

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4519121号
(P4519121)

(45) 発行日 平成22年8月4日(2010.8.4)

(24) 登録日 平成22年5月28日(2010.5.28)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 495/04 (2006.01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 Z

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C O 7 D 495/04 C S P

C O 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/06

請求項の数 16 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-500750 (P2006-500750)
 (86) (22) 出願日 平成16年1月15日 (2004.1.15)
 (65) 公表番号 特表2006-516974 (P2006-516974A)
 (43) 公表日 平成18年7月13日 (2006.7.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2004/000052
 (87) 国際公開番号 W02004/065394
 (87) 国際公開日 平成16年8月5日 (2004.8.5)
 審査請求日 平成19年1月11日 (2007.1.11)
 (31) 優先権主張番号 0300119-5
 (32) 優先日 平成15年1月17日 (2003.1.17)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 151 85セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二

最終頁に続く

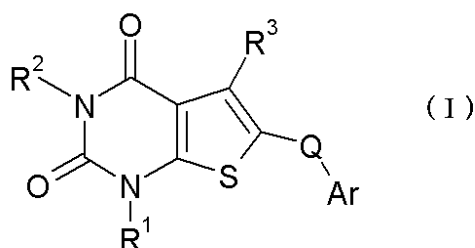
(54) 【発明の名称】 自己免疫疾患の調節におけるチエノピリミジンジオンとその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中、

R¹ および R² は各々独立に C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 アルケニル、C₃ - 5 シクロアルキル C₁ - 3 アルキルまたは C₃ - 6 シクロアルキルを表し；各々所望により 1 ~ 3 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R³ は基 C O - G であり、ここで G は イソオキサゾリジニル 環であり；この環はハロゲンまたは C₁ - 4 アルキル(所望により 5 個までのハロゲン原子により置換されていてもよい)により置換されており、かつ、所望により、ハロゲン、ヒドロキシルおよび C₁ - 4 アルキル(所望により 5 個までのハロゲン原子により置換されていてもよい)から独立に

選択される、さらに4個までの基により置換されていてもよく；

Qは $C R^4 R^5$ であり、ここで R^4 は水素、フッ素または C_{1-6} アルキルであり、 R^5 は水素、フッ素またはヒドロキシであり；

A rは5員～10員の芳香環系であり、ここで、4個までの環原子が窒素、酸素および硫黄から独立に選択されるヘテロ原子であってよく、この環系は所望により、 C_{1-4} アルキル(所望により、1、2または3個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-4} アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、 $-N(R^6)R^7$ および $-(CH_2)_p N(R^8)R^9$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、カルボキシ、 $SO_2 N(R^6)R^7$ から独立に選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、さらにA rは所望により、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される4個までのヘテロ原子を含む5員または6員の芳香環により置換されていてもよく、かつ、この5員または6員の芳香環は所望により、 C_{1-4} アルキル(所望により、1、2または3個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-4} アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、 $-N(R^6)R^7$ および $-(CH_2)_p N(R^8)R^9$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、カルボキシ、 $SO_2 N(R^6)R^7$ から独立に選択される1以上の置換基により置換されていてもよく；

pは1、2、3または4であり；

R^6 および R^7 は各々独立に水素原子、 C_{1-4} アルカノイルまたは C_{1-4} アルキルを表すか、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の飽和複素環式環を形成しており；そして

R^8 および R^9 は各々独立に水素原子、 C_{1-4} アルカノイルまたは C_{1-4} アルキルを表すか、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の飽和複素環式環を形成している]

の化合物、またはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

【請求項2】

R^1 がエチル、プロピル、ブチルまたはシクロプロピルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^2 がメチルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

Qが CH_2 である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

A rが所望により請求項1で定義した通りに置換されていてもよい2個のヘテロ原子を含む5員の芳香環であるか、あるいは1、2もしくは3個のヘテロ原子を含み、所望により請求項1で定義した通りに置換されていてもよい9員もしくは10員の二環式環、または所望により請求項1で定義した通りに置換されていてもよいフェニルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

A rが、各々、2または3個のアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル置換基により置換され、かつ/または2-ピリミジニルまたは2-ピリジル基によっても置換されているチエニル、ピラゾールまたはチアゾール環である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

A rが部分式(i)：

10

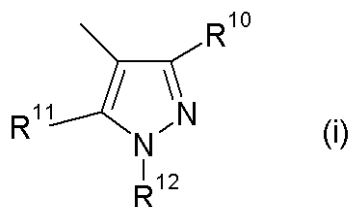
20

30

40

50

【化 2】



[式中、R¹⁰ および R¹¹ は H、C₁₋₆ アルキル、またはハロ C₁₋₆ アルキルから独立に選択され、かつ、R¹² は H、C₁₋₆ アルキル、もしくはハロ C₁₋₆ アルキル、または 3 個までの環原子が酸素、硫黄および窒素から独立に選択されるヘテロ原子であってもよく、その環が C₁₋₄ アルキル(所望により 1、2 または 3 個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、C₁₋₄ アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₂₋₄ アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、-N(R⁶)R⁷ および -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキルスルホニル、C₁₋₄ アルキルスルフィニル、カルバモイル、C₁₋₄ アルキルカルバモイル、ジ-(C₁₋₄ アルキル)カルバモイル、カルボキシ、または SO₂N(R⁶)R⁷ (ここで、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ および p は請求項 1 で定義した通りである) から独立に選択される 1 以上の置換基により所望により置換されていてもよい 5 員もしくは 6 員の芳香環系から選択される]の基である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹⁰ および R¹¹ がメチルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹² が H、C₁₋₃ アルキル、または 3 個までの環原子が酸素、硫黄および窒素から独立に選択されるヘテロ原子であってもよく、所望によりオキソにより置換されていてもよい 5 員もしくは 6 員の芳香環系から選択される、請求項 7 または請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

(S)-2-[[6-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルプロピル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール；

(S)-2-[[6-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール；

1-シクロプロピル-6-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-[[[(4S)-4-ヒドロキシ-4-メチル-2-イソオキサゾリジニル]カルボニル]-3-メチル-チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン；

(S)-2-[[6-[(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール；

(S)-2-[[6-[(4,5-ジクロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-エチル-3-メチル-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール；

5-[[[(4S)-4-ヒドロキシ-4-メチル-2-イソオキサゾリジニル]カルボニル]-3-メチル-1-(2-メチルプロピル)-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン；

(4 S) - 4 - メチル - 2 - [[1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1 - プロピル - 6 - (4 - キノリニルメチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 S) - 2 - [[6 - [(2, 4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 S) - 2 - [[6 - [(3 - ブロモ - 2 - チエニル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

(4 S) - 2 - [[6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 S) - 2 - [[6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(8 - フルオロキノリン - 4 - イル)メチル] - 5 - {[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル} - 1 - イソプロピル - 3 - メチルチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - {[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル} - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (4 - ピリミジン - 2 - イルベンジル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チエニル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(1, 3 - ジメチル - 1 H - 5 - ピラゾリル)メチル] - 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソチアゾリル(isothiazolyl))メチル] - 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[1 - (2 - チアゾリル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル]チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イ

10

20

30

40

50

ルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン;

6-[(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-5-[[[(4S)-4-ヒドロキシ-4-メチル-2-イソオキサゾリジニル]カルボニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン;

5-[[[(4S)-4-ヒドロキシ-4-メチルイソオキサゾリジン-2-イル]カルボニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[[4-(2-ピリジニル)フェニル]メチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン;

(4S)-4-メチル-2-[[1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-2,4-ジオキソチエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-イソオキサゾリジノール;

(4S)-2-[[6-[[3,5-ジメチル-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソチエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-エチル-4-イソオキサゾリジノール;

(4S)-2-[[6-[[1-(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-4-ピリミジニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソチエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール;

5-[[[(4R)-4-ヒドロキシ-4-メチル-2-イソオキサゾリジニル]カルボニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン;

およびその医薬上許容される塩から選択される、式(I)の化合物。

【請求項11】

5-[[[(4S)-4-ヒドロキシ-4-メチル-2-イソオキサゾリジニル]カルボニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンである、式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項12】

治療に用いるための請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

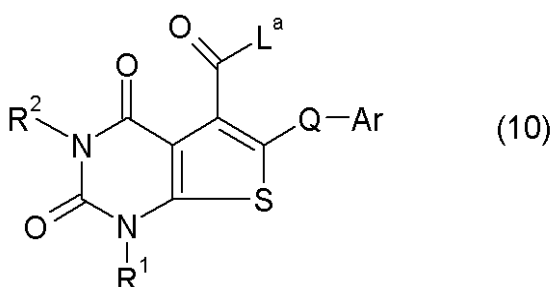
請求項1～11のいずれか一項で定義された式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を医薬担体とともに含む、医薬組成物。

【請求項14】

請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法であって、

R³が基COGである場合、式(10):

【化3】

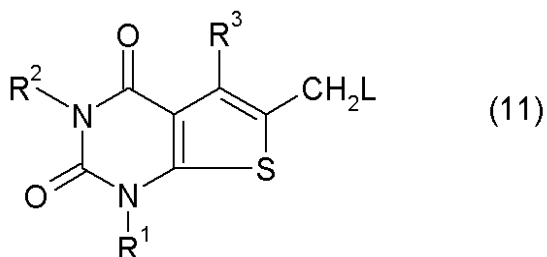


の化合物をG-Hと反応させ[式中、L^aは脱離基であり、R¹、R²、G、QおよびArは請求項1で定義の通りであるか、またはその保護された誘導体である]、さらに所望によりその後式(I)の化合物をさらなる式(I)の化合物に変換すること、および/またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む、方法。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、
Q がメチレンである場合、式 (11) :

【化 4】



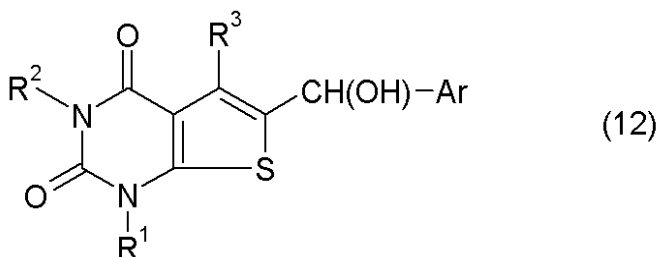
10

の化合物を式 Ar - H の化合物と反応させ[式中、L は脱離基であり、R¹、R²、R³ および Ar は請求項 1 で定義の通りであるか、またはその保護された誘導体である]、さらに所望によりその後式 (I) の化合物をさらなる式 (I) の化合物に変換すること、および / またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む、方法。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、
Q がメチレンである場合、式 (12) :

【化 5】



20

の化合物を還元し[式中、R¹、R²、R³ および Ar は請求項 1 で定義の通りであるか、またはその保護された誘導体である]、さらに所望によりその後式 (I) の化合物をさらなる式 (I) の化合物に変換すること、および / またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、チエノピリミジンジオン、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物および治療におけるそれらの使用に関する。本発明はまた、自己免疫疾患の調節におけるそれらの使用に関する。

【0002】

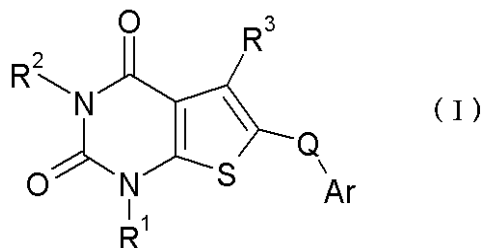
T 細胞は免疫応答に重要な役割を果たすが、自己免疫疾患では、T 細胞は特定の組織に対する活性化が不適切で、増殖し、例えば慢性関節リウマチに関連する炎症を引き起こす。T 細胞の増殖の阻害は自己免疫疾患の調節に有用である。本発明は自己免疫疾患の調節に有用な化合物に関する。

40

【0003】

本発明によれば、式 (I) :

【化 1】



[式中、

R^1 および R^2 は各々独立に C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-5} シクロアルキル C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルを表し；各々所望により 1 ~ 3 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R^3 は基 $CO-G$ または SO_2-G であり、ここで G は、窒素原子と、窒素に隣接する酸素および硫黄から選択される第 2 のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員環であり；この環はハロゲンまたは C_{1-4} アルキル(所望により 5 個までのハロゲン原子により置換されていてもよい)から選択される少なくとも 1 個の基により置換されており、かつ、所望により、ハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-4} アルキル(所望により 5 個までのハロゲン原子により置換されていてもよい)から独立に選択される、さらに 4 個までの基により置換されていてもよく；

Q は CR^4R^5 であり、ここで R^4 は水素、フッ素または C_{1-6} アルキルであり、 R^5 は水素、フッ素またはヒドロキシであり；

Ar は 5 員 ~ 10 員の芳香環系であり、ここで、4 個までの環原子が窒素、酸素および硫黄から独立に選択されるヘテロ原子であってよく、この環系は所望により、 C_{1-4} アルキル(所望により、1、2 または 3 個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-4} アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、 $-N(R^6)R^7$ および $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、カルボキシ、 $SO_2N(R^6)R^7$ から独立に選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく、さらに Ar は所望により、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 4 個までのヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の芳香環により置換されていてもよく、かつ、この 5 員または 6 員の芳香環は所望により、 C_{1-4} アルキル(所望により、1、2 または 3 個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-4} アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、 $-N(R^6)R^7$ および $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、カルボキシ、 $SO_2N(R^6)R^7$ から独立に選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく；

p は 1、2、3 または 4 であり；

R^6 および R^7 は各々独立に水素原子、 C_{1-4} アルカノイルまたは C_{1-4} アルキルを表すか、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒に 5 ~ 7 員の飽和複素環式環を形成しており；そして

R^8 および R^9 は各々独立に水素原子、 C_{1-4} アルカノイルまたは C_{1-4} アルキルを表すか、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒に 5 ~ 7 員の飽和複素環式環を形成している]

の化合物、ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

【 0 0 0 4 】

アルキル基は、単独であれ別の基の一部であれ、直鎖であっても分枝していてもよい。それらは一般に 1 ~ 6 個、好適には 1 ~ 4 個の炭素原子を含む。

【 0 0 0 5 】

ハロアルキル基の例としては、クロロメチルまたはフルオロメチルなどのハロ C₁₋₄ アルキル基がある。

【 0 0 0 6 】

ジハロアルキル基の例としては、ジフルオロメチルまたはジクロロメチルなどのジハロ C₁₋₄ アルキル基がある。トリハロアルキル基の例としては、トリフルオロメチルなどのトリハロ C₁₋₄ アルキル基がある。

10

【 0 0 0 7 】

式(I)の化合物またはその塩は互変異性の現象を示すことがあり、本明細書の図は可能性のある互変異性体の形態の 1 つを表すに過ぎないと理解される。本発明はいずれの互変異性体の形態も含むものを理解すべきである。

【 0 0 0 8 】

式(I)の特定の化合物は立体異性体の形態で存在し得る。本発明は式(I)の化合物の全ての幾何異性体および光学異性体ならびにラセミ体をはじめとするその混合物を含むと理解される。これらもまた、本発明の一態様をなす。

【 0 0 0 9 】

好ましくは、R¹ は C₁₋₆ アルキルまたは C₃₋₆ シクロアルキルである。より好ましくは、R¹ はエチル、プロピル、ブチルまたはシクロプロピルである。最も好ましくは、R¹ はエチル、イソブチル、イソプロピルまたはシクロプロピルである。

20

【 0 0 1 0 】

好ましくは、R² はエチルまたはメチルなどの C₁₋₆ アルキル、より好ましくはメチルである。

【 0 0 1 1 】

好適には、基 R³ の G は酸素原子を含む 5 員環、例えばイソオキサゾリジニル環である。好ましくは、環 G はメチルなどの C₁₋₄ アルキル基により置換されている。特定の実施形態では、環 G はメチルなどの C₁₋₄ アルキル基により、さらにハロゲン、ヒドロキシルおよび C₁₋₄ アルキル(所望により 5 個までのハロゲン原子により置換されている(もよい)から選択される少なくとも 1 つのさらなる置換基により置換されている。特に、環 G は C₁₋₄ アルキル基およびヒドロキシ基により置換され、好ましくは、環 G はメチルおよびヒドロキシ置換基により置換されている。ヒドロキシル置換基は環ヘテロ原子に結合している環炭素と結合していなくともよい。

30

【 0 0 1 2 】

基 G は好ましくは、その環窒素原子を介して C O または S O₂ 基と結合している。基 G の特定の例としては、4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - イソオキサゾリジン - 2 - イルがある。

【 0 0 1 3 】

好ましくは、R³ は上記で定義したような、環 G が窒素原子を介して結合している基 C O - G である。より好ましくは、R³ は、上記のように G が 5 員環である基 C O - G である。

