

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-512215

(P2013-512215A)

(43) 公表日 平成25年4月11日 (2013.4.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 140	4C050
A61K 45/00 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C072
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 45/00	4C084
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C086
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 120 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2012-540402 (P2012-540402)
 (86) (22) 出願日 平成22年11月23日 (2010.11.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年7月20日 (2012.7.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/068038
 (87) 国際公開番号 W02011/064211
 (87) 国際公開日 平成23年6月3日 (2011.6.3)
 (31) 優先権主張番号 61/264, 482
 (32) 優先日 平成21年11月25日 (2009.11.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

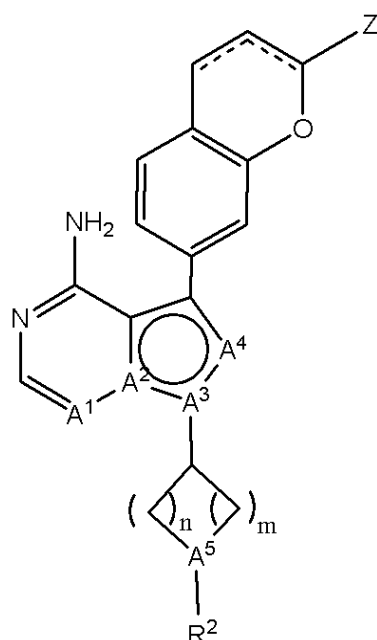
(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (71) 出願人 503261524
 アイアールエム・リミテッド・ライアビリ
 ティ・カンパニー
 I R M, L L C
 英国領バーミュダ、エイチエム・エルエ
 ックス、ハミルトン、ポスト・オフィス・
 ボックス・エイチエム2899、フロント
 ・ストリート131番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔

最終頁に続く

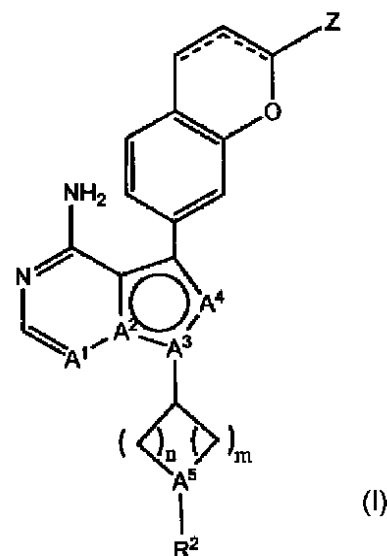
(54) 【発明の名称】 二環式ヘテロアリアルベンゼン縮合6員酸素含有ヘテロ環誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 I :



I



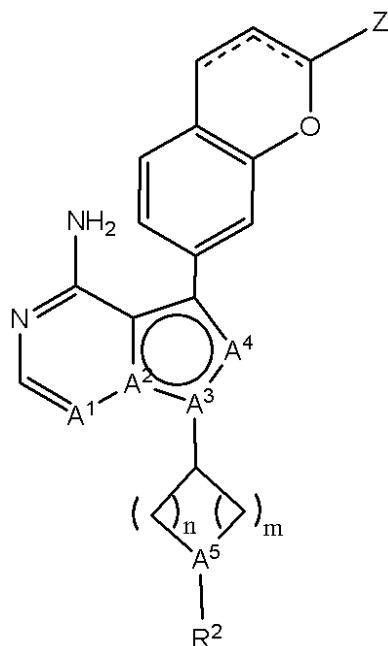
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

20

[式中、

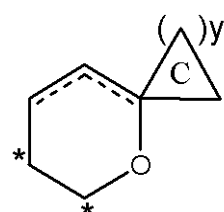
----- は、所望により二重結合を表すか、または一重結合を表し；

A¹ はNを表し、A² はCを表し、A³ はNを表し、A⁴ はCHを表すか、

あるいは、

A¹ はCHを表し、A² はNを表し、A³ はCを表し、A⁴ はNを表し；Zは、アリール、ヘテロ環式環A、C₁ - 4 アルコキシ-C₁ - 4 アルキルを表すか、あるいは、原子価が許容されるとき、Zは、所望により、式II：

【化 2】



II

30

{式中、yは、1、2、3または4であり、*は、式 I での環縮合点を印している。}

で示した炭素環原子のみを含む所望により 3 員、4 員、5 員または 6 員スピロ環式環 C であってもよく；

mは、1 または 2 を表し；

nは、1 または 2 を表し；

A⁵ - R² は、N - R²、N - C(H)R²R³、CR²R³ または CR³ - CH₂ - R² を表し、ここで、C または N 原子の 1 個のみが、環形成原子であり、A⁵ は、N -、N - C(H)(R³) -、CR³ - または C(R³) - CH₂ - であり；R³ は、水素、C₁ - 7 アルキル、ヒドロキシを表し；R² は、ヘテロシクリル環 B を表し、

当該ヘテロシクリル環 B は、3 ~ 12 個の環形成原子を含み、1 個、2 個、3 個または 4 個の窒素原子を含み、かつ、0 個、1 個、2 個または 3 個の酸素原子を含み、かつ 0 個、1 個、2 個または 3 個の硫黄原子を含み、

飽和、部分的に飽和または不飽和であり、

40

50

所望により 1～4 個の置換基によって置換されており、当該置換基は、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシー C_{1-7} アルキル、アミノカルボニル、 C_{1-7} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-7} アルキル)アミノカルボニル、 C_{1-7} アルコキシカルボニル、 C_{1-7} アルキルカルボニルからなる群から独立して選択されるか；

あるいは、 R^2 は、OH、SH、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-7} アルキルカルボニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニルアミノ、 C_{1-7} アルキルスルホニルアミノを表すか；

あるいは、 A^5-R^2 が CR^2R^3 を表すとき、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素と一体となって、5 員スピロ環基を形成してもよく、当該スピロ環基は、3 個の炭素環原子、および、O および N から独立して選択される 2 個の環ヘテロ原子を含み、ここで、当該スピロ環基は、1 個の炭素環原子で、オキソ置換基に置き換えられており；

ヘテロ環式環 A は、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個または 10 個の環原子を含む、飽和、部分的に飽和または不飽和の環であり、ここで、1 個以上の環原子が、N、O および S から独立して選択されるヘテロ原子であり、

ここで、ヘテロ環式環 A は、所望によりオキソ(=O)、チオ(=S)、イミノ(=NH)、イミノ低級アルキル、ハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N,N-ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルカノイルアミノ、N,N-ジ低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプトおよび低級アルキルチオから選択される、1 個または 2 個の置換基で置換されている。]

の化合物またはその塩。

【請求項 2】

Z が、

— 非置換フェニル、

— ヘテロ環式環 A (ここで、当該ヘテロ環式環 A は、非置換 5 員または 6 員の飽和、部分的に飽和または不飽和の環であり、N、O および S から、好ましくは N および O から独立して選択される 1 個または 2 個の環ヘテロ原子を含む。)、

— C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、または、

— 炭素環原子のみを含む 6 員スピロ環式環 C

を表す、請求項 1 に記載された式 I の化合物またはその塩。

【請求項 3】

Z がフェニルまたはテトラヒドロフラニルを表す、請求項 2 に記載された式 I の化合物またはその塩。

【請求項 4】

m および n の両方が 1 を表すか、または、m および n の両方が 2 を表す、請求項 1、2 または 3 の何れか 1 項に記載された式 I の化合物またはその塩。

【請求項 5】

A^5-R^2 が、 CR^2R^3 または $CR^3-CH_2-R^2$ を表す、請求項 1、2、3 または 4 の何れか 1 項に記載された式 I の化合物またはその塩。

【請求項 6】

m および n が両方とも 1 であるとき、 R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素と一体となって、5 員スピロ環基を形成し、当該スピロ環基が、下に示すスピロ環式環：

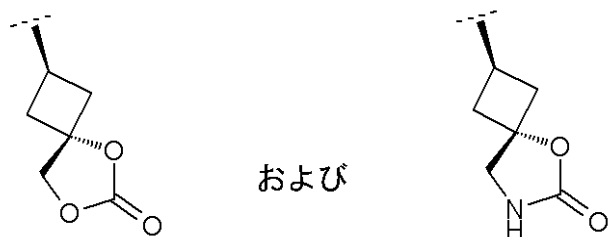
10

20

30

40

【化 3】



から選択されるものである、請求項 1、2 または 3 の何れか 1 項に記載された式 I の化合物またはその塩。 10

【請求項 7】

R^2 が、OH、SH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニルアミノおよび C_{1-4} アルキルスルホニルアミノから選択されるか、

あるいは、 R^2 が、5 員または 6 員の飽和、部分的に飽和または不飽和の環であるヘテロシクリル環 B であり、ここで、当該 6 員飽和環は、所望により $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ 架橋を含み、

ここで、該環は、少なくとも 1 個の N 環原子を含み、

— 所望により 1 個、2 個または 3 個のさらなる N 原子を含むか、または、 20

— 所望による 1 個のさらなる S 原子を含み、当該 S 原子は所望により 1 個または 2 個の $=O$ 置換基によって置換されており、

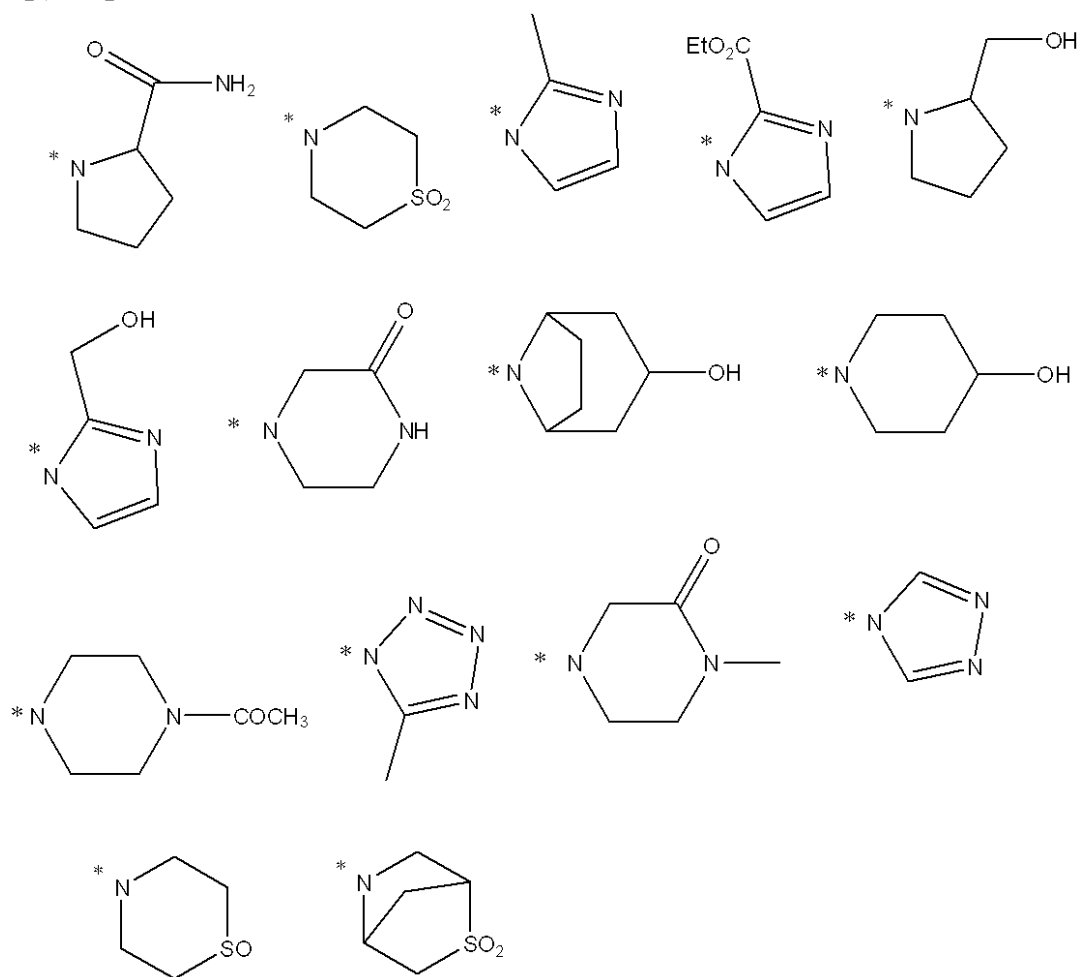
ここで、ヘテロシクリル環 B は、所望により、1 個の C 原子および／または N 原子で、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニルおよび C_{1-4} アルキルカルボニルから選択される、1 個または 2 個の置換基で置換されている、

請求項 1～5 の何れか 1 項に記載された式 I の化合物またはその塩。

【請求項 8】

R^2 が、OH、 NH_2 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NH SO_2 CH_3$ 、 $-NH-CO-$ シクロプロピル、 $-NH-CO-$ イソプロピルおよび $-NH-CO-$ メチルから選択されるか、あるいは、 R^2 が、下記の基： 30

【化 4】



10

20

{式中、*は、結合点を示す。}

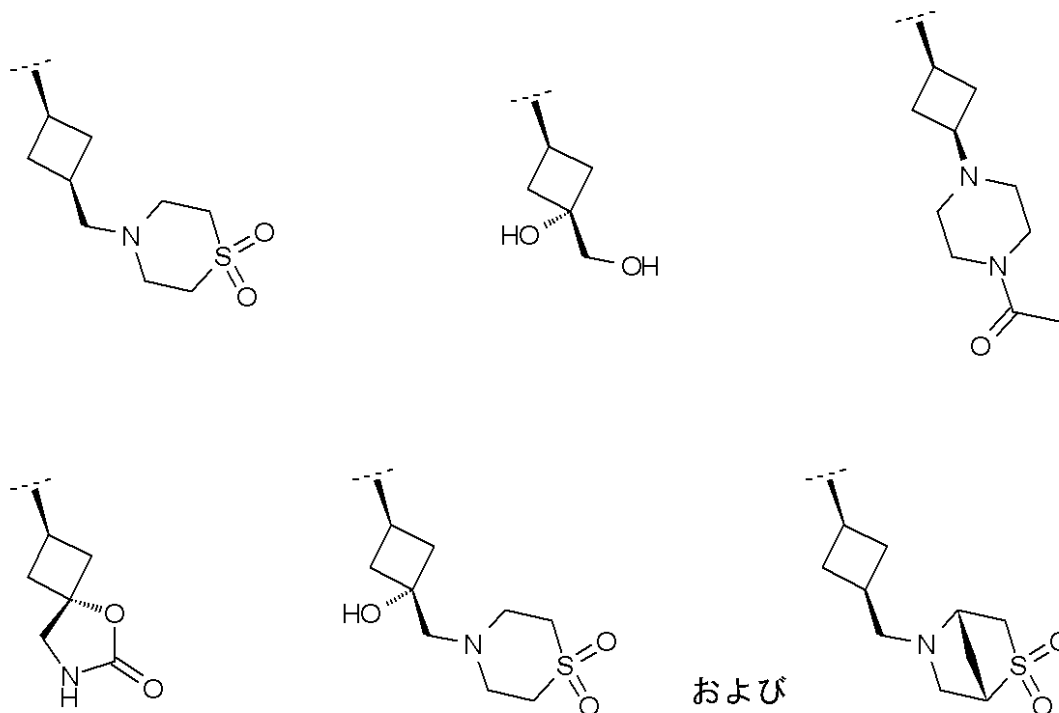
の何れか1つから選択される、請求項7に記載された式Iの化合物またはその塩。

【請求項9】

A³に結合している基が、

30

【化 5】



10

20

から選択される、請求項 1、2 または 3 の何れか 1 項に記載された式 I の化合物またはその塩。

【請求項 10】

R^3 が、H、メチルまたはヒドロキシである、請求項 1、2、3、4、5、7、8 または 9 の何れか 1 項に記載された式 I の化合物またはその塩。

【請求項 11】

下記の化合物から選択される化合物またはその塩：

(R, S)-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール

30

(R, S)-{trans-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール

(R, S)-{cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチル}-メタノール

1-{cis-3-[8-アミノ-1-((R)-2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチルメチル}-(S)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド

1-{cis-3-[8-アミノ-1-((S)-2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチルメチル}-(S)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド

40

(R, S)-(Z)-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

(R, S)-(E)-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

(R, S)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

(R, S)-3-[cis-3-(2-メチル-イミダゾール-1-イルメチル)-シクロブチル]-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-イルアミン

50

- (R, S)-(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール
- (R, S)-(Z)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール
- (R, S)-1-{cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチルメチル}-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル
- {cis-3-[4-アミノ-5-((S)-2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール
- {cis-3-[4-アミノ-5-((R)-2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール 10
- (R, S)-7-(cis-3-アミノメチル-シクロブチル)-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン
- (1-{cis-3-[4-アミノ-5-((R)-2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-(S)-ピロリジン-2-イル)-メタノール
- (1-{cis-3-[4-アミノ-5-((S)-2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-(S)-ピロリジン-2-イル)-メタノール
- (R, S)-1-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル 20
- (R, S)-N-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-アセトアミド
- (R, S)-N-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-メタンスルホンアミド
- (R, S)-(1-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-メタノール 30
- (R, S)-(Z)-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-1-メチル-シクロブタノール
- 7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニル-4H-クロメン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン
- (R, S)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニル-2H-クロメン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン
- (R, S)-{cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニル-2H-クロメン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチル}-メタノール 40
- (R, S)-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニル-2H-クロメン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール
- (R)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン
- (S)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン
- (S)-(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール 50

- (R)-(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール
- (R,S)-4-{3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-ピペラジン-2-オン
- (E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール
- (1)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミン
- (u)-7-[3-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミン
- (1)-(E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール
- (u)-(E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール
- (R,R)-(E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール
- (S,S)-(E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール
- (R,S)-8-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール
- 1-{3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-ピペリジン-4-オール
- 1-(4-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン
- (1-{cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチルメチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-メタノール
- 7-[cis-3-(5-メチル-テトラゾール-1-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミン
- (Z)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール
- [(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール
- (E)-2-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-5,7-ジオキサ-スピロ[3.4]オクタン-6-オン
- (E)-2-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-5-オキサ-7-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-オン
- (E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-1-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブタノール

10

20

30

40

50

4- $\{3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]$
 ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-1-メチル-ピペラジン-2-オン
 (E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]
 ピリミジン-7-イル]-1-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル-シクロブタノール

c i s - 3 - [4 - アミノ - 5 - (2 - フェニルクロマン - 7 - イル) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - シクロブタノール

t r a n s - 3 - [4 - アミノ - 5 - (2 - フェニルクロマン - 7 - イル) - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - シクロブタノール

5 - (2 - エトキシメチルクロマン - 7 - イル) - 7 - [c i s - 3 - (1 - オキソチオモルホリン - 4 - イルメチル) - シクロブチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン

(±) - N - (c i s - 4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フェニルクロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロヘキシル) シクロプロパンカルボキサミド

(±) - N - (c i s - 4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フェニルクロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロヘキシル) イソブチルアミド

7 - (c i s - 3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルメチル) シクロブチル) - 5 - (スピロ [クロマン - 2 , 1 ' - シクロヘキサン] - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

(±) - 7 - (c i s - 3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルメチル) シクロブチル) - 5 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) クロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

(±) - N - (c i s - 4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フェニルクロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロヘキシル) アセトアミド

(±) - (E) - 3 - (4 - アミノ - 5 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) クロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 1 - (ヒドロキシメチル) シクロブタノール

(±) - 4 - ((c i s - 3 - (4 - アミノ - 5 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) クロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロブチル) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 2 - オン

(±) - N - ((c i s - 3 - (4 - アミノ - 5 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) クロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロブチル) メチル) アセトアミド

(±) - N - (c i s - 4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - (t r a n s - テトラヒドロフラン - 2 - イル) クロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロヘキシル) アセトアミド

(±) - N - (c i s - 4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - (c i s - テトラヒドロフラン - 2 - イル) クロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロヘキシル) アセトアミド

7 - [c i s - 3 - ((S , S) - 2 - オキソ - 2 λ 6 - チア - 5 - アザ - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタ - 5 - イルメチル) - シクロブチル] - 5 - (2 - ピリジン - 2 - イルクロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン

7 - [c i s - 3 - ((S , S) - 2 , 2 - ジオキソ - 2 λ 6 - チア - 5 - アザ - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタ - 5 - イルメチル) - シクロブチル] - 5 - (2 - ピリジン - 2 - イルクロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン

(±) - 7 - (c i s - 3 - (1 - オキソチオモルホリン - 4 - イルメチル) シクロブチル) - 5 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) クロマン - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

(±) - 7 - [c i s - 4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 λ 6 - チオモルホリン - 4 - イル) - シク

10

20

30

40

50

ロヘキシル]-5-[2-trans-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

(±)-7-[cis-4-(1,1-ジオキソ-1λ6-チオモルホリン-4-イル)-シクロロヘキシル]-5-[2-cis-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

7-[cis-3-((S,S)-2,2-ジオキソ-2λ6-チア-5-アザ-ビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-[2-trans-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

7-[cis-3-((S,S)-2,2-ジオキソ-2λ6-チア-5-アザ-ビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-[2-cis-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

7-[cis-3-((S,S)-2,2-ジオキソ-2λ6-チア-5-アザ-ビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-[(R,R)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

7-[cis-3-((S,S)-2,2-ジオキソ-2λ6-チア-5-アザ-ビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-[(S,S)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン、および、

(±)-4-(cis-4-(4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシル)-1-メチルピペラジン-2-オン。

【請求項12】

請求項1～11の何れか1項に記載された式Iの化合物、および、1種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項13】

請求項1～11の何れか1項に記載された式Iの化合物、および、抗増殖剤から選択される1種以上の治療的に活性な薬物を含む組み合わせ剤。

【請求項14】

医薬として使用するための請求項1～11の何れか1項に記載された式Iの化合物。

【請求項15】

IGF-1R介在障害または疾患あるいはIGF-1Rチロシンキナーゼの阻害に応答する疾患の処置に使用するための、請求項1～11の何れか1項に記載された化合物。

【請求項16】

IGF-1R介在障害または疾患あるいはIGF-1Rチロシンキナーゼの阻害に応答する疾患を処置する医薬の製造における、請求項1～11の何れか1項に記載された化合物の使用。

【請求項17】

多発性骨髄腫、神経芽腫、滑膜肉腫(synovial)、肝細胞癌(hepatocellular)、ユーイング肉腫、副腎皮質癌(ACC)、または、骨肉腫、黒色腫、乳癌、腎臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、卵巣癌、膵臓癌、肺癌、子宮癌または胃腸腫瘍から選択される固形腫瘍、急性肺傷害、肺線維症または糖尿病網膜症から選択される、請求項15に記載された使用のための式Iの化合物。

【請求項18】

対象において、IGF-1R介在障害または疾患を処置する方法、あるいはIGF-1R活性を調節する方法であって、対象に、治療有効量の請求項1～11の何れか1項に記載された式Iの化合物を投与する工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な二環式ヘテロアリールのベンゼン縮合6員酸素含有ヘテロ環誘導体；当該誘導体の製造方法；所望により1種以上の他の薬学的に活性な化合物と組み合わせた当該誘導体を含む医薬組成物；医薬としての、所望により1種以上の他の薬学的に活性な化合物と組み合わせた当該誘導体；増殖性疾患、例えば腫瘍疾患を処置するための、所望により1種以上の他の薬学的に活性な化合物を組み合わせた当該誘導体(哺乳動物、特にヒトにおける当該疾患の処置方法も含む)；および増殖性疾患、例えば腫瘍を処置する医薬組成物(医薬)の製造における当該誘導体の使用に関する。

【背景技術】

10

【0002】

インスリン様増殖因子(IGF-1)シグナル伝達は、典型的に、IGF-1受容体(IGF-1R)を優勢因子として癌に関与している。IGF-1Rは、典型的に、悪性化および悪性細胞生存に重要であるが、典型的に正常細胞増殖には一部しか関与していない。IGF-1R標的は、癌治療のための有望な選択肢であることが示唆されている(Larsson et al., Br. J. Cancer 92:2097-2101 (2005))。国際公開第97/028161号は、チロシンキナーゼ阻害剤として治療活性を有する特定のピロロピリミジン誘導体を開示している。国際公開第2007/115620号は、キナーゼ阻害剤として治療活性を有する特定のピロロピリミジン誘導体を開示している。国際公開第2007/079164号は、チロシンキナーゼ阻害剤として治療活性を有するピロロピリミジン誘導体を開示している。

