

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7617005号
(P7617005)

(45)発行日 令和7年1月17日(2025.1.17)

(24)登録日 令和7年1月8日(2025.1.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 1 6

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5365(2006.01)

A 6 1 K 31/5365

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 42 (全118頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-543533(P2021-543533)

(86)(22)出願日 令和2年1月22日(2020.1.22)

(65)公表番号 特表2022-517866(P2022-517866
A)

(43)公表日 令和4年3月10日(2022.3.10)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/073798

(87)国際公開番号 WO2020/156437

(87)国際公開日 令和2年8月6日(2020.8.6)

審査請求日 令和5年1月20日(2023.1.20)

(31)優先権主張番号 201910084801.3

(32)優先日 平成31年1月29日(2019.1.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

前置審査

(73)特許権者 521330404

南京正大天晴制药有限公司

NANJING CHIA TAI TI
ANQING PHARMACEU TI
CAL CO., LTD.中華人民共和国江蘇省210046南京
市南京經濟技術開發区恒広路99号

(74)代理人 100147485

弁理士 杉村 憲司

(74)代理人 230118913

弁理士 杉村 光嗣

(74)代理人 100181847

弁理士 大島 かおり

(72)発明者 馬 昌友

中華人民共和国江蘇省210046南京
最終頁に続く

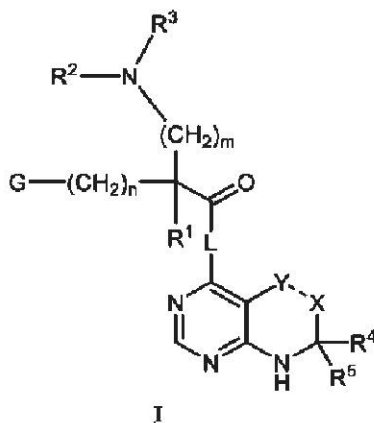
(54)【発明の名称】 AKT阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



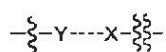
10

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩であって、
ここで、
R¹がHであり、

20

R^2 がイソプロピル基またはシクロプロピル基であり、
 R^3 が H であり、
 m は 1 であり、
 n は 0 であり、
 R^4 、 R^5 は一緒に $=O$ を形成し、

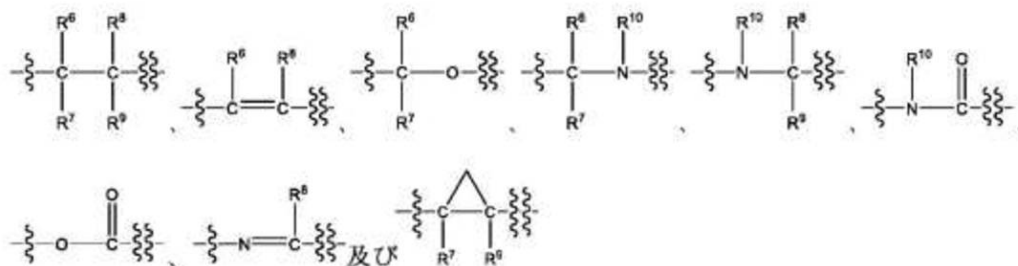
【化 2】



10

は、

【化 3】



20

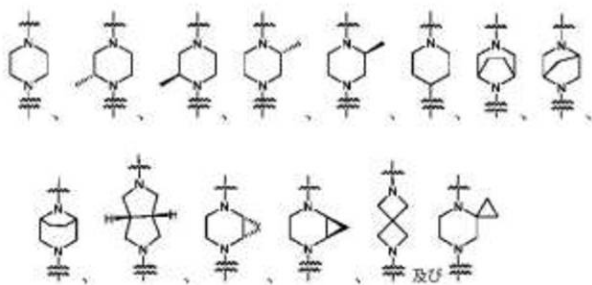
からなる群から選ばれ、

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、H、CN、C1 - C6 アルキル基及び C1 - C6 アルコキシ基からなる群から選ばれ、ここで前記 C1 - C6 アルキル基又は C1 - C6 アルコキシ基は、任意にハロゲン、OH、CN 又は C1 - C3 アルコキシ基で置換され、

R^{10} は、H 及び C1 - C6 アルキル基からなる群から選ばれ、ここで前記 C1 - C6 アルキル基は、任意にハロゲン、OH、CN 又は C1 - C3 アルコキシ基で置換され、

L は、下記基：

【化 4】



40

からなる群から選ばれ、

G は任意に 1 - 5 つの R^{11} で置換された 6 - 10 員アリアル基又は 5 - 10 員ヘテロアリアル基であり、

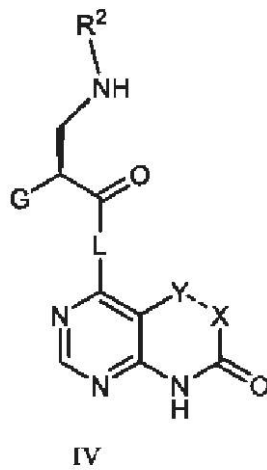
R^{11} は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 NH_2 、 NO_2 、ベンジルオキシ基、 $-NH(C1 - C6 \text{ アルキル基})$ 、 $-N(C1 - C6 \text{ アルキル基})_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C1 - C6 \text{ アルキル基})$ 、 $-C(=O)N(C1 - C6 \text{ アルキル基})_2$ 、 $-SO_2(C1 - C6 \text{ アルキル基})$ 、C1 - C6 アルキル基及び C1 - C6 アルコキシ基からなる群から選ばれ、ここで前記 C1 - C6 アルキル基又は C1 - C6 アルコキシ基は任意にハロゲンで置換される、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

50

前記化合物は、式 I V :

【化 5】



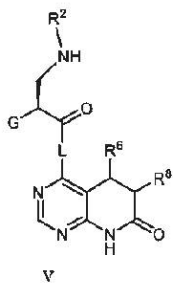
10

に示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記化合物は、式 V :

【化 6】



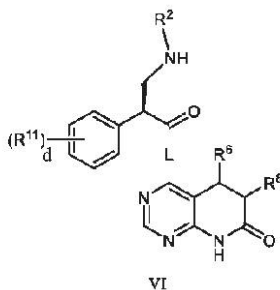
20

に示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記化合物は、式 V I :

【化 7】



40

に示される構造を有し、

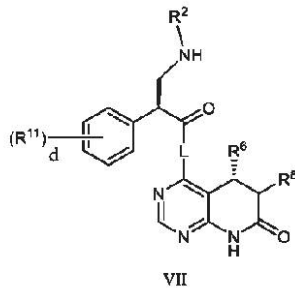
ここで、d が 1 および 2 からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記化合物は、

50

【化 8】



10

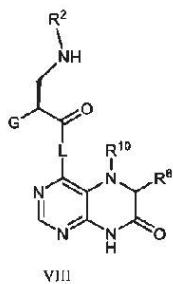
式VIIに示される構造を有し、

ここで、dが1および2からなる群から選ばれる、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

前記化合物は、式VIII:

【化 9】



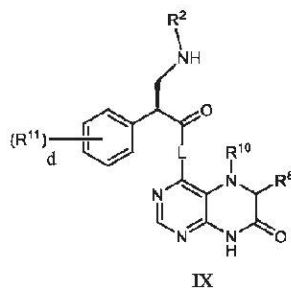
20

に示される構造を有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

前記化合物は、

【化 10】



40

式IXに示される構造を有し、

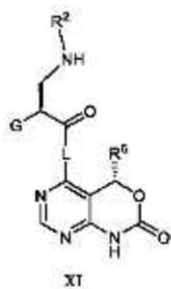
ここで、dが1および2からなる群から選ばれる、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

前記化合物は、式XI:

50

【化 1 1】



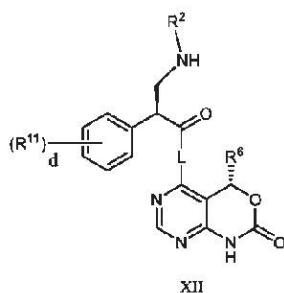
10

に示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記化合物は、

【化 1 2】



20

式 X I I に示される構造を有し、ここで、d が 1 および 2 からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

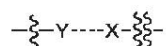
【請求項 10】

d が 1 である、請求項 4、5、7 または 9 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

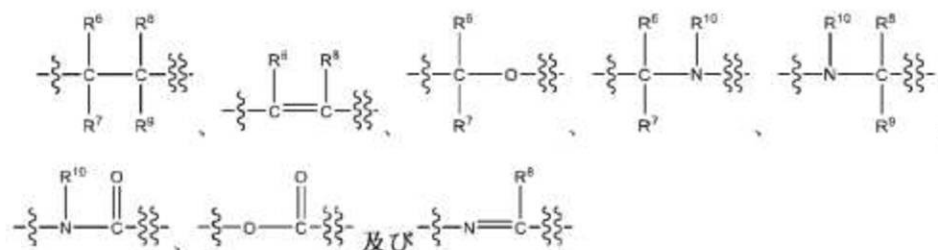
【請求項 11】

【化 1 3】



は、

【化 1 4】



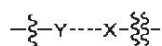
40

からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

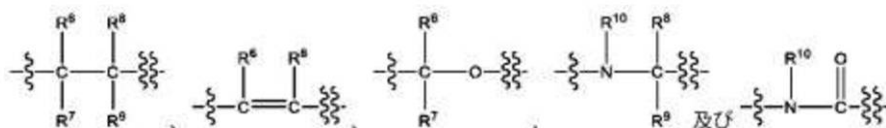
50

【化 1 5】



は、

【化 1 6】

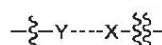


10

からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

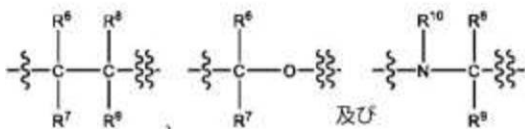
【請求項 1 3】

【化 1 7】



は、

【化 1 8】



20

からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

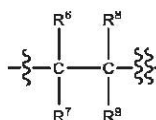
【化 1 9】



30

は、

【化 2 0】



である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

40

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 は、それぞれ独立して、H、CN、C1 - C6アルキル基及びC1 - C6アルコキシ基からなる群から選られ、ここで前記C1 - C6アルキル基又はC1 - C6アルコキシ基は任意にF、Cl、Br、I、OH、CN又はOMeで置換される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 は、それぞれ独立して、H、CN、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、OMe、OEt、 $OCH_2CH_2CH_3$ 及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 17】

R^6 が H、CN、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、OMe、OEt、 $OCH_2CH_2CH_3$ 又はイソプロポキシ基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R^6 が H、CN、メチル基、エチル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CH_2OH 、OMe 又は OEt である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R^6 が H、CN、メチル基、 CF_3 又は OMe である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 20】

R^6 がメチル基又は CF_3 である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R^7 が H である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R^8 が H、CN、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、OMe、OEt、 $OCH_2CH_2CH_3$ 又はイソプロポキシ基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 23】

R^8 が H、CN、メチル基、エチル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CH_2OH 、OMe 又は OEt である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

R^8 が H、CN 又はメチル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

R^8 が H である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

R^9 が H である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 27】

R^{10} は、H 及び C1 - C6 アルキル基からなる群から選ばれ、ここで前記 C1 - C6 アルキル基は、任意にハロゲン、OH 又は CN で置換される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R^{10} が H、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 CH_2OH 又は CH_2CH_2OH である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

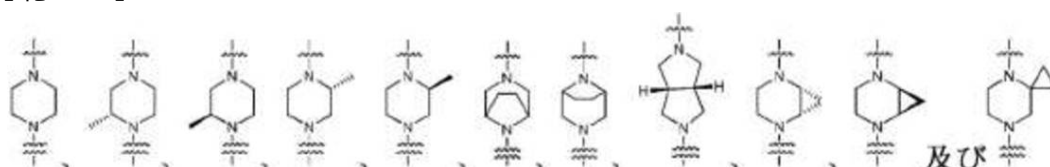
R^{10} がメチル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 30】

L が下記基：

【化 21】



50

からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

G は、任意に 1 - 5 つの R^{1 1} で置換されたフェニル基、或いは任意に 1 つ又は複数の R^{1 1} で置換されたチエニル基又はピリジル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

R^{1 1} は独立して、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、NO₂、ベンジルオキシ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、CH₂CF₃、CF₃、SMe、OMe、OCF₃、OEt 及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3 3】

R^{1 1} が Cl である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

G がフェニル基、2 - クロロフェニル基、3 - クロロフェニル基、4 - クロロフェニル基、4 - フルオロフェニル基、4 - ブロモフェニル基、4 - メチルフェニル基、4 - エチルフェニル基、4 - イソプロピルフェニル基、4 - トリフルオロメチルフェニル基、4 - シアノフェニル基、4 - メトキシフェニル基、4 - メチルチオフェニル基、4 - トリフルオロメトキシフェニル基、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル基、3 , 4 - ジフルオロフェニル基、2 , 4 - ジクロロフェニル基又は 4 - ベンジルオキシフェニル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 3 5】

G が 4 - クロロフェニル基、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル基、4 - トリフルオロメチルフェニル基又は 3 , 4 - ジフルオロフェニル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

G が 4 - クロロフェニル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

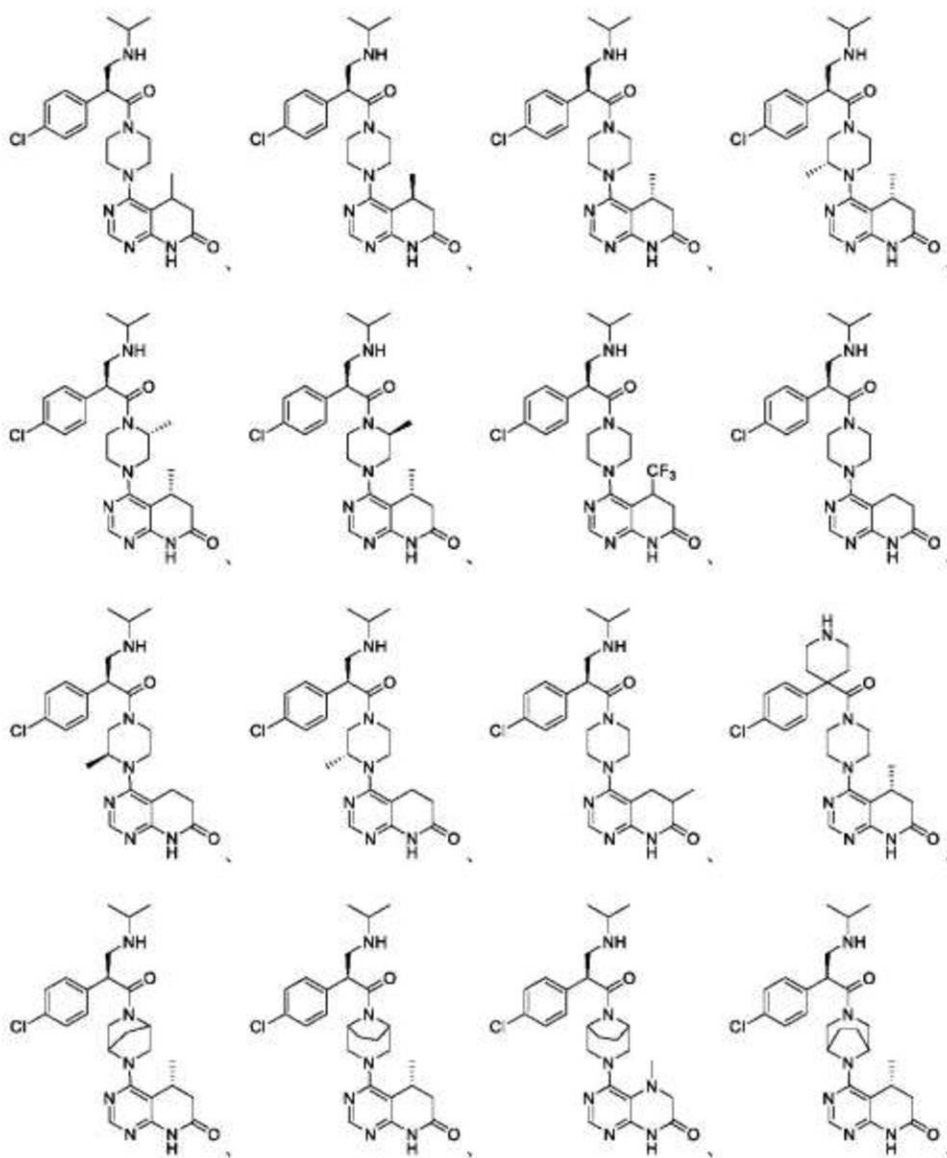
下記の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

30

40

50

【化 2 2】



10

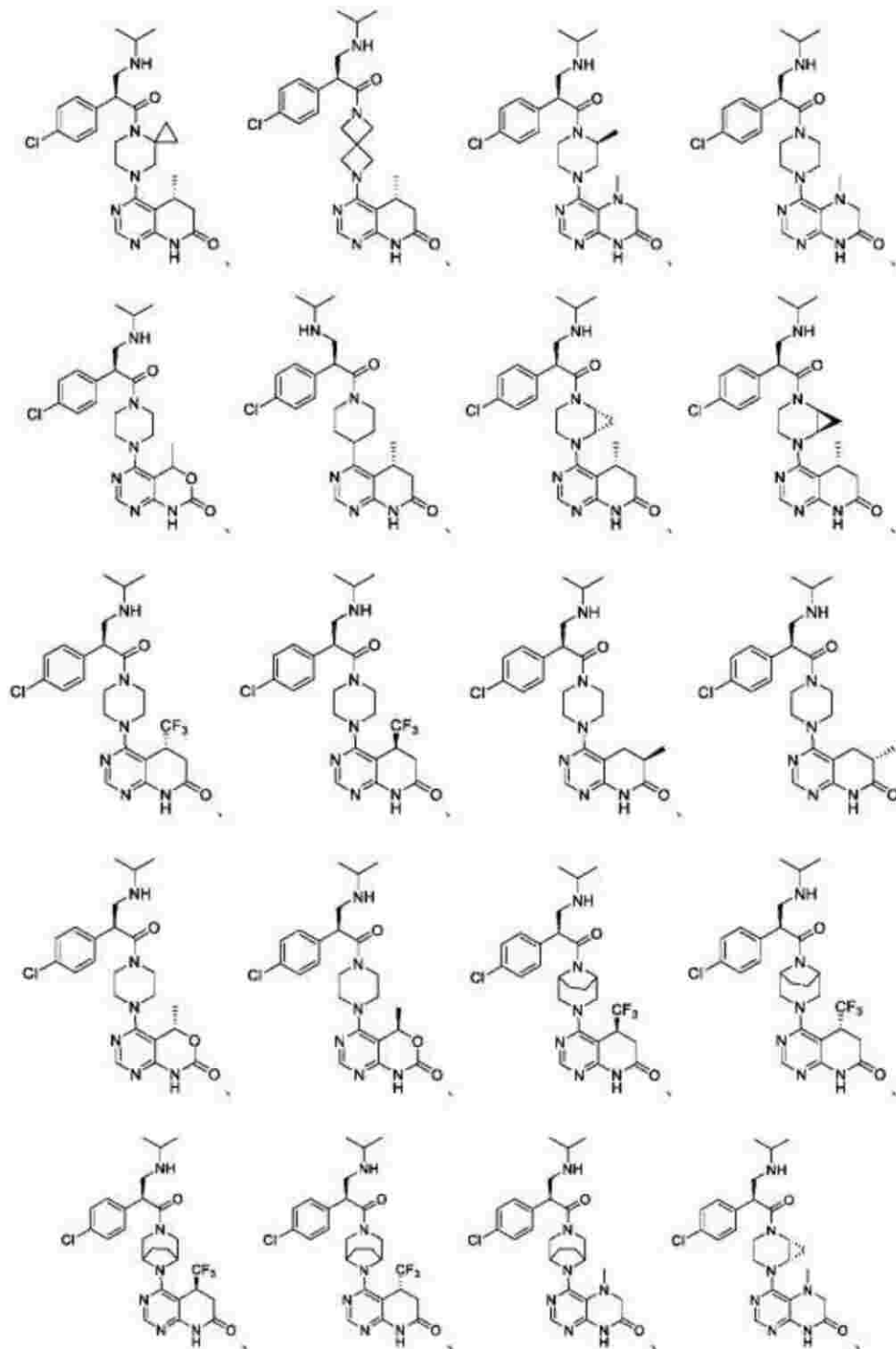
20

30

40

50

【化 2 3】



10

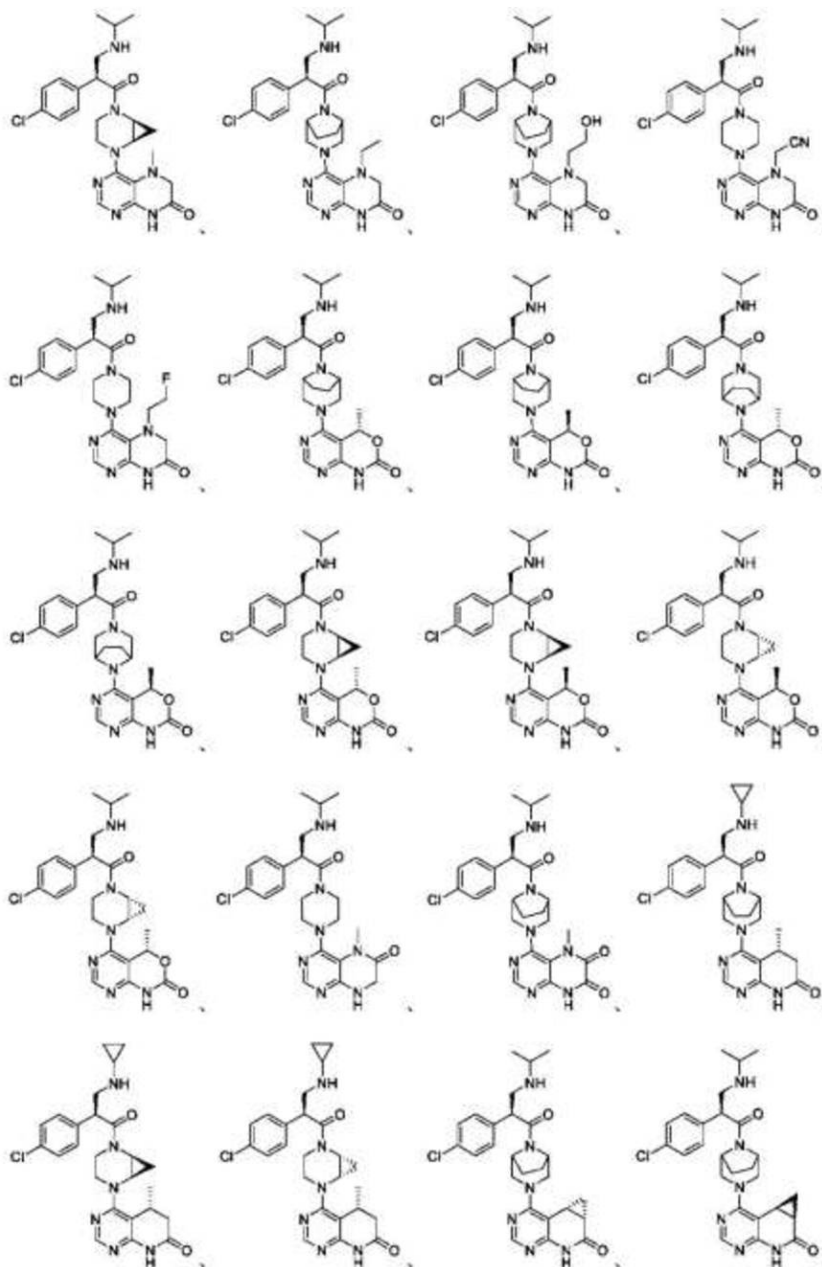
20

30

40

50

【化 2 4】

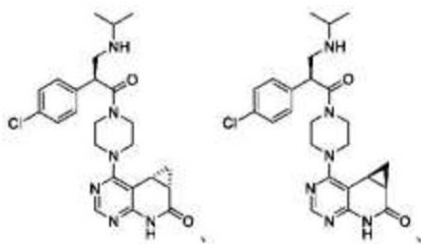


10

20

30

【化 2 5】



40

シス - (5 R) - 4 - (5 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロ
ピルアミノ) プロピオニル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) -
イル) - 5 - メチル - 5 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) -
オン、又は

トランス - (5 R) - 4 - (5 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル基) - 3 - (イ

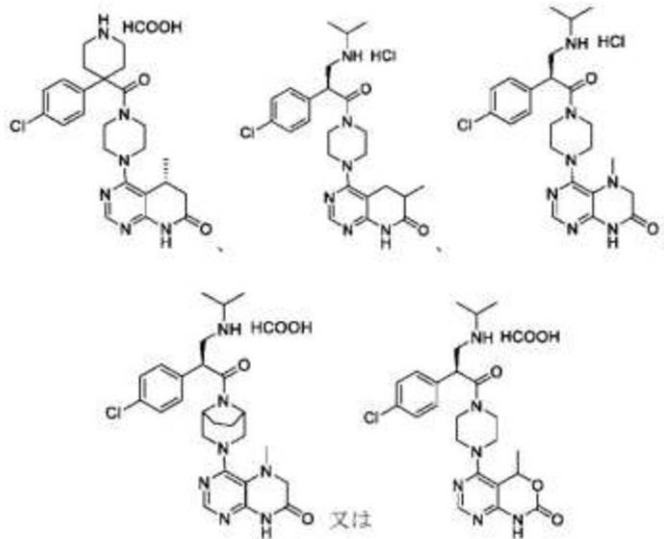
50

ソプロピルアミノ)プロピオニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-5-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オンである、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

下記の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

【化 26】



10

20

である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 39】

請求項 1 - 38 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 40】

A K T タンパク質キナーゼにより媒介された疾患又は疾患状態を予防及び / 又は治療する医薬品の調製における、請求項 1 - 38 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、或いは請求項 39 に記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項 41】

A K T タンパク質キナーゼにより媒介された乳がん、前立腺がん、又は卵巣がんを予防及び / 又は治療する医薬品の調製における、請求項 1 - 38 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、或いは請求項 39 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 42】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、

1) 式 1 - 1 の化合物から塩基と溶媒の存在下で式 1 - 2 の化合物を調製するステップと、

2) 式 1 - 2 の化合物とホルムアミジンアセテートから塩基と溶媒の存在下で式 1 - 3 の化合物を調製するステップと、

40

3) 式 1 - 3 の化合物から塩基と溶媒の存在下で式 1 - 4 の化合物を調製するステップと、

4) 式 1 - 4 の化合物をさらに反応させて式 1 - 5 の化合物を生成するステップと、

5) 式 1 - 5 の化合物と式 11 - 1 の化合物を反応させて式 12 - 1 の化合物を調製するステップと、

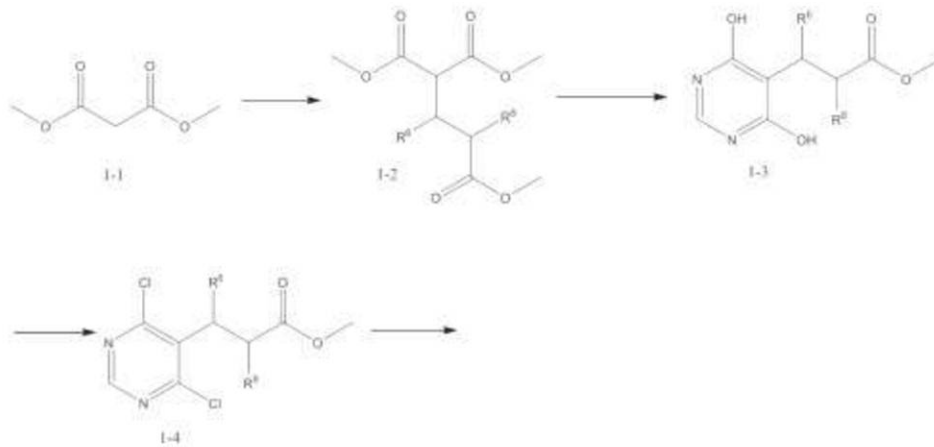
6) 式 12 - 1 の化合物の保護基が脱保護されて式 12 - 2 の化合物を調製するステップと、

7) 式 12 - 2 の化合物と式 1 - 9 の化合物を反応させて式 12 - 3 の化合物を調製するステップと、

を含み、

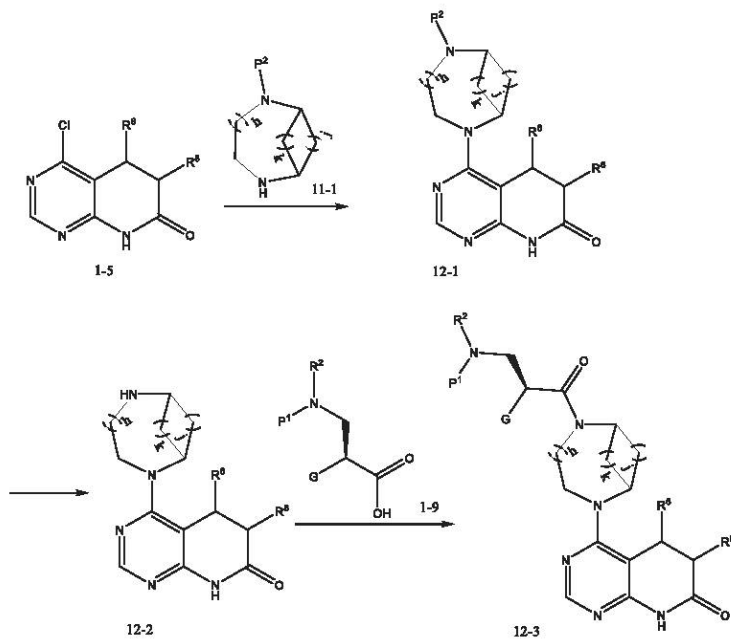
50

【化 2 7】



10

【化 2 8】



20

30

ここで、

R^2 がイソプロピル基またはシクロプロピル基であり、

R^6 および R^8 はそれぞれ独立して、H、CN、C1 - C6 アルキル基及びC1 - C6 アルコキシ基からなる群から選ばれ、ここで前記C1 - C6 アルキル基又はC1 - C6 アルコキシ基は、任意にハロゲン、OH、CN又はC1 - C3 アルコキシ基で置換され、

h が1であり、

j が0であり、

k が1であり、

G は任意に1 - 5 つの R^{11} で置換された6 - 10 員アリール基又は5 - 10 員ヘテロアリール基であり、

R^{11} は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 NH_2 、 NO_2 、ベンジルオキシ基、 $-NH(C1 - C6 \text{ アルキル基})$ 、 $-N(C1 - C6 \text{ アルキル基})_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C1 - C6 \text{ アルキル基})$ 、 $-C(=O)N(C1 - C6 \text{ アルキル基})_2$ 、 $-SO_2(C1 - C6 \text{ アルキル基})$ 、C1 - C6 アルキル基及びC1 - C6 アルコキシ基からなる群から選ばれ、ここで前記C1 - C6 アルキル基又はC1 - C6 アルコキシ基は任意にハロゲンで置換され、

40

50

P¹がH又はアミノ保護基であり、且つP²がアミノ保護基であり、

P¹がアミノ保護基である場合、更にアミノ保護基を脱離させるステップを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本願は、2019年01月29日に中国知的財産局に出願された第201910084801.3の中国特許出願の優先権を主張する。ここで、その全内容を、全体として引用により本願に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

本発明は医薬品化学分野に属し、具体的にはAKT阻害剤、その調製方法及び医薬品への用途に関する。

【背景技術】

【0003】

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)と、その下流のタンパク質AKT(タンパク質キナーゼ、PKBとも称される)と、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)とからなるPI3K/AKT/mTOR経路は、細胞内の非常に重要なシグナル伝達経路として、細胞の成長、生存、増殖、アポトーシス、血管新生、オートファジーなどの過程において、極めて重要な生物学上の機能を発揮している。該経路の異常な活性化は、がん、神経障害、自己免疫疾患及び血液リンパ系疾患を含む一連の疾患を起こす。

【0004】

AKTは、セリン/スレオニンキナーゼの一種であり、その下流にある多くのエフェクターによって細胞の生存、成長、代謝、増殖、移行及び分化を影響する。50%超のヒト腫瘍、主に前立腺がん、膵臓がん、膀胱がん、卵巣がん、乳がんには、AKTが過剰に活性化される現象がある。AKTの過剰な活性化は腫瘍の生成、転移及び薬剤耐性の発生をもたらす。

【0005】

AKTにはAKT1、AKT2及びAKT3の三つのサブタイプがある。典型的なキナーゼとして、各サブタイプは、いずれもアミノ基末端のPH構造ドメイン(Pleckstrin homology domain)、中部にATPと結合するキナーゼ構造ドメイン、及びカルボキシ基末端の調節構造ドメインで構成された。その三つのサブタイプの約80%のアミノ酸配列は相同であり、ただPH構造ドメイン及びキナーゼ構造ドメインの接合領域では比較的な大きい区別がある。

【0006】

現在、PI3K/AKT/mTORのシグナル経路に対する標的薬物は主にPI3K阻害剤及びmTOR阻害剤であるが、AKTはそのシグナル伝達経路のコアにある。AKT活性を阻害することで、上流のPI3Kを阻害することによる激しい副作用を回避しつつ、下流のmTORを阻害することによる負帰還メカニズムにより薬物の効果が影響されることも回避できる。従って、有効、且つ選択的なAKT阻害剤を探すのは現在腫瘍標的薬物の開発の重要な方向である。CN101631778Aにはシクロペンタ[D]ピリミジン誘導体が、CN101578273Aには水酸化化とメトキシ化されたシクロペンタ[D]ピリミジン誘導体が、CN101511842Aにはジヒドロフロピリミジン誘導体が、CN101970415Aには5H-シクロペンタ[D]ピリミジン誘導体がそれぞれ開示され、これらの化合物は10µM未満のAKT1阻害IC₅₀を有する。

【発明の概要】

【0007】

一種の態様として、本発明は式Iで示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

10

20

30

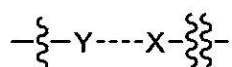
40

50

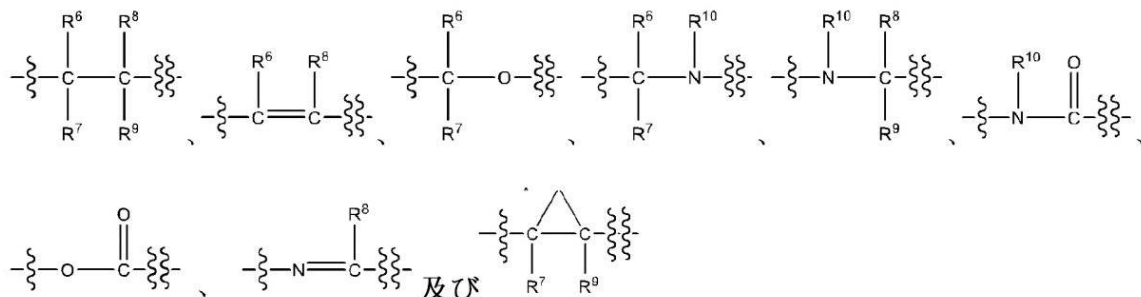
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^2-\text{N}-\text{R}^3 \\
 | \\
 (\text{CH}_2)_m \\
 | \\
 \text{G}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \\
 | \quad | \\
 \text{R}^1 \quad \text{L} \\
 | \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 | \quad | \\
 \text{Y} \quad \text{X} \\
 | \quad | \\
 \text{H} \quad \text{R}^4 \\
 | \\
 \text{R}^5
 \end{array}$$

I

【化 2】



【化 3】



R⁶、R⁷、R⁸、R⁹はそれぞれ独立して、H、CN、C₁-C₆アルキル基及びC₁-C₆アルコキシ基からなる群から選ばれ、ここで、前記C₁-C₆アルキル基又はC₁-C₆アルコキシ基は任意にハロゲン、OH、CN又はC₁-C₃アルコキシ基で置換され、R¹⁰はH及びC₁-C₆アルキル基からなる群から選ばれ、ここで、前記C₁-C₆アルキル基は任意にハロゲン、OH、CN又はC₁-C₃アルコキシ基で置換され、Lは任意に置換された1-2個の窒素を含む5-12員飽和複素環であり、

Gは任意に1 - 5個の R^{11} で置換された6 - 10員アリール基又は5 - 10員ヘテロア
リール基であり、

R^{11} は独立して、ハロゲン、OH、CN、 NH_2 、 NO_2 、ベンジルオキシ基、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル基})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル基})_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1 - C_6 \text{アルキル基})$ 、 $-C(=O)N(C_1 - C_6 \text{アルキル基})_2$ 、 $-SO_2(C_1 - C_6 \text{アルキル基})$ 、 $C_1 - C_6 \text{アルキル基}$ 及び $C_1 - C_6 \text{アルコキシ基}$ からなる群から選ばれ、
ここで、前記 $C_1 - C_6 \text{アルキル基}$ 又は $C_1 - C_6 \text{アルコキシ基}$ は任意にハロゲンで置換され、

ただし、 R^1 、 R^2 及びそれらと接続している原子と一緒に4 - 7員窒素含有複素環を形成すると、 R^1 、 R^2 はいずれもHではない。

10

【0008】

いくつかの実施形態において、 R^1 はH、OH及び任意にハロゲン又はOHで置換された $C_1 - C_6 \text{アルキル基}$ からなる群から選ばれ、いくつかの典型的な実施形態において、 R^1 はH、OH、Me、 CF_3 及び CH_2OH からなる群から選ばれ、いくつかのより典型的な実施形態において、 R^1 はH及びOHからなる群から選ばれ、いくつかの最も典型的な実施形態において、 R^1 はHである。

【0009】

いくつかの実施形態において、 R^2 と R^3 はそれぞれ独立して、H、 $C_1 - C_6 \text{アルキル基}$ 、 $C_3 - C_6 \text{シクロアルキル基}$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル基}) - (CH_2) -$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル基}) - (CH_2CH_2) -$ 、ベンジル基、フェネチル基、ピロリジニル基、及びテトラヒドロピラニル基からなる群から選ばれ、ここで、前記 $C_1 - C_6 \text{アルキル基}$ 、 $C_3 - C_6 \text{シクロアルキル基}$ 、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル基}) - (CH_2) -$ 又は $(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル基}) - (CH_2CH_2) -$ は任意にF、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 又は $C_1 - C_3 \text{アルコキシ基}$ で置換され、前記ベンジル基又はフェネチル基は任意にF、Cl、Br、I、OH、OMe、 CF_3 又はMeで置換され、前記ピロリジニル基又はテトラヒドロピラニル基は任意にF、Cl、Br、I、OH、 $C_1 - C_3 \text{アルキル基}$ 、シクロプロピルメチル又は $C_1 - C_4 \text{アルカノイル基}$ で置換される。

20

【0010】

いくつかの実施形態において、 R^2 と R^3 はそれぞれ独立して、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基、t-ブチル基、3-ペンチル基、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CH_2OMe 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピル- $(CH_2) -$ 、シクロペンチル- $(CH_2) -$ 、シクロヘキシル- $(CH_2) -$ 、シクロプロピル- $(CH_2CH_2) -$ 、シクロペンチル- $(CH_2CH_2) -$ 、ベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フルオロフェネチル基、4-クロロフェネチル基及びテトラヒドロピラン-4-イル基からなる群から選ばれる。

30

【0011】

いくつかの典型的な実施形態において、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、シクロプロピル- $(CH_2) -$ 、シクロヘキシル- $(CH_2) -$ 及びテトラヒドロピラン-4-イル基からなる群から選ばれる。

40

【0012】

いくつかのより典型的な実施形態において、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して、H、イソプロピル基及びシクロプロピル基からなる群から選ばれる。

【0013】

いくつかの実施形態において、 R^2 はHである。

【0014】

いくつかの実施形態において、 R^3 はイソプロピル基又はシクロプロピル基である。

【0015】

いくつかの実施形態において、 R^2 がHであり、且つ R^3 がイソプロピル基又はシクロプロ

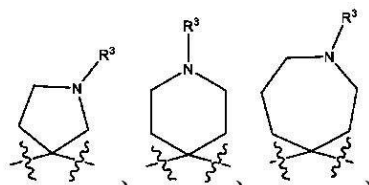
50

ロピル基である。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 及びそれらと接続している原子と一緒に下記のものを形成し、