40

【 0 0 1 4 】

最も好ましくは、R³ は 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - イソオキサゾリジン - 2 - イルカルボニルである。

【 0 0 1 5 】

好適には、Q は、R⁵ が水素、C₁₋₆ アルキルであり、かつ、R⁶ が水素であるような C R⁵ R⁶ である。好ましくは、Q は C H₂ である。

【 0 0 1 6 】

A r の 5 ~ 10 員の単環式または二環式芳香環系の例としては、チエニル、フラニル、

50

ピロリル、ピロロピリジノ、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびキノリルが挙げられる。特定の例としてはチエニル、ピラゾリル、チアゾリルまたはトリアゾリル環であり、これらはいずれも所望により置換されていてもよい。

【0017】

A_rのさらなる例としてはフェニルがあり、所望により上記のように置換されていてもよい。

【0018】

A_rが二環式芳香環系である場合、特定の例としては、ベンゾトリアゾール、ピロロ[2,3-b]ピリジン、キノリン環またはイミダゾピリジニル環、特にはベンゾトリアゾール、ピロロ[2,3-b]ピリジンまたはキノリン環である。

【0019】

好適には、A_rは所望により上記で定義したように置換されていてもよい2個のヘテロ原子を含む5員芳香環であるか、またはA_rは1、2または3個のヘテロ原子を含み、所望により上記で定義したように置換されていてもよい9員または10員二環式環である。好ましくは、A_rは所望により上記で定義したように置換されていてもよい2個のヘテロ原子を含む5員芳香環である。

【0020】

基A_rの特定の置換基は、C₁₋₄アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される4個までのヘテロ原子を含む5員もしくは6員芳香環から独立に選択される1以上の置換基であり、それ自体、所望により上記のように置換されていてもよいが、特にはオキソにより置換され得る。

【0021】

例えば、A_rはメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、トリフルオロメチル、ピリミジニル(2-ピリミジニルなど)、ピリジル(2-ピリジルまたは4-ピリジルなど)またはフェニルから選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよい。

【0022】

特定の実施形態では、A_rは、各々2または3個のアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル置換基により置換され、かつ/または2-ピリミジニルまたは2-ピリジル基により置換されているチエニル、ピラゾールまたはチアゾール環である。

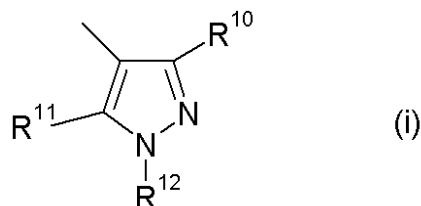
【0023】

A_rの特定の例は所望により置換されていてもよいピラゾール環である。好ましくは、A_rは置換ピラゾール環である。

【0024】

例えば、A_rは好適には部分式(i)：

【化2】



[式中、R¹⁰およびR¹¹はH、C₁₋₆アルキル、またはハロC₁₋₆アルキルから独立に選択され、R¹²はH、C₁₋₆アルキル、またはハロC₁₋₆アルキル、または3個までの環原子が酸素、硫黄および窒素から独立に選択されるヘテロ原子であり得る5員～6員の芳香環系から選択され、なお、この環はC₁₋₄アルキル(所望により1、2または3個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄ア

10

20

30

40

50

ルキル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-4} アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、 $-N(R^6)R^7$ および $-(CH_2)_p N(R^8)R^9$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、カルボキシ、または $SO_2 N(R^6)R^7$ (ここで、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および p は上記で定義した通り)から独立に選択される、1以上の置換基により所望により置換されていてもよい]の基である。

【0025】

R^{10} および R^{11} は H または C_{1-3} アルキル、例えばメチルなどから選択される。

【0026】

特に、 R^{10} および R^{11} は双方ともメチルなどの C_{1-3} アルキルである。

【0027】

好適には、 R^{12} は H、 C_{1-3} アルキル(メチルなど)、または3個までの環原子が酸素、硫黄および窒素から独立に選択されるヘテロ原子であってよく、所望によりオキソにより置換されていてもよい5員~6員の芳香環系から選択される。 R^{12} が5員~6員の芳香環系である場合、このような系の特定の例としてはフェニル、ピリジル(2-ピリジルまたは4-ピリジルなど)、ピリミジニル(2-ピリミジニルなど)またはチアゾリル(2-チアゾリルなど)がある。

【0028】

好ましくは、 R^{12} は H、ピリジルまたはピリミジニル、最も好ましくはピリジルまたはピリミジニルである。

【0029】

本発明の一実施形態では、Ar は、 C_{1-6} アルキルなどのアルキル、またはトリフルオロメチル置換基などのハロ C_{1-6} アルキルにより置換されている、かつ/または2-ピリミジニルまたは2-ピリジル基により置換されているピラゾール環である。

【0030】

R^6 および R^7 および R^8 および R^9 が5員~7員の飽和複素環式環を形成する場合、好適な環の例としてはモルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびピロリジンが挙げられる。

【0031】

式(I)の好ましい化合物としては、

(S)-2-[[6-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルプロピル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール;

(S)-2-[[6-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール;

1-シクロプロピル-6-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-[[[(4S)-4-ヒドロキシ-4-メチル-2-イソオキサゾリジニル]カルボニル]-3-メチル-チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン;

(S)-2-[[6-[(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール;

(S)-2-[[6-[(4,5-ジクロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-エチル-3-メチル-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール;

10

20

30

40

50

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 6 - (1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

(4 S) - 4 - メチル - 2 - [[1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1 - プロピル - 6 - (4 - キノリニルメチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 S) - 2 - [[6 - [(2, 4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 S) - 2 - [[6 - [(3 - ブロモ - 2 - チエニル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

(4 S) - 2 - [[6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 S) - 2 - [[6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(8 - フルオロキノリン - 4 - イル)メチル] - 5 - {[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル} - 1 - イソプロピル - 3 - メチルチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - {[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル} - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (4 - ピリミジン - 2 - イルベンジル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チエニル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(1, 3 - ジメチル - 1 H - 5 - ピラゾリル)メチル] - 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソチアゾリル(isothiazoly))メチル] - 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル]

10

20

30

40

50

- 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[1 - (2 - チアゾリル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル]チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - [(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(6 - クロロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - [(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[4 - (2 - ピリジニル)フェニル]メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

(4 S) - 4 - メチル - 2 - [[1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 S) - 2 - [[6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - エチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 s) - 2 - [[6 - [[1 - (2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 4 - ピリミジニル) - 3, 5 - ジメチル - 1 h - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

5 - [(4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

【0032】

医薬組成物において用いる塩は医薬上許容される塩であるが、他の塩も式 I の化合物およびそれらの医薬上許容される塩の製造に有用であり得る。本発明の医薬上許容される塩としては例えば、このような塩を形成するのに十分に塩基性である、以上に定義したような式 I の化合物の酸付加塩が挙げられる。このような酸付加塩としては、例えば、ハロゲン化水素 (特に塩酸または臭化水素酸、このうち塩酸が特に好ましい) と、または硫酸もしくはリン酸と、またはトリフルオロ酢酸、クエン酸もしくはマレイン酸と医薬上許容される陰イオンを形成する無機酸または有機酸との塩が挙げられる。好適な塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、および酒石酸塩が挙げられる。また、式 I の化合物が十分酸性である場合、医薬上許容される塩は、医薬上許容される陽イオンを形成する無機塩基または有機塩基を伴って形成し得る。このような無機塩基または有機塩基との塩としては、例えば、ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウムもしくはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、または例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス - (2 - ヒドロキシエチル)アミンとの塩が挙げられる。

【0033】

好ましい塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイ

10

20

30

40

50

ン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩もしくはトルエンスルホン酸塩などの酸付加塩、またはナトリウムまたはカリウム塩などのアルカリ金属塩が挙げられる。

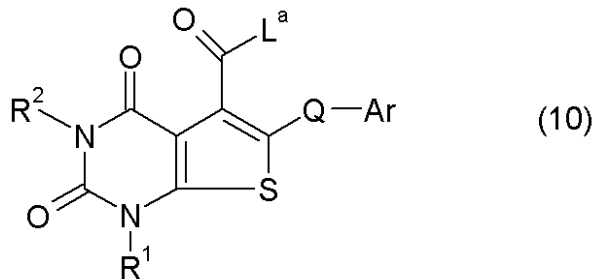
【 0 0 3 4 】

本発明の化合物は当技術分野で公知のものと類似の経路で製造することができる。特定の実施例を以下に示す。

【 0 0 3 5 】

さらなる態様において、本発明は式(I)の化合物の製造方法を提供し、その方法は、
a) R^3 が基 C O G である場合、式(1 0)：

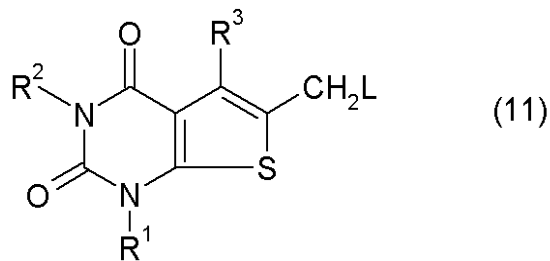
【 化 3 】



の化合物を G - H と反応させること；

b) Q がメチレンである場合、式(1 1)：

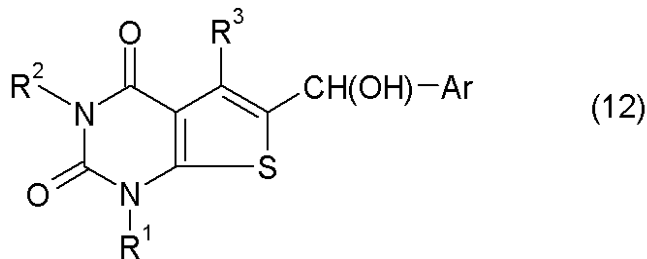
【 化 4 】



の化合物を式 A r - H の化合物と反応させること；

c) Q がメチレンである場合、式(1 2)：

【 化 5 】



の化合物を還元すること；

d) 式(1 1)または(1 3)：

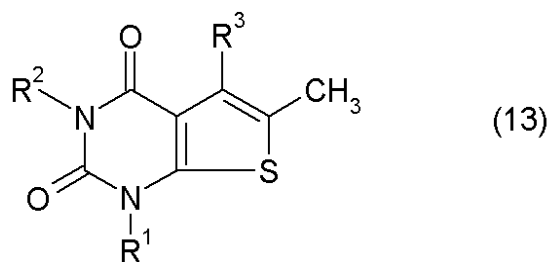
10

20

30

40

【化 6】

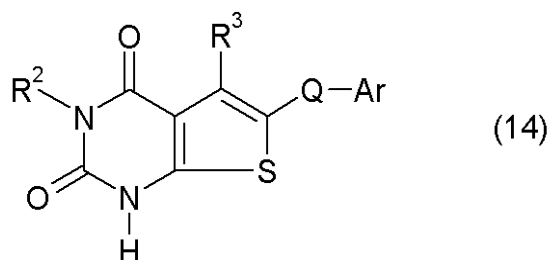


の化合物を反応させて閉環反応により Ar を形成させること；

10

e) 式 (14)：

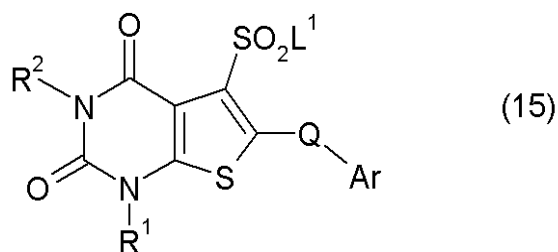
【化 7】



20

の化合物を $R^1 - L^2$ と反応させること；または
f) R^3 が SO_2G である場合、式 (15)：

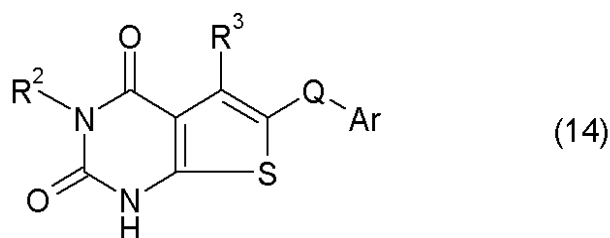
【化 8】



30

の化合物を化合物 G - H

【化 9】



[式中、 L^a 、 L 、 L^1 および L^2 は脱離基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G 、 Q および Ar は上記定義の通りである]

40

と反応させること

のうちの 1 つと、さらに所望により a)、b)、c)、d)、e) または f) の後に式 (I) の化合物をさらなる式 (I) の化合物に変換すること、および / またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む。

【0036】

特に式 (15) の化合物において、 Q はメチレンである。

【0037】

L^a 、 L 、 L^1 および L^2 の好適な脱離基は、行う反応の性質によって異なることが熟練の化学者には明らかである。脱離基の例としては、クロロ、プロモまたはヨードなどの

50

ハロ；無水酢酸などの無水基；メシレートまたはトシレートなどのエステル；およびヒドロキシが挙げられる。

【0038】

式(10)の化合物と化合物G-H(ここで、Gは示されている水素原子に結合している窒素有する)の間の反応はアミド結合を形成する反応条件下で行うのが便宜であり、この場合、 L^a はヒドロキシである。例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミドなどのカップリング剤の存在下である。所望により、塩基、好ましくはトリエチルアミンなどの有機塩基を用いればよい。好適な溶媒は通常、非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド、または塩素化溶媒、例えばジクロロメタンまたはトリクロロメタンである。さらに、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなど、この種のアミド結合形成条件を触媒する化合物が存在してもよい。温度は通常、約-30～約60の範囲であり、好ましくは周囲温度またはその付近である。

10

【0039】

式(11)の化合物とArの間の反応は通常には水素化ナトリウムなどの強塩基の存在下で行う。好適な脱離基としては、ハロ、特にプロモが挙げられる。この反応は便宜には、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、好ましくは周囲温度またはその前後で行う。条件によっては、例えば、Arが脱プロトン化する必要のない環窒素原子を含む場合、重炭酸ナトリウムなどのもっと弱い塩基を使用することができる。便宜には、この反応を用いて、Arが環窒素原子を介して結合している化合物を製造する。しかし、このプロセスを用いて、Arが環炭素原子を介して結合している化合物を製造することもできる。これは強塩基および塩化亜鉛などの亜鉛塩、さらに所望により触媒としてのヨウ化ナトリウムを用いることで達成できる。

20

【0040】

式(12)の化合物は、当技術分野で公知のヒドロキシ基の標準的な還元条件を用いて、対応するメチレン化合物へと還元することができる。例えば、トリフルオロ酢酸などの酸でこれを脱プロトン化し、トリアルキルシランで還元すればよい。あるいは、ヒドロキシ基をメシレートまたはトシレートなどのより強力な脱離基に変換し、得られた化合物を、0～50の温度範囲、好ましくは周囲温度、圧力1～5バールにて、非ヒドロキシル溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン中、パラジウム/活性炭などの触媒を用いて水素化することもできる。

30

【0041】

基-Q-Arは閉環反応により、式(11)または(13)の化合物にて便宜に形成される。要約“The Chemistry of Heterocyclic Compounds” E.C. Taylor and Weissberger (John Wiley and Sonsから出版)および“Comprehensive Heterocyclic Chemistry”, A.R. Katritzky and C. W. Rees(Pergamon Press (Elsevier)から出版)を参照。Arが3,5-ジメチル-(2-ピリジニル)ピラゾール-4-イルである式(I)の化合物の製造例については、具体例の中の実施例11を参照。

【0042】

式(14)の化合物は、周囲温度から170の温度範囲で、DMFなどの双極性非プロトン性溶媒中、炭酸カリウムなどの緩やかな塩基の存在下で、式 R^1-L^2 の化合物と反応させることができる。

40

【0043】

式(15)の L^1 の特定の例は塩素である。

【0044】

式(I)のある化合物は、式(I)の別の化合物から化学修飾によって製造することができる。例えば、Qがメチレンである式(I)の化合物は、Qがカルボニルである式(I)の化合物へと酸化することができる。好ましい酸化剤は、テトラヒドロフランなどの不活性有機溶媒中、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ(DDQ)である。条件によっては、メチレン化合物を空気に曝すことにより酸化を行うことができる。

50

【 0 0 4 5 】

その代わりに、またはそれに加えて、Arが上記部分式(i)の基であり、R^{1 2}が水素である式(I)の化合物は、式(XV)：

【 化 1 0 】



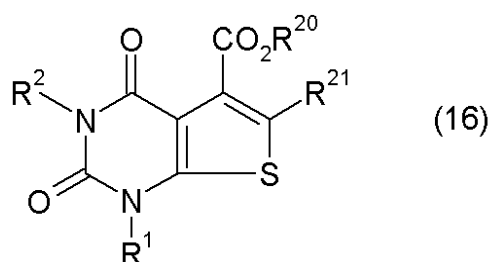
[式中、R^{1 2}は水素以外の基R^{1 2}であり、かつ、L''はハロ、特にブロモなどの脱離基である]