20

【0003】

IGF-1Rの明らかになってきた疾患に関連した役割のために、IGF-1Rの阻害に応答する疾患を処置および予防するのに有用である化合物、特に改善された有効性、耐性および／または選択性を有する化合物の必要性が継続して存在する。

【0004】

驚くべきことに、本発明により、下に記載された式Iの化合物は、インスリン様増殖因子I受容体(IGF-1R)のチロシンキナーゼ活性の強力な阻害剤であり、IGF-1R依存性細胞増殖を阻害することが見出された。

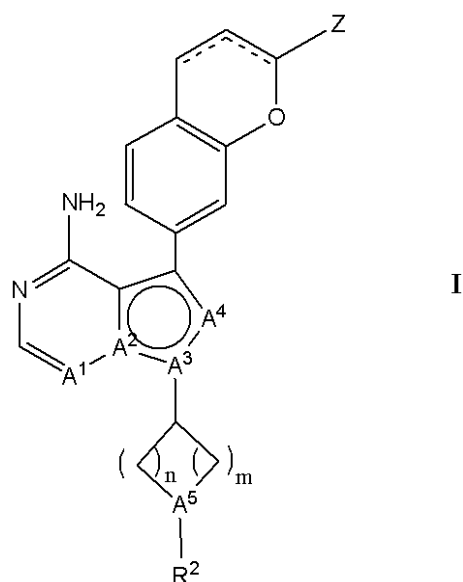
【発明の概要】

【0005】

30

本発明は、第1の局面において、式I：

【化1】



40

[式中、

----- は、所望により二重結合を表すか、または一重結合を表し；

A¹ はNを表し、A² はCを表し、A³ はNを表し、A⁴ はCHを表すか、

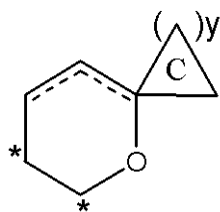
50

あるいは、

A^1 はCHを表し、 A^2 はNを表し、 A^3 はCを表し、 A^4 はNを表し；

Zは、アリール、ヘテロ環式環A、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルを表すか、あるいは、原子価が許容されるとき、Zは、所望により、式II：

【化2】



II

10

{式中、yは、1、2、3または4であり、*は、式Iでの環縮合点を印している。}

で示した炭素環原子のみを含む所望により3員、4員、5員または6員スピロ環式環Cであってもよく；

mは、1または2を表し；

nは、1または2を表し；

【0006】

$A^5 - R^2$ は、 $N - R^2$ 、 $N - C(H)R^2R^3$ 、 CR^2R^3 または $CR^3 - CH_2 - R^2$ を表し、ここで、CまたはN原子の1個のみが、環形成原子であり、 A^5 は、N-、N-
C(H)(R^3)-、 CR^3 -またはC(R^3)- CH_2 -であり；

20

R^3 は、水素、 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシを表し；

R^2 は、ヘテロシクリル環Bを表し、

当該ヘテロシクリル環Bは、3～12個の環形成原子を含み(ここで、当該環形成原子は架橋原子を含んでもよい)、

1個、2個、3個または4個の窒素原子を含み、かつ、0個、1個、2個または3個の酸素原子を含み、かつ0個、1個、2個または3個の硫黄原子を含み、

飽和、部分的に飽和または不飽和であり、

所望により1～4個の置換基によって置換されており、当該置換基は、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、アミノカルボニル、 C_{1-7} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-7} アルキル)アミノカルボニル、 C_{1-7} アルコキシカルボニル、 C_{1-7} アルキルカルボニルからなる群から独立して選択されるか；

30

あるいは、 R^2 は、OH、SH、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-7} アルキルカルボニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニルアミノ、 C_{1-7} アルキルスルホニルアミノを表すか；

あるいは、 $A^5 - R^2$ が CR^2R^3 を表すとき、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一体となって、5員スピロ環基を形成してもよく、当該スピロ環基は、3個の環炭素原子、および、OおよびNから独立して選択される2個の環ヘテロ原子を含み、ここで、当該スピロ環基は、1個の炭素環原子で、オキソ置換基に置き換えられている。

40

]

の化合物またはその塩に関する。

【0007】

ヘテロ環式環Aは、5個、6個、7個、8個、9個または10個、好ましくは5個または6個の環原子を含む、飽和、部分的に飽和または不飽和の環であり、ここで、1個以上の、好ましくは1～4個、特に1個または2個の環原子が、N、OおよびSから独立して選択されるヘテロ原子であり(従って、残りの環原子は炭素である)、好ましくはNまたはOである。ヘテロ環式環Aは、所望によりオキソ(=O)、チオ(=S)、イミノ(=NH)、イミノ-低級アルキル、ハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N,N-ジー低級アルキルアミノ、N-低級アルカノイルアミノ、N,N-ジー低級アルカノイルアミノ

50

、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプトおよび低級アルキルチオから選択される、1個または2個の置換基で置換されている。好ましくは、ヘテロ環式環Aは非置換である。ヘテロ環式環Aの例は、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニルおよびピリミジニルを含み、これらに限定されない。

【0008】

Zがアリールであるとき、当該アリールおよびアリールの所望の置換基は、本明細書で定義された通りである。アリールは、好ましくは、ナフチルまたはフェニルであり、好ましくはフェニルである。好ましくは、Zがアリールであるとき、当該アリールは非置換である。

10

【0009】

従って、式Iの化合物は、例えば、特にIGF-IRチロシンキナーゼおよび／またはIGF-IR依存性細胞増殖の障害が有益な効果を示す疾患の処置および予防における、治療的アプローチを可能とする。このような疾患は、増殖性疾患、例えば乳房、腎臓、前立腺、結腸直腸、甲状腺、卵巣、膵臓、神経細胞、肺、子宮および胃腸などの腫瘍、ならびに骨肉腫および黒色腫を含む。本発明の化合物は、既知のIGF-IR阻害剤と比較した場合に、改善された有効性、耐容性および／または選択性を示す。理論に束縛されることなく、幾つかの因子、例えば代謝安定性の向上および多くのキナーゼ活性な代謝物の形成の減少が、有効性および耐容性の改善に寄与していると考えられる。既知の化合物は、IGF-1受容体活性の障害により、in vivoモデルで望ましい効果を生じることが示されているが、速やかに代謝されることが見出されている。このことは、当該誘導体の薬物動態プロファイルを制限するだけでなく、多くの強力なキナーゼ活性を示す代謝物を形成する。好都合には、式Iの化合物は、他のチロシンキナーゼを含む他のキナーゼの障害に関して、改善された選択性を示す。

20

【0010】

本発明は、下記の用語の説明および最後の実施例を含む下記の説明によって、より完全に認識され得る。本明細書で用いるとき、用語“含む”(including, containingおよびcomprising)は、開いた非限定的な意味で用いられる。

30

【0011】

式Iの化合物が記載されるとき、これは、式Iの化合物の互変異性体およびN-オキシドもまた含むことを意味する。

化合物、塩などについて複数形が用いられるとき、単数の化合物、塩などもまた意味するとする。

【0012】

本明細書で示された式は何れも、構造式によって示された構造を有する化合物および特定の変形または形態を表すことを意図している。特に、本明細書で示された何れの式の化合物も、不斉中心を有し得るため、異なるエナンチオマーまたはジアステレオアイソマーの形態で存在し得る。式Iの化合物に少なくとも1個の不斉炭素原子が存在するならば、このような化合物は、光学活性な形態または光学異性体の混合物の形態、例えばラセミ混合物の形態で存在し得る。全ての光学異性体およびそのラセミ混合物を含む混合物は、本発明の一部である。従って、本明細書で示された式は何れも、ラセミ体、1種以上のエナンチオマーの形態、1種以上のジアステレオマーの形態、1種以上のアトロプ異性体の形態、ならびにそれらの混合物を表すことを意図している。さらに、特定の構造は、幾何異性体(すなわちcisおよびtrans異性体)として、互変異性体として、またはアトロプ異性体として存在し得る。

40

【0013】

本明細書で示された式は何れも、当該化合物の水和物、溶媒和物および多型、ならびにそれらの混合物を表すことを意図している。

50

【0014】

また、本明細書で示された式は何れも、本化合物の同位体標識されていない形態および同位体標識された形態を表すことが意図されている。同位体標識された化合物は、1個以上の原子が選択された原子量または質量数を有する原子によって置き換えられている以外、本明細書で示された式によって表される構造を有する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I を含む。本発明は、本明細書で定義された種々の同位体標識された化合物、例えば、 ^3H 、 ^{13}C および ^{14}C などの放射活性同位体が存在するものを含む。このような同位体標識された化合物は、代謝試験(好ましくは ^{14}C にて)、反応速度試験(例えば ^2H または ^3H にて)、薬物または基質組織分布アッセイを含む検出または造影法、例えば陽電子放出断層撮影法(PET)または単一光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)、または、患者の放射活性処置に有用である。特に、 ^{18}F または標識された化合物は、PETまたはSPECT試験に特に好ましい。同位体標識された本発明の化合物およびそのプロドラッグは、一般的に、同位体標識されていない反応剤の代わりに容易に入手可能な同位体標識された反応剤を使用することによって、下記のスキームまたは実施例および製造方法に開示された手順を行うことによって製造され得る。

10

【0015】

さらに、より重い同位体、特に重水素(すなわち ^2H またはD)との置換によって、in vivo半減期の延長または必要な投与量の減少または治療指数の改善などの、より高い代謝安定性に由来する治療上の利点が得られる。本明細書の内容において、重水素は、式Iの化合物の置換基とみなされる。このようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体富化因子によって規定され得る。用語“同位体富化因子”は、本明細書で用いられるとき、特定の同位体についての同位体の存在量と天然の存在量の間の比を意味する。本発明の化合物中の置換基が重水素を表すならば、このような化合物は、示された重水素原子それぞれについて、少なくとも3500(示された重水素原子それぞれについて52.5%重水素組み込み)、少なくとも4000(60%重水素組み込み)、少なくとも4500(67.5%重水素組み込み)、少なくとも5000(75%重水素組み込み)、少なくとも5500(82.5%重水素組み込み)、少なくとも6000(90%重水素組み込み)、少なくとも6333.3(95%重水素組み込み)、少なくとも6466.7(97%重水素組み込み)、少なくとも6600(99%重水素組み込み)、または、少なくとも6633.3(99.5%重水素組み込み)の同位体富化因子を有する。本発明の化合物において、特定の同位体と特記されていない原子は何れも、その原子の安定な同位体を表すことを意味する。特にことわらない限り、ある位置で“H”または“水素”と特記された場合は、その位置は、天然の存在量の同位体組成で水素を有すると解釈される。従って、本発明の化合物において、重水素(D)と特記された全ての原子は、上で示された範囲内で、重水素を表すことを意味する。

20

30

【0016】

本明細書で用いられるとき、用語“異性体”は、同じ分子式を有するが原子の配列および配置が異なる、異なる化合物を言う。また、本明細書で用いられるとき、用語“光学異性体”または“立体異性体”は、示された本発明の化合物について存在し得る種々の立体異性体配置の何れかを言い、幾何異性体を含む。置換基は、炭素原子のキラル中心で結合し得ると理解される。用語“キラル”は、その鏡像パートナーと重ね合わせられない性質を有する分子を言い、一方、用語“アキラル”は、その鏡像パートナーと重ね合わせ得る分子を言う。従って、本発明は、本化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。“エナンチオマー”は、互いに重ね合わせられない鏡像である1対の立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1混合物が、“ラセミ”混合物である。この用語は、適切なときにラセミ混合物を示すために用いられる。“ジアステレオアイソマー”は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン・インゴールド・プレログR-S法に従って特記される。化合物が

40

50

純粋なエナンチオマーであるとき、各キラル炭素での立体化学は、RまたはSの何れかによって特記され得る。絶対配置が不明である分割された化合物は、それらがナトリウムD線の波長の平面偏光を回転させる方向(右旋性または左旋性)に依存して、(+)または(−)で示され得る。或る本明細書に記載された化合物は、1個以上の不斉中心を含み、その結果、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび絶対立体化学の用語で(R)−または(S)−として定義され得る他の立体異性体の形態を生じ得る。

【0017】

出発物質および方法の選択に依存して、本化合物は、その可能性のある異性体またはその混合物、例えば純粋な光学異性体の1つの形態で、または、異性体混合物、例えば不斉炭素の数に依存してラセミ体およびジアステレオアイソマー混合物として存在し得る。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物および光学的に純粋な形態を含む全てのこのような可能性のある異性体を含むことを意味している。光学的に活性な(R)−および(S)−異性体は、キラル合成またはキラル反応剤を用いて製造され得るか、あるいは、慣用的方法を用いて分割され得る。本化合物が二重結合を含むならば、置換基はE配置であってもZ配置であってもよい。本化合物が二置換シクロアルキルを含むならば、シクロアルキル置換基は、c i s配置を有していてもt r a n s配置を有していてもよい。また、全ての互変異体の形態を含むことが意図されている。

【0018】

本発明の化合物の全ての不斉原子(例えば炭素など)は、ラセミで存在しても、例えば(R)−、(S)−または(R, S)−配置のエナンチオマーについて富化していてもよい。或る態様において、各不斉原子は、(R)−または(S)−配置について、少なくとも50%のエナンチオマー過剰率、少なくとも60%のエナンチオマー過剰率、少なくとも70%のエナンチオマー過剰率、少なくとも80%のエナンチオマー過剰率、少なくとも90%のエナンチオマー過剰率、少なくとも95%のエナンチオマー過剰率、または少なくとも99%のエナンチオマー過剰率を有する。不飽和二重結合を有する原子の置換基は、可能であれば、c i s−(Z)−型またはt r a n s−(E)−型で存在し得る。

【0019】

従って、本明細書で用いられるとき、本発明の化合物は、可能性のある異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体またはそれらの混合物の何れか1つの形態で、例えば実質的に純粋な幾何(c i sまたはt r a n s)異性体、ジアステレオマー、光学異性体(対掌体)、ラセミ体またはそれらの混合物として存在し得る。

【0020】

得られた異性体混合物は何れも、成分の物理化学的な相違に基づいて、例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって、純粋なまたは実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離され得る。

【0021】

最終生成物または中間体の得られたラセミ体は何れも、既知の方法によって、例えば、光学活性な酸または塩基と共に得られたジアステレオマー塩を分離し、そして光学活性な酸性または塩基性化合物を遊離することによって、光学的対掌体に分離され得る。特に、塩基性部分を用いて、例えば、光学活性な酸、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ−O, O'−p−トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー−10−スルホン酸と形成される塩の分別結晶によって、本発明の化合物をその光学的対掌体に分離し得る。また、ラセミ生成物は、キラルクロマトグラフィー、例えばキラル吸着剤を用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分離され得る。

【0022】

本明細書で示された式の何れかについて述べるとき、明記された変数について、可能な種類のリストからの特定の部分の選択は、他に表した該変数についての部分を定義することを意図しない。言い換えると、変数が1回以上現れるとき、明記されたリストからの種類の選択は、他の場所の式中の同じ変数についての種類の選択から独立である(ここで、上記または下記の好ましいとして特徴付けられた態様において、1個以上から全てのより

10

20

30

40

50

一般的な表現は、より具体的な定義と置き換えられ、その結果、それぞれ本発明のより好ましい態様を導く)。

【0023】

前記および後記で用いられる一般的な用語は、好ましくは、本明細書の内容において、ことわりのない限り、下記の意味を有する：

ベンゼン縮合6員酸素含有ヘテロ環は、クロマンの基本コアを有する誘導体、または、クロメン、例えば2H-クロメンまたは4H-クロメン(クロマー3-エンまたはクロマー2-エン)を言う。

【0024】

炭素含有基、部分または分子は、1～7個の、好ましくは1～6個の、より好ましくは1～4個の、最も好ましくは1個または2個の炭素原子を含む。1個より多い炭素原子を有する非環状炭素含有基または部分は何れも、直鎖または分枝鎖である。接頭辞“低級”は、1～7個の、好ましくは1～4個の炭素原子を有する基を表し、対象の基は、非分枝であるか、1個または多数の枝分かれを有する分枝であるかの何れかである。

10

【0025】

“アルキル”は、直鎖または分枝鎖アルキル基を言い、好ましくは、直鎖または分枝鎖 C_{1-12} アルキルを表し、例えばメチル、エチル、*n*-またはイソプロピル、*n*-、イソ-、*sec*-または*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、2-エチルヘキシル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、*n*-ドデシルである。“低級アルキル”は、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシルまたは*n*-ヘプチルである。従って、 C_{1-7} アルキルは、それぞれ1～7個の炭素原子を有する、非分枝であるか、または分枝である(1個または多数の枝分かれを有する)かの何れかであるアルキル基であり、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチルなどを含む。

20

【0026】

“アルコキシ”、“アルコシアルキル”、“アルコシカルボニル”、“アルコシ-カルボニルアルキル”、“アルキルスルホニル”、“アルキルスルホキシ”、“アルキルアミノ”、“ハロアルキル”などの他の基のアルキル部分はそれぞれ、上記の“アルキル”の定義に記載されたものと同じ意味を有する。

30

【0027】

“アルキレン”は、アルキル-ビラジカルを言う。従って、“低級アルキレン”は、例えば、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2-CH_2-$)、プロピレン($-CH_2-CH_2-CH_2-$)またはテトラメチレン($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$)である。

【0028】

“シクロアルキル”は、炭素環1つにつき3～12個の環原子を有する、飽和または部分的に飽和の、単環式、縮合多環式またはスピロ多環式炭素環を言う。シクロアルキル基の例は、下記の部分を含む：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル。用語シクロアルキルは、“アリール”を除外する。

40

【0029】

“置換アルキル”または“置換低級アルキル”は、1個以上の、好ましくは1～3個の置換基が、例えばハロゲン、アミノ、*N*-低級アルキルアミノ、*N,N*-ジ-低級アルキルアミノ、*N*-低級アルカノイルアミノ、*N,N*-ジ-低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコシカルボニル、カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、低級アルキルチオが存在し得る、上で定義したアルキル/低級アルキルである。さらに、置換アルキルは、本明細書で定義されたヘテロ環基によって置換されていてもよい。さらに、置換アルキルは、本明細書で定

50

義されたシクロアルキルによって置換されていてもよい；このような場合の例は、 $-\text{CH}_2$ -シクロプロピル部分である。

【0030】

“置換シクロアルキル”は、1個以上の置換基が、好ましくは1～3個の置換基が存在してもよく、当該置換基が、“置換アルキル”で定義されたものであり、かつ“アルキル”それ自身(例えばメチル)も含む、上で定義したシクロアルキルである。従って、 $-(\text{CH}_3)$ シクロプロピルなどの部分は、置換シクロアルキルと考えられる。

【0031】

“ハロゲン”(または“ハロ”)は、フッ素、臭素、塩素またはヨウ素を表し、特にフッ素、塩素である。ハロゲン置換された基および部分、例えばハロゲンによって置換されたアルキル(ハロアルキル)は、モノハロゲン化、ポリハロゲン化またはパーハロゲン化されていてもよい。

【0032】

“ハローアルキル”は、1個以上の本明細書で定義されたハロ基によって置換されている、本明細書で定義されたアルキルを言う。ハローアルキルは、モノハローアルキル、ジハローアルキルであっても、パーハローアルキルを含むポリハローアルキルであってもよい。モノハローアルキルは、アルキル基中に1個のヨード、ブロモ、クロロまたはフルオロを有し得る。ジハローアルキルおよびポリハローアルキル基は、アルキル中に、同一のハロ原子を2個以上有していても、異なるハロ基の組み合わせを有していてもよい。典型的には、ポリハローアルキルは、12個までの、または10個または8個または6個または4個または3個または2個のハロ基を含む。ハローアルキルの非限定的な例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルを含む。パーハローアルキルは、全ての水素原子がハロ原子で置き換えられているアルキルを言う。

【0033】

ヘテロ原子は、炭素および水素以外の原子であり、好ましくは窒素(N)、酸素(O)または硫黄(S)であり、特に窒素または酸素である。

【0034】

“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環”は、3～24個の、より好ましくは4～16個の、最も好ましくは5～10個の、最も好ましくは5個または6個の環原子を有し；ここで、1個以上の、好ましくは1～4個の、特に1個または2個の環原子がヘテロ原子である(従って、残りの環原子は炭素である)、飽和、部分的に飽和または不飽和であるヘテロ環基を言い、好ましくは、単環式環または多環式環(多環式環の場合、特に二環式、三環式またはスピロ環式環)である。結合環(すなわち分子に連結している環)は、好ましくは4～12個の、特に5～7個の環原子を有する。用語ヘテロシクリルは、ヘテロアリアルを含む。ヘテロ環基(ヘテロシクリル)は、非置換であっても、1個以上、特に1～3個の、置換アルキルについて上で定義した置換基からなる群から独立して選択される基、および/または1個以上の下記の置換基：アルキル、オキシ(=O)、チオノ(=S)、イミノ(=NH)、イミノ低級アルキルによって置換されていてもよい。

【0035】

多環式ヘテロ環部分は、さらに飽和、部分的に飽和または不飽和環と結合して、多環式ヘテロ環基を形成していてもよい。このような多環式ヘテロ環基は、1個または2個のベンゼン基が、上で定義した単環式ヘテロ環基と結合して、クロマン基を形成する部分を含む。さらに、多環式ヘテロ環部分は、本明細書で定義されたアルカンジイルまたはアルケンジイルによって架橋されていてもよい。さらに、多環式ヘテロ環部分は、1個の連結原子を介して、さらにヘテロシクリルまたはシクロアルキルに結合して、スピロ環ヘテロ環部分を形成していてもよい。R²の場合において、好ましいヘテロ環基は、飽和ヘテロ環基で

あり、少なくとも1個の窒素環原子を含み、ここで、ヘテロ環が、好ましくは窒素環原子を介して、式Iの分子の基に結合している。最も好ましくは、ヘテロ環基は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニルであり、当該基は、所望によりオキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルおよびピリジルからなる群から互いに独立して選択される、1個以上の、好ましくは1個または2個の基によって置換されている。

【0036】

乙の場合において、好ましいヘテロ環は、飽和ヘテロ環であり、少なくとも1個の酸素環原子を含み、ここで、ヘテロ環基は、好ましくは炭素環原子を介して、式Iの分子の基に結合している。最も好ましくは、ヘテロ環は、オキセタン、テトラヒドロフリル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、ピラニル、2-オキサビシクロ[1.1.1]ペンタニル；5-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサニル；2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサニル；6-オキサビシクロ[3.1.1]ヘプタニル；2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニル；2-オキサビシクロ[3.1.1]ヘプタニル；7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニル；8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル；2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタニル；6-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニルおよび2-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニルからなる群から選択され、ここで、当該ヘテロ環は、所望により低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルおよびピリジルからなる群から互いに独立して選択される、1個以上の、好ましくは1個または2個の基によって置換されている。

【0037】

“アリール”は、環部分に6～20個の炭素原子を有する芳香族性炭化水素基を言う。典型的には、アリールは、6～20個の炭素原子を有する、単環式、二環式または三環式アリールである。さらに、用語“アリール”は、本明細書で用いられるとき、単環式芳香環または縮合している多環式芳香環である芳香族性置換基を言う。好ましくは、アリールは C_6-C_{10} -アリールである。非限定的な例は、フェニルまたはナフチルを含み、これらはそれぞれ、非置換であっても、 C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_7 -アルコキシ、アミノ、ニトロまたはシアノからなる群から選択される、1～4個の置換基によって、好ましくは1～2個の置換基によって置換されていてもよい。本明細書で用いられるとき、用語“アリール”は、好ましくは、非置換フェニルまたは置換フェニルを言い、ここで、置換フェニルの置換基は、“アリール”について上で記載されたものである。本明細書で用いられるとき、用語“アリール”は、最も好ましくは、非置換フェニルを言う。