【化 4】



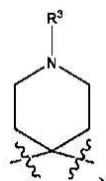
10

ここで、 R^3 の意味は上記と同じである。

【 0 0 1 7 】

いくつかの典型的な実施形態において、 R^1 、 R^2 及びそれらと接続している原子と一緒に下記のものを形成し、

【化 5】



20

ここで、 R^3 の意味は上記と同じである。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態において、 m が 0、1 又は 2 であり、いくつかの典型的な実施形態において、 m が 0 又は 1 であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 m が 1 である。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態において、 n が 0、1 又は 2 であり、いくつかの典型的な実施形態において、 n が 0 又は 1 であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 n が 0 である。

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態において、 R^4 、 R^5 はいずれも水素である。

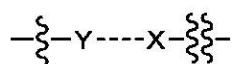
【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態において、 R^4 、 R^5 は一緒に $=O$ を形成する。

【 0 0 2 2 】

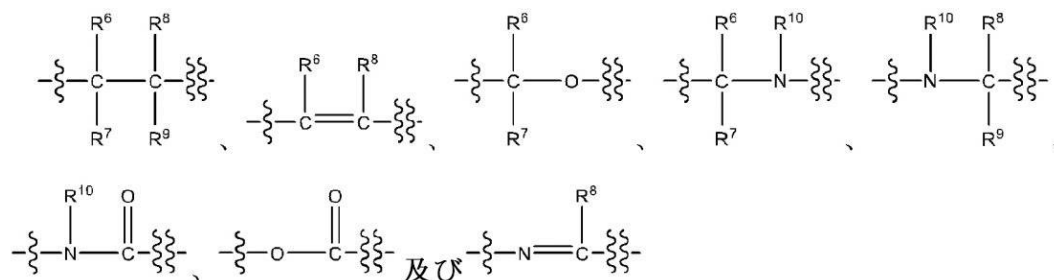
いくつかの実施形態において、

【化 6】



は下記の基からなる群から選ばれる：

【化 7】



40

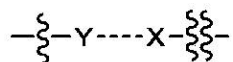
。

50

【 0 0 2 3 】

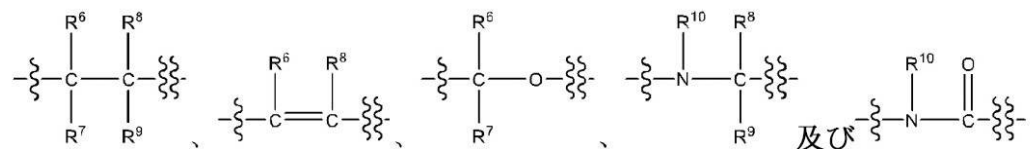
いくつかの実施形態において、

【化 8】



は下記の基からなる群から選ばれる：

【化 9】



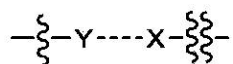
10

。

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態において、

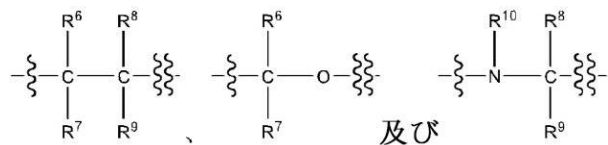
【化 1 0】



20

は下記の基からなる群から選ばれる：

【化 1 1】

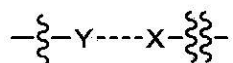


。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態において、

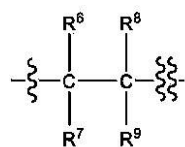
【化 1 2】



30

が、

【化 1 3】



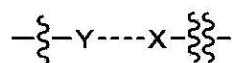
40

であり、且つ R^4 及び R^5 は一緒に = O を形成する。

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態において、

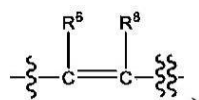
【化 1 4】



が

50

【化 1 5】

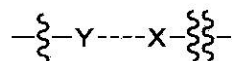


であり、且つ R^4 及び R^5 は一緒に $=O$ を形成する。

【0 0 2 7】

いくつかの実施形態において、

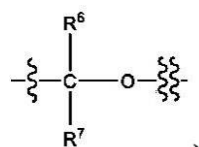
【化 1 6】



10

が

【化 1 7】



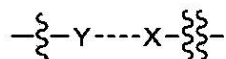
であり、且つ R^4 及び R^5 は一緒に $=O$ を形成する。

20

【0 0 2 8】

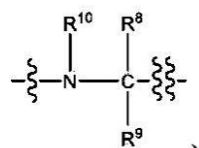
いくつかの実施形態において、

【化 1 8】



が

【化 1 9】



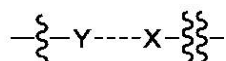
30

であり、且つ R^4 及び R^5 は一緒に $=O$ を形成する。

【0 0 2 9】

いくつかの実施形態において、

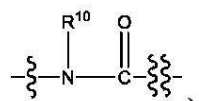
【化 2 0】



40

が

【化 2 1】



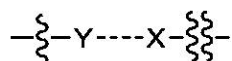
であり、且つ R^4 及び R^5 はいずれも H である。

【0 0 3 0】

いくつかの実施形態において、

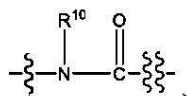
50

【化 2 2】



が

【化 2 3】



10

であり、且つ R^4 及び R^5 は一緒に $=\text{O}$ を形成する。

【0031】

いくつかの実施形態において、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、 $\text{C}1 - \text{C}6$ アルキル基及び $\text{C}1 - \text{C}6$ アルコキシ基からなる群から選ばれ、ここで、前記 $\text{C}1 - \text{C}6$ アルキル基又は $\text{C}1 - \text{C}6$ アルコキシ基は任意に F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CN 又は OMe で置換される。

【0032】

いくつかの実施形態において、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、 $\text{C}1 - \text{C}6$ アルキル基及び $\text{C}1 - \text{C}6$ アルコキシ基からなる群から選ばれ、ここで、前記 $\text{C}1 - \text{C}6$ アルキル基又は $\text{C}1 - \text{C}6$ アルコキシ基は任意に F 、 CN 又は OH で置換される。

20

【0033】

いくつかの実施形態において、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 OMe 、 OEt 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる。

【0034】

いくつかの実施形態において、 R^6 が H 、 CN 、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 OMe 、 OEt 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又はイソプロポキシ基であり、いくつかの典型的な実施形態において、 R^6 が H 、 CN 、メチル基、エチル基、イソプロピル基、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 OMe 又は OEt であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 R^6 が H 、 CN 、メチル基、 CF_3 又は OMe であり、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^6 が CN 、メチル基、 CF_3 又は OMe であり、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^6 が H 、 CN 又はメチル基であり、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^6 が H 、 CF_3 又はメチル基であり、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^6 がメチル基又は CF_3 である。

30

【0035】

いくつかの実施形態において、 R^7 は H である。

【0036】

いくつかの実施形態において、 R^8 が H 、 CN 、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 OMe 、 OEt 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又はイソプロポキシ基であり、いくつかの典型的な実施形態において、 R^8 が H 、 CN 、メチル基、エチル基、イソプロピル基、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 OMe 又は OEt であり、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^8 が H 、 CN 又はメチル基であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 R^8 が H 又は CN であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 R^8 が H 又はメチル基であり、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^8 が H である。

40

【0037】

いくつかの実施形態において、 R^9 は H である。

50

【 0 0 3 8 】

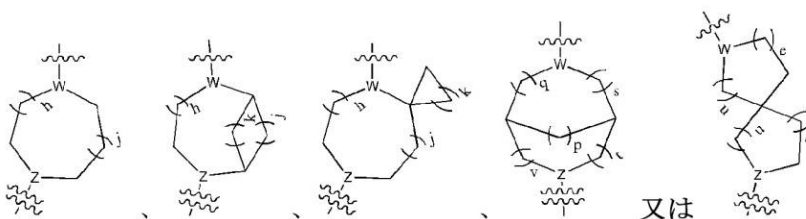
いくつかの実施形態において、 R^{10} は H 及び C 1 - C 6 アルキル基からなる群から選ばれ、ここで、前記 C 1 - C 6 アルキル基は任意にハロゲン、OH 又は CN で置換され、いくつかの実施形態において、 R^{10} が H、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 CH_2OH 又は CH_2CH_2OH であり、いくつかの典型的な実施形態において、 R^{10} がメチル基、エチル基、イソプロピル基、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CN 又は CH_2CH_2OH であり、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^{10} がメチル基、エチル基、 CH_2CN 、又は CH_2CH_2OH であり、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^{10} がメチルである。

10

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態において、L は任意に一つ又は複数の R^{12} で置換された下記の基である：

【 化 2 4 】



20

。

ここで：

波線は L がカルボニル基に接続する位置であり、また二重波線は L がピリミジンに接続する位置であり、

R^{12} はハロゲン、OH、CN、ビニル基、C 1 - C 6 アルキル及び C 1 - C 6 アルコキシ基からなる群から選ばれ、ここで、前記 C 1 - C 6 アルキル又は C 1 - C 6 アルコキシ基は任意にハロゲン又は OH で置換され、

h は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選ばれ、

j は 0、1、2 及び 3 からなる群から選ばれ、

k は 1、2、3 及び 4 からなる群から選ばれ、

q、s、v、t はそれぞれ独立して、0、1 及び 2 からなる群から選ばれ、且つ q、s、v、t がいずれも 0 であることはなく、

p は 0、1、2 及び 3 からなる群から選ばれ、

e は 0、1 及び 2 からなる群から選ばれ、

u は 1、2 及び 3 からなる群から選ばれ、

W、Z はそれぞれ独立して、N 及び C からなる群から選ばれ、且つ W、Z の少なくとも一つが N である。

30

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態において、 R^{12} は F、Cl、Br、I、OH、CN、ビニル基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、OMe、OEt、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 OCH_2OH 及び OCH_2CH_2OH からなる群から選ばれ、いくつかの典型的な実施形態において、 R^{12} はメチル基、エチル基、イソプロピル基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、OMe、OEt、 CH_2OH 及び OCH_2OH からなる群から選ばれ、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^{12} はメチル基、エチル基及び CF_3 からなる群から選ばれ、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^{12} はメチル基である。

40

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態において、h が 0、1、2 又は 3 であり、且つ j が 0、1 又は 2 であり、いくつかの典型的な実施形態において、h が 0、1 又は 2 であり、且つ j が 0 又は 1

50

であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 h が 0 又は 1 であり、且つ j が 0 であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 h が 1 であり、且つ j が 0 である。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態において、 k が 1、2 又は 3 であり、いくつかの典型的な実施形態において、 k が 1 又は 3 であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 k が 1 である。

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態において、 q 、 s 、 v 、 t はそれぞれ独立して、0又は1であり、且つ q 、 s 、 v 、 t がいずれも0であることはない。いくつかの典型的な実施形態において、 q 、 s 、 v 、 t はいずれも1であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 q 、 s はいずれも0であり、且つ v 、 t はいずれも1であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 q 、 s はいずれも1であり、且つ v 、 t はいずれも0であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 s 、 v はいずれも0であり、且つ q 、 t はいずれも1である。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態において、 p が 0、1 又は 2 であり、いくつかの典型的な実施形態において、 p が 0 又は 2 であり、いくつかのより典型的な実施形態において、 p が 2 である。

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態において、 e が 0 又は 1 であり、且つ u が 1 又は 2 であり、いくつかの典型的な実施形態において、 e が 0 又は 1 であり、且つ u が 1 であり、いくつかの更に典型的な実施形態において、 e が 0 であり、且つ u が 1 である。

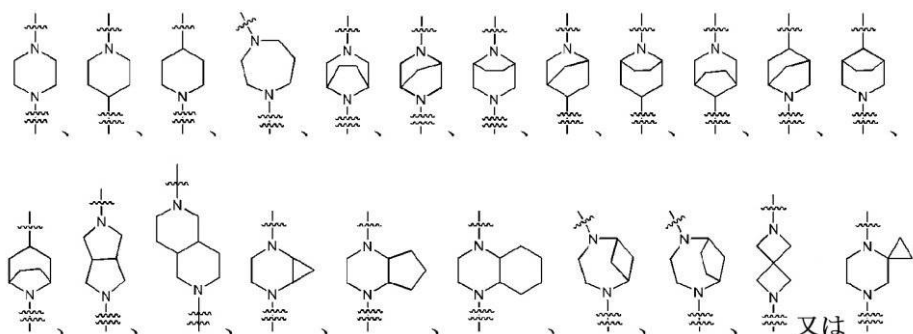
【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態において、WがCであり、且つZがNであり、いくつかの典型的な実施形態において、WがNであり、且つZがCであり、いくつかのより典型的な実施形態において、W、ZはいずれもNである。

【 0 0 4 7 】

いくつかの更に典型的な実施形態において、Lは任意に一つ又は複数の $R^{1,2}$ で置換された下記の基である：

【化 2 5】



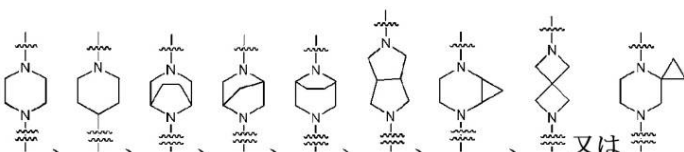
○

ここで、 R^{12} の意味は上記と同じである。

【 0 0 4 8 】

いくつかの更に典型的な実施形態において、Lは任意に一つ又は複数の $R^{1,2}$ で置換された下記の基である：

【化 2 6】



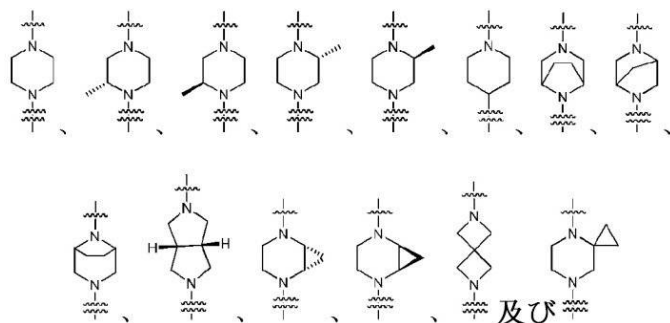
○

ここで、 R^{12} の意味は上記と同じである。

【0049】

いくつかの更に典型的な実施形態において、L は下記の基からなる群から選ばれる：

【化27】



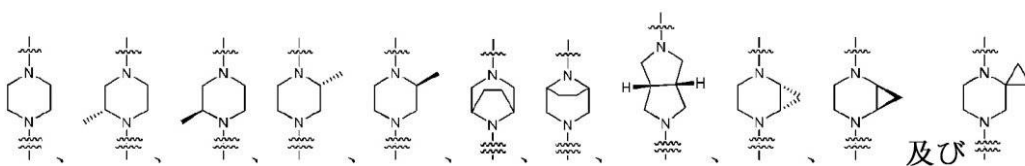
10

。

【0050】

いくつかの更に典型的な実施形態において、L は下記の基からなる群から選ばれる：

【化28】



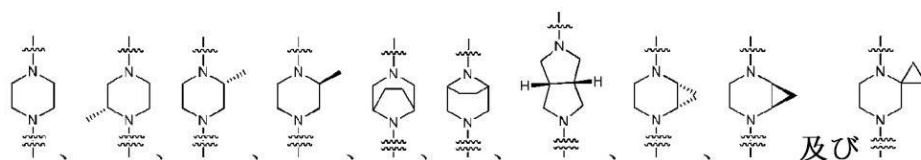
20

。

【0051】

いくつかの更に典型的な実施形態において、L は下記の基からなる群から選ばれる：

【化29】



30

。

【0052】

いくつかの実施形態において、G は任意に 1 - 5 つの R^{11} で置換されたフェニル基、或いは任意に 1 つ又は複数の R^{11} で置換されたチエニル基又はピリジル基である。

【0053】

いくつかの実施形態において、 R^{11} は独立して、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、NO₂、ベンジルオキシ基、メチル、エチル、イソプロピル、CH₂CF₃、CF₃、SMe、OMe、OCF₃、OEt 及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれ、いくつかの典型的な実施形態において、 R^{11} は独立して、F、Cl、Br、CN、ベンジルオキシ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、CF₃、OMe、SMe 及び OCF₃ からなる群から選ばれ、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^{11} は独立して、F、Cl 及び CF₃ からなる群から選ばれ、いくつかの更に典型的な実施形態において、 R^{11} が Cl である。

40

【0054】

いくつかの実施形態において、G がフェニル基、2 - クロロフェニル基、3 - クロロフェニル基、4 - クロロフェニル基、4 - フルオロフェニル基、4 - プロモフェニル基、4 - メチルフェニル基、4 - エチルフェニル基、4 - イソプロピルフェニル基、4 - トリフルオロメチルフェニル基、4 - シアノフェニル基、4 - メトキシフェニル基、4 - メチルチオフェニル基、4 - トリフルオロメトキシフェニル基、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル基、

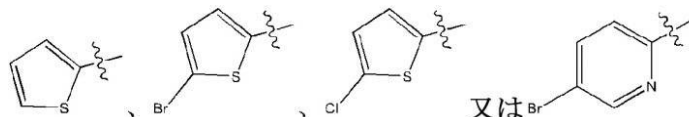
50

ル基、3,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基又は4-ベンジルオキシフェニル基であり、いくつかの典型的な実施形態において、Gが4-クロロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基又は3,4-ジフルオロフェニル基であり、いくつかの更に典型的な実施形態において、Gが4-クロロフェニル基である。

【0055】

いくつかの実施形態において、Gが任意に一つ又は複数のハロゲンで置換されたチエニル基又はピリジル基であり、いくつかのより典型的な実施形態において、Gが任意に一つ又は複数のF、Cl、Br又はIで置換されたチエニル基又はピリジル基であり、いくつかのより典型的な実施形態において、Gは下記の基である：

【化30】

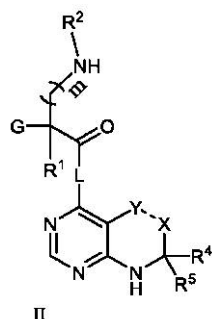


。

【0056】

別の態様として、本発明は式IIで示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

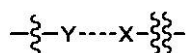
【化31】



II

ここで、R¹、R²、R⁴、R⁵、G、L、m及び

【化32】

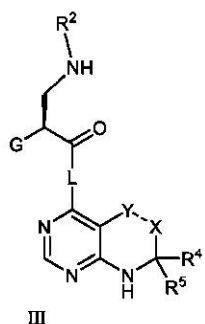


の定義は式I化合物と同じである。

【0057】

別の態様として、本発明は式IIIで示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

【化33】



III

10

20

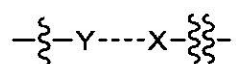
30

40

50

ここで、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 G 、 L 及び

【化 3 4】

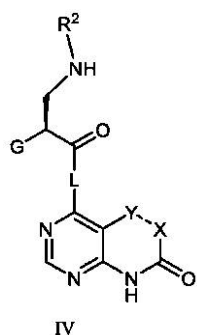


の定義は式 I 化合物と同じである。

【0058】

別の態様として、本発明は式 I V で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

【化 3 5】

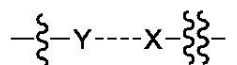


10

20

ここで、 R^2 、 G 、 L 及び

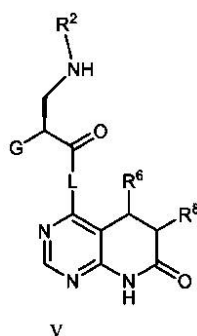
【化 3 6】



の定義は式 I 化合物と同じである。

別の態様として、本発明は式 V で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

【化 3 7】



30

ここで、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 G 及び L の定義は式 I 化合物と同じである。

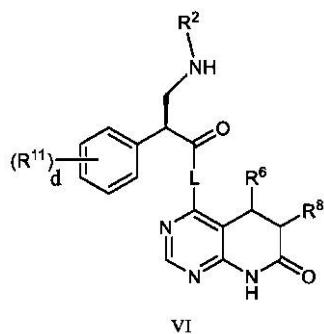
【0059】

別の態様として、本発明は式 V I で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

40

50

【化 3 8】



10

ここで、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 及びLの定義は式I化合物と同じであり、dは0、1、2、3、4及び5からなる群から選ばれる。

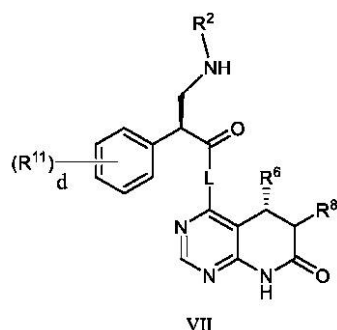
【0060】

いくつかの実施形態において、dは0、1、2及び5からなる群から選ばれ、いくつかの典型的な実施形態において、dは0、1及び2からなる群から選ばれ、いくつかの更に典型的な実施形態において、dは1及び2からなる群から選ばれ、いくつかの更に典型的な実施形態において、dが1である。

別の態様として、本発明は式VIIで示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

20

【化 3 9】



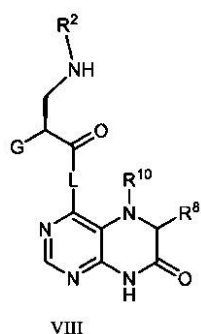
30

ここで、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 及びLの定義は式I化合物と同じであり、dの定義は式VI化合物と同じである。

【0061】

別の態様として、本発明は式VIIIで示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

【化 4 0】



40

ここで、 R^2 、 R^8 、 R^{10} 、G、Lの定義は式I化合物と同じである。

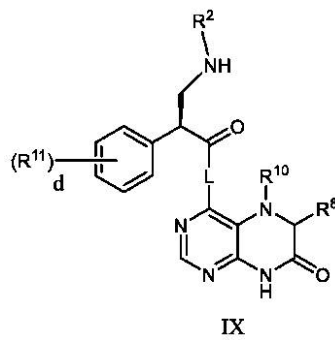
【0062】

別の態様として、本発明は式IXで示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供

50

し、

【化 4 1】

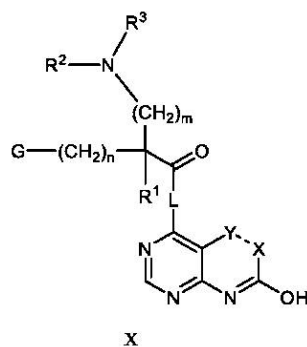


10

ここで、 R^2 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及び L の定義は式 I 化合物と同じであり、 d の定義は式 V I 化合物と同じである。

別の態様として、本発明の化合物は式 X で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を更に含み、

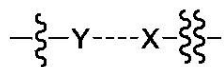
【化 4 2】



20

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G 、 L 、 m 、 n 及び

【化 4 3】

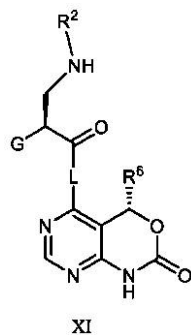


30

の定義は式 I 化合物と同じである。

別の態様として、本発明は更に式 X I で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

【化 4 4】



40

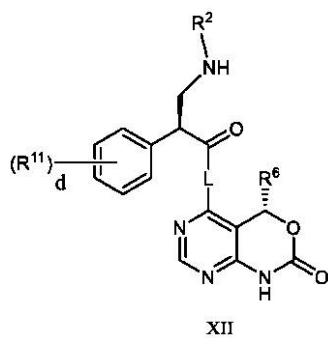
ここで、 R^2 、 R^6 、 G 及び L の定義は式 I 化合物と同じである。

【0063】

別の態様として、本発明は式 X I I で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、

50

【化 4 5】



10

ここで、 R^2 、 R^6 、 R^{11} 及び L の定義は式 I 化合物と同じであり、 d の定義は式 V I 化合物と同じである。

別の態様として、本発明は下記の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する：

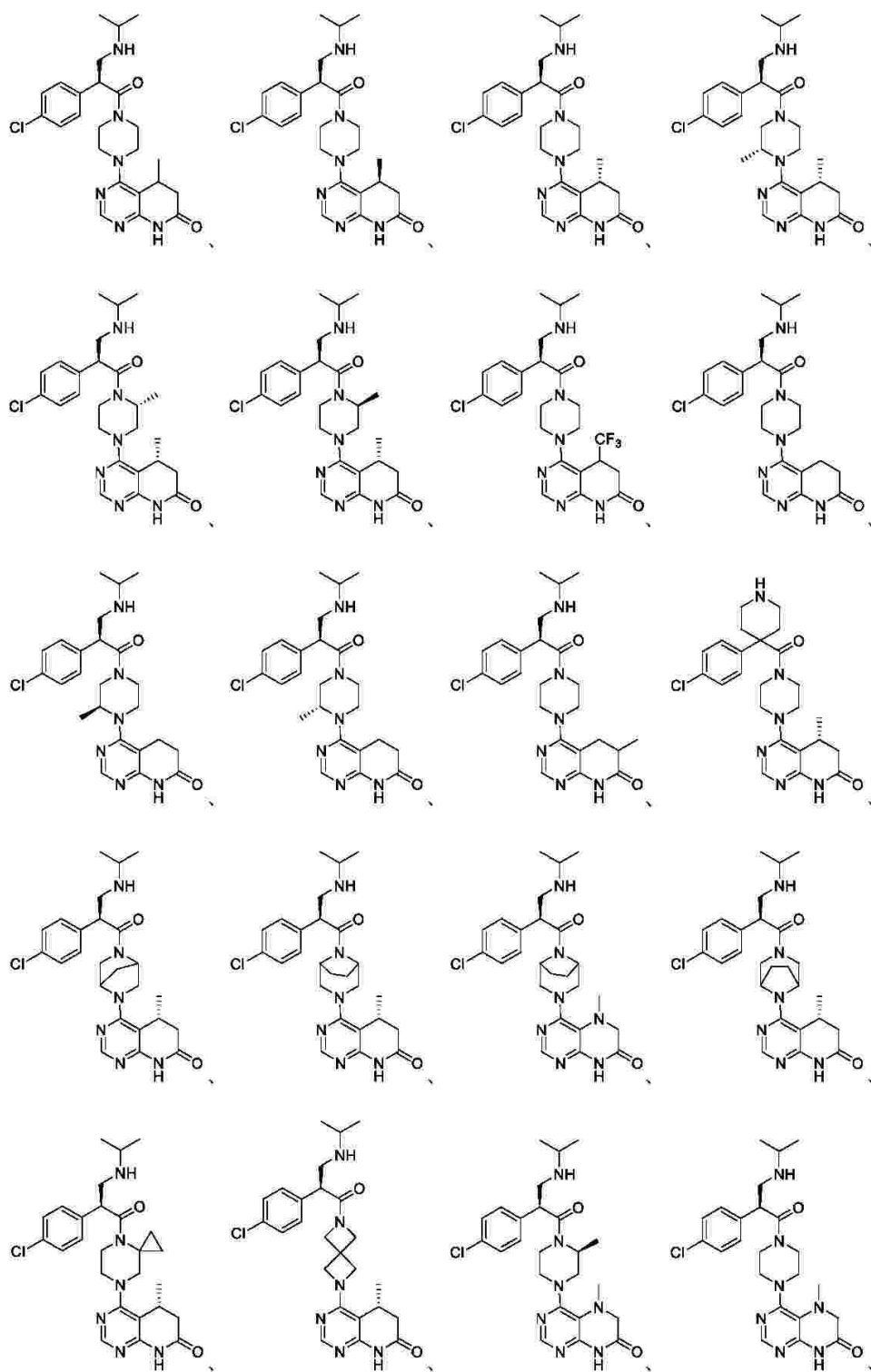
20

30

40

50

【化 4 6】



10

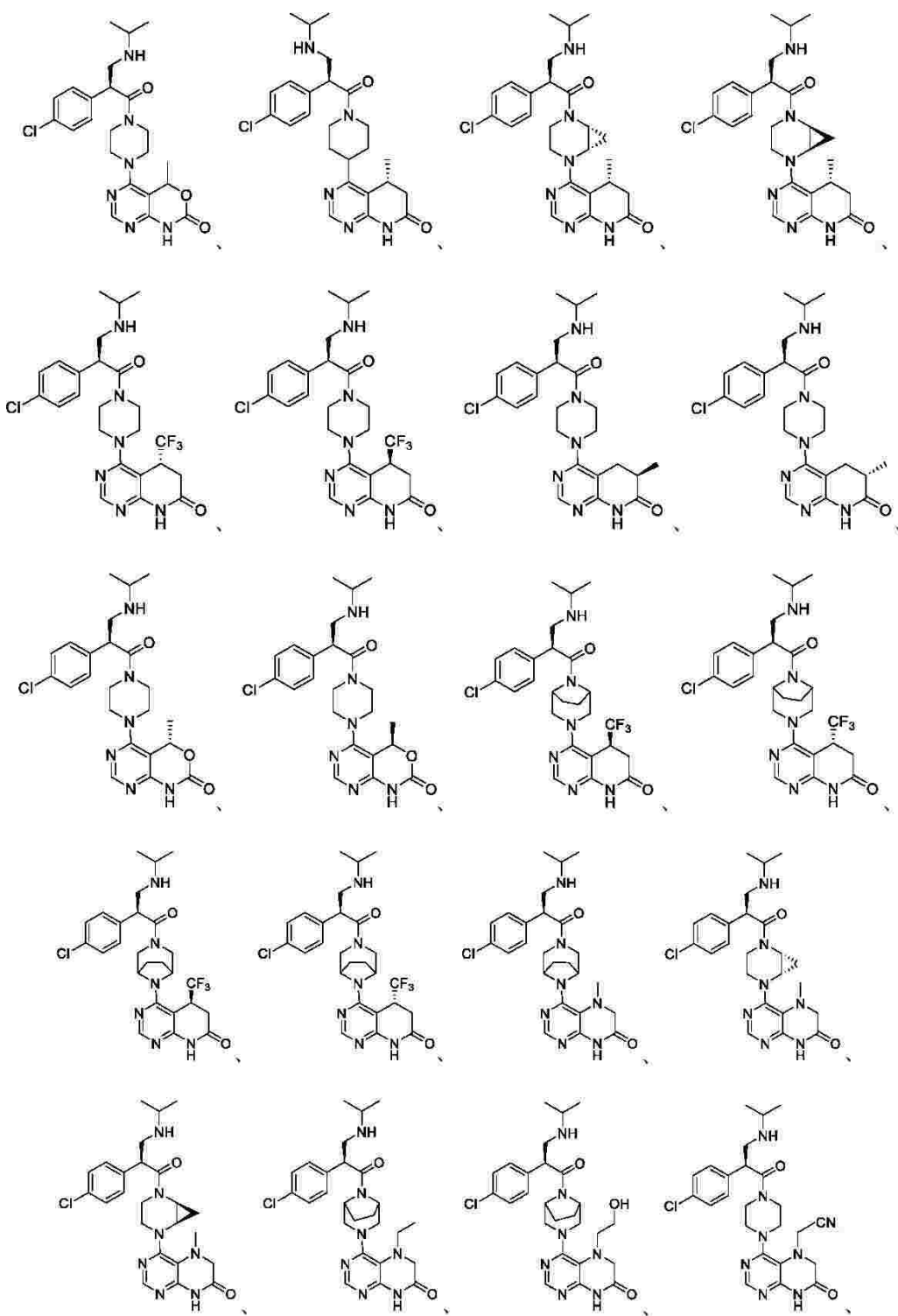
20

30

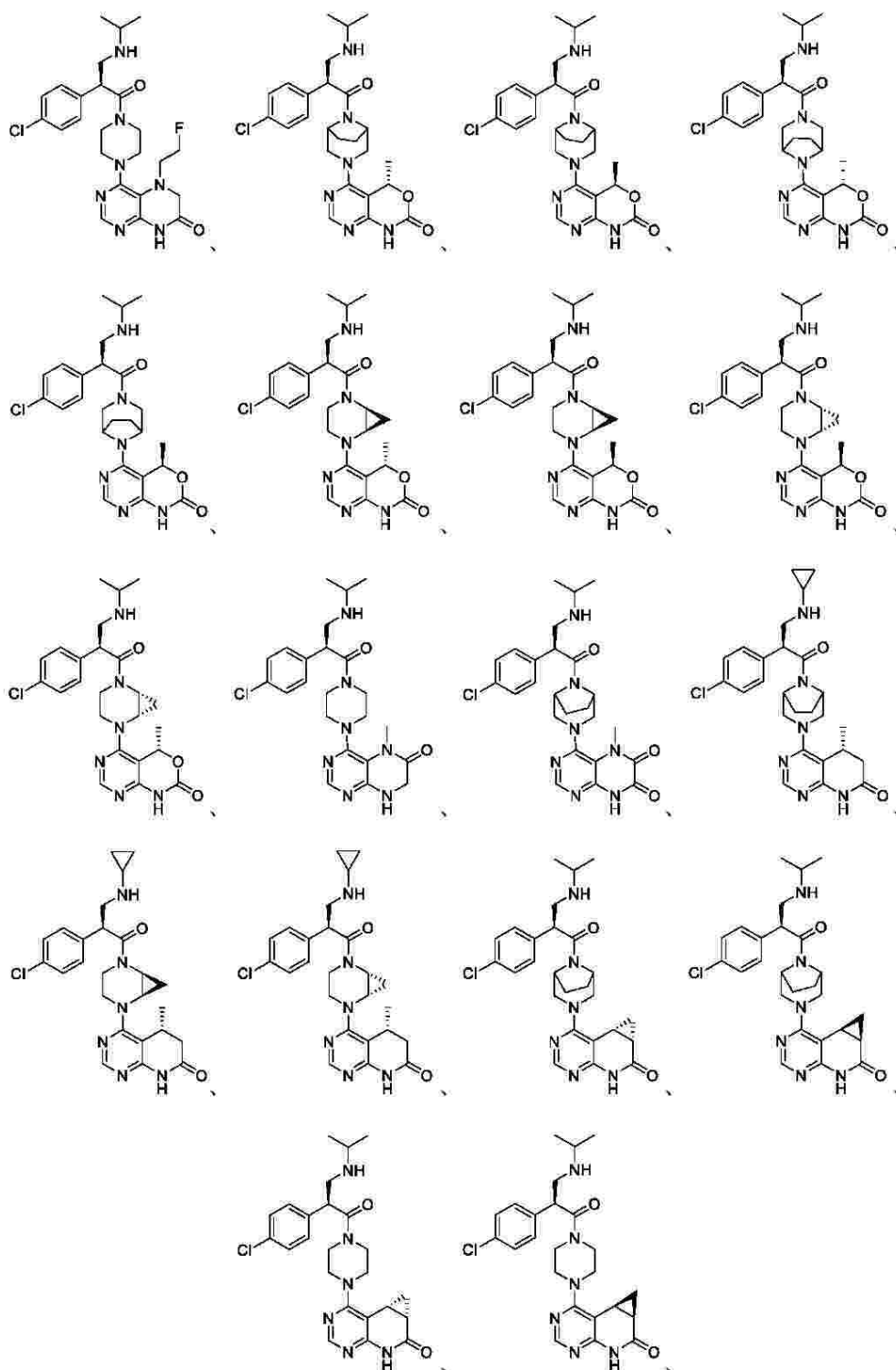
40

50

【化 4 7】



【化 4 8】



シス - (5 R) - 4 - (5 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4 - c]ピロール - 2(1 H) - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6 H) - オン、又は
 トランス - (5 R) - 4 - (5 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4 - c]ピロール - 2(1 H) - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6 H) - オン。

【0064】

別の態様として、本発明は下記の化合物を提供する：

10

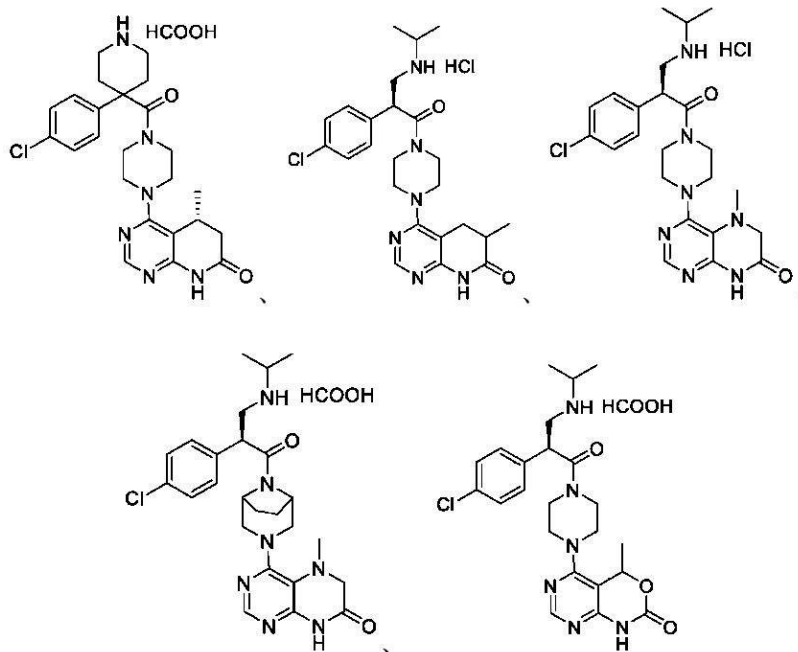
20

30

40

50

【化 4 9】



10

。

20

【 0 0 6 5】

別の態様として、本発明は、治療有効量の式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 若しくは XII の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を更に提供する。

【 0 0 6 6】

いくつかの実施形態において、本発明は治療有効量の式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 若しくは XII の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、並びに一種類又は多種の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を更に提供する。

【 0 0 6 7】

本発明の医薬組成物は例えば経口又は非経口(例えば、静脈内)投与の、任意の適用可能な経路又は方法によって投与することができる。式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 又は XII の化合物の治療有効量は約 0.001 mg から 20 mg / Kg 体重 / 日であるが、0.01 mg から 10 mg / Kg 体重 / 日であることが好ましい。

30

【 0 0 6 8】

経口投与の場合、本発明の医薬組成物は通常、錠剤、カプセル剤又は溶液の形式で提供される。錠剤は本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、並びに薬学的に許容される担体を含む。前記担体には希釈剤、崩壊剤、粘着剤、潤滑剤、着色剤又は防腐剤が含まれるが、これらに限定されない。カプセル剤にはハードカプセルとソフトカプセルが含まれる。

40

【 0 0 6 9】

非経口投与の場合、本発明の医薬組成物は静脈内注射、筋肉内注射又は皮下注射で投与できる。それらは通常、適宜な pH 及び等張性に調整された無菌水溶液、混濁液又は凍結乾燥粉末として提供される。

【 0 0 7 0】

別の態様として、本発明は、AKTタンパク質キナーゼにより媒介された疾患又は疾患状態を予防及び/又は治療する医薬品の調製における式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 又は XII 化合物の使用を更に提供する。

【 0 0 7 1】

50

別の態様として、本発明は、治療を必要とする対象に本発明の式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 若しくは XII 化合物、又は本発明の医薬組成物を投与することを含む、AKTタンパク質キナーゼにより媒介された疾患又は疾患状態を予防及び／又は治療する方法を更に提供している。

【0072】

別の態様として、本発明は、AKTタンパク質キナーゼにより媒介された疾患又は疾患状態を予防及び／又は治療するための、本発明の式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 若しくは XII 化合物、又は本発明の医薬組成物を更に提供する。

【0073】

前記 AKTタンパク質キナーゼにより媒介された疾患又は疾患状態の例として、乳がん、前立腺がん、又は卵巣がんが含まれるが、これらに限定されない。

【0074】

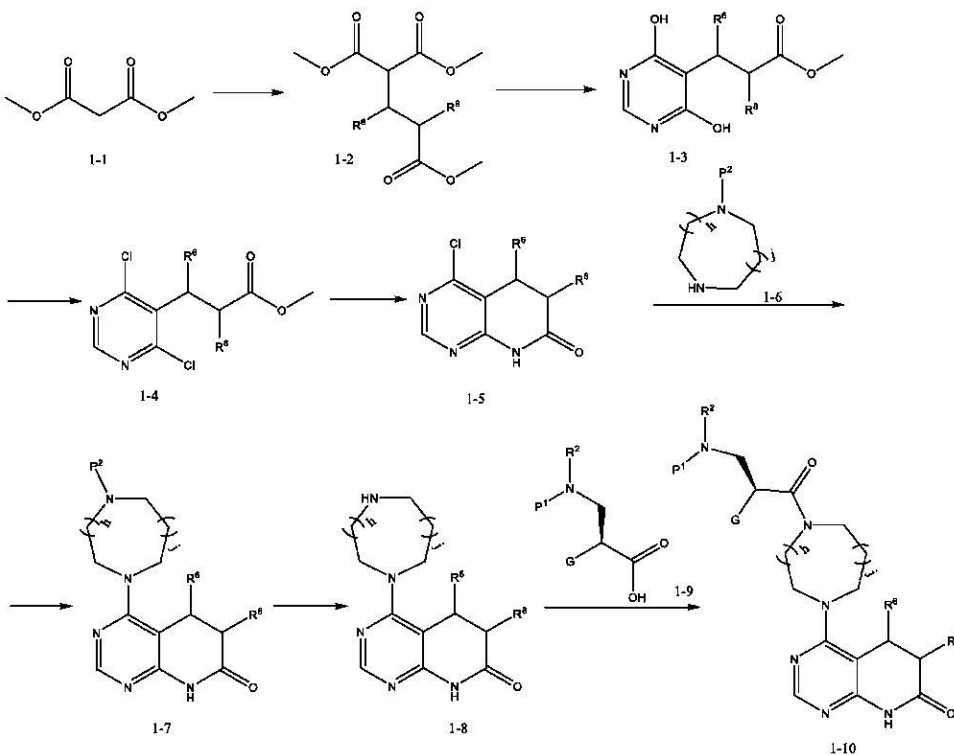
本発明の化合物は AKT1、AKT2、AKT3 に対する阻害作用を備え、特に AKT3 に対して顕著な阻害作用を備え、がん細胞に対して顕著な増殖阻害作用を備え、しかも薬物動態の吸収が良好であり、顕著に優れた経口吸収の効果を有する。

