実施例B、工程1~3に記載されている通りに調製した。

【0349】

工程5:(S)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノンは、(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を使用し、実施例1、工程5に記載されている通りに調製した。  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O) 8.37(s, 1H), 7.37(dd, J = 6.2, 9.2, 1H), 7.16-7.08(m, 1H), 5.24(t, J = 7.9, 1H), 4.49(d, J = 9.1, 1H), 4.25-4.13(m, 1H), 4.11-3.99(m, 1H), 3.85-3.66(m, J = 19.2, 3H), 3.64-3.29(m, 4H), 2.23-2.13(m, 1H), 2.08-1.96(m, J = 13.2, 1H), 1.93-1.71(m, 4H), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.20(d, J = 5.9, 3H), 0.98(d, J = 7.0, 3H)。

10

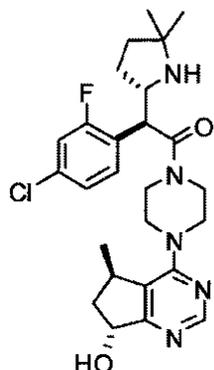
【0350】

(実施例102)

【0351】

【化54】

20



30

(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール

工程1:(5R,7R)-5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-7-オール二塩酸塩(0.109g、0.356mmol、実施例3、工程12を参照)、HATU(0.123g、0.324mmol)およびコリジン(0.171mL、1.30mmol)を、(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸(0.125g、0.324mmol、実施例Bに記載されているものと同様にして調製した)のDCM(25mL)溶液に加えた。反応物を室温で終夜撹拌した。反応物を水(20mL)とDCM(50mL)との間で分配し、層を分離した。有機物を水(2×10mL)で洗浄した。水溶液部分をDCM(25mL)で逆抽出し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濃縮して油とし、これをフラッシュクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、(S)-tert-ブチル5-((S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.116g、0.193mmol、59.5%収率

40

50

)を得た。LC/MS = 3.79分, (APCI+) m/z = 602 [M+H]<sup>+</sup>。

【0352】

工程2: ジオキサン中4NのHCl (3mL、0.191mmol)を、(S)-tert-ブチル5-((S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.115g、0.191mmol)の乾燥DCM(30mL)溶液に加え、室温で2時間撹拌した。反応物を濃縮乾固して、(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩(0.093g、0.162mmol、84.7%収率)を得た。HPLC, 220nm = 1.93分, 純度100%。LC/MS = 2.22分, (APCI+) m/z = 502 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) 8.38 (s, 1H), 7.27 (d, J = 10.54 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 5.22 (t, J = 7.81 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 4.19 (dd, J<sub>1</sub> = 8.59 Hz, J<sub>2</sub> = 14.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.46 (m, 5H), 3.42 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 2.19 (dd, J<sub>1</sub> = 7.08 Hz, J<sub>2</sub> = 13.27 Hz, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.03 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 7.03 Hz, 3H)。

10

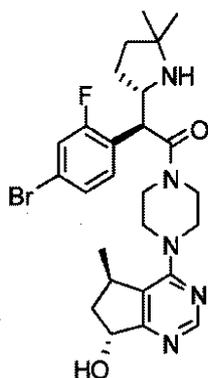
20

【0353】

(実施例103)

【0354】

【化55】



30

(S)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

40

工程1: HATU (0.149g、0.391mmol)を、(R)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)酢酸(0.168g、0.391mmol、実施例Bに記載されているものと同様にして調製した)、(5R,7R)-5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-7-オール二塩酸塩(0.1g、0.326mmol、実施例3、工程12を参照)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.171mL、0.977

50

mmol)のDCM(8mL)溶液に加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。次いで反応物をH<sub>2</sub>Oでクエンチした。反応物をH<sub>2</sub>O(3×30mL)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(S)-tert-ブチル5-((S)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.0334g、0.0517mmol、15.9%収率)を得た。LCMS(APCI+) 646.4, 648.5 m/z [M+H]<sup>+</sup>; 保持時間 = 4.25分。

【0355】

工程2: 4.0MのHCl/ジオキサン(0.121mL、0.483mmol)を、(S)-tert-ブチル5-((S)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.104g、0.161mmol)のDCM(1mL)溶液に加えた。溶液を終夜撹拌し、溶媒を除去して、(S)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-((R)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩(0.0618g、0.0998mmol、62.0%収率)を得た。