【0038】

“処置”は、疾患または障害の予防的(prophylactic, preventive)および治療的処置、ならびに進行の遅延を含む。

【0039】

“塩”(“またはその塩”によって意味されるもの)は、単独で存在するか、または、式Iの遊離化合物との混合物で存在してもよく、好ましくは薬学的に許容される塩である。

【0040】

このような塩は、例えば、酸付加塩として、好ましくは有機酸または無機酸と共に塩基性窒素原子を有する式Iの化合物から形成され、特に薬学的に許容される塩である。適当な無機酸は、例えば、ハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボン酸またはスルホン酸であり、例えばフマル酸またはメタンスルホン酸である。また、単離または精製の目的のために、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を使用することも可能である。治療的使用のためには、薬学的に許容される塩または遊離化合物のみが用いられ(適用可能な場合は、医薬製剤の形態で)、従って、これらが好ましい。新規化合物の遊離形と、中間体として使用され得る塩を含むその塩形の間の密接な関係性から見て、例えば、新規化合物の精製または同定において

、前記および後記の遊離化合物についての記載は全て、適切かつ好都合な場合、対応する塩についても記載していると解釈されるべきである。式 I の化合物の塩は、薬学的に許容される塩が好ましい；薬学的に許容される塩を形成する適当なカウンターイオンは、当技術分野で既知である。

【0041】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸と共に形成され、例えば酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩(chlorotheophyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩(napsylate)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロ酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩である。

10

【0042】

塩を誘導し得る無機酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。

塩を誘導し得る有機酸は、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などを含む。

20

【0043】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基と共に形成され得る。

塩を誘導し得る無機塩基は、例えばアンモニウム塩、および、周期表の I ~ XII の行の金属の塩を含む。或る態様において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛および銅から誘導される。特に適当な塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩を含む。

【0044】

塩を誘導し得る有機塩基は、例えば、第 1 級、第 2 級および第 3 級アミン類、天然由来の置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類、塩基性イオン交換樹脂などを含む。或る有機アミン類は、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンを含む。

30

【0045】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性部分または酸性部分から、慣用の化学的な方法によって合成され得る。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形を化学量論的な量の適切な塩基(例えば Na、Ca、Mg または K の水酸化物塩、炭酸塩、重炭酸塩など)と反応させることによって、または、これらの化合物の遊離塩基形を化学量論的な量の適切な酸と反応させることによって製造され得る。このような反応は、典型的に、水中また有機溶媒中または 2 種の混合物中で行われる。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体の使用が、実用的な場合に好ましい。さらなる適当な塩のリストは、例えば“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)において見出され得る。

40

【0046】

“組み合わせ剤”は、1 つの単位投与形の固定化された組み合わせ、または、式 I の化合物および組み合わせパートナー(例えば下に説明した他の薬物、“治療剤”または“併用薬”とも言う)を、同時に、または、特に組み合わせパートナーが協同効果、例えば相乗効果を示すことを可能とする時間間隔内で別個に投与される組み合わせされた投与のため

50

の複数パーツのキットを言う。用語“共投与”または“組み合わせられた投与”などは、本明細書で用いられるとき、それを必要とする一対象(例えば一患者)への、選択された組み合わせパートナーの投与を包含することを意味し、必ずしも複数の薬物が同じ投与経路によってまたは同時に投与されるのではない処置レジメを含むことを意図している。用語“薬学的組み合わせ剤”は、本明細書で用いられるとき、1種以上の有効成分を混合してまたは組み合わせ得られた製品を意味し、複数の有効成分の固定化された組み合わせおよび固定化されない組み合わせの双方を含む。用語“固定化された組み合わせ”は、複数の有効成分、例えば式 I の化合物および組み合わせパートナーが、1 個の投与形で一患者に双方同時に投与されることを意味する。用語“固定化されない組み合わせ”は、複数の有効成分、例えば式 I の化合物および組み合わせパートナーが、別のものとして、一患者に、一緒に、同時にまたは特定の時間制限なしに連続して、双方とも投与されることを意味し、ここで、当該投与は、治療有効量の 2 種の化合物を患者の身体に提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば 3 種以上の有効成分の投与に適用する。

10

【発明を実施するための形態】

【0047】

独立して集合的に好ましい態様、または全ての組み合わせまたは下位の組み合わせにおいて、本発明は、遊離形または酸付加塩形の、置換基が本明細書で定義されたものである式 I の化合物に関する。

【0048】

本発明は、さらに、式 I の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグに関する。特に、本発明はまた、in vivoで式 I の化合物に変換される本明細書で定義された式 I の化合物のプロドラッグに関する。式 I の化合物についての全ての記載は、従って、適切かつ好都合な場合、対応する式 I の化合物のプロドラッグについても記載していると解釈されるべきである。

20

【0049】

本発明は、さらに、式 I の化合物の薬学的に許容される代謝物に関する。

【0050】

他の態様において、本発明は、

A^1 が N を表し、 A^2 が C を表し、 A^3 が N を表し、 A^4 が CH を表すか、
あるいは、

30

A^1 が CH を表し、 A^2 が N を表し、 A^3 が C を表し、 A^4 が N を表し；

Z が、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロ環を表し；

m が、1 または 2 を表し；

n が、1 または 2 を表し；

$A^5 - R^2$ が、 $N - R^2$ 、 $NC(H)R^2R^3$ 、 CR^2R^3 または $CR^3 - CH_2 - R^2$ を表し；

R^3 が、水素、 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシを表し；

R^2 が、ヘテロシクリルを表し、

当該ヘテロシクリルが、3～12 個の環形成原子を含み、

1～3 個の窒素原子、0～3 個の酸素原子、0～3 個の硫黄原子を含み、

40

飽和または部分的に飽和であり、

所望により 1～4 個の置換基によって置換されており、当該置換基は、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、アミノカルボニル、 C_{1-7} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-7} アルキル)アミノカルボニル、 C_{1-7} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択されるか；

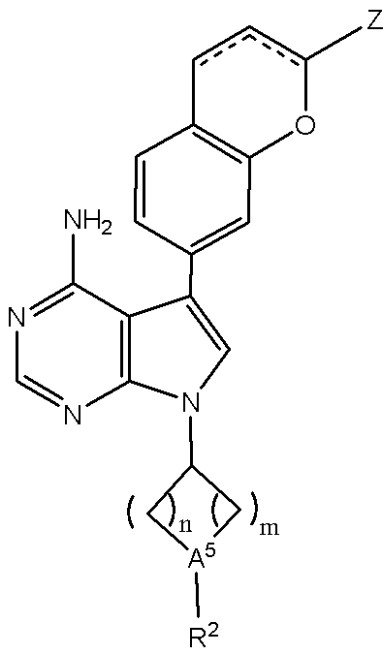
あるいは、 R^2 が、OH、SH、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-7} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-7} アルキルスルホニルアミノを表す、
式 I の化合物またはその塩に関する。

【0051】

50

一つの態様において、本発明は、式I-1：

【化 3】



I-1

10

[式中、置換基は、本明細書で定義された通りである。]

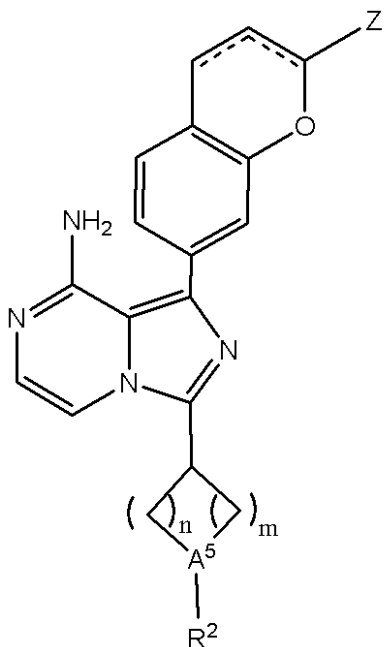
20

によって表される式 I の化合物を提供する。式I-1の化合物は、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの5,7-二置換誘導体と考えてもよい。

【0052】

さらに好都合な態様において、本発明は、式I-2：

【化 4】



I-2

30

[式中、置換基は、本明細書で定義された通りである。]

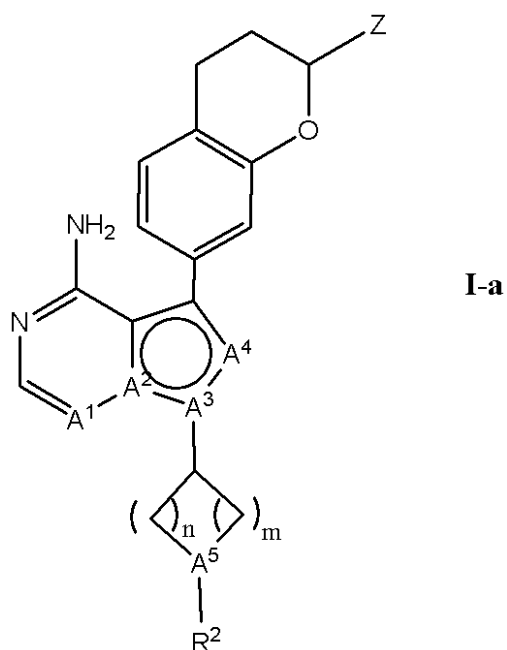
40

によって表される式 I の化合物を提供する。式I-2の化合物は、イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミンの1,3-二置換誘導体と考えてもよい。

【0053】

さらに好都合な態様において、本発明は、式I-a：

【化 5】



10

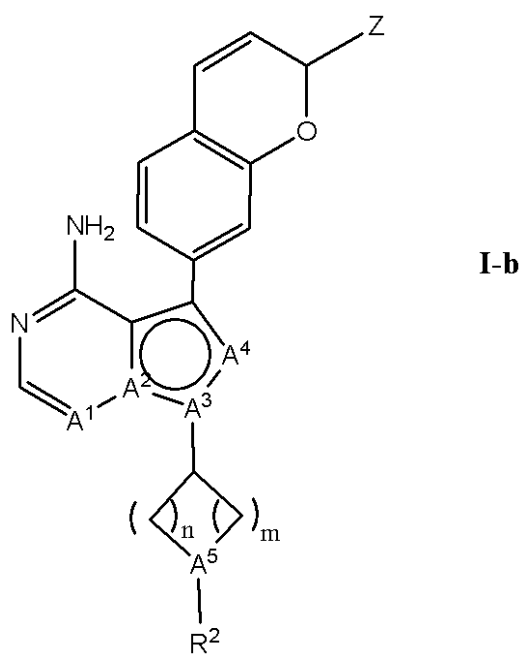
[式中、置換基は、本明細書で定義された通りである。]
 によって表される式 I の化合物を提供する。

20

【 0 0 5 4】

さらに好都合な態様において、本発明は、式 I-b：

【化 6】



30

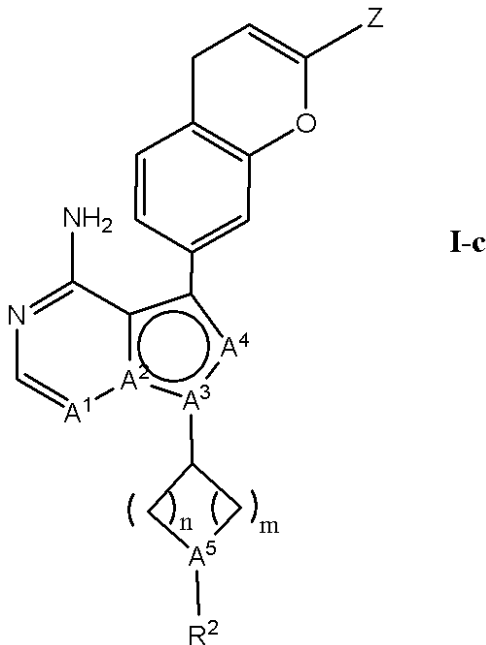
[式中、置換基は、本明細書で定義された通りである。]
 によって表される式 I の化合物を提供する。

40

【 0 0 5 5】

さらに好都合な態様において、本発明は、式 I-c：

【化 7】



10

[式中、置換基は、本明細書で定義された通りである。]
 によって表される式 I の化合物を提供する。

20

【0056】

本明細書で記載された“式 I の化合物”は、上記の式 I-1、I-2、I-a、I-b および I-c の化合物を含む。また、式 I の化合物に関するものを含む本明細書で記載された本発明の態様は、それぞれ別個に式 I-1、I-2、I-a、I-b および I-c の化合物に関する。

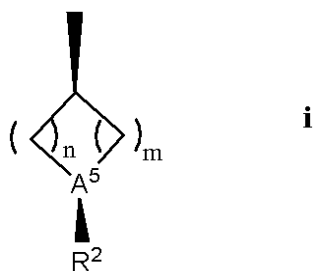
好ましい態様において、式 I-1 の化合物が提供される。

他の好ましい態様において、----- は、一重結合を表す。

【0057】

好ましい態様において、その立体化学が、図 i :

【化 8】



30

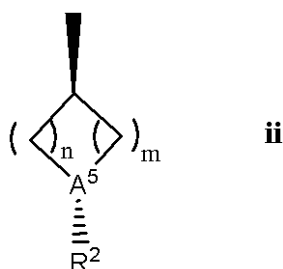
に示した通りである式 I の化合物が提供される。

【0058】

他の態様において、立体化学は、図 ii :

40

【化 9】



に示した通りである。

50

【0059】

他の態様において、Zは、所望により置換されたアリールまたは所望により置換されたヘテロ環を表す。

【0060】

さらなる態様において、Zは、
非置換フェニル、

ヘテロ環式環A(ここで、当該ヘテロ環式環Aは、N、OおよびS、好ましくはNおよびOから独立して選択される1個または2個の環ヘテロ原子を含む、非置換5員または6員の飽和、部分的に飽和または不飽和環である。)、

C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、
または、環炭素原子のみを含む6員スピロ環式環C
を表す。

10

【0061】

好ましい態様において、Zは、フェニル、テトラヒドロフラニル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、ピリジニル、または炭素環原子のみを含む6員スピロ環式環Cを表す。

他の好ましい態様において、Zは、フェニルまたはテトラヒドロフラニルを表し、好ましくはテトラヒドロフラン-2-イルである。

【0062】

さらなる態様において、本発明は、置換基が本明細書で定義された通りであり、かつZが所望により置換されたフェニルを表す、式Iの化合物を提供する。

20

さらなる態様において、本発明は、置換基が本明細書で定義された通りであり、かつZが非置換フェニルを表す、式Iの化合物を提供する。

【0063】

さらなる態様において、mは1を表す。他の態様において、nは1を表す。

さらなる態様において、mおよびnの両方が1を表す。別の態様において、mおよびnの両方が2を表す。

【0064】

他の態様において、 R^3 は、H、 C_{1-4} アルキル(好ましくはメチル)またはヒドロキシを表し、好ましくはHまたはOHである。

30

【0065】

さらなる態様において、 A^5-R^2 は CR^2R^3 または $CR^3-CH_2-R^2$ を表す。より特定の態様において、 A^5-R^2 が $CR^3-CH_2-R^2$ を表すとき、 R^3 はHまたはOHである。

【0066】

他の態様において、 A^5-R^2 は、 CR^2R^3 または $CR^3-CH_2-R^2$ を表し、ここで、 R^3 は C_{1-7} アルキルまたはヒドロキシを表し、好ましくはメチルまたはヒドロキシである。

さらなる態様において、 A^5-R^2 は CHR^2 または $CH-CH_2-R^2$ を表す。

【0067】

さらなる態様において、 A^5 は、 $C(CH_3)-$ 、 $C(OH)-CH_2-$ 、 $CH-$ または $CH-CH_2-$ (ここで、1個のみのC原子は、環形成原子である。)を表し、好ましくは A^5 は $CH-$ または $CH-CH_2-$ を表す。 A^5 は、 A^5 が環員である環中の炭素原子と一体となって、シクロブタン部分、シクロブタンメチレン部分、シクロペンタン部分、シクロペンタンメチレン部分、シクロヘキサン部分、シクロヘキサンメチレン部分を形成し得る。好ましい態様において、 A^5 は、 A^5 が環員である環中の炭素原子と一体となって、シクロブタン部分、シクロブタンメチレン部分、シクロヘキサン部分またはシクロヘキサンメチレン部分を形成し得る。

40

【0068】

他の態様において、 A^5-R^2 は CR^2R^3 を表し、ここで、mおよびnが両方とも1

50

であるとき、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素と一体となって、5員スピロ環基を形成し、当該スピロ環基は、下に示すスピロ環式環から選択される：

【化10】



10

【0069】

他の態様において、 R^2 は、ヘテロシクリル環 B を表し、当該ヘテロシクリル環 B は、3～12 個の環形成原子を含み、1～3 個の窒素原子、0～3 個の酸素原子、0～3 個の硫黄原子を含み、飽和または部分的に飽和であり、所望により 1～4 個の置換基によって置換されており、当該置換基は、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、アミノカルボニル、 C_{1-7} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-7} アルキル)アミノカルボニル、 C_{1-7} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択されるか；

20

あるいは、 R^2 は、OH、SH、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-7} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-7} アルキルスルホニルアミノを表す。

【0070】

さらなる態様において、 R^2 は、ヘテロシクリル環 B を表し、当該ヘテロシクリル環 B は、5～6 個の環形成原子を含み；1～2 個の窒素原子、0～1 個の酸素原子、0～1 個の硫黄原子を含み；飽和であり；所望により 1 個または 2 個の置換基によって置換されており、当該置換基は、オキソ、ヒドロキシ、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、アミノカルボニルおよびエトキシカルボニルからなる群から独立して選択される。

【0071】

30

さらなる態様において、 R^2 は、OH、 C_{1-7} アルコキシ、SH、 C_{1-7} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-7} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-7} アルキルスルホニルアミノを表す。

【0072】

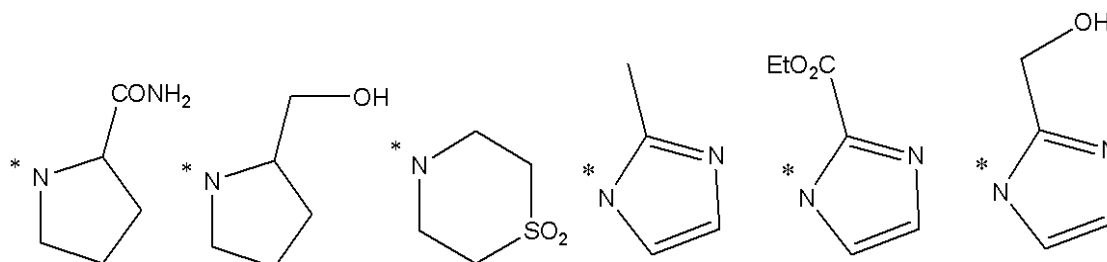
さらなる態様において、 R^2 は、本明細書で定義されたヘテロシクリル環 B を表し、当該ヘテロシクリル環 B は、環窒素原子を介して A^5 に結合している。

【0073】

さらなる態様において、 R^2 は、下記のヘテロ環部分：

【化11】

40



(ここで、印を付けた原子が、 A^5 に結合している。)
から選択される、ヘテロシクリル環 B を表す。

【0074】

さらなる態様において、 R^2 は、ヒドロキシ、アミノ、メチルカルボニルアミノ、メチ

50

ルスルホニルアミノ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、チオ、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、特にメチルチオまたはヒドロキシを表す。

【0075】

他の態様において、 R^2 は、OH、SH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニルアミノおよび C_{1-4} アルキルスルホニルアミノから選択される。

【0076】

他の態様において、 R^2 は、5員または6員の、飽和、部分的に飽和または不飽和環であるヘテロシクリル環Bであり、

ここで、当該6員飽和環は、所望により $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ 架橋を含み、該環は、少なくとも1個のN環原子を含み、

— 所望により1個、2個または3個のさらなるN原子を含むか、または

— 所望により1個のさらなるS原子を含み、当該S原子は、所望により1個または2個の=O置換基によって置換されており、

ここで、ヘテロシクリル環Bは、所望により、1個または複数のC原子および／またはN原子で、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニルおよび C_{1-4} アルキルカルボニルから選択される1個以上の置換基で置換されている。

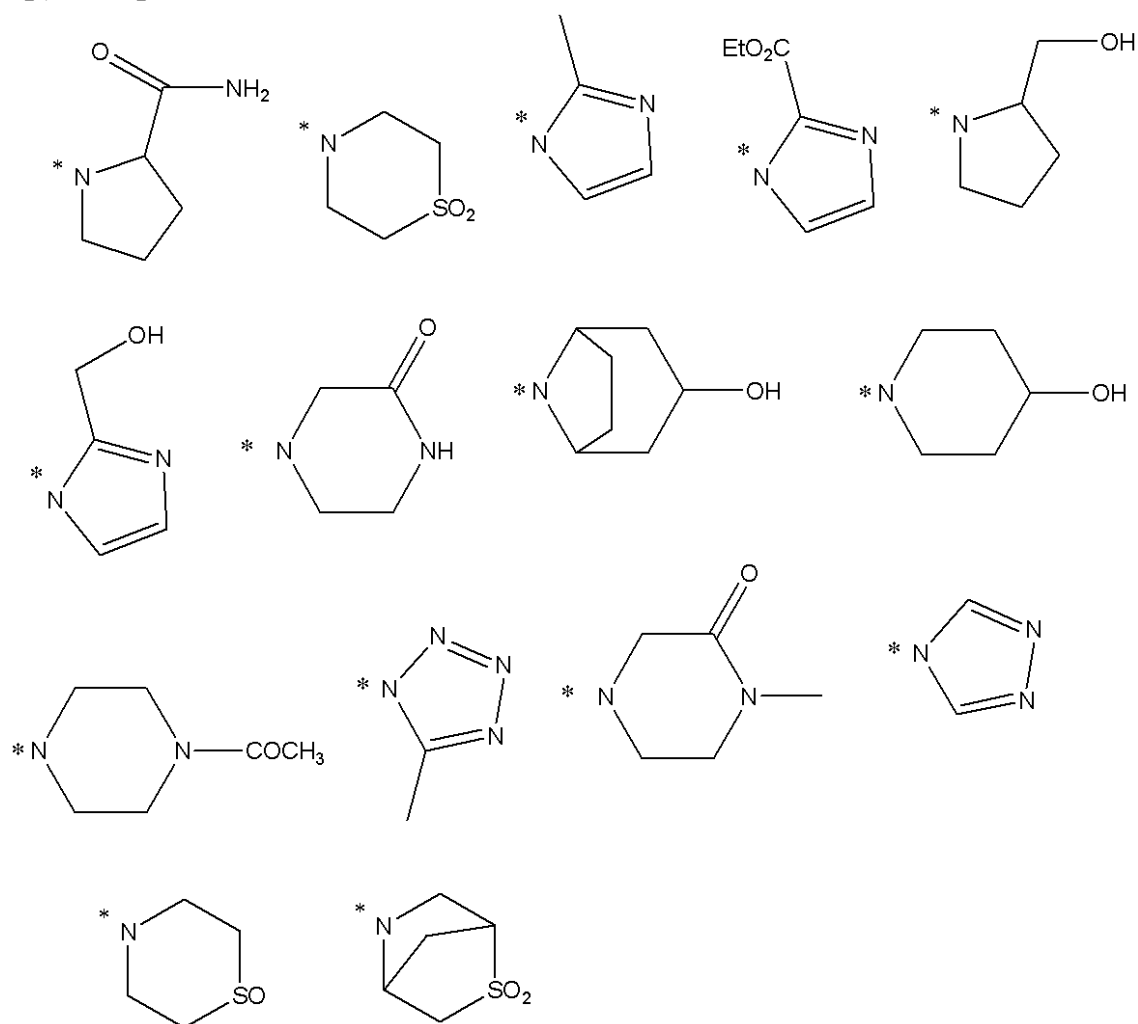
【0077】

他の態様において、 R^2 は、OH、 NH_2 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NH SO_2 CH_3$ 、 $-NH-CO-$ シクロプロピル、 $-NH-CO-$ イソプロピルおよび $-NH-CO-$ メチルから選択されるか、あるいは、 R^2 は、下記の基：