【0075】

別の態様として、本発明は下記の合成経路を含む式 V の化合物を調製する方法を提供するが、これらに限定されない：

合成経路 1：

【化50】



ここで、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 G 、 h 、 j の定義が上述の通りであり、 P^1 が H 又はアミノ保護基であり、 P^2 がアミノ保護基であり、

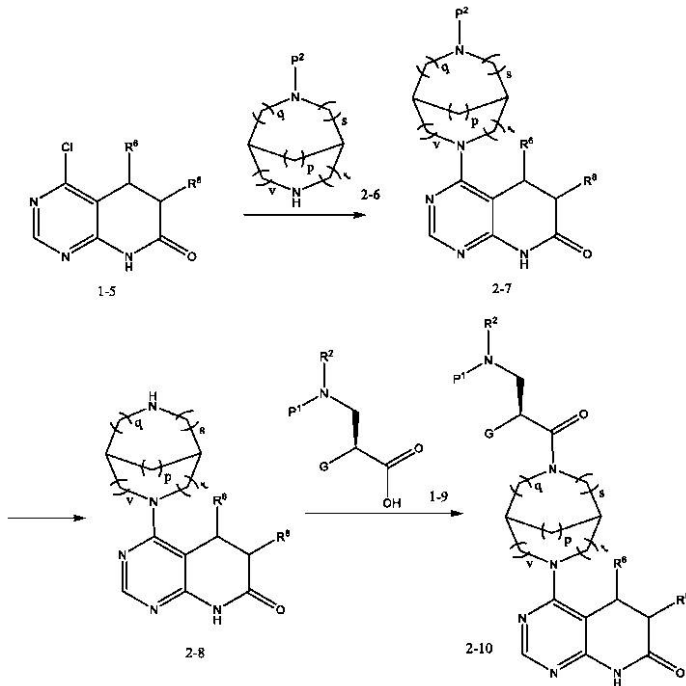
式 1 - 1 の化合物から塩基(例えばナトリウムメトキシド)と溶媒(例えばメタノール)の存在下で式 1 - 2 の化合物を調製し、式 1 - 2 の化合物とホルムアミジンアセテートから塩基(例えばナトリウムメトキシド)と溶媒(例えばメタノール)の存在下で式 1 - 3 の化合物を調製し、式 1 - 3 の化合物から塩基(例えばジイソプロピルエチルアミン)と溶媒(例えばアセトニトリル)の存在下で式 1 - 4 の化合物を調製し、式 1 - 4 の化合物から更に式 1 - 5 の化合物を生成して、式 1 - 5 の化合物と式 1 - 6 の化合物を反応させて式 1 - 7 の化

化合物を調製し、式 1 - 7 の化合物の保護基が脱保護されて式 1 - 8 の化合物を調製し、式 1 - 8 の化合物と式 1 - 9 の化合物を反応させて式 1 - 10 の化合物を調製する。P¹ がアミノ保護基である場合、合成経路 1 は更にアミノ保護基を脱離させることを含む。

【0076】

合成経路 2：

【化 5 1】



ここで、R²、R⁶、R⁸、G、q、v、s、t、p の定義が上述の通りであり、P¹ が H 又はアミノ保護基であり、P² がアミノ保護基であり、

合成経路 1 に従って式 1 - 5 の化合物を調製し、式 1 - 5 の化合物と式 2 - 6 の化合物を反応させて式 2 - 7 の化合物を調製し、式 2 - 7 の化合物の保護基が脱保護されて式 2 - 8 の化合物を調製し、式 2 - 8 の化合物と式 1 - 9 の化合物を反応させて式 2 - 10 の化合物を調製する。P¹ がアミノ保護基である場合、合成経路 2 は更にアミノ保護基を脱離させることを含む。

【0077】

合成経路 3：

10

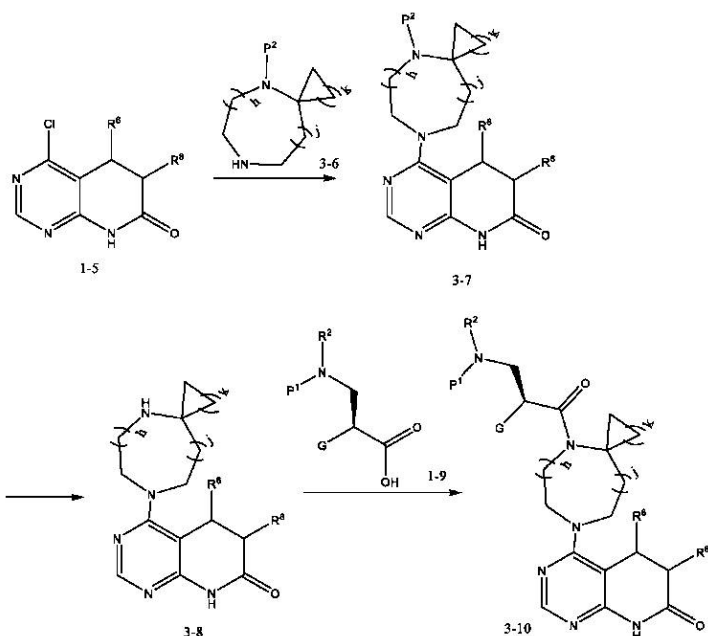
20

30

40

50

【化 5 2】



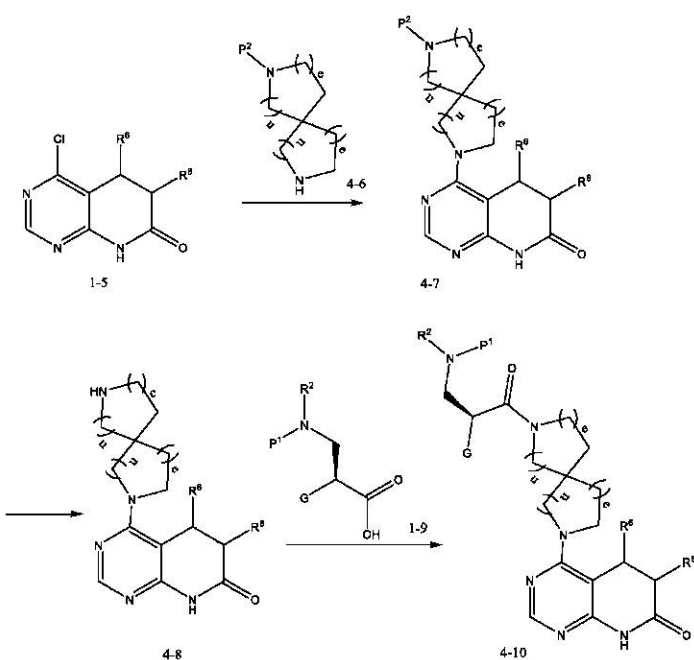
ここで、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 G 、 h 、 j 、 k の定義が上述の通りであり、 P^1 がH又はアミノ保護基であり、 P^2 がアミノ保護基であり、

合成経路1に従って式1-5の化合物を調製し、式1-5の化合物と式3-6の化合物を反応させて式3-7の化合物を調製し、式3-7の化合物の保護基が脱保護されて式3-8の化合物を調製し、式3-8の化合物と式1-9の化合物を反応させて式3-10の化合物を調製する。 P^1 がアミノ保護基である場合、合成経路3は更にアミノ保護基を脱離させることを含む。

【0078】

合成経路4：

【化 5 3】



ここで、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 e 、 u の定義が上述の通りであり、 P^1 がH又はアミノ保護基であり、 P^2 がアミノ保護基であり、

合成経路1に従って式1-5の化合物を調製し、式1-5の化合物と式4-6の化合物を

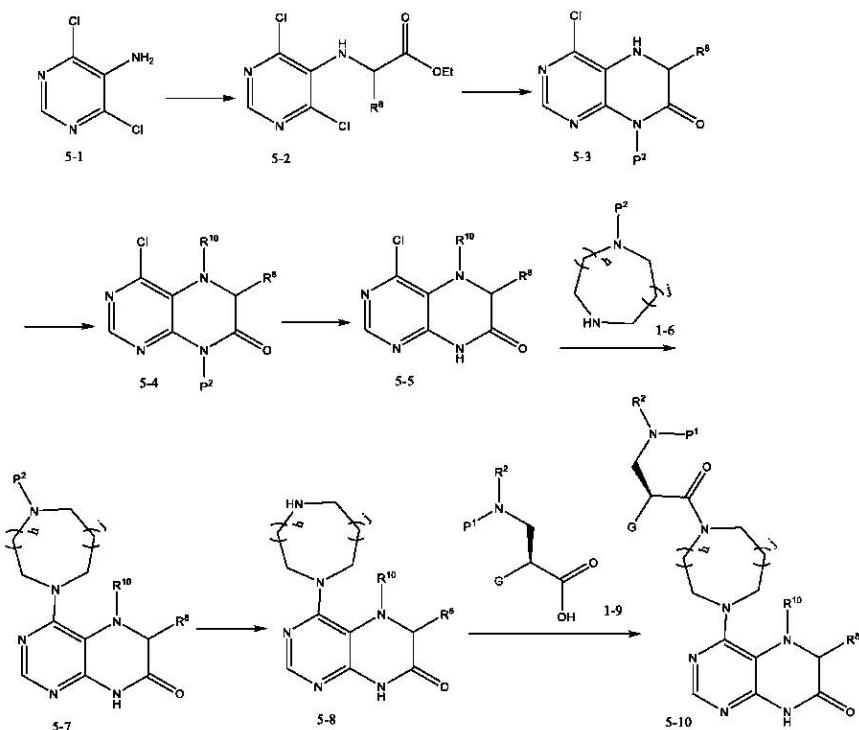
反応させて式 4 - 7 の化合物を調製し、式 4 - 7 の化合物の保護基が脱保護されて式 4 - 8 の化合物を調製し、式 4 - 8 の化合物と式 1 - 9 の化合物を反応させて式 4 - 10 の化合物を調製する。P¹ がアミノ保護基である場合、合成経路 4 は更にアミノ保護基を脱離させることを含む。

【0079】

別の態様として、本発明は下記の合成経路を含む式 VIII 化合物を調製する方法を提供しているが、これらに限定されない：

合成経路 5：

【化 5 4】



ここで、R²、R¹⁰、R⁸、G、h、j の定義が上述の通りであり、P¹ が H 又はアミノ保護基であり、P² がアミノ保護基であり、

式 5 - 1 の化合物から塩基(例えば水素化ナトリウム)と溶媒(例えばテトラヒドロフラン)の存在下で式 5 - 2 の化合物を調製し、式 5 - 2 の化合物と NH₂P² から塩基(例えばトリエチルアミン)と溶媒(例えばイソプロパノール)の存在下で式 5 - 3 の化合物を調製し、式 5 - 3 の化合物から塩基(例えば水素化ナトリウム)と溶媒(例えば DMF)の存在下で式 5 - 4 の化合物を調製し、式 5 - 4 の化合物の保護基が脱保護されて式 5 - 5 の化合物を調製し、式 5 - 5 の化合物と式 1 - 6 の化合物を反応させて式 5 - 7 の化合物を調製し、式 5 - 7 の化合物の保護基が脱保護されて式 5 - 8 の化合物を調製し、式 5 - 8 の化合物と式 1 - 9 の化合物を反応させて式 5 - 10 の化合物を調製する。P¹ がアミノ保護基である場合、合成経路 5 は更に保護基を脱離させることを含む。

【0080】

合成経路 6：

10

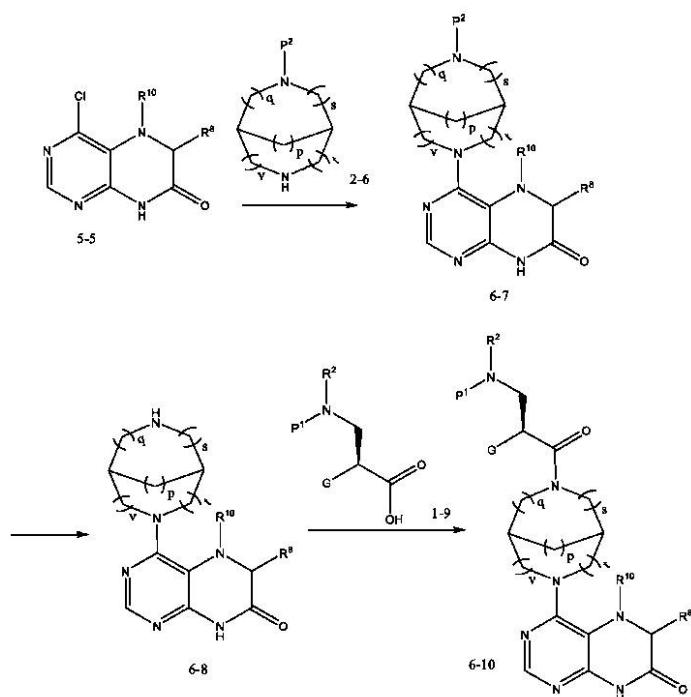
20

30

40

50

【化 5 5】



10

20

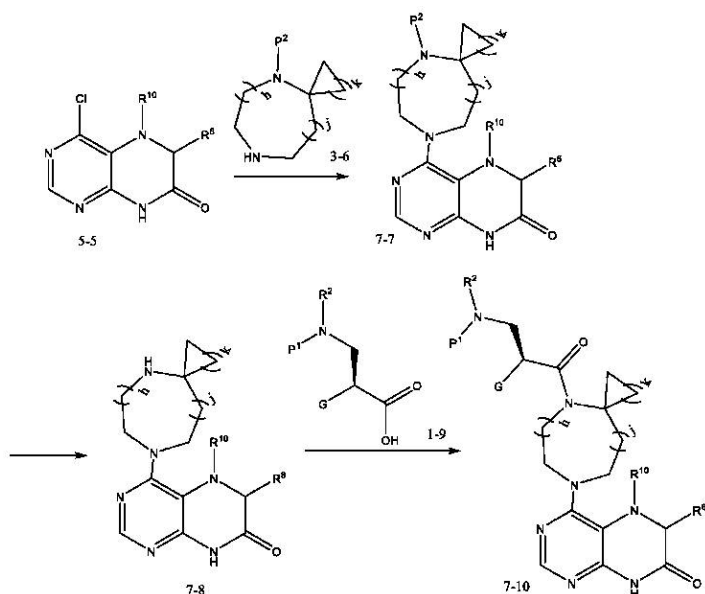
ここで、 R^2 、 R^{10} 、 R^8 、 G 、 q 、 s 、 v 、 t 、 p の定義が上述の通りであり、 P^1 がH又はアミノ保護基であり、 P^2 がアミノ保護基であり、

合成経路5に従って式5-5の化合物を調製し、式5-5の化合物と式2-6の化合物を反応させて式6-7の化合物を調製し、式6-7の化合物の保護基が脱保護されて式6-8の化合物を調製し、式6-8の化合物と式1-9の化合物を反応させて式6-10の化合物を調製する。 P^1 がアミノ保護基である場合、合成経路6は更に保護基を脱離させることを含む。

【0081】

合成経路7：

【化 5 6】



30

40

ここで、 R^2 、 R^{10} 、 R^8 、 G 、 h 、 j 、 k の定義が上述の通りであり、 P^1 がH又はアミノ保護基であり、 P^2 がアミノ保護基であり、

合成経路5に従って式5-5の化合物を調製し、式5-5の化合物と式3-6の化合物を

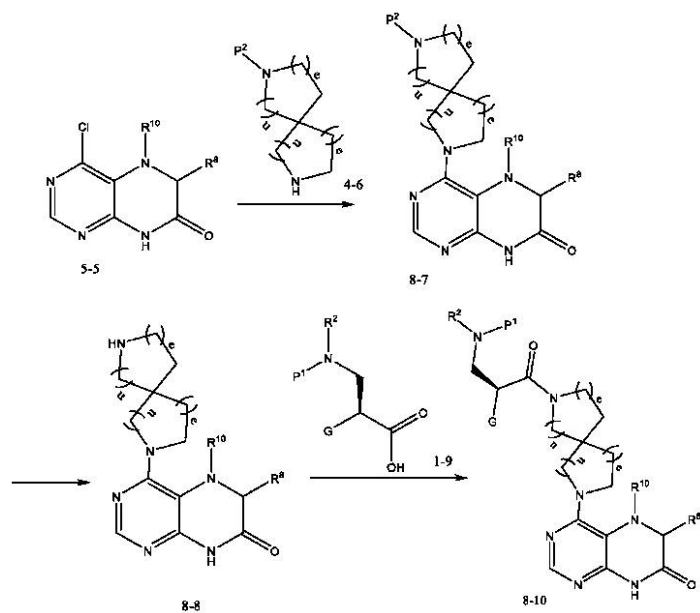
50

反応させて式 7 - 7 の化合物を調製し、式 7 - 7 の化合物の保護基が脱保護されて式 7 - 8 の化合物を調製し、式 7 - 8 の化合物と式 1 - 9 の化合物を反応させて式 7 - 10 の化合物を調製する、 P^1 がアミノ保護基である場合、合成経路 7 は更に保護基を脱離させることを含む。

【0082】

合成経路 8：

【化 5 7】



10

20

ここで、 R^2 、 R^{10} 、 R^8 、 G 、 e 、 u の定義が上述の通りであり、 P^1 が H 又はアミノ保護基であり、 P^2 がアミノ保護基であり、

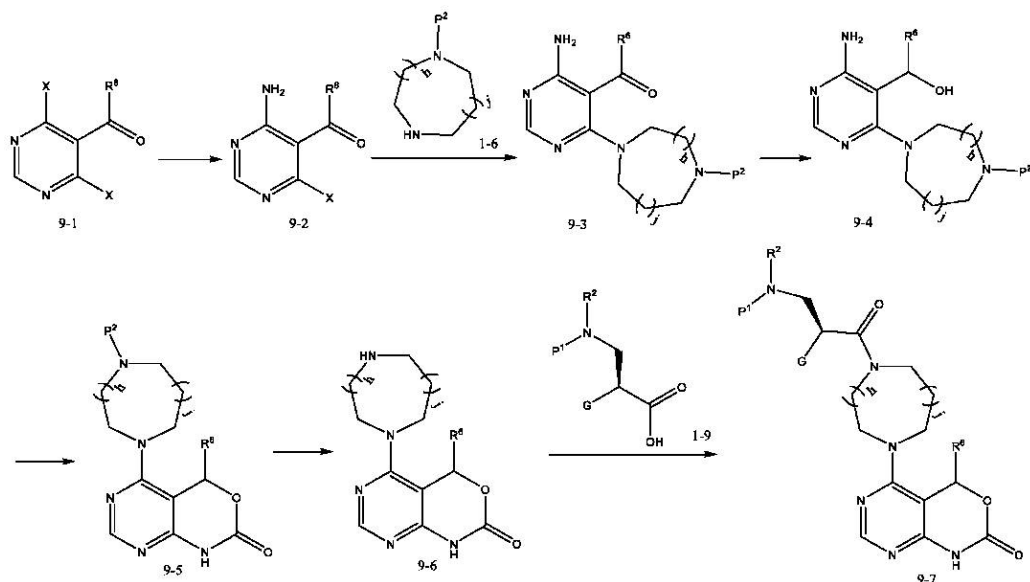
合成経路 5 に従って式 5 - 5 の化合物を調製し、式 5 - 5 の化合物と式 4 - 6 の化合物を反応させて式 8 - 7 の化合物を調製し、式 8 - 7 の化合物の保護基が脱保護されて式 8 - 8 の化合物を調製し、式 8 - 8 の化合物と式 1 - 9 の化合物を反応させて式 8 - 10 の化合物を調製する、 P^1 がアミノ保護基である場合、合成経路 8 は更に保護基を脱離させることを含む。

30

【0083】

合成経路 9：

【化 5 8】



40

50

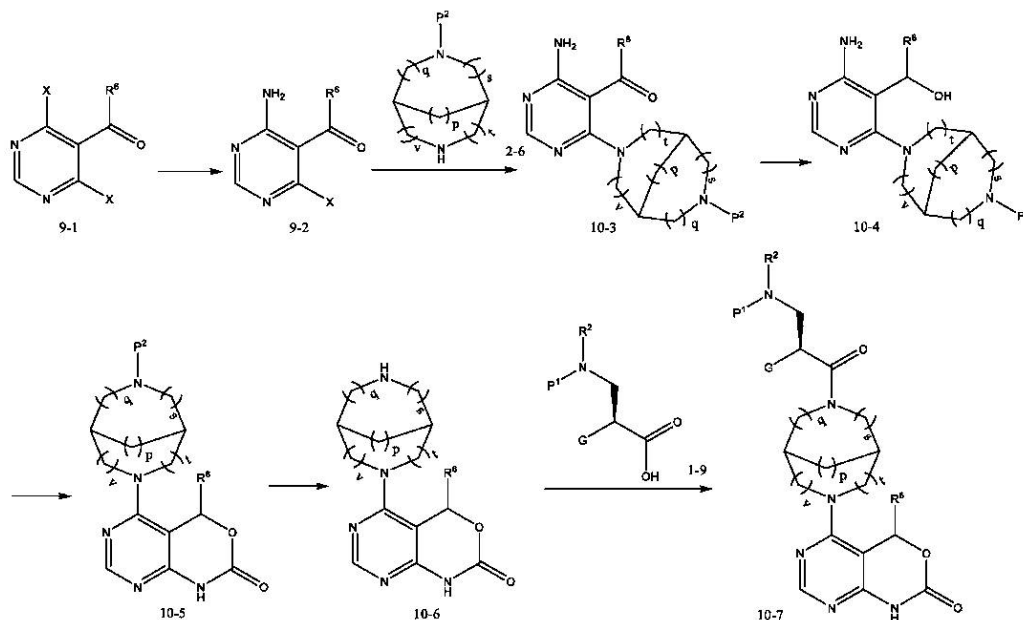
ここで、Xがハロゲンであり、 R^6 、h、j、Gの定義が上述の通りであり、 P^1 がH又はアミノ保護基であり、 P^2 がアミノ保護基である。

式9-1の化合物から式9-2の化合物を調製し、式9-2の化合物と式1-6の化合物を反応させて式9-3の化合物を調製し、式9-3の化合物は還元されて式9-4の化合物を生成し、式9-4の化合物を環形成反応させて式9-5の化合物を調製し、式9-5の化合物の保護基は脱保護されて、式9-6の化合物又はその塩を生成し、更に式1-9の化合物と反応させて式9-7の化合物を調製する。 P^1 がアミノ保護基である場合、合成経路9は更に保護基を脱離させることを含む。

【0084】

合成経路10：

【化59】



ここで、Xがハロゲンであり、 R^6 、q、v、s、t、p、Gの定義が上述の通りであり、 P^1 がH又はアミノ保護基であり、 P^2 がアミノ保護基である。

【0085】

式9-1の化合物から式9-2の化合物を調製し、式9-2の化合物と式2-6の化合物を反応させて式10-3の化合物を調製し、式10-3の化合物は還元されて式10-4の化合物を生成し、式10-4の化合物を環形成反応させて式10-5の化合物を調製し、式10-5の化合物の保護基は脱保護されて、式10-6の化合物又はその塩を生成し、更に式1-9の化合物と反応させて式10-7の化合物を調製する。 P^1 がアミノ保護基である場合、合成経路10は更に保護基を脱離させることを含む。

【0086】

合成経路11：

10

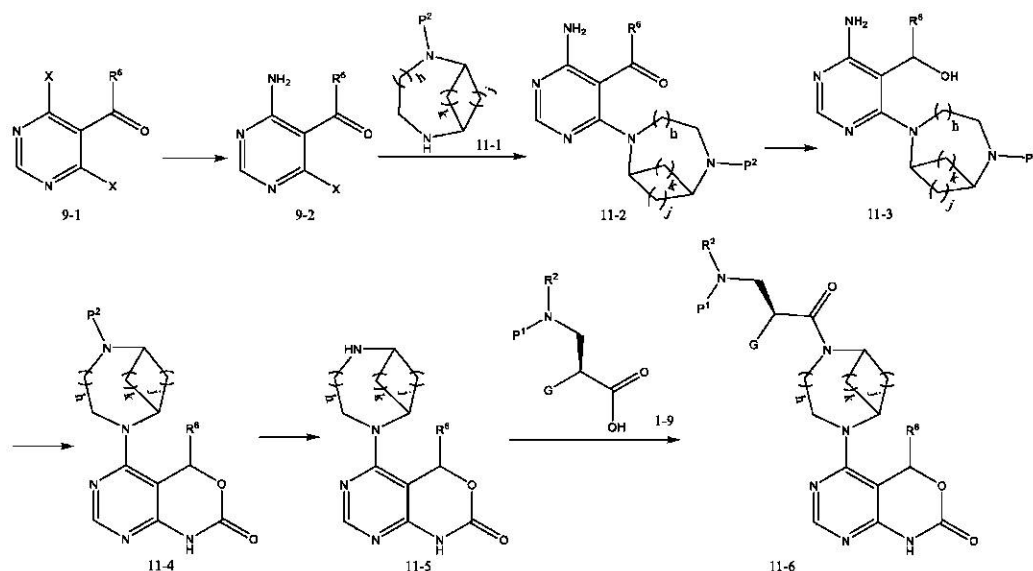
20

30

40

50

【化 6 0】



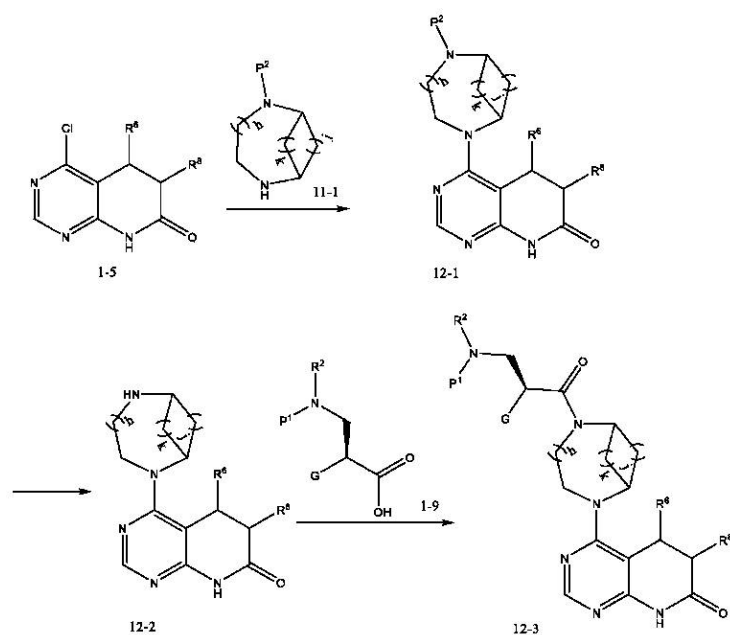
ここで、Xがハロゲンであり、 R^6 、 h 、 k 、 j 、Gの定義が上述の通りであり、 P^1 がH又はアミノ保護基であり、 P^2 がアミノ保護基である。

式9-1の化合物から式9-2の化合物を調製し、式9-2の化合物と式11-1の化合物を反応させて式11-2の化合物を調製し、式11-2の化合物は還元されて式11-3の化合物を生成し、式11-3の化合物を環形成反応させて式11-4の化合物を調製し、式11-4の化合物の保護基は脱保護されて、式11-5の化合物又はその塩を生成し、更に式1-9の化合物と反応させて式11-6の化合物を調製する。 P^1 がアミノ保護基である場合、合成経路11は更に保護基を脱離させることを含む。

【0087】

合成経路12：

【化 6 1】



ここで、 R^6 、 R^8 、 h 、 k 、 j 、Gの定義が上述の通りであり、 P^1 がH又はアミノ保護基であり、 P^2 がアミノ保護基である。

【0088】

式1-5の化合物と式11-1の化合物を反応させて式12-1の化合物を調製し、式12-1の化合物の保護基が脱保護されて式12-2の化合物を調製し、式12-2の化合

物と式 1 - 9 の化合物を反応させて式 1 2 - 3 の化合物を調製する。P¹ がアミノ保護基である場合、合成経路 1 2 は更に保護基を脱離させることを含む。

【0089】

当業者は、L が R^{1 2} で置換された場合、本発明の化合物は上記合成経路に参照して調製しうることが理解できる。

【図面の簡単な説明】

【0090】

【図1】図1は実施例15の異性体2の単分子の模式図である。

【図2】図2は実施例15の異性体2の単結晶の非対称構造単位の模式図である。

【図3】図3は実施例34の異性体1の単分子の模式図である。

10

【図4】図4は実施例34の異性体1の単結晶の非対称構造単位の模式図である。

【図5】図5は実施例34の異性体3の単分子の模式図である。

【図6】図6は実施例34の異性体3の単結晶の非対称構造単位の模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0091】

関連する定義

特に断らない限り、明細書と請求の範囲に用いる下記の用語は下記の意味を有する：

本発明に記載の「化合物」はその全ての立体異性体と互変異性体を含む。

【0092】

本願において、化合物は非対称なもの、例えば一つ又は複数の立体異性体を有するものであってもよい。別に断らない限り、全ての立体異性体は例えばエナンチオマーとジアステレオマーを含む。本発明の不斉炭素原子を有する化合物は、光学活性上純粋な形態又はラセミな形態として単離されうる。光学活性上純粋な形態はラセミ混合物から分離され、又ははキラル原料若しくはキラル試薬で合成されうる。ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマーはいずれも本発明の範囲内にある。

20

【0093】

本発明における化合物は更に互変異性体の形態を含む。互変異性体の形態は、一つの単結合と、それと隣接する二重結合との交換、及びそれに伴う一つのプロトンの転移から由来する。

【0094】

30

用語「任意」又は「任意に」とは、その後に述べた事項又は状況が発生する又は発生しない可能性があることを指し、この表現は、前記事項又は状況が発生する場合、及び発生しない場合を含む。

【0095】

本明細書における数字の範囲は、指定された範囲の中の各整数を指す。例えば、「C1 - C6」とはその基が1つ、2つ、3つ、4つ、5つ又は6つの炭素原子を有しうることを指し、「C3 - C6」とは、その基が3つ、4つ、5つ又は6つの炭素原子を有しうることを指す。

【0096】

40

用語「置換された」とは、特定の原子又は基における任意の一つ又は複数の水素が置換基で置換されたことを指し、その特定の原子又は基の原子価が正常であり、置換されて得られた化合物が安定であればよい。置換基がケトン基(即ち=O)である場合、二つの水素が置換されることを意味する。別に断らない限り、置換基の種類と数は化学上実現できる上で、任意なものであってもよい。

【0097】

ある変数(例えばR)が化合物の組成又は構造において一回以上現れる場合、それが種々の状況における定義はいずれも独立している。従って、例えば一つの基が1 - 5つのRで置換されれば、その基は任意に5つまでのRで置換されてもよく、しかもその種々の状況におけるRは独立した選択肢を有する。また、置換基及び/又はその変形の組み合わせは、その組み合わせが安定な化合物を生成する場合のみ、許容される。

50

【 0 0 9 8 】

用語「アルキル基」とは飽和の脂肪族炭化水素基を指し、直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を含み、前記炭化水素基は示された炭素数を有する。例えば、用語「C 1 - C 6 アルキル基」はC 1 アルキル基、C 2 アルキル基、C 3 アルキル基、C 4 アルキル基、C 5 アルキル基、C 6 アルキル基を含み、その実例はメチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、t - ブチル基、n - ペンチル基、2 - ペンチル基、3 - ペンチル基、n - ヘキシル基、2 - ヘキシル基、3 - ヘキシル基などを含むが、これらに限定されない。これらは二価のもの、例えばメチレン、エチレンであってもよい。

【 0 0 9 9 】

用語「アルコキシ基」とは、アルキル - O - 構造を有する基を指し、アルキルは直鎖又は分岐鎖の飽和一価炭化水素基を含む。例えば、「C 1 - C 3 アルコキシ基」はメトキシ基、エトキシ基、n - プロポキシ基、イソプロポキシ基を含む。

【 0 1 0 0 】

用語「アルカノイル基」とはR C (= O) - 構造を有する基を指し、R がH又は飽和の脂肪族炭化水素基であり、直鎖又は分岐鎖の飽和一価炭化水素基を含む。例えば、「C 1 - C 4 アルカノイル基」はC 1 アルカノイル基、C 2 アルカノイル基、C 3 アルカノイル基、C 4 アルカノイル基を含み、適宜なアルカノイル基として、ホルミル、アセチル、n - プロピオニル、イソプロピオニル、n - ブチリル、イソブチリル、t - ブチリルが含まれる。

【 0 1 0 1 】

用語「ハロゲン化」とは一つ又は複数のハロゲン原子で置換されることを指し、ハロゲン原子の実例にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。例えば、用語「ハロゲン化C 1 - C 3 アルコキシ基」は一つ又は複数のハロゲン原子で置換されたC 1 - C 3 アルコキシ基を指し、その実例はO C F₃、O C H F₂、O C H₂ F、O C H₂ C F₃、O C H₂ C H F₂又はO C F₂ C F₃を含むが、これらに限定されることはない。例えば、用語「ハロゲン化C 1 - C 3 アルキル基」は一つ又は複数のハロゲン原子で置換されたC 1 - C 3 アルキル基を指し、その実例はC F₃、C H F₂、C H₂ F、C H₂ C F₃、C H₂ C H F₂又はC F₂ C F₃を含むが、これらに限定されない。

【 0 1 0 2 】

用語「シクロアルキル」とは、ヘテロ原子がなく、二重結合もない単環式飽和炭化水素系を指す。用語「C 3 - C 6 シクロアルキル」の実例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを含むが、これらに限定されることはない。

【 0 1 0 3 】

用語「アリール基」とは共役の電子系を有する、炭素のみからなる単環又は縮合多環の芳香性環基を指し、母体である芳香性環系の一つの炭素原子から一つの水素原子を取り除くことで得られた。例えば、アリール基は6 - 20個の炭素原子、6 - 14個の炭素原子、又は6 - 10個の炭素原子を有してもよい。飽和、部分に非飽和の環又は芳香性炭素環と縮合するアリール環を含む二環式基が含まれる。その実例はフェニル、ナフチル、アントラセニル、インデン、インダン、1,2 - ジヒドロナフタレン、1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレンを含むが、これらに限定されない。

【 0 1 0 4 】

用語「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれるヘテロ原子を少なくとも一つ含む、5 - 、6 - 、7 - 員環の一価アリール基を指し、しかも5 - 10個原子の縮合環系(その少なくとも一つが芳香性である)も含まれている。ヘテロアリール基の実例は、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピリジル基、フリル基、ピラジニル基、チアゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフリル基、ピリダジニル基、イソインドリル基を含むが、これらに限定されない。

【 0 1 0 5 】

用語「員」とは環を構成する骨格の原子の数を指す。例えば、「5 - 10 員」とは、環を

10

20

30

40

50

構成する骨格の原子の数が 5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ又は 10 個であることを指す。従って、例を挙げると、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン及びベンゼンは六員環であり、チオフェンとピロールは五員環である。

【0106】

用語「複素環」とは、環上で炭素原子と 1 つから 2 つのヘテロ原子を有する 5 - 12 員飽和非芳香性系を指し、ここでヘテロ原子は、独立して窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれる。一つ又は複数の窒素原子を含む複素環基において、原子価が許容される限り、結合点は炭素原子又は窒素原子であってもよい。複素環は単環又は多環であってもよく、例えば二環であつてもよい。ここで、二つ又は二つ以上の環は、縮合環、橋かけ環又はスピロ環として存在し、その中で、少なくとも一つの環は一つ又は複数のヘテロ原子を有する。

10

【0107】

原子価が許容される限り、置換基 $R^{1,2}$ は環上での任意の原子と結合してもよい。置換基及び / 又はその変形の組み合わせは、その組み合わせが安定な化合物を発生させる場合にのみ許容される。当業者は、一つ又は複数の $R^{1,2}$ 置換基を含むいずれの基について、空間上で存在できない及び / 又は合成できない置換又は置換方式を導入することはないと理解できる。

【0108】

波線

【化 6 2】

20

“ \sim ”

と二重波線

【化 6 3】

“ $\sim\sim$ ”

はいずれも化学結合の結合位置を指し、同じ化学上の意味を持ち、特に断らない限り、

【化 6 4】

30

“ \sim ”

と

【化 6 5】

“ $\sim\sim$ ”

の違いは単に結合の位置又は順序を区別するだけである。

【0109】

40

用語「アミノ保護基」とは、アミノ基の窒素上での副反応を阻止するための適宜な保護基を指す。アミノ保護基の実例は Boc、DMB、ベンジルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ホルミル又はアセチルを含むが、これらに限定されない。

【0110】

用語「薬学的に許容される塩」とは、特定の化合物の遊離の酸と塩基の生物学の有効性を保ちながら、生物学上の不良作用がない塩を指す。例えば、酸(有機酸と無機酸を含む)付加塩、又は塩基(有機塩基と無機塩基を含む)付加塩。

【0111】

本発明における薬学的に許容される塩は、酸又は塩基を含む母体化合物から、通常の化学

50

方法で合成されうる。一般的に、このような塩は、水、有機溶媒又は両者の混合物に、遊離の酸又は塩基の形態のこれらの化合物を化学量論的に適切な塩基又は酸と反応させる調製方法により調製される。

【 0 1 1 2 】

用語「有効量」又は「治療有効量」とは、無毒であるが、所望の効果を達成できる、医薬品又は薬剤の十分の用量を指す。

【 0 1 1 3 】

用語「薬学的に許容される担体」とは、生体に顕著な刺激がなく、しかも当該活性化合物の生物活性及び性能を損なわないものを指す。担体は、中国国家食品医薬品监督管理局に許可されたいずれのヒト又は動物に用いられる希釈剤、崩壊剤、粘着剤、流動化剤、濡れ剤を含むが、これらに限定されない。

10

【 0 1 1 4 】

請求の範囲と明細書に用いられる略称の意味は下記である：

M : m o l / L

m M : m m o l / L

n M : n m o l / L

B o c : t - ブトキシカルボニル

D M B : 2,4 - ジメトキシベンジル

N M P : N - メチルピロリドン

D M A P : p - ジメチルアミノピリジン

20

D M F : N,N - ジメチルホルムアミド

D E A : ジエチルアミン

P E : 石油エーテル

E A : 酢酸エチル

H A T U : (2 - (7 - アザベンゾトリアゾール) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート)

R T : 保持時間

S F C : 超臨界流体クロマトグラフィー

h : 時間

m i n : 分

30

T K : チロシンキナーゼ

S E B : 蛍光シグナルエンハンサー

H T R F : ホモジニアス時間分解蛍光

D T T : ジチオスレイトール

N R : 計算されていない

調製方法：

以下、より具体的に本発明の調製方法を説明するが、本発明の範囲はこれらの具体的な調製方法に限定されるものではない。また、例えば、反応物、溶媒、塩基、使用する化合物の量、反応温度、反応時間などの反応条件は、下記の実例に限定されるものではない。