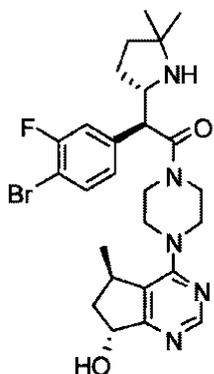
HP LC, 254nm = 1.988分, 純度99.66%, LCMS(APCI+) 547.7m/z [M+H]<sup>+</sup>; 保持時間 = 2.45分. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O) 8.58(s, 1H), 7.54(dd, J<sub>1</sub> = 1.952Hz, J<sub>2</sub> = 9.761Hz, 1H), 7.46(dd, J<sub>1</sub> = 1.562Hz, J<sub>2</sub> = 8.199Hz, 1H), 7.35(t, J = 7.809Hz, 1H), 5.32(t, J = 8.199Hz, 1H), 4.79(d, J = 9.761Hz, 1H), 4.40-4.31(m, 1H), 4.0-3.9(m, 2H), 3.82-3.62(m, 3H), 2.30-2.28(m, 1H), 2.27-2.15(m, 1H), 2.02-1.84(m, 4H), 1.58(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.29(d, J = 6.637Hz, 3H)。

【0356】

(実施例104)

【0357】

【化56】



(S)-2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程1: N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.045mL、0.

26 mmol) を、(S)-2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)酢酸(0.035 g、0.081 mmol、実施例Bに記載されているものと同様にして調製した)、(5R,7R)-5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-7-オールニ塩酸塩(0.025 g、0.081 mmol、実施例3、工程12を参照)および2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.031 g、0.081 mmol)のDCM(5 mL)溶液に加えた。反応物を室温で終夜撹拌した。次いで、反応物をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、H<sub>2</sub>O(3×30 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(S)-tert-ブチル5-((S)-1-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(23%収率)を得た。LCMS (APCI+) 648.2 m/z [M+H]<sup>+</sup>; 保持時間 = 4.28分。

10

## 【0358】

工程2: ジオキササン中4.0 MのHCl(1.5 mL)を、(S)-tert-ブチル5-((S)-1-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.012 g、0.0186 mmol)のDCM(5 mL)溶液に加えた。この溶液を室温で終夜撹拌し、次いで溶媒を除去して、(S)-2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノンニ塩酸塩(0.00367 g、0.00593 mmol、31.9%収率)を得た。HPLC, 254 nm = 1.99分, 純度96.93%, LCMS (APCI+) 548.3 m/z [M+H]<sup>+</sup>; 保持時間 = 2.56分, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.59 (s, 1H), 7.71 (t, J = 7.418 Hz, 1H), 7.39 (dd, J<sub>1</sub> = 1.562 Hz, J<sub>2</sub> = 9.761 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.418 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 7.809 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.371 Hz, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 6H), 2.30 (dd, J<sub>1</sub> = 7.809 Hz, J<sub>2</sub> = 12.884 Hz, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.028 Hz, 3H)。

20

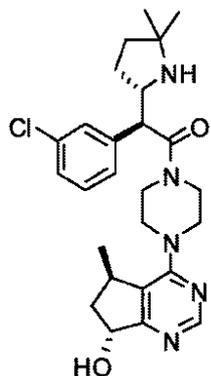
30

## 【0359】

(実施例105)

## 【0360】

## 【化57】



10

(S)-2-(3-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程1：(5R,7R)-5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-7-オール二塩酸塩(0.0661g、0.215mmol)、HATU(0.0744g、0.196mmol)およびDIEA(d0.742、0.0341mL、0.196mmol)を、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(3-クロロフェニル)酢酸(0.072g、0.196mmol、実施例B、工程3を参照)のDCM(25mL)溶液に加えた。反応物を室温で終夜撹拌した。反応物を水(20mL)とDCM(50mL)との間で分配し、層を分離した。有機物を水(2×10mL)で洗浄した。水溶液部分をDCM(25mL)で逆抽出し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濃縮して油とし、フラッシュクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、(S)-tert-ブチル5-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.090g、0.154mmol、78.7%収率)を得た。LC/MS = 3.79分、(APCI+) m/z = 584 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