10

20

【化 1 2】



10

20

(ここで、*は、結合点を示す。)
 の何れか 1 つから選択される。

30

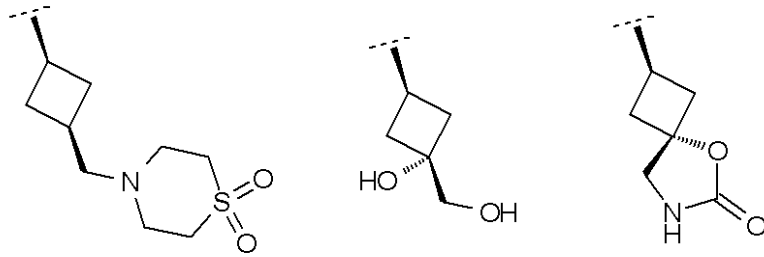
【0078】

特に好都合な態様において、本発明は、下記の実施例で記載された式 I の化合物またはその塩、特に薬学的に許容される塩に関する。

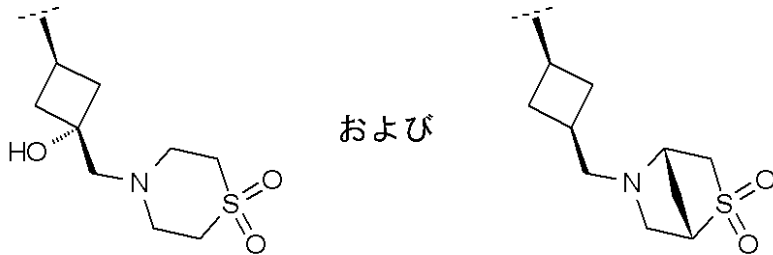
【0079】

特に好ましい態様において、A³ に結合している基は、

【化 1 3】



10



から選択される。

【0080】

20

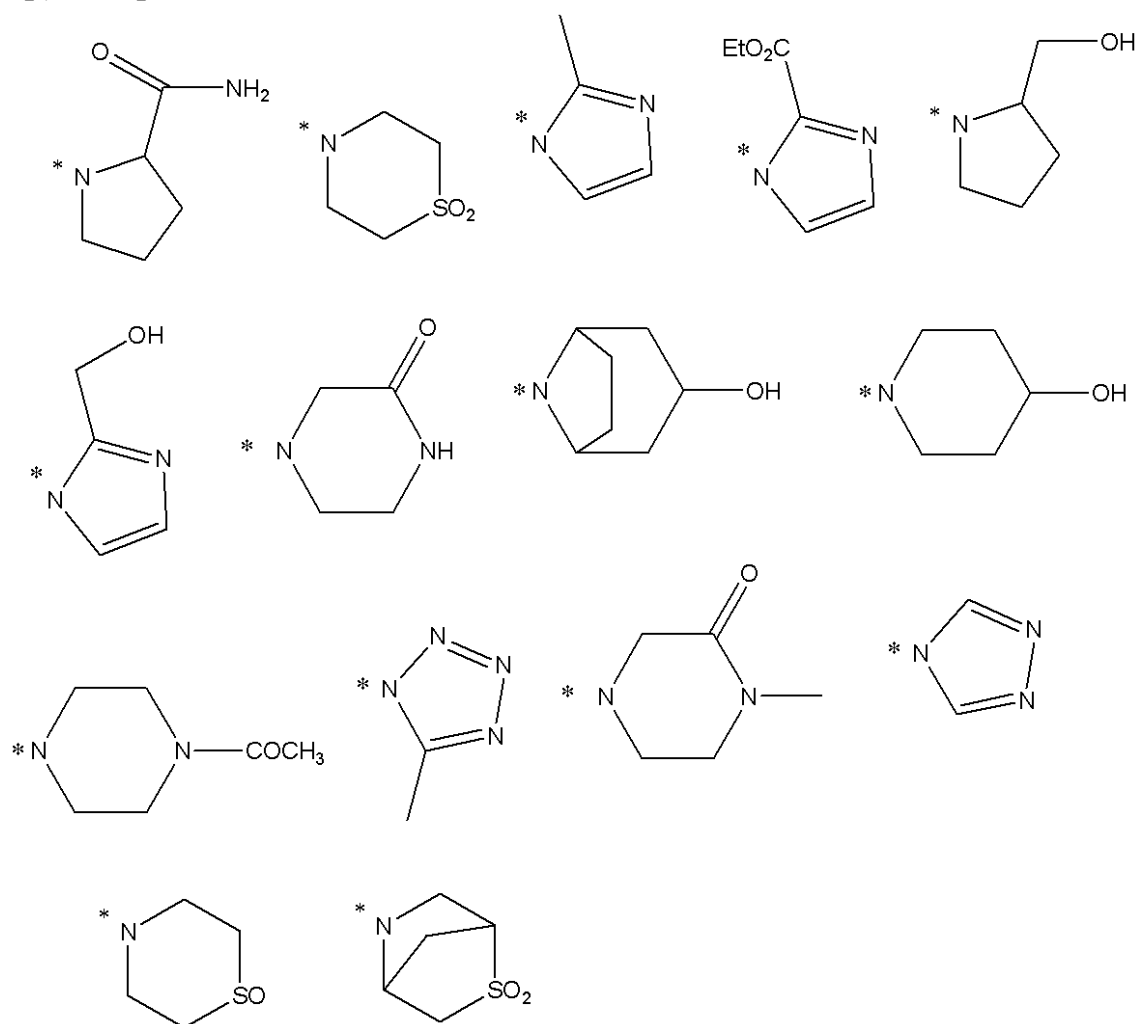
他の態様において、

- ・一重結合／二重結合、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 が、式 I に記載された通りであり；
- ・Z が、フェニル、テトラヒドロフラニル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、ピリジニル、または、環炭素原子のみを含む 6 員スピロ環式環 C を表し；
- ・m および n が共に 1 を表すか、または、m および n が共に 2 を表し；
- ・ A^5-R^2 が、 CR^2R^3 または $CR^3-CH_2-R^2$ を表し；
- ・ R^2 が、OH、 NH_2 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NH-SO_2CH_3$ 、 $-NH-CO-$ シクロプロピル、 $-NH-CO-$ イソプロピルおよび $-NH-CO-$ メチルから選択されるか

あるいは、 R^2 が、下記の基：

30

【化 1 4】



10

20

30

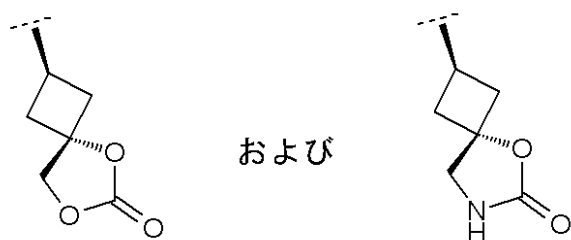
40

(ここで、*は結合点を示す。)

の何れか 1 つから選択されるか、

あるいは、 $A^5 - R^2$ が $C R^2 R^3$ を表し、ここで、 m および n が共に 1 であるとき、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素と一体となって、5 員スピロ環基を形成し、当該スピロ環基は、下に示すスピロ環式環：

【化 1 5】



から選択され；

・ R^3 が、水素、 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシを表す；

式 I の化合物が提供される。

【0081】

本発明は、第 2 の局面において、式 I の化合物の製造方法に関する。式 I の化合物またはその塩は、式 I の化合物の製造について前に記載されていなければ、それ自身既知の方法に従って製造される(上で引用された参考文献を参照のこと)。

【0082】

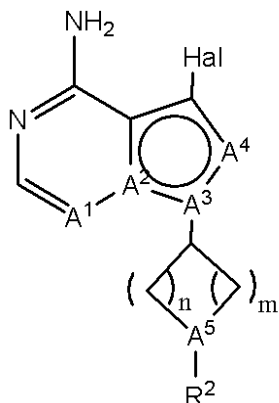
50

一般的な反応プロセス：

一つの態様において、本発明は、式 I の化合物を製造する方法(方法 B)であって、式 IV

：

【化 1 6】



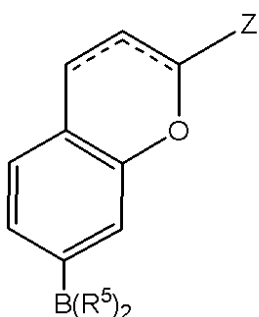
IV

10

[式中、置換基は、上で定義された通りであり、H a l はハロゲン、特にヨードまたはブ
ロモを表す。]

の化合物を、式 V：

【化 1 7】



V

20

[式中、置換基は、上で定義された通りであり、B (R ⁵) ₂ は、環状または非環状ボロン
酸、例えば 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを表す。]

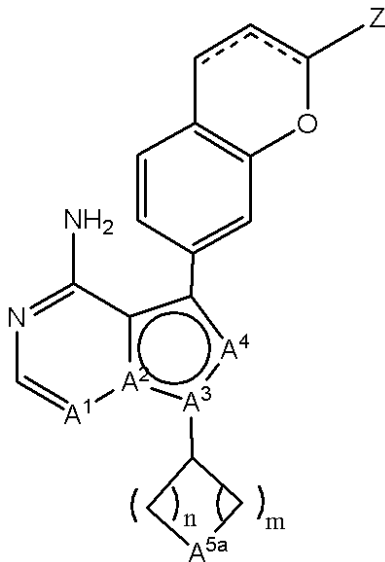
30

の化合物と、触媒、例えば P d (0) 触媒、例えば P d (P P h ₃) ₄ の存在下、所望により
1 種以上の反応助剤、例えば塩基、例えば N a ₂ C O ₃ の存在下で、所望により 1 種以上
の希釈剤、特に極性溶媒、例えば H ₂ O / d m f の存在下で、反応させる工程を含む方法
に関する。このタイプの反応はまた、スズキ反応として知られており、典型的な反応条件
は、当技術分野で既知であり、それらを本発明の方法に適用し得る。

【 0 0 8 3 】

さらなる態様において、本発明は、式 I の化合物を製造する方法(方法 C)であって、式
VI：

【化 1 8】



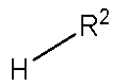
VI

10

[式中、置換基は、上で定義した通りであり、 A^{5a} は、 CR^3CHO 、特に $CHCHO$ を表す。]

の化合物を、式VII：

【化 1 9】



VII

20

[式中、 R^2 は、上で定義した通りである。]

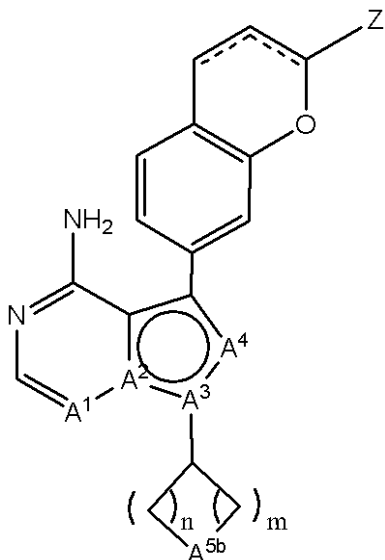
の化合物と、所望により1種以上の反応助剤、例えば水素化ホウ素塩、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素塩の存在下、所望により1種以上の希釈剤、特に非極性溶媒、例えばジクロロエタンの存在下で、反応させる工程を含む方法に関する。このタイプの反応はまた、還元的アミノ化反応として知られており、典型的な反応条件は、当技術分野で既知であり、それらを本発明の方法に提供し得る。この態様において、出発物質であるアルデヒドVIを、例えば、超原子価ヨウ素反応剤、例えば2-ヨードオキシ安息香酸(IBX)を用いて、対応するアルコールを酸化させることによって、*in situ*で形成し得る。

30

【0084】

さらなる態様において、本発明は、式Iの化合物を製造する方法(方法D)であって、式IIX：

【化 2 0】



IIX

40

50

[式中、置換基は上で定義した通りであり、 A^{5b} は、 CR^3CH_2O-FG (FG はヒドロキシ活性化基である)、特に $CHCH_2OTs$ (Ts はトシレートを表す)を表す。]の化合物を、式IX：

【化21】



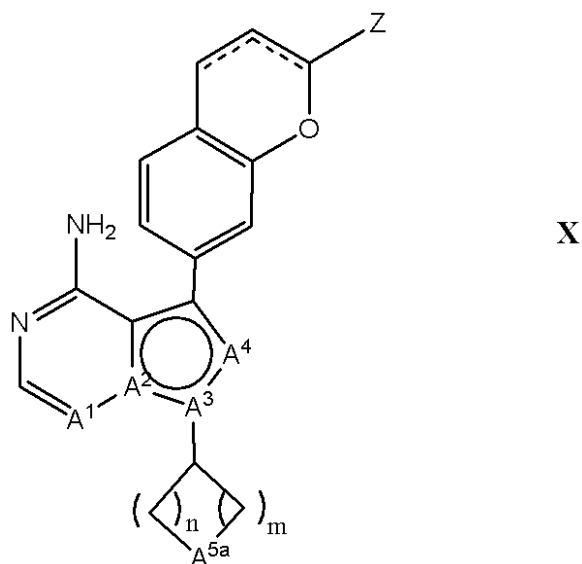
[式中、 R^2 は、上で定義した通りであり、特にチオまたはアルキルチオであり、 M は、(土類)アルカリ金属、特にナトリウムを表す。]

の化合物と、所望により1種以上の反応助剤の存在下で、所望により1種以上の希釈剤、特にTHFなどの極性溶媒の存在下で、反応させる工程を含む方法に関する。典型的な反応条件は、当技術分野で既知であり、それらを本発明の方法に適用し得る。

【0085】

さらなる態様において、本発明は、式Iの化合物を製造する方法(方法E)であって、式X：

【化22】



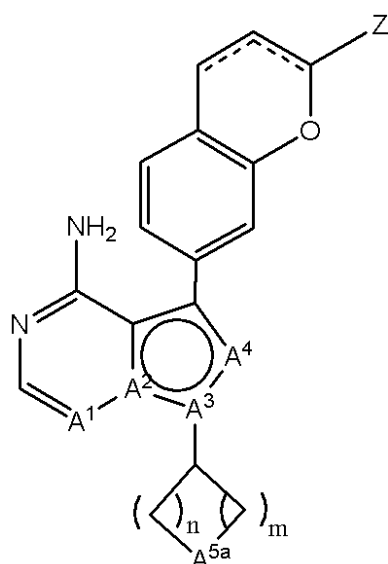
[式中、置換基は、上で定義した通りであり、 A^{5b} は、アジド含有基、例えば $CR^3CH_2N_3$ を表す。]

の化合物を還元剤と反応させる、例えばトリフェニルホスフィンおよび水でStaudinger還元を行う工程を含む方法に関する。このタイプの反応は、アジド還元として知られており、生成物は、対応する第1級アミンである。

【0086】

さらなる態様において、本発明は、式Iの化合物を製造する方法(方法F)であって、式XI：

【化 2 3】



XI

10

[式中、置換基は、上で定義した通りであり、 A^{5b} は、アミノ含有基、例えば $CR^3CH_2NH_2$ を表す。]

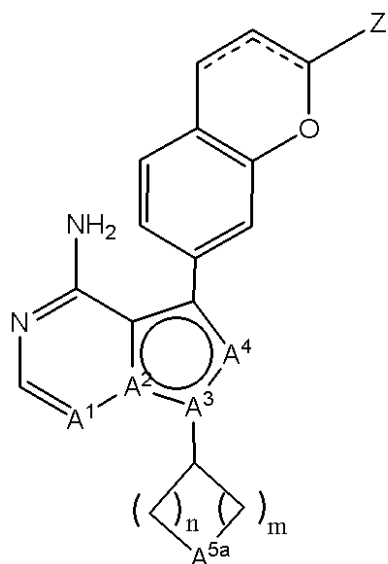
の化合物を、アシル化剤またはスルホニル化剤、例えば塩化アセチルまたは塩化メタンスルホニルと反応させる工程を含む方法に関する。このタイプの反応は、アシル化またはスルホニル化反応として知られており、生成物は、対応するアミドまたはスルホンアミドである。

20

【0087】

さらなる態様において、本発明は、式 I の化合物を製造する方法(方法 G)であって、式 XII :

【化 2 4】



XII

30

40

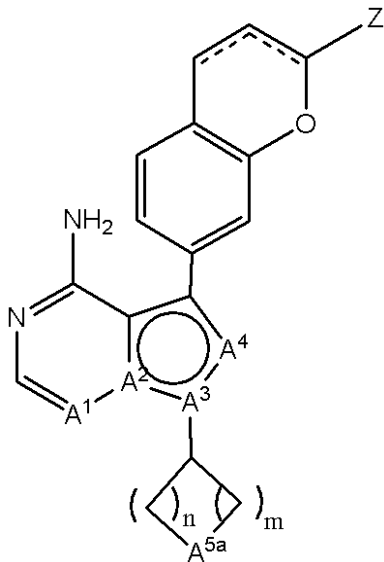
[式中、置換基は、上で定義した通りであり、 A^{5b} は、エステル含有基を表す。]

の化合物を、還元剤、例えば塩化リチウムアルミニウムと反応させる工程を含む方法に関する。このタイプの反応は、エステル還元として知られており、生成物は、対応する第 1 級アルコールである。

【0088】

さらなる態様において、本発明は、式 I の化合物を製造する方法(方法 G)であって、式 XIII :

【化 2 5】



XIII

10

[式中、置換基は、上で定義した通りであり、 A^{5b} は、ケトン含有基、例えば CO を表す。]

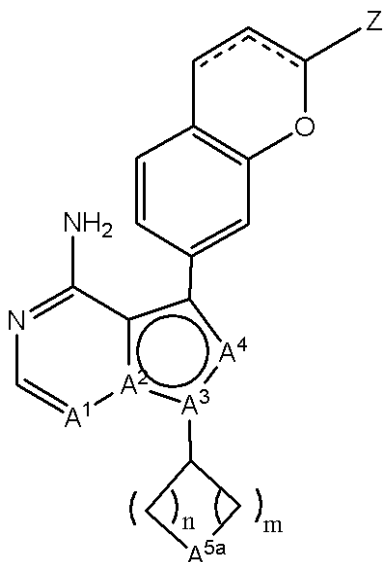
の化合物を、還元剤、例えば *L*-selectride と反応させる工程を含む方法に関する。このタイプの反応は、ケトン還元として知られており、生成物は、対応するアルコールである。

20

【0089】

さらなる態様において、本発明は、式 I の化合物を製造する方法(方法 H)であって、式 XIIV :

【化 2 6】



XIV

30

[式中、置換基は、上で定義した通りであり、 A^{5b} は、ジオールまたはアミノアルコール含有基を表す。]

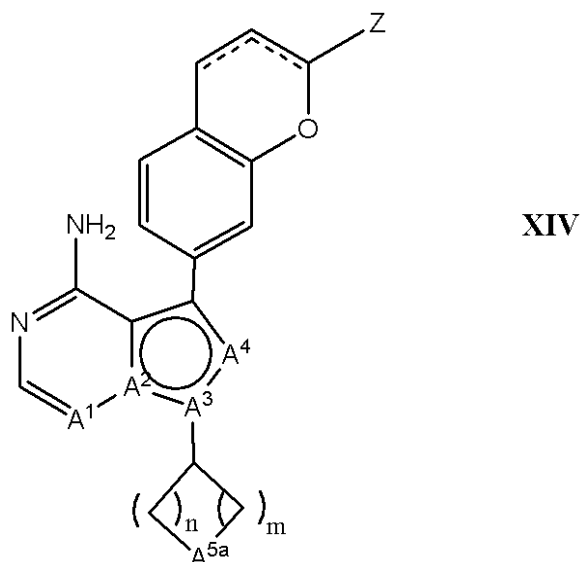
40

の化合物を、ホスゲンまたは等価物、例えばジカルボニルイミダゾールと反応させる工程を含む方法に関する。このタイプの反応は、環化反応として知られており、生成物は、対応する環状カーボネートまたは環状カルバメート、例えばオキサゾリジノンである。

【0090】

さらなる態様において、本発明は、式 I の化合物を製造する方法(方法 I)であって、式 XIV :

【化 27】



10

[式中、置換基は、上で定義した通りであり、 A^{5b} はアルコール含有基、例えば $CH(OH)$ を表す。]

の化合物を、安息香酸、トリフェニルホスフィンおよびジイソプロピル アゾジカルボキシレートと反応させる工程を含む方法に関する。このタイプの反応は、ミツノブ反応として知られており、生成物は、反転したアルコールである。

20

【0091】

保護基：

上記の方法において、出発物質に存在するが反応に参加することを意図されていない官能基は、必要に応じて、保護された形態で存在し、存在する保護基が切断され、それによって、塩形成基が存在し、塩の形態で反応が可能であるならば、当該出発物質もまた塩の形態で存在し得る。望ましい場合に行われる追加的工程において、出発化合物の反応に参加すべきでない官能基が保護されていない形態で存在していても、例えば1個以上の保護基によって保護されていてもよい。保護基は、既知の方法の1つに従って、完全にまたは部分的に除去される。保護基および保護基の導入および脱保護の方法は、例えば、“Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London, New York 1973、および、“Methoden der organischen Chemie”, Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974、および、Theodora W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, New York 1981に記載されている。保護基の特徴は、それらが容易に除去され得ることであり、すなわち、望ましくない副反応を起こさずに、例えば加溶媒分解、還元、光分解、あるいは生理学的条件下で除去され得ることである。

30

【0092】

追加的工程：

上記の方法において、得られた式 I の化合物を他の式 I の化合物に変換してもよく、式 I の遊離化合物を塩に変換し、得られた式 I の化合物の塩を遊離化合物または他の塩に変換し、および／または式 I の異性体化合物の混合物を個々の異性体に分離する。

40

【0093】

式 I の最終生成物はまた、他の式 I の最終生成物の製造における出発物質中で保護基として用いられ得る置換基を含んでもよい。従って、特にことわらない限り、本明細書の範囲内では、特定の式 I の望ましい最終生成物の構成要素でない容易に除去され得る基のみが、“保護基”と示される。

【0094】

式 I の化合物は、対応する N-オキシドに変換され得る。反応は、適当な酸化剤で、好ましくは過酸化剤で、例えば m-クロロ過安息香酸で、適当な溶媒中、例えばハロゲン化

50

炭化水素、典型的にはクロロホルムもしくはジクロロメタン、または、低級アルカンカルボン酸、典型的には酢酸中で、好ましくは 0℃ と反応混合物の沸点の間の温度で、特にほぼ室温で、行われる。

【0095】

一般的な工程の条件：

本明細書に記載された工程は全て、既知の反応条件下で、好ましくは特記された条件下で、溶媒または希釈剤の非存在下または通常は存在下で、好ましくは用いられる反応剤に不活性でありそれらを溶解し得る溶媒または希釈剤の存在下で、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換剤、典型的には H^+ の形態などのカチオン交換剤の非存在下または存在下で、反応のタイプおよび／または反応剤に依存して、低温、通常温度または高温で、例えば $-100^{\circ}C \sim$ 約 $190^{\circ}C$ の、好ましくは約 $-80^{\circ}C \sim$ 約 $150^{\circ}C$ の、例えば $-80 \sim -60^{\circ}C$ の範囲で、室温で、 $-20 \sim 40^{\circ}C$ で、または用いられる溶媒の沸点で、大気圧下で、または密閉容器中で必要であれば加圧下で、および／または不活性雰囲気で、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気中で行われ得る。

10

【0096】

本発明はまた、何れかの工程で中間体として得られた化合物から出発して残りの工程を行うか、あるいは、何れかの工程で中止するか、あるいは、反応条件下で出発物質を形成するか、あるいは、反応性誘導体または塩の形態で当該出発物質を用いるか、あるいは本発明の工程によってその条件下で得られた化合物を製造してさらにそのまま当該化合物を処理する工程の態様に関する。好ましい態様において、上で好ましいと記載された化合物をもたらず出発物質から出発する。

20

【0097】

塩を含む式 I の化合物(またはその N-オキシド)はまた、水和物の形態で得られるか、あるいは、その結晶は、例えば、結晶化に用いられた溶媒を含み得る(溶媒和物として存在する)。

好ましい態様において、式 I の化合物は実施例で定義された工程に従って製造される。

【0098】

出発物質：

新規の出発物質および／または中間体ならびにそれらの製造方法は、同様に、本発明の対象である。好ましい態様において、このような出発物質が用いられ、反応条件は、好ましい化合物が得られるように選択される。

30

【0099】

上記の工程に用いられる出発物質は既知であるか、既知の工程(上で引用された参考文献を参照のこと)に従って製造され得るか、あるいは、市販されている；特に、それらは、実施例で記載された工程を用いて製造され得る。