【 0 1 1 5 】

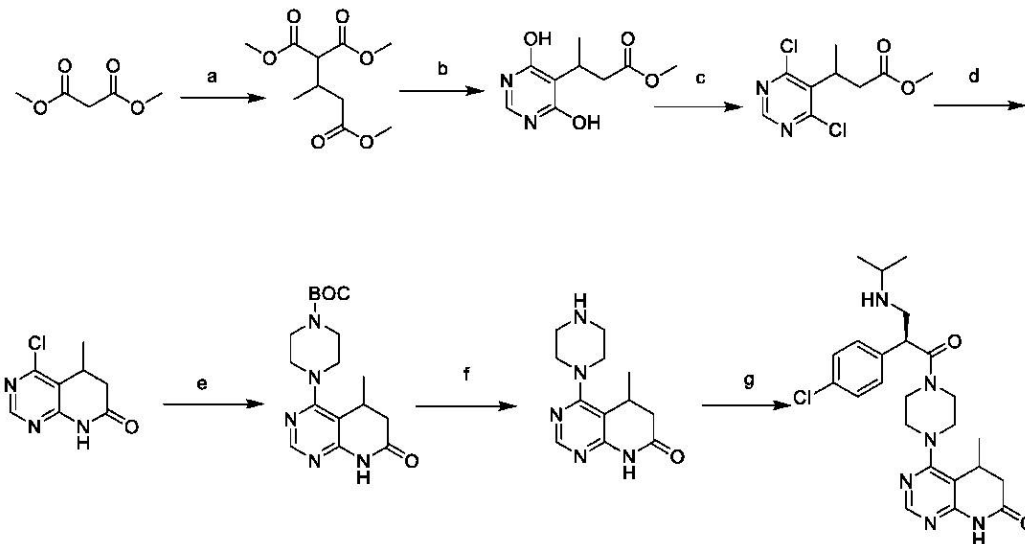
40

本発明の化合物は、任意に明細書に記載されている又は当分野の既知の種々の合成方法を組み合わせて調製してもよく、このような組み合わせは当業者により容易に行える。

【 0 1 1 6 】

スキーム A：

【化 6 6】

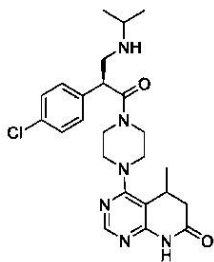


反応条件： a) クロトン酸エチル、ナトリウムメトキシドメタノール溶液(30% w t)、メタノール、 b) 酢酸ホルムアミジン、ナトリウムメトキシドメタノール溶液(30% w t)、 c) 塩化ホスホリル、ジイソプロピルエチルアミン、アセトニトリル、 d) アンモニア水溶液(25 - 28% w t)、 e) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル、 f) トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、 g) (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオン酸、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ジイソプロピルエチルアミン、ジクロロメタン。

【0117】

実施例 1 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル)ピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン

【化 6 7】



a) 2 - メチルプロパン - 1, 1, 3 - トリカルボン酸トリメチル
窒素ガス雰囲気下、20 でナトリウムメトキシドメタノール溶液(30% w t)(8.16 g)をメタノール(400 mL)に加えた後、70 に昇温し、マロン酸ジメチル(24.64 g)とクロトン酸エチル(21.08 g)を均一に混合し、上記ナトリウムメトキシドメタノール溶液に滴下し、70 で3時間反応させた。完全に反応させた後、減圧蒸留により溶媒を除去し、酢酸エチル(100 mL)を加えて、4 Mの塩酸でpH = 7になるように調整し、そして水100 mLを加えて、分液し、有機相を濃縮し、黄色の液体を45.48 g得て、精製せずにそのまま次のステップに用いた。¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 0.93(d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.26(q, J = 12.0 Hz, 2H), 2.52 - 2.58(m, 1H), 3.56(d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.67(s, 3H)。

【0118】

b) 3 - (4, 6 - ジヒドロキシピリミジン - 5 - イル)酪酸メチル
窒素ガス雰囲気下、20 でナトリウムメトキシドメタノール溶液(30% w t)(97.5

5 g)をメタノール(400 mL)に加えた後、-15℃に冷却し、酢酸ホルムアミジン(22.98 g)を加えて30 min反応させて、そして、2-メチルプロパ-1,1,ントリカル3-ボン酸トリメチル(45.72 g)を滴下し、徐々に20℃に昇温し、反応を12時間続けた。完全に反応させた後、反応液を0℃に冷却し、4 Mの塩酸を加えてpH = 2になるように調整し、減圧蒸留により溶媒を除去し、そして、0℃で水100 mLを入れ、固体が析出し、吸引濾過で固体を集め、フィルターケーキを水(50 mL)で洗浄した後、真空乾燥させ、黄色の固体を29.60 g得て、精製せずにそのまま次のステップに用いた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 11.62(s, 2H), 7.86(s, 1H), 3.53(s, 3H), 3.34-3.42(m, 1H), 2.58-2.70(m, 2H), 1.11(d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

【0119】

c) 3-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)酪酸メチル

窒素ガス雰囲気下、22℃で3-(4,6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル)酪酸メチル(9.1 g)をアセトニトリル(100 mL)に分散し、塩化ホスホリル(16.03 g)及びジイソプロピルエチルアミン(7.79 g)をこの順に滴下し、反応系は激しく発熱し、固体が徐々に完全に溶けていき、そして60℃に昇温し、18時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を0℃に冷却し、氷水200 mLに注ぎ、飽和重曹水でpHを7-8になるように調整し、酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出し、有機相を合わせて、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 4:1、体積比)で単離し、8.36 gの茶色の液体を得た。

20

【0120】

d) 4-クロロ-5-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

20℃で3-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)酪酸メチル(4.12 g)とアンモニア水溶液(25-28% w t, 25 mL)を100 mLのオートクレーブに入れ、60℃に昇温し、18時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を0℃に冷却し、吸引濾過し、フィルターケーキを(石油エーテル：酢酸エチル = 10:1、体積比)30 mLでパルプ化し、1.51 gの淡黄色の固体を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 1.09-1.12(d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.36-2.49(m, 1H), 2.92-3.00(m, 1H), 3.27-3.36(m, 1H), 8.54(s, 1H)。

30

【0121】

e) 4-(5-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル

窒素ガス雰囲気下、22℃で4-クロロ-5-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン(0.42 g)とピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル(10.76 g)をそのまま140℃に加熱し、6時間攪拌した。完全に反応させた後、反応液を0℃に冷却し、氷水30 mLに注ぎ、4 Mの塩酸を加えてpH = 7になるように調整し、ジクロロメタン(20 mL × 2)で抽出し、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 30:1、体積比)で分離し、0.67 gの淡黄色の固体を得た。LC-MS(ESI)m/z: 348, (M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.47(s, 1H), 8.42(s, 1H), 3.24-3.61(m, 9H), 2.56-2.83(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.23-1.26(d, J = 6.9 Hz, 3H)。

40

【0122】

f) 5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

25℃で4-(5-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル(0.67 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶かし、トリフルオロ酢酸(1.31 g)を加えて16時間反応させた。完全に反応させた後、減圧蒸留により溶媒を除去して0℃に冷却し、20%の水酸化ナト

50

リウム溶液でpH = 12になるように調整し、ジクロロメタン(20 mL × 6)で抽出し、有機相を合わせ、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 20:1、体積比)で分離し、0.39 gの黄色の固体を得て、そのまま次のステップに用いた。

【0123】

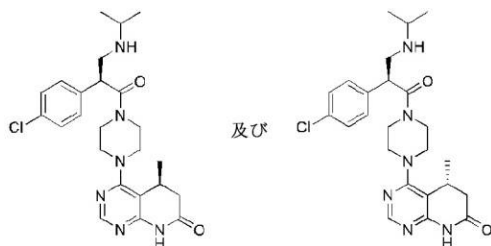
g) 4 - (4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル)ピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン

窒素ガス雰囲気下、20 で5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン(0.10 g)と(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオン酸(0.107 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶かし、そして2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(0.184 g)とジイソプロピルエチルアミン(0.078 g)とをそれぞれ加えて、25 で16時間反応させた。完全に反応させた後、反応液に水10 mLを加えて分液し、有機相を飽和食塩水(2 mL)で洗浄し、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 25:1、体積比)で単離し、0.12 gの白い固体を得た。LC - MS(ESI)m/z: 471 (M + H). ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) (ppm) 1.06 - 1.28 (m, 6H), 1.30 - 1.38 (m, 3H), 2.57 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.78 (m, 4H), 2.80 - 3.25 (m, 2H), 3.28 - 3.69 (m, 7H), 3.86 - 4.09 (m, 2H), 7.22 - 7.36 (m, 4H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)。

【0124】

実施例2: (S) - 4 - (4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル)ピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン、及び(R) - 4 - (4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル)ピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン

【化68】



窒素ガス雰囲気下、20 で5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン(0.49 g)と(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオン酸(0.53 g)をN,N - ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶かし、そして2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.50 g)とジイソプロピルエチルアミン(0.51 g)とをそれぞれ加えて、25 で4時間反応させた。完全に反応させた後、反応液に水100 mLを加えて分液し、有機相を飽和食塩水(40 mL)で洗浄し、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 25:1、体積比)で単離し、白い固体0.59 gを得た。光学分割により、0.21 g (de % = 100%)の(S)配置の生成物、及び0.19 g (de % = 99%)の(R)配置の生成物を得た。

【0125】

光学分割のための設備: waters SFC200、カラム: Daicel Chiralcel OD, 250 × 30 mm I.D., 5 μm、移動相A: CO₂、移動相B: イソプロパノール(0.1% NH₃ · H₂Oを含む)、A:B = 70:30(体積比)。

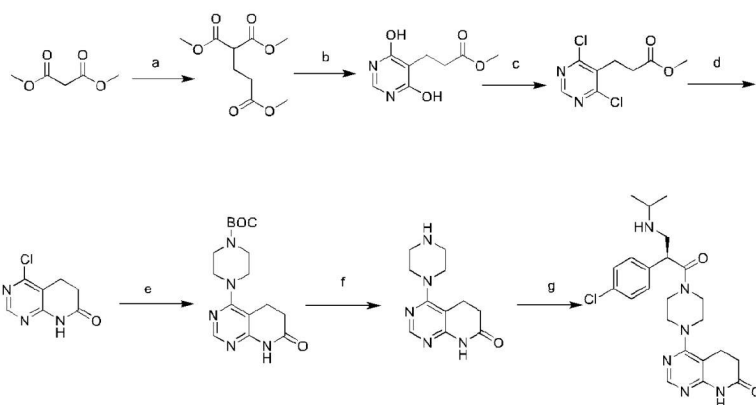
(S)配置の生成物：LC-MS(ESI) m/z : 471 ($M+H$)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (ppm) 0.93 - 0.96 (m, 6H), 1.30 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 2.23 - 2.36 (m, 1H), 2.61 - 2.84 (m, 4H), 3.12 - 3.31 (m, 5H), 3.35 - 3.49 (m, 2H), 3.65 - 3.78 (m, 3H), 4.21 - 4.29 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)、

(R)配置の生成物：LC-MS(ESI) m/z : 471 ($M+1$)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (ppm) 0.95 - 1.03 (m, 9H), 2.26 - 2.30 (m, 1H), 2.66 - 2.79 (m, 1H), 2.82 - 2.96 (m, 3H), 3.11 - 3.20 (m, 4H), 3.34 - 3.47 (m, 3H), 3.62 - 3.69 (m, 3H), 4.18 - 4.22 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 10.62 (s, 1H)。

【0126】

スキーム B:

【化69】

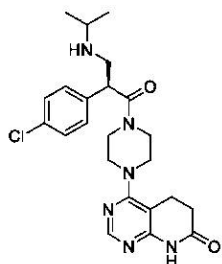


反応条件：a) アクリル酸メチル、ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (30% w t)、メタノール、b) 酢酸ホルムアミジン、ナトリウムメトキシド、メタノール、c) 塩化ホスホリル、ジイソプロピルエチルアミン、アセトニトリル、d) アンモニア水溶液 (25 - 28% w t)、e) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル、f) トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、g) (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオン酸、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ジイソプロピルエチルアミン、ジクロロメタン。

【0127】

実施例 3: (S) - 4 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン - 7 (6H) - オン

【化70】



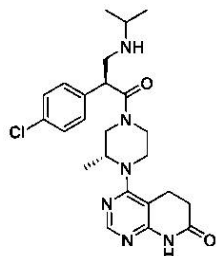
クロトン酸エチルの代わりにアクリル酸メチルを用いること以外、実施例 1 に記載された方法と同様にして調製した。LC-MS(ESI) m/z : 457 ($M+H$)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (ppm) 0.92 - 0.96 (m, 6H), 2.42 - 2.49 (

m, 2 H), 2.62 - 2.78 (m, 5 H), 3.08 - 3.29 (m, 4 H), 3.38 - 3.43 (m, 2 H), 3.57 - 3.65 (m, 3 H), 4.21 - 4.29 (m, 1 H) 7.31 - 7.34 (m, 2 H), 7.38 - 7.40 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 10.53 (s, 1 H)。

【0128】

実施例 4 4 - ((R) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7(6 H) - オン

【化 7 1】



10

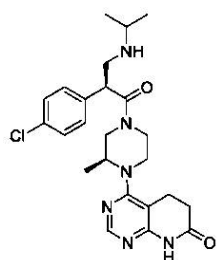
ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに (R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルを用いること以外、実施例 3 に記載された方法と同様にして調製した。LC - MS (ESI)m/z: 471 (M + H)¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 0.75 - 0.95 (m, 9 H), 2.40 - 2.49 (m, 3 H), 2.51 - 2.61 (m, 4 H), 2.85 - 3.36 (m, 5 H), 3.62 - 3.76 (m, 1 H), 3.91 - 3.96 (m, 1 H), 4.14 - 4.19 (m, 2 H) 7.29 - 7.42 (m, 4 H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 10.54 (s, 1 H)。

20

【0129】

実施例 5 4 - ((S) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7(6 H) - オン

【化 7 2】



30

ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに (S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルを用いること以外、実施例 3 に記載された方法と同様にして調製した。LC - MS (ESI)m/z: 471 (M + H)¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 1.10 - 1.33 (m, 9 H), 2.42 - 2.49 (m, 2 H), 2.67 - 2.76 (m, 4 H), 2.84 - 3.05 (m, 4 H), 3.51 - 3.58 (m, 3 H), 3.91 - 4.19 (m, 2 H), 4.28 - 4.54 (m, 1 H) 7.32 - 7.45 (m, 4 H), 8.27 (s, 1 H), 10.53 (s, 1 H)。

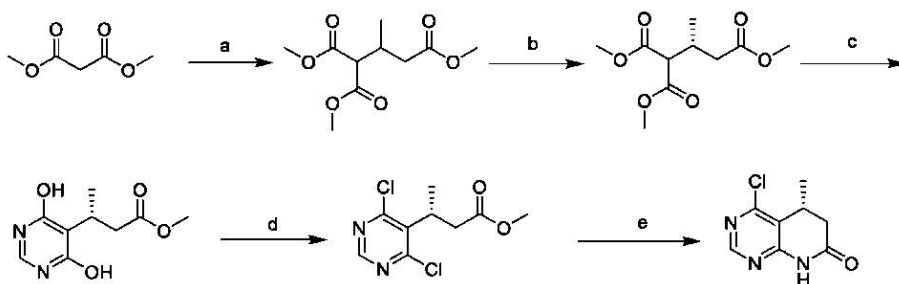
40

【0130】

スキーム C :

50

【化 7 3】

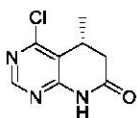


10

反応条件：a)クロトン酸エチル、ナトリウムメトキシドメタノール溶液(30%wt)、メタノール、b)リン酸水素二ナトリウム、脱イオン水、塩酸、リパーゼ(カンジダ・ルゴサ)、水酸化ナトリウム、c)酢酸ホルムアミジン、ナトリウムメトキシド、メタノール、d)塩化ホスホリル、ジイソプロピルエチルアミン、アセトニトリル、e)アンモニア水溶液(25-28%wt)。

中間体 (R)-4-クロロ-5-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

【化 7 4】



20

a)2-メチルプロパン-1,1,3-トリカルボン酸トリメチル

窒素ガス雰囲気下、20℃でナトリウムメトキシドメタノール溶液(30%wt、50.32g)をメタノール(900mL)に加えた後、70℃に昇温し、マロン酸ジメチル(461.12g)とクロトン酸エチル(349.46g)を均一に混合し、上記ナトリウムメトキシドメタノール溶液に滴下し、70℃で3時間反応させた。完全に反応させた後、減圧蒸留により溶媒を除去して、酢酸エチル(1L)を加え、4Mの塩酸でpHを7-8に調整し、そして水500mLを加えて、分液して、有機相を減圧蒸留により除去し、黄色の液体777.68gを得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) (ppm)3.67(s,3H),3.65(s,3H),3.59(s,3H),3.56(d,J=6.8Hz,1H),2.45-2.58(m,2H),2.23-2.29(m,1H),0.93(d,J=6.8Hz,3H)。

30

【0131】

b)(R)-2-メチルプロパン-1,1,3-トリカルボン酸トリメチル

25℃でリン酸水素二ナトリウム(4.5g)を脱イオン水1.5Lに溶かし、2Nの塩酸でpH=7.05に調整し、2-メチルプロパン-1,1,3-トリカルボン酸トリメチル(150.46g)とリパーゼ(カンジダ・ルゴサ、6日間にかけて40gを加えた)を入れ、2Nの水酸化ナトリウムでpHを7.0-7.6に調整し、35℃で6日間反応させ、キラリティー測定ee%>98%、キラリティー測定条件(Chiralpak IC、4.6×250mm、5μm、n-ヘキサン：エタノール=9:1、体積比)。反応液を10℃に冷却し、3Mの塩酸でpHを3-4に調整し、酢酸エチル500mLを加え、吸引濾過して、フィルターケーキを酢酸エチル(600mL)で洗浄して分液し、飽和重曹水(100mL)で洗浄して分液し、有機相を濃縮して、淡黄色の液体26.89gを得た。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) (ppm)3.74(s,6H),3.68(s,3H),3.46(d,J=7.2Hz,1H),2.71-2.79(m,1H),2.54(dd,J=15.6、4.8Hz,1H),2.32(dd,J=16.0、8.4Hz,1H),1.06(d,J=6.8Hz,3H)。

40

【0132】

c)(R)-3-(4,6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル)酪酸メチル

窒素ガス雰囲気下、20℃で酢酸ホルムアミジン(11.33g)をメタノール(200mL

50

)に溶かし、0 に冷却し、ナトリウムメトキシドメタノール溶液(30%, 55.62 g)を滴下し、0 で60 min反応させて、(R)-2-メチルプロパン-1,1,3-トリカルボン酸トリメチル(24.07 g)のメタノール(60 mL)溶液を滴下し、20 に自然昇温して、10時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を0 に冷却し、3 Nの塩酸を加えてpH = 5-6になるように調整し、減圧蒸留により溶媒を除去し、その後0 に冷却し、3 Nの塩酸を加えてpH = 3になるように調整し、固体が析出し、吸引濾過で固体を集め、フィルターケーキを氷水(100 mL)で洗浄した後、真空乾燥させ、白色の固体18.79 gを得て、そのまま次のステップに用いた。

【0133】

d)(R)-3-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)酪酸メチル

10

窒素ガス雰囲気下、22 で(R)-3-(4,6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル)酪酸メチル(14.63 g)をアセトニトリル(70 mL)に分散し、塩化ホスホリル(26.42 g)及びジイソプロピルエチルアミン(12.51 g)をこの順に滴下し、反応系は激しく発熱し、そして60 に昇温し、固体が徐々に完全に溶けていき、反応を18時間続けた。完全に反応させた後、反応液を0 に冷却し、酢酸エチル100 mLを加え、飽和重曹水でpHを7-8に調整し、酢酸エチル(50 mL x 3)で抽出し、有機相を減圧蒸留により除去し、黄色の固体13.89 gを得て、そのまま次のステップに用いた。

【0134】

e)(R)-4-クロロ-5-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

20

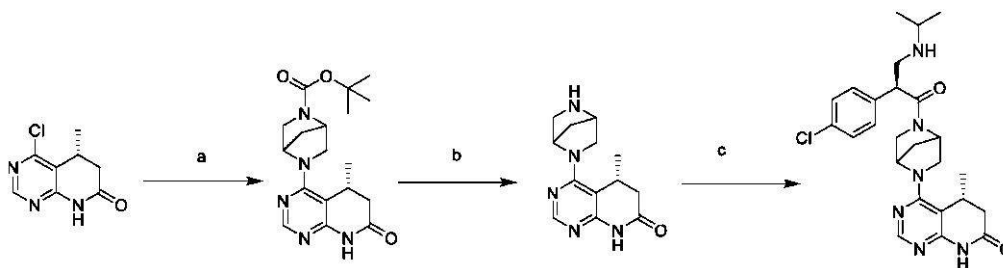
20 で(R)-3-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)酪酸メチル(13.89 g)とアンモニア水溶液(25-28% w t、70 mL)を100 mLのオートクレープに入れ、50 に昇温し、18時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を0 に冷却し、吸引濾過して、フィルターケーキを(石油エーテル：酢酸エチル = 10:1、体積比)30 mLでパルプ化し、淡黄色の固体7.32 gを得た。LC-MS(ESI)m/z:198(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) (ppm) 1.30(d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.65-2.69(m, 1H), 2.86-2.92(m, 1H), 3.47-3.54(m, 1H), 8.64(s, 1H), 10.10(s, 1H)。

【0135】

スキーム D :

30

【化75】



反応条件：a) 2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 t-ブチル、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピロリドン、b) 塩化水素 / 1,4-ジオキサン(4.0 M)、ジオキサン、c) (S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)プロピオン酸、2-(7-ベンゾトリアゾールオキシド)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルホルムアミド。

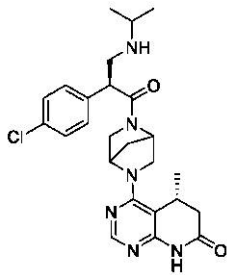
40

【0136】

実施例 6 (5R)-4-((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)プロピオニル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

50

【化 76】



a) 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

10

窒素ガス雰囲気下、22 で (R) - 4 - クロロ - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン (0.30 g)、2,5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチル (1.21 g)、及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0.58 g) を N - メチルピロリドンに溶かし、140 に加熱し、6 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を 0 に冷却して氷水 30 mL に注ぎ、4 M の塩酸を加えて pH = 4 - 5 になるように調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (10 mL × 3) で洗浄し、有機相を減圧蒸留により除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 1:1、体積比) により、淡黄色の固体 0.33 g を得た。LC - MS (ESI) m/z: 360 (M + H)。

20

【0137】

b) (5 R) - 4 - (2,5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン

25 で 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (0.28 g) をジオキサン (3 mL) に溶かし、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン (4.0 M) 1.91 g を加えて 16 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を濃縮して溶媒を除去し、0 に冷却し、20 % 水酸化ナトリウム溶液を加えて pH = 12 になるように調整し、ジクロロメタン (20 mL × 8) で抽出し、有機相を減圧蒸留により除去し、茶色の固体 0.15 g を得て、そのまま次のステップに用いた。

30

【0138】

c) (5 R) - 4 - (5 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) - 2,5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン

窒素ガス雰囲気下、20 で 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (0.15 g) と (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオン酸 (0.157 g) を、N,N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶かし、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.26 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.29 g) とを、それぞれ加えて、25 で 16 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液に水 10 mL を加えて分液し、有機相を飽和食塩水 (2 mL) で洗浄し、減圧蒸留により有機相を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 20:1、体積比) により、小麦色の固体 0.037 g を得た。LC - MS (ESI) m/z: 483 (M + H). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 0.68 - 1.24 (m, 10 H), 1.75 - 2.38 (m, 3 H), 2.54 - 2.61 (m, 4 H), 3.08 - 3.28 (m, 2 H), 3.59 - 3.61 (m, 2 H), 3.87 - 4.16 (m, 2 H), 4.72 - 4.97 (m, 2 H), 7.31 - 7.38 (m, 4 H), 8.10 (d, J = 2.3.1 Hz, 1 H), 10.36 (d, J = 11.4 Hz, 1 H)。

40

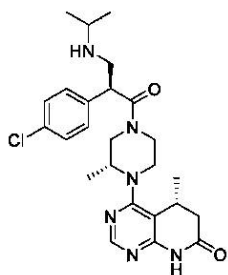
【0139】

実施例 7 (R) - 4 - ((R) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルア

50

ミノ)プロピオニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン

【化 7 7】



10

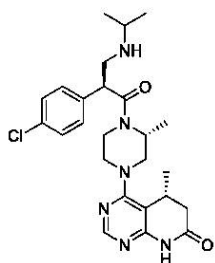
2,5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに (R) - 4 - B o c - 2 - メチルピペラジンをを用いること以外、実施例 6 に記載された方法と同様にして調製した。LC - MS (ESI) m / z : 485 (M + H) . ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 0 . 94 - 1 . 04 (m, 12 H), 2 . 24 - 2 . 29 (m, 1 H), 2 . 67 - 2 . 93 (m, 5 H), 3 . 06 - 3 . 19 (m, 5 H), 3 . 57 - 3 . 62 (m, 3 H), 4 . 21 - 4 . 24 (m, 1 H), 7 . 32 - 7 . 44 (m, 4 H), 8 . 26 (s, 1 H), 10 . 61 (s, 1 H)。

【0140】

実施例 8 (R) - 4 - ((R) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン

20

【化 7 8】



30

2,5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに (R) - 1 - N - B o c - 2 - メチルピペラジンをを用いること以外、実施例 6 に記載された方法と同様にして調製した。

【0141】

LC - MS (ESI) m / z : 485 (M + H) . ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm) 8 . 37 (d, J = 12 . 0 Hz, 1 H), 8 . 28 (s, 1 H), 7 . 36 (d, J = 6 . 0 Hz, 2 H), 7 . 26 (d, J = 6 . 0 Hz, 2 H), 4 . 59 - 4 . 95 (m, 1 H), 4 . 08 - 4 . 31 (m, 2 H), 3 . 15 - 3 . 82 (m, 6 H), 2 . 72 - 3 . 09 (m, 4 H), 2 . 52 - 2 . 58 (m, 1 H), 2 . 32 - 2 . 39 (m, 1 H), 1 . 10 - 1 . 38 (m, 12 H)。

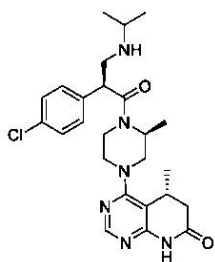
40

【0142】

実施例 9 (R) - 4 - ((S) - 4 - ((R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン

50

【化 7 9】

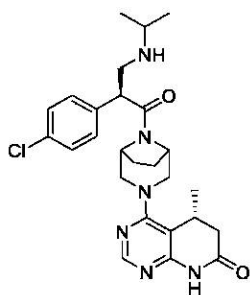


2,5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに (S) - 1 - N - B o c - 2 - メチルピペラジンを用いること以外、実施例 6 に記載された方法と同様にして調製した。LC - MS (ESI) m / z : 485 (M + H) . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.76-4.49 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.34-3.17 (m, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.89-2.49 (m, 3H), 1.44-1.29 (m, 7H), 1.25-1.06 (m, 5H)。

【 0 1 4 3】

実施例 10 (R) - 4 - (8 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) - 3,8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6H) - オン

【化 8 0】



2,5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 3,8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t - ブチルを用いること以外、実施例 6 に記載された方法と同様にして調製した。LC - MS (ESI) m / z : 497 (M + H) . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.51-4.30 (m, 2H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.50-3.26 (m, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.20-2.85 (m, 2H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 3H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.25-1.06 (m, 3H)。

【 0 1 4 4】

実施例 11 (R) - 4 - (3 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) - 3,8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6H) - オン

10

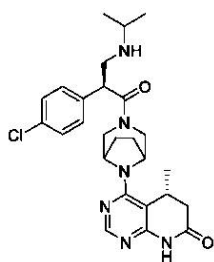
20

30

40

50

【化 8 1】

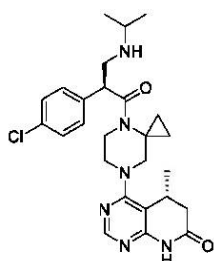


2,5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 3,8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 t - ブチルを用いること以外、実施例 6 に記載された方法と同様にして調製した。LC - MS (ESI) m/z : 497 ($M + H$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 8.66 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.15 - 7.38 (m, 4H), 4.31 - 4.56 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.49 - 3.66 (m, 2H), 3.15 - 3.31 (m, 2H), 2.70 - 3.01 (m, 4H), 2.26 - 2.50 (m, 1H), 1.74 - 2.03 (m, 3H), 1.57 - 1.67 (m, 1H), 1.43 - 1.50 (m, 1H), 1.03 - 1.26 (m, 9H)。

【 0 1 4 5】

実施例 12 (R) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) - 4,7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6H) - オン

【化 8 2】

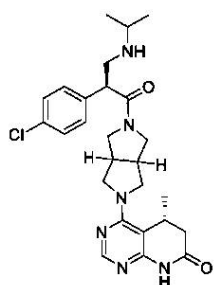


2,5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4,7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 4 - カルボン酸 t - ブチルを用いること以外、実施例 6 に記載された方法と同様にして調製した。LC - MS (ESI) m/z = 497 ($M + H$). 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 10.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 4H), 4.37 (s, 1H), 3.40 - 4.15 (m, 4H), 2.97 - 3.09 (m, 3H), 2.57 - 2.90 (m, 4H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 0.44 - 1.13 (m, 13H)。

【 0 1 4 6】

実施例 13 (5R) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) ヘキサヒドロピロロ [3,4 - c] ピロール - 2 (1H) - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6H) - オン

【化 8 3】



10

20

30

40

50

2,5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチルの代わりにヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 t - ブチルを用いること以外、実施例 6 に記載された方法と同様にして調製した。調製された最終生成物を光学分割して、シス異性体とトランス異性体を得た。光学分割の条件：分割のための設備：waters SFC 200、カラム：Daicel Chiralcel AD, 250 × 30 mm I. D., 5 μm、移動相 A：CO₂、移動相 B：エタノール (0 . 1 % アンモニウム水溶液を含む)、A : B = 65 : 35 (体積比)。保持時間が 8 - 10 min の生成物を回収し、それらがシス異性体であり、保持時間が 11 - 13 min の生成物を回収し、それらがトランス異性体であった。

【 0 1 4 7 】

シス異性体：LC - MS (ESI) m / z : 497 . (M + H) . ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 10 . 31 (d, J = 6 . 9 Hz, 1 H), 8 . 08 (d, J = 13 . 5 Hz, 1 H), 7 . 28 - 7 . 38 (m, 4 H), 3 . 76 - 3 . 93 (m, 3 H), 3 . 56 - 3 . 72 (m, 2 H), 3 . 45 - 3 . 52 (m, 2 H), 3 . 38 - 3 . 40 (m, 2 H), 3 . 13 - 3 . 24 (m, 2 H), 3 . 03 - 3 . 07 (m, 1 H), 2 . 84 - 2 . 90 (m, 2 H), 2 . 57 - 2 . 78 (m, 3 H), 2 . 17 - 2 . 26 (m, 1 H), 1 . 04 (d, J = 5 . 1 Hz, 2 H), 0 . 87 - 0 . 93 (m, 7 H)。

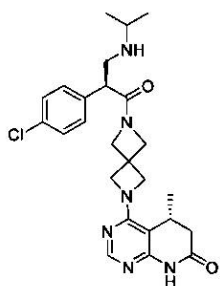
【 0 1 4 8 】

トランス異性体：LC - MS (ESI) m / z : 497 . (M + H) . ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 10 . 31 (d, J = 7 . 8 Hz, 1 H), 8 . 08 (d, J = 13 . 2 Hz, 1 H), 7 . 28 - 7 . 40 (m, 4 H), 3 . 82 - 3 . 94 (m, 2 H), 3 . 68 - 3 . 79 (m, 1 H), 3 . 47 - 3 . 63 (m, 2 H), 3 . 07 - 3 . 22 (m, 3 H), 2 . 62 - 3 . 02 (m, 5 H), 2 . 18 - 2 . 27 (m, 1 H), 1 . 20 - 1 . 29 (m, 3 H), 1 . 05 (d, J = 5 . 4 Hz, 1 H), 0 . 90 - 0 . 96 (m, 6 H), 0 . 81 - 0 . 86 (m, 3 H)。

【 0 1 4 9 】

実施例 14 (R) - 4 - (6 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) - 2,6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン

【 化 8 4 】

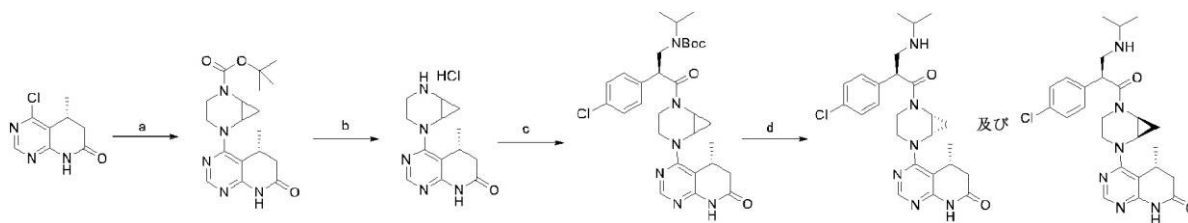


2,5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 2,6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチルを用いること以外、実施例 6 に記載された方法と同様にして調製した。LC - MS (ESI) m / z : 483 (M + H) . ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 10 . 38 (s, 1 H), 8 . 09 (s, 1 H), 7 . 36 - 7 . 38 (m, 2 H), 7 . 30 - 7 . 32 (m, 2 H), 4 . 48 (d, J = 9 . 6 Hz, 1 H), 4 . 35 (s, 2 H), 4 . 26 (s, 2 H), 3 . 98 - 4 . 08 (m, 3 H), 3 . 63 - 3 . 67 (m, 1 H), 3 . 00 - 3 . 10 (m, 2 H), 2 . 61 - 2 . 73 (m, 4 H), 2 . 23 (d, J = 16 . 0 Hz, 1 H), 1 . 02 (d, J = 7 . 2 Hz, 3 H), 0 . 91 - 0 . 93 (m, 6 H)。

【 0 1 5 0 】

スキーム E

【化 8 5】

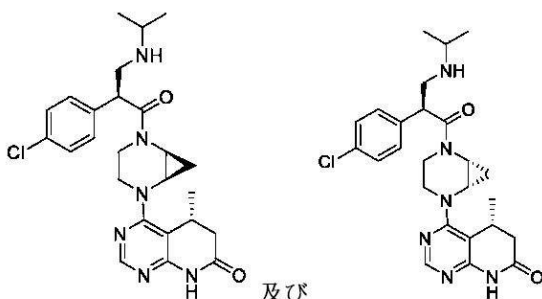


反応条件： a) 2,5 - ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチル、N - メチルピロリドン、4 - ジメチルアミノピリジン、 b) 塩化水素 / 1,4 - ジオキサン(4.0 M)、ジクロロメタン、 c) (S) - 3 - (t - ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピオン酸、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、4 - ジメチルアミノピリジン、N,N - ジメチルホルムアミド、 d) トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン。

【0151】

実施例 15 (R) - 4 - ((1S,6R) - 5 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル) - 2,5 - ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン、又は (R) - 4 - ((1R,6S) - 5 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル) - 2,5 - ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン

【化 8 6】



異性体1

異性体2

a) 5 - ((R) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 2,5 - ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチル

窒素ガス雰囲気下、22℃で(R) - 4 - クロロ - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン(0.21 g)、2,5 - ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチル(0.31 g)、及び 4 - ジメチルアミノピリジン(0.39 g)をN - メチルピロリドン(5 mL)に溶かし、そして、140℃に加熱し、3時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を20℃に冷却して氷水20 mLに注ぎ、酢酸エチル(20 mL × 2)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 3)で洗浄し、溶媒を減圧蒸留により除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 3:1 ~ 1:1)により分離し、淡黄色の液体0.28 gを得た。LC - MS(ESI)m/z: 360 (M + H)。

【0152】

b) (5R) - 4 - (2,5 - ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オンの塩酸塩

20℃で5 - ((R) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 2,5 - ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチル(0.28 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶かし、塩化水素 / 1,4 - ジ

オキサン(4.0 mL)を加えて1時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧で蒸留し溶媒を除去し、黄色の固体0.23 gを得て、そのまま次のステップに用いた。

【0153】

c)(2S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(5-((R)-5-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバミン酸 t-ブチル

窒素ガス雰囲気下、20 で(5R)-4-(2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-イル)-5-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オンの塩酸塩(0.20 g)と、(S)-3-((t-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸(0.22 g)とを、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶かし、2-(7-ベンゾトリアゾールオキシド)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(0.59 g)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.48 g)を加えて、25 で4時間反応させた。完全に反応させた後、反応液に水20 mLを加えて、酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し、有機相を飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄し、有機相を減圧蒸留により除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1)で分離し、黄色の固体0.18 gを得た。LC-MS(ESI)m/z:583(M+H)。

【0154】

d)(R)-4-((1S,6R)-5-((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)プロピオニル)-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-イル)-5-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン、又は(R)-4-((1R,6S)-5-((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)プロピオニル)-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-イル)-5-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

20 で(2S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(5-((R)-5-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバミン酸 t-ブチル(0.18 g)を、ジクロロメタン(2 mL)に溶かして、トリフルオロ酢酸(0.86 mL)を加えて、3時間反応させた。完全に反応させた後、反応液にジクロロメタン(10 mL)を加えて、0 で2 Mの水酸化ナトリウム溶液を滴下して、pH=12になるように調整し、分液して、有機相を飽和食塩水(5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、有機相を減圧蒸留により除去し、黄色の固体0.10 gを得た。高速分取液体クロマトグラフィーで光学分割して、異性体1(3 mg)と異性体2(12 mg)を得た。

高速分取液体クロマトグラフィーの条件:カラム:Agilent 5 µm prep-C 1850 × 21.2 mm、移動相A:水(0.1%のアンモニア水溶液を含む)、移動相B:メタノール。勾配:時間0-10 min、B相60-70%(体積比)。

【0155】

異性体1:RT₁=5.3 min、LC-MS(ESI)m/z:483(M+H)。

【0156】

異性体2:RT₂=5.9 min、LC-MS(ESI)m/z:483(M+H)、¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.27(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.27-7.30(m, 4H), 4.23-4.29(m, 1H), 3.90-3.95(m, 1H), 3.81-3.85(m, 1H), 3.69-3.72(m, 1H), 3.44-3.59(m, 1H), 3.20-3.38(m, 3H), 3.01-3.05(m, 1H), 2.70-2.85(m, 3H), 2.47-2.57(m, 1H), 2.21-2.25(m, 1H), 1.25-1.28(m, 3H), 1.03-1.11(m, 6H), 0.82-0.90(m, 2H)。

【0157】

単結晶回折による構造の測定:

10

20

30

40

50

単結晶の調製：異性体 2 化合物 30.0 mg、イソプロパノール 2.0 mL を 5 mL のスクリュートップガラス瓶に入れて、5 min 撹拌して、固体が完全に溶けた。シュウ酸二水和物 3.9 mg を秤量し、上述ガラス瓶に入れて、ガラス瓶には徐々に白い固体が析出し、室温で 3 h 撹拌し、ガラス瓶に大量の白い固体が析出した。ガラス瓶にメタノール 1.0 mL を加えて、白い固体が徐々に消えて、溶液が透明になり、続いて 1 h 撹拌した。溶液を 0.22 μm の微多孔フィルター膜に通し、3 mL のスクリュートップガラス瓶に濾過し、ガラス瓶の口をラップフィルムで覆った。針で瓶の口に 8 つの穴を開けて、室温で 7 日間放置し、異性体 2 化合物のシュウ酸塩の単結晶を得た。

単結晶回折試験：

単結晶 X 線回折装置：BRUKER D8 VENTURE PHOTON

10

I I

波長：Ga Kα (λ=1.34139 Å)

測定温度：190 K

構造分析に用いたソフトウェア：SHELXL-2018

単結晶データ：分子式：C₅₅H₇₂Cl₂N₁₂O₉、分子量：1116.14、
結晶系：六方晶系、空間群：P6₁、格子定数：a=25.8406 (15) Å,
b=25.8406 (15) Å, c=45.916 (3) Å, α=90°, β=90°, γ=120°、単位胞の
体積：V=26552 (4) Å³、単位胞に含まれる分子式の数：Z=12、計算密度：D_c
_{1c}=0.838 g/cm³、R(F_o): 0.0730、R_w(F_o²): 0.206
9、適合度(S): 1.034、Flack パラメーター：0.066 (9)。

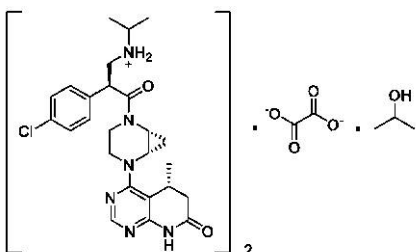
20

【0158】

構造の説明：単結晶 X 線回折及び構造分析は、得られた単結晶は異性体 2 のシュウ酸塩のイソプロパノール溶媒和物であることを示す。結晶体の非対称構造単位に四つの異性体 2 分子、二つのシュウ酸分子及び二つのイソプロパノール分子が含まれ、異性体 2 とシュウ酸はシュウ酸塩を形成した。化合物異性体 2 の単分子の模式図を図 1 に示し、シュウ酸塩単結晶の非対称構造単位を図 2 に示す。構造式を下記に示す：

30

【化 87】



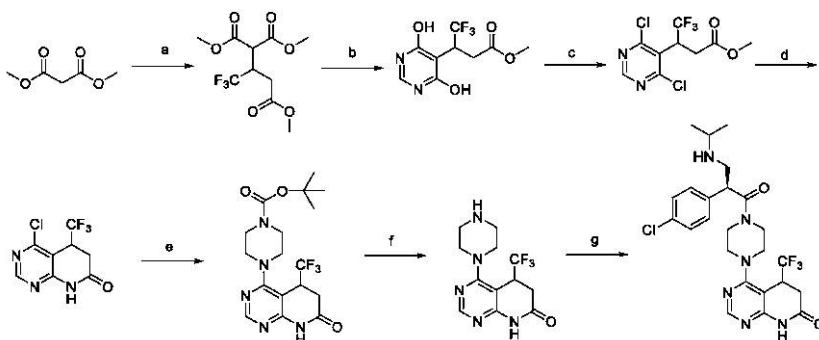
40

【0159】

スキーム F：

50

【化 8 8】



10

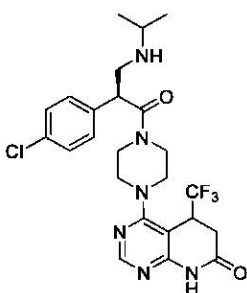
反応条件：a) 4, 4, 4 - トリフルオロブタ - 2 - エン酸メチル、トリウムメトキシドメタノール溶液 (30 % w t)、b) 酢酸ホルムアミジン、ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (30 % w t)、c) 塩化ホスホリル、ジイソプロピルエチルアミン、アセトニトリル、d) アンモニア水溶液 (25 - 28 % w t)、e) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル、f) トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、g) (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオン酸、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ジイソプロピルエチルアミン、ジクロロメタン。

【0160】

20

実施例 16：4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル)ピペラジン - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 5, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (6H) - オン

【化 8 9】



30

スキーム F に従い、実施例 1 に記載された方法と同様にして調製した。LC - MS (ESI) m/z : 525 (M + H) .