の化合物と反応させることにより、R^{1 2}が水素以外の式(i)の化合物へと変換することができる。このような反応はアセトニトリルまたはジオキサンなどの有機溶媒中で行うことができる。必要であれば、この反応は、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸カリウムなどの塩基の存在下、ヨウ化銅のような銅塩などの触媒の存在下で行うことができる。また、必要であれば、この反応は窒素などの不活性雰囲気下で行ってもよい。

【 0 0 4 6 】

式(10)の中間体は式(16)：

【 化 1 1 】



[式中、R^{2 0}はC₁ - 6 アルキルであり、例えばメチルまたはエチルであり、かつ、R^{2 1}は - CH₂ L (ここで、Lは上記で定義した通りである)または - CH(OH)Arのいずれかである]

の化合物から生成することができる。

【 0 0 4 7 】

R^{2 1}が - CH₂ Lである式(16)の化合物は上記の方法b)に記載のものと同様の条件下でArと反応させることができる。

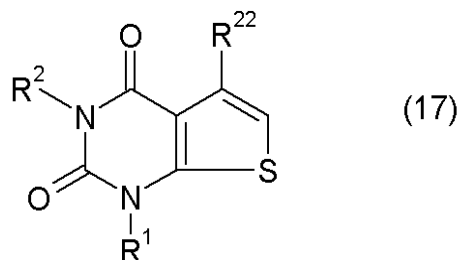
【 0 0 4 8 】

Arが環炭素を介して結合している場合、R^{2 1}が - CH(OH)Arである式(15)の化合物は上記の方法c)に記載のものと同様の条件を用いて還元することができる。

【 0 0 4 9 】

R^{2 1}が - CH(OH)Arである式(12)または(16)の化合物は、式(17)：

【 化 1 2 】



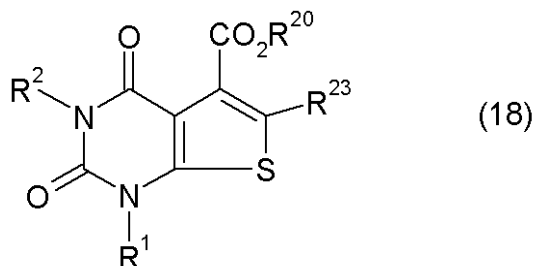
(式中、R^{2 2}は適宜R³または - CO₂R^{2 0}である)

の化合物を、テトラヒドロフランなどの不活性有機溶媒中、リチウムジアルキルアミド、例えばリチウムジイソプロピルアミドなどの塩基の存在下、最初は - 78 などの低温、その後、周囲温度まで温めて、式Ar - CHOの化合物と反応させることにより生成することができる。

【 0 0 5 0 】

これらの中間体は一般に式(1 8) :

【 化 1 3 】



10

[式中、 $R^{2\ 3}$ は水素またはメチルである]

の化合物から製造する。

【 0 0 5 1 】

$R^{2\ 1}$ が $-CH(OH)Ar$ である場合、 $R^{2\ 3}$ は水素であり、式(1 7)の化合物は式(1 6)の化合物に関して上記したように $Ar-CHO$ と反応させることができる。

【 0 0 5 2 】

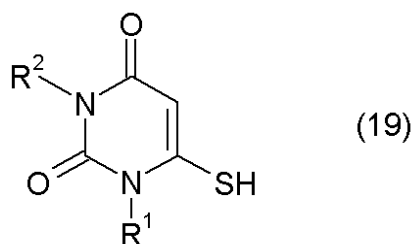
$R^{2\ 1}$ が $-CH_2L$ である場合、 $R^{2\ 3}$ はメチルであり、例えばハロゲン化により $-CH_2L$ へと変換させる。L がブromoである場合、そのメチル基は標準的な条件下で N - ブromosuccinimide などの標準的な臭素化剤を用いて臭素化することができる。

20

【 0 0 5 3 】

$R^{2\ 3}$ が水素である式(1 8)の化合物は、まず、 $5 \sim 50$ の間の温度で、極性溶媒、例えば DMF 中、炭酸アルカリ、例えば炭酸カリウムなどの緩やかな塩基の存在下で、式(1 9) :

【 化 1 4 】



30

の化合物をブromopivalic acid などのブromopivalic acid アルキルと反応させ、次に、得られた付加物を、 $-20 \sim 50$ の間、好ましくは $0 \sim 25$ の間の温度で、不活性溶媒、例えばジクロロメタン中、ルイス酸、好ましくは四塩化チタンで処理することにより生成することができる。

【 0 0 5 4 】

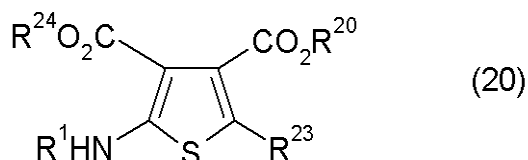
$R^{2\ 3}$ がメチルである式(1 8)の化合物は、まず、 $5 \sim 50$ の間の温度で、DMF などの極性溶媒または好ましくは水中、カルボン酸アルカリ、例えば酢酸ナトリウムなどの緩やかな塩基の存在下、式(1 9)の化合物を 3 - ブromo - 2 - オキソ酪酸メチルなどの 3 - ブromo - 2 - オキソ酪酸アルキルと反応させ、次に、得られた付加物を、 $-20 \sim 50$ の間、好ましくは $0 \sim 25$ の間の温度で、不活性溶媒、例えばジクロロメタン中、ルイス酸、好ましくは四塩化チタンで処理することにより生成することができる。

40

【 0 0 5 5 】

式(1 8)の化合物は式(2 0) :

【化 15】



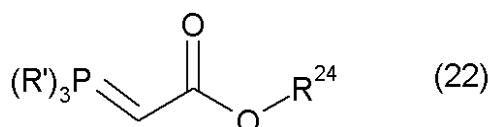
(式中、 R^{24} は C_{1-4} アルキル、例えばエチルである)

の化合物を、 $0 \sim 50$ の温度で、不活性溶媒、例えばトルエン中、シアン酸アセチルと反応させた後、その変換生成物を、式 $\text{R}^2 - \text{L}^1$ (式中、 L^1 は脱離基、例えばヨージドである)の化合物の存在下、 $0 \sim 30$ の温度で、アルコール中の金属アルコキシド(例えば、メタノール中のナトリウム メトキシド)の溶液で処理することにより生成することができる。

10

【0056】

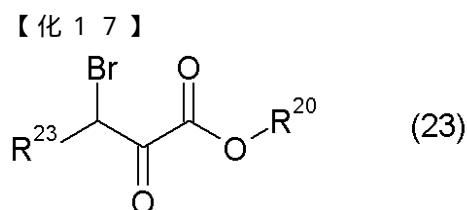
式(20)の化合物は、式(20) : $\text{R}^1 - \text{N} = \text{C} = \text{S}$ の化合物を、 $20 \sim 80$ の温度で、不活性溶媒、例えば THF 中、Wittig 化合物、例えば式(22) :



20

(式中、 R' はフェニル、またはトリルのような置換フェニルである)

の化合物と反応させ、得られた付加物を、 $-78 \sim 60$ の温度で、式(23) :



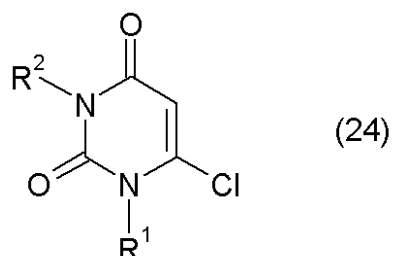
の化合物と in situ で処理することにより製造することができる。

【0057】

30

式(19)の化合物は式(24) :

【化 18】



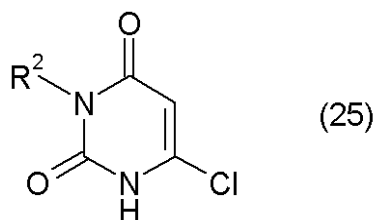
40

の化合物を、 $10 \sim 50$ の温度範囲で、アルコール、例えばエタノールなどの極性溶媒中、ナトリウムチオールなどのアルカリ金属チオールと反応させることにより生成することができる。

【0058】

式(23)の化合物は、上記の方法 e) に関して記載した条件下で、式(25) :

【化 19】



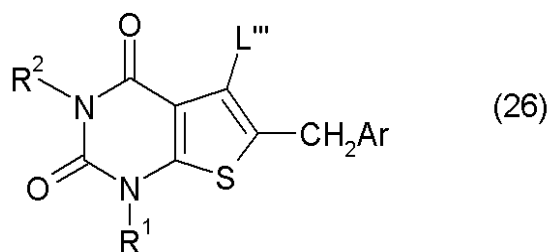
の化合物を式 $R^1 - L^2$ の化合物と反応させることにより生成することができる。

【0059】

10

式(15)の化合物は式(26)：

【化 20】



[式中、 L''' は脱離基、特にブロモなどのハロ基である]

20

の化合物をグリニャール試薬と反応させた後に SO_2 を加え、酸化および塩素化を行うことにより製造することができる。この反応は、 $-70 \sim 30$ 、好ましくは $-20 \sim 20$ の温度で、THFなどの好適な溶媒中で行う。得られたスルフィン酸は、対応するスルホン酸へと酸化し、そして例えば PCl_5 を用いて塩素化することができる。

【0060】

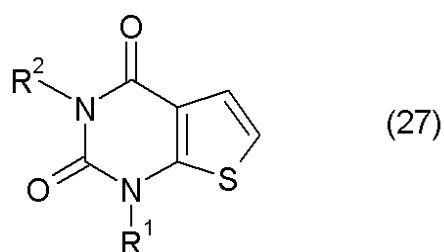
式(26)の化合物は、ブロモ誘導体などの対応するハロ誘導体を、低温でリチウムジイソプロピルアミドなどの強塩基で処理した後、化合物 $ArCHO$ で処理することにより製造する。この反応は好適には、 $-70 \sim 30$ 、好ましくは $-50 \sim 0$ の温度、THF中で行う。

【0061】

30

前駆体ハロ化合物は、式(27)：

【化 21】



の化合物のハロゲン化、特に臭素化により製造する。この反応は $10 \sim 60$ 、好ましくは約周囲温度で、例えばクロロホルム中の臭素を用いて行うことができる。

40

【0062】

上記で定義した出発材料は市販されているか、または当技術分野で公知の通常の化学法を用いて製造することができる。

【0063】

上記の式(I)の化合物はその医薬上許容される塩または溶媒和物へと変換することができる。

【0064】

式(I)の化合物のあるものは立体異性体の形態で存在し得る。本発明は式(I)の化合物の全ての幾何異性体および光学異性体、ならびにラセミ体をはじめとするその混合物を包

50

含するものと理解される。これらもまた本発明の一態様をなす。

【0065】

異性体は常法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分割または分離することができる。鏡像異性体は常法(例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC))を用い、これらの化合物のラセミ混合物またはその他の混合物を分離することにより単離することができる。あるいは、目的の異性体は、ラセミ化が起こらないような条件下で好適な光学的に活性な出発材料を反応させることにより、または例えばプロモキラル酸で誘導体化した後にそれらのジアステレオ誘導体を常法(例えば、HPLC、シリカでのクロマトグラフィー)により分離することにより製造してもよいし、あるいは、非キラル性

10

【0066】

本発明の化合物はそれらの反応混合物から常法を用いて単離することができる。

【0067】

本発明の化合物はヒトおよび非ヒト動物において薬理活性を有することから有用である。それらは自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患および過増殖性疾患、ならびに移植器官または組織の拒絶および後天性免疫不全症候群(AIDS)をはじめとする免疫介在疾患の(予防的)処置に用いる医薬として指示される。

【0068】

これらの症状の例は次の通りである。

20

(1)(呼吸器)慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息などの喘息、特に慢性または不可逆性喘息(例えば、遅発型喘息および気道過敏)；気管支炎；急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎および慢性鼻炎(乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎および薬物性鼻炎を含む)；膜性鼻炎(クループ性鼻炎、繊維索性鼻炎および偽膜性鼻炎および腺病性鼻炎を含む)；季節性鼻炎(神経性鼻炎(枯草熱)および血管運動神経性鼻炎を含む)；類肉腫症、農夫肺および関連疾患、類繊維肺(fibroid lung)および特発性間質性肺炎；

(2)(骨および関節)慢性関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、およびライター病を含む)、ベーチェット病、シェーグレン症候誘導体群、および全身性硬化症；

30

(3)(皮膚)乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎およびその他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、皮膚脈管炎、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、円形脱毛症および春季結膜炎；

(4)(胃腸管)セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、消化管から離れた作用(例えば、片頭痛、鼻炎および湿疹)を有する食物関連アレルギー；

(5)(その他の組織および全身性疾患)多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、紅斑性狼瘡、全身性紅斑、狼瘡、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球増加性筋膜炎、高IgE症候群、らい腫らい、セザリー症候群および特発性血小板減少性紫斑病；

40

(6)(異種移植片拒絶)例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜移植後の急性および慢性症；ならびに慢性移植片対宿主病；

(7)癌。

【0069】

従って、本発明は治療に用いるための、上記で定義した式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0070】

もう1つの態様では、本発明は治療に用いるための薬物の製造における、上記で定義した式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩に使用を提供する。

【0071】

50

本明細書において、「治療」とは、特に断りのない限り、「予防」も含む。「治療的」および「治療上」も相応に解釈すべきである。

【0072】

予防は、特に、対象となる疾患または症状の既往歴を持っているか、そうでなければ高いリスクがあると考えられる者の処置に特に関連するものと考えられる。特定の疾患または症状を発症するリスクのある者には一般に、その疾患または症状の家族歴を有する者、あるいは遺伝子診断またはスクリーニングによってその疾患または症状を特に発症しやすいことが確認されている者が含まれる。

【0073】

本発明はさらに、免疫抑制を行う方法(例えば、同種移植片拒絶の処置において)であって、治療上有効な量の、上記で定義した式(I)のまたはその医薬上許容される塩を患者に投与することを含む方法を提供する。

10

【0074】

本発明はまたさらに、気道疾患(例えば、喘息またはCOPD)に罹患している患者において該疾患を処置する、または該疾患のリスクを軽減する方法であって、治療上有効な量の、上記で定義した式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を患者に投与することを含む方法を提供する。

【0075】

上記の治療的使用に関して、投与量は、もちろん用いる化合物、投与様式、目的の処置、指示される疾患によって異なる。しかし、一般に、免疫抑制を行うための式(I)の化合物の一日用量は、0.1mg/kgから、好ましくは0.3mg/kgから、より好ましくは0.5mg/kgから、よりいっそう好ましくは1mg/kgから30mg/kgまで(30mg/kgを含む)の範囲である。気道疾患の処置には、式(I)の化合物の一日用量は通常0.01mg/kgから30mg/kgの範囲である。

20

【0076】

式(I)の化合物およびその医薬上許容される塩はそれら単独で用いてもよいが、一般には式(I)の化合物/塩/溶媒和物(有効成分)が医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と組み合わせてある医薬組成物の形態で投与される。投与様式にもよるが、医薬組成物は好ましくは0.05~99重量%(重量パーセント)、より好ましくは80重量%未満、例えば0.10~70重量%、よりいっそう好ましくは50重量%未満の有効成分を含む(全て全組成物に対する重量%)。

30

【0077】

よって、本発明はまた、上記で定義した式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【0078】

本発明はさらに、上記で定義した式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。

【0079】

本発明の医薬組成物は、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカンエアゾールおよび乾燥粉末製剤の形態で局所投与(例えば、肺および/または気道、あるいは皮膚へ)してもよいし、あるいは例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤、または顆粒剤の形態での経口投与により、または溶液もしくは懸濁液の形態での非経腸投与により、または坐剤の形態での直腸投与により、または経皮的に投与してもよい。

40

【0080】

PMA/イオノマイシンで刺激された末梢血単核細胞増殖を阻害し得る化合物の能力は、例えば以下に示す手順を用いて評価することができる。

【0081】

以下、本発明を実施例で説明するが、特に断りのない限り以下の通りである。

50

(i) 蒸発は真空下での回転蒸発により行い、乾燥剤などの残留固体を濾去した後に後処理を行った。

(ii) 操作は周囲温度、すなわち 18 ~ 25 の範囲で、アルゴンまたは窒素などの不活性ガス雰囲気下で行った。

(iii) 収率は単に例として示すものであり、必ずしも得られる最大値ではない。

(iv) 式 I の最終生成物の構造は核(通常プロトン)磁気共鳴(NMR)および質量スペクトル法によって確認し、プロトン磁気共鳴化学シフト値はスケールで測定し、ピーク多重度は以下のように示す: s, 一重; d, 二重; t, 三重; m, 多重; br, ブロード; q, 四重; quin, 五重。