【0100】

出発物質の製造において、反応に参加しない官能基が存在する場合、必要に応じて、保護されるべきである。好ましい保護基、その導入および除去は、上に、または実施例に記載されている。それぞれの出発物質および一時的物質の代わりに、塩形成基が存在し、塩との反応も可能ならば、それらの塩を反応に用いてもよい。用語“出発物質”が前および後で用いられるとき、妥当であって可能である限り、その塩を常に含む。

40

【0101】

本発明は、第3の局面において、医薬としての本発明の化合物の使用に関する。特に、式 I の化合物は、前述および後述の通り、有益な薬理学的性質を有する。従って、本発明は、次に示すものを提供する：

- ・薬物としての／薬物として使用するための、本明細書で定義された式 I の化合物；
- ・医薬として／医薬として使用するための、本明細書で定義された式 I の化合物；
- ・1つ以上の IGF-1R 介在障害または疾患を処理するための／処置するのに使用するための、本明細書で定義された式 I の化合物；
- ・IGF-1R 介在障害または疾患を処置する医薬の製造における、本明細書で定義され

50

た式 I の化合物の使用；

- ・ I G F - 1 R 介在障害または疾患の処置における、本明細書で定義された式 I の化合物の使用；

- ・ I G F - 1 R チロシンキナーゼを阻害するための、本明細書で定義された式 I の化合物の使用；

- ・ 多発性骨髄腫、神経芽腫、滑膜肉腫(synovial)、肝細胞癌(hepatocellular)、ユーイング肉腫、副腎皮質癌(A C C)、または、骨肉腫、黒色腫、乳癌、腎臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、卵巣癌、膵臓癌、肺癌、子宮癌または胃腸腫瘍から選択される固形腫瘍から選択される障害または疾患を処置するための、本明細書で定義された式 I の化合物の使用；

- ・ 急性肺傷害、肺線維症および糖尿病網膜症から選択される障害または疾患を処置するための、本明細書で定義された式 I の化合物の使用；

- ・ 対象において I G F - 1 R 活性を調節する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書で定義された式 I の化合物を投与する工程を含む方法；

- ・ I G F - 1 R 介在障害または疾患を処置する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書で定義された式 I の化合物を投与する工程を含む方法；

- ・ 細胞において I G F - 1 R を阻害する方法であって、当該細胞を有効量の本明細書で定義された式 I の化合物と接触させることを含む方法。

【0102】

“それ(処置)を必要とする対象”は、ヒト、家畜、および動物園の動物、スポーツ用動物またはペット動物、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギなどを含む哺乳動物として分類される何れかの動物を言う。特定の例において、哺乳動物は、ヒトである。

【0103】

対象化合物についての用語“投与”または“投与する”は、処置を必要とする対象に、本発明の化合物およびそのプロドラッグを提供することを意味する。1種以上のさらなる治療薬と“組み合わせた”投与は、全ての順序の、および全ての投与経路での、一緒に(同時の)、および連続的な投与を含む。

【0104】

化合物の“有効量”は、特記された目的を達成するのに十分な量である。“有効量”は、前述の目的に関して、経験的に、かつ通常の方法で決定され得る。

【0105】

用語“治療有効量”は、対象または哺乳動物において、I G F - 1 R 介在障害を“処置”するのに有効な化合物(例えば I G F - 1 R アンタゴニスト)の量を言う。癌の場合では、治療有効量の薬物は、癌細胞数を減らし；腫瘍サイズを減少させ；癌細胞の周辺臓器への浸潤を阻害し(すなわち、或る程度遅延させ、好ましくは停止させる)；腫瘍転移を阻害し(すなわち、或る程度遅延させ、好ましくは停止させる)；腫瘍増殖を或る程度阻害し；および／または癌に関連した症状の1つ以上を或る程度緩和させ得る。本明細書の“処置”の定義を参照のこと。薬物が増殖を防ぎ得るおよび／または現存する癌細胞を死滅させ得る限り、それは、細胞増殖抑制および／または細胞毒性であり得る。

【0106】

用語“癌”は、典型的に制御されない細胞成長／増殖によって特徴付けられる、哺乳動物における病理学的状態を言う。癌の例は、細胞癌、リンパ腫、芽腫および白血病を含むが、これらに限定されない。癌のより具体的な例は、次に示すものを含むが、これらに限定されない：慢性リンパ性白血病(C L L)、非小細胞性肺癌(N S C L C)を含む肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、結腸直腸癌、腸癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌(肝細胞癌)、肝芽腫、食道癌、肺腺癌、中皮腫、滑膜肉腫、骨肉腫、頭頸部扁平上皮癌、若年性鼻咽腔血管線維腫、脂肪肉腫、甲状腺癌、黒色腫、基底細胞癌(B C C)、副腎皮質癌(A C C)、髄芽腫およびデスモイド。

【0107】

用語“IGF-1R介在疾患”は、多発性骨髄腫、神経芽腫、滑膜肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、副腎皮質癌(ACC)、あるいは、骨肉腫、黒色腫、乳癌、腎臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、卵巣癌、膵臓癌、肺癌、子宮癌または胃腸腫瘍から選択される固形腫瘍を含むが、これらに限定されない。

【0108】

さらに、式Iの化合物はまた、急性肺傷害および肺線維症および糖尿病網膜症の処置に有用であることが見出された。

【0109】

“処置すること”または“処置”または“軽減”は、治療的処置および予防的(prophylacticまたはpreventative)方法の双方を言い、その目的は、標的である病理学的疾患または状態を予防することまたは遅延させる(軽減する)ことである。処置を必要とするものは、障害をすでに有しているもの、ならびに、該障害にかかりやすいものまたは障害を予防すべきものを含む。IGF-1R介在障害が癌であるとき、本発明の方法に従って治療量のIGF-1Rアンタゴニストを投与した後、癌細胞数の減少または癌細胞の不存在；腫瘍サイズ減少；癌の柔組織および骨への広がりを含む癌細胞の周辺臓器への浸潤の障害(すなわち或る程度の遅延、好ましくは停止)；腫瘍転移の障害(すなわち或る程度の遅延、好ましくは停止)；腫瘍増殖の或る程度の障害；および／または特定の癌に関連した症状の1つ以上の緩和；罹患率および死亡率の減少、および、クオリティー・オブ・ライフの改善のうち、1つ以上の観察可能なおよび／または測定可能な減少または不存在を示すならば、対象または哺乳動物は、成功裏に“処置”されたか、または腫瘍の負荷の減少を示す。IGF-1Rアンタゴニストが癌細胞の増殖を予防し得るおよび／または存在する癌細胞を死滅させ得る限り、それは細胞増殖阻害性および／または細胞毒性であり得る。これらの徴候または症状の減少はまた、患者によって感じられ得る。

【0110】

本発明は、さらなる態様において、IGF-1Rの障害に応答する状態に罹患している哺乳動物において、IGF-1Rの障害に応答する状態を処置、寛解または予防する方法であって、該哺乳動物に、所望により第2の治療薬と組み合わせた、治療有効量の本明細書で定義した式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。本発明の化合物は、例えば、自己免疫疾患、移植疾患および感染性疾患または細胞増殖性障害に罹患している哺乳動物に投与され得る。特定の例において、本発明の化合物は、単独で、または、細胞増殖性障害を処置するための化学療法剤と組み合わせて用いられ得る。

【0111】

本発明の化合物(すなわち本明細書で定義された式Iの化合物)のIGF-1Rチロシンキナーゼ活性阻害剤としての有効性は、細胞の“捕捉ELISA”を用いて証明され得る。このアッセイにおいて、IGF-1Rの自己リン酸化を誘導するインスリン様増殖因子I(IGF-I)に対する本発明の化合物の活性を測定する。アッセイは、次のように行う：対応する受容体を形質導入したHeK293細胞におけるIGF1RおよびINSRリン酸化の化合物介在障害を、捕捉ELISAフォーマットで、MSD(Meso Scale Discovery)プラットフォームを用いて評価する。簡単に言えば、飢餓培地(0.1% BSA添加DMEM高ブドウ糖)で洗浄し希釈した30'000個の細胞を、ウェル当たり90μlで、ポリ-D-リジン(PBS/O中0.1mg/mL)で予めコートした96ウェルプレートに播種する。37℃および5% CO₂で24時間インキュベーション後、10μMから始める化合物の3倍連続希釈液で、用量応答効果を決定する。最終ビークル濃度は、全ウェルにおいて、0.1% DMSOである。化合物と共に1時間プレインキュベーションした後、1.0ng/μlのIGFをHeK293-IGF1R細胞に、そして5.0ng/μlのインスリンをHeK293-InsR細胞に10分間曝露することによって、受容体リン酸化を引き起こす。吸引したウェル当たり80μlのMSD溶解緩衝液を添加することによって細胞溶解を行い、氷上で20分間インキュベーションして凍結乾燥サイクルを行う。約6μgのHeK293-IGF1Rまたは0.6μgのHeK293-InsRライセートに対応する容量を、予めtotal-IGF1Rまたはtotal-InsR AbsでそれぞれコートしたM

S Dアッセイプレートに移すことによって、標的リン酸化を評価する。室温で2時間インキュベーションした後、ウェルをウサギのモノクローナル抗体(CST #3024, 1 : 1 0 0 0)に1時間曝露し、p I G F 1 R (Tyr1135/1136)およびp I N S R (Tyr1150/1151)を検出する。1 5 0 μ l のM S D読み取り緩衝液の存在下で、スルホータグT M-結合抗ウサギI g G抗体によって免疫複合体を検出する。電流の適用によって生じる6 2 0 nmでの放光をMSD SectorImager 6000で記録する。得られた生データ(平均Ru-ECLユニット)を、Excel分析テンプレートで処理する。プレートブランク(M S D細胞溶解緩衝液)を全てのデータ点から引く。特定の試験化合物濃度の受容体リン酸化に対する効果を、リガンド刺激細胞 対 刺激しないコントロール細胞(1 0 0 %として設定)によって規定される領域に関して表す。I C₅₀ 値[n M]を、4変数カーブフィッティング(XLfit software, V4.3.2)を用いて決定する。

10

【0 1 1 2】

あるいは、アッセイは、僅かに異なるフォーマットで行い得る；対応する受容体を過剰発現しているH E K 2 9 3細胞におけるI G F-1 RおよびI n s Rリン酸化の化合物媒介阻害は、Odyssey infrared imagerを読み出しとして用いて、定量的ウェスタンブロットによって評価した。

【0 1 1 3】

簡単に言えば、飢餓培地(0.1% B S Aを添加したD M E M高ブドウ糖)で洗浄して希釈した1'2 0 0'0 0 0細胞を、ウェル当たり2 mlで6ウェルプレートに播種する。3 7 °Cおよび5% C O₂で6~8時間インキュベーションした後、3倍連続希釈で用量応答効果を測定する。最終ピーク濃度は全てのウェルで $\leq$ 0.1% D M S Oである。化合物と共に1時間プレインキュベーションした後、受容体リン酸化を、H E K 2 9 3-I G F 1 R細胞については5 0 0 ng/mlのI G F 1に、H E K 2 9 3-I N S R細胞については5 μ g/mlのインスリンに10分間曝露することによって引き起こす。2 0 0 μ lの氷冷した分解緩衝液を10分間添加することによって、全細胞抽出物を調製し、30分間の凍結乾燥サイクルを行い、48ウェルの8% アクリルアミド E-P A G Eゲルに、2 0 μ gを負荷し、36分間の電気泳動によってタンパク質を分離し、iBlot transfer systemを用いて7分間でP V D F膜に移す。p I G F 1 R (Tyr1135/1136)およびp I N S R (Tyr1150/1151)を検出するウサギm A b (CST番号3024, 1 : 1 0 0 0)と共に膜を一夜4 °Cでインキュベートし、次にチューブリン(負荷コントロール)を検出するマウスm A bと共に室温で3時間インキュベーションし、暗所で、室温で、二次抗体としてAlexa fluor 680 コンジュゲート抗マウスI g GおよびIRDye 800CW コンジュゲート抗ウサギI g Gの両方と共にさらに1時間インキュベーションすることによって、標的リン酸化を評価する。Odyssey infrared imagerを用いた濃度測定によって定量化を行い、生データをExcel分析テンプレートで処理する。特定の試験化合物濃度の受容体リン酸化に対する効果を、チューブリンシグナルによって評価したタンパク質負荷標準化後、リガンド刺激コントロール細胞(1 0 0 %として設定)と比較して表す。4変数カーブフィッティング(XLfit software, v4.3.2; model 205)を用いてI C₅₀ 値を決定する。

20

30

【0 1 1 4】

好ましい態様において、本発明は、上記“捕捉E L I S A”アッセイにおいて、5 0 0 n M未満のI C₅₀ 値、最も好ましくは2 0 0 n M未満のI C₅₀ 値を有する式Iの化合物に関する。

40

【0 1 1 5】

I G F-I Rチロシンキナーゼ活性の阻害剤としての本発明の化合物(すなわち本明細書で定義した式Iの化合物)の有効性を、下記の通り実証し得る：

ヌードマウス異種移植モデルにおけるin vivo 活性

in vivo有効性実験において、細胞をH B S Sに再度懸濁し、6~8週齢のメスのヌードマウス(HsdNpa:胸腺欠損/nu)に皮下注射(0.05 ml/マウス)した。平均腫瘍体積が約2 0 0 mm³となった時に処置を開始した。体重および腫瘍体積を週3回記録した。腫瘍体積をノギスで測定して、式：長さ $\times$ (直径)² $\times$ $\pi/6$ に従って決定した。処置の間の、腫瘍

50

体積の断片的な変化の提示に加えて、 $T/C(\%)$ (処置動物の腫瘍体積の平均変化量/コントロール動物の腫瘍体積の平均変化量) $\times 100$ として抗腫瘍活性を表す。各群が同様の平均腫瘍サイズを有するようにマウスを無作為化した後、細胞注射後17～18日目に経口投与を開始することによって、候補IGF-1R阻害剤の有効性を決定した。動物の全身健康条件に基づいて適切なスケジュールで投与を7日間続けた。全ての候補IGF-1R阻害剤を、適当なビークル、例えばNMP/PEG300(10:90)で製剤化し、経管栄養によって1日1回適用した。ビークルは、例えばNMP/PEG300(10:90)からなる。全ての適用体積は5ml/kgであった。最後の測定の後、化合物の最終投与を行い、血液、肝臓および他の臓器での最終PKのために、ならびに腫瘍におけるリン酸化IGF-1R(pIGF-1R)レベルおよび肝臓サンプルにおけるリン酸化InsR(pInsR)の測定のために、各処置群の動物を異なる時間点で屠殺した。市販のELISAキット(Mercodia)を用いて血漿インスリンレベルを評価した。glucometer (One Touch Ultra(登録商標), LifeScan)を用いて血糖値を評価した。

【0116】

これらの試験に基づいて、本発明の式Iの化合物は、特にIGF-1Rチロシンキナーゼの阻害に応答する増殖性疾患に対して、治療有効性を示す。

【0117】

さらなる態様において、本発明は、上記の病理学的状態、特にIGF-1RチロシンキナーゼまたはIGF-1R依存性細胞増殖の阻害に応答する疾患、特に対応する腫瘍性疾患の1つを処置する方法に関する。式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩は、それ自体でまたは医薬組成物の形態で、予防的にまたは治療的に、好ましくは当該疾患に有効な量で、処置を必要とする温血動物に、例えばヒトに投与されてもよく、特に、化合物は医薬組成物の形態で用いられる。体重約70kgの個体の場合、1日投与量は、約0.1g～約5g、好ましくは約0.2g～約2gの本発明の化合物である。

【0118】

さらなる態様において、本発明は、上記の疾患、好ましくはIGF-1RチロシンキナーゼまたはIGF-1R依存性細胞増殖の阻害に応答する疾患、特にIGF-1RチロシンキナーゼまたはIGF-1R依存性細胞増殖の阻害に応答するならば腫瘍性疾患の1つ以上を治療的および予防的に管理するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、特に好ましいと記載された式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の、それ自体または少なくとも1種の薬学的に許容される担体と組み合わせた医薬組成物の形態での使用に関する。

【0119】

さらなる態様において、本発明は、上記の疾患、特にIGF-1RチロシンキナーゼまたはIGF-1R依存性細胞増殖の阻害に応答するならば腫瘍性疾患の1つ以上を治療的および予防的に管理する医薬組成物を製造するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、特に好ましいと記載された式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0120】

本発明は、第4の局面において、本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。従って、本発明は、

- ・本明細書で定義した化合物および1種以上の担体/添加物を含む(すなわち含むまたはからなる)医薬組成物；
 - ・治療有効量の本明細書で定義した式Iの化合物、および、1種以上の薬学的に許容される担体/添加物を含む医薬組成物；
- を提供する。

【0121】

“担体”は、本明細書で用いられるとき、薬学的に許容される担体、添加物または安定剤を含み、用いられる投与量および濃度で、それに曝露される細胞または哺乳動物に対して非毒性である。しばしば、生理学的に許容される担体は、pH緩衝水溶液である。生理

学的に許容される担体の例は、緩衝剤、例えばリン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸；アスコルビン酸を含む抗酸化剤；低分子量(約10残基未満)のポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリン類；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニンまたはリジン；ブドウ糖、マンノースまたはデキストリンを含む単糖類、二糖類および他の炭水化物；キレート剤、例えばEDTA；糖アルコール類、例えばマンニトールまたはソルビトール；塩形成カウンターイオン、例えばナトリウム；および／または非イオン性界面活性剤、例えばTWEEN(登録商標)、ポリエチレングリコール(PEG)およびPLURONICS(登録商標)を含む。

【0122】

10

適当な添加物／担体は、当業者に一般的に利用可能な全ての固体、液体、半固体、エアゾール組成物の場合はガス状の添加物であり得る。

【0123】

固体の薬学的添加物は、澱粉、セルロース、タルク、ブドウ糖、乳糖、ショ糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、胡粉、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、脱脂粉乳などを含む。

【0124】

液体および半固体の添加物は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール、および、石油、動物、植物または合成由来の油脂、例えば落花生油、大豆油、ミネラルオイル、ごま油などを含む種々の油脂から選択され得る。特に注射用溶液に好ましい液体担体は、水、食塩水、ブドウ糖水溶液およびグリコールを含む。

20

【0125】

圧縮ガスは、エアゾールの形態で、式Iの化合物を分散させるために用いられ得る。この目的に適当な不活性ガスは、窒素、二酸化炭素などである。他の適当な薬学的添加物およびその製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mac k Publishing Company, 18th ed., 1990)に記載されている。

【0126】

有効成分の投与量は、処置されるべき疾患、および、種、年齢、体重および個体の状態、個々の薬物動態データおよび投与方法に依存する。製剤中の化合物の量は、当業者に用いられる全範囲内で変化し得る。典型的には、製剤は、重量パーセント(wt%)ベースで、製剤の総量に対して約0.01～99.99wt%の式Iの化合物を含み、残りは1種以上の適当な薬学的添加物である。好ましくは、本化合物は、約1～80wt%の量で存在する。単位投与形は、例えば、被覆錠および非被覆錠、アンプル、バイアル、坐剤またはカプセル剤である。例は、約0.05g～約1.0gの有効成分を含むカプセル剤である。

30

【0127】

温血動物、特にヒトへの経腸投与、例えば鼻腔、頬側、直腸または特に経口投与、および、非経腸投与、例えば静脈内、筋肉内または皮下投与のための組成物が、特に好ましい。組成物は、有効成分を単独で含むか、または好ましくは薬学的に許容される担体と共に含む。

【0128】

少なくとも1種の薬学的に許容される担体(例えば添加物および／または希釈剤)と組み合わせた、本明細書で定義した式Iの化合物を含む医薬組成物は、慣用の方法で、例えば慣用の混合、造粒、被覆、溶解または凍結乾燥によって製造され得る。

40

【0129】

さらなる態様において、本発明は、IGF-IRチロシンキナーゼまたはIGF-IR依存性細胞増殖の阻害に応答する疾患、特に腫瘍性疾患に罹患している温血動物、特にヒトまたは商業的に有用な哺乳動物に投与するための医薬組成物であって、少なくとも1種の薬学的に許容される担体と共に、IGF-IRチロシンキナーゼまたはIGF-IR依存性細胞増殖の阻害に有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

50

【0130】

さらなる態様において、本発明は、温血動物、特に処置を必要とするヒトまたは商業的に有用な哺乳動物、特に腫瘍性および他の増殖性疾患に罹患しているものの、腫瘍性および他の増殖性疾患を予防的または特に治療的に管理する医薬組成物であって、有効成分として、当該疾患に対して予防的または特に治療的に活性な量で、新規の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関し、同様に好ましい。

【0131】

本発明は、第 5 の局面において、式 I の化合物および 1 種以上のさらなる有効成分を含む組み合わせ剤に関する。従って、本発明は、

・治療有効量の式 I の化合物および 1 種以上の治療的に活性な薬物、特に抗増殖剤を含む組み合わせ剤、特に薬学的組み合わせ剤；

・治療有効量の本明細書で定義された式 I の化合物；治療有効量の 1 種以上の組み合わせパートナー、特に抗増殖剤；1 種以上の薬学的に許容される添加物を含む、同時または連続投与に適合させた、組み合わせられた医薬組成物；

・(i) 医薬としての、(ii) IGF-1R 介在疾患の処置に使用するための、(iii) IGF-1R 介在疾患の処置方法に使用するための、本明細書で定義した組み合わせられた医薬組成物；

を提供する。

【0132】

用語“薬学的組み合わせ剤”または“組み合わせられた医薬組成物”は、本明細書で用いられるとき、有効成分を混合または組み合わせ得られる製品を言い、複数の有効成分の固定化された組み合わせ剤および固定化されない組み合わせ剤の双方を含む。用語“固定化された組み合わせ剤”は、複数の有効成分、例えば式 I の化合物および併用薬が、患者に、同時に 1 つのものまたは 1 つの投与形で、両方とも投与されることを意味する。用語“固定化されない組み合わせ剤”は、複数の有効成分、例えば式 I の化合物および併用薬が、患者に、別個のものとして、一緒に、同時に、または、特定の時間制限なしに連続して、両方とも投与されることを意味し、ここで、このような投与は、患者の身体中で、治療有効量の複数の有効成分を提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば 3 種以上の有効成分の投与に適用する。

【0133】

用語“抗増殖剤”は、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン剤、トポイソメラーゼ I 阻害剤、トポイソメラーゼ II 阻害剤、微小管活性剤、アルキル化剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、COX-2 阻害剤、MMP 阻害剤、脂質キナーゼ活性を減少させる化合物、例えば PI3 キナーゼ阻害剤、抗腫瘍性代謝拮抗薬、白金化合物、タンパク質キナーゼ活性を減少させる化合物、例えば mTOR 阻害剤、Raf 阻害剤、MEK 阻害剤、さらに抗血管新生化合物、ゴナドレリン アゴニスト、抗アンドロゲン剤、ベンガミド類、ビスホスホネート類およびトラスツズマブ、放射線治療を含むが、これらに限定されない。

【0134】

用語“アロマターゼ阻害剤”は、本明細書で用いられるとき、エストロゲン生成、すなわち基質アンドロステジオンおよびテストステロンの、それぞれエストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。該用語は、ステロイド、特にエキセメスタンおよびホルメスタン、および、特に非ステロイド、特にアミノグルテチミド、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール、さらに特には、レトロゾールを含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば商品名アロマシン(商標)で市販されている形態で投与され得る。ホルメスタンは、例えば商品名レントロン(商標)で市販されている形態で投与され得る。ファドロゾールは、例えば商品名アフエマ(商標)で市販されている形態で投与され得る。アナストロゾールは、例えば商品名アリミデックス(商標)で市販されている形態で投与され得る。レトロゾールは、例えば商品名フェマール(商標)または FEMAR(商標)で市販されている形態で投与され得る。アミノグルテチミドは、例えば商品

名オリメテン(商標)で市販されている形態で投与され得る。

【0135】

アロマターゼ阻害剤である抗腫瘍剤を含む本発明の組み合わせ剤が、特にホルモン受容体陽性乳癌の処置に有用である。

【0136】

用語“抗エストロゲン剤”は、本明細書で用いられるとき、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用に拮抗する化合物に関する。該用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩を含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば商品名ノルバデックス(商標)で市販されている形態で投与され得る。ラロキシフェン塩酸塩は、例えば商品名エビスタ(商標)で市販されている形態で投与され得る。フルベストラントは、米国特許第4,659,516号に開示された通りに処方され得るか、または、例えば商品名フェソロデックス(商標)で市販されている形態で投与され得る。