異性体の分離：超臨界流体クロマトグラフィーにて上記標記化合物を光学分割して、異性体 1 と異性体 2 を得た。光学分割のための設備及び条件：waters SFC 200、カラム：Daicel Chiralcel AS, 250 x 30 mm I. D., 5 μ m、移動相：A が CO₂ であり、B がエタノールである (0.1 % NH₃ H₂O)、A : B = 85 : 15 (体積比)、流速 60 mL / min、カラム温度 38 。

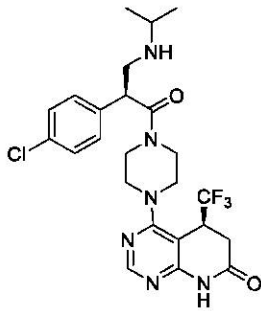
40

【0161】

異性体 1 :

50

【化 9 0】



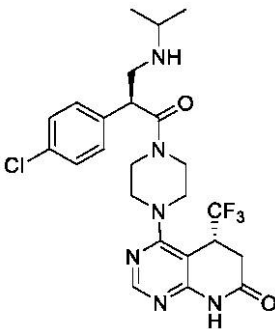
10

LCMS(ESI) m/z : 525 ($M+H$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 0.91 - 0.95 (m, 6H), 2.59 - 2.78 (m, 4H), 3.07 - 3.12 (m, 1H), 3.20 - 3.31 (m, 4H), 3.37 - 3.50 (m, 3H), 3.69 - 3.75 (m, 2H), 4.08 - 4.19 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 4H), 8.36 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

【0162】

異性体 2 :

【化 9 1】



20

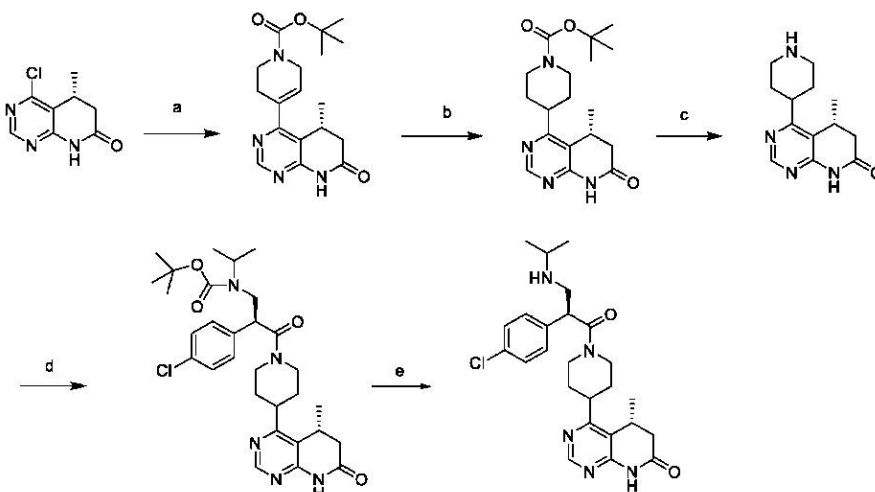
LCMS(ESI) m/z : 525 ($M+H$). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 0.93 - 1.06 (m, 6H), 2.58 - 2.72 (m, 4H), 3.06 - 3.31 (m, 4H), 3.45 - 3.68 (m, 6H), 4.11 - 4.20 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 4H), 8.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 10.92 (s, 1H).

30

【0163】

スキーム G :

【化 9 2】



40

反応条件 : a) 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)

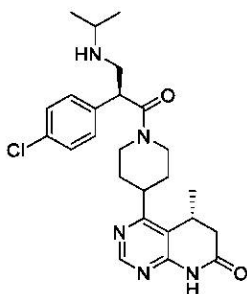
50

- 3,6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t - ブチル、ジオキサン、炭酸セシウム、水、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、b)メタノール、ギ酸、パラジウム炭素(5%)、水素ガス、c)ジクロロメタン、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン溶液(4 . 0 M)、d)(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピオン酸、N,N - ジメチルホルムアミド、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ジイソプロピルエチルアミン、e)ジクロロメタン、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン溶液(4 . 0 M)。

【 0 1 6 4 】

実施例 17 :

【 化 9 3 】



a)(R) - 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3,6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H)) - カルボン酸 t - ブチル窒素ガス雰囲気下、22 で(R) - 4 - クロロ - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン(0 . 60 g)と4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3,6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t - ブチル(1 . 03 g)を、ジオキサン(20 mL)に溶かし、炭酸セシウムと水(5 mL)を加えて、最後にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0 . 35 g)を加えて、100 で7時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を20 に冷却して10 mLの氷水に注ぎ、酢酸エチル(20 mL)で抽出し、溶媒を減圧蒸留により除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 4:1、体積比)で単離し、淡黄色の固体0 . 81 gを得た。MS(E S I)m / z: 345 (M + H)。

【 0 1 6 5 】

b)(R) - 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル20 で(R) - 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3,6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H)) - カルボン酸 t - ブチル(0 . 75 g)を、メタノール(50 mL)に溶かし、ギ酸(0 . 11 g)とパラジウム炭素(5%)0 . 30 gを加え、窒素ガスで3回置換し、水素ガスを流し、60 で16時間反応させた。完全に反応させた後、10 に冷却し、吸引濾過でパラジウム炭素を濾過し、ろ液の溶媒を減圧蒸留により除去し、無色のオイル状のもの0 . 66 gを得た、MS(E S I)m / z: 347 (M + H)。

【 0 1 6 6 】

c)(R) - 5 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン25 で(R) - 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル(0 . 63 g)を、ジクロロメタン(10 mL)に溶かし、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン(4 . 0 M)(10 mL)を加えて2時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を濃縮して溶媒を除去し、0 に冷却し、20%水酸化ナトリウム溶液を加えてpH = 12になるように調整し、酢酸エチル(10 mL x 3)で抽出し、飽和食塩水(15 mL)で洗浄し、有機相を減圧蒸留により除去し

、黄色の固体 0.346 g を得て、そのまま次のステップに用いた。

【0167】

d) (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - ((R) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (イソプロピル) カルバミン酸 t - ブチル

窒素ガス雰囲気下、20 で (R) - 5 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン (0.302 g) と、(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル) (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 (0.308 g) を、N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶かし、そして 2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.86 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.76 g) とを加えて、20 で 3 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液に 30 mL の水を加えて、酢酸エチル (50 mL) で抽出して分液し、有機相を飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 25:1、体積比) で単離し、白い固体 0.339 g を得て、そのまま次のステップに用いた。

10

【0168】

e) (R) - 4 - (1 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン

25 で (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - ((R) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (イソプロピル) カルバミン酸 t - ブチル (0.320 g) を、ジクロロメタン (3 mL) に溶かして、塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (4.0 mL) (2.9 mL) を加えて、2 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧で蒸留し溶媒を除去し、そして 0 に冷却し、20% 水酸化ナトリウム溶液を加えて pH = 12 になるように調整し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し、飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、有機相を減圧蒸留により除去し、白い固体 0.176 g を得た。

20

【0169】

LC - MS (ESI) m/z: 470 (M + H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 0.83 - 0.97 (m, 6 H), 1.03 - 1.10 (m, 3 H), 1.24 - 1.43 (m, 2 H), 1.57 - 1.95 (m, 2 H), 2.29 - 2.35 (m, 1 H), 2.51 - 2.87 (m, 5 H), 3.01 - 3.19 (m, 3 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 4.02 - 4.21 (m, 2 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 4 H), 8.50 - 8.61 (m, 1 H), 10.85 (s, 1 H)。

30

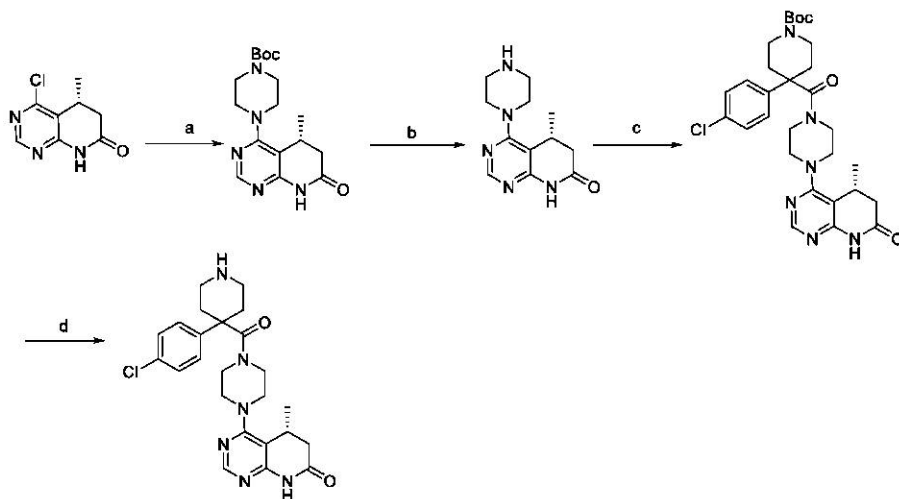
【0170】

スキーム H:

40

50

【化 9 4】



10

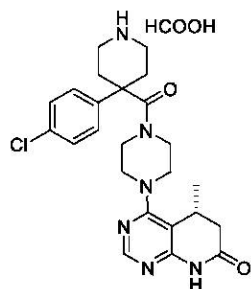
反応条件： a) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル、N - メチルピロリドン、4 - ジメチルアミノピリジン、b) ジクロロメタン、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン溶液 (4 . 0 M)、c) ジイソプロピルエチルアミン、N,N - ジメチルホルムアミド、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸、d) ジクロロメタン、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン溶液 (4 . 0 M)。

20

【 0 1 7 1】

実施例 18 (R) - 4 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5,6 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンのギ酸塩

【化 9 5】



30

a) (R) - 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル
20 で (R) - 4 - クロロ - 5 - メチル - 5,6 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (400 mg)、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (1 . 8 g) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (494 mg) を、N - メチルピロリドン (10 mL) に溶かし、反応液を窒素ガスで三回置換し、窒素ガス雰囲気下で 150 に昇温し、4 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチル 20 mL に注ぎ、水 (2 mL * 2) で洗浄し、0 . 5 M の希塩酸で pH が 5 - 6 になるように洗浄した。分液して、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速カラム設備 (溶離液：石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1、体積比) で単離して精製し、白い固体 0 . 6 g を得た。LC - MS (ESI) m / z : 348 (M + H)。

40

【 0 1 7 2】

b) (R) - 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5,6 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン
18 で (R) - 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 -

50

d) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (0.6 g) をジクロロメタン (2 mL) に溶かし、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン 溶液 (4.0 M、5 mL) を滴下し、18 で 2 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧で蒸留し溶媒を除去し、オイル状の目的物を得て、目的物をジクロロメタンで溶かし、水酸化ナトリウム固体を加えて、オイル状の液体が溶解するまで攪拌し、濾過することで固体を除去し、残りのものを濃縮して、白い固体 (0.3 g) を得て、そのまま次のステップに用いた。

【0173】

c) (R) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

10

18 で (R) - 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5,6 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (150 mg)、1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (247 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (235 mg) 及び 2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (346 mL) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶かし、18 で 12 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチル (20 mL) に注ぎ、水 (5 mL * 3) で洗浄し、有機相を減圧で蒸留し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル = 1:2、体積比) で単離して精製し、無色のオイル状の目的物 280 mg を得て、そのまま次のステップに用いた。

20

【0174】

d) (R) - 4 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オンのギ酸塩

15 で (R) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (280 mg) を、ジクロロメタン (5 mL) に溶かして、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン 溶液 (4.0 mL、5 mL) を加えて、15 で 1.5 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を濃縮して、白い粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィーで分離し、目的物 60 mg を得た。分離条件: カラム: Kromasil 10 µm C18 50 × 250 mm、移動相 A: 水 (0.1 % ギ酸を含む)、移動相 B: メタノール。勾配: 時間 0 - 10 min、B 相 20 %、10 - 30 min、B 相 20 - 50 %、30 - 40 min、B 相 50 % (体積比)、RT = 31.4 min。LC - MS (ESI) m/z = 469 [M + H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 10.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.74 - 3.74 (m, 12H), 2.49 - 2.50 (m, 2H), 2.22 - 2.26 (m, 3H), 1.96 - 2.00 (m, 2H), 0.97 - 0.99 (m, 3H)。

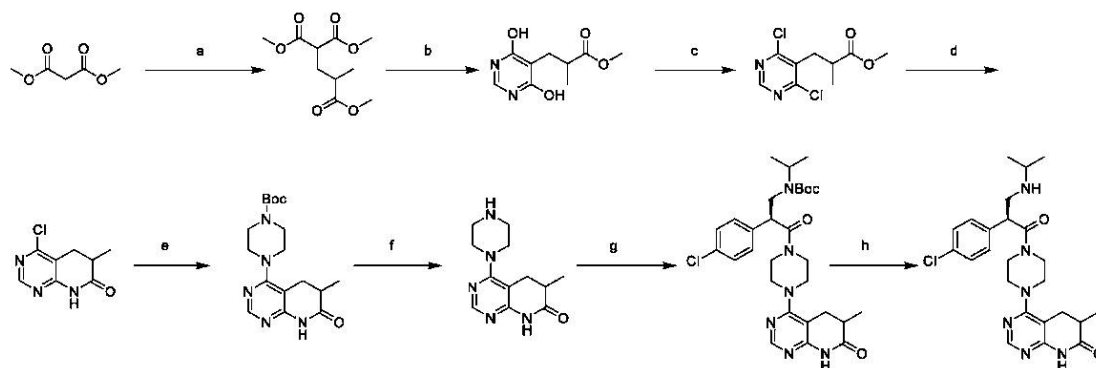
30

【0175】

スキーム I:

40

【化 9 6】



10

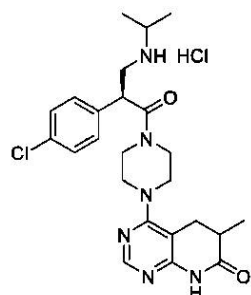
反応条件：a)メタクリル酸メチル、ナトリウムメトキシド、メタノール、b)酢酸ホルムアミジン、ナトリウムメトキシド、メタノール、c)塩化ホスホリル、ジイソプロピルエチルアミン、アセトニトリル、d)アンモニア水溶液(25 - 28 % w t)、e)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル、N,N - ジメチルピリジン - 4 - アミン、N - メチルピロリドン、f)塩化水素 / 1,4 - ジオキサン溶液(4 . 0 M)、g)(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピオン酸、ジイソプロピルエチルアミン、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、N,N - ジメチルホルムアミド、h)塩化水素 / 1,4 - ジオキサン溶液(4 . 0 M)。

20

【 0 1 7 6】

実施例 19 4 - (4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピル)ピペラジン - 1 - イル) - 6 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オンの塩酸塩

【化 9 7】



30

a) 1,1,3 - トリカルボン酸トリメチルブタン

窒素ガス雰囲気下、20 でナトリウムメトキシド(2 . 45 g)をメタノール(50 mL)に分散し、マロン酸ジメチル(5 g)とメタクリル酸メチル(3 . 75 g)を加えて、60 に昇温し、16時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧で蒸留し溶媒を除去し、黄色の液体5 gを得て、そのまま次のステップに用いた。

40

b) 3 - (4,6 - ジヒドロキシピリミジン - 5 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸メチル
窒素ガス雰囲気下、20 でナトリウムメトキシド(11 . 67 g)をメタノール(30 mL)に溶かし、0 に冷却し、攪拌しながら酢酸ホルムアミジン(2 . 44 g)を加え、30 min 反応させて、1,1,3 - トリカルボン酸トリメチルブタン(5 g)を滴下し、20 で16時間反応させた。完全に反応させた後、反応液に塩酸イソプロパノール(4 . 0 M)を加えて pH = 5 になるように調整し、溶媒を減圧蒸留により除去し、0 に冷却し、固体が析出し、吸引濾過し、フィルターケーキを水(50 mL)で洗浄し、フィルターケーキを乾燥させ、淡黄色の固体3 . 7 gを得て、そのまま次のステップに用いた。

【 0 1 7 7】

c) 3 - (4,6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸メチル

50

窒素ガス雰囲気下、20 で3-(4,6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル)-2-メチルプロピオン酸メチル(3 g)をアセトニトリル(60 mL)に分散し、塩化ホスホリル(2.91 mL)及びジイソプロピルエチルアミン(1.18 mL)をこの順に滴下し、反応系は激しく発熱し、固体が徐々に完全に溶けて、そして90 に昇温し、16時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を水(100 mL)に注ぎ、更に酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水(100 mL*3)を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1、体積比)で精製し、白い固体1.50 gを得て、そのまま次のステップに用いた。

【0178】

d) 4-クロロ-6-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

20 で3-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)-2-メチルプロピオン酸メチル(1.5 g)をアンモニア水溶液(3 mL)に加えて、20 で16反応させた。完全に反応させた後、反応液を水(100 mL)に注ぎ、更に酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水(100 mL*3)を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=4:1、体積比)で精製し、白い固体0.30 gを得た。LC-MS(ESI)m/z:199(M+H)。

【0179】

e) 4-(6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル

20 で、4-クロロ-6-メチル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン(0.1 g)が溶けたN-メチルピロリドン溶液(3 mL)に、ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル(0.28 g)とN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(0.31 g)を加え、反応混合物を150 で3時間撹拌した。完全に反応させた後、反応液を水(100 mL)に注ぎ、更に酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水(100 mL*3)を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去した。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板(石油エーテル:酢酸エチル=1:1、体積比)で精製し、白い固体0.31 gを得た。LC-MS(ESI)m/z:348.2(M+H)。

【0180】

f) 6-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

20 で4-(6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル(0.1 g)に、塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(4.0 M 10 mL)を加えて、反応混合物を20 で3時間撹拌した。完全に反応させた後、減圧蒸留により溶媒を除去し、オフホワイトの固体(0.1 g)を得た。LC-MS(ESI)m/z:248.2(M+H)。

【0181】

g) (2S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバミン酸t-ブチル

20 で6-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-オン(0.1 g)が溶けたN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に、(S)-3-((t-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロピオン酸(0.17 g)、ジイソプロピルエチルアミン(0.16 g)を加えた。反応混合物を2 min撹拌した。20 で2-(7-ベンゾトリアゾールオキシド)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(0.23 g)を加え、反応混合物を20 で1 h撹拌した。完全に反応させた後、反応液を水(100 mL)に注ぎ、更

10

20

30

40

50

に酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水(100 mL * 3)を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去した。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板(石油エーテル:酢酸エチル = 1:2、体積比)で精製し、白い固体 0.08 g を得て、そのまま次のステップに用いた。

【0182】

h) 4 - (4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル)ピペラジン - 1 - イル) - 6 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オンの塩酸塩

20 で(2R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル)(イソプロピル)カルバミン酸 t - ブチル(0.2 g)に、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン溶液(4.0 mL、3 mL)を加えた。反応混合物を 20 で 3 h 撹拌した。完全に反応させた後、反応液を減圧で蒸留し溶媒を除去し、分離することにより、オフホワイトの固体 0.06 g を得た。LC - MS(ESI)m/z: 471 (M + H). ¹H NMR(400 MHz, MeOD) 8.42(d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.33(m, 4H), 4.64 - 4.52(m, 1H), 3.96 - 3.81(m, 2H), 3.79 - 3.73(m, 2H), 3.70 - 3.66(m, 2H), 3.63 - 3.56(m, 1H), 3.51 - 3.40(m, 2H), 3.24 - 3.16(m, 1H), 3.09 - 2.94(m, 1H), 2.84(s, 1H), 2.79 - 2.66(m, 2H), 1.44 - 1.35(m, 6H), 1.33 - 1.25(m, 3H)。

10

【0183】

20

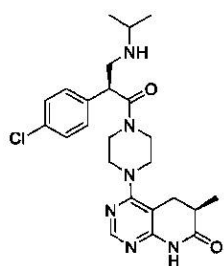
異性体の分離:

超臨界流体クロマトグラフィーにて上記標記化合物を光学分割した。光学分割のための設備及び条件: Waters SFC200、カラム: Daicel Chiralcel AS, 250 x 30 mm I.D., 5 μm、移動相: A が CO₂ であり、B がメタノールである(0.1% NH₃ H₂O)、A:B = 90:10(体積比)、流速 60 mL/min、カラム温度 38。

【0184】

異性体 1:

【化98】



30

LCMS(ESI)m/z: 471 (M + H). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.36(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.32 - 7.37(m, 2H), 7.21 - 7.27(m, 2H), 4.18(s, 1H), 3.89 - 4.00(m, 1H), 3.65 - 3.74(m, 1H), 3.53 - 3.64(m, 2H), 3.44 - 3.52(m, 1H), 3.35 - 3.42(m, 2H), 3.27 - 3.34(m, 2H), 2.87 - 2.94(m, 1H), 2.74 - 2.82(m, 2H), 2.57 - 2.64(m, 1H), 2.47 - 2.54(m, 1H), 1.32(d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.07 - 1.19(m, 6H)。

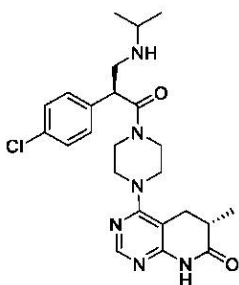
40

【0185】

異性体 2:

50

【化 9 9】

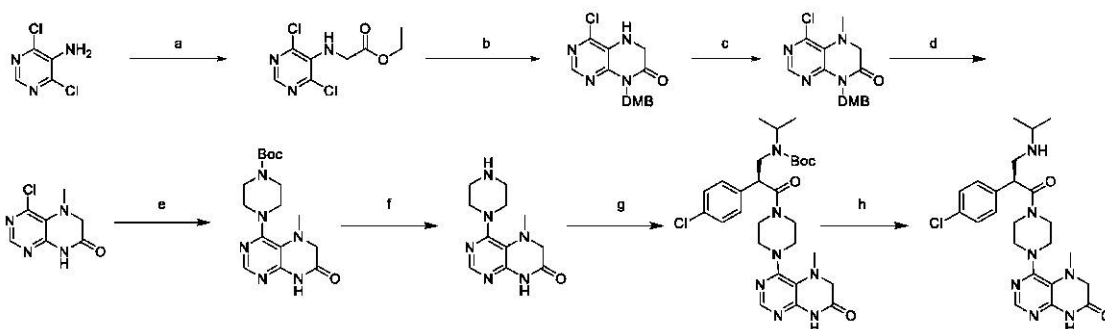


LCMS(ESI) m/z : 471 ($M+H$). 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 8.37(s, 1H), 7.33-7.38(m, 2H), 7.21-7.27(m, 2H), 4.09(s, 1H), 3.83-3.91(m, 1H), 3.62-3.72(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.26-3.34(m, 2H), 3.12-3.21(m, 1H), 2.69-2.98(m, 5H), 2.50-2.66(m, 2H), 1.32(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.11(dd, $J=14.8, 6.2$ Hz, 6H)。

【0186】

スキーム J:

【化 100】



反応条件: a) プロモ酢酸エチル、水素化ナトリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、テトラヒドロフラン、b) 2,4-ジメトキシベンジルアミン、トリエチルアミン、イソプロパノール、c) ヨウ化メチル、水素化ナトリウム、N,N-ジメチルホルムアミド、d) トリフルオロ酢酸、e) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピロリドン、f) 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液(4.0 M)、g) (S)-3-((t-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロピオン酸、ジイソプロピルエチルアミン、2-(7-ベンゾトリアゾールオキシド)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、N,N-ジメチルホルムアミド、h) 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液(4.0 M)。

【0187】

実施例 20 (S)-4-(4-(2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)プロピオニル)ピペラジン-1-イル)-5-メチル-5,8-ジヒドロプテリジン-7(6H)-オンの塩酸塩

10

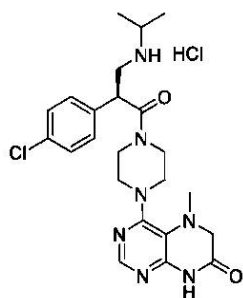
20

30

40

50

【化 1 0 1】



a) 2 - ((4, 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル)アミノ)酢酸エチル

0 で 4, 6 - ジクロロ - 5 - ピリミジン (10 . 0 g) が溶けたテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) に水素化ナトリウム (2 . 93 g) を加えた。反応混合物を 2 min 撹拌した。20 に自然昇温した後、プロモ酢酸エチル (12 . 22 g) を加えて、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (27 . 03 g) を更に加えた。反応混合物を 20 で 16 h 撹拌した。完全に反応させた後、反応液を水 (100 mL) に注ぎ、30 min 撹拌し、更に酢酸エチル (100 mL) を加えて抽出した。有機相を飽和食塩水 (100 mL * 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 20 : 1、体積比) で精製し、無色のオイル状液体 6 . 5 g を得て、そのまま次のステップに用いた。

【0 1 8 8】

b) 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5, 8 - ジヒドロプテリジン - 7 (6 H) - オン

20 で 2 - ((4, 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル)アミノ)酢酸エチル (5 g) が溶けたイソプロパノール溶液 (150 mL) に、2, 4 - ジメトキシベンジルアミン (3 . 67 g) を加え、そしてトリエチルアミン (4 . 45 g) を加えた。反応混合物を 80 で 18 h 撹拌した。完全に反応させた後、反応液を濾過し、フィルターケーキをエタノールで洗浄し、減圧乾燥させて、オフホワイトの固体 5 . 0 g を得て、そのまま次のステップに用いた。

【0 1 8 9】

c) 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロプテリジン - 7 (6 H) - オン

0 で 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5, 6 - ジヒドロプテリジン - 7 (8 H) - オン (3 . 3 g) が溶けた N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) にヨウ化メチル (1 . 68 g) を加え、反応混合物を 20 min 撹拌した。0 に保持して、水素化ナトリウム (0 . 47 g) を加えた。反応混合物を 0 で 3 h 撹拌した。完全に反応させた後、反応液を水 (100 mL) に注ぎ、更に酢酸エチル (100 mL) を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水 (100 mL * 3) を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 5 : 1、体積比) で精製し、生成物としての白い固体 1 . 5 g を得て、そのまま次のステップに用いた。

【0 1 9 0】

d) 4 - クロロ - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロプテリジン - 7 (6 H) - オン

20 で 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロプテリジン - 7 (8 H) - オン (5 g) にトリフルオロ酢酸 (20 mL) を加えた。反応混合物を 60 で 16 h 撹拌した。完全に反応させた後、減圧蒸留により溶媒を除去し、紫色に近い固体 (1 . 0 g) を得た。LC - MS (ESI) m / z : 199 . 1 (M + H) . ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 11 . 60 (s, 1H), 8 . 35 (s, 1H), 3 . 77 (s, 2H), 2 . 85 (s, 3H)。

【0 1 9 1】

e) 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル)ピペ

ラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

20 で 4 - クロロ - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロプテリジン - 7 (6 H) - オン (0.3 g) が溶けた N - メチルピロリドン溶液 (5 mL) に、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (0.85 g)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.93 g) を加えた。反応混合物を 150 で 3 h 撹拌した。完全に反応させた後、反応液を水 (100 mL) に注ぎ、更に酢酸エチル (100 mL) を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水 (100 mL * 3) を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去した。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板 (石油エーテル:酢酸エチル = 1:1、体積比) で精製し、白い固体 0.27 g を得て、そのまま次のステップに用いた。

【0192】

f) 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5, 8 - ジヒドロプテリジン - 7 (6 H) - オン

20 で 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (0.1 g) に塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (4.0 M、3 mL) を加えて、反応混合物を 20 で 3 時間撹拌した。完全に反応させた後、減圧蒸留により溶媒を除去し、オフホワイトの固体 (0.1 g) を得た。

【0193】

g) (S) (2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (イソプロピル) カルバミン酸 t - ブチル

20 で 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5, 6 - ジヒドロプテリジン - 7 (8 H) - オン (0.1 g) が溶けた N, Nジメチルホルムアミド (10 mL) に、(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル) (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 (0.17 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.16 g) を加えて、反応混合物を 2 min 撹拌し、更に 20 で 2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.23 g) を加えて、そして反応混合物を 20 で 1 h 撹拌した。完全に反応させた後、反応液を水 (100 mL) に注ぎ、更に酢酸エチル (100 mL) を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水 (100 mL * 3) を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去した。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板 (石油エーテル:酢酸エチル = 1:1.5、体積比) で精製し、生成物として白い固体 0.08 g を得た。LC - MS (ESI) m/z: 572 (M + H)。

【0194】

h) (S) - 4 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロプテリジン - 7 (6 H) - オンの塩酸塩

20 で (S) - (2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (イソプロピル) カルバミン酸 t - ブチル (0.08 g) に、塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (4.0 mL、3 mL) を加えて、反応混合物を 20 で 3 h 撹拌した。完全に反応させた後、反応液を減圧で蒸留し、溶媒を除去し、高速分取液体クロマトグラフィーで単離することにより、オフホワイトの固体 0.02 g を得た。LC - MS (ESI) m/z: 472 (M + H). ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 10.94 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.37 - 7.43 (m, 2H), 4.68 - 4.74 (m, 1H), 3.81 - 3.91 (m, 2H), 3.64 - 3.74 (m, 2H), 3.59 - 3.63 (m, 2H), 3.52 - 3.59 (m, 4H), 3.25 - 3.34 (m, 2H), 2.95 - 3.03 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.20 - 1.28 (m, 6H)。

【0195】

実施例 21 4 - (8 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロプテリジン - 7 (6 H) - オンのギ酸塩

10

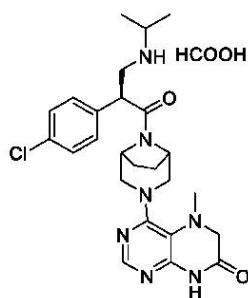
20

30

40

50

【化 1 0 2】



10

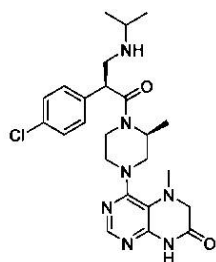
ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに、3,8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸 t - ブチルを用いた以外、実施例 20 に記載された方法と同様にして調製し、目的物の高速分取液体クロマトグラフィー条件：カラム：Aglient 5 μ m prep - C18 50 \times 21.2 mm、移動相 A：水(0.1%ギ酸を含む)、移動相 B：アセトニトリル。勾配：時間 0 - 10 min、B 相 5 - 75% (体積比)、RT = 3.4 min。LC - MS(ESI)m/z: 498 (M + H)。¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 10.89(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.10(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.48(m, 4H), 4.48 - 4.68(m, 3H), 4.09 - 4.30(m, 2H), 3.50 - 3.60(m, 3H), 3.11 - 3.24(m, 2H), 2.62 - 2.84(m, 3H), 2.37 - 2.47(m, 3H), 1.49 - 1.88(m, 4H), 0.89 - 1.02(m, 6H)。

20

【0196】

実施例 22 4 - ((S) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロプテリジン - 7(6H) - オン

【化 1 0 3】



30

ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに、(S) - 1 - N - Boc - 2 - メチルピペラジンを用いた以外、実施例 20 に記載された方法と同様にして調製し、最終生成物に 0 で 10% の水酸化ナトリウム溶液を加えて、pH = 9 になるように調整し、ジクロロメタン(10 mL \times 3)で抽出し、飽和食塩水(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を減圧蒸留により除去し、白い固体 70 mg を得た。LC - MS(ESI)m/z: 486 (M + H)。¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 10.88(s, 1H), 8.09(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.42(m, 3H), 7.27(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.74(m, 3H), 4.44 - 4.53(m, 1H), 4.31 - 4.39(m, 1H), 4.16 - 4.26(m, 1H), 4.00 - 4.10(m, 1H), 3.87 - 3.96(m, 1H), 3.04 - 3.16(m, 2H), 2.87 - 2.96(m, 1H), 2.77 - 2.85(m, 1H), 2.56 - 2.63(m, 2H), 2.42 - 2.47(m, 3H), 1.18 - 1.29(m, 3H), 0.90 - 0.96(m, 6H)。

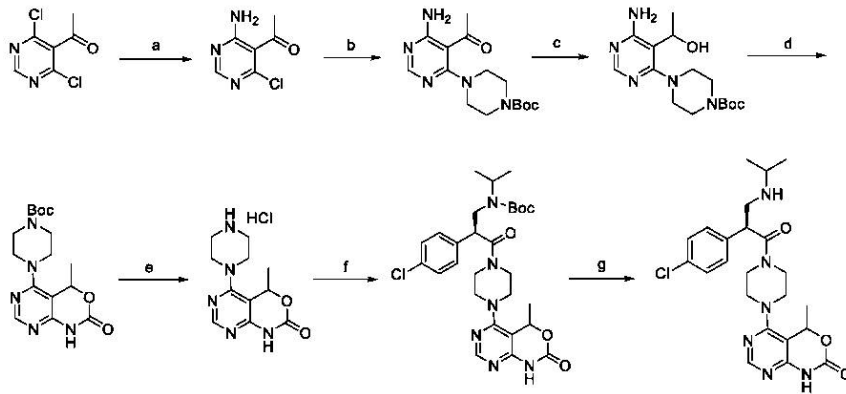
40

【0197】

スキーム K :

50

【化 1 0 4】



10

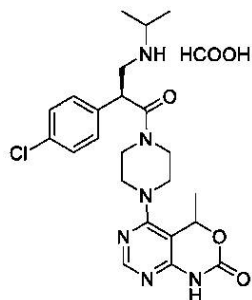
反応試薬：a)アンモニア水溶液(25% - 28% w t)、テトラヒドロフラン、b)アセトニトリル、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル、N,N - ジイソプロピルエチルアミン、c)水素化ホウ素ナトリウム、メタノール、飽和塩化アンモニウム水溶液、d)トリクロロメチルカーボネート、N,N - ジイソプロピルエチルアミン、テトラヒドロフラン、e)ジクロロメタン、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン溶液(4.0 M)、f)(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピオン酸、N,N - ジイソプロピルエチルアミン、N,N - ジメチルホルムアミド、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、g)ジクロロメタン、塩化水素 / 1,4 - ジオキサン溶液(4.0 M)。

20

【0 1 9 8】

実施例 23 5 - (4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル)ピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - 1,4 - ジヒドロ - 2H - プリミド[4,5 - d][1,3]オキサジン - 2 - オンのギ酸塩

【化 1 0 5】



30

a) 1 - (4 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 5 - イル)エタノン

20 で 1 - (4,6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル)エタノン(2.5 g)をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶かし、アンモニア水溶液(9 g)を加えて、反応液を 20 で 5 時間撹拌して、そして濃縮して、少量の水を加えて希釈し、吸引濾過して白い固体を得て、真空乾燥した後、白い固体 2 g を得て、そのまま次のステップに用いた。

40

【0 1 9 9】

b) 4 - (5 - アセチル - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

20 で 1 - (4 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 5 - イル)エタノン(2 g)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン(3 g)をアセトニトリル(20 mL)に溶かし、そして 1 - (4 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 5 - イル)エタノンを加えて、反応液を 40 で 5 時間撹拌した。完全に反応させた後、溶媒を減圧蒸留により除去し、粗生成物を得て、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：石油エーテル = 1:1、体積比)で分離、精製し、淡黄色の固体 3.2 g を得て、そのまま次のステップに用いた。

【0 2 0 0】

50

c) 4 - (6 - アミノ - 5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

20 で 4 - (5 - アセチル - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル(1.5 g)をメタノール(15 mL)に溶かし、-10 に冷却し、更に水素化ホウ素ナトリウム(1 g)を分割して加えて、添加完了後、反応液を徐々に 20 に昇温し、攪拌を 3 時間続けた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。そして、反応液を濃縮して、酢酸エチル(20 mL * 2)でパルプ化した。母液を濃縮して、オイル状の粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール = 1:30、体積比)で分離、精製し、白いオイル状の生成物 400 mg を得た。LC-MS(ESI):m/z = 324 [M+H]。

10

【0201】

d) 4 - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

20 で 4 - (6 - アミノ - 5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル(300 mg)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン(282 mg)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶かし、そして温度を -5 に下げ、トリクロロメチルカーボネートをゆっくり加え、-5 で 0.5 時間攪拌した。そして、ゆっくり 18 に昇温し、1.5 時間攪拌した。完全に反応させた後、反応を重曹水でクエンチし、酢酸エチル(10 mL * 3)で抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮してオイル状の粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 1:1、体積比)で分離、精製し、白い固体 108 mg を得た。LC-MS(ESI)m/z = 350 [M+H]。

20

【0202】

e) 4 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 2 - オンの塩酸塩

20 で 4 - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル(100 mg)をジクロロメタン(3 mL)に溶かし、攪拌下で塩化水素 / 1,4 - ジオキサン溶液(4.0 M、3 mL)を加えて、反応液を 20 で 1 時間攪拌して、白い固体が析出した。反応液を減圧蒸留により溶媒を除去し、白い固体として目的物 80 mg を得て、そのまま次のステップに用いた。

30

【0203】

f) (2S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル(イソプロピル)カルバミン酸 t - ブチル

20 で 4 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピリミジド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 2 (4 H) - オン(80 mg)、(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピオン酸(100 mg)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン(113 mg)及び 2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(167 mg)を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド(2.5 mL)に溶かし、反応液を 20 で 12 時間攪拌。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチル(20 mL)に注ぎ、水で二回洗浄し、塩化ナトリウム水溶液で一回洗浄し、有機相を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 1:1、体積比)で分離、精製し、白い固体 130 mg を得た。LC-MS(ESI)m/z = 573 [M+H]。

40

【0204】

g) 5 - (4 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル)ピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - 1,4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 2 - オンのギ酸塩