## 【0361】

工程2：ジオキササン中4MのHCl(6mL、24mmol)を、(S)-tert-ブチル5-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.020g、0.034mmol)の乾燥DCM(15mL)溶液に加え、終夜撹拌した。溶媒を蒸発乾固させて、(S)-2-(3-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩(0.015g、0.027mmol、79%収率)を得た。HPLC, 220nm, 保持時間=1.91分, 純度92%。LC/MS, 保持時間=2.15分, (APCI+) m/z = 484 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O) 8.35(s, 1H), 7.35-7.28(m, 3H), 7.25-7.15(m, 1H), 5.22(t, J=8.20Hz, 1H), 4.28-4.00(m, 2H), 3.88-3.71(m, 1H), 3.67-3.55(m, 1H), 3.55-3.42(m, 4H), 3.36-3.05(m, 1H), 2.16(dd, J<sub>1</sub>=7.81Hz, J<sub>2</sub>=13.27Hz, 1H), 2.10-1.93(m, 1H), 1.88-1.70(m, 4H), 1.36(s, 3H),

40

50

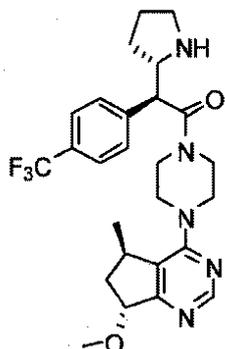
1.30 (s, 3H), 0.94 (d, J = 7.03 Hz, 3H)。

【0362】

(実施例106)

【0363】

【化58】



10

(S)-1-(4-((5R,7R)-7-メトキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン

工程1: tert-ブチル4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートのDMF (2 mL) 溶液を、NaH (50 mg, 1.98 mmol) のDMF (5 mL) 懸濁液に0 で滴下添加した。次いで、ヨウ化メチル (700 mg, 5 mmol) のDMF (1 mL) 溶液を滴下添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌した。反応物を氷/飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、DCM (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮して、tert-ブチル4-((5R,7R)-7-メトキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを油として得、これを精製せずに使用した。MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 349.0。この物質は、適切な出発材料と置き換え、実施例3、工程12~14に記載されているのと同様にして表題化合物を調製するために使用した。m/z 504.3; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49-3.61 (m, 10H), 3.47 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 2.37-1.78 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

30

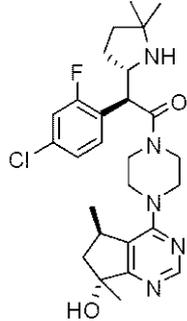
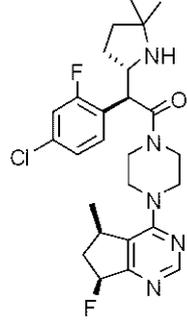
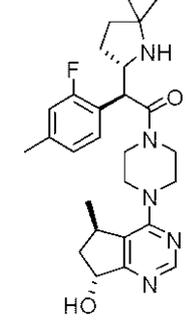
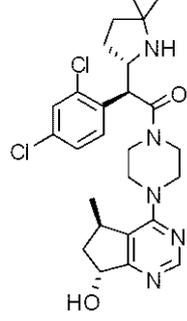
【0364】

表4に示した実施例107~141も、上記した方法に従って調製できる。

【0365】

【表 4 - 1】

表 4

実施例番号	構造	名称	LCMS NMR
107		(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩	LC/MS = 3.89 分, (APCI+) $m/z$ = 616 [M+H] <sup>+</sup>
108		(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7S)-7-フルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩	HPLC, 220nm, 純度 100% = 2.22 分, LC/MS = 2.42 分, (APCI+) HPLC, 220nm, 純度 100%, r.t. = 2.22 分. LC/MS, r.t. = 2.42 分, (APCI+) $m/z$ = 504 [M+H] <sup>+</sup> = 504 [M+H] <sup>+</sup>
109		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩	HPLC, 220nm = 1.95 分, 純度 99.6%, LC/MS = 2.12 分, (APCI+) $m/z$ = 482 [M+H] <sup>+</sup>
110		(S)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩	HPLC, 254nm = 2.05 分, 純度 95.6%, LC/MS = 2.23 分, (APCI+) $m/z$ = 518 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 6 6 】