10

【0137】

用語“トポイソメラーゼI阻害剤”は、本明細書で用いられるとき、トポテカン、イリノテカン、9-ニトロカンプトテシンおよび高分子カンプトテシンコンジュゲートPNU-166148(国際公開第99/17804号の化合物A1)を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば商品名CAMPTOSAR(商標)で市販されている形態で投与され得る。トポテカンは、例えば商品名ハイカムチン(商標)で市販されている形態で投与され得る。

【0138】

用語“トポイソメラーゼII阻害剤”は、本明細書で用いられるとき、アントラサイクリン類、すなわちドキソルビシン(リポソーム製剤、例えばCAELYX(商標)を含む)、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン(nemorubicin)、アントラキノロン類、すなわちミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにボドフィロトキシシン類、すなわちエトポシドおよびテニポシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば商品名ETOPOPHOS(商標)で市販されている形態で投与され得る。テニポシドは、例えば商品名VM26-BRISTOL(商標)で市販されている形態で投与され得る。ドキソルビシンは、例えば商品名ADRIBLASTIN(商標)で市販されている形態で投与され得る。エピルビシンは、例えば商品名ファルモルビシン(商標)で市販されている形態で投与され得る。イダルビシンは、例えば商品名ZAVEDOS(商標)で市販されている形態で投与され得る。ミトキサントロンは、例えば商品名NOVANTRON(商標)で市販されている形態で投与され得る。

20

30

【0139】

用語“脂質キナーゼ阻害剤”は、PI3キナーゼ阻害剤、PI4キナーゼ阻害剤、Vps34阻害剤に関する。具体的な例は、NVP-BEZ235、NVP-BGT226、NVP-BKM120、AS-604850、AS-041164、AS-252424、AS-605240、GDC0941、PI-103、TGX221、YM201636、ZSTK474、国際公開第2009/080705号および米国特許第2009/163469号に記載された例を含む。

【0140】

用語“微小管活性剤”は、タキサン類、バクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカアルカロイド類、例えばビンブラスチン、特に硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、特に硫酸ビンクリスチンおよびビノレルビン、ディスコデルモリドおよびエポチロン類、例えばエポチロンBおよびDを含むがこれらに限定されない、微小管を安定化させる薬物および微小管を不安定化させる薬物に関する。ドセタキセルは、例えば商品名タキソテール(商品名)で市販されている形態で投与され得る。硫酸ビンブラスチンは、例えば商品名ビンブラスチンR.P.(商標)で市販されている形態で投与され得る。硫酸ビンクリスチンは、例えば商品名FARMISTIN(商標)で市販されている形態で投与され得る。ディスコデルモリドは、例えば米国特許第5,010,099号に開示された通りに得られる。

40

【0141】

用語“アルキル化剤”は、本明細書で用いられるとき、シクロホスファミド、イホスファミドおよびメルファランを含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば商品名シクロスチン(商標)で市販されている形態で投与され得る。イホスファミドは

50

、例えば商品名HOLOXAN(商標)で市販されている形態で投与され得る。

【0142】

用語“ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤”は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し、かつ抗増殖活性を有する化合物に関する。

【0143】

用語“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”は、ファルネシルトランスフェラーゼを阻害し、抗増殖活性を有する化合物に関する。

【0144】

用語“COX-2阻害剤”は、シクロオキシゲナーゼタイプ2(COX-2)を阻害し、抗増殖活性を有する化合物、例えばセレコキシブ(セレブレックス(登録商標))およびロフェコキシブ(バイオックス(登録商標))に関する。

10

【0145】

用語“MMP阻害剤”は、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)を阻害し、抗増殖活性を有する化合物に関する。

【0146】

用語“mTOR阻害剤”は、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)を阻害し、かつ抗増殖活性を有する化合物、例えばシロリムス(ラパミューン(登録商標))、エベロリムス(サートイカン(商標))、CCI-779およびABT578に関する。

【0147】

用語“抗腫瘍性代謝拮抗薬”は、5-フルオロウラシル、テガフル、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、リン酸フルダラビン、フルオロウリジン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリン、ヒドロキシウレア、メトトレキサート、エダトレキサートおよび該化合物の塩、さらにZD 1694 (ラルチトレキセド(商標))、LY231514 (アリムタ(商標))、LY264618 (ロメトレキソール(商標))およびOGT719を含むが、これらに限定されない。

20

【0148】

用語“白金化合物”は、本明細書で用いられるとき、カルボプラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば商品名CARBOPLAT(商標)で市販されている形態で投与され得る。オキサリプラチンは、商品名ELOXATIN(商標)で市販されている形態で投与され得る。

【0149】

用語“タンパク質キナーゼ活性を減少させる化合物およびさらなる抗血管新生化合物”は、本明細書で用いられるとき、血管内皮増殖因子(VEGF)、上皮増殖因子(EGF)およびc-Srcなどの活性を減少させる化合物、および、タンパク質キナーゼ活性を減少させる以外の作用メカニズムを有する抗血管新生化合物を含むがこれらに限定されない。

30

【0150】

VEGFの活性を減少させる化合物は、特に、VEGF受容体、特にVEGF受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物、および、VEGFに結合する化合物であり、特に国際公開第98/35958号(式Iの化合物を記載している)、国際公開第00/09495号、国際公開第00/27820号、国際公開第00/59509号、国際公開第98/11223号、国際公開第00/27819号、国際公開第01/55114号、国際公開第01/58899号および欧州特許第0 769 947号に一般的におよび具体的に開示された化合物、タンパク質およびモノクローナル抗体; M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218、F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996、Z. Zhu et al in Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214、および、J. Mordenti et al in Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999に記載されたもの; 国際公開第00/37502号および国際公開第94/10202号に記載されたもの; M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328に記載されたアンジオスタチン; およびM. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285に記載されたエンドスタチン; ソラフェニブ(ネクサバル)、スーテント(スニチニブ)、BAY 43-9006である。

40

【0151】

50

E G Fの活性を減少させる化合物は、特に、E G F受容体、特にE G F受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物、および、E G Fに結合する化合物であり、特に、国際公開第97/02266号(式IVの化合物を記載する)、欧州特許第0 564 409号、国際公開第99/03 854号、欧州特許第0520722号、欧州特許第0 566 226号、欧州特許第0 787 722号、欧州特許第0 837 063号、国際公開第98/10767号、国際公開第97/30034号、国際公開第97/49688号、国際公開第97/38983号、特に国際公開第96/33980号に一般적으로および具体的に開示された化合物である。具体的なE G F受容体阻害剤の例は、タルセバ(エルロチニブ)、イレッサ(ゲフィチニブ)、タイバブ(ラパチニブ)、アービタックス(セツキシマブ)、アバスチン(ベバシズマブ)、ハーセプチン(トラスツズマブ)、リツキサン(リツキシマブ)、ベキサール(トシツモマブ)、パニツムマブを含み、これらに限定されない。

10

【0152】

c-Src活性を減少させる化合物は、下記で定義されたc-Srcタンパク質チロシンキナーゼ活性を阻害する化合物およびSH2相互作用阻害剤、例えば国際公開第97/071 31号および国際公開第97/08193号に開示されたものを含むが、これらに限定されない； c-Srcタンパク質チロシンキナーゼ活性を阻害する化合物は、ピロロピリミジン、特にピロロ[2,3-d]ピリミジン、プリン、ピラゾピリミジン、特にピラゾ[3,4-d]ピリミジン、ピラゾピリミジン、特にピラゾ[3,4-d]ピリミジンおよびピリドピリミジン、特にピリド[2,3-d]ピリミジンの構造クラスに属する化合物を含むが、これらに限定されない。好ましくは、この用語は、国際公開第96/10028号、国際公開第97/28161号、国際公開第97/32879号および国際公開第97/49706号に開示された化合物に関する； Rafキナーゼ活性を減少させる化合物は、Raf265、ソラフェニブ、BAY 43-9006を含むが、これらに限定されない。

20

【0153】

Rafキナーゼ、例えばMEKの下流のエフェクターを阻害する化合物。MEK阻害剤の例は、PD 98059、AZD6244 (ARRY-886)、CI-1040、PD 0325901、u0126を含む。

【0154】

タンパク質キナーゼ活性を減少させる以外の作用メカニズムを有する抗血管新生化合物は、例えばサリドマイド(THALOMID(商標))、SU5416およびセレコキシブ(セレブレックス(商標))を含むが、これらに限定されない。

【0155】

用語“ゴナドレリン アゴニスト”は、本明細書で用いられるとき、アバレリックス、ゴセレリンおよびゴセレリン酢酸塩を含むが、これらに限定されない。ゴセレリンは、米国特許第4,100,274号に開示されており、商品名ゾラデックス(商標)で市販されている形態で投与され得る。アバレリックスは、例えば米国特許第5,843,901号に開示された通りに製剤化され得る。

30

【0156】

用語“抗アンドロゲン剤”は、本明細書で用いられるとき、例えば米国特許第4,636,505号に開示された通りに製剤化され得るビカルタミド(カソデックス(商標))を含むが、これに限定されない。

【0157】

用語“ベンガミド”は、抗増殖性を有するベンガミドおよびその誘導体に関し、国際公開第00/29382号に一般적으로および具体的に開示された化合物、好ましくは国際公開第00/29382号の実施例1に開示された化合物を含むが、これらに限定されない。

40

【0158】

用語“ビスホスホネート”は、本明細書で用いられるとき、エチドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸およびゾレドロロン酸を含むが、これらに限定されない。“エチドロロン酸”は、例えば商品名ダイドロネル(商標)で市販されている形態で投与され得る。“クロドロロン酸”は、例えば商品名BONEFOS(商標)で市販されている形態で投与され得る。“チルドロン酸”は、例えば商品名SKELID(商標)で市販されている形態で投与され得る。“パミドロロン酸”は、例えば

50

商品名AREDIA(商標)で市販されている形態で投与され得る。“アレンドロン酸”は、例えばフォサマックス(商標)で市販されている形態で投与され得る。“イバンドロン酸”は、例えば商品名BONDRANAT(商標)で市販されている形態で投与され得る。“リセドロン酸”は、例えば商品名アクトネル(商標)で市販されている形態で投与され得る。“ゾレドロン酸”は、例えば商品名ゾメタ(商標)で市販されている形態で投与され得る。

【0159】

“トラスツズマブ”は、例えば商品名ハーセプチン(商標)で市販されている形態で投与され得る。

【0160】

AMLを処置するために、式Iの化合物は、標準的な白血病治療、特にAMLの処置に用いられる治療と組み合わせて用いられ得る。特に、式Iの化合物は、例えば、AMLの処置に用いられるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、および／または、ダウノルビシン、アドリアマイシン、Arac、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシンおよびカルボプラチンなどの他の薬物と組み合わせて投与され得る。

10

【0161】

コード番号、一般名または商品名で識別された有効成分の構造は、現行版の標準的大要“The Merck Index”または Patents International (例えばIMS World Publications)などのデータベースから取得され得る。

【0162】

式Iの化合物と組み合わせて用いられ得る上記化合物は、当技術分野で、例えば上で引用された文献に記載された通りに製造され、投与され得る。

20

さらなる一つの態様において、さらなる有効成分は、ホルモン剤である。

【0163】

実施例：

下記の実施例は、本発明を説明するために提供され、その範囲を限定するものではない。略号は、当技術分野で慣用のものである。

【0164】

I 分析方法

温度は、摂氏で測定される。特にことわらない限り、反応は室温で行う。下記のHPLC、MSおよびHPLC/MS法は、中間体および実施例の製造で用いられる。

30

【0165】

HPLC 方法A

カラム：Speed ROD RP18e, 50×4.6mm

流速：1.3 ml/分

移動相：A = TFA/水(0.1/100, v/v), B = TFA/アセトニトリル(0.1/100, v/v)

濃度勾配：0% B ~ 100% Bの直線的濃度勾配を6分、次に100% Bを2分

検出：UV, 215 nm

【0166】

HPLC 方法B

Nucleophil Gravity C18 カラム 70×4mm, 2 mL/分, 1~20% Bを1分, 20~100% Bを2分, A = H₂O中0.1% TFA, B = MeCN中0.1% TFA

検出：UV

40

【0167】

MS 方法L

Micromass Platform II

範囲 DA 200-900 または 100-900

コーン +30 Vおよび-30 V

ポンプ Agilent 1100 Quat, 2分, 0.05 ml/分, 1:1 メタノール：水中15%

メタノール, 0.2% 水酸化アンモニウム含有(25%)

50

インジェクター CTC PAL

【0168】

HPLC/MS 方法M

Agilent G1379A 脱気装置

Agilent G1312A バイナリポンプ

Agilent G1367A ウェルプレートオートサンプラー

Agilent G1316A カラムヒーター

Agilent G1315B ダイオードアレイ検出器

Agilent G1496C MSD

Sedex 75 蒸発光散乱検出器

10

移動相：H₂O + 0.05% TFA および アセトニトリル + 0.035% TFA

濃度勾配：1ml/分，最初10% ACN～最後90% ACNを3分，100% Bを0.49分，100% Bから最初10% Bを0.1分。インジェクションの間、約45秒間でカラムを再平衡化。

MS スキャン：150～1000 amu，1秒

ダイオードアレイ検出器：220nm、254nmおよび280nmでモニタリング

【0169】

HPLC/MS 方法N

装置：ZQ01

カラム：Ascentis Express C-18, 2.7 μm, 2.1×30mm

20

カラム温度：50℃

溶出液A：水 + 0.05% 蟻酸 + 0.05% 酢酸アンモニウム

溶出液B：アセトニトリル + 0.04% 蟻酸

流速：0.9ml/分

濃度勾配：

【表1】

時間	% B
0.00	2
1.70	98
2.15	98
2.19	2

30

UV：210～350nm

MS：100～1200 m/z (コーン 17V/Cap. 正側 3.25kV, 負側 3.5kV)

【0170】

分取HPLC

方法R

UVトリガー採取系を備えたGilson分取HPLC系

カラム：Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 30×100mm, 温度 25℃

40

溶出液：0.05% 水性トリフルオロ酢酸中の5～100% アセトニトリルの濃度勾配，20分，流速 30ml/分

検出：UV 254nm

【0171】

方法S

装置：Waters 2525 バイナリポンプ，Waters 515 メイクアップポンプ，Waters 2767 オートサンプラー／フラクションコレクター，Waters 2487 デュアル波長UV検出器，Waters ZQ 質量分析器

マストリガー採取系

移動相：H₂O + 0.05% TFA (A)；アセトニトリル + 0.035% TFA (B)

50

UV検出器：220nmおよび254nm

MSスキャン：180～800 amu, 0.5秒

濃度勾配：

【表2】

時間(分)	流速(ml/分)	% B
0	20	10
1.4	20	10
1.45	100	10
3.99	100	40
4	100	100
4.15	100	100
4.16	100	10
4.2	10	10
4.25	10	10

10

【0172】

HPLC/MS 方法X

装置：ZQ 2000

範囲：Da 100-900（正側）および 120-900（負側）

コーン：+17Vおよび-17V

ポンプ：Agilent 1100 Bin, ランタイム3.5分, チャンネルA=5% アセトニトリルを含む水, チャンネルB=0.5～1.0% 蟻酸を含むアセトニトリル

【表3】

時間(分)	流速(ml/分)	% B
0	1.2	10
1.4	1.4	95
1.45	2.4	95
3.99	2.4	10

30

インジェクター：CTC PAL, 5 μl

オーブン：Agilent 1100, 50℃

カラム：Waters XBridge, 3×30mm, 2.5 μm, C18

検出器：Agilent 1100 DAD, 210～350nm

【0173】

HPLC/MS 方法Y

装置：Agilent G1379A 脱気装置, Agilent G1312A バイナリポンプ, Agilent G1367A ウェルプレートオートサンプラー, Agilent G1316A カラムヒーター, Agilent G1315B ダイオードアレイ検出器, Agilent G1496C MSD, Sedex 75 蒸発光散乱検出器

40

溶出液：

A = 水 + 0.05% 蟻酸 + 0.05% 酢酸アンモニウム (7.5 M 溶液)

B = アセトニトリル + 0.04% 蟻酸

カラム：Ascentis Express RP-アミド, 2.7 μm, 2.1×30mm, 50℃

流速：1.2 ml/分

濃度勾配：

【表 4】

時間	% B
0	2
1.7	98
2.15	98
2.19	2

UV 検出：DAD 210～350 nm

MS 検出：100～900 m/z

【0174】

HPLC/MS 方法 Z

装置：ZQ 2000

範囲：Da 100-900（正側）および 120-900（負側）

コーン：+17 V および -17 V

ポンプ：Agilent 1100 Bin, ランタイム 3.5 分, チャンネル A = 5 % アセトニトリルを含む水, チャンネル B = 0.5～1.0 % 蟻酸を含むアセトニトリル

【表 5】

時間(分)	流速(mL/分)	% B
0	1.2	10
1.70	1.4	95
2.40	2.4	95
2.45	2.4	10

インジェクター：CTC PAL, 5 μ l

オーブン：Agilent 1100, 50 $^{\circ}$ C

カラム：Waters XBridge, 3 $\times$ 30mm, 2.5 μ m, C18

検出器：Agilent 1100 DAD, 210～350 nm

【0175】

II 化学合成－中間体

中間体

中間体 A：(R,S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジ
オキサボロラン-2-イル)クロマン

1,4-ジオキサン(13 ml)中の、(R,S)-トリフルオロメタンスルホン酸 2-フェ
ニルクロマン-7-イルエステル(中間体 B, 3.6 g, 9.9 mmol)、ビス(ピナコレ
ート)ジボラン(2.8 g, 10.8 mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(
0.17 g, 0.30 mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパ
ラジウム(II) ジクロロメタン錯体(0.22 g, 0.30 mmol)および酢酸カリウム(2.4
g, 24.6 mmol)の混合物を、アルゴン雰囲気下で密封し、攪拌しながら、Biotageマイ
クロ波装置中で、100 $^{\circ}$ C で 5 時間加熱した。冷却した反応混合物を、水と酢酸エチルの
層間に分配し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、粗生成物
を得た。これをメタノールに懸濁し、濾過し、表題化合物を桃色の固体として得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 1.77 分, M+H 337.1 (20%)。

【0176】

中間体 B：(R,S)-トリフルオロメタンスルホン酸 2-フェニルクロマン-7-イ
ルエステル

無水トリフルオロ酢酸(2.0 ml, 12.1 mmol)を、攪拌しながら、ジクロロメタン(7
0 ml)中の(R,S)-2-フェニルクロマン-7-オール(中間体 C, 2.4 g, 10.1 m
mol)、2,6-ルチジン(2.3 ml, 202.2 mmol)および DMA P(0.3 g, 2.5 mmol)

の混合物に、0℃で加えた。1時間攪拌した後、1M 水性HClを加え、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を、1M 水性HCl、次いで、水性NaHCO₃で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。蒸発させ、表題化合物を褐色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44-7.41 (m, 4H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H)。

【0177】

中間体C： (R,S)-2-フェニルクロマン-7-オール

10%パラジウム/炭素(3.57g)を、7-ヒドロキシフラボン(8g, 33.6mmol)および酢酸エチル(300ml)の混合物に、室温で窒素雰囲気下で加えた。1気圧の水素を導入し、混合物を1気圧の水素下で45時間攪拌した。反応混合物を、0.2μm Fluoropore膜フィルターで濾過し、溶媒を真空で除去した。残渣を、ヘプタン中酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲルのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を無色の油状物として得た。

MS (方法L) M+H 227.1 (100%) and M-H 225.2 (100%)。

【0178】

中間体D： (R,S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2H-クロメン

DMF(9ml)中の(R,S)-7-ブロモ-2-フェニル-2H-クロメン(中間体E, 2.5g, 8.5mmol)、ビス(ピナコレート)ジボラン(2.8g, 10.8mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(0.62g, 0.85mmol)および酢酸カリウム(2.1g, 21.1mmol)の混合物を、アルゴン雰囲気下で密封し、攪拌しながら、80℃で15時間加熱した。冷却した反応混合物を水とジクロロメタンの層間に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、粗生成物を得た。これを、ジクロロメタン中メタノールの濃度勾配で溶出するシリカゲルのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を透明な黄色の油状物として得た。

HPLC/MS (方法Z) t_R 1.75分, M+H 334.8 (100%)。

【0179】

中間体E： (R,S)-7-ブロモ-2-フェニル-2H-クロメン

Wang and Finn Org. Lett. 2000, 2, 4063-4065の手順に従って行った。1,4-ジオキサン(300ml)中の4-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(8.4g, 41.8mmol)、trans-2-フェニルビニルボロン酸(8.8g, 59.3mmol)およびジベンジルアミン(6.7ml, 41.8mmol)の混合物を、攪拌しながら、95℃で15時間加熱した。冷却した反応混合物を、水とジクロロメタンの層間に分配し、有機層を、1M 水性HClで、次に重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ヘプタン中酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲルのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を黄色/白色の結晶性固体として得た。

HPLC/MS (方法Z) t_R 1.67分, M+H 286.7 and 288.9 (100%)。

【0180】

中間体F： 2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-4H-クロメン

DMF(2ml)中の7-ブロモ-2-フェニル-4H-クロメン(中間体G, 0.3g, 1.0mmol)、ビス(ピナコレート)ジボラン(0.35g, 1.4mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(0.1g, 0.1mmol)および酢酸カリウム(0.1g, 1.0mmol)の混合物を、アルゴン雰囲気下で密封し、攪拌しながら、80℃で15時間加熱した。冷却した反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、粗生成物を得た。これを、ヘキサン中酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲルのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を褐色のガラス状物質として

得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 1.62分, M+H 335.0 (100%)。

【0181】

中間体 G: 7-ブロモ-2-フェニル-4H-クロメン

塩化アルミニウム (55.7 g, 418 mmol) を、乾燥 THF (1 L) 中の水素化リチウムアルミニウム (4.3 g, 114 mmol) の水浴で冷却した懸濁液に少しずつ加えた (注意: 発熱を伴う)。THF (150 ml) 中の 7-ブロモ-2-フェニルクロメン-4-オン (中間体 H, 11.4 g, 38.0 mmol) の溶液を 0 °C で滴下し、添加完了 10 分後、全ての有機金属中間体が消費されるまで、始めは注意しながら、酢酸エチルを加えた。酢酸エチルと水の層間に分配し、次に合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空で除去し、粗生成物を得た。これをメタノールから結晶化し、表題化合物を褐色の固体として得た。

10

HPLC/MS (方法 Z) t_R 1.64分, M+H 287.0 and 289.1 (100%)。

【0182】

中間体 H: 7-ブロモ-2-フェニルクロメン-4-オン

トリエチレングリコール (67 ml) 中の (E)-1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-フェニルプロペノン (中間体 I, 14.0 g, 46.2 mmol) およびヨウ素 (12.9 g, 50.9 mmol) の混合物を、150 °C で 5 時間攪拌した。冷却した反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、有機層を、水性チオ硫酸ナトリウムで、次いで塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。残渣をメタノールで磨砕することによって精製し、表題化合物を褐色の固体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.10 (d, 1 H), 7.91 (dd, 2 H), 7.79 (d, 1 H), 7.49-7.63 (m, 4 H), 6.82 (s, 1 H)。

【0183】

中間体 I: (E)-1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-フェニルプロペノン

Nam et al Eur. J. Med Chem. 2003, 38, 179-187 の手順に従って行った。メタノール (300 ml) 中の 4-ブロモ-2-ヒドロキシアセトフェノン (10 g, 46.5 mmol)、ベンズアルデヒド (5.0 ml, 48.8 mmol) および水酸化バリウム八水和物 (29.3 g, 93 mmol) の混合物を、攪拌しながら、40 °C で 16 時間加熱した。冷却した反応混合物の容積を真空で減らし、6 N 水性 HCl を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空で除去し、表題化合物を黄色の油状物として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 12.94 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.67 (dd, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.42-7.49 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H)。

【0184】

中間体 J: [cis-3-(4-アミノ-5-ヨードピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル]-メタノール