20 で (2S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1,4

50

- ジヒドロ - 1 H - ピリミド [4 , 5 - d] [1 , 3] オキサジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (イソプロピル) カルバミン酸 t - ブチル (1 3 0 m g) をジクロロメタン (2 m L) に溶かして、攪拌下で塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 (4 . 0 m L 、 2 m L) を加えて、反応液を 2 0 で 2 時間攪拌した。完全に反応させた後、反応液を 0 に冷却し、 1 0 % 水酸化ナトリウムを加えて p H = 9 になるように調整し、ジクロロメタン (1 0 m L × 3) で抽出し、飽和食塩水 (1 5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を減圧蒸留により除去し、残留した生成物を高速分取液体クロマトグラフィーで単離、精製し、白い固体 3 2 m g を得た。調製条件：カラム：A g l i e n t 5 μ m p r e p - C 1 8 5 0 × 2 1 . 2 m m 、移動相 A : 水 (0 . 1 % ギ酸を含む) 、移動相 B : アセトニトリル、勾配：時間 0 - 1 0 m i n 、 B 相 5 - 4 5 % (体積比) 、 R T = 3 . 7 m i n 。 L C - M S (E S I) : m / z = 4 7 3 [M + H] 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) (p p m) 8 . 2 2 - 8 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 3 7 - 7 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 6 (m , 2 H) , 5 . 6 8 - 5 . 8 1 (m , 1 H) , 4 . 1 8 - 4 . 2 8 (m , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 7 8 (m , 8 H) , 3 . 0 3 - 3 . 2 6 (m , 3 H) , 2 . 8 9 - 3 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 7 4 - 2 . 8 3 (m , 1 H) . 2 . 6 4 - 2 . 7 2 (m , 1 H) . 1 . 3 3 - 2 . 4 9 (m , 3 H) . 0 . 8 9 - 1 . 0 4 (m , 6 H) 。

10

【 0 2 0 5 】

異性体分離：

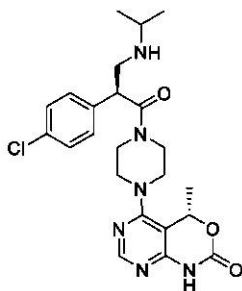
超臨界流体クロマトグラフィーにて上記標記化合物を光学分割した。光学分割のための設備及び条件：w a t e r s S F C 2 0 0 、カラム：D a i c e l C h i r a l c e l A D , 2 5 0 × 3 0 m m I . D . , 5 μ m 、移動相：A が C O ₂ であり、B がエタノールである (0 . 1 % N H ₃ H ₂ O) 、 A : B = 6 5 : 3 5 (体積比) 、流速 6 0 m L / m i n 、カラム温度 3 8 。

20

【 0 2 0 6 】

異性体 1 :

【 化 1 0 6 】



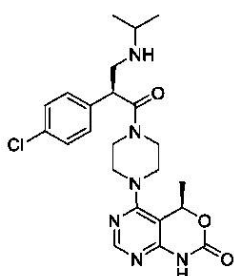
30

L C M S (E S I) : m / z = 4 7 3 (M + H) . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 2 8 (s , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 2 3 (m , 4 H) , 5 . 7 6 (d , J = 6 . 3 H z , 1 H) , 4 . 1 5 (s , 1 H) , 3 . 7 5 - 3 . 4 4 (m , 6 H) , 3 . 2 8 - 3 . 2 0 (m , 2 H) , 3 . 1 5 - 3 . 0 4 (m , 2 H) , 2 . 7 4 - 2 . 5 8 (m , 2 H) , 1 . 4 1 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) , 0 . 9 3 (t , J = 6 . 9 H z , 6 H) 。

40

異性体 2 :

【 化 1 0 7 】

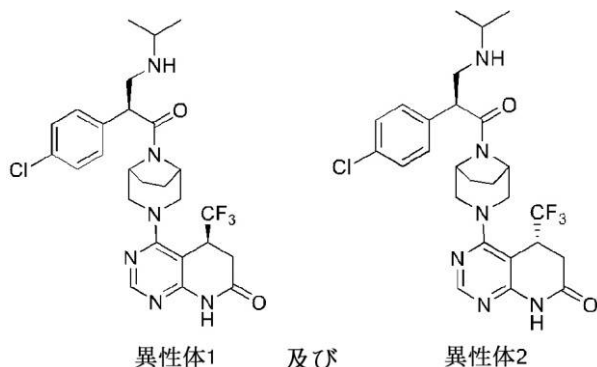


50

LCMS(ESI): $M/Z = 473 (M+H)$. 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 10.85(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.43(dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 4H), 5.75(q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.76-4.54(m, 1H), 3.79-3.39(m, 8H), 3.32-3.20(m, 2H), 3.10-2.85(m, 2H), 1.43(d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.25(t, $J = 5.6$ Hz, 6H)。

実施例 24

【化108】



10

ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルの代わりに3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 *t*-ブチルを用いた以外、スキームFに記載された方法と同様にして調製した。最終生成物を超臨界流体クロマトグラフィーにて分離し、異性体1と異性体2を得た。光学分割のための設備及び条件：waters SFC 200、カラム：Daicel Chiralcel OD, 250×30mm I.D., 5 μ m、移動相：AがCO₂であり、Bがエタノールである(0.1% NH₃H₂O)、A:B = 70:30(体積比)、流速60 mL/min、カラム温度38。

20

【0207】

異性体1：LCMS(ESI) m/z : 551 ($M+H$). 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 1.28-1.11(m, 6H), 2.10-1.47(m, 6H), 3.18-2.75(m, 7H), 4.28-3.65(m, 5H), 4.85-4.83(m, 1H), 7.41-7.25(m, 4H), 8.42-8.33(m, 1H)。

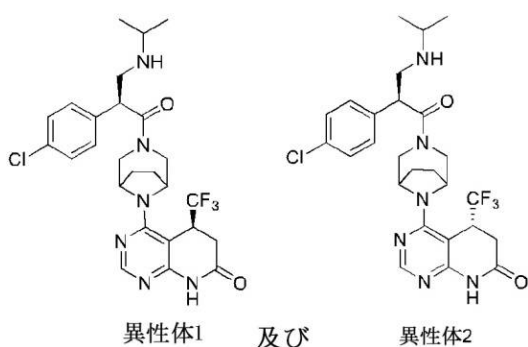
異性体2：LCMS(ESI) m/z : 551 ($M+H$). 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 2.28-1.20(m, 13H), 3.43-2.89(m, 6H), 4.37-3.71(m, 5H), 4.86-4.81(m, 1H), 7.39-7.27(m, 4H), 8.36(s, 1H)。

30

【0208】

実施例 25

【化109】



40

ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルの代わりに3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 *t*-ブチルを用いた以外、スキームFに記載された方法と同様にして調製した。最終生成物を超臨界流体クロマトグラフィーにて分離し、異性体1と異性体2を得た。光学分割のための設備及び条件：waters SFC 200、カラム：D

50

aice1 Chiralcel OZ, 250 × 30 mm I.D., 5 μm、移動相：AがCO₂であり、Bがエタノールである(0.1% NH₃ H₂O)、A:B = 60:40(体積比)、流速60 mL/min、カラム温度38℃。

【0209】

異性体1：

LCMS(ESI)m/z: 551(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 0.98 - 0.92(m, 6H), 1.96 - 1.57(m, 3H), 2.87 - 2.59(m, 5H), 3.29 - 3.12(m, 2H), 3.63 - 3.42(m, 2H), 3.99(s, 1H), 4.67 - 4.24(m, 5H), 7.46 - 7.27(m, 4H), 8.30(d, J = 3.6 Hz, 1H), 10.84(s, 1H)。

10

【0210】

異性体2：

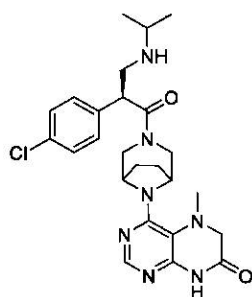
LCMS(ESI)m/z: 551(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 0.98 - 0.89(m, 6H), 2.03 - 1.54(m, 4H), 2.76 - 2.57(m, 4H), 3.27 - 2.95(m, 4H), 3.70 - 3.67(m, 1H), 3.99 - 3.95(m, 1H), 4.67 - 4.20(m, 4H), 7.45 - 7.27(m, 4H), 8.28(s, 1H), 10.83(s, 1H)。

【0211】

実施例26

【化110】

20



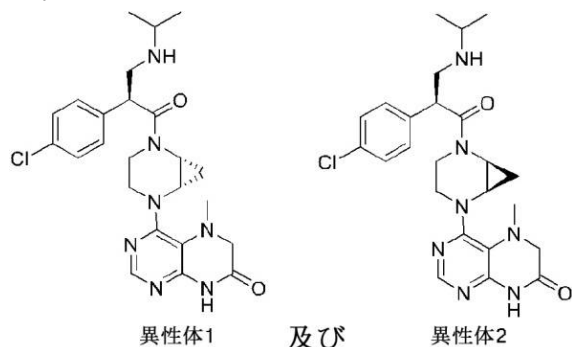
ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルの代わりに3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 t-ブチルを用いた以外、スキームJに記載された方法と同様にして調製した。LCMS(ESI):m/z = 498(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.86(s, 1H), 8.06 - 8.15(m, 1H), 7.23 - 7.47(m, 4H), 4.85 - 5.09(m, 2H), 4.11 - 4.31(m, 2H), 3.92 - 4.04(m, 1H), 3.54 - 3.62(m, 2H), 3.05 - 3.17(m, 1H), 2.84 - 2.95(m, 1H), 2.72 - 2.82(m, 1H), 2.55 - 2.63(m, 1H), 2.41(s, 3H), 1.91(s, 1H), 1.61 - 1.77(m, 1H), 1.40 - 1.55(m, 1H), 1.22 - 1.33(m, 1H), 0.84 - 1.01(m, 6H), 0.40 - 0.53(m, 1H)。

30

実施例27

【化111】

40



50

ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチルの代わりに 2,5 - ジアザビシクロ [4 . 1 . 0]
ヘプタン - 2 - カルボン酸 *t* - ブチルを用いた以外、スキーム J に記載された方法と同様
にして調製した。最終生成物を超臨界流体クロマトグラフィーにて分離し、異性体 1 と異
性体 2 を得た。光学分割のための設備及び条件：W a t e r s S F C 2 0 0、カラム：D
a i c e l C h i r a l c e l O Z, 2 5 0 × 3 0 m m I . D ., 5 μ m、移動相：A が
C O₂ であり、B がエタノールである (0 . 1 % N H₃ H₂ O)、A : B = 6 0 : 4 0 (体積比)
、流速 6 0 m L / m i n、カラム温度 3 8 。

【 0 2 1 2 】

超高性能コンバージェンスクロマトグラフィーの条件：カラム：D a i c e l C h i r a
l c e l A D, 2 . 1 × 1 5 0 m m I . D ., 3 μ m、移動相 A : C O₂、移動相 B : エタ
ノール (0 . 1 % D E A)、勾配：時間 0 - 8 m i n、B 相 5 - 4 0 % (体積比)、流速： 1
m L / m i n、カラム温度 4 0 。異性体 1 : R T = 4 . 0 m i n、異性体 2 : R T = 4
. 8 m i n。

10

【 0 2 1 3 】

異性体 1 : L C M S (E S I): m / z = 4 8 4 (M + H) . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S
O - d₆) 1 0 . 9 7 (s , 1 H) , 8 . 1 7 - 8 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 5 2 (m , 4 H) ,
4 . 4 4 - 4 . 5 1 (m , 1 H) , 4 . 2 0 - 4 . 3 8 (m , 1 H) , 3 . 6 5 - 3 . 7 8 (m , 1 H) ,
3 . 5 0 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 3 . 1 3 - 3 . 3 3 (m , 3 H) , 2 . 6 9 - 2 . 8 6 (m , 2 H) , 2
. 4 9 - 2 . 5 8 (m , 3 H) , 1 . 4 4 - 1 . 5 1 (m , 1 H) , 0 . 9 3 - 1 . 0 6 (m , 7 H) , 0 .
5 1 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H)。

20

【 0 2 1 4 】

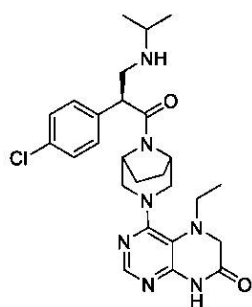
異性体 2 : L C M S (E S I): m / z = 4 8 4 (M + H) . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S
O - d₆) 1 0 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 9 9 - 8 . 1 9 (m , 1 H) , 7 . 1 6 - 7 . 4 7 (m , 4 H) ,
4 . 0 7 - 4 . 3 6 (m , 2 H) , 3 . 5 6 - 3 . 6 9 (m , 2 H) , 3 . 3 9 - 3 . 5 4 (m , 3 H) ,
3 . 0 3 - 3 . 2 5 (m , 3 H) , 2 . 7 1 - 2 . 7 9 (m , 1 H) , 2 . 5 7 - 2 . 6 9 (m , 2 H) ,
2 . 2 7 - 2 . 3 2 (m , 3 H) , 1 . 2 3 - 1 . 3 5 (m , 1 H) , 0 . 8 0 - 1 . 0 2 (m , 6 H) , 0
. 6 6 (q , J = 4 . 9 H z , 1 H)。

【 0 2 1 5 】

実施例 2 8

【 化 1 1 2 】

30



ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い、ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチルの
代わりに 3,8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 *t* - ブチルを用
いた以外、スキーム J に記載された方法と同様にして調製した。L C M S (E S I): m / z
= 5 1 2 (M + H) . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 0 . 8 8 (s , 1 H) , 8
. 1 5 (d , J = 2 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 3 9 (m , 4 H) , 4 . 7 1 - 4 . 5 2 (m , 4
H) , 4 . 2 6 - 4 . 1 9 (m , 1 H) , 4 . 1 5 - 4 . 0 6 (m , 1 H) , 3 . 7 5 - 3 . 5 7 (m , 2
H) , 3 . 2 9 - 3 . 1 1 (m , 2 H) , 3 . 0 1 - 2 . 9 3 (m , 1 H) , 2 . 8 5 - 2 . 7 8 (m , 1
H) , 2 . 7 2 - 2 . 6 4 (m , 4 H) , 2 . 0 9 - 1 . 9 8 (m , 1 H) , 1 . 9 6 - 1 . 8 6 (m , 1
H) , 1 . 8 8 - 1 . 5 9 (m , 3 H) , 1 . 0 4 - 0 . 8 7 (m , 7 H)。

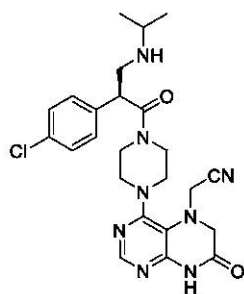
40

【 0 2 1 6 】

実施例 2 9

50

【化 1 1 3】



10

ヨウ化メチルの代わりにブromoアセトニトリルを用いた以外、スキーム J に記載された方法と同様にして調製した。

【 0 2 1 7】

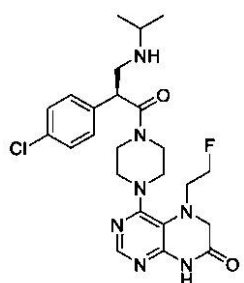
LCMS(ESI): m/z : 523 ($M+H$). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 11.02(s, 1H), 8.16(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.38(dd, $J = 1.1$ Hz, 2.4 Hz, 4H), 4.61-4.44(m, 2H), 4.34-4.08(m, 3H), 4.05-3.94(m, 2H), 3.85-3.80(m, 2H), 3.23-3.01(m, 2H), 2.77-2.66(m, 2H), 1.90-1.53(m, 4H), 0.94(t, $J = 5.6$ Hz, 6H)。

【 0 2 1 8】

実施例 30

20

【化 1 1 4】



30

ヨウ化メチルの代わりに 1-フルオロ-2-ヨードエタンを用いた以外、スキーム J に記載された方法と同様にして調製した。

【 0 2 1 9】

LCMS(ESI) m/z : 530 ($M+H$) 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 8.28(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.05-8.15(m, 1H), 7.33-7.49(m, 4H), 4.22-4.70(m, 8H), 3.48-3.74(m, 1H), 3.21-3.43(m, 2H), 2.88-3.16(m, 3H), 2.74-2.86(m, 1H), 1.44-2.02(m, 4H), 0.97-1.11(m, 6H)。

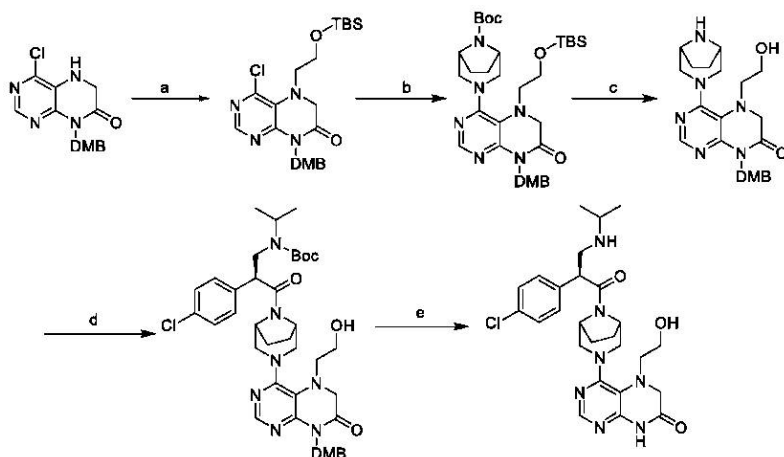
【 0 2 2 0】

スキーム J - 1:

40

50

【化 1 1 5】

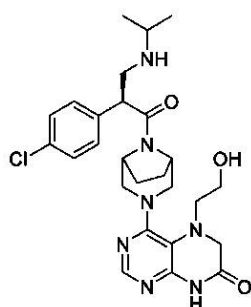


反応条件： a)ジメチル t - ブチル(2 - ヨードエトキシ)シラン、水素化ナトリウム、N,N - ジメチルホルムアミド、 b)3,8 - ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸 t - ブチル、4 - ジメチルアミノピリジン、N - メチルピロリドン、 c)塩化水素ジオキサン溶液、 d)(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピオン酸、ジイソプロピルエチルアミン、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、N,Nジメチルホルムアミド、 e)トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン。

【 0 2 2 1】

実施例 3 1

【化 1 1 6】



a)5 - (2 - ((t - ブチルジメチルシリル)オキシエチル) - 4 - クロロ - 8 - (2,4 - ジメトキシベンジル) - 5,8 - ジヒドロプテリジン - 7(6H) - オン
0 で4 - クロロ - 8 - (2,4 - ジメトキシベンジル) - 5,8 - ジヒドロプテリジン - 7(6H) - オン(2.2 g)が溶けたN,N - ジメチルホルムアミド(30 mL)に水素化ナトリウム(0.53 g)を加えた。反応混合物を20分撹拌した。0 でジメチル t - ブチル(2 - ヨードエトキシ)シラン(2.82 g)を加えた。反応混合物を0 で3h撹拌した。反応液を水(100 mL)に注ぎ、更に酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水(100 mL * 3)を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 5:1)で精製し、生成物として白い固体0.8 gを得た。

【 0 2 2 2】

b)5 - (2 - ((t - ブチルジメチルシリル)オキシエチル) - 4 - (8 - t - ブチルオキシカルボニル - 3,8 - ジアザビスクロ[3,2,1]オクタン - 3 - イル) - 8 - (2,4 - ジメトキシベンジル) - 5,8 - ジヒドロプテリジン - 7(6H) - オン
20 でステップ a)の生成物(0.2 g)が溶けたN - メチルピロリドン(5 mL)に、3,8 - ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸 t - ブチル(0.85 g)、4 - ジメチルアミノピリジン(0.17 g)を加えた。反応混合物を150 で3h撹拌した

。反応液を水(100 mL)に注ぎ、更に酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水(100 mL * 3)を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板(石油エーテル:酢酸エチル = 1:1)で精製し、生成物として白い固体0.08 gを得た。

【0223】

c) 4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-5,8-ジヒドロプテリジン-7(6H)-オン

20 でステップb)の生成物(0.08 g)に塩化水素ジオキサン溶液(3 mL)を加えた。反応混合物を20 で3 h 攪拌した。反応液をエバポレーターで乾燥させ、オフホワイトの固体(0.06 g)を得た。

【0224】

d) t-ブチル((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(8-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルバモイル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)エステル

20 でステップc)の生成物(0.06 g)が溶けたN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に、(S)-3-((t-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロピオン酸(0.04 g)、ジイソプロピルエチルアミン(0.03 g)を加えた。反応混合物を2分攪拌した。20 で2-(7-ベンゾトリアゾールオキシド)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(0.04 g)を加え、反応混合物を20 で1 h 攪拌した。反応液を水(100 mL)に注ぎ、更に酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水(100 mL * 3)を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板(石油エーテル:酢酸エチル = 1:2)で精製し、生成物として白い固体0.04 gを得た。

【0225】

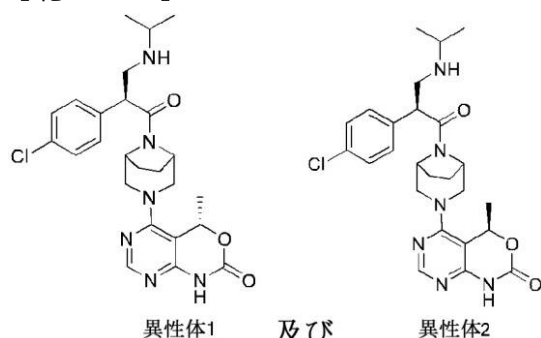
e) 4-(-8-((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)プロピオニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロプテリジン-7(8H)-オン

20 でステップd)の生成物(40 mg)にトリフルオロ酢酸(3 mL)を加えた。反応混合物を60 で3 h 攪拌した。反応液をエバポレーターで乾燥させ、NaHCO₃を加えて20 min 攪拌して、濾過し、オフホワイトの固体(10 mg)を得た。LCMS(ESI) m/z: 528 (M+H). ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 10.78 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 29.4 Hz, 1H), 7.30-7.51 (m, 4H), 4.61-4.70 (m, 1H), 4.38-4.54 (m, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.04-4.25 (m, 1H), 3.49-3.78 (m, 6H), 2.97-3.23 (m, 4H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.63-2.80 (m, 1H), 1.62-2.02 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 8H)。

【0226】

実施例 32

【化117】



10

20

30

40

50

ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 3,8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t - ブチルを用いた以外、スキーム K に記載された方法と同様にして調製した。最終生成物を超臨界流体クロマトグラフィーにて分離し、異性体 1 と異性体 2 を得た。光学分割のための設備及び条件：waters SFC 200、カラム：Daicel Chiralcel OZ, 250 × 30 mm I.D., 5 μm、移動相：A が CO₂ であり、B がイソプロパノールである (0 . 1 % NH₃ H₂O)、A : B = 60 : 40 (体積比)、流速 60 mL / min、カラム温度 38 。

【 0 2 2 7 】

超高性能コンバージェンスクロマトグラフィーの条件：カラム：Daicel Chiralcel AD, 2 . 1 × 150 mm I.D., 3 μm、移動相 A : CO₂、移動相 B : イソプロパノール (0 . 1 % DEA)、勾配：時間 0 - 8 min、B 相 5 - 40 % (体積比)、流速：1 mL / min、カラム温度 40 。異性体 1 : RT = 4 . 3 min、異性体 2 : RT = 4 . 5 min。

10

【 0 2 2 8 】

異性体 1 :

LCMS (ESI) m / z : 499 (M + H) . ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8 . 23 (d, J = 11 . 7 Hz, 1 H), 7 . 50 - 7 . 21 (m, 4 H), 5 . 79 - 5 . 59 (m, 1 H), 4 . 64 - 4 . 47 (m, 2 H), 4 . 08 - 3 . 94 (m, 2 H), 3 . 70 - 3 . 40 (m, 2 H), 3 . 31 - 3 . 20 (m, 2 H), 3 . 16 - 3 . 06 (m, 1 H), 2 . 82 (d, J = 9 . 2 Hz, 0 . 5 H), 2 . 75 - 2 . 62 (m, 2 H), 2 . 17 (d, J = 8 . 7 Hz, 0 . 5 H) 1 . 96 - 1 . 49 (m, 4 H), 1 . 46 - 1 . 28 (m, 3 H), 0 . 98 - 0 . 87 (m, 6 H)。

20

【 0 2 2 9 】

異性体 2 :

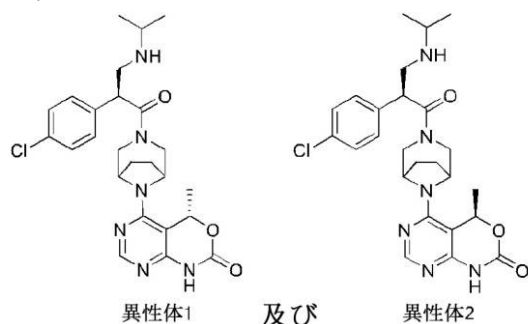
LCMS (ESI) m / z : 499 (M + H) . ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8 . 24 (d, J = 16 . 4 Hz, 1 H), 7 . 53 - 7 . 21 (m, 4 H), 5 . 81 - 5 . 65 (m, 1 H), 4 . 73 - 4 . 60 (m, 2 H), 4 . 46 (d, J = 4 . 9 Hz, 0 . 5 H), 4 . 19 (d, J = 5 . 1 Hz, 0 . 5 H), 4 . 03 (d, J = 9 . 3 Hz, 0 . 5 H), 3 . 76 (d, J = 9 . 3 Hz, 0 . 5 H), 3 . 70 - 3 . 49 (m, 3 H), 3 . 21 - 3 . 16 (m, 1 H), 3 . 06 - 2 . 92 (m, 2 H), 2 . 11 - 1 . 86 (m, 1 . 5 H), 1 . 84 - 1 . 52 (m, 4 H), 1 . 48 - 1 . 33 (m, 3 . 5 H), 1 . 30 - 1 . 22 (m, 6 H)。

30

【 0 2 3 0 】

実施例 33

【 化 1 1 8 】



40

ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 3,8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 t - ブチルを用いた以外、スキーム K に記載された方法と同様にして調製した。最終生成物を超臨界流体クロマトグラフィーにて分離し、異性体 1 と異性体 2 を得た。光学分割のための設備及び条件：Waters SFC 200、カラム：Daicel Chiralcel OZ, 250 × 30 mm I.D., 5 μm、移動相：A が CO₂ であり、B がエタノールである (0 . 1 % NH₃ H₂O)、A : B = 60 : 40 (体積比)、流速 60 mL / min、カラム温度 38 。

【 0 2 3 1 】

50

超高性能コンバージェンスクロマトグラフィーの条件：カラム：Dai-Cell Chiral cell AD, 2.1 × 150 mm I.D., 3 μm、移動相A：CO₂、移動相B：エタノール(0.1% DEA)、勾配：時間0 - 8 min、B相5 - 40%(体積比)、流速：1 mL/min、カラム温度40℃。異性体1：RT = 4.6 min、異性体2：RT = 5.0 min。

【0232】

異性体1：

LCMS(ESI)m/z: 499 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.87(s, 1H), 8.23(d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.50-7.21(m, 4H), 5.80-5.76(m, 1H), 4.68-4.64(m, 1H), 4.44-4.39(m, 1H), 4.33-4.14(m, 2H), 4.07-3.88(m, 2H), 3.66-3.62(m, 1H), 3.16-2.88(m, 2H), 2.79-2.55(m, 4H), 2.01-1.77(m, 1H), 1.72-1.49(m, 2H), 1.48-1.36(m, 2H), 1.31-1.18(m, 1H), 1.04-0.85(m, 4H), 0.54-0.44(m, 1H)。

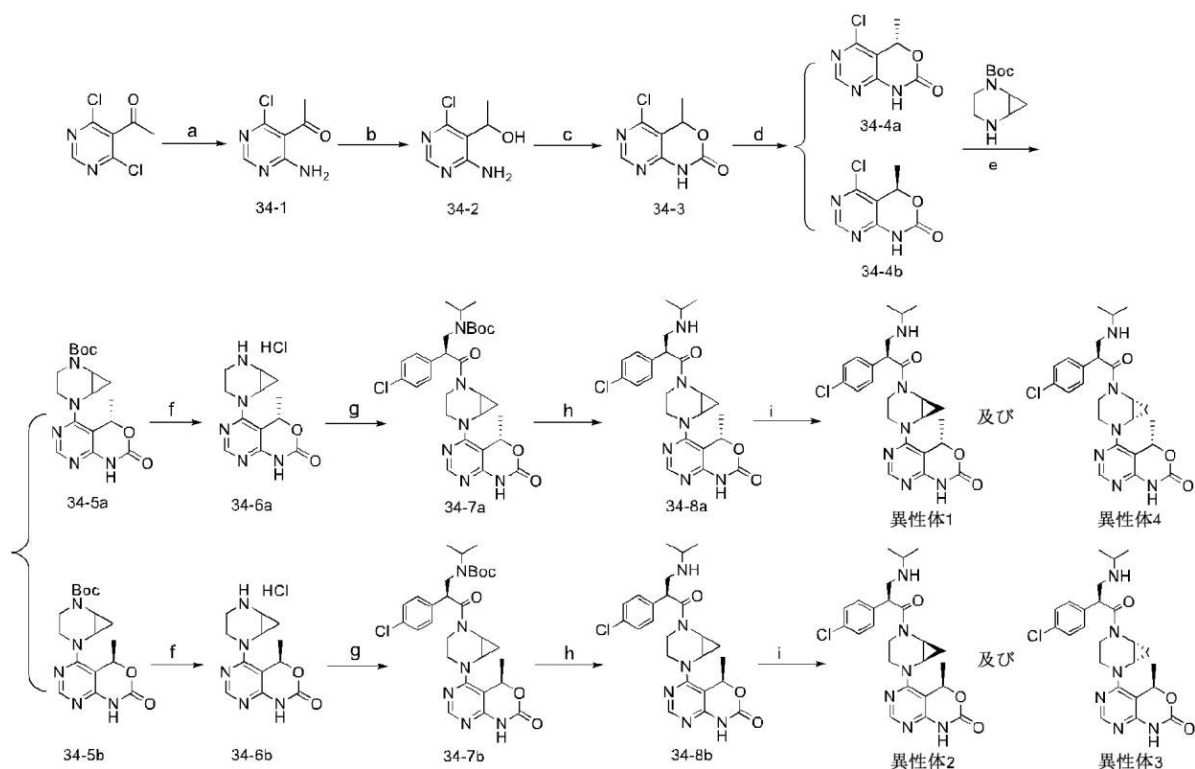
異性体2：

LCMS(ESI)m/z: 499 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.69(s, 1H), 8.24(d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.53-7.21(m, 4H), 5.80-5.76(m, 1H), 4.64-4.48(m, 1H), 4.43-4.42(m, 1H), 4.27-4.18(m, 1H), 4.02-3.92(m, 1H), 3.68-3.60(m, 1H), 3.21-3.02(m, 1H), 2.95-2.64(m, 4H), 2.02-1.70(m, 2H), 1.60-1.22(m, 5H), 1.04-0.83(m, 6H), 0.43-0.40(m, 1H)。

【0233】

実施例34

【化119】



a) 1-(4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-イル)エタノン(化合物34-1)

20℃で1-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)エタノン(2.5 g)をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶かし、アンモニア水溶液(9 g)を加えて、反応液を20℃で5時間攪拌して、そして濃縮して、少量の水を加えて希釈し、吸引濾過して白い固体を得て、真空乾燥した後白い固体2 gを得て、そのまま次のステップに用いた。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 4 】

b) 1 - (4 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 5 - イル)エタン - 1 - オール(化合物 3 4 - 2)

20 で 1 - (4 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 5 - イル)エタノン(1.5 g)をメタノール(15 mL)に溶かし、-10 に冷却し、更に水素化ホウ素ナトリウム(1 g)を分割して加えて、添加完了後、反応液をゆっくり20 に昇温し、攪拌を3時間続けた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。そして、反応液を濃縮して、酢酸エチル(20 mL * 2)でパルプ化した。母液を濃縮して、オイル状の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで単離し、白いオイル状の生成物 400 mg を得た。LC-MS(ESI)m/z: 174 (M+H)。

10

【 0 2 3 5 】

c) 5 - クロロ - 4 - メチル - 1,4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 2 - オン(化合物 3 4 - 3)

20 で 1 - (4 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 5 - イル)エタン - 1 - オール(300 mg)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン(282 mg)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶かし、そして温度を-5 に下げ、ジ(トリクロロメチル)カーボネート(300 mg)をゆっくり加え、-5 で0.5時間攪拌した。そして、ゆっくり18 に昇温し、1.5時間攪拌した。完全に反応させた後、反応を重曹水でクエンチし、酢酸エチル(10 mL * 3)で抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮してオイル状の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで単離、精製し、白い固体 108 mg を得た。LC/MS(ESI)m/z: 200 (M+H)。

20

【 0 2 3 6 】

d) (S) - 5 - クロロ - 4 - メチル - 1,4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 2 - オン(化合物 3 4 - 4 a)、及び(R) - 5 - クロロ - 4 - メチル - 1,4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 2 - オン(化合物 3 4 - 4 b)

化合物 3 4 - 3 を SFC キラルカラムにより光学分割し、所望の目的物の化合物 3 4 - 4 a 及び化合物 3 4 - 4 b を得た。

【 0 2 3 7 】

SFC 光学分割の条件は下記であり：設備:waters SFC 200、カラム:Dai-Cell Chiralcel AD, 250 x 50 mm I.D., 10 µm、移動相:A:CO₂、B:メタノール(0.1% NH₃H₂O)、A:B = 65:35(体積比)、流速:150 mL/min、圧力:100 bar、カラム温度:38、測定波長:220 nm、循環時間:14 min、サンプルの前処理:サンプル 10 g を MeOH 300 mL に溶かした、注入量:16 mL。

30

【 0 2 3 8 】

後処理：サンプルを40 で濃縮した後、凍結乾燥して、標記化合物 3 4 - 4 a 及び化合物 3 4 - 4 b をそれぞれ得た。

【 0 2 3 9 】

経路一：異性体 1 及び異性体 4 の調製

40

e) 5 - ((S) 4 - メチル - 2 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 5 - イル) - 2,5 - ジアザビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチル(化合物 3 4 - 5 a)

化合物 3 4 - 4 a (2 g)、2,5 - ジアザビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチル(3.58 g)を無水 MeCN (20 mL)に溶かし、DIEA (3.89 g)を加えて、反応液を窒素ガスで吹き払い、そして密閉して95 で6時間攪拌し、反応が完了した後、濃縮して、目的物の粗生成物を得た。粗生成物をDCMに溶かし、水で洗浄した後濃縮して粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィー(EA:PE = 1:1)で単離、精製し、淡い茶色の固体 3.2 g を得た。

【 0 2 4 0 】

50

f) (4S) - 5 - (2,5 - ジアザピシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - メチル - 1,4 - ジヒドロ - 2H - ピリミド [4,5 - d] [1,3] オキサジン - 2 - オンの塩酸塩 (化合物 34 - 6 a)

ステップ e) の生成物 (3 . 2 g) を H C l / i - P r O H (10 m L) に溶かして、室温で 2 h 攪拌し、反応が完了した後、濃縮して粗生成物を得て、精製せずにそのまま次のステップに用いた。

【 0 2 4 1 】

g) 化合物 34 - 7 a

ステップ f) の生成物 (3 . 3 g)、(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピオン酸 (4 . 9 g)、H A T U (6 . 32 g)、D I P E A (4 . 3 g) を無水 D M F (50 m L) に溶かし、反応液を室温で 12 時間攪拌し、反応が完了した後、反応液を酢酸エチル 100 m L に注ぎ、水 (20 m L * 3) と飽和食塩水 10 m L で洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 1 : 1) で単離、精製し、茶色の固体 7 . 2 g を得た。M S (E S I) m / z : 585 (M + H)。

10

【 0 2 4 2 】

h) 化合物 34 - 8 a

ステップ g) の生成物 (7 . 2 g) を M e O H (25 m L) に溶かし、そして H C l / ジオキサソ (70 m L) を加え、反応液を室温で 2 h 攪拌した後、反応液を濃縮して赤いオイル状の粗生成物を得て、更に M e O H (20 m L) に溶かして、N a₂C O₃ で遊離させた後、濃縮して、粗生成物 6 g を得た。

20

【 0 2 4 3 】

i) 異性体 1 と異性体 4

化合物 34 - 8 a を S F C キラルカラムで光学分割し、異性体 1 及び異性体 4 を得た。
S F C 光学分割の条件：設備：w a t e r s S F C 200、カラム：D a i c e l C h i r a l c e l A D, 250 x 50 mm I . D ., 10 μm、移動相：A : C O₂、B : M e O H (0 . 1 % N H₃ H₂ O)、A : B = 75 : 25、流速：70 m L / m i n、圧力：100 b a r、カラム温度：38、測定波長：254 n m、循環時間：5 m i n、サンプルの前処理：サンプル 10 g を M e O H 200 m l に溶かした、仕込み量：16 m l。

【 0 2 4 4 】

後処理：サンプルを 40 で濃縮した後、凍結乾燥して、標記化合物異性体 1 及び異性体 4 をそれぞれ得た。

30

【 0 2 4 5 】

経路二：異性体 2 及び異性体 3 の調製

化合物 34 - 4 b を原料として、経路一に記載された方法と同様にして、異性体 2 及び異性体 3 をそれぞれ調製した。

【 0 2 4 6 】

異性体 1 : L C M S m / z : 485 (M + H) . ¹ H N M R (400 M H z, D M S O - d₆)
10 . 70 (s, 1 H), 8 . 23 (s, 1 H), 7 . 46 (d, J = 8 . 5 H z, 2 H), 7 . 39 (d, J = 8 . 6 H z, 2 H), 6 . 13 (q, J = 6 . 6 H z, 1 H), 4 . 51 (s, 1 H), 4 . 42 - 4 . 30 (m, 1 H), 3 . 53 - 3 . 45 (m, 1 H), 3 . 28 - 3 . 06 (m, 5 H), 3 . 01 - 2 . 59 (m, 3 H), 1 . 52 - 1 . 34 (m, 4 H), 1 . 08 - 0 . 97 (m, 6 H), 0 . 93 - 0 . 84 (m, 1 H)。

40

【 0 2 4 7 】

異性体 4 : L C M S m / z : 485 (M + H) . ¹ H N M R (400 M H z, D M S O - d₆)
10 . 73 (s, 1 H), 8 . 23 (s, 1 H), 7 . 41 - 7 . 32 (m, 4 H), 6 . 14 (q, J = 8 . 0 H z, 1 H), 4 . 40 - 4 . 36 (m, 1 H), 4 . 19 - 4 . 11 (m, 1 H), 3 . 62 - 3 . 51 (m, 2 H), 3 . 49 - 3 . 35 (m, 1 H), 3 . 24 - 3 . 05 (m, 4 H), 2 . 73 - 2 . 63 (m, 2 H), 1 . 45 (d, J = 8 . 0 H z, 1 H), 1 . 33 (d, J = 8 . 0 H z, 2 H), 1 . 12 (q, J = 4 . 0 H z, 1 H), 0 . 95 - 0 . 88 (m, 6 H), 0 . 26 (q, J = 4 . 0 H z, 1

50

H)。

【0248】

異性体2：LCMS m/z : 485 ($M+H$)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.54-7.27 (m, 4H), 6.32-6.18 (m, 1H), 4.69-4.52 (m, 1H), 4.27-3.97 (m, 2H), 3.66-3.43 (m, 2H), 3.29-2.92 (m, 6H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.53-1.28 (m, 3H), 1.28-1.12 (m, 6H)。

【0249】

異性体3：LCMS m/z : 485 ($M+H$)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.71 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.00 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.26-3.09 (m, 5H), 3.00-2.71 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.10-0.93 (m, 7H), -0.07--0.11 (m, 1H)。

【0250】

単結晶回折による配置の測定：

(1) 異性体1の配置の測定

単結晶の調製：化合物異性体1 (50.0 mg)、イソプロパノール 3.0 ml を秤量し、5 ml のスクリュートップガラス瓶に加え、5 min 攪拌して、固体が完全に溶けた。シュウ酸二水和物 13.0 mg を秤量し、上述ガラス瓶に入れて、ガラス瓶には徐々に白い固体が析出し、室温で3 h 攪拌し、ガラス瓶に大量の白い固体が析出した。ガラス瓶にメタノール 1.5 ml、精製水 0.2 ml を加えてた後、白い固体が徐々に消えて、溶液が透明になり、続いて1 h 攪拌した。溶液を0.22 μ mの微多孔フィルター膜に通し、20 ml のスクリュートップガラス瓶に濾過し、ガラス瓶の口をラップフィルムで覆った。針で瓶の口に8つの穴を開けて、室温で10日間放置し、異性体1化合物のシュウ酸塩の単結晶を得た。

単結晶回折試験：

単結晶X線回折装置：BRUKER KAPPA APEX-II CCD

波長：Cu K α ($\lambda=1.54178$ Å)

測定温度：296 K

構造分析に用いたソフトウェア：SHELXL-2018

単結晶データ：分子式：C₅₀H₆₀Cl₂N₁₂O₁₀、分子量：1060.00、結晶系：直方晶系、空間群：C222、格子定数： $a=15.719$ (2) Å, $b=17.411$ (2) Å, $c=48.335$ (6) Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=90^\circ$, $\gamma=90^\circ$ 、単位胞の体積： $V=13228$ (3) Å³、単位胞に含まれる分子式の数： $Z=8$ 、計算密度： $D_{calc}=1.064$ g/cm³、 $R(F_o)=0.0612$ 、 $R_w(F_o^2)=0.1856$ 、適合度(S)：1.023、Flackパラメーター：0.040(11)。