10

20

30

40

【表 4 - 2】

111		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エタノン二塩酸塩	HPLC, 220nm = 1.98 分, 純度 100%, LC/MS = 2.28 分, (APCI+) $m/z = 500 [M+H]^+$	10
112		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((R)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エタノン二塩酸塩	HPLC, 220nm = 2.01 分, 純度 100%, LC/MS = 2.50 分, (APCI+) $m/z = 484 [M+H]^+$	20
113		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ナフタレン-1-イル)エタノン二塩酸塩	HPLC, 254nm = 1.99 分, 純度 100%, LC/MS = 2.24 分, (APCI+) $m/z = 500 [M+H]^+$	30
114		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((R)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ナフタレン-1-イル)エタノン二塩酸塩	HPLC, 220nm = 1.95 分, 純度 98%, LC/MS = 2.51 分, (APCI+) $m/z = 484 [M+H]^+$	40
115		(S)-2-((3,4-ジクロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩	HPLC, 254nm = 2.01 分, 純度 99.90%, LCMS (APCI+) 519.8 $m/z [M+H]^+$ ; Rt = 2.80; $^1H$ NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8.57 (s, 1H), 7.67 (d, J=2.34Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.59Hz, 1H), 7.39 (dd, J1=2.34Hz, J2= 8.59Hz, 1H), 5.29 (t, J=7.809Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.37Hz, 1H), 3.95-3.65 (m, 6H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.36 (d, J=5.857Hz, 3H)	50

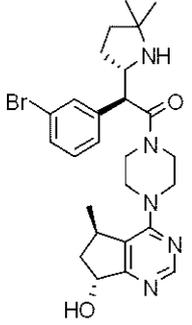
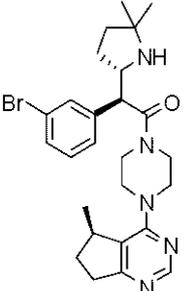
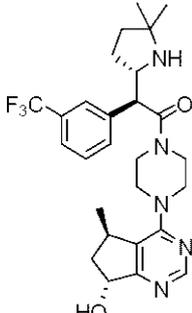
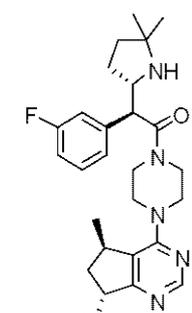
【表 4 - 3】

116		<p>(S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩</p>	<p>HPLC, 254nm = 1.96 分, 純度 99.90%, LCMS (APCI+) 486.2 <math>m/z</math> [M+H]<sup>+</sup>; Rt =2.49</p>	10
117		<p>(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩</p>	<p>HPLC, 220nm = 1.85 分, 収率 99.90%, LCMS (APCI+) 468.1 <math>m/z</math> [M+H]<sup>+</sup>; Rt =2.35</p>	
118		<p>(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩</p>	<p>HPLC, 220nm = 2.02 分, 純度 99.99%, LCMS (APCI+) 536.1 <math>m/z</math> [M+H]<sup>+</sup>; Rt =2.66</p>	20
119		<p>(S)-2-(3-クロロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((R)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩</p>	<p>HPLC, 220 nm = 2.00 分, 純度 98.9%, LC/MS = 2.76 分, (APCI+) <math>m/z</math> = 468 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) 8.26 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.23 (d, J= 8.18Hz, 1H), 4.19-4.00 (m, 2H), 3.90-3.79(m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 4H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.92 (d, J6.64Hz, 3H)</p>	30

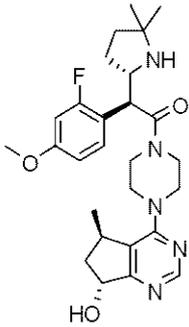
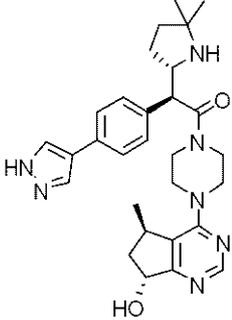
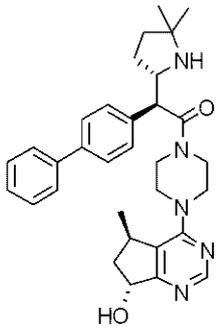
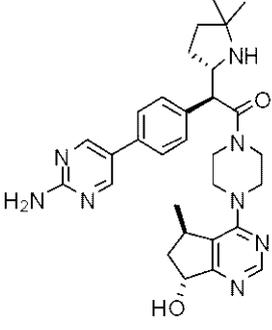
40