(v) 一般に中間体については完全な同定を行わず、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、質量分析(MS)、赤外(IR)またはNMR分析により純度を評価した。

【0082】

略号

2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノ	DDQ
ジメチルホルムアミド	DMF
テトラヒドロフラン	THF

【0083】

以下の実施例は本発明を例示するものである。

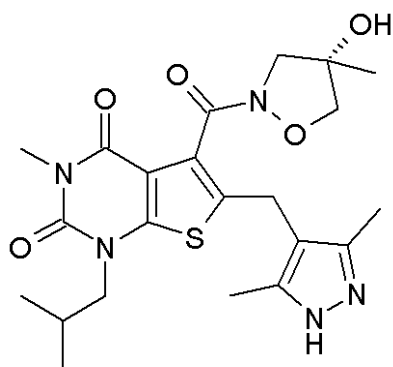
【実施例】

【0084】

実施例 1

(S) - 2 - [[6 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2,4 - ジオキソ - チエノ[2,3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール

【化22】



a) 2 - [[(2S) - 2 - メチルオキシラニル]メトキシ] - 1H - イソインドール - 1,3(2H) - ジオン

ジクロロメタン(15ml)中、N - ヒドロキシフタルイミド(5.3g)、[(2S) - 2 - メチルオキシラン - 2 - イル]メチル 3 - ニトロベンゼンスルホネート(5.9g)およびトリエチルアミン(10.6ml)の混合物を窒素下、周囲温度で24時間攪拌した。

反応混合物をシリカカラムに注ぎ、ジクロロメタンで溶出し、副題化合物を白色固体として得た(3.1g)。

MS (APCI) 234 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.63 (3H, s), 2.69 (1H, d), 2.76 (1H, d), 4.17 (1H, d), 4.21 (1H, d), 7.73-7.78 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m)

【0085】

b) 2 - [[(2R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル]オキシ] - 1H - イソインドール - 1,3(2H) - ジオン

パート a) の生成物 (3.0 g) を濃塩酸 (12 ml) で処理し、周囲温度で 2 時間攪拌した。この混合物を水とジクロロメタンで分液し、有機層を乾燥させ、クロマトグラフィー (E t O A c) により精製し、副題化合物を白色固体として得た (3.3 g)。

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.29 (3H, s), 3.67 (1H, d), 3.76 (1H, d), 4.09 (1H, d), 4.15 (1H, d), 7.86 (4H, s), 5.24 (1H, s)

【 0 0 8 6 】

c) 2 - [(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 安息香酸メチルエステル

メタノール (25 ml) 中パート b) の生成物 (3.3 g) の溶液から、これをトリエチルアミン (3.4 ml) で処理し、窒素下、1 時間、加熱還流して製造した。この混合物を濃縮乾固し、ジクロロメタン ~ ジクロロメタン中 5 % メタノールの勾配で溶出するクロマトグラフィーにより精製した。アセトニトリルから 2 回再結晶させることでキラル純度を高め、副題化合物を白色固体として得た (1.92 g)。

HPLC: (9010THIP.M) 50mm chiracel AD カラム, ee >99%

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.52 (3H, s), 3.59 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.88 (1H, d), 4.04 (1H, s), 4.34 (1H, d), 3.92 (3H, s), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.62 (1H, t), 8.00 (1H, d)

【 0 0 8 7 】

d) (4 S) - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール塩酸塩

2 N 塩酸 (30 ml) 中、パート c) の生成物 (4.9 g) の溶液から、これを窒素下で 4 時間、加熱還流して製造した。冷却した後、沈殿を濾去し、液体を真空下で濃縮乾固した。残渣をアセトニトリルでトリチュレートし、副題化合物を白色固体として得た (1.79 g)。

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.42 (3H, s), 3.29 (1H, d), 3.41 (1H, dD), 3.87 (1H, d), 4.05 (1H, dd)

【 0 0 8 8 】

e) 6 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

クロロホルム (25 ml) 中、6 - (ブromoメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (1.0 g) の溶液に亜鉛アセチルアセトネート水和物 (0.73 g) を加え、この混合物を 30 分間加熱還流した。冷却した後、この混合物を飽和重炭酸ナトリウムとともに激しく攪拌した後、有機層を回収し、35 % ヒドラジン水溶液 (1.0 ml) で処理し、周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応混合物を水で洗浄し、クロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、副題化合物を白色固体として得た (1.04 g)。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.93 (6H, d), 2.21-2.26 (1H, m), 2.21 (6H, s), 3.39 (3H, s), 3.68 (2H, d), 3.90 (2H, s), 3.96 (3H, s)

【 0 0 8 9 】

f) 6 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸ナトリウム塩

THF (400 ml)、水 (35 ml) およびメタノール (60 ml) 中、ステップ e) の生成物 (19.0 g) および水酸化ナトリウム (2.52 g) の溶液から製造した。周囲温度で 24 時間攪拌した後、沈殿を濾別し、冷 THF で洗浄し、副題化合物を白色固体として得た (17.2 g)。

$^1\text{H}_{\text{D}_2\text{O}}$ 0.90 (6H, d), 2.18 (6H, s), 2.20 (1H, non), 3.34 (3H, s), 3.72-3.77 (2H, d), 3.89 (2H, s)

【 0 0 9 0 】

g) (4 S) - 2 - [(6 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ -

10

20

30

40

50

チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール

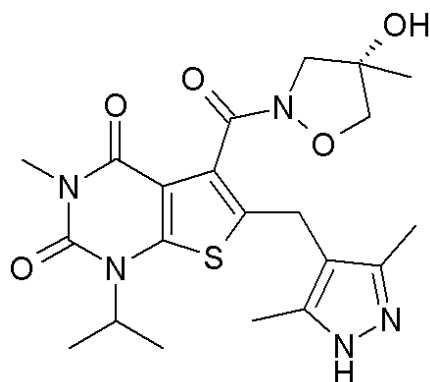
ジクロロメタン(10ml)中、ステップf)の生成物(200mg)、ステップd)の生成物(81mg)およびPybrop(332mg)の懸濁液をトリエチルアミン(0.20ml)で処理し、この混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次に、この反応混合物を順相(ジクロロメタン中、0%~10%メタノール)および逆相(0.1%酢酸アンモニウム水溶液中、5%~95%メタノール)クロマトグラフィーの双方により精製し、標題化合物を白色固体として得た(90mg)。

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 130°C, 0.90 (6H, d), 1.41 (3H, s), 2.08 (6H, s), 2.18 (1H, non), 3.23 (3H, s), 3.67 (2H, d), 3.59-3.72 (3H, m), 3.77-3.82 (1H, m), 3.78 (2H, s), 4.92 (1H, s), 11.67 (1H, s)

【0091】

実施例2

(S)-2-[[6-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール
【化23】



a) 6-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル

6-(プロモメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルを用い、実施例1ステップe)のように製造した。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.53 (6H, d), 2.21 (6H, s), 3.36 (3H, s), 3.89 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.47 (1H, s)

【0092】

b) 6-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸ナトリウム塩

実施例1ステップf)の方法とステップa)の生成物を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.44 (6H, d), 2.10 (6H, s), 3.17 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.32 (1H, s)

【0093】

c) (4S)-2-[[6-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール

実施例1ステップg)の方法を用い、ステップb)の生成物と実施例1ステップd)を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 130°C, 1.41 (3H, s), 1.46 (6H, d), 2.09 (6H, s), 3.20 (3H, s), 3.60-3.

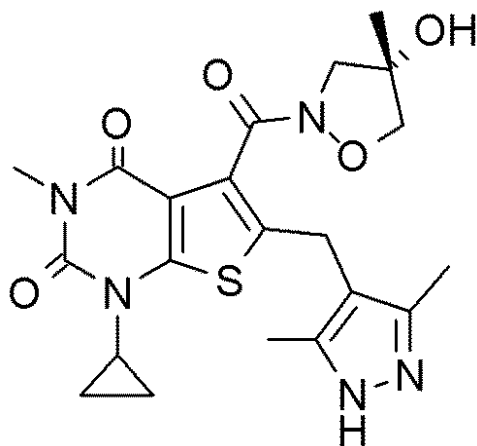
72 (3H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.46 (1H, sep), 4.94 (1H, s), 11.71 (1H, s)

【0094】

実施例3

1 - シクロプロピル - 6 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 5 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - チエノ[2,3 - d]ピリミジン - 2,4 (1H, 3H) - ジオン

【化24】



10

20

a) 2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチル - 3,4 - チオフェンジカルボン酸, 3 - エチル 4 - メチルエステル

無水テトラヒドロフラン(100ml)中、(トリフェニルホスホラニリデン) - 酢酸エチルエステル(15g)の溶液にイソチオシアナト - シクロプロパン(4.4g)を加え、この混合物を窒素雰囲気下で20時間還流した。周囲温度まで冷却した後、この反応混合物を - 78℃まで冷却し、その後、無水テトラヒドロフラン(100ml)中、3 - ブロモ - 2 - オキソ - 酪酸メチルエステル(8.7g)の溶液を加えた。得られた混合物を周囲温度まで温めた後、20時間還流し、その後、周囲温度で2日間置いた。この反応物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。回収した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、i - ヘキサン / 酢酸エチル(95 : 5)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製した後、i - ヘキサン / ジエチルエーテル(8 : 2)でトリチュレートし、副題化合物を固体として得た(7.5g)。

30

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.66 (2H, m), 0.75 (2H, m), 1.26 (3H, t), 2.27 (3H, s), 2.56 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.08 (2H, quartet), 7.55 (1H, bs)

【0095】

b) 1 - シクロプロピル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 6 - メチル - 2,4 - ジオキソ - チエノ[2,3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, メチルエステル

無水トルエン(30ml)中、イソシアン化銀(4.4g)の懸濁液に塩化アセチル(1.8ml)を5分かけて滴下し、得られた混合物を窒素雰囲気下、周囲温度で35分間攪拌した。次に、無水トルエン(5ml)中、パートa)の生成物(7.5g)の溶液を加え、この混合物を周囲温度で20時間攪拌した。この反応物をジエチルエーテルで希釈し、沈殿を濾過した。得られた濾液を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた油状物(9g)をナトリウムメトキシド溶液(メタノール中25重量%溶液21ml)で処理し、反応物を窒素雰囲気下、周囲温度で20時間攪拌した。この混合物を減圧下で蒸発させ、得られた油状物を酢酸エチルと水の層間で分配した。水層を分離し、濾過し、副題化合物を固体として得た(3.16g)。

40

MS (ESI) 281 [M+H]⁺

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.96 (2H, m), 1.06 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.01 (1H, m), 3.78 (3H, s), 11.26 (1H, bs)

【0096】

50

c) 1 - シクロプロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, メチルエステル

無水ジメチルホルムアミド(40 ml)中、パートb)の生成物(3.15 g)の溶液に炭酸カリウム(1.9 g)およびヨウ化メチル(0.84 ml)を加えた。この混合物を窒素雰囲気下、周囲温度で3日間攪拌した。この混合物を水に注ぎ、得られた固体を濾取し、副題化合物を固体として得た(2.8 g)。

MS (ESI) 295 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.01 (2H, m), 1.05 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.80 (3H, s)

【0097】

d) 6 - (プロモメチル) - 1 - シクロプロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, メチルエステル

酢酸エチル(50 ml)中、パートc)の生成物(2.8 g)の懸濁液に、N - プロモスクシンイミド(1.9 g)およびアゾビス - イソブチロニトリル(0.1 g)を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で2時間還流した後、冷却した。この混合物を冷0.5 M水酸化ナトリウム溶液、次いで水で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた固体を冷ジエチルエーテルからトリチュレートし、副題化合物を固体として得た(2.8 g)。

¹H_{CDCl₃} 1.10 (2H, m), 1.24 (2H, m), 3.03 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.68 (2H, s)

【0098】

e) 1 - シクロプロピル - 6 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, メチルエステル

実施例1パートe)の手順に従い、パートd)の生成物から製造し、副題化合物を固体として得た。

MS (ESI) 389 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 0.93 (2H, m), 1.04 (2H, m), 2.07 (6H, m), 3.02 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 12.12 (1H, bs)

【0099】

f) 1 - シクロプロピル - 6 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, ナトリウム塩

実施例1パートf)の手順に従い、パートe)の生成物から製造し、副題化合物を固体として得た。

MS (ESI) 375 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 0.84 (2H, m), 1.02 (2H, m), 2.06 (6H, s), 2.94 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.75 (2H, s), 11.98 (1H, bs)

【0100】

g) 1 - シクロプロピル - 6 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 5 - [(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

実施例1パートg)の手順に従い、パートf)の生成物から製造し、標題化合物を固体として得た。

MS (ESI) 460 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 0.93 (2H, m), 1.03 (2H, m), 1.37-1.42 (3H, m), 2.08 (6H, bs), 3.02 (1H, m), 3.15 (3H, m), 3.58-3.80 (6H, m), 5.41 (1H, br s)

【0101】

実施例4

(S) - 2 - [(6 - [(1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル)メチル] - 1, 2, 3

10

20

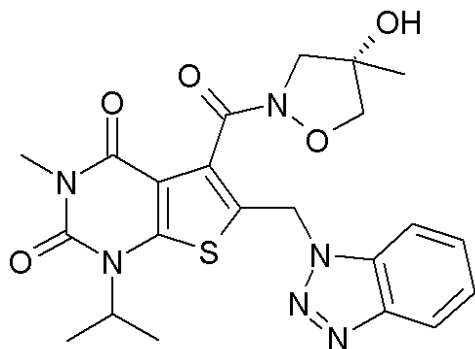
30

40

50

, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール

【化 2 5】



10

6 - [(1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸 (0 . 1 5 g) を用い、実施例 1 パート g) の方法により製造し、泡沫を得た (0 . 0 4 2 g) 。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.51 (9H, m inc H_2O), 3.34 (3H, s), 3.47 (1H, d), 3.82 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.52 (1H, bm), 4.54 (1H, d), 5.34 (1H, s), 6.00 (2H, dd), 7.38 (1H, t), 7.49 (1H, t)

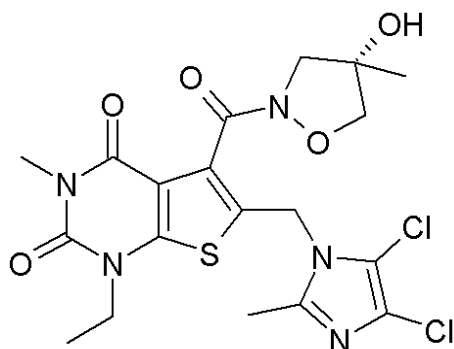
20

【 0 1 0 2 】

実施例 5

(S) - 2 - [[6 - [(4 , 5 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - エチル - 3 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール

【化 2 6】



30

6 - [(4 , 5 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - エチル - 3 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸を用い、実施例 1 パート g) の方法により製造し、標題化合物を得た (0 . 0 9 4 g) 。融点 1 3 0 ~ 1 3 3 。

40

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.38 (3H, t), 1.52 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.43 (1H, d), 3.38 (1H, d), 3.96 (1H, d), 4.00 (2H, m), 4.46 (1H, d), 5.23 (2H, dd), 5.27 (1H, s)

【 0 1 0 3 】

実施例 6

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル] カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 6 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 - (1 H , 3 H) - ジオン

50

CC(C)CN1C(=O)N(C)C(=O)c2sc(cc21C/C=C3C=CC4=C3C=CC=C4N)C(=O)N5CC[C@H](C)O5

a) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - (1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

無水THF(30ml)中、7-アザインドール(0.78g)の溶液に、窒素下、10で、ヘキサン中2.5Mのn-BuLi(2.6ml)を滴下した。この混合物を15分間攪拌した後、エーテル中1.0Mの塩化亜鉛(6.61ml)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を無水トルエン(20ml)で希釈した後、無水トルエン(10ml)中、6-(プロモメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルプロピル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル(2.0g)の溶液および触媒量のヨウ化カリウムを加え、反応混合物を窒素下で48時間攪拌した。溶媒をデカントし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、i-ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を得た(1.37g)。

MS (ESI) 427 [M+H]⁺

b) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - (1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸

THF (15 ml) およびメタノール (7.5 ml) 中、パート a) の生成物の溶液に 1 N 水酸化ナトリウム (7.5 ml) を加え、この混合物を窒素下で 18 時間攪拌した。これを 2.5 N 塩酸で酸性化し、ジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、副題化合物を固体として得た (1.22 g)。

MS (ESI) 413 $[M+H]^+$

c) 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル] カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 6 - (1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル)チエノ[2,3 - d]ピリミジン - 2,4 - (1 H, 3 H) - ジオン

パート b) の生成物から、実施例 1 パート g) の方法により製造し、標題化合物を固体として得た。

MS (APCI) 427 [M+H]⁺

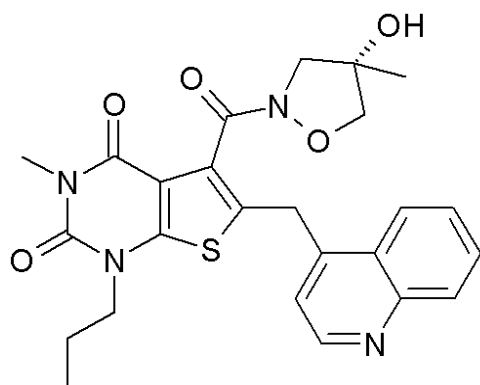
¹H_{DMSO} 0.82-0.85 (6H, m), 1.33-1.45 (3H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 3.16-3.20 (3H, m), 3.37-3.99 (6H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 5.45-5.48 (1H, m) < 6.99-7.02 (1H, m), 7.42-7.43 (1H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.18-8.19 (1H, m), 11.52-11.55 (1H, m)

实施例 7

(4S)-4-メチル-2-[[1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1-プロピル-6-(4-キノリニルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]

50

カルボニル] - 4 - イソオキサゾリジノール
【化 2 8】



10

実施例 1 ステップ g) の方法を用い、1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1-プロピル-6-(4-キノリニルメチル)-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸ナトリウム塩および実施例 1 ステップ d) の生成物を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 120, 0.85 (3H, t), 1.39 (3H, s), 1.66 (2H, sex), 3.23 (3H, s), 3.63-3.87 (6H, m), 4.59 (2H, s), 5.03 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.74 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.83 (1H, s).