【0251】

構造の説明：単結晶X線回折及び構造分析は、得られた単結晶は異性体1のシュウ酸塩であることが示す。結晶体の非対称構造単位には二分子の異性体及び一分子のシュウ酸が含まれる。化合物異性体1の単分子模式図を図3に示し、シュウ酸塩単結晶を図4に示す。構造式を下記に示す：

10

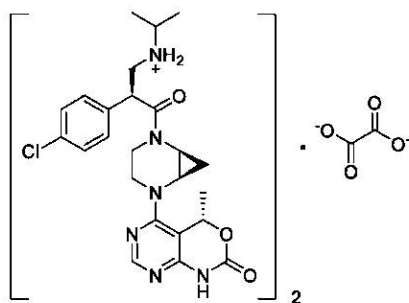
20

30

40

50

【化 1 2 0】



10

(2) 異性体 3 の配置の測定

単結晶の調製：上記異性体 1 の単結晶の調製に記載された方法に従って異性体 3 のシュウ酸塩単結晶を調製した。

単結晶回折試験：

単結晶 X 線回折装置：BRUKER D8 VENTURE PHOTON

II

波長：Ga K α ($\lambda=1.34139$ Å)

測定温度：173 K

構造分析に用いたソフトウェア：SHELXL-2018

単結晶データ：分子式：C₅₂H₆₄Cl₂N₁₂O₁₅、分子量：1168.05、
結晶系：単斜晶系、空間群：P 2₁/c、格子定数：a=20.1588 (13) Å,
b=21.4744 (14) Å, c=14.4055 (9) Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=98.259(3)^\circ$, $\gamma=90^\circ$ 、
単位胞の体積：V=6171.4 (7) Å³、単位胞に含まれる分子式の数：Z=4、
計算密度：D_{calc}=1.257 g/cm³、R(F_o): 0.0634、R_w(F_o²): 0.2016、適合度(S): 1.053。

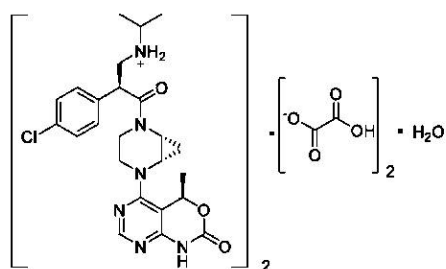
20

30

【0 2 5 2】

構造の説明：単結晶 X 線回折及び構造分析は、得られた単結晶は異性体 3 のシュウ酸塩水和物であることを示す。結晶体の非対称構造単位には、二分子の異性体 3、二分子のシュウ酸及び一分子の水が含まれ、異性体 3 とシュウ酸がシュウ酸塩を形成している。化合物異性体 3 の単分子模式図を図 5 に示し、シュウ酸塩単結晶の非対称構造単位を図 6 に示す。構造式を下記に示す：

【化 1 2 1】

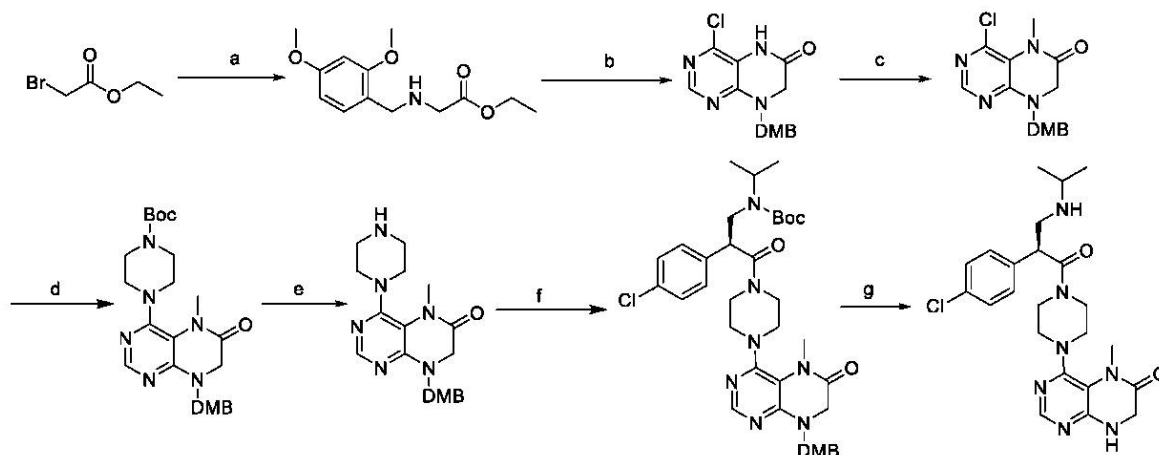


40

スキーム L：

50

【化 1 2 2】



10

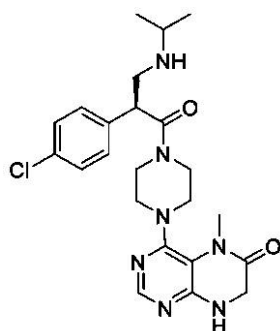
反応条件：a) (2,4 - ジメトキシフェニル)メチルアミン、トリエチルアミン、テトラヒドロフラン、b) 4,6 - ジクロロピリミジン - 5 - アミン、トリエチルアミン、イソプロパノール、c) ヨウ化メチル、水素化ナトリウム、N,N - ジメチルホルムアミド、d) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル、4 - ジメチルアミノピリジン、N - メチルピロリドン、e) 塩化水素ジオキサン溶液、f) (S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピオン酸、ジイソプロピルエチルアミン、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、N,Nジメチルホルムアミド、g) トリフルオロ酢酸。

20

【0 2 5 3】

実施例 3 5

【化 1 2 3】



30

a) 2 - (2,4 - ジメトキシベンジル)アミノ酢酸エチル

0 でプロモ酢酸エチル(1.0 g)が溶けたTHF溶液(10 mL)に、トリエチルアミン(0.6 g)及び(2,4 - ジメトキシフェニル)メチルアミン(1.0 g)を加えた。反応混合物を室温で3 h 攪拌した。反応液を水(100 mL)に注ぎ、更に酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水(100 mL * 3)を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 3 : 1)で精製し、生成物として白い固体1.3 gを得た。

40

【0 2 5 4】

b) 4 - クロロ - 8 - (2,4 - ジメトキシベンジル) - 7,8 - ジヒドロプテリジン - 6(5H) - オン

0 で2 - (2,4 - ジメトキシベンジル)アミノ酢酸エチル(1.3 g)が溶けたイソプロパノール(10 mL)に、トリエチルアミン(1.56 g)及び4,6 - ジクロロピリミジン - 5 - アミン(0.84 g)を加えた。反応混合物を90 で3 h 攪拌した。反応液を濾過して、生成物として白い固体0.7 gを得た。

【0 2 5 5】

50

c) 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 (5 H) - オン

0 で 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 (5 H) - オン (0.5 g) が溶けた N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に、水素化ナトリウム (76.7 mg) を加えた。反応混合物を 20 分攪拌した。0 でヨウ化メチル (255 mg) を加えた。反応混合物を 0 で 3 h 攪拌した。反応液を水 (100 mL) に注ぎ、更に酢酸エチル (100 mL) を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水 (100 mL * 3) を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1) で精製し、生成物として白い固体 0.5 g を得た。

10

【0256】

d) 4 - (8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸エステル

20 で 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 (5 H) - オン (0.5 g) が溶けた N - メチルピロリドン溶液 (10 mL) に、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (0.53 g)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.52 g) を加えた。反応混合物を 150 で 3 h 攪拌した。反応液を水 (100 mL) に注ぎ、更に酢酸エチル (100 mL) を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水 (100 mL * 3) を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板 (石油エーテル: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、生成物として白い固体 0.5 g を得た。

20

【0257】

e) 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 (5 H) - オン

20 で 4 - (8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸エステル (0.1 g) に塩化水素ジオキサン溶液 (5 mL) を加えた。反応混合物を 20 で 3 h 攪拌した。反応液をエバポレーターで乾燥させ、オフホワイトの固体 (0.1 g) を得た。

【0258】

f) (S) - t - ブチル (2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (イソプロピル) カーバメート

30

20 で 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 (5 H) - オン (0.1 g) が溶けた N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に、(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル) (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 (0.12 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.10 g) を加えた。反応混合物を 2 分攪拌した。20 で 2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.12 g) を加え、反応混合物を 20 で 1 h 攪拌した。反応液を水 (100 mL) に注ぎ、更に酢酸エチル (100 mL) を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水 (100 mL * 3) を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板 (石油エーテル: 酢酸エチル = 1:2) で精製し、生成物として白い固体 0.1 g を得た。

40

【0259】

g) (S) - 4 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロピオニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 (5 H) - オン

20 で (S) - t - ブチル (2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (イソプロピル) カーバメート (100 mg) に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えた。反応混合物を 60 で 3 h 攪拌した。反応液

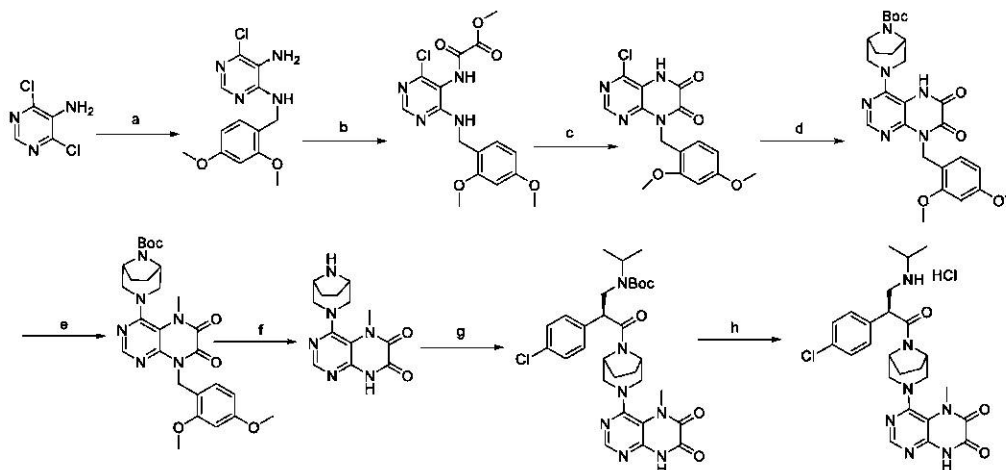
50

をエバポレーターで乾燥させ、オフホワイトの固体(20mg)を得た。LCMS(ESI) m/z : 472 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.89(s, 1H), 7.22-7.29(m, 2H), 7.10-7.18(m, 2H), 4.08-4.17(m, 1H), 3.86(s, 2H), 3.32-3.45(m, 2H), 3.15-3.30(m, 3H), 3.08(s, 3H), 2.82-2.93(m, 2H), 2.51-2.78(m, 4H), 1.21-1.31(m, 2H), 1.03-1.12(m, 6H)。

【0260】

スキームM:

【化124】

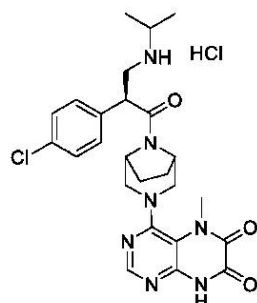


反応条件: a) 2,4-ジメトキシベンジルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、アセトニトリル、b) テトラヒドロフラン、炭酸カリウム、2-クロロ-2-オキソ酢酸メチル、c) N,N-ジイソプロピルエチルアミン、エタノール、d) 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 t-ブチル、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、アセトニトリル、e) N,N-ジメチルホルムアミド、炭酸カリウム、ヨウ化メチル、f) トリフルオロ酢酸、g) (S)-3-((t-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロピオン酸、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルホルムアミド、HATU、h) ジクロロメタン、塩化水素/イソプロパノール溶液。

【0261】

実施例36

【化125】



a) 6-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4,5-ジアミン、4,6-ジクロロピリミジン-5-アミン(2g)と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.7g)と、2,4-ジメトキシベンジルアミン(2.45g)とをアセトニトリル(20mL)に溶かし、反応液を90℃で5時間攪拌し、そして濃縮して粗生成物を得て、ジクロロメタンに溶かして、少量の水を加えて洗浄し、有機相をエバポレーターで乾燥させた後、組成物を粗生成物をカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)で単離して精製し、濃縮して淡黄色の目的物(3.5g)を得た。

【0262】

10

20

30

40

50

b) 2 - ((4 - クロロ - 6 - (((2, 4 - ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミジン - 5 - イル)アミノ) - 2 - オキソ酢酸メチル

6 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル)ピリミジン - 4, 5 - ジアミン(1.5 g)と、炭酸カリウム(1.1 g)と、2 - クロロ - 2 - オキソ酢酸メチル(623 mg)とを無水エタノール(20 mL)に溶かし、反応液を20 で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル30 mLに注ぎ、水(10 mL * 2)で洗浄し、重量が変わらないまで有機相を濃縮し、粗生成物を得て、粗生成物を混合溶媒(PE:EA = 3:1)により、パルプ化して、精製し、生成物として白い固体(1.6 g)を得た。

【0263】

c) 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5, 8 - ジヒドロプテリジン - 6, 7 - ジオン 10

2 - ((4 - クロロ - 6 - (((2, 4 - ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミジン - 5 - イル)アミノ) - 2 - オキソ酢酸メチル(1 g)無水エタノール(10 mL)に溶かし、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(1.02 g)を加えて、反応液を窒素ガス雰囲気下で90 - 110 で2時間攪拌。反応液を濃縮して粗生成物を得て、再びジクロロメタンに溶かし、希塩酸で弱い酸性になるように調整し、水で塩を洗浄して除去した。有機相を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物を混合溶媒(PE:EA = 3:1)により、パルプ化して、精製し、白いオイル状の生成物(800 mg)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) 12.15(s, 1H), 8.47(s, 1H), 6.88(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59(d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.32(dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.72(s, 3H)。 20

【0264】

d) t - ブチル - 3 - (8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 6, 7 - ジオキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸エステル

4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5, 8 - ジヒドロプテリジン - 6, 7 - ジオン(250 mg)と、(1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸 t - ブチル(456 mg)と、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(278 mg)を、無水アセトニトリル(5 mL)に溶かし、反応液を窒素ガス雰囲気下で密閉して、90 で3時間攪拌した。濃縮してオイル状の粗生成物を得た。更に粗生成物を酢酸エチル(30 mL)に溶かし、希塩酸でpH 3 - 4になるように調整し、水でpH 5 - 6になるように洗浄し、更に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 1:1)で単離、精製し、白い固体200 mgを得た、m/z = 525(M + H)。 30

【0265】

e) (t - ブチル - 3 - (8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 6, 7 - ジオキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸エステル

t - ブチル - 3 - (8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 6, 7 - ジオキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸エステル(180 mg)、ヨウ化メチル(146 mg)、炭酸カリウム(142 mg)を、無水DMF(3 mL)に溶かし、反応液を20 で1h攪拌し、そして反応液を30 mL EAに注ぎ、水(10 mL * 2)と飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、有機相を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 3:1)で単離、精製し、淡黄色の固体180 mgを得た。 40

【0266】

f) 4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロプテリジン - 6, 7 - ジオン

t - ブチル - 3 - (8 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 6, 7 - ジオキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸エステル(120 mg)を、無水DCM(1 mL)に溶かし、TFA(50

2 mL)を滴下し、反応液を室温で3時間攪拌して、反応液が赤くなり、反応液をそのまま濃縮して粗生成物を得て、重曹水でpH 8 - 9になるように調整し、更に濃縮し、THFで溶かけ、塩を濾過して除去し、残りのものをカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)で単離し、オイル状の生成物60 mgを得た。

【0267】

g) t - ブチル((s) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - 3 - (5 - メチル - 6,7 - ジオキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) - 3,8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 3 - オキソプロピルカーバメート(イソプロピル)

化合物 4 - (3,8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロプテリジン - 6,7 - ジオン(60 mg)、(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピオン酸(90 mg)、2 - (7 - アザベンゾトリアゾール) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(130 mg)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン(102 mg)を、無水DMF(2 mL)に溶かし、反応液を室温で3時間攪拌し、そして反応液を酢酸エチル20 mLに注ぎ、水(50 mL * 2)で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 10:1)で単離、精製し、オイル状の生成物120 mgを得た。

【0268】

h) 4 - (8 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロピオニル) - 3,8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロプテリジン - 6,7 - オン

t - ブチル((s) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - 3 - (5 - メチル - 6,7 - ジオキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - イル) - 3,8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 3 - オキソプロピルカーバメート(イソプロピル)をDCM(2 mL)に溶かし、HCl/i - PrOH(2 mL)を滴下し、反応液を室温で3 h攪拌し、そして反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物を単離し、凍結乾燥することにより、白い固体14 mgを得た。m/z: 499 (M + H). ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.32(d, J = 25.7 Hz, 1H), 7.68-7.32(m, 4H), 5.14(m, 1H), 4.71-4.28(m, 3H), 4.12-3.92(m, 3H), 3.80-3.40(m, 3H), 3.23-3.15(m, 2H), 2.24-2.16(m, 1H), 1.92-1.82(m, 2H), 1.80-1.70(m, 1H), 1.48-1.16(m, 8H)。

【0269】

実施例 37

スキーム N:

10

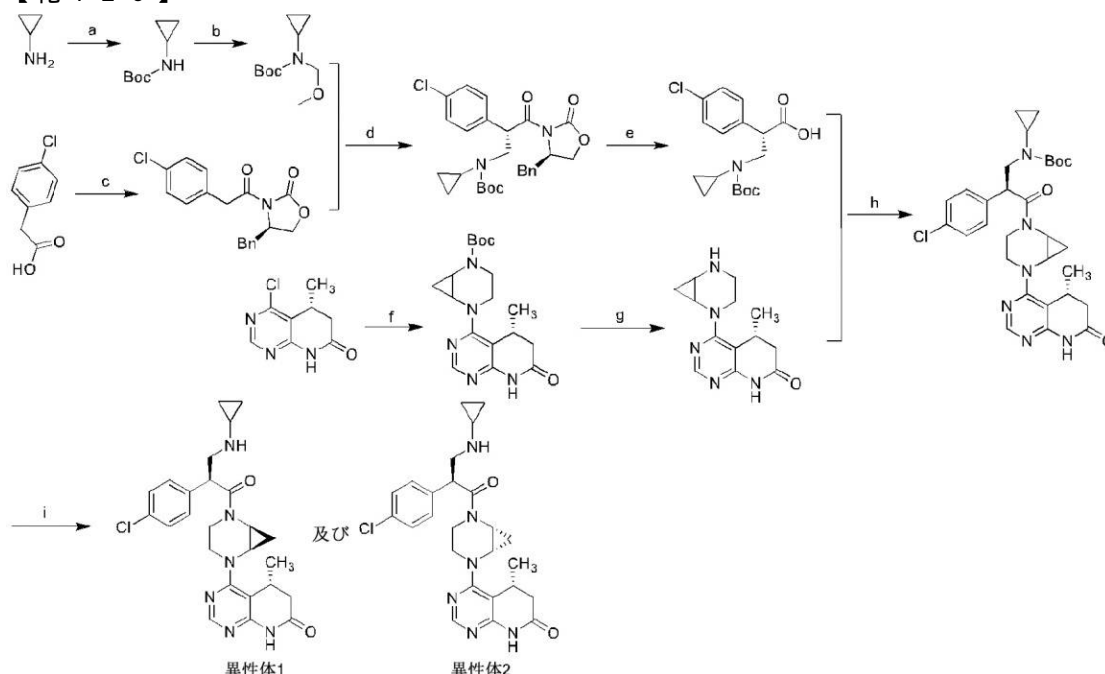
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

反応条件： a) トリエチルアミン、二炭酸ジ-*t*-ブチル、ジクロロメタン、 b) ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (2.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液)、プロモメチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、 c) (R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアセチルクロリド、トルエン、 d) 四塩化チタン (1 mol/L トルエン溶液)、ジイソプロピルエチルアミン、ジクロロメタン、 e) 過酸化水素溶液 (30%)、水酸化リチウム-水和物、テトラヒドロフラン、水、 f) 2,5-ジアザピシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-カルボン酸-*t*-ブチル、4-ジメチルアミノピリジン、*N*-メチルピロリドン、 g) 塩化水素ジオキサン (4.0 M)、 h) 2-(7-ベンゾトリアゾールオキシド)-*N,N,N',N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ジイソプロピルエチルアミン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、 i) 塩化水素ジオキサン (4.0 M)。

20

30

【0 2 7 0】

a) シクロプロピルカルバミン酸-*t*-ブチル

窒素ガス雰囲気下、20℃でシクロプロピルアミン (9.3 g) と トリエチルアミン (19.7 g) をジクロロメタン (100 mL) に溶かし、0℃で二炭酸ジ-*t*-ブチル (35.48 g) を滴下し、20℃で16 h 反応させて、反応が完了した後、溶媒を除去し、24.3 g の無色の液体を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 0.47 - 0.50 (m, 2H), 0.66 - 0.72 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 2.53 (m, 1H), 4.79 (s, 1H)。

【0 2 7 1】

b) シクロプロピル(メトキシメチル)カルバミン酸-*t*-ブチル

窒素ガス雰囲気下、シクロプロピルカルバミン酸-*t*-ブチル (24.3 g) を 2-メチルテトラヒドロフラン (100 mL) に溶かし、0℃でナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (120 mL) を滴下し、反応液を0℃で1時間攪拌し、0℃でプロモメチルメチルエーテル (35.7 g) を滴下し、反応液を0℃で6時間攪拌し、反応液を50 g の氷水に注ぎ、分液して、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出し、反応液をそのまま濃縮して、生成物として無色の液体 29.1 g を得て、精製せずにそのまま次のステップに用いた。

40

【0 2 7 2】

c) (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

窒素ガス雰囲気下、2-(4-クロロフェニル)酢酸 (50 g) と、(R)-4-ベンジルオキサ

50

ゾリジン - 2 - オン(45.5 g)と、ジイソプロピルエチルアミン(127.3 g)とをトルエン(600 mL)に溶かし、15 でトリメチルアセチルクロリド(38.4 g)を滴下し、反応液を還流で16時間攪拌し、そして反応液を水200 mLに注ぎ、分液して、飽和食塩水120 mLで洗浄し、有機相を乾燥させて濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 5:1)で単離、精製し、白い固体32 gを得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 2.88 - 3.02(m, 2H), 4.12 - 4.37(m, 4H), 4.64 - 4.70(m, 1H), 7.13 - 7.16(m, 2H), 7.23 - 7.32(m, 5H), 7.39 - 7.42(m, 2H)。

【0273】

d)((S) - 3 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - オキソプロピル)(シクロプロピル)カルバミン酸 t - ブチル
窒素ガス雰囲気下、(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(3.48 g)をジクロロメタン(60 mL)に溶かし、0 で四塩化チタンのトルエン溶液(13 mL)を滴下し、反応液を0 で2時間攪拌し、DIEA(1.49 g)を滴下し、反応液を0 で1.5時間攪拌し、シクロプロピル(メトキシメチル)カルバミン酸 t - ブチル(2.77 g)を滴下し、反応液を0 で6時間攪拌して反応が完了した。そして、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液30 mLに注ぎ、分液して、飽和食塩水120 mLで洗浄し、有機相を乾燥させて濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 10:1)で単離、精製し、無色のオイル状の生成物2.50 gを得た。

【0274】

e)(S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル)(シクロプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロピオン酸
水酸化リチウム水和物(0.63 g)を水(18 mL)に溶かし、テトラヒドロフラン(20 mL)を加え、0 で過酸化水素溶液(1.6 mL)を滴下し、0 で((S) - 3 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - オキソプロピル)(シクロプロピル)カルバミン酸 t - ブチル(2.50 g)を加え、反応液を0 で3時間攪拌し、反応液に飽和亜硫酸ナトリウム溶液(15 mL)を加え、1.5 h 反応させ、飽和硫酸水素カリウム溶液でpH = 3 ~ 4になるように調整し、酢酸エチル(30 mL * 2)で抽出し、分液し、有機相を乾燥させて濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 1:1)で単離、精製し、無色の固体1.26 gを得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) (ppm): 0.45 - 0.48(m, 2H), 0.60 - 0.64(m, 2H), 1.30(s, 9H), 2.19(s, 1H), 3.61(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37(dd, J = 26.8, 8.8 Hz, 4H), 12.7(s, 1H)。

【0275】

f)5 - ((R) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 2,5 - ジアザピシクロ[4.1.0]ヘプタン - 2 - カルボン酸エステル
窒素ガス雰囲気下、(R) - 4 - クロロ - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリジン[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン(300 mg)、2,5 - ジアザピシクロ[4.1.0]ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチル(455 mg)、4 - ジメチルアミノピリジン(600 mg)をN - メチルピロリドン(5 mL)に溶かし、120 で12 h 攪拌し、そして、反応液を水50 mLに注ぎ、酢酸エチル(20 mL * 2)で抽出し、飽和食塩水15 mLで洗浄し、有機相を乾燥させて溶媒を除去し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 1:1 ~ 1:2)で単離、精製し、黄色の固体400 mgを得た。

【0276】

g)(5R) - 4 - (2,5 - ジアザピシクロ[4.1.0]ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 5,8 - ジヒドロピリド[2,3 - d]ピリミジン - 7(6H) - オン
5 - ((R) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロピリド[2,3 - d]ピリ

ミジン - 4 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 2 - カルボン酸エステル (4 0 0 m g) をジオキサン (5 m L) に溶かし、塩化水素ジオキサン溶液 (5 m L) を滴下し、2 5 で2時間攪拌して、反応が完了し、反応液をそのまま濃縮して粗生成物として黄色の固体を得て、そのまま次のステップに用いた。

【 0 2 7 7 】

h) t - ブチル ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((1 R, 6 S) - 5 ((R) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - オキソプロピル) (シクロプロピル) カーバメート

窒素ガス雰囲気下、(5 R) - 4 - (2, 5 - ジアザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン (2 7 0 m g) と、化合物 5 (3 8 9 m g) と、2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (4 7 4 m g) と、ジイソプロピルエチルアミン (6 7 1 m g) とを、N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) に溶かし、反応液を、2 5 で3時間攪拌して、反応が完了した。そして、反応液を水 5 0 m L に注ぎ、酢酸エチル (2 0 m L * 2) で抽出し、飽和食塩水 (1 0 m L * 3) で洗浄し、有機相を乾燥させて濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 1 : 2) で単離、精製し、黄色の固体 3 2 0 m g を得た。

【 0 2 7 8 】

i) (R) - 4 - ((1 R, 6 S) - 5 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (シクロプロピルアミノ) プロピオニル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン、及び (R) - 4 - ((1 S, 6 R) - 5 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (シクロプロピルアミノ) プロピオニル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 5, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - オン

t - ブチル ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((1 R, 6 S) - 5 ((R) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - オキソプロピル) (シクロプロピル) カーバメート (3 2 0 m g) を、ジオキサン (2 . 5 m L) に溶かし、塩化水素ジオキサン (2 . 7 m L) を滴下し、反応液を 2 5 で14時間攪拌して、反応が完了した。そして反応液を濃縮して、粗生成物を得て、飽和炭酸カリウム溶液で pH = 1 3 ~ 1 4 になるように調整し、D C M (1 0 m L * 2) で抽出し、水 (1 0 m L) で洗浄し、溶媒を除去し、生成物を超臨界流体クロマトグラフィーにて光学分割し、異性体 1 (6 1 . 2 m g) と異性体 2 (3 1 . 2 m g) を得た。

【 0 2 7 9 】

光学分割のための設備及び条件：waters S F C 2 0 0、カラム：D a i c e l C h i r a l c e l A S, 2 5 0 x 3 0 m m I . D ., 5 μm、移動相：A が C O₂ であり、B がイソプロパノールである (0 . 1 % N H₃ H₂ O)、A : B = 7 0 : 3 0 (体積比)、流速 6 0 m L / m i n、カラム温度 3 8 。

超高性能コンバージェンスクロマトグラフィーの条件：カラム：D a i c e l C h i r a l c e l A D, 2 . 1 x 1 5 0 m m I . D ., 3 μm、移動相 A : C O₂、移動相 B : イソプロパノール (0 . 1 % D E A)、勾配：時間 0 - 8 m i n、B 相 5 - 4 0 % (体積比)、流速：1 m L / m i n、カラム温度 4 0 。異性体 1 : R T = 3 . 7 m i n、異性体 2 : R T = 4 . 6 m i n。

【 0 2 8 0 】

異性体 1 : L C M S (E S I) m / z : 4 8 1 (M + H) . ¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d₆) (p p m) : 0 . 0 3 - 0 . 1 2 (m, 2 H), 0 . 2 5 - 0 . 3 0 (m, 2 H), 0 . 6 6 - 0 . 7 0 (m, 1 H), 0 . 9 6 - 1 . 0 5 (m, 3 H), 1 . 3 5 - 1 . 4 0 (m, 1 H), 1 . 9 3 - 2 . 1 1 (m, 2 H), 2 . 2 9 - 2 . 3 5 (m, 1 H), 2 . 6 7 - 2 . 7 7 (m, 2 H), 2 . 8 0 - 2 . 8 6 (m, 1 H), 3 . 0 3 - 3 . 2 5 (m, 4 H), 3 . 3 9 - 3 . 4 8 (m, 1 H), 3 . 6 9 -

3 . 7 9 (m, 1 H), 4 . 2 4 - 4 . 3 4 (m, 2 H), 7 . 3 4 - 7 . 4 1 (m, 4 H), 8 . 1 7 (s, 1 H), 1 0 . 5 2 (s, 1 H)。

【 0 2 8 1 】

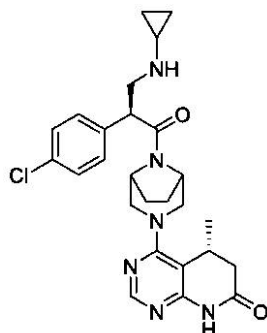
異性体 2: LCMS(ESI)m/z: 481(M+H). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (ppm): 0 . 1 4 - 0 . 2 1 (m, 2 H), 0 . 3 0 - 0 . 3 7 (m, 2 H), 0 . 9 3 - 1 . 0 7 (m, 4 H), 2 . 0 3 - 2 . 3 4 (m, 3 H), 2 . 6 6 - 2 . 8 6 (m, 2 H), 3 . 1 0 - 3 . 2 5 (m, 4 H), 3 . 3 6 - 3 . 9 4 (m, 4 H), 4 . 0 7 - 4 . 1 5 (m, 1 H), 4 . 4 1 - 4 . 4 5 (m, 1 H), 7 . 3 2 - 7 . 4 2 (m, 4 H), 8 . 1 9 (s, 1 H), 1 0 . 4 8 (s, 1 H)。

【 0 2 8 2 】

実施例 3 8

10

【 化 1 2 7 】



20

2,5 - ジアザピシクロ [4 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 3,8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 0] オクタン - 8 - カルボン酸 t - ブチルを用いること以外、スキーム N に記載された方法に従い、目的の化合物を調製した。LCMS(ESI)m/z: 495(M+H). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (ppm): 0 . 1 1 - 0 . 2 2 (m, 2 H), 0 . 2 9 - 0 . 3 7 (m, 2 H), 1 . 0 1 (dd, J = 3 0 . 8、6 . 8 Hz, 3 H), 1 . 5 2 - 1 . 6 9 (m, 1 H), 1 . 7 2 - 1 . 9 3 (m, 3 H), 2 . 0 4 - 2 . 1 4 (m, 1 H), 2 . 2 5 (d, J = 1 6 Hz, 1 H), 2 . 3 2 (d, J = 1 3 . 2 Hz, 1 H), 2 . 6 6 - 2 . 8 3 (m, 3 H), 3 . 1 1 - 3 . 2 6 (m, 3 H), 3 . 5 2 (d, J = 1 6 Hz, 1 H), 3 . 7 5 - 3 . 8 3 (m, 1 H), 4 . 0 9 - 4 . 1 5 (m, 1 H), 4 . 4 5 - 4 . 6 3 (m, 2 H), 7 . 3 3 - 7 . 4 1 (m, 4 H), 8 . 1 4 (d, J = 3 2 Hz, 1 H), 1 0 . 5 7 (d, J = 9 . 6 Hz, 1 H)。

30

【 0 2 8 3 】

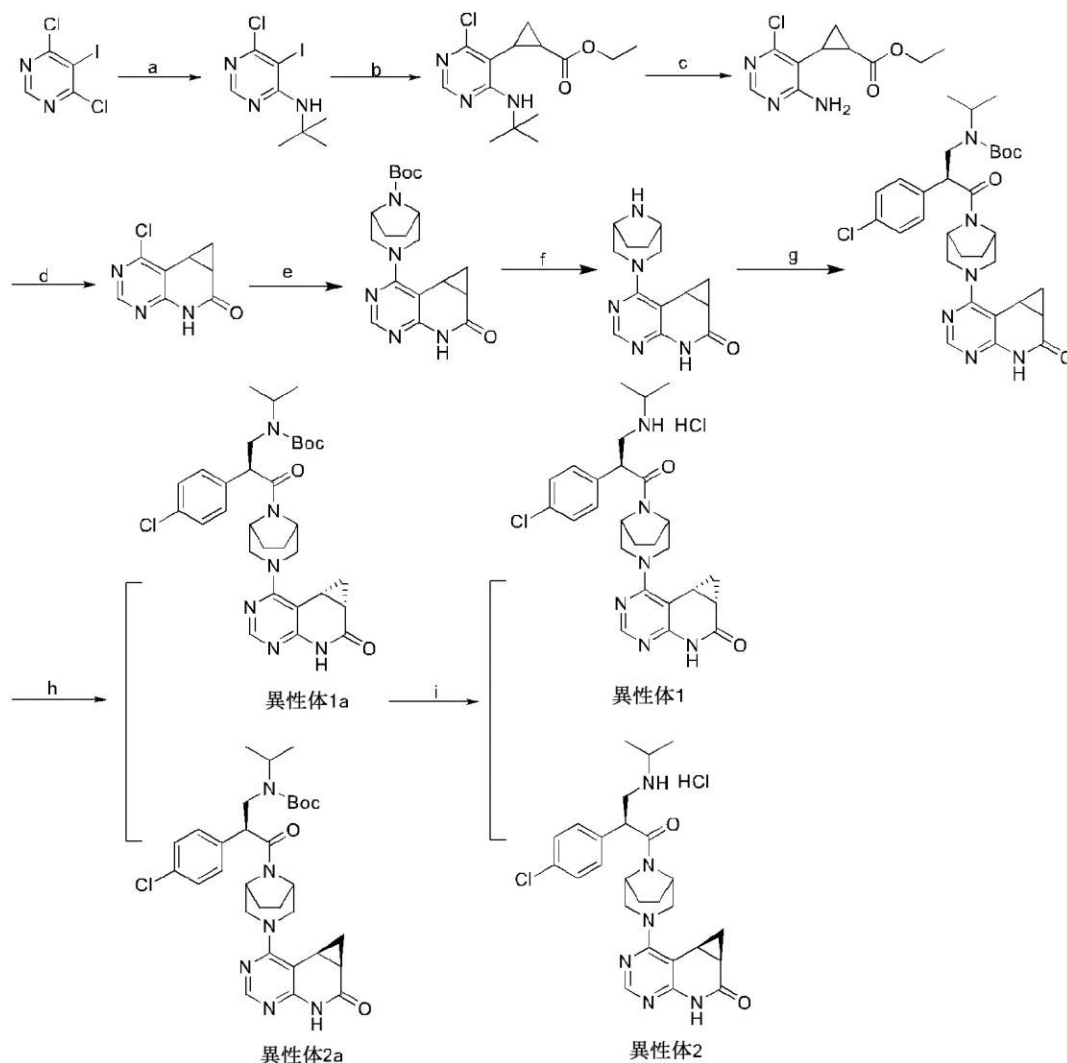
実施例 3 9

スキーム P :

40

50

【化 1 2 8】



反応条件：a) *t*-ブチルアミン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、b) 2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸エチル、酢酸パラジウム、トリシクロヘキシルホスフィン、炭酸カリウム、トルエン、水、c) 硫酸、ジクロロメタン、d) トリエチルアミン、エタノール、e) 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 *t*-ブチル、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、f) 塩化水素ジオキサン溶液、g) (S)-3-((*t*-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロピオン酸、ジイソプロピルエチルアミン、2-(7-ベンゾトリアゾールオキシド)-*N,N,N',N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、*N,N*-ジメチルホルムアミド、h) SFC、i) 塩化水素ジオキサン溶液。

【0 2 8 4】

a) *N*-(*t*-ブチル)-6-クロロ-5-ヨウドピリミジン-4-アミン
4,6-ジクロロ-5-ヨウドピリミジン(4.00 g)を*N,N*-ジメチルホルムアミド(60 ml)に攪拌して混合し、窒素ガス雰囲気下、室温で*t*-ブチルアミン(5.32 g)を加えた。混合物を室温で一夜攪拌した。そして混合物を水(300 mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過して、ろ液を減圧で濃縮し、淡黄色の固体(4.1 g)を得た。

【0 2 8 5】

b) 2-(4-(*t*-ブチル)-6-クロロピリミジン-5-イル)シクロプロピルギ酸エチル
N-(*t*-ブチル)-6-クロロ-5-ヨウドピリミジン-4-アミン(4.10 g)と2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロプロパン-1

- カルボン酸エチル(6.32 g)とを、トルエン(64.00 mL)と水(16.00 mL)に溶かし、トリシクロヘキシルホスフィン(1.475 g)、酢酸パラジウム(1.475 g)及び炭酸カリウム(0.59 g)をそれぞれ加え、窒素ガス雰囲気下、90 で一夜撹拌した。そして混合物を室温に冷却し、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 100 mL)で抽出した。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過して、ろ液を減圧で濃縮し、生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板(石油エーテル:酢酸エチル = 10:1)で精製し、生成物として暗い黄色の固体2.50 gを得た。

【0286】

c) 2-(4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-イル)シクロプロピルギ酸エチルジクロロメタン(40.00 mL)に2-(4-(t-ブチル)-6-クロロピリミジン-5-イル)シクロプロピルギ酸エチル(2.50 g)を加えた。0-5、窒素ガス雰囲気下で、硫酸(4.94 g)を滴下した。反応液を室温で1時間撹拌し、そして0 に冷却し、飽和重曹水で混合物をpH = 8になるように中和した。ジクロロメタン(2 × 50 mL)で抽出した。有機相を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過して、ろ液を減圧で濃縮し、黄色の液体2.4 gを得た。

10

【0287】

d) 1-クロロ-7,7a-ジヒドロ-5H-シクロプロパン[4,5]ピリジン[2,3-d]ピリミジン-6(6aH)-オン
室温で、窒素ガス雰囲気下、2-(4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-イル)シクロプロピルギ酸エチル(2.40 g)、トリエチルアミン(6.03 g)を、エタノール溶液200.00 mLに加えた。反応混合物を80 で一夜撹拌した。そして混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板(石油エーテル:酢酸エチル = 1:1)で精製し、生成物として淡黄色の固体1.05 gを得た。

20

【0288】

e) t-ブチル-3-(6-オキソ-6,6a,7,7a-テトラヒドロ-5H-シクロプロパンピリド[4,5]ピリミジン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸エステル
20 で1-クロロ-7,7a-ジヒドロ-5H-シクロプロパン[4,5]ピリジン[2,3-d]ピリミジン-6(6aH)-オン(0.20 g)が溶けたN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸t-ブチル(0.43 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.39 g)を加えた。反応混合物を110 で24 h撹拌した。そして、反応液を水(100 mL)に注ぎ、更に酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水(100 mL × 3)を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板(石油エーテル:酢酸エチル = 1:1)で精製し、生成物として白い固体0.30 gを得た。

30

【0289】

f) 1-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7,7-ジヒドロ-5H-シクロプロパン[4,5]ピリド[2,3-d]ピリミジン-6(6aH)-オン
20 でt-ブチル-3-(6-オキソ-6,6a,7,7a-テトラヒドロ-5H-シクロプロパンピリド[4,5]ピリミジン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸エステル(0.15 g)に、4 Mの塩化水素ジオキサン溶液(2 mL)を加えた。反応混合物を20 で3 h撹拌した。反応液をエバポレーターで乾燥させ、オフホワイトの固体(0.12 g)を得た。

40

【0290】

g) t-ブチル((2R)-2-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-3,3-(6-オキソ-6,6a,7,7a-テトラヒドロ-5H-シクロプロピル-[4,5]ピリジンポリ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロピルカーバメート(イソプロピル)

20 で1-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7,7-ジヒド

50

ロ - 5 H - シクロプロパン [4, 5] ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 (6 a H) - オン (0 . 1 2 g) が溶けた N, N - ジメチルホルムアミド (5 m L) に、 (S) - 3 - ((t - ブトキシカルボニル) (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 (0 . 1 8 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 7 g) を加えた。反応混合物を 2 分撹拌した。20 で 2 - (7 - ベンゾトリアゾールオキシド) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0 . 2 0 g) を加え、反応混合物を 20 で 1 h 撹拌した。反応液を水 (1 0 0 m L) に注ぎ、更に酢酸エチル (1 0 0 m L) を加えて抽出した。有機相に飽和食塩水 (1 0 0 m L * 3) を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで乾燥させた。生成物をクロマトグラフィーシリカゲル板 (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1 . 5) で精製し、生成物として白い固体 0 . 2 0 g を得た。

10

【 0 2 9 1 】

h) 光学分割

光学分割のための設備及び条件 : waters SFC 200、カラム : Daicel Chiralcel AS, 250 x 50 mm I. D., 10 μ m、移動相 : A が CO₂ であり、B がエタノールである (0 . 1 % NH₃ H₂O)、A : B = 60 : 40 (体積比)、流速 60 mL / min、カラム温度 38 。

【 0 2 9 2 】

i) 異性体 1 及び異性体 2 の調製

20 で異性体 1 a (20 mg) に 4 M の塩化水素ジオキサン溶液 (1 mL) を加えた。反応混合物を 20 で 3 h 撹拌した。反応液をエバポレーターで乾燥させ、単離することにより、オフホワイトの固体 (10 mg) を得た。

20

【 0 2 9 3 】

同様な方法で、異性体 2 a を原料にして、異性体 2 を調製した。

異性体 1 : LCMS (ESI) m / z : 495 (M + H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8 . 69 - 8 . 59 (m, 1 H), 7 . 34 - 7 . 52 (m, 4 H), 5 . 39 - 5 . 53 (m, 1 H), 4 . 69 - 4 . 81 (m, 3 H), 4 . 52 - 4 . 67 (m, 1 H), 4 . 09 - 4 . 38 (m, 2 H), 3 . 75 - 3 . 81 (m, 1 H), 3 . 64 - 3 . 73 (m, 2 H), 3 . 45 - 3 . 53 (m, 2 H), 3 . 26 - 3 . 36 (m, 1 H), 2 . 95 - 3 . 06 (m, 1 H), 1 . 96 - 2 . 07 (m, 1 H), 1 . 50 - 1 . 66 (m, 2 H), 1 . 21 - 1 . 30 (m, 8 H), 1 . 01 - 1 . 11 (m, 1 H), 0 . 83 - 0 . 90 (m, 1 H) .