表題化合物を、国際公開第2005/097800号に記載された通りに、あるいは、下記の通りに製造した: [3-(4-クロロ-5-ヨードピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル]-メタノール (工程 J. 1, 2.0 g, 5.50 mmol)、25% アンモニア水溶液 (10.4 ml) および 1,4-ジオキサン (5 ml) の混合物を、密閉管中、80 °C で 15.5 時間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発させ、DCM/メタノールの濃度勾配で溶出するフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を灰白色の固体として得た。

40

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.57 (broad s, 2H), 5.06-4.87 (m, 1H), 4.57 (t, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H)。

【0185】

50

工程 J.1 : [cis-3-(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル]-メタノール

トルエン中の D I B A L-H の溶液 (0.73 ml, 0.73 mmol) を、攪拌しながら、D C M (3 ml) 中の安息香酸 3-(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチルエステル (中間体 K, 170 mg, 0.36 mmol) のドライアイス/アセトン浴で冷却した懸濁液に滴下した。30 分後、反応混合物を 1 時間かけて 0℃ まで温め、0℃ で 1 時間攪拌し、シリカゲル (2 g) を加えた。反応混合物を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。

HPLC/MS t_R 1.09 分, M+H 365.8 (方法 X)。

【0186】

中間体 K : 安息香酸 cis-3-(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチルエステル

安息香酸 3-(4-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチルエステル (工程 K.1, 1.7 g, 4.97 mmol)、N-ヨードスクシンイミド (N I S) (1.23 g, 5.47 mmol) および D M F (9 ml) の混合物を、室温で 48 時間攪拌した。酢酸エチルおよび水を加え、表題化合物を濾過によって集めた。

HPLC/MS t_R 3.46 分, M+H 468.2 and M-H 467.0 (方法 Y)。

【0187】

工程 K.1 : 安息香酸 cis-3-(4-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチルエステル

(4,6-ジクロロ-ピリミジン-5-イル)-アセトアルデヒド (Astatech, 1.40 g, 7.31 mmol)、安息香酸 3-アミノ-シクロブチルメチルエステル (Org. Process Res. Dev. 2007, 11, 825-835 に記載された通りに製造, 1.5 g, 7.31 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.95 g, 7.31 mmol) および エタノール (15 ml) の混合物を、アルゴン雰囲気下、5.5 時間還流した。反応混合物を蒸発させ、T H F (10 ml) に溶かし、水性 H C l (4 ml, 4 M) を加え、室温で 1 時間保存した。混合物の容積を真空下で減らし、重炭酸ナトリウム水溶液で中性にし、D C M で 3 回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。D C M / E t O A c の濃度勾配で溶出するフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。

HPLC/MS t_R 1.52 分, M+H 342.1 (方法 X)。

【0188】

中間体 L : [trans-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル]-メタノール

表題化合物を中間体 J と同様の方法で製造した。

MS m/z 345 (M+H⁺) (方法 M)。

【0189】

中間体 M : (R,S)-cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブタンカルボアルデヒド

(R,S)-{cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチル}-メタノール (実施例 3) (40 mg, 0.09 mmol) を、アセトニトリル (5 ml) に室温で溶解した。2-ヨードオキシ安息香酸 (I B X) (70 mg, 0.11 mmol) を加え、フラスコをアルゴンでパージし、密閉し、反応物を 70℃ で 40 分間攪拌した。室温まで冷却した後、揮発成分を減圧下で除去した。単離した生成物を、さらに精製することなく次の反応に用いた。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 1.23 分, M+H 426.3 (80%)。

【0190】

中間体 N : (Z)-3-(8-アミノ-1-ヨード-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノールおよび (E)-3-(8-アミノ-1-ヨード-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

10

20

30

40

50

表題化合物を、中間体 J について記載された手順と類似の方法によって、(Z)-3-(8-クロロ-1-ヨード-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノールおよび(E)-3-(8-クロロ-1-ヨード-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(国際公開第2005/097800号)の混合物から得た。

M+H 362.2 (方法 X)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.43 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.57 (bs, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H)。

【0191】

中間体 O : 5-ブロモ-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン 10

5-ブロモ-4-クロロ-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(工程 O.1, 5.2 g, 11.99 mmol)および水酸化アンモニウム(52.1 g, 372 mmol)の混合物を、ジオキサン(58 ml)に溶解し、100℃で加圧下で13時間攪拌した。冷却して溶媒を蒸発させた後、固体残渣をメタノール(50 ml)で洗浄し、濾過し、乾燥させ、表題化合物を灰白色の固体として得た。

HPLC/MS (方法 N) t_R 0.65分, M+H 414.3/416.3 (100%)。

【0192】

工程 O.1 : 5-ブロモ-4-クロロ-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 20

4-クロロ-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(工程 O.2, 4.65 g, 13.1 mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(3.06 g, 17.04 mmol)の溶液を、DMF(47 ml)に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応混合物の容積を真空で減らし、水を添加し、生成物をDCMで抽出した後、DCM中での結晶化により、純粋な表題化合物を得た。

HPLC/MS (方法 N) t_R 1.08分, M+H 433.3/435.3 (100%)。

【0193】

工程 O.2 : 4-クロロ-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 30

cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチルアミン(工程 O.3, 7.75 g, 35.5 mmol)、(4,6-ジクロロ-ピリミジン-5-イル)-アセトアルデヒド(8.04 g, 40.8 mmol)およびヒューニツヒ塩基(9.18 g, 71 mmol)をエタノール(180 ml)に溶解し、90℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した後、TFA(40.5 g, 355 mmol)を加え、反応混合物を室温でさらに1時間攪拌した。蒸発させ、DCMで抽出した後、生成物を、DCM/メタノールの濃度勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。

HPLC/MS (方法 N) t_R 0.88分, M+H 355.4 (100%)。

【0194】

工程 O.3 : cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチルアミン 40

[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(工程 O.4, 13.0 g, 36.9 mmol)を、適切な水素化フラスコ中で、エタノール(350 ml)に溶解し、Pd/C(1.295 g, 10%)を加え、室温で96時間水素化した。濾過し、蒸発させ、表題化合物を透明な油状物として得た。

HPLC/MS (方法 N) t_R 0.11分, M+H 219.1 (100%)。

【0195】

工程 O.4 : [cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-カルバミン酸ベンジルエステル 50

(*cis*-3-ホルミル-シクロブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(工程O.5, 12.915 g, 53.2 mmol)を、THF(150 ml)に溶解し、チオモルホリン-1,1-ジオキシド(14.66 g, 106 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(37.6 g, 159 mmol)を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。重炭酸ナトリウム溶液で反応停止させ、DCMで抽出し、蒸発させ、DCM/メタノールの濃度勾配でフラッシュクロマトグラフィーによる精製を行った後、表題化合物を無色の粉末として得た。

HPLC/MS (方法N) t_R 0.87分, M+H 353.4 (100%)。

【0196】

工程O.5: (*cis*-3-ホルミル-シクロブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル
(*cis*-3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(工程O.6, 12.564 g, 53.4 mmol)をDCM(130 ml)に溶解し、-78℃まで冷却した。冷却を維持しながら、DMSO(12.52 g, 160 mmol)、トリエチルアミン(18.91 g, 187 mmol)および塩化オキサリル(8.47 g, 64.1 mmol)を加えた。-78℃で1時間、室温でさらに1時間撹拌した後、反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液で反応停止させ、生成物をDCMで抽出し、蒸発させ、粗製の表題化合物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

HPLC/MS (方法N) t_R 0.92分, M+H 234.1 (100%)。

【0197】

工程O.6: (*cis*-3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル

安息香酸 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロブチルメチルエステル(工程O.7, 20.2 g, 59.5 mmol)をTHF(500 ml)に溶解し、水酸化リチウム(179 ml, 1 M水溶液)を加えた。50℃で16時間撹拌した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。DCM/ヘプタンから結晶化し、純粋な表題化合物を得た。

HPLC/MS (方法N) t_R 0.65分, M+H 236.1 (100%)。

【0198】

工程O.7: *cis*-安息香酸 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロブチルメチルエステル

cis-安息香酸 3-アミノ-シクロブチルメチルエステル(Slade et al, Org. Proc. Res. Dev. 2007, 11, 825-835に記載された通りに製造, 15 g, 73.1 mmol)をDCM(225 ml)に溶解した。クロロ炭酸モノベンジルエステル(18.7 g, 110 mmol)およびヒューニッヒ塩基(18.89 g, 146 mmol)を0℃に加え、室温で20時間撹拌した。蒸発させ、DCM/メタノールの濃度勾配でフラッシュクロマトグラフィーを行った後、表題化合物を得た。

HPLC/MS (方法N) t_R 1.17分, M+H 340.1 (100%)。

【0199】

中間体P: (R,S)-トルエン-4-スルホン酸 *cis*-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチルメチルエステル

(R,S)-{*cis*-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチル}-メタノール(実施例3)(150 mg, 0.35 mmol)をピリジン(1 ml)に溶解し、-25℃まで冷却した。この温度で、塩化p-トルエンスルホン(1.6 g, 1.4 mmol)を少量ずつ30分かけて加えた。-25℃で撹拌をさらに12時間続け、冷却した水およびDCMを添加することによって、冷反応混合物を反応停止させた。有機層を分離し、氷冷した1 N 硫酸水溶液で繰り返し洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色の泡状物質として得た。

HPLC/MS (方法Z) t_R 1.21分, M+H 581.2 (80%)。

【0200】

中間体QおよびR: (E)-3-(4-アミノ-5-ヨードピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノールおよび(Z)-3-(4-アミノ

10

20

30

40

50

ー5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

E-およびZ-3-(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(工程QおよびR.1, 6 g, 15.8 mmol)の混合物(2:1)を、ジオキサン(30 ml)および水性NH₃(25%, 60 ml)の混合物に懸濁し、3個のガラス製オートクレーブ用容器(50 ml)(Buechi, Flawil)に移し、100 °Cで19時間攪拌した。合わせた反応混合物を減圧下で濃縮し、中間体QおよびRの粗製の反応混合物を得た。両方の異性体の単離した混合物を、さらに精製することなく次の反応工程に用いた。

MS (方法L) M+H = 361 (100 %).

10

HPLC (方法B): t_R 1.83分。

TLC (NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ = 1:10:89): R^F = 0.33 and 0.31。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm (ピーク強度 Z/E = 1:2) 8.08(E)/8.07(Z) (s/s, 1H), 7.74(Z)/7.58(E) (s/s, 1H), 6.65 (s/broad, 2H), 5.30/4.80 (t/t, 1H), 5.26/5.13 (s/s, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.70/2.30 (t/t, 2H, Z-異性体), 2.60/2.25 (t/t, 2H, E-異性体)。

【0201】

工程QおよびR.1: E-およびZ-3-(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

3-(4-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(工程QおよびR.2, 6.94 g, 27.4 mmol)およびNIS(7.39 g, 32.8 mmol)をDMF(110 ml)に溶解し、混合物を、アルゴン下、60 °Cで攪拌した。2.5時間後、NIS(0.25 g, 1.1 mmol)を加え、反応混合物を60 °Cでさらに1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、重炭酸ナトリウム溶液(15 ml)を加え、得られた懸濁液をAcOEt(30 ml, 8×)で抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₃溶液(10 ml, 2×)で、そして塩水(5 ml, 2×)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、ベージュ色の固体を得た。さらにこれをヘキサンに懸濁し、洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物をベージュ色の固体として得た。

20

NS (方法L) M+H = 380/382。

HPLC (方法B): t_R 2.53分。

30

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm (ピーク強度 Z/E = 1:2) 8.61(E)/8.59(Z) (s/s, 1H), 8.25(Z)/8.12(E) (s/s, 1H), 5.40/4.86 (quint/quint, 1H), 5.29/5.16 (s/s, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.39/3.30 (d/d, 2H), 2.70/2.30 (t/t, 2H/Z-異性体), 2.60/2.25 (t/t, 2H/E-異性体)。

【0202】

工程QおよびR.2: 3-(4-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

(2,4-ジクロロ-ピリミジン-5-イル)-アセトアルデヒド(7.21 g, 37.7 mmol)、3-アミノ-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(工程QおよびR.3, 4.42 g, 37.7 mmol)およびDIPEA(13.18 ml, 75 mmol)を、EtOH(190 ml)に溶解し、還流下(油浴, 90 °C)、4.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、TFA(260 mmol, 20 ml)を加え、反応混合物を還流下でさらに1時間攪拌した。室温まで冷却した後、濃NaHCO₃溶液(0.5 L)を加え、アルコールを減圧下で蒸発させ、反応混合物をAcOEt(4×, 100 ml)で抽出した。合わせた有機相を、濃NaHCO₃溶液(50 ml)で、そして塩水(40 ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、順相クロマトグラフィーによって、120 gのRediSeptシリカゲルカラムで精製してSepacore Control chromatography system (Buechi, Flawil, Switzerland)によってフラクションを集め(溶出液: CH₂Cl₂中1~10% MeOH(10% NH₃))、表題化合物をベージュ色の固体として得た。

40

MS (方法L) M+H = 254/256 (100 %).

50

HPLC (方法 B): t_R 2.24分。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm (ピーク強度 Z/E = 1:2) 8.63 (E)/8.60(Z) (s/s, 1H), 8.02(Z)/7.89(E) (d/d, 1H), 6.72 (Z)/6.68 (E) (d/d, 1H), 3.41/2.78 (quint/quint, 1H), 3.30 (S/broad, 4H), 3.21/3.14 (d/d, 2H), 2.29/1.50 (m/m, 2H/Z-異性体), 1.95/1.70 (t/t, 2H/E-異性体)。

【0203】

工程QおよびR. 3: 3-アミノ-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

(3-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(工程QおよびR. 4, 9.49 g, 37.8 mmol)を、THF/MeOH(1:1, 150 ml)に溶解し、Pd/C Engelhard 4505 (1.5 g)の存在下、1気圧の水素下で1時間水素化した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させ、表題化合物を褐色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm (ピーク強度 Z/E = 1:2) 5.40/4.86 (quint/quint, 1H), 5.29/5.16 (s/s, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.41/3.31 (d/d, 2H), 2.75/2.40 (t/t, 2H/Z-異性体), 2.68/2.30 (t/t, 2H/E-異性体)。

【0204】

工程QおよびR. 4: (3-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル

tert-ブタノール/ H_2O (40 ml, 1:1)に溶解した(3-メチレン-シクロブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(工程QおよびR. 5, 9.915 g, 45.6 mmol)を、tert-ブタノール/ H_2O (360 ml, 1:1)中のAD-Nix α (70 g, 50.2 mmol)の溶液に0℃で加えた。室温で16時間攪拌した後、反応混合物を0℃まで冷却し、 Na_2SO_3 (40 g)を加え、反応混合物を室温でさらに1時間攪拌した。 H_2O (150 ml)を添加した後、反応混合物をAcOEt (150 ml, 3×)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、減圧下で濃縮し、表題化合物を白色の固体として得た。

MS (方法 L): $M+H = 252$ 。

HPLC (方法 B): t_R 2.32分。

TLC ($\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:10:89$): $R^F = 0.25$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm (ピーク強度 Z/E = 1:2) 7.51(Z)/7.44(E) (s/s, 1H), 7.35 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 4.80(Z)/4.70(E) (s/s, 1H), 4.65/4.62 (t/t, 1H), 4.12 (E)/3.52(Z) (sextet/sextet, 1H), 3.25(Z)/3.20(E) (d/d, 2H), 2.30/1.80 (t/t, 2H/Z-異性体), 1.96 (t, 2H/E-異性体)。

【0205】

工程QおよびR. 5: (3-メチレン-シクロブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル

ジフェニルホスホリルアジド (25.3 g, 89 mmol)を、ジオキサン/MeCN (15 ml / 35 ml)に溶解した3-メチレンシクロブチルカルボン酸 (10 g, 89 mmol)およびNEt₃ (15 ml, 105 mmol)に、15分かけて加えた。ガスを発生させながら、反応混合物の温度を75℃まで上昇させた。反応混合物を100℃でさらに1時間加熱した後、ベンジルアルコール (20 ml)を加え、反応混合物を100℃で19時間攪拌した。冷却して溶媒を蒸発させた後、残渣をAcOEt (250 ml)に溶かし、半量の濃 NH_4Cl 溶液 (80 ml)で、半量の濃 NaHCO_3 溶液 (80 ml)で、そして塩水 (40 ml)で抽出し、乾燥させ(MgSO_4)、真空下で濃縮した。残渣を、120 gのRediSeptシリカゲルカラムによって、Sepacore Control chromatographic separator (Buechi)を用いて精製し(溶出液: ヘキサン/AcOEt = 1:9 ~ 4:6)、表題化合物を白色の固体として得た。

MS (方法 L) $M+H = 218$ 。

HPLC (方法 B): t_R 3.12分。

TLC (AcOEt/ヘキサン = 1:4): $R^F = 0.30$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.64 (d, 1H), 7.32 (m, 5H), 4.99 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.95 (sextet, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.62 (m, 2H)。

【0206】

あるいは、個々の幾何異性体(中間体QおよびR)を得るために、下記の方法で分離を行い得る。

幾何異性体E-およびZ-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(中間体QおよびR, 34.5 g, 82.5 mmol)の混合物(2:1)をメタノールから数回再結晶し、中間体Q(E-異性体)を黄色の結晶として得た。母液を合わせ、濃縮し、真空で乾燥させ、富化した中間体R(Z-異性体)をベージュ色の結晶として得た。

【0207】

あるいは、単離した中間体QおよびRのE:Z混合物を酢酸から再結晶し、(E)-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(中間体Q)を白色の固体として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.57 (s, br, 2H), 5.29 (pent, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.84 (t, 1H), 3.27 (d, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H)。

【0208】

中間体S: (R,S)-7-(cis-3-アジドメチル-シクロブチル)-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

トルエン-4-スルホン酸 cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチルエステル(800 mg, 1.1 mmol)をDMF(6 ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(279 mg, 4.3 mmol)で室温で処理した。反応物を65℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物について水性後処理を行った。有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗製の表題化合物を得た。これをさらに精製することなく次の反応に用いた。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.11-2.14 (m, 1H), 2.23-2.38 (m, 2H) 2.43-2.53 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 2H) 2.99-3.10 (m, 2H), 3.46 (d, 2H), 5.12 (d, 1H), 5.21 (quin, 1H), 5.29 (bs, 2H), 7.01 (d, 1H) 7.06 (s, 1H) 7.18 (d, 1H) 7.38-7.48 (m, 5H) 8.02 (s, 1H) 8.30 (s, 1H)。

【0209】

中間体T: トルエン-4-スルホン酸 cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチルエステル

30

(R,S)-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール(950 mg, 2.2 mmol)をピリジン(10 ml)に溶解し、混合物を-25℃まで冷却した。この温度で、塩化p-トルエンスルホン(1.6 g, 8.9 mmol)を少しずつ30分かけて加えた。-25℃で攪拌を12時間続け、冷水およびDCMを添加することによって、冷却した反応混合物を反応停止させた。有機層を分離し、1Nの冷硫酸水溶液で繰り返し洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色の泡状物質として得た。

40

HPLC/MS (方法Z) t_R 1.31分, M+H 489.3 (90%)。

HPLC_A: t_R 5.02分。

【0210】

中間体U: 2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-クロマン

7-ブロモ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン(工程U.1, 760 mg, 2.68 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボラン(1.57 g, 6.17 mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(132 mg, 0.32 mmol)、リン酸カリウム(2.85 g, 13.42 mmol)、酢酸パラジウム(II)(36 mg, 0.161 mmol)および1,4-ジオキサンの混合物を、アルゴン雰囲気下、100℃で30分間加熱した。冷却した反応混合物をHyfloで濾過し、1,4-ジオキサンで洗浄し、蒸発させた。残

50

渣を、DCM中のメタノールの濃度勾配で溶出するフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を薄黄色の油状物として得た。

【0211】

工程U.1: 7-ブロモ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン

7-ブロモ-2-フラン-2-イル-クロマン-4-オール(工程U.2, 2.46 g, 8.34 mmol)、酸化白金(IV)(0.19 g, 0.83 mmol)および酢酸(60 ml)の混合物を、3当量の水素ガス(25.01 mmol)が消費されるまで、1気圧の水素下で、室温で撹拌した。反応混合物をHyfloで濾過し、メタノールで洗浄し、蒸発させた。残渣を、DCM中のメタノールの濃度勾配で溶出するフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を無色の油状物として得た。

10

【0212】

工程U.2: 7-ブロモ-2-フラン-2-イル-クロマン-4-オール

ボラン-THF錯体の溶液(1 M, 18 ml, 18.0 mmol)を、THF(120 ml)中の7-ブロモ-2-フラン-2-イル-クロマン-4-オン(工程U.3, 3.21 g, 10.9 mmol)の0℃で冷却した溶液に加えた。反応混合物を15分かけて室温まで温め、0℃まで再度冷却し、水をゆっくり添加することによって反応停止させた。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。メタノールで残渣を磨砕し、表題化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 2.04-2.38 (m, 1 H), 4.87 (br. s., 1 H), 5.33 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 5.66 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.43-6.52 (m, 1 H), 6.55 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H)。

20

【0213】

工程U.3: 7-ブロモ-2-フラン-2-イル-クロマン-4-オン

(E)-1-(4-ブロモフェニル)-3-フラン-2-イル-プロペノン(工程U.4, 24.95 g, 85 mmol)および酢酸の混合物を18時間還流した。冷却した反応混合物を蒸発させ、残渣を水とDCMの層間に分配し、DCM層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘキサンおよび酢酸エチルの濃度勾配で溶出するフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を薄黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.95-3.03 (m, 1 H), 3.19-3.29 (m, 1 H), 5.52-5.58 (m, 1 H), 6.37-6.42 (m, 1 H), 6.42-6.47 (m, 1 H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1 H), 7.45-7.49 (m, 1 H), 7.75-7.80 (m, 1 H)。

30

【0214】

工程U.4: (E)-1-(4-ブロモフェニル)-3-フラン-2-イル-プロペノン

水酸化カリウム(10.44 g, 186 mmol)を、エタノール(200 ml)中の4-ブロモ-2-ヒドロキシアセトフェノン(20 g, 93 mmol)およびフラン-2-カルボアルデヒド(10.443 g, 109 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で3.5時間撹拌した。容積を真空下で減らし、残渣をジエチルエーテルと1 N 水性HClの層間に分配し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をヘキサンで磨砕し、表題化合物を黄色の固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.55 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 13.03 (s, 1 H)。

【0215】

中間体VおよびW: (S)-(S)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-オールおよび(S)-(R)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-オール

酢酸(10 ml)中の(S)-2-フラン-2-イル-クロマン-7-オール(工程V.1, 150 mg, 0.694 mmol)の溶液中のパラジウム/炭素(10%, 10 mg)の懸濁液を、1気

50

圧の水素下で29時間攪拌し、2当量の水素を取り込ませた。反応混合物を濾過し、蒸発させた。DCM中のメタノールの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、次に逆相クロマトグラフィー(方法R)を行った。2種のジアステレオアイソマーをそれぞれ含むフラクションを、別個にDCMと炭酸水素ナトリウム水溶液の層間に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を得た。逆相HPLC(中間体V)で1番目に溶出したジアステレオアイソマーは、単結晶X線構造解析によって、好ましい立体異性体であることが示された。

中間体V (S,S)-異性体：黄色の固体；HPLC/MS (方法Z) t_R 0.88分, M+H 221.4 (100%)； ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.83 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 4H), 1.88-1.71 (m, 2H)。

10

中間体W (S,R)-異性体：黄色のガラス状物質；HPLC/MS (方法Z) t_R 0.91分, M+H 221.4 (100%)； ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.81 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 1H)。

【0216】

工程V.1： (S)-2-フラン-2-イルクロマン-7-オール

フッ化テトラブチルアンモニウムの溶液(1M, 3.1ml, 3.10mmol)を、THF(10ml)中の((S)-2-フラン-2-イルクロマン-7-イルオキシ)-トリイソプロピルシラン(工程V.2, 550mg, 1.03mmol)の溶液に加えた。室温で45分間攪拌した後、反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。DCM中のメタノールの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。HPLC/MS (方法Z) t_R 0.99分, M+H 217.2 (60%)。