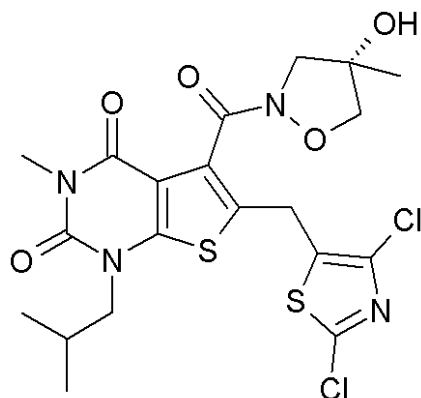
20

【0107】

実施例 8

(4S)-2-[[6-[(2,4-ジクロロ-5-チアゾリル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルプロピル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール

【化 2 9】



30

a) 6-[(2,4-ジクロロ-5-チアゾリル)ヒドロキシメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(2-メチルプロピル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸, エチルエステル

40

- 78 にて、THF (25 ml) 中、3-メチル-1-(2-メチルプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸エチル (1.5 g)、2,4-ジクロロチアゾール-5-カルボキシアリド (1.75 g) および DMPU (1.2 ml) の溶液に LDA (10 mmol) を加えた。酢酸 (3 ml) を加え、この混合物を周囲温度まで温めた。次に、この混合物を酢酸エチルと水の層間で分配し、有機層を回収し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮乾固した。残渣を順相クロマトグラフィー (3:1 i - ヘキサン: 酢酸エチル) により精製し、副題化合物を黄色泡沫として得た (0.45 g)。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.98 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.40 (3H, t), 2.22-2.35 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.76 (1H, d), 3.81 (1H, d), 4.40-4.47 (2H, m), 6.30 (1H, s).

50

【 0 1 0 8 】

b) 6 - [(2, 4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル

ジクロロメタン(2 ml)中、ステップ a)からの生成物(0.45 g)の溶液をトリフルオロ酢酸(2 ml)およびトリエチルシラン(1.5 ml)で処理した。次に、この溶液を3時間加熱還流した。この混合物を濃縮乾固し、残渣をSiO₂でのクロマトグラフィー(4 : 1 i - ヘキサン : 酢酸エチル)により精製し、副題化合物を黄色油状物として得た(294 mg)。

¹H_{CDCI₃} 0.98 (6H, d), 1.42 (3H, t), 2.27 (1H, non), 3.39 (3H, s), 3.75 (2H, d), 4.24 (2H, s), 4.46 (2H, q)

10

【 0 1 0 9 】

c) 6 - [(2, 4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸ナトリウム塩

実施例 1 ステップ f)の方法により、ステップ b)の生成物を用いて製造した。

¹H_{DMSO} 0.92 (6H, d), 2.18 (1H, non), 3.27 (3H, s), 3.75 (2H, d), 4.50 (2H, s).

【 0 1 1 0 】

d) (4 S) - 2 - [[6 - [(2, 4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール

20

実施例 1 ステップ g)の方法を用い、ステップ c)の生成物および実施例 1 ステップ d)の生成物を用いて製造した。

¹H_{DMSO} 120, 0.93 (6H, d), 1.40 (3H, s), 2.22 (1H, non), 3.23 (3H, s), 3.65-3.81 (6H, m), 4.25 (2H, s), 5.02 (1H, s).

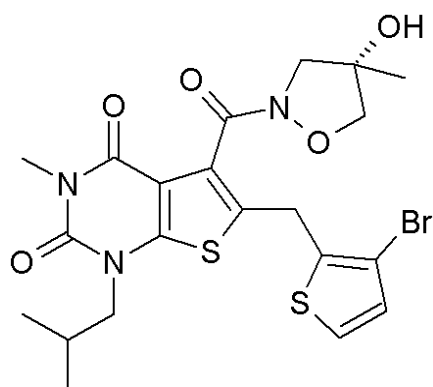
【 0 1 1 1 】

実施例 9

(4 S) - 2 - [[6 - [(3 - ブロモ - 2 - チエニル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール

30

【 化 3 0 】



40

a) 6 - [(3 - ブロモ - 2 - チエニル)ヒドロキシメチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

実施例 8 ステップ a)の方法を用い、3 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボキシアリデヒドを用いて製造した。

¹H_{CDCI₃} 0.96 (3H, d), 0.97 (3H, d), 1.38 (3H, t), 2.27 (1H, non), 3.39 (3H, s), 3.66 (1H, d), 3.71 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 4.38-4.46 (2H, m), 6.38 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.35 (1H, d)

50

【 0 1 1 2 】

b) 6 - [(3 - ブロモ - 2 - チエニル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

実施例 8 ステップ b)の方法を用い、ステップ a)の生成物を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.96 (6H, d), 1.42 (3H, t), 2.25 (1H, non), 3.39 (3H, s), 3.72 (2H, d), 4.32 (2H, s), 4.47 (2H, q), 6.96 (1H, d), 7.23 (1H, d)

【 0 1 1 3 】

c) 6 - [(3 - ブロモ - 2 - チエニル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸ナトリウム塩

実施例 1 ステップ f)の方法を用い、ステップ b)の生成物を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.87 (6H, d), 2.16 (1H, non), 3.21 (3H, s), 3.66 (2H, d), 4.20 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.53 (1H, d)

【 0 1 1 4 】

d) (4 S) - 2 - [[6 - [(3 - ブロモ - 2 - チエニル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール

実施例 1 ステップ g)の方法を用い、ステップ c)の生成物および実施例 1 ステップ d)の生成物を用いて製造した。

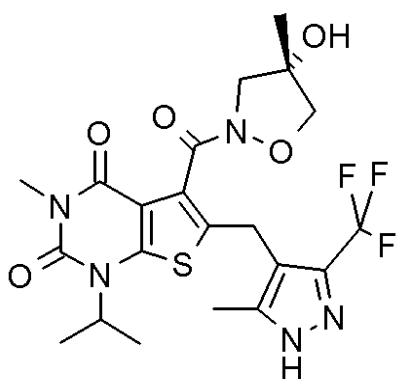
$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 120 , 0.91 (6H, d), 1.40 (3H, s), 2.19 (1H, non), 3.23 (3H, s), 3.65-3.81 (6H, m), 4.24 (2H, s), 5.00 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.51 (1H, d)

【 0 1 1 5 】

実施例 1 0

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

【 化 3 1 】



a) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸

クロロホルム(15 ml)中、6 - (ブロモメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(1.4 g)の懸濁液に酢酸亜鉛(0.82 g)および1, 1, 1 - トリフルオロ - 2, 4 - ペンタンジオン(0.55 ml)を加えた。この混合物を3時間還流した後、冷却し、ジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた油状物をエタノール(15 ml)に溶解し、ヒドラジン-

水和物(0.24 ml)で処理し、反応物を周囲温度で20時間攪拌した。この反応物を減圧下で蒸発させ、アセトニトリル(10 ml)に溶解し、2 M HCl 溶液(10 ml)で処理し、20時間還流した。得られた固体を濾取し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄し、副題化合物を固体として得た(0.68 g)。

MS (ESI) 431 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.44 (6H, d), 2.22 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.36 (1H, bs), 13.44 (1H, bs)

【0116】

b) 5 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4(1H, 3H) - ジオン

無水ジメチルホルムアミド(3 ml)中、パート a)の生成物(0.2 g)の懸濁液にトリエチルアミン(0.29 ml)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.078 g)、次いでクロロリン酸ジエチル(0.075 ml)を加え、この混合物を窒素下、周囲温度で1時間15分攪拌した。(4S) - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール塩酸塩(0.07 g)を加え、この反応混合物を周囲温度で20時間攪拌した。これを減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(98:2)、次いでジクロロメタン/メタノール(96:4)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を固体として得た(0.11 g)。

MS (ESI) 516 [M+H]⁺

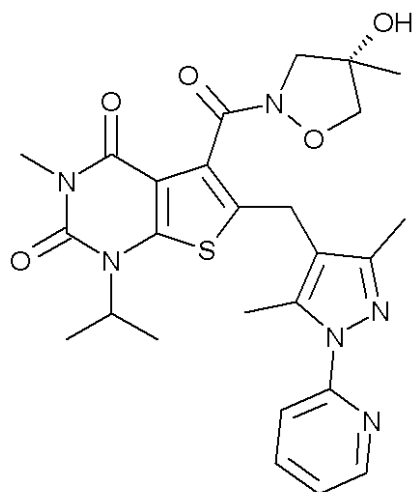
¹H_{DMSO} 1.24-1.38 (3H, m), 1.44 (6H, s), 2.20 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.37 (1H, bs), 5.23-5.42 (1H, m), 13.38 (1H, bs)

【0117】

実施例 11

6 - [[3,5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 5 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 - (1H, 3H) - ジオン

【化32】



a) 6 - [[3,5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2,4 - ジオキソチエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

実施例 1 パート e)の方法により、6 - (プロモメチル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2,4 - ジオキソチエノ[2,3-d]ピリミジン -

5 - カルボン酸メチルエステル、亜鉛アセチルアセトネート水和物および 2 - ヒドラジノピリジンから製造し、副題化合物を得た。

MS (ESI) 468 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.45 (6H, d), 2.16 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.40 (1H, s, br), 7.31-7.34 (1H, m), 7.79-7.82 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m)

【 0 1 1 8 】

b) 6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸

実施例 6 パート b) の方法により、パート a) の生成物から製造し、副題化合物を固体として得た。

MS (ESI) 454 [M+H]⁺

【 0 1 1 9 】

c) 6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル] カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン

実施例 1 パート g) の方法により、パート b) の生成物から製造し、標題化合物を固体として得た。

MS (APCI) 539 [M+H]⁺

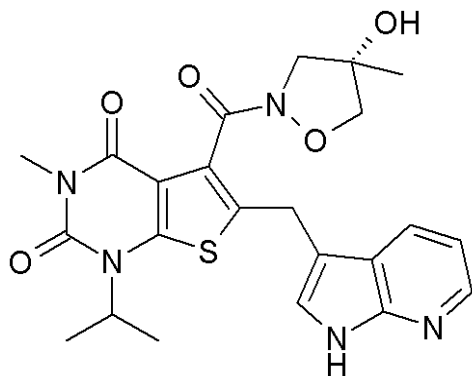
¹H_{DMSO} 1.23-1.46 (9H, m), 2.17-2.18 (3H, m), 2.55-2.58 (3H, m), 3.18-3.19 (3H, m), 3.57-3.94 (6H, m), 4.38 (1H, s, br), 5.42 (1H, d), 7.30-7.34 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.93-7.97 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m)

【 0 1 2 0 】

実施例 1 2

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - イソオキサゾリジニル] カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

【 化 3 3 】



a) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸、ナトリウム塩

実施例 6 パート a) の方法を用い、6 - (プロモメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸、メチルエステル (0.45 g, 1.20 mmol) および 7 - アザインドール (0.17 g, 1.44 mmol) から製造した。残渣を、イソヘキサン中 50 % 酢酸エチル ~ 100 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製し、無色の油状物 (0.27 g) を得た。この油状物 0.1 g を THF (2 ml) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム溶液 (0.8 ml) および 0.5 ml のメタノールで処理した。5 時間後、沈殿が生じ、これを

濾別し、THF、次いでエーテルで洗浄し、副題化合物を淡黄色固体として得た。

MS (ES) 399 [M+H]⁺

【 0 1 2 1 】

b) 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジニル] カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

実施例 1 パート g) の方法を用い、実施例 1 2 パート a) の生成物 (0.2 g) および実施例 1 パート d) の生成物 (0.08 g) から製造した。残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル中、0.1 % 酢酸アンモニウム水溶液 95 % ~ 50 %) により精製し、標題化合物を白色泡沫として得た (0.1 g)。

MS (APCI) 484.1642 [M+H]⁺

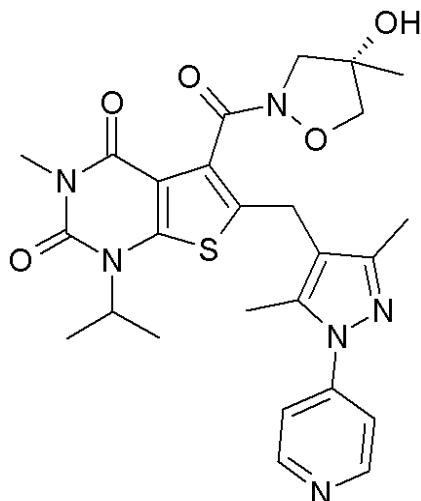
¹H_{DMSO} 1.23-1.44 (9H, d+s), 3.18 (3H, s), 3.4-4.4 (7H, range of ppm), 5.45 (1H, bs), 7-7.06 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.93-7.99 (1H, m), 8.18-8.20 (1H, d), 11.53 (1H, s)

【 0 1 2 2 】

实施例 13

(4S)-2-[[6-[[3,5-ジメチル-1-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-チエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-メチル-4-イソオキサゾリジノール

【化 3 4】



a) 6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

アセトニトリル(5 ml)中、実施例 2 ステップ a) の生成物(500 mg)の溶液に 4 - クロロピリジン塩酸塩(550 mg)を加えた。次に、この混合物に 100 W、140 °C で 20 分間マイクロ波を照射した。この混合物を濃縮乾固し、SiO₂ でのクロマトグラフィー(EtOAc ~ EtOAc 中 20 % の MeOH)により精製し、副題化合物を白色固体として得た(200 mg)。

¹H_{CDCl₃} 1.55 (6H, d), 2.27 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.46 (1H, s), 7.49 (2H, dd), 8.69 (2H, dd)

【 0 1 2 3 】

b) 6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸ナトリウム塩

実施例 1 ステップ f)の方法により、ステップ a)の生成物を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.45 (6H, d), 2.21 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.32 (1H, s), 7.62 (2H, dd), 8.63 (2H, dd)

【 0 1 2 4 】

c) (4 S) - 2 - [[6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール

実施例 1 ステップ g) の方法を用い、ステップ b) の生成物および実施例 1 ステップ d) の生成物を用いて製造した。

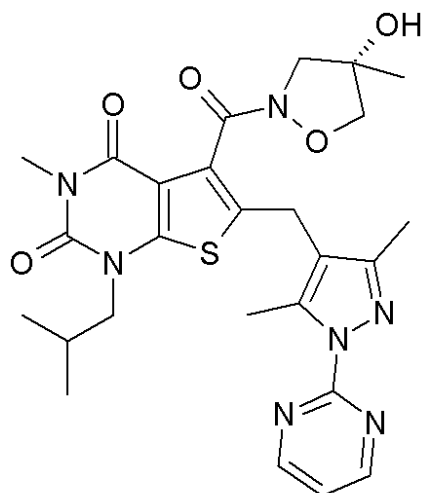
$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 120 , 1.40 (3H, s), 1.48 (6H, d), 2.18 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.65 (1H, S), 3.70 (2H, d), 3.80 (1H, d), 3.89 (2H, s), 4.47 (1H, sep), 7.55 (2H, d), 8.62 (2H, d)