【 0 3 6 8 】

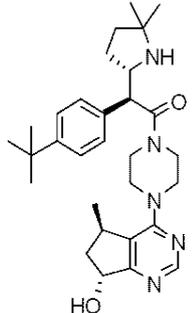
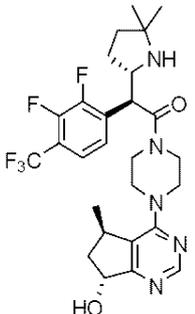
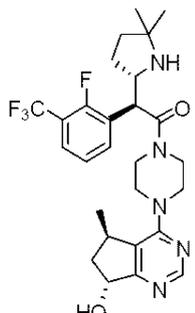
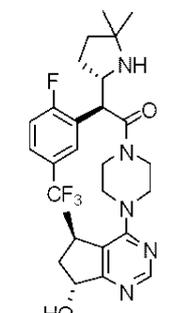
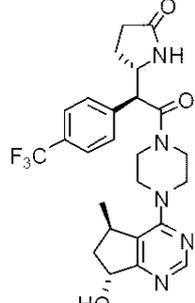
【表 4 - 4】

120		<p>(S)-2-(3-ブロモフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩</p>	<p>HPLC, 254 nm = 2.01 分, 純度 99.09%, LCMS (APCI+) 530.0 <i>m/z</i> [M+H]<sup>+</sup>; 保持時間 = 2.31 分. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) 8.39 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.24 (d, J=4.685Hz, 2H), 5.25 (t, J=7.809Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.7-3.58 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.1-1.95 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.95 (d, J=7.028Hz, 3H)</p>	10
121		<p>(S)-2-(3-ブロモフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((R)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩</p>	<p>HPLC, 254nm = 2.00 分, 純度 96.92% LCMS (APCI+) = 2.56 分. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) 8.22 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.21-4.0 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.78-3.5 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.5-3.45 (m, 3H), 2.95 (dd, J1=9.371Hz, J2=18.351Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 5H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.91 (d, J=7.028Hz, 3H)</p>	20
122		<p>(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン二塩酸塩</p>	<p>HPLC, 254nm = 2.05 分, 純度 95.92%, LCMS (APCI+) 518.0 <i>m/z</i> [M+H]<sup>+</sup>; 保持時間 = 2.40, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) 8.39 (s, 1H), 7.65-7.6 (m, 2H), 7.52 (d, J=5.466Hz, 2H), 5.25 (t, J=7.809Hz, 1H), 4.35 (d, J=9.371Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.62-3.4 (m, 4H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.94 (d, J=7.028Hz, 3H)</p>	30
123		<p>(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩</p>	<p>HPLC, 220nm = 1.85 分, 純度 99.99%, LCMS (APCI+) 468.4 <i>m/z</i> [M+H]<sup>+</sup>; 保持時間 = 2.49 分, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.6 (s, 1H), 7.5-7.42 (1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 1H), 5.32 (t, J=7.809Hz, 1H), 4.57 (d, J=9.761Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.1-4.02 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.5-3.4 (m, 1H) 2.4-2.31 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 1H), 2.0-1.8 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.18 (d, J=7.028Hz, 3H)</p>	40

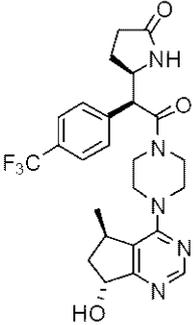
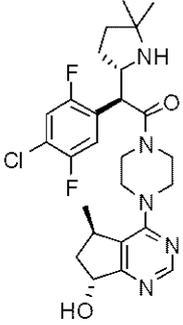
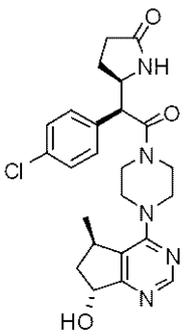
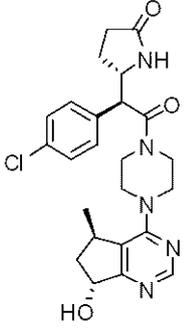
【表 4 - 5】