30

【 0 2 9 4 】

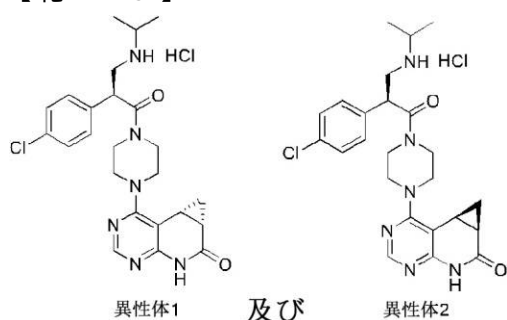
異性体 2 : LCMS (ESI) m / z : 495 (M + H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10 . 43 (d, J = 15 . 9 Hz, 1 H), 8 . 20 (d, J = 26 . 6 Hz, 1 H), 7 . 37 - 7 . 51 (m, 4 H), 4 . 64 - 4 . 74 (m, 1 H), 4 . 46 - 4 . 61 (m, 2 H), 4 . 19 - 4 . 23 (m, 2 H), 4 . 09 - 4 . 14 (m, 2 H), 3 . 67 - 3 . 73 (m, 2 H), 3 . 56 - 3 . 62 (m, 2 H), 2 . 97 - 3 . 13 (m, 2 H), 2 . 17 - 2 . 28 (m, 1 H), 1 . 96 - 2 . 10 (m, 2 H), 1 . 75 - 1 . 84 (m, 1 H), 1 . 62 - 1 . 68 (m, 1 H), 1 . 20 - 1 . 30 (m, 6 H), 0 . 67 - 0 . 77 (m, 1 H) .

【 0 2 9 5 】

実施例 40

40

【 化 1 2 9 】



50

3,8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t - ブチルの代わりにピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルを用いた以外、実施例 39 のスキーム P に記載された方法と同様にして調製し、超臨界流体クロマトグラフィーにて分離し、更に B o c 保護基がそれぞれ脱保護されて、異性体 1 と異性体 2 を得た。光学分割のための設備及び条件 : w a t e r s S F C 2 0 0 、カラム : D a i c e l C h i r a l c e l A S , 2 5 0 × 5 0 m m I . D . , 1 0 μ m 、移動相 : A が C O ₂ であり、B がイソプロパノールである (0 . 1 % N H ₃ H ₂ O) 、 A : B = 6 0 : 4 0 (体積比) 、流速 6 0 m L / m i n 、カラム温度 3 8 。

【 0 2 9 6 】

異性体 1 :

L C M S (E S I) m / z : 4 6 9 (M + H) ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0
 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 3 4 - 7 . 5 2 (m , 4 H) , 4 . 6 6 - 4 . 7 4 (m ,
 1 H) , 3 . 7 7 - 3 . 8 5 (m , 1 H) , 3 . 6 0 - 3 . 7 3 (m , 4 H) , 3 . 4 9 - 3 . 5 1 (m ,
 1 H) , 3 . 4 3 - 3 . 4 8 (m , 2 H) , 3 . 2 4 - 3 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 9 5 - 3 . 0 4 (m ,
 1 H) , 2 . 8 0 - 2 . 9 2 (m , 1 H) , 2 . 6 2 - 2 . 7 3 (m , 1 H) , 2 . 2 1 - 2 . 2 9 (m ,
 1 H) , 2 . 0 1 - 2 . 1 1 (m , 1 H) , 1 . 6 6 - 1 . 7 6 (m , 1 H) , 1 . 2 1 - 1 . 2 7 (m ,
 6 H) , 0 . 7 2 (q , J = 4 . 9 H z , 1 H) .

【 0 2 9 7 】

異性体 2 :

L C M S (E S I) m / z : 4 6 9 (M + H) ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 20
 . 4 8 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 5 7 (m , 4 H) , 4 . 5 9 - 4 . 6 8 (m ,
 1 H) , 3 . 6 4 - 3 . 7 2 (m , 4 H) , 3 . 4 5 - 3 . 5 3 (m , 3 H) , 3 . 2 7 - 3 . 3 6 (m ,
 2 H) , 3 . 1 6 - 3 . 2 4 (m , 1 H) , 3 . 0 4 - 3 . 1 2 (m , 1 H) , 2 . 9 3 - 3 . 0 3 (m ,
 1 H) , 2 . 1 7 - 2 . 2 8 (m , 1 H) , 1 . 9 9 - 2 . 0 9 (m , 1 H) , 1 . 6 7 - 1 . 7 6 (m ,
 1 H) , 1 . 1 9 - 1 . 3 1 (m , 6 H) , 0 . 7 2 (q , J = 4 . 4 H z , 1 H) .

【 0 2 9 8 】

実験例 1 生体外酵素活性試験

1 . 材料と試薬

E n v i s i o n 型プレートリーダー (M o l e c u l a r D e v i c e s)

白色の 3 8 4 ウェルプレート (商品番号 # 2 6 4 7 0 6 、 T h e r m o)

H T R F k i n E A S E T K 試薬キットに含まれる主要な試薬 (商品番号 # 6 2 T K O
 P E C 、 C i s b i o)

T K - ビオチン基質

ストレプトアビジン - X L 6 6 5

ユーロピウム標識チロシンキナーゼ基質抗体

5 × 酵素反応緩衝液

S E B

H T R F 検測緩衝液

A K T 1 (商品番号 # 0 1 - 1 0 1 , C a r n a)

A K T 2 (商品番号 # 0 1 - 1 0 2 , C a r n a)

A K T 3 (商品番号 # P V 3 1 8 5 , I n v i t r o g e n)

A T P 1 0 m M (商品番号 # P V 3 2 2 7 , I n v i t r o g e n)

D T T 1 M (商品番号 # D 5 5 4 5 , S i g m a)

M g C l ₂ 1 M (商品番号 # M 8 2 6 6 , S i g m a)

本発明の化合物

陽性対照物 : G D C - 0 0 6 8

【 0 2 9 9 】

2 . 実験の手順

2 . 1 試薬の調製

表 1 キナーゼの反応系における各成分及び濃度の表

10

20

30

40

50

【表 1】

反応試薬		AKT1	AKT2	AKT3
酵素濃度	酵素反応ステップでの最終濃度 (10 μ L)	0.6 ng/ウェル	0.1 ng/ウェル	0.3 ng/ウェル
ATP 濃度		2 μ M	20 μ M	10 nM
TK-ビオチン基質濃度		2 μ M	2 μ M	2 μ M
酵素反応時間		50 min	50 min	50 min
ストレプトアビジン-XL665濃度	全反応における最終濃度 (20 μ L)	125 nM	125 nM	125 nM
ユーロピウム標識チロシンキナーゼ基質抗体の濃度		1:100 希釈	1:100 希釈	1:100 希釈

10

1 x キナーゼ反応緩衝液

キナーゼ A K T 1、2、3 の 1 x キナーゼ反応緩衝液 1 m L に、5 x キナーゼ反応緩衝液 2 0 0 μ L、1 M M g C l₂ 5 μ L、1 M D T T 1 μ L、超純水 7 9 4 μ L が含有される。

【0300】

5 x T K - ビオチン基質及び A T P ワーキング溶液

T K - ビオチン基質及び A T P の具体的な濃度は表 1 に示される。

【0301】

1 x キナーゼ反応緩衝液で基質及び A T P を反応濃度の 5 倍に希釈した。

20

【0302】

5 x キナーゼワーキング溶液

酵素スクリーニングに用いる濃度は表 1 に示される。1 x キナーゼ反応緩衝液を用いて 5 x 酵素ワーキング溶液を調製した。

【0303】

4 x ストレプトアビジン - X L 6 6 5 ワーキング溶液

反応におけるストレプトアビジン - X L 6 6 5 の濃度は表 1 に示される。検測緩衝液を用いて 4 x ストレプトアビジン - X L 6 6 5 ワーキング溶液を調製した。

【0304】

4 x ユーロピウム標識チロシンキナーゼ基質抗体ワーキング溶液

ワーキング溶液として、検測緩衝液でユーロピウム標識チロシンキナーゼ基質抗体を 1 0 0 倍希釈したものをを用いた。

30

【0305】

2 . 2 実験スキーム

上記方法で全ての試薬を調製した後、酵素以外の試薬を室温にして、サンプルの添加を始めた。

【0306】

a) まず、D M S O で化合物のストック溶液(1 0 m M の D M S O 溶液)を 1 0 0 μ M の化合物溶液に希釈し、そして 1 倍のキナーゼ反応緩衝液で 2 . 5 μ M の化合物ワーキング溶液(2 . 5 % の D M S O を含む)に希釈した。1 x キナーゼ反応緩衝液を用いて 2 . 5 % の D M S O 溶液を調製し、そして 2 . 5 % の D M S O 溶液で 2 . 5 μ M の化合物ワーキング溶液を希釈し、4 倍の比率の勾配で 7 回希釈し、合計 8 つの濃度(2 5 0 0 n M、6 2 5 n M、1 5 6 n M、3 9 n M、9 . 8 n M、2 . 4 n M、0 . 6 n M、0 . 1 5 n M)化合物ワーキング溶液を得た。対照ウェル以外の全ての反応ウェルに希釈された化合物ワーキング溶液 4 μ L を加え、対照ウェルに、調製した 2 . 5 % D M S O / キナーゼ緩衝液 4 μ L を加えた。

40

【0307】

b) 全ての反応ウェルに、調製した T K - ビオチン基質溶液 2 μ L を加えた(酵素スクリーニングの基質の濃度は表 1 に示される)。

【0308】

50

c)陰性のウェル以外の全ての反応ウェルに調製した酵素溶液 2 μL を加え(酵素の濃度は表 1 に示される)、陰性のウェルに、1 × キナーゼ反応緩衝液対応する酵素溶液 2 μL を加えて、体積を補完した。封止フィルムでプレート进行封じて、均一に混合した後、室温で 10 分インキュベートし、化合物と酵素を十分に結合させた。

【0309】

d)全ての反応ウェルに ATP 溶液 2 μL を加え、キナーゼ反応を開始した(酵素スクリーニングの ATP 濃度と反応時間は表 1 に示される)。

【0310】

e)キナーゼ反応が完了する 5 分前、検測液を調製し始めた。試薬キットの検測緩衝液を用いて、ストレプトアビジン - XL 665 と、ユーロピウム標識チロシンキナーゼ基質抗体(1:100)検測液とを調製した(酵素スクリーニングの検測試薬の濃度は表 1 に示される)。

【0311】

f)キナーゼ反応が完了した後、全ての反応ウェルに希釈されたストレプトアビジン - XL 665 を 5 μL 加え、均一に混合した直後に希釈されたユーロピウム標識チロシンキナーゼ基質抗体の検測液を加えた。

【0312】

g)プレートを封じて均一に混合し、室温で 1 h 反応させた後、ENVISION(PerkinElmer)設備で蛍光シグナルを検測した(320 nm 励起、665 nm, 615 nm 放出)。全活性のウェル及びバックグラウンドシグナルのウェルから、ウェルごとの阻害率を計算し、複数のウェルの試験を行う場合は平均値にし、そして専門のプロット分析ソフトウェア PRISM 6.0 を用いて、各々の測定したい化合物に対して半数阻害活性(IC50)をフィッティングした。

表 2：実験のサンプルの添加のフロー表

【表 2】

	キナーゼ 反応系	対照群	
酵素反応ステップ(10μL)	サンプル群	陰性対照	陽性対照
化合物	4 μL	4 μL 2.5%DMSO/キナーゼ 緩衝液	4 μL 2.5%DMSO/キナーゼ 緩衝液
TK-ビオチン標識基質	2 μL	2 μL	2 μL
キナーゼ	2 μL	2 μL キナーゼ緩衝液	2 μL
フィルムで封して10min室温インキュベーター			
ATP	2 μL	2 μL	2 μL
フィルムで封して50min室温インキュベーター			
測定ステップ (10 μL)			
ストレプトアビジン -XL665	5 μL	5 μL	5 μL
ユーロピウム標識チロ シンキナーゼ基質抗体	5 μL	5 μL	5 μL
フィルムで封して1h室温培養			
検出波長：320nm、放出波長：665nm、615nm			

【0313】

2.3 データ分析

$ER = 665 \text{ nm 蛍光値} / 615 \text{ nm 蛍光値}$

阻害率 = $(ER_{\text{陽性対照}} - ER_{\text{サンプル}}) / (ER_{\text{陽性対照}} - ER_{\text{陰性対照}}) * 100\%$

3. 実験結果

実験結果を表 3 に示される：

表 3：AKT 阻害活性

10

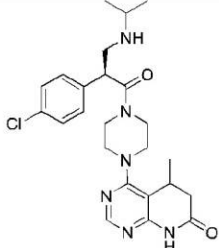
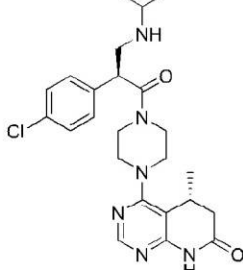
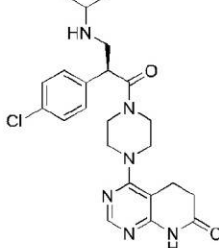
20

30

40

50

【表 3 - 1】

実施例の 標記の化合物	化学構造	AKT1 酵素活性 IC ₅₀ (nM)	AKT2 酵素活性 IC ₅₀ (nM)	AKT3 酵素活性 IC ₅₀ (nM)
実施例 1		2.4	6.0	1.6
実施例 2 (R) 配置の 生成物		2.4	4.3	0.4
実施例 3		52.4	21.2	7.5

10

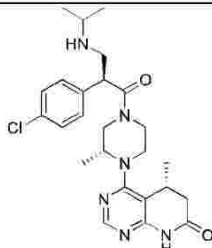
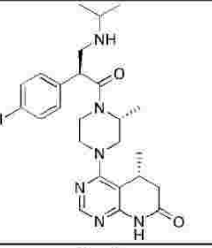
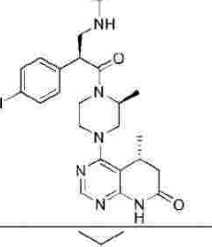
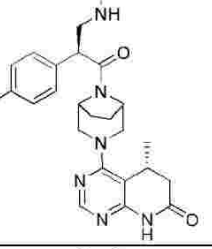
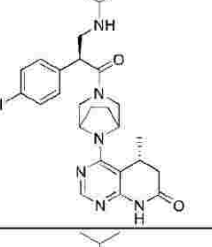
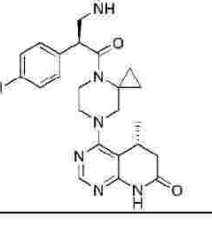
20

30

40

50

【表 3 - 2】

実施例 7		26.4	292.9	7.4
実施例 8		28.7	15.5	2.7
実施例 9		166.6	206.2	3.3
実施例 10		2.8	63	0.21
実施例 11		3.5	71.0	0.25
実施例 12		55.1	40.4	4.8

10

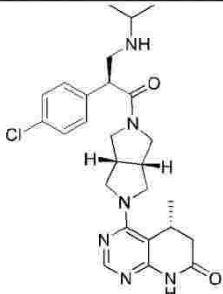
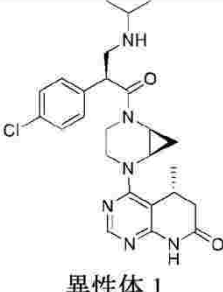
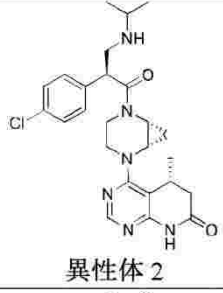


20

30

40

50

【表 3 - 3】

実施例 13 シス異性体		285.0	166.6	6.6
実施例 15	 異性体 1	62	542	13
実施例 15	 異性体 2	0.35	6.3	0.09
実施例 16	 異性体 1	776	1000	139
実施例 16	 異性体 2	12	15	1

10

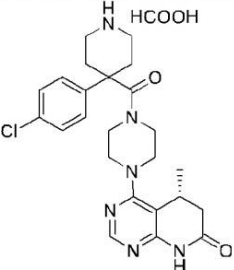
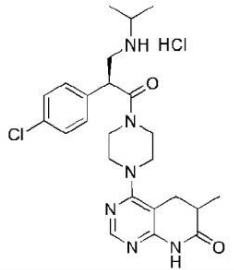
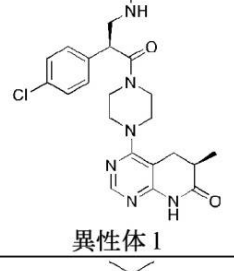
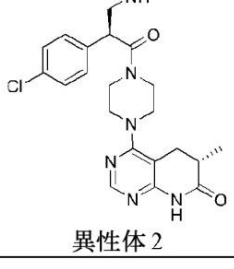
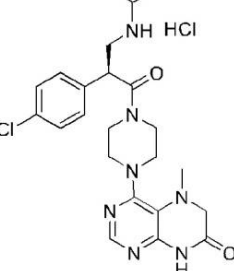
20

30

40

50

【表 3 - 4】

実施例 18		590.0	256.5	20.1
実施例 19		58.5	29.4	7.4
実施例 19	 異性体 1	82	504	18
実施例 19	 異性体 2	25	314	9.1
実施例 20		1.1	23	0.4

10

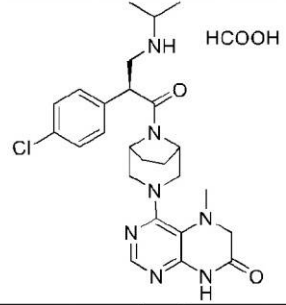
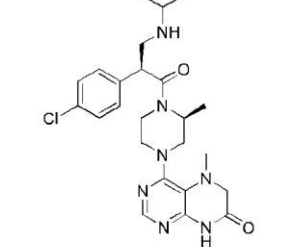
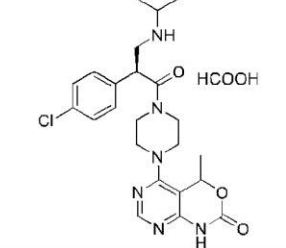
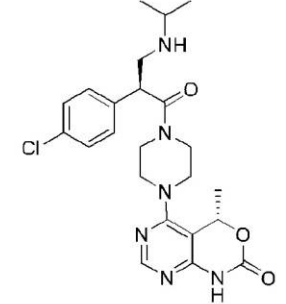
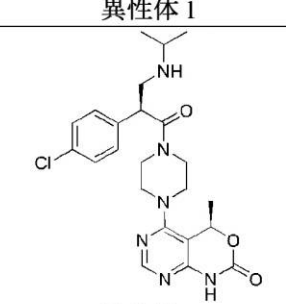
20

30

40

50

【表 3 - 5】

実施例 21		1.9	46.0	0.2
実施例 22		39	334	0.56
実施例 23		6.0	10.9	1.2
実施例 23	 <p>異性体 1</p>	1.5	11	0.19
実施例 23	 <p>異性体 2</p>	201	1000	42

10

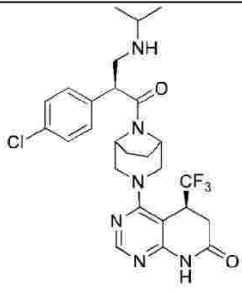
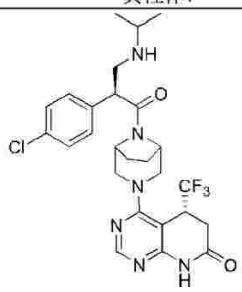
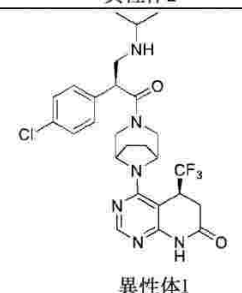
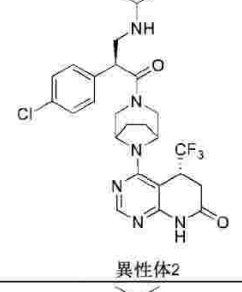
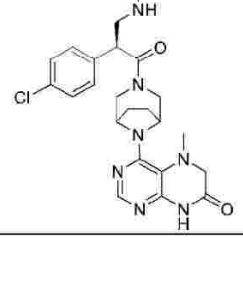
20

30

40

50

【表 3 - 6】

実施例 24	 異性体1	354	1000	61
実施例 24	 異性体2	116	1000	19
実施例 25	 異性体1	218	1000	20
実施例 25	 異性体2	0.59	20	0.19
実施例 26		30	221	0.52

10

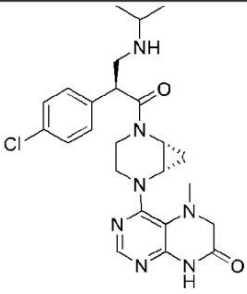
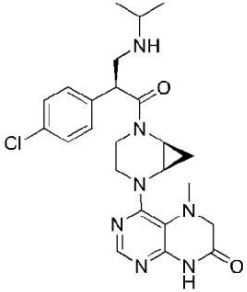
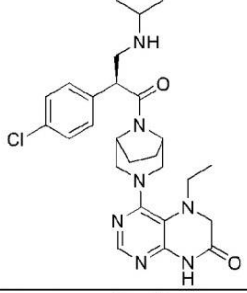
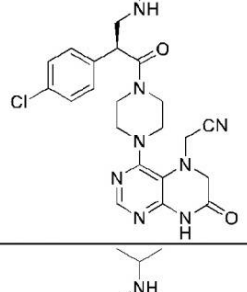
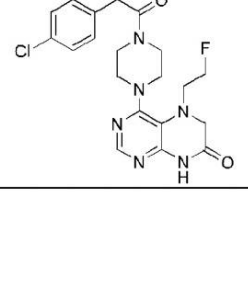
20

30

40

50

【表 3 - 7】

実施例 27	 異性体1	22	169	0.48
実施例 27	 異性体2	147	1000	7.4
実施例 28		2.1	89	0.19
実施例 29		40	227	1.1
実施例 30		55	339	2.1

10

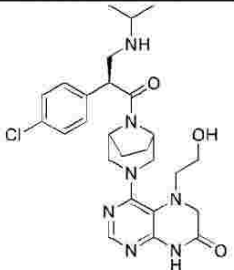
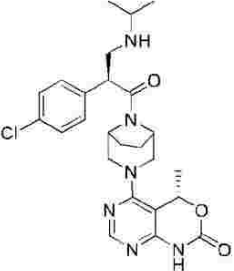
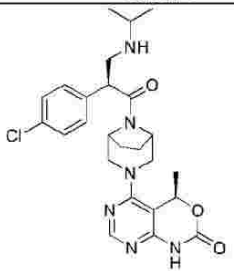
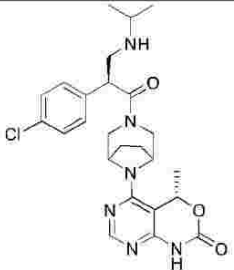
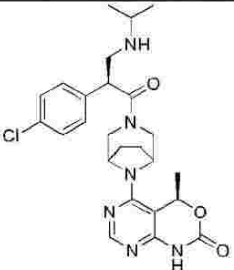
20

30

40

50

【表 3 - 8】

実施例 31		210	1000	1.8
実施例 32	 異性体1	0.63	4.9	0.41
実施例 32	 異性体2	25	155	9.8
実施例 33	 異性体1	1.6	33	0.2
実施例 33	 異性体2	260	1000	55

10

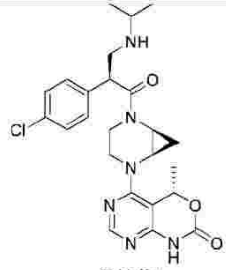
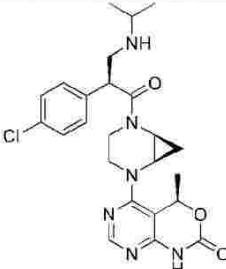
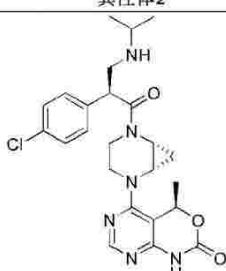
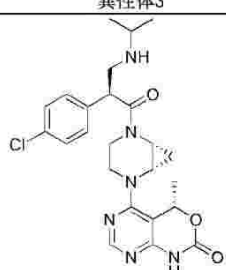
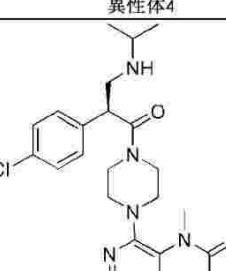
20

30

40

50

【表 3 - 9】

実施例 34	 異性体1	186	771	45
実施例 34	 異性体2	613	1000	89
実施例 34	 異性体3	429	1000	232
実施例 34	 異性体4	0.6	1.2	0.12
実施例 35	 異性体5	146	1000	212

10

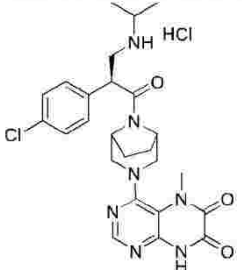
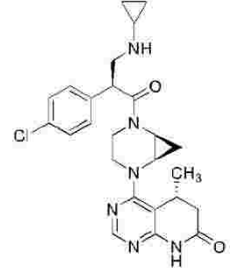
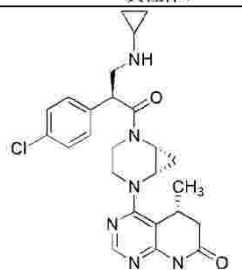
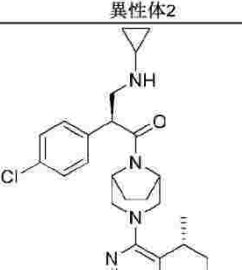
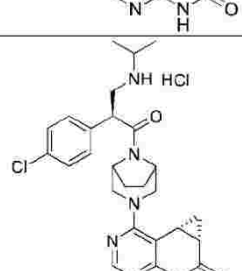
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

実施例 36		77	800	22
実施例 37		442	1000	59
実施例 37		0.65	5.7	0.12
実施例 38		2.4	23	0.28
実施例 39		13	75	7.6

10

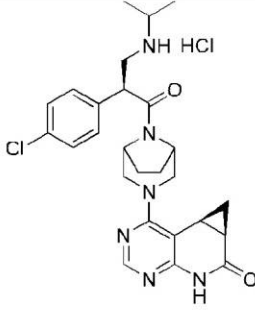
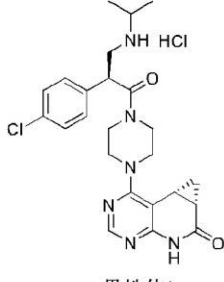
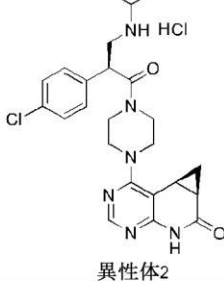
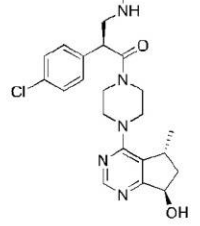
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

実施例 39	 異性体2	151	756	43
実施例 40	 異性体1	14	95	12
実施例 40	 異性体2	82	475	61
陽性対照 GDC-0068		3.2	1.7	2.5

実験例 2 薬物動態の評価

実施例 10、実施例 21、GDC-0068、実施例 34 の異性体 4 化合物の処方調製：

混合溶媒：Tween 80：PEG 400：水 = 1：9：90 (v / v / v)

化合物を DMSO で 10 mg / mL のストック溶液に調製した。

【0314】

ガラス瓶に、濃度が 10 mg / mL のストック溶液 400 μ l を精確に吸取り、混合溶媒 3.6 mL を加え、最終製剤における溶媒の割合は DMSO：混合溶媒 (v / v) = 10：90 であり、渦 (又は超音波) により均一に分散して、各々の化合物の濃度が 1 mg \cdot mL⁻¹ である投与溶液 4 mL を得た。

【0315】

実施例 15 の異性体 2 化合物の処方調製：

溶媒：DMSO：PEG 400：超純水 = 5：20：75 (v / v / v)

ガラス瓶に、サンプルとしての実施例 15 の異性体 2 化合物を 5.37 mg 秤量した、DMSO を 0.269 mL 加え、渦による振とうし、固形物を完全に溶かした、PEG 400 を 1.074 mL 加え、渦による振とうし、均一に混合して、超純水 4.028 mL を加え、渦による振とうし、均一に混合して濃度 1 mg \cdot mL⁻¹ の無色溶液を得た。

【0316】

実験動物：マウス、ICR系、Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. から提供され、週齢6～10週、オス。

実験計画：

表4：動物実験計画表

【表4】

化合物	群	動物番号	用量 (mg·kg ⁻¹)	体積 (mL·kg ⁻¹)	投与 方式	治療 コース	絶食 の有無	サンプリングする 時点
実施例 10	A	A1~A3	10	10	強制 経口 投与	一回	ある	投与前、投与後1及び8h
		A4~A6						投与後15min、2及び24h
		A7~A9						投与後30min及び4h
実施例 21	B	B1~B3	10	10	強制 経口 投与	一回	ある	投与前、投与後1及び8h
		B4~B6						投与後15min、2及び24h
		B7~B9						投与後30min及び4h
実施例 15異性 体2	D	D1~D3	10	10	強制 経口 投与	一回	ある	投与前、投与後1及び8h
		D4~D6						投与後15min、2及び24h
		D7~D9						投与後30min及び4h
実施例 34異性 体4	E	E1~E3	10	10	強制 経口 投与	一回	ある	投与前、投与後1及び8h
		E4~E6						投与後15min、2及び24h
		E7~E9						投与後30min及び4h
GDC-0 068	C	C1~C3	10	10	強制 経口 投与	一回	ある	投与前、投与後1及び8h
		C4~C6						投与後15min、2及び24h
		C7~C9						投与後30min及び4h

実験動物は中国蘇州市聖蘇新薬開発有限会社の動物室で飼養された。動物室の換気が良好で、エアコンがあり、温度が20～25に保持し、湿度が40%～70%に保持した。明るい/暗い照明は各12時間であり、実験動物の飲食及び飲水は自由であった。正常に少なくとも5日間飼養した後、獣医の検査により、体調のよいマウスは本実験に選ばれた。各マウスは尾の番号で標識された。動物実験計画の詳細は表4に示される。

【0317】

体重を測った後、下記の式で各マウスの理論投与体積を計算した。

【数1】

$$\text{理論投与体積(mL)} = \left(\frac{\text{用量(mg} \cdot \text{kg}^{-1})}{\text{試薬溶液濃度(mg} \cdot \text{mL}^{-1})} \right) \times \text{動物の体重(kg)}$$

【0318】

実験する前の日、マウスを一晩絶食させ、飲水は自由であり、投与した後4時間に給餌した。

【0319】

実験当日、群A～Eのマウスに10mg·kg⁻¹の実施例10、実施例21、GDC-0068、実施例15の異性体2、実施例34の異性体4の投与溶液をそれぞれ強制経口投与で与えた。投与した後、各時点でマウスを眼窩で100μL程度採血し、EDTA-K₂抗凝固チューブに置いた。全血サンプルを5,500rpmで10min遠心し、分離された血漿を-40～-20の冷蔵庫に保存し、生物サンプルの分析に用いた。マウスの血漿における化合物の濃度を測定するLC-MS/MS分析方法を確定し、本実験で得られた生物サンプルにおける化合物の濃度の測定に用いた。Pharsight Phoenix 7.0のノンコンパートメントモデルで薬物動態パラメーターを計算した。

【0320】

実験結果：実験結果は表 5 に示される：

表 5：本発明の化合物の薬物動態パラメーター

【表 5】

薬物動態 パラメーター	GDC-0068	実施例 10	実施例 21	実施例 15 異性体 2	実施例 34 異性体 4
T _{1/2} (h)	2.59	1.67	NR	3.16	NR
T _{max} (h)	2	0.5	1	1.00	4.00
C _{max} (ng/mL)	75.3	321	681	583	497
AUC (ng•h/mL)	320	911	2290	2170	2580

N R：計算されていない

10

20

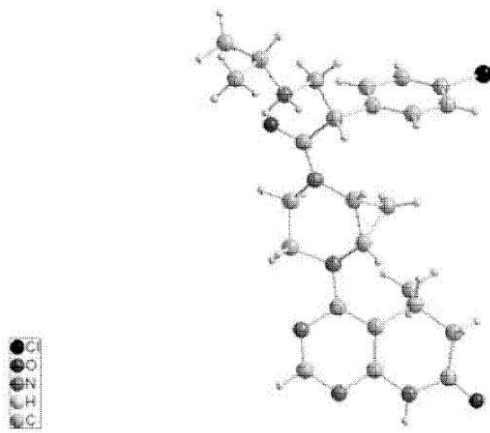
30

40

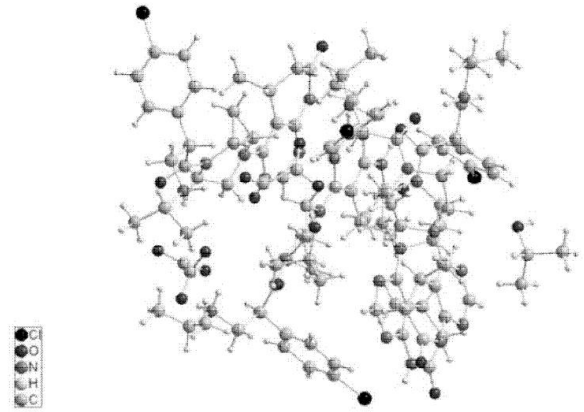
50

【図面】

【図 1】

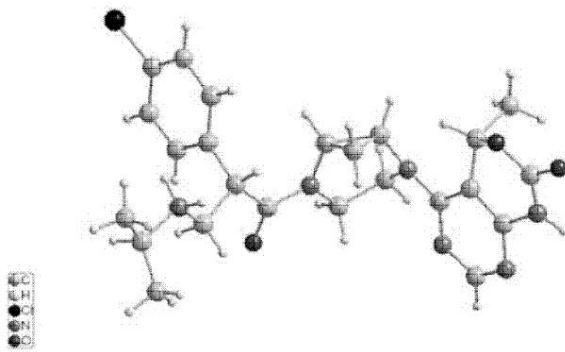


【図 2】

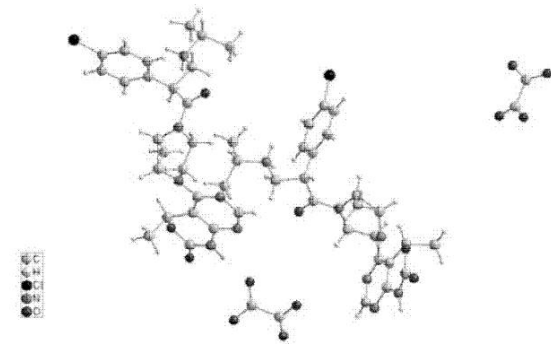


10

【図 3】



【図 4】



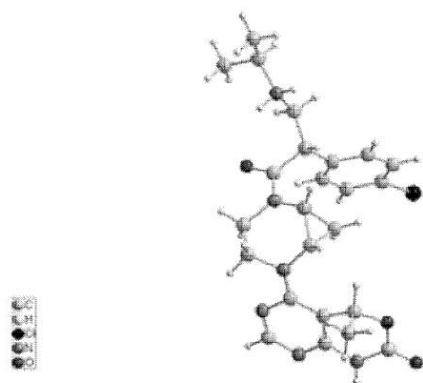
20

30

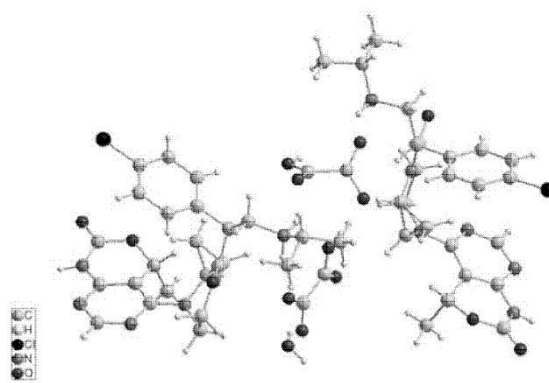
40

50

【 図 5 】



【 図 6 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 475/06 (2006.01)

C 0 7 D 475/06

C S P

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

C 0 7 D 498/04

1 1 1

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00

3 0 1

C 0 7 D 519/00

3 1 1

市南京経済技術開発区恒広路 9 9 号

(72)発明者 田 禾

中華人民共和国江蘇省 2 1 0 0 4 6 南京市南京経済技術開発区恒広路 9 9 号

(72)発明者 安 杰

中華人民共和国江蘇省 2 1 0 0 4 6 南京市南京経済技術開発区恒広路 9 9 号

(72)発明者 趙 建良

中華人民共和国江蘇省 2 1 0 0 4 6 南京市南京経済技術開発区恒広路 9 9 号

(72)発明者 陳 東暉

中華人民共和国江蘇省 2 1 0 0 4 6 南京市南京経済技術開発区恒広路 9 9 号

(72)発明者 吳 艦

中華人民共和国江蘇省 2 1 0 0 4 6 南京市南京経済技術開発区恒広路 9 9 号

(72)発明者 徐 丹

中華人民共和国江蘇省 2 1 0 0 4 6 南京市南京経済技術開発区恒広路 9 9 号

(72)発明者 朱 春霞

中華人民共和国江蘇省 2 1 0 0 4 6 南京市南京経済技術開発区恒広路 9 9 号

(72)発明者 田 舟山

中華人民共和国江蘇省 2 1 0 0 4 6 南京市南京経済技術開発区恒広路 9 9 号

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献

特表 2 0 0 7 - 5 1 2 3 6 4 (J P , A)

中国特許出願公開第 1 0 8 5 0 3 6 4 5 (C N , A)

特表 2 0 1 6 - 5 0 0 0 6 5 (J P , A)

特表 2 0 1 3 - 5 0 8 3 8 2 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 0 0 0 6 4 (J P , A)

特表 2 0 1 7 - 5 2 6 6 9 8 (J P , A)

特表 2 0 1 1 - 5 0 9 3 0 9 (J P , A)

特表 2 0 2 1 - 5 2 2 2 3 7 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)