【 0 1 2 5 】

実施例 1 4

(4 S) - 2 - [[6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール

【 化 3 5 】



a) 6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

実施例 1 3 ステップ a) の方法に従い、2 - クロロピリミジンを用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.52 (6H, d), 2.31 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.98 (5H, s), 4.45 (1H, s), 7.19 (1H, t), 8.78 (2H, d)

【 0 1 2 6 】

b) 6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ピリミジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸ナトリウム塩

実施例 1 ステップ f) の方法により、ステップ a) の生成物を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{D}_2\text{O}}$ 1.49 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.98 (1H, s), 4.45 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.86 (2H, s)

【 0 1 2 7 】

c) (4 S) - 2 - [[6 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (4 - ピリミジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] カルボニル] - 4 - メチ

ル - 4 - イソオキサゾリジノール

実施例 1 ステップ f) の方法により、ステップ b) の生成物を用いて製造した。

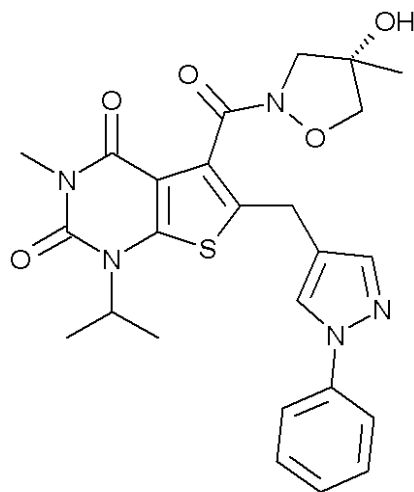
$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 120 1.40 (3H, s), 1.47 (6H, d), 2.18 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.63-3.72 (3H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 4.46 (1H, sep), 4.98 (1H, s), 7.38 (1H, t), 8.81 (2H, d)

【 0 1 2 8 】

実施例 1 5

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル] カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン

【 化 3 6 】



a) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - [ヒドロキシ (1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

無水 THF (35 ml) 中、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (2.0 g)、1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアルデヒド (1.39 g) および 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (1.63 ml) の溶液に、窒素下、-78 で LDA (3.72 ml) の 2.0 M 溶液を加え、得られた混合物を 3 時間攪拌した。氷酢酸 (1.5 ml) を加え、混合物を室温まで温め、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、i - ヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1)、次いで i - ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を得た (2.32 g)。

MS (ESI) 469 [M+H]⁺

【 0 1 2 9 】

b) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

ジクロロメタン (5 ml) 中、パート a) の生成物 (2.32 g)、トリフルオロ酢酸 (10 ml) および トリエチルシラン (5 ml) の溶液を窒素下、40 で 24 時間加熱した。真空下で溶媒を除去し、残渣を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、i - ヘキサン / 酢酸エチル (9 : 1)、次いで i - ヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1) で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を得た (2.11 g)。

MS (ESI) 453 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.26 (3H, t), 1.47 (6H, d), 3.19 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.29 (2H, q), 4.37 (1H, s, br), 7.28-7.32 (1H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.40 (1H, s)

【0130】

c) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [(1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸

実施例 6 パート b) の方法により、パート b) の生成物を用いて製造し、副題化合物を固体として得た。

MS (ESI) 425 [M+H]⁺

【0131】

d) 5 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル]チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1H, 3H) - ジオン

ジクロロメタン(10ml)中、パート c) の生成物(0.5g)、実施例 1 パート d) の生成物(0.18g)、および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.36g)の溶液に、トリエチルアミン(0.36ml)および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩(0.45g)を加え、この混合物を窒素下、周囲温度で 18 時間攪拌した。これを水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を 1.0N 水酸化ナトリウムおよび水で連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、酢酸エチル/メタノール(99:1)、次いで酢酸エチル/メタノール(49:1)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を固体として得た(0.14g)。

MS (APCI) 496 [M+H]⁺

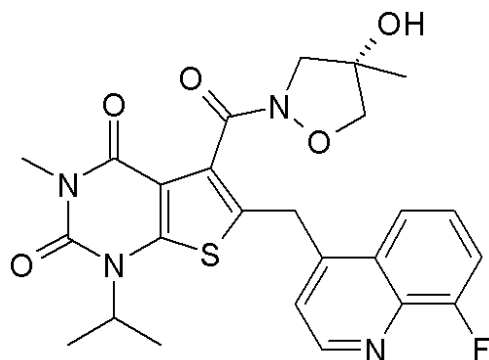
¹H_{DMSO} 1.46-1.52 (6H, m), 3.18-3.20 (3H, m), 3.51-4.12 (6H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 4.62-4.79 (1H, m), 5.48-5.56 (1H, m), 7.30 (1H, t), 7.49 (2H, t), 7.64-7.68 (1H, m), 7.79 (2H, d), 8.39 (1H, s)

【0132】

実施例 16

6 - [(8 - フルオロキノリン - 4 - イル)メチル] - 5 - {[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル} - 1 - イソプロピル - 3 - メチルチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化 37】



a) 8 - フルオロ - 4 - メチルキノリン

エタノール(185ml)中、2 - フルオロアニリン(25ml)の溶液に濃塩酸(21ml)、塩化鉄(III)六水和物(111g)および塩化亜鉛(II)(4.1g)を加え、得られた混合物を 60 で加熱した。メチルビニルケトン(25ml)を 45 分かけて滴下した後、混合物を 2 時間還流した。この反応混合物を冷却した後、減圧下で蒸発させた。得られた油状物を 2M 水酸化ナトリウム溶液で pH 12 まで塩基性化し、アルボセルで濾過した後、水層

を酢酸エチルで抽出した(2回)。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、i - ヘキサン / ジエチルエーテル(3 : 1)、次いで i - ヘキサン / ジエチルエーテル(2 : 1)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を固体として得た(8.25 g)。

MS (ESI) 162 [M+H]⁺

¹H_{CDCI₃} 2.72 (3H, s), 7.28 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.77 (1H, d), 8.83 (1H, d)

【0133】

b) 8 - フルオロ - 4 - キノリンカルボキシアルデヒド

70 のジオキサン(20 ml)中、パート a) の生成物(8.25 g)の溶液に、ジオキサン(15 ml)および水(5 ml)中、二酸化セレンの溶液を20分かけて滴下した。この反応混合物を2.5時間還流した後、周囲温度で20時間置いた。得られた混合物に酢酸エチルを加え、この懸濁液を固体セレン金属からデカントした。次に、有機層を減圧下で蒸発させ、残渣を、DCM / ジエチルエーテル(1 : 1)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を固体として得た(3.61 g)。

MS (ESI) 176 [M+H]⁺

¹H_{CDCI₃} 7.54 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.83 (1H, d), 8.82 (1H, d), 9.26 (1H, d), 10.52 (1H, s)

【0134】

c) 6 - [(8 - フルオロ - 4 - キノリニル)ヒドロキシメチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル

無水THF(20 ml)中、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル(1.5 g)、パート b) の生成物(1.2 g)および1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2(1H) - ピリミジノン(1.3 ml)の溶液に、新しく調製したLDA溶液(無水THF(10 ml)中、2.4 mlの2.5 M n - BuLi、0.92 mlのジイソプロピルアミン)を窒素下、-78 で加え、得られた混合物を1.5時間攪拌した。氷酢酸(3 ml)を加え、この混合物を室温まで温め、飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、DCMで抽出した(2回)。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、i - ヘキサン / 酢酸エチル(80 : 20)、次いで i - ヘキサン / 酢酸エチル(60 : 40)、その後、i - ヘキサン / 酢酸エチル(25 : 75)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を固体として得た(0.81 g)。

MS (ESI) 472 [M+H]⁺

¹H_{CDCI₃} 1.40 (3H, t), 1.46 (6H, d), 3.35 (3H, s), 3.76 (1H, d), 4.36 (1H, bs), 4.48 (2H, quartet), 6.74 (1H, d), 7.44 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.93 (1H, d), 9.06 (1H, d)

【0135】

d) 6 - [(8 - フルオロ - 4 - キノリニル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

窒素下、無水THF(15 ml)中、パート c) の生成物(0.8 g)の脱気した溶液にトリエチルアミン(0.85 ml)および無水トリフルオロ酢酸(0.4 ml)を加えた。この反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。窒素下、この混合物に10%パラジウム / 活性炭(0.1 g)を加えた後、4パール、周囲温度で20時間水素化した。この混合物を窒素下、セライトパッドで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。得られた油状固体をジエチルエーテル : 酢酸エチル95 : 5でトリチュレートし、窒素下で濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥させ、副題化合物を固体として得た(0.42 g)。

MS (ESI) 456 [M+H]⁺

¹H_{CDCI₃} 1.37 (3H, t), 1.54 (6H, d), 3.37 (3H, s), 4.42 (2H, quartet), 4.45 (1H,

10

20

30

40

50

bs), 4.60 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.43 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.95 (1H, d)

【 0 1 3 6 】

e) 6 - [(8 - フルオロ - 4 - キノリニル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, ナトリウム塩

窒素下、THF (6 ml) / メタノール (1 ml) 中、パート d) の生成物 (0.42 g) の脱気した溶液に、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (1.4 ml) を加え、この混合物を周囲温度で 72 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、ジエチルエーテルと共沸した (2 回) 後、ジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、真空乾燥させ、副題化合物を固体として得た (0.36 g)。

MS (ESI) 428 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.38 (6H, d), 4.25 (1H, bs), 4.56 (2H, s), 7.55 (2H, m), 7.63 (1H, d), 8.47 (1H, m), 8.86 (1H, d)

【 0 1 3 7 】

f) 6 - [(8 - フルオロキノリン - 4 - イル)メチル] - 5 - {[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル} - 1 - イソプロピル - 3 - メチルチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

ジクロロメタン (3 ml) 中、パート e) の生成物 (175 mg) の懸濁液に 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (66 mg) を加え、この混合物を窒素下、周囲温度で 20 分間攪拌した。N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (95 mg) を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。実施例 1 パート d) の生成物 (70 mg) およびトリエチルアミン (0.07 ml) を加え、この混合物を窒素下、周囲温度で 72 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し (3 回)、合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン / メタノール (98 : 2) で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、さらに、逆相 HPLC (アセトニトリル中、0.1 % 酢酸アンモニウム水溶液 95 % ~ 50 %) でも精製し、標題化合物を白色固体として得た (45 mg)。

MS (ESI) 513 [M+H]⁺

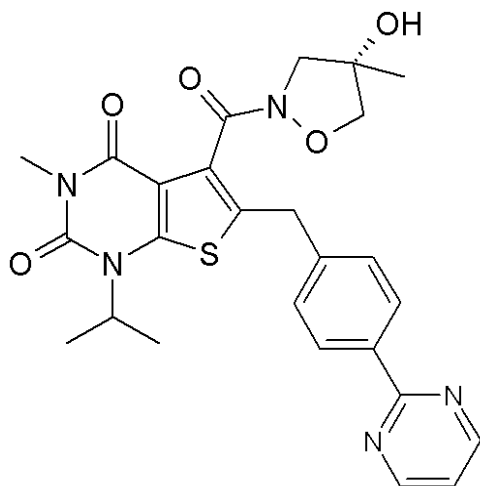
¹H_{DMSO} 1.16-1.35 (3H, m), 1.43 (6H, m), 3.19 (3H, m), 3.57-3.82 (4H, m), 4.37 (1H, bs), 4.60 (2H, m), 5.22-5.48 (1H, m), 7.61 (3H, m), 8.11 (1H, m), 8.91 (1H, d)

【 0 1 3 8 】

実施例 17

5 - {[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル} - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (4 - ピリミジン - 2 - イルベンジル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

【化 3 8】



10

a) 4 - (2 - ピリミジニル) - ベンズアルデヒド

アセトニトリル(2ml)/水(2ml)中、4 - ホルミルフェニルボロン酸(100mg)、2 - プロモピリミジン(107mg)および炭酸ナトリウム(212mg)の脱気した懸濁液に、新しく調製したテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(40mg)を加え、この混合物を窒素下で20時間還流した。冷却した反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した(2回)。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、イソヘキサン/酢酸エチル(75:25)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を固体として得た(90mg)。

20

【0139】

b) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - [ヒドロキシ[4 - (2 - ピリミジニル)フェニル]メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル

実施例16パートc)の方法により、パートa)の生成物から製造し、副題化合物を泡沫として得た。

MS (ESI) 481 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.36 (3H, t), 1.55 (6H, d), 3.36 (3H, s), 3.50 (1H, d), 4.39 (2H, quartet), 4.51 (1H, bs), 6.19 (1H, d), 7.21 (1H, t), 7.60 (2H, d), 8.46 (2H, d), 8.82 (2H, d).

30

【0140】

c) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [[4 - (2 - ピリミジニル)フェニル]メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル

ジクロロメタン(10ml)中、ステップb)の生成物(1.37g)の溶液をトリフルオロ酢酸(10ml)およびトリエチルシラン(10ml)で処理した。次に、この溶液を窒素下で48時間、加熱還流した。この混合物を冷却し、濃縮乾固し、ジクロロメタンと共沸した。残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和炭酸ナトリウム溶液(4回)、次いで水(1回)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をイソヘキサン中で24時間攪拌し、濾過し、イソヘキサンで洗浄し、固体を得た(800mg)。アセトン(15ml)中、この固体(800mg)の急速に攪拌した溶液にアセトン中、過マンガン酸カリウムの飽和溶液(1ml)を、暗褐色の懸濁液が維持されるまで加えた。この混合物を周囲温度、開放下で15分間攪拌した。さらに、アセトン中、過マンガン酸カリウムの飽和溶液(0.5ml)を加え、この混合物を10分間攪拌した(これをさらに2回繰り返した)。得られた混合物をアルボセルで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。このアルボセルをアセトン中でスラリーとし、濾過し、上記の残渣と合わせ、減圧下で蒸発させた。残渣を、イソヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を固体として得た(400mg)。

40

50

MS (ESI) 465 [M+H]⁺

¹H_{CDCI₃} 1.38 (3H, t), 1.55 (6H, d), 3.37 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.46 (2H, quartet), 4.50 (1H, bs), 7.18 (1H, t), 7.39 (2H, d), 8.42 (2H, d), 8.78 (2H, d)

【0141】

d) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [[4 - (2 - ピリジニル)フェニル]メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, 一塩酸塩

アセトニトリル(5 ml)中、パート c) の生成物(560 mg)の懸濁液に 2 M 塩酸溶液(5 ml)を加え、この混合物を 4 時間還流した。この混合物を冷却し、固体を濾取し、水で洗浄し、真空炉にて 50 で 20 時間乾燥させ、副題化合物を固体として得た(440 mg)。

10

MS (ESI) 437 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.45 (6H, d), 3.23 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.44 (1H, bs), 7.45 (3H, m), 8.36 (2H, d), 8.90 (2H, d)

【0142】

e) 5 - {[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル} - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (4 - ピリミジン - 2 - イルベンジル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

実施例 16 パート f) の方法により、パート d) の生成物から製造し、標題化合物を固体として得た。

20

MS (ESI) 522 [M+H]⁺

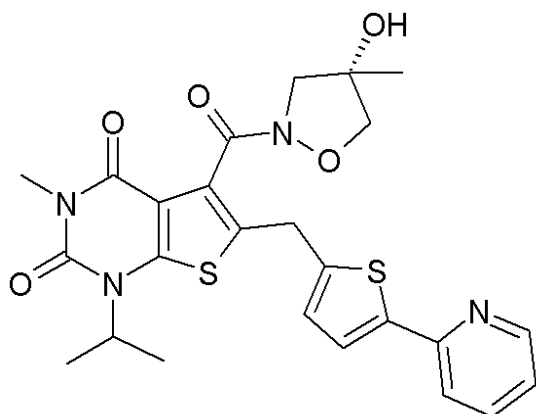
¹H_{DMSO} 1.33-1.38 (3H, m), 1.46 (6H, m), 3.19 (3H, s), 3.64-4.15 (6H, m), 4.44 (1H, bs), 5.45 (1H, bs), 7.44 (3H, m), 8.33(2H, d), 8.89 (2H, d)

【0143】

実施例 18

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チエニル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン

【化39】



30

40

a) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - [ヒドロキシ - [(5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チエニル)メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

実施例 15 a) の手順に従い、5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チオフェンカルボキシアリデヒドを用いて製造した。

MS (ESI) 486 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.35 (3H, t), 1.58 (6H, d), 3.37 (3H, s), 3.42 (1H, d), 4.40 (2H, q), 4.55 (1H, b), 6.37 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.69 (1H, td), 8.55 (1H, m)

【0144】

50

b) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [(5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チエニル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

実施例 15 パート b) の手順に従い、パート a) の生成物から製造した。

MS (ESI) 470 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.40 (3H, t), 1.55 (6H, d), 3.37 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.4-4.5 (1H, b), 4.45 (2H, s, q), 6.94 (1H, d), 7.14 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.67 (1H, td), 8.54 (1H, d)