124		<p>(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩</p>	<p>HPLC, 254 nm で純度 98%, 保持時間 = 1.84 分. LCMS (APCI+) M+H+: 498 (100%); 保持時間 = 2.08 分. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.76 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H)</p>	10
125		<p>(S)-2-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.2, 3H), 7.31 (d, J = 8.2, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.7, 1H), 3.84 - 3.40 (m, 12H), 3.02 (d, J = 9.5, 1H), 2.02 - 1.82 (m, 4H), 1.48 (ddd, J = 6.4, 14.0, 17.8, 5H), 1.09 (d, J = 5.2, 8H), 1.00 (d, J = 6.9, 4H)</p>	20
126		<p>(S)-2-(2-フェニル-4-イル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.40 (s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.3, 1H), 5.33 (d, J = 5.6, 1H), 4.81 (dd, J = 6.3, 12.7, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74 - 3.40 (m, 7H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.58 - 1.36 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.9, 3H)</p>	30
127		<p>(S)-2-(4-(2-アミノピリミジン-5-イル)フェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.56 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3, 2H), 7.41 (d, J = 8.3, 2H), 6.72 (s, 2H), 4.82 (t, J = 6.7, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.73 - 3.41 (m, 8H), 2.05 - 1.81 (m, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.9, 3H)</p>	40

【表 4 - 6】

128		(S)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 8.47 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0, 2H), 7.32 (d, J = 8.1, 2H), 5.33 (t, J = 7.8, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 3H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 3.68 - 3.48 (m, 5H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.29 - 4.24 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.9, 3H)	10
129		(S)-2-(2,3-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 8.39 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 4H), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 2.22 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 4H), 1.38 (s, 4H), 1.32 (s, 4H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	20
130		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 8.16 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.41 - 2.96 (m, 6H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.53 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	30
131		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 - 9.50 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 1H), 4.00 - 3.61 (m, 11H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (s, 4H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	40
132		(S)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1, 2H), 5.40 (d, J = 5.5, 1H), 4.83 (d, J = 6.2, 1H), 4.24 (d, J = 8.9, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 2.11 - 1.84 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9, 3H), 0.94 (d, J = 6.6, 1H)	50

【表 4 - 7】

133		(R)-5-((S)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.43 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1, 2H), 5.40 (d, J = 5.5, 1H), 4.83 (q, J = 6.2, 1H), 4.24 (d, J = 8.9, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 4H), 3.54 - 3.38 (m, J = 10.2, 6H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.11 - 1.84 (m, 4H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9, 3H), 0.94 (d, J = 6.6, 1H)	10
134		(S)-2-(4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.37 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 6.2, 9.2, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 5.24 (t, J = 7.9, 1H), 4.49 (d, J = 9.1, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, J = 19.2, 3H), 3.64 - 3.29 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, J = 13.2, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.20 (d, J = 5.9, 3H), 0.98 (d, J = 7.0, 3H)	20
135		(R)-5-((S)-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.50 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4, 2H), 7.22 (d, J = 8.5, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.08 (t, J = 7.1, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.69 - 3.53 (m, J = 9.6, 3H), 3.50 - 3.29 (m, J = 16.3, 4H), 3.20 (br s, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 7.1, 16.4, 2H), 2.15 (dd, J = 5.0, 12.0, 2H), 1.98 - 1.83 (m, J = 9.1, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.0, 3H)	30
136		(S)-5-((S)-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-2-オン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.49 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4, 2H), 7.23 (d, J = 8.4, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.07 (t, J = 7.1, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 3.86 (d, J = 9.9, 2H), 3.68 (d, J = 5.8, 1H), 3.65 - 3.51 (m, J = 14.3, 2H), 3.48 - 3.29 (m, J = 12.8, 4H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.94 - 1.68 (m, 2H), 1.13 (d, J = 7.0, 3H)	40