【0145】

c) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [(5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チエニル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸

10

実施例 6 パート b) の方法により、パート b) の生成物から製造し、副題化合物を固体として得た。

MS (ESI) 442 [M+H]⁺

【0146】

d) 5 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チエニル)メチル]チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1H, 3H) - ジオン

実施例 15 パート d) の方法により、パート c) の生成物から製造した。

20

MS (APCI) 540 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.48 (3H, s), 1.53 (6H, t), 2.32 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.43 (1H, d), 3.86 (1H, d), 3.97 (2H, dd), 4.52 (2H, m), 5.41 (1H, s), 7.19 (1H, t), 8.77 (2H, d)

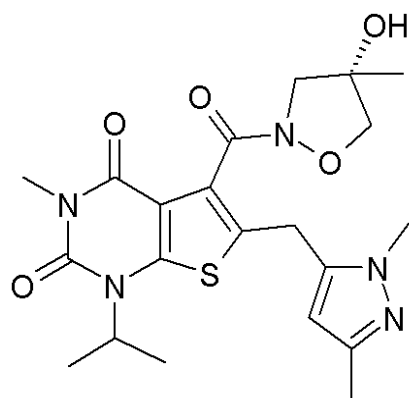
【0147】

実施例 19

6 - [(1, 3 - ジメチル - 1H - 5 - ピラゾリル)メチル] - 5 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1H, 3H) - ジオン

【化40】

30



40

a) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - [(1, 3 - ジメチル - 1H - 5 - ピラゾリル)メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

実施例 15 a) の手順に従い、1, 3 - ジメチルピラゾール - 5 - カルボキシアルデヒドを用いて製造した。

MS (ESI) 421 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.33 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.24 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.35 (2H, m), 4.56 (1H, b), 6.06 (1H, s), 6.13 (1H, d)

【0148】

50

b) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [(1, 3 - ジメチル - 1 H - 5 - ピラゾリル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

実施例 15 パート b) の手順に従い、パート a) の生成物から製造した。

MS (ESI) 405 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.39 (3H, t), 1.55 (6H, d), 2.24 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.43 (2H, q), 4.50 (1H, b), 5.94 (1H, s)

【0149】

c) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [(1, 3 - ジメチル - 1 H - 5 - ピラゾリル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸

10

実施例 6 パート b) の方法により、パート b) の生成物から製造し、副題化合物を固体として得た。

MS (ESI) 377 [M+H]⁺

【0150】

d) 5 - [(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - [(1, 3 - ジメチル - 1 H - 5 - ピラゾリル)メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン

実施例 15 パート d) の方法により、パート c) の生成物から製造した。

MS (APCI) 462 [M+H]⁺

20

¹H_{DMSO} 1.42 (3H, s), 1.48 (6H, t), 2.08 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.29 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.74 (3H, m), 4.08 (2H, m), 4.44 (1H, bm), 5.42 (1H, s), 5.92 (1H, s)

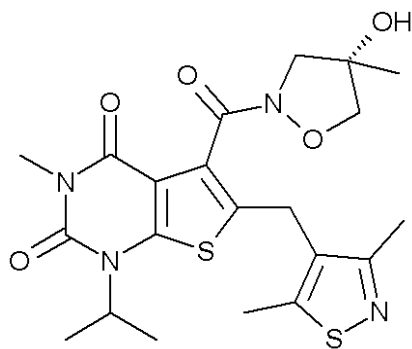
【0151】

実施例 20

6 - [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソチアゾリル)メチル] - 5 - [(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン

【化41】

30



a) 6 - [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソチアゾリル)ヒドロキシメチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

40

実施例 15 パート a) の方法により、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステルおよび 3, 5 - ジメチル - 4 - イソチアゾールカルボキシアリドを用いて製造した。

MS (ESI) 438 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.04 (3H, t), 1.51-1.54 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.68-3.88 (2H, m), 4.61 (1H, s, br), 6.01 (1H, d), 6.75 (1H, d)

【0152】

50

b) 6 - [(3,5 - ジメチル - 4 - イソチアゾリル)メチル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2,4 - ジオキソ - チエノ[2,3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

実施例 15 パート b)の方法により、パート a)の生成物から製造した。

MS (ESI) 422 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.25 (3H, t), 1.45 (6H, d), 2.29 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.21 (2H, q), 4.40 (1H, s, br)

【0153】

c) 6 - [(3,5 - ジメチル - 4 - イソチアゾリル)メチル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2,4 - ジオキソ - チエノ[2,3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸

10

アセトニトリル(10ml)および2.5N塩酸(10ml)中、ステップb)の生成物(0.26g)の溶液を還流下で6時間加熱した。これを真空濃縮し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、副題化合物を得た。

MS (ESI) 394 [M+H]⁺

【0154】

d) 6 - [(3,5 - ジメチル - 4 - イソチオゾリル)メチル] - 5 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2,3 - d]ピリミジン - 2,4 - (1H,3H) - ジオン

20

実施例 10 パート b)の方法により、パート c)の生成物から製造した。

MS (APCI) 479 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.31-1.46 (9H, m), 2.30-2.32 (3H, m), 2.47-2.48 (3H, m), 3.17-3.18 (3H, m), 3.42-4.02 (6H, m), 4.36 (1H, s, br), 5.41 (1H, d)

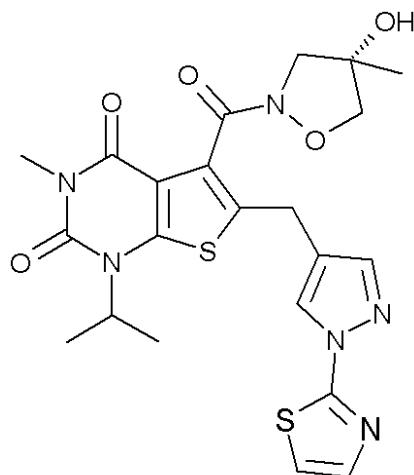
【0155】

実施例 21

5 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[1 - (2 - チアゾリル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メチル]チエノ[2,3 - d]ピリミジン - 2,4 - (1H,3H) - ジオン

【化42】

30



40

a) 1 - (ジフェニルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

無水1 - メチル - 2 - ピロリジノン(10ml)中、1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル(1.0g)、塩化ベンズヒドリル(1.9ml)および炭酸カリウム(1.48g)の懸濁液を窒素下、100℃で6時間加熱した。これを水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、i - ヘキサン/酢酸エチル(4:1)、次いでi - ヘキサン/酢酸エチル(2:1)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を得

50

た(2.18 g)。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.32 (3H, t), 4.27 (2H, q), 6.77 (1H, s), 7.10-7.12 (4H, m), 7.32-7.40 (10H, m), 7.74 (1H, s), 7.99 (1H, s)

【0156】

b) 1 - (ジフェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアルデヒド

無水THF(40 ml)中、パートa)の生成物(2.18 g)の溶液にTHF(10 ml)中1.1 Mの水素化アルミニウム溶液を窒素下、0 で滴下し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。これを注意深く水に注ぎ、酢酸エチルと混合し、濾過した。これを酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をアセトン(6 ml)に溶解し、溶液を10 まで冷却した後、水(4 ml) および硫酸(0.53 ml)中、三酸化クロム(0.66 g)の溶液で処理し、室温で2時間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、i - ヘキサン / 酢酸エチル(9 : 1)、次いでi - ヘキサン / 酢酸エチル(3 : 1)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を得た(1.2 g)。

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 7.05 (1H, s), 7.19-7.22 (4H, m), 7.32-7.42 (6H, m), 8.08 (1H, s), 9.81 (1H, s)

【0157】

c) 6 - [[1 - (ジフェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]ヒドロキシメチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

実施例15パートa)の方法により、パートb)の生成物および1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステルから製造した。

MS (ESI) 559 [M+H]⁺

【0158】

d) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル

実施例15パートb)の方法により、パートc)の生成物から製造した。

MS (ESI) 377 [M+H]⁺

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.28 (3H, t), 1.46 (6H, d), 3.19 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.30 (2H, q), 4.48 (1H, s, br), 7.51 (2H, s)

【0159】

e) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [[1 - (2 - チアゾリル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル]チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸

アセトニトリル(2 ml)中、ステップd)の生成物(500 mg)の溶液に2 - プロモチアゾール(0.24 ml)を加えた。次に、この混合物に200 W、140 で20分間マイクロ波を照射した。これを冷却し、アセトニトリル(5 ml)で希釈し、2.5 N HCl(5 ml)を加え、この混合物を還流下で18時間加熱した。これを冷却し、沈殿した固体を濾取し、DMFから再結晶させ、副題化合物を得た(0.1 g)。

MS (ESI) 432 [M+H]⁺

【0160】

f) 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[1 - (2 - チアゾリル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル]チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン

実施例10パートb)の方法により、パートe)の生成物から製造した。

MS (APCI) 517 [M+H]⁺

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.31-1.48 (9H, m), 3.19-3.20 (3H, m), 3.36-4.06 (6H, m), 4.48 (1H, s, br

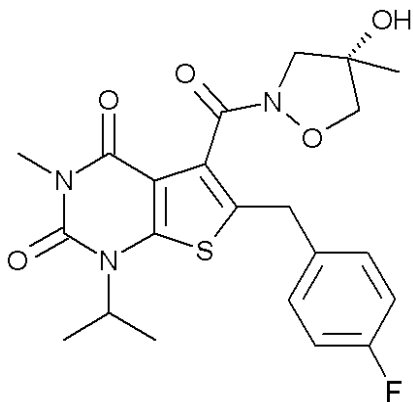
), 5.43-5.46 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.74-7.80 (1H, m), 8.37-8.44 (1H, m)

【 0 1 6 1 】

実施例 2 2

6 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン

【 化 4 3 】



10

a) 6 - [(4 - フルオロフェニル)ヒドロキシメチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

20

実施例 1 5 パート a)の方法により、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステルおよび 4 - フルオロベンズアルデヒドを用いて製造した。

MS (ESI) 421 [M+H]⁺

【 0 1 6 2 】

b) 6 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル

30

実施例 1 5 パート b)の方法により、パート a)の生成物から製造した。

MS (ESI) 405 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.18 (3H, t), 1.45 (6H, d), 3.18 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.28 (2H, q), 4.43 (1H, s, br), 7.15-7.19 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m)

【 0 1 6 3 】

c) 6 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸

実施例 2 0 パート c)の方法により、パート b)の生成物から製造した。

MS (ESI) 377 [M+H]⁺

40

【 0 1 6 4 】

d) 6 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン

実施例 1 0 パート b)の方法により、パート c)の生成物から製造した。

MS (APCI) 462 [M+H]⁺

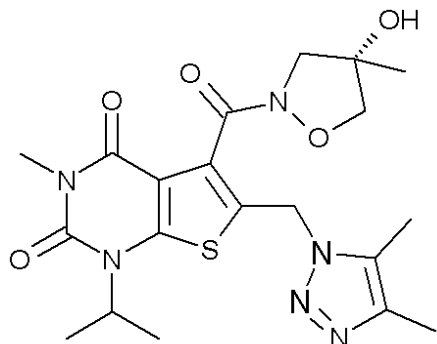
¹H_{DMSO} 1.23-1.26 (9H, m), 3.19-3.24 (3H, m), 3.56-4.10 (6H, m), 4.45 (1H, s, br), 5.43 (1H, s), 7.15 (2H, t), 7.30-7.37 (2H, m)

【 0 1 6 5 】

実施例 2 3

50

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン
【化 4 4】



10

a) 6 - (アジドメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

アセトニトリル(4 ml)中、6 - (ブromoメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(0.5 g)の溶液にアセトニトリル(1 ml)および水(0.5 ml)中、アジ化ナトリウム(0.95 g)の溶液を加え、得られた混合物を窒素下、室温で18時間攪拌した。これを水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、副題化合物を固体として得た(0.39 g)。

20

MS (ESI) 338 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.63 (6H, d), 3.38 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.68 (1H, s, br)

【0166】

b) 6 - [(4, 5 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, メチルエステル

30

パート a) の生成物(0.39 g)、フェニルビニルスルホキシド(1.0 g)およびクロロベンゼン(10 ml)の混合物を130℃で8時間加熱した。これを冷却し、真空濃縮した。残渣を、i - ヘキサン/酢酸エチル(4 : 1)、次いでi - ヘキサン/酢酸エチル(1 : 1)で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を得た(0.39 g)。

MS (ESI) 364 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.48 (6H, d), 3.18 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.51 (1H, s, br), 5.82 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.13 (1H, s)

【0167】

40

c) 6 - [(4, 5 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸

実施例 20 パート c) の方法により、パート b) の生成物から製造した。

MS (ESI) 350 [M+H]⁺

【0168】

d) 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン

実施例 10 パート b) の方法により、パート c) の生成物から製造した。

50

MS (APCI) 435 [M+H]⁺

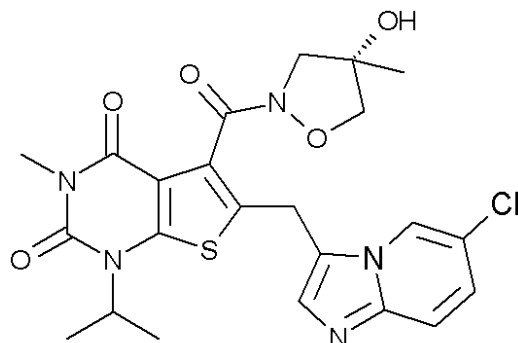
¹H_{DMSO} 1.23-1.49 (9H, m), 3.18-3.19 (3H, m), 3.37-3.99 (4H, m), 4.49 (1H, s, br), 5.43-5.52 (1H, m), 5.70-5.81 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.07-8.18 (1H, m)

【0169】

実施例 24

6 - [(6 - クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 - (1H, 3H) - ジオン

【化45】



10

a) 6 - [(6 - クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)ヒドロキシメチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

20

実施例 15 パート a)の方法により、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステルおよび 6 - クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - カルボキシアリドから製造した。

MS (ESI) 477および479 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.02 (3H, t), 1.52 (6H, dd), 3.91-3.99 (2H, m), 4.58 (1H, s, br), 6.49 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.48 (1H, s), 7.67 (1H, d), 8.55 (1H, s)

【0170】

30

b) 6 - [(6 - クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル

実施例 15 パート b)の方法により、パート a)の生成物から製造した。

MS (ESI) 461および463 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.18 (3H, t), 1.44 (6H, d), 3.18 (3H, s), 4.26 (2H, q), 4.43 (1H, s, br), 4.54 (3H, s), 7.32 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 7.65 (1H, d), 8.57 (1H, s)

【0171】

c) 6 - [(6 - クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - カルボン酸

40

実施例 20 パート c)の方法により、パート b)の生成物から製造した。

MS (ESI) 433および435 [M+H]⁺

【0172】

d) 6 - [(6 - クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 - (1H, 3H) - ジオン

実施例 10 パート b)の方法により、パート c)の生成物から製造した。

MS (APCI) 518および520 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.32-1.44 (9H, m), 3.18-3.19 (3H, m), 3.64-3.83 (4H, m), 4.35-4.53 (3H, m), 5.43-5.52 (1H, m), 5.70-5.81 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.07-8.18 (1H, m)

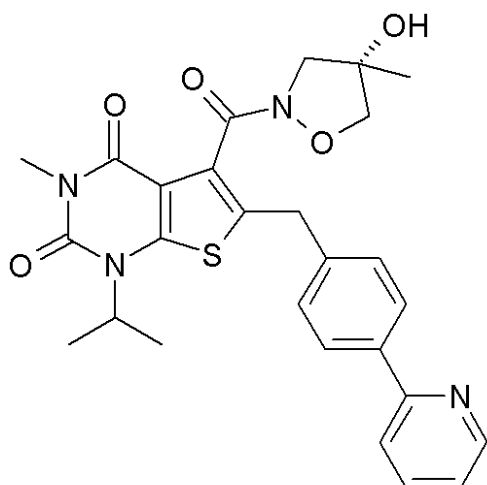
50

m), 5.45-5.46 (1H, m), 7.30 (1H, dd), 7.59-7.65 (2H, m), 8.64-8.71 (1H, m)

【 0 1 7 3 】

実施例 2 5

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル]
- 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[4 - (2 - ピリジニル)フェニル]メチル]
- チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン
【化 4 6】



a) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - [ヒドロキシ[4 - (2 - ピリジニル)フェニル]メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル

窒素下、0 で、乾燥テトラヒドロフラン中、ジイソプロピルアミン(0.46 ml)の溶液に n - ブチルリチウム(1.1 ml, ヘキサン中 2.5 M)を加え、20 分間攪拌することによって新しく作製したリチウムジイソプロピルアミドを、窒素下、- 78 にて、乾燥テトラヒドロフラン中、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル(0.7 g)、4 - (2 - ピリジニル)ベンズアルデヒド(0.52 g)および DMPU(0.57 ml)の溶液に加えた。この反応混合物を - 78 で 4 時間攪拌した後、氷酢酸(10 ml)でクエンチし、室温とした。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した(2 回)。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して褐色の油状物を得、これをイソヘキサン/酢酸エチル(1/1)で溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を淡黄色泡沫とした(0.47 g)。

MS (ES) 480 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.15-1.23 (3H, t), 1.47-1.53 (6H, d), 3.17 (3H, s), 4.16-4.24 (2H, q), 4.55 (1H, bs), 5.97-5.98 (1H, d), 6.82-6.84 (1H, d), 7.32-7.37 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, d), 7.84-7.96 (2H, m), 8.05-8.08 (2H, d), 8.64-8.66 (1H, d)

【 0 1 7 4 】

b) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [[4 - (2 - ピリジニル)フェニル]メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸, エチルエステル

ジクロロメタン(2 ml)に溶解したパート a) の生成物(0.47 g)をトリフルオロ酢酸(2 ml)およびトリエチルシラン(1 ml)で処理し、周囲温度で 18 時間攪拌した。ジクロロメタンおよびトリフルオロ酢酸を蒸発させた。水を加え、反応混合物を炭酸ナトリウムで塩基性とした後、ジクロロメタンで抽出した(2 回)。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮して白色固体を得、これをイソヘキサン/酢酸エチル(3/2)で溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を無色の油状物として得たところ、これは固化した(0.39 g)。

MS (ES) 464 [M+H]⁺

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.23-1.28 (3H, t), 1.44-1.46 (6H, d), 3.18 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.27-4.31 (2H, q), 4.33 (1H, bs), 7.32-7.36 (1H, m), 7.36-7.38 (2H, d), 7.85-7.89 (1H, t), 7.93-7.95 (1H, d), 8.04-8.06 (2H, d), 8.64-8.66 (1H, d)

【 0 1 7 5 】

c) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - [[4 - (2 - ピリジニル) フェニル] メチル] - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸

アセトニトリル (15 ml) 中、パート b) の生成物 (0.39 g) の溶液から、これを 2 M 塩酸 (4 ml) で処理し、15 時間加熱還流して製造した。この混合物を濃縮乾固した。残渣を水でトリチュレートし、濾過し、エーテルで洗浄した後、真空炉にて 55 で乾燥させ、副題化合物を白色固体として得た (0.22 g)。

MS (ES) 436 [M+H]⁺

【 0 1 7 6 】

d) 5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル] カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[4 - (2 - ピリジニル) フェニル] メチル] - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

ジクロロメタン中、パート c) の生成物 (0.22 g) の溶液に窒素下で塩化オキサリル (0.132 ml)、次いで、2 滴のジメチルホルムアミドを加えた。この反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した後、濃縮乾固した。残渣をジクロロメタンに溶解した後、ジクロロメタン中、(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン塩酸塩 (0.14 g) およびトリエチルアミン (0.3 ml) の溶液に加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水を加えた。この反応混合物を分液し、有機層を MgSO_4 で乾燥させた後、真空濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中 4 % のメタノール、その後、再び酢酸エチルで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製した。最後に、アセトニトリル / 水中 0.2 % の NH_3 で溶出する逆相 HPLC によりさらなる精製を行い、標題化合物を白色固体として得た (0.1 g)。

MS (APCI) 521.1860 [M+H]⁺

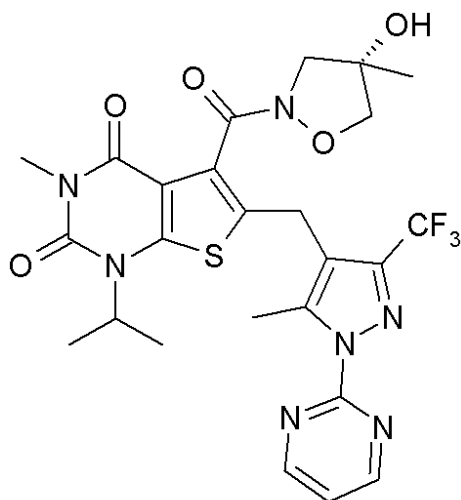
$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.52-1.56 (9H, m), 3.35 (3H, s), 3.42-3.46 (1H, d), 3.86-4.01 (2H, ABq), 4.18 (2H, s), 4.52-4.56 (2H, d+bs), 5.42 (1H, s), 7.21-7.24 (1H, m), 7.34-7.42 (2H, d), 7.69-7.78 (2H, m), 7.78-7.94 (2H, d), 8.67-8.69 (1H, d)

【 0 1 7 7 】

実施例 26

(4 S) - 4 - メチル - 2 - [[1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2, 4 - ジオキソチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] カルボニル] - 4 - イソオキサゾリジノール

【化 4 7】



10

ジオキサン(2ml)中、実施例10パートb)の生成物(279mg)、2-ブロモピリミジン(300mg)、ヨウ化銅(I)(95mg)、trans-シクロヘキサンジアミン(55mg)および炭酸カリウム(300mg)の混合物を窒素下、100℃で16時間加熱した。この反応混合物を濃縮乾固し、酢酸エチル~10%メタノール/酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカクロマトグラフィーにより、次いでRPHPLCにより精製し、標題化合物を白色

20

固体として得た(105mg)。

MS (APCI+ve) 494 [M+H]⁺

¹H_{DMSO}, 120 1.40 (3H, s), 1.47 (6H, d), 2.53 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.64-3.72 (3H, m), 3.80 (1H, d), 4.07 (2H, s), 4.46 (sep, 1H), 7.59 (1H, t), 8.94 (2H, d)

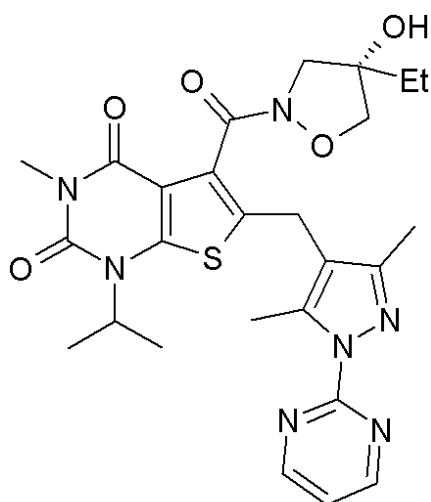
【0178】

実施例27

(4S)-2-[[6-[[3,5-ジメチル-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソチエノ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]カルボニル]-4-エチル-4-イソオキサゾリジノール

30

【化 4 8】



40

a) (S)-([2-エチルオキシラニル]メチル)-3-ニトロ-ベンゼンスルホネート

2-エチルプロパ-2-エン-1-オール(1.5g)、粉末3-モレキュラーシーブス(620mg)および酒石酸(-)-D-ジエチル(177μl)の混合物を窒素下、ジクロロメタン(35ml)中で24時間攪拌した。この混合物を-20℃まで冷却し、チタンテトライソプロポキシド(265μl)を加えた。-20℃で2時間攪拌した後、クメンヒドロペル

50

オキシド(6.4ml)を加え、さらに2時間後、この反応物を-5℃まで温めた後、亜リン酸トリメチル(3.4ml)をゆっくり加えることでクエンチした。次に、トリエチルアミン(3.7ml)、DMA P(265mg)およびジクロロメタン(25ml)中、塩化3-ニトロベンゼンスルホニル(3.95g)の溶液を連続的に加え、この混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物をシリカへ注ぎ、ジクロロメタンで溶出し、副題化合物を黄色油状物として得た(4.8g)。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.91 (3H, t), 1.61 (1H, sex), 1.81 (1H, sex), 2.68 (1H, d), 2.70 (1H, d), 4.09 (1H, d), 4.31 (1H, d), 7.81 (1H, t), 8.25 (1H, ddd), 8.53 (1H, ddd), 8.77 (1H, t)

【0179】

b) 2 - [[(2S) - 2 - エチルオキシラニル]メトキシ] - 1H - イソインドール - 1,3(2H) - ジオン

副題化合物は実施例1パートa)の方法を用い、パートa)の生成物を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.04 (3H, t), 1.89 (1H, dq), 2.11 (1H, dq), 2.72 (1H, d), 2.75 (1H, d), 4.22 (1H, d), 4.25 (1H, d), 7.72-7.77 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m)

【0180】

c) 2 - [(2R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - エチルプロピル]オキシ] - 1H - イソインドール - 1,3(2H) - ジオン

副題化合物は実施例1パートb)の方法を用い、パートb)の生成物を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.01 (3H, t), 1.71 (1H, dq), 1.75 (1H, dq), 3.70 (1H, d), 3.75 (1H, d), 4.08 (1H, d), 4.50 (1H, d), 7.75-7.80 (2H, m), 7.84-7.88 (2H, m)

【0181】

d) 2 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - エチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 安息香酸,メチルエステル

副題化合物は、実施例1パートc)の方法を用い、パートc)の生成物を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.09 (3H, t), 1.82 (2H, q), 2.01 (1H, s), 3.59 (1H, d), 3.84 (1H, d), 3.92 (3H, s), 3.94 (1H, d), 4.32 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.62 (1H, t), 7.99 (1H, d)

HPLC: (9010IHIP.M) 4.6x250mm kromasil DMBカラム, ee >99%

【0182】

e) (4S) - 4 - エチル - 4 - イソオキサゾリジノール塩酸塩

副題化合物は実施例1パートd)の方法を用い、パートd)の生成物を用いて製造した。

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.94 (3H, t), 1.66-1.79 (2H, M), 3.28 (1H, d), 3.38 (1H, d), 3.90 (1H, d), 4.05 (1H, d)

【0183】

f) (4S) - 2 - [[6 - [[3,5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2,4 - ジオキソチエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - エチル - 4 - イソオキサゾリジノール

標題化合物は実施例15パートd)の方法を用い、実施例11パートb)の生成物から製造した。

MS (APCI+ve) 554 [M+H]⁺

$^1\text{H}_{\text{DMSO},120}$ 0.94 (3H, t), 1.47 (6H, d), 1.71 (2H, q), 2.18 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.74-3.8 (3H, m), 3.89 (2H, s), 4.46 (sep, 1H), 7.38 (1H, t), 8.81 (2H, d)

【0184】

実施例28

(4S) - 2 - [[6 - [[1 - (2,3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 4 - ピリミジニル) - 3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メ

10

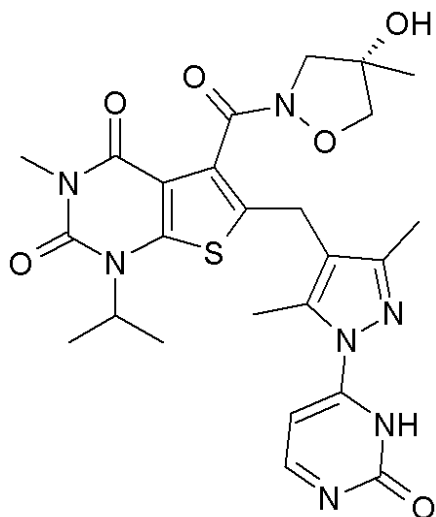
20

30

40

50

チル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソチエノ[2 , 3 - D]ピリミジン - 5 - イ
 ル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール
 【化 4 9】



10

a) 6 - [[1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 4 - ピリミジニル) - 3 , 5 - ジメチル -
 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 -
 メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - チエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボン酸
 アセトニトリル(5 0 ml)中、実施例 2 パート b)の生成物(4 0 0 mg)、2 , 4 - ジクロロ
 ピリミジン(1 6 0 mg)およびトリエチルアミン(3 1 0 μ l)の混合物を 2 時間加熱還流し
 た。この混合物を水で洗浄し、有機層を濃縮乾固し、副題化合物を褐色油状物とした(1
 5 0 mg)。

20

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$, 1.45 (6H, d), 2.18 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.12 (2H, s),
 4.35 (s, 1H), 5.44 (1H, d), 7.34-7.41 (1H, m)

【 0 1 8 5 】

b) (4 s) - 2 - [[6 - [[1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 4 - ピリミジニル) - 3 ,
 5 - ジメチル - 1 h - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3
 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソチエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 5
 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール

30

標題化合物は実施例 1 5 パート d)の方法を用い、パート a)の生成物から製造した。

MS (APCI+ve) 556 [M+H]⁺

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$, 1.20 1.40 (3H, s), 1.47 (6H, d), 2.17 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.20 (3H,
 s), 3.66-3.80 (4H, m), 3.88 (2H, s), 4.46 (sep, 1H), 6.13 (1H, d), 7.87 (2H, d)

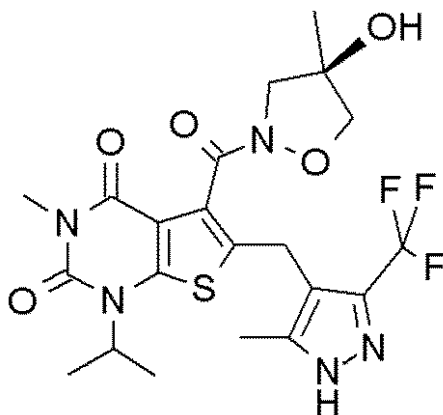
【 0 1 8 6 】

実施例 2 9

5 - [[(4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] -
 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) -
 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - チエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H
) - ジオン

40

【化 50】



10

5 - [[(4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4(1H,3H) - ジオン

無水THF(6ml)中、実施例10パートa)の生成物(0.130mg)および(4R) - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール塩酸塩(42mg、[(2R) - 2 - メチルオキシラン - 2 - イル]メチル3 - ニトロベンゼンスルホネートを用いて実施例1ステップa)~d)の方法により作製)の懸濁液にトリエチルアミン(120mg)を加え、この混合物を氷浴で冷却した。O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 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(120mg)を加え、この混合物を温めるため3時間攪拌した。全ての揮発成分を真空下で除去し、残渣をクロマトグラフィー(SiO₂ / 1:1 CH₂Cl₂ - EtOAc)に付して一次精製を行った。RPHPLCによりさらに精製し、標題化合物を固体として得た(35mg)。

20

MS (ESI) 516 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} (120) 1.40 (3H, s), 1.46 (6H, d), 2.18 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.6-3.75 (3H, br s + d), 3.81 (1H, d), 3.94 (2H, s), 4.5 (1H, m), 4.955.05 (1H, br s)

CHN 測定値 C 47.98%, H 4.69%, N 13.48%, S 5.98%

C₂₁H₂₄F₃N₅O₅ · 0.5H₂Oの理論値 C 48.09%, H 4.8%, N 13.35%, S 6.11%

30

【0187】

薬理学的データ

PMA / イオノマイシンにより刺激される末梢血単核細胞増殖の阻害

PMA / イオノマイシンにより刺激されるPBMC増殖に関するアッセイは96ウェル平底マイクロタイタープレートで行った。化合物はジメチルスルホキシド中10mMの原液として調製した。この50倍希釈液をRPMIで調製し、この溶液から連続希釈液を作製した。50倍希釈原液またはその希釈液10μlをウェルに加え、アッセイにおいて濃度が9.5μMで始まりだんだん低くなるようにした。各ウェルに、10%ヒト血清、2mMグルタミンおよびペニシリン/ストレプトマイシンを添加したRPMI1640培地にて、単一のドナーに由来するヒト末梢血から調製した1 × 10⁵ PBMCを入れた。添加RPMI1640培地(上記の通り)中のこれらの細胞にミリスチン酸酢酸ホルボール(PMA)(終濃度0.5ng/ml)およびイオノマイシン(終濃度500ng/ml)を加え、アッセイの最終量を0.2mlとした。これらの細胞を37℃、加湿雰囲気、5%二酸化炭素下で72時間インキュベートした。インキュベーションの最終の6時間に³H - チミジン(0.5μCi)を添加した。次に、細胞に組み込まれた放射活性のレベルを測定し、これを増殖の指標とする。

40

【0188】

これらの実施例の化合物は、上記の試験で1 × 10⁻⁶ M未満のI A₅₀値を示すことが分かった。以下の特定の実施例、実施例5、7および8のPIA₅₀は、上記試験でそれぞれ7.4、8.6および9.0であった。

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 11/06

(72)発明者 サイモン・デイビッド・ガイル

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 8 3 4 8 9 (W O , A 1)

特表 2 0 0 2 - 5 0 0 6 6 6 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 2 3 5 1 1 (J P , A)

特表 2 0 0 4 - 5 3 8 3 1 6 (J P , A)

特表 2 0 0 6 - 5 1 5 8 8 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D493/00-497/22

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)