【表 4 - 8】

137		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)エタノン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8.45 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.40–4.38 (m, 1H), 4.30–4.16 (m, 2H), 3.95–3.85 (m, 2H), 3.70–3.55 (m, 6H), 3.26–3.15 (m, 1H), 2.28–2.22 (m, 1H), 2.15–2.09 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)	10
138		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8.46 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.42–4.39 (m, 1H), 4.30–4.15 (m, 2H), 3.97–3.87 (m, 2H), 3.77–3.51 (m, 7H), 3.39–3.27 (m, 1H), 2.28–2.22 (m, 1H), 2.15–2.09 (m, 1H), 1.99–1.84 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)	20
139		(S)-2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8.50 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.27–4.20 (m, 2H), 4.05–3.95 (m, 2H), 3.83–3.46 (m, 8H), 2.33–2.27 (m, 1H), 2.16–2.05 (m, 2H), 2.02–1.86 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)	30
140		(S)-2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8.54 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.35–4.21 (m, 2H), 4.11–3.95 (m, 2H), 3.87–3.46 (m, 8H), 2.36–2.31 (m, 1H), 2.23–1.89 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)	40
141		(S)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)エタノン	LC/MS, 保持時間 = 2.42 分, (APCI+) $m/z = 489$ [M+H] <sup>+</sup>	40

列挙された実施形態と併せて本発明を説明したが、本発明をそれらの実施形態に限定することは意図していないことが理解される。逆に、本発明は、特許請求の範囲によって定

義される通りの本発明の範囲内に含むことができる全ての代替物、修正物および均等物を網羅することが意図されている。したがって、以上の記載は、本発明の原理を例示するだけであると考えられる。

【0373】

「含む (comprise)」、「含めた (comprising)」、「含む (include)」、「含めた (including)」および「含む (includes)」という単語は、本明細書および下記の特許請求の範囲において使用される場合、述べられた特徴、整数、成分またはステップの存在を特定することを意図するが、それらは、1つもしくは複数の他の特徴、整数、成分、ステップ、またはそれらの群の存在または追加を除外しない。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

**C 0 7 D 413/12 (2006.01)**  
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 33/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)

F I

C 0 7 D 413/12  
 A 6 1 K 31/517  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 11/08  
 A 6 1 P 13/08  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 33/00  
 A 6 1 P 25/16

- (72)発明者 ベンクシク, ジョセフ  
 アメリカ合衆国 コロラド 80501, ロングモント, プレイリー ホーク ドライブ 1  
 529
- (72)発明者 ブレーク, ジェイムス エフ.  
 アメリカ合衆国 コロラド 80504, ロングモント, マラード サークル 2435
- (72)発明者 グラハム, ジェイムス エム.  
 アメリカ合衆国 コロラド 80501, ロングモント, シャカー ドライブ 1518
- (72)発明者 ヘンテマン, マーティン エフ.  
 アメリカ合衆国 コロラド 80026, ラファイエット, ロッジウッド ポイント 343
- (72)発明者 カラン, ニコラス シー.  
 アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ダブル レーン 4651
- (72)発明者 ミッチェル, イアン エス.  
 アメリカ合衆国 コロラド 80026, ラファイエット, レイブンウッド レーン 250  
 3
- (72)発明者 シェラクター, スティーブン ティー.  
 アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, 11ティーエイチ ストリート 31  
 51

- (72)発明者 スペンサー, ケース エル.  
アメリカ合衆国 コロラド 80540, ライオンズ, ステージコーチ トレイル 873
- (72)発明者 シャオ, デンミン  
アメリカ合衆国 コロラド 80501, ロングモント, グレナーバー ウェイ 191
- (72)発明者 スー, ルイ  
アメリカ合衆国 コロラド 80501, ロングモント, プレイリー ホーク ドライブ 1604
- (72)発明者 ウェルチ, マイク  
アメリカ合衆国 コロラド 80031, ウェストミンスター, ダブリュー 117ティーエイチ アベニュー 4834
- (72)発明者 リャン, ユン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, ドリスコール プレイス 557
- (72)発明者 サフィーナ, ブライアン エス.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94061, レッドウッド シティ, ウッドサイド ロード 1280

審査官 砂原 一公

- (56)参考文献 特表2007-512364(JP,A)  
国際公開第2006/071819(WO,A1)  
特表2004-512277(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D  
A61K  
A61P  
CAplus/REGISTRY(STN)  
MARPAT(STN)