20

【0217】

工程V.2： ((S)-2-フラン-2-イルクロマン-7-イルオキシ)-トリイソプロピルシラン

ヘキサン中のnBuLiの溶液(2.5M, 1.05ml, 2.61mmol)を、THF(5ml)中の[4-ブロモ-3-((S)-3-クロロ-1-フラン-2-イルプロポキシ)-フェノキシ]-トリイソプロピルシラン(850mg, 1.74mmol)の-78℃まで冷却した溶液に滴下した。反応混合物を-78℃で10分間攪拌し、0℃まで温め、さらに30分間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を添加することによって反応停止させた。DCMで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、黄色の油状物を得た。これを、ヘキサン中の酢酸エチルの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.44 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.06 (dd, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 18H), 0.96 (septet, 3H)。

【0218】

工程V.3： [4-ブロモ-3-((S)-3-クロロ-1-フラン-2-イルプロポキシ)-フェノキシ]-トリイソプロピルシラン

40

ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(1.15ml, 5.91mmol)を、(R)-3-クロロフラン-2-イルプロパン-1-オール(工程V.4, 1.05g, 5.91mmol)、2-ブロモ-5-トリイソプロピルシランニルオキシフェノール(工程V.5, 1.7g, 4.92mmol)、トリフェニルホスフィン(1.36g, 5.17mmol)およびTHF(30ml)の混合物に、室温に加えた。室温で16時間攪拌した後、反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、合わせた有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘキサン中の酢酸エチルの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を無色の油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.41 (d

50

d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 3.94-3.58 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 2.71-2.2.66 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.11 (septet, 3H), 1.07-1.01 (m, 18H)。

【0219】

工程 V.4: (R)-3-クロロフラン-2-イルプロパン-1-オール

ボラン-THF 錯体(1 M, 37.8 ml, 37.8 mmol)を、THF(60 ml)中の3-クロロ-1-フラン-2-イルプロパン-1-オン(工程 V.6, 10 g, 63.1 mmol)の0℃で冷却した溶液に加えた。0℃で30分後、反応混合物を水とDCMの層間に分配し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、DCM中のメタノールの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を薄褐色の油状物として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.48 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 2H)。

【0220】

工程 V.5: 2-ブロモ-5-トリイソプロピルシラニルオキシフェノール

4-ブロモベンゼン-1,3-ジオール(71 g, 0.376 mol)およびDMF(1 ml)の溶液に、攪拌しながら、イミダゾール(25.6 g, 0.376 mol)および塩化トリイソプロピルシリル(80 ml, 0.376 mol)を連続して0℃に加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌し、HCl(0.5 M)とtert-ブチルメチルエーテルの層間に分配した。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、n-ヘプタン中酢酸エチルの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を僅かに黄色の油状物として得た。

20

TLC(酢酸エチル:n-ヘプタン 1:10) R_f = 0.33。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 1.22 (m, 3H), 1.04 (m, 18H)。

【0221】

工程 V.6: 3-クロロ-1-フラン-2-イルプロパン-1-オン

1,2-ジクロロエタン(5 ml)中のフラン(5 g, 72.7 mmol)の溶液を、30分かけて、1,2-ジクロロエタン(35 ml)中の塩化アルミニウム(10.7 g, 80.0 mmol)の0℃に冷却した懸濁液に滴下した。0℃でさらに2時間攪拌した後、反応混合物を氷と水の混合物に注ぎ、濾過した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を褐色の油状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.32 (t, 2H)。

【0222】

中間体 X: (S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボラン-2-イル)-クロマン

(S)-7-ブロモ-2-フェニルクロマン(中間体 Z, 1.68 g, 5.81 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボラン(2.95 g, 11.62 mmol)、酢酸カリウム(1.71 g, 17.43 mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-DCM 錯体(0.47 g, 0.58 mmol)およびDMSO(18 ml)の混合物を、アルゴン雰囲気下、100℃で1時間加熱した。冷却した反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチルの層間に分配し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘキサン中の酢酸エチルの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44-7.25 (m, 7H), 7.09 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.33 (s, 12H)。

【0223】

中間体 Y: (R)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサ

50

サボロラン-2-イル)-クロマン

表題化合物を、中間体Xの方法と類似の方法で、(S)-7-ブロモ-2-フェニルクロマン(中間体Z)の代わりに(R)-7-ブロモ-2-フェニルクロマン(中間体AA)を用いて製造する。

【0224】

あるいは、中間体Yである(R)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-クロマンは、下記の方法で製造され得る：

トリフルオロメタンスルホン酸 (R)-2-フェニルクロマン-7-イルエステル(中間体Y.1, 92 mg, 0.22 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボラン(79 mg, 0.31 mmol)、酢酸カリウム(130 mg, 0.133 mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-DCM錯体(24.2 mg, 0.033 mmol)およびジオキサン(1 ml)の混合物を、アルゴン雰囲気下、90℃で3時間加熱した。冷却した反応混合物を、塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルの層間に分配し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、酢酸エチル：ヘキサン(1：4)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.43-7.39 (m, 4H), 7.32 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.14 (d, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.27 (s, 12H)。

【0225】

工程Y.1： トリフルオロメタンスルホン酸 (R)-2-フェニルクロマン-7-イルエステル

(R)-2-フェニルクロマン-7-オール(中間体Y.2, 72 mg, 0.318 mmol)、トリエチルアミン(0.053 ml, 0.382 mmol)およびジクロロメタン(1 ml)の溶液に、攪拌しながら、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンアミド)(0.125 g, 0.350 mmol)およびジクロロメタン(0.5 ml)の溶液を0℃で滴下した。反応混合物を0℃で3時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム溶液とtert-ブチルメチルエーテルの層間に分配した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、酢酸エチル：ヘキサン(1：3)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。

HPLC/MS (方法Z) t_R 1.39分, M-H 357.1 (87%)。

【0226】

工程Y.2： (R)-2-フェニルクロマン-7-オール

トリイソプロピル-((R)-2-フェニルクロマン-7-イルオキシ)-シラン(中間体Y.3, 0.65 g, 0.68 mmol)およびTHF(10 ml)の溶液に、攪拌しながら、THF中TBAF(1 M, 2.04 ml, 2.04 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、水と酢酸エチルの層間に分配した。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を逆相分取クロマトグラフィーによって精製し(方法R)、表題化合物を油状物として得た。

HPLC/MS (方法Z) t_R 1.04分, M+H 227.1。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.17 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)。

【0227】

工程Y.3： トリイソプロピル-((R)-2-フェニルクロマン-7-イルオキシ)-シラン

[4-ブロモ-3-((R)-3-クロロ-1-フェニルプロポキシ)-フェノキシ]-トリイソプロピル-シラン(中間体Y.4, 1.20 g, 2.41 mmol)およびTHF(24 ml)の溶液に、攪拌しながら、n-ヘキサン中n-ブチルリチウム(1.6 M, 1.58 ml, 2.53 mmol)を-50℃で滴下した。反応混合物を-50℃で10分間攪拌し、室温まで温

め、さらに3時間攪拌し、塩水を添加することによって反応停止させた。酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、粗製の表題化合物を無色の油状物として得た。これを精製することなく次の工程に用いた。

【0228】

工程Y.4: [4-ブロモ-3-((R)-3-クロロ-1-フェニルプロポキシ)-フェノキシ]-トリイソプロピルシラン

2-ブロモ-5-トリイソプロピルシランオキシフェノール(中間体V.5, 1.045 g, 3.0 mmol)、(S)-3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オールおよびTHF(30 ml)の溶液に、攪拌しながら、トリフェニルホスフィン(1.57 g, 6.0 mmol)およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート(1.24 ml, 6.0 mmol)を連続して加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、塩水と酢酸エチルの層間に分配した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、酢酸エチル:ヘキサン(1:30)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物をベージュ色の油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.25-7.40 (m, 6H), 6.34 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.10-0.80 (m, 21H)。

【0229】

中間体ZおよびA A: (S)-7-ブロモ-2-フェニルクロマンおよび(R)-7-ブロモ-2-フェニルクロマン

7-ブロモ-2-フェニルクロマン(工程Z.1)のラセミ混合物を、分取キラルクロマトグラフィーによって分離し、個々のエナンチオマーを得た。

カラム: CHIRALPAK-AD prep. (20 μm) 5 $\times$ 50cm

溶出液(移動相): 70% n-ヘプタン 99% HPLC(Art. Nr. 08071677 Biosolve Chemie Brunschwig AG), 30% エタノール(Art. Nr. 02855 Sigma-Aldrich GmbH)

流速: 30 ml/分

検出: UV = 210 nm

インジェクション: 10 mlのEtOH/移動相(50:50)中、1.0 g

1番目に溶出: (S)-エナンチオマー

2番目に溶出: (R)-エナンチオマー

【0230】

工程Z.1: 7-ブロモ-2-フェニルクロマン

n-ブチルシラン(8.9 ml, 68.5 mmol)を、15分かけて、DCM(420 ml)中の7-ブロモ-2-フェニルクロマン-4-オール(工程Z.2, 20.9 g, 68.5 mmol)およびトリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン(1.81 g, 3.42 mmol)の0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した溶液に滴下する。注意: ガスが発生!。反応混合物を0 $^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌し、重炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機層を水で、そして塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘキサン中tert-ブチルメチルエーテルの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を粘性の油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34-7.24 (m, 5H), 7.02 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.98 (dd, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H)。

【0231】

あるいは、工程Z.1である7-ブロモ-2-フェニルクロマンを下記の方法で製造し得る。THF(10 ml)中の7-ブロモ-2-フェニルクロマン-4-オン(中間体H, 325 mg, 1.13 mmol)の溶液中の酸化白金(IV)(65 mg, 0.29 mmol)の懸濁液を、1気圧の水素下で1.5時間攪拌した(1当量の水素の取り込み, 1.13 mmol)。反応混合物を濾過し、蒸発させた。残渣を、ヘキサン中の酢酸エチルの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.01-2.13 (m, 1 H), 2.18-2.27, (m, 1 H), 2.69-2.79 (m, 1 H), 2.86-2.97 (m, 1 H), 5.07 (dd, 1 H), 6.92-6.97 (m, 1 H), 6.97-7.02 (m, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.39 (d, 3 H)。

【0232】

工程 Z.2: 7-ブロモ-2-フェニルクロマン-4-オール

水素化ホウ素ナトリウム(2.61 g, 69.0 mmol)を、少しずつ、メタノール(800 ml)中の7-ブロモ-2-フェニルクロマン-4-オン(工程 Z.3, 20.92 g, 69.0 mmol)の溶液に室温で加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチルの層間に分配し、有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を得た。

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.49-7.37 (m, 6H), 7.16-7.09 (m, 2H), 5.22 (dd, 1 H), 5.11-5.05 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.62 (s, br, 1H)。

【0233】

工程 Z.3: 7-ブロモ-2-フェニルクロマン-4-オン

(E)-1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-フェニルプロペノン(中間体 I, 10.79 g, 35.6 mmol)を、酢酸(130 ml)に加え、室温で56時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液の層間に分配し、合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘプタン中のDCMの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.82 (d, 1H), 7.53-7.39 (m, 5H), 7.32 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H)。

【0234】

中間体 AB: 8-[cis-3-(4-アミノ-5-ブロモピロロ[2,3-d]ピリジン-7-イル)-シクロブチルメチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-(3-exo)-オール

表題化合物は、下記の修飾をした以外、中間体 AC の製造について記載された手順と類似の手順で製造した。中間体 AC の手順に関して、粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製した(DCM/MeOH/NH₃ 水, 89:10:1)。工程 AC.1において、1当量のBr₂を用いた。工程 AC.2において、6N HClを添加した後、反応混合物を1時間攪拌した。工程 AC.3において、反応時間は1時間であり、工程 AB.1で製造された中間体を用いた。

30

表題化合物: ES-MS: 406 / 408 [M+H]⁺; R_f = 0.14 (DCM/MeOH/NH₃ 水, 89:10:1)。

【0235】

工程 AB.1: [cis-3-((3-exo)-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イルメチル)-シクロブチル]-カルバミン酸ベンジルエステル

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.8 g, 8.6 mmol, 2当量)を、DCM(20 ml)中の(cis-3-ホルミル-シクロブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(工程 O.5, 1.0 g, 4.3 mmol)および8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-(3-exo)-オール(Baekvall, J. E.; Renko, Z. D.; Bystroem, S. E.; Tetrahedron Letters (1987), 28(36), 4199-4202)(0.91 g, 5.6 mmol, 1.3当量)の混合物に、アルゴン雰囲気下で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃を添加することによって反応停止させ、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(DCM/MeOH/NH₃ 水, 94:5:1)、1.1 gの表題化合物を白色の固体として得た。

40

ES-MS: 345.3 [M+H]⁺; R_f = 0.07 (DCM/MeOH/NH₃ 水, 94:5:1)。

【0236】

中間体 AC: 1-[cis-3-(4-アミノ-5-ブロモピロロ[2,3-d]ピリジン-7-イル)-シクロブチルメチル]-ピペリジン-4-オール

50

1-[cis-3-(5-ブロモ-4-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチル]-ピペリジン-4-オール(工程A C.1, 91mg, 0.228mmol)、NH₄OH(30% NH₃水溶液, 1ml)およびEtOH(1ml)の混合物を、密閉容器中で、120℃で16時間攪拌し、室温まで冷却し、酢酸エチル/H₂Oで希釈した。水層をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を、H₂Oで、そして塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製の物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(DCM/MeOH/NH₃水, 91.5:7.5:1)、59mgの表題化合物を白色の泡状物質として得た。

ES-MS: 380 / 382 [M+H]⁺; R_f = 0.06 (DCM/MeOH/NH₃水, 91.5:7.5:1)。

【0237】

10

工程A C.1: 1-[cis-3-(5-ブロモ-4-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチル]-ピペリジン-4-オール

工程A C.2で製造された中間体(185mg, 0.577mmol)、臭素(0.036ml, 0.692mmol, 1.2当量)およびAcOH(1ml)の混合物を、室温で30分間攪拌し、濃縮し、飽和NaHCO₃/DCMで希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(DCM/MeOH/NH₃水, 94:5:1)、96mgの表題化合物を得た。

ES-MS: 399 / 401 [M+H]⁺; R_f = 0.19 (DCM/MeOH/NH₃水, 94:5:1)。

【0238】

20

工程A C.2: 1-[cis-3-(4-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチル]-ピペリジン-4-オール

EtOH(10ml)中の、(4,6-ジクロロ-ピリミジン-5-イル)-アセトアルデヒド(612mg, 3.20mmol)、工程A C.3で製造された中間体(590mg, 3.20mmol)およびDIEA(559μL, 3.20mmol)の混合物を2時間還流し、室温に冷却し、濃縮し、6N HCl水溶液で希釈し、10分間攪拌し、NaHCO₃を添加することによって塩基性にして、DCMで抽出した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(DCM/MeOH/NH₃水, 94:5:1)、702mgの表題化合物を得た。

ES-MS: 321 [M+H]⁺; R_f = 0.14 (DCM/MeOH/NH₃水, 94:5:1)。

【0239】

30

工程A C.3: 1-(cis-3-アミノ-シクロブチルメチル)-ピペリジン-4-オール

MeOH(20ml)中の、工程A C.4で製造された中間体(1.03g, 3.2mmol)およびパラジウム/炭素(200mg)の混合物を、水素雰囲気下で、室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、濃縮し、595mgの表題化合物を白色の固体として得た。

API-ES: 185 [M+H]⁺。

【0240】

40

工程A C.4: [cis-3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-シクロブチル]-カルバミン酸ベンジルエステル

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1g, 4.7mmol, 1.1当量)を、DCM(20ml)中の(cis-3-ホルミル-シクロブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(工程O.5, 1.0g, 4.3mmol)および4-ヒドロキシピペリジン(0.87g, 8.6mmol, 2当量)の混合物に、アルゴン雰囲気下で加えた。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、飽和NaHCO₃を添加することによって反応停止させ、DCMで抽出した。合わせた有機層を、H₂Oで、そして塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(DCM/MeOH/NH₃水, 91.5:7.5:1)、1gの表題化合物を白色の固体として得た。

ES-MS: 319.2 [M+H]⁺; R_f = 0.15 (DCM/MeOH/NH₃水, 91.5:7.5:1)。

【0241】

50

中間体 A D : 1- { 4 - [c i s - 3 - (4 - アミノ - 5 - ブロモ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - シクロブチル] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノン

表題化合物を、下記の修飾をした以外、工程 A C . 1 で記載された手順と類似の手順で製造した。工程 A D . 1 で製造された中間体を加えた。反応混合物を 1 2 0 ° C で 1 8 時間攪拌し、濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し (D C M / M e O H / N H ₃ 水, 9 8 : 1 : 1、次に 9 5 : 4 : 1)、表題化合物を得た。

ES-MS: 393 / 395 [M+H]⁺; R_f = 0.44 (DCM/MeOH, 9:1)。

【 0 2 4 2 】

工程 A D . 1 : 1 - { 4 - [c i s - 3 - (5 - ブロモ - 4 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - シクロブチル] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノン

工程 A D . 2 で製造された中間体 (9 6 0 mg, 2 . 8 8 mmol)、臭素 (0 . 1 4 8 ml, 2 . 8 8 mmol) および A c O H (6 ml) の混合物を、室温で 3 0 分間攪拌し、飽和 N a H C O ₃ を添加することによって反応停止させ、D C M で抽出した。合わせた有機層を飽和 N a H C O ₃ で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し (D C M / M e O H / N H ₃ 水, 9 8 : 1 : 1、次に 9 7 : 2 : 1)、1 1 4 mg の純粋な表題化合物 (c i s 異性体) および 7 3 5 mg の異性体混合物 (c i s / t r a n s , 3 : 7) (工程 B Z . 1) を得た。

表題化合物 (c i s 異性体) : ES-MS: 412.1 / 414.1 [M+H]⁺; R_f = 0.43 (DCM/MeOH, 9:1)。

【 0 2 4 3 】

工程 A D . 2 : 1 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - シクロブチル] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノン

表題化合物を、下記の修飾をした以外、工程 A C . 2 で記載された手順と類似の手順で製造した。工程 A D . 3 で製造された中間体および 2 . 2 当量の D I E A を用いた。反応混合物を 8 0 ° C で 1 8 時間攪拌し、濃縮し、6 N H C l 水溶液で希釈し、1 0 分間攪拌し、N a H C O ₃ を添加することによって塩基性にして、D C M で抽出した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し (D C M / M e O H / N H ₃ 水, 9 9 : 0 : 1、次に 9 7 : 2 : 1)、表題化合物を得た。

ES-MS: 334.2 [M+H]⁺; R_f = 0.47 (DCM/MeOH, 9:1)。

【 0 2 4 4 】

工程 A D . 3 : 1 - [4 - (3 - アミノ - シクロブチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノン

D C M (4 ml) 中の、工程 A D . 4 で製造された中間体 (1 . 4 9 g , 5 . 0 mmol) および T F A (3 . 9 ml , 5 0 mmol , 1 0 当量) の混合物を、室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、M e O H 中 7 N N H ₃ 溶液で希釈し、濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し (D C M / M e O H / N H ₃ 水, 9 6 : 3 : 1、次に 9 2 : 7 : 1)、8 4 3 mg の表題化合物を白色の固体として得た。

ES-MS: 198.2 [M+H]⁺; R_f = 0.02 (DCM/MeOH, 9:1)。

【 0 2 4 5 】

工程 A D . 4 : [3 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - シクロブチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

D C M (1 0 ml) 中の、(3 - オキソ - シクロブチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1 g , 5 . 4 0 mmol , PrincetonBio から購入)、1 - アセチル - ピペラジン (0 . 8 3 0 g , 6 . 4 8 mmol , 1 . 2 当量) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 . 4 3 g , 1 6 . 2 0 mmol , 3 当量) の混合物を、室温で 1 時間攪拌し、飽和 N a H C O ₃ を添加することによって反応停止させ、D C M で抽出した。合わせた有機層を飽和 N a H C O ₃ で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し (D C M / M e O H / N H ₃ 水, 9 8 : 1 : 1、次に 9 5 : 4 : 1)、1 . 4 9 g の表題化合物を白色の固体として得た。

ES-MS: 298.3 [M+H]⁺; R_f = 0.34 (DCM/MeOH, 9:1)。

【0246】

中間体 A E : (E)-1-アミノメチル-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブタノール

(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-アジドメチル-シクロブタノール(工程 A E.1, 0.52 g, 1.06 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.429 g, 1.59 mmol)を、THF(7.5 ml)、MeOH(7.5 ml)、H₂O(1.9 ml)およびアンモニア水(25%, 0.66 ml)に溶解し、Ar下、室温で、16時間攪拌した。H₂O(6 ml)を添加し、有機溶媒を蒸発させた後、反応混合物をDCM(10 ml, 3×)で抽出した。合わせた有機相を塩水(2 ml)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。得られた残渣をDCM(3 ml)に溶かし、Isoluteを加え、溶媒を蒸発させた。Isoluteに吸着させた物質を、RediSepシリカゲルカラム(40 g)に移し、Flash-Master2.0 chromatographerを用いて溶出し(DCMからDCM/MeOH, 10% アンモニア水(25%)含有=4:1, 35分, 40 ml/分)、表題化合物を白色の固体として得た。

10

HPLC (方法 B) t^{Ret} = 2.36分。

HPLC/MS t_R = 0.79分, M+H = 442.3。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.15 (s/b, 2H), 5.32 (quintet, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.098 (s/broad, 1H), 3.00/2.55 (m/m, 1H/1H), 2.61 (s, 2H), 2.55/2.30 (t/t, 2H/2H), 2.22/2.02 (m/m, 1H/1H)。

20

【0247】

工程 A E.1 : (E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-アジドメチル-シクロブタノール

DMF(5 ml, モレキュラーシーブで乾燥)に溶解したトルエン-4-スルホン酸 3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシ-シクロブチルメチルエステル(工程 A E.2, 665 mg, 1.088 mmol)およびNaN₃(286 mg, 4.35 mmol)を、Ar下で、65℃で3時間攪拌した。H₂O(10 ml)を添加した後、反応混合物をAcOEt(20 ml, 3×)で抽出した。合わせた有機相を塩水(5 ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を減圧下で蒸発させ、表題化合物を白色の固体として得た。

30

HPLC (方法 B) t^{Ret} = 2.78分。

HPLC/MS t_R = 1.16分, M+H = 468.3。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.15 (s/b, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.43 (quintet, 1H), 5.21 (d, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.00/2.55 (m/m, 1H/1H), 2.55/2.30 (t/t, 2H/2H), 2.22/2.02 (m/m, 1H/1H)。

【0248】

工程 A E.2 : トルエン-4-スルホン酸 (E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシ-シクロブチルメチルエステル

40

DCM/CHCl₃/MeOH(94 ml, 3:6:1)に溶解した[(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(実施例 42および43, 1.63 g, 3.68 mmol)、ジブチル錫 オキシド(1.01 g, 4.05 mmol)を、Ar下で、65℃で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた白色の残渣を、真空下、50℃で4時間乾燥させた後に、DCM(100 ml)およびTs-Cl(780 mg, 4.05 mmol)を加え、反応混合物を室温で90分間攪拌した。H₂O(0.13 ml, 7.37 mmol)を加えた後、反応混合物を室温で30分間激しく攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残渣をDCM(6 ml)に溶かし、シリカゲルを充填したフリットで濾過し(16 g, AcOEtで溶出、次に生成物をDCM/MeOH/NH₃水(9:1:0.1)で溶出)、表題化合物を白色の固体として得た。

50

HPLC (方法 B) $t^{\text{Ret}} = 2.93$ 分。

HPLC/MS $t_R = 1.29$ 分, $M + \text{NH}_3 = 597.3$ 。

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.15 (s/b, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.80 (quintet, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.00/2.55 (m/m, 1H/1H), 2.39 (s, 3H), 2.55/2.30 (t/t, 2H/2H), 2.22/2.02 (m/m, 1H/1H)。

【0249】

中間体 A F : 4-[cis-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチル]-1-メチル-ピペラジン-2-オン

10

ジオキサン(4.1 ml)中の4-[cis-3-(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチル]-1-メチル-ピペラジン-2-オン(工程 A F.1, 313 mg, 0.681 mmol)およびアンモニア水(25%, 8.2 ml)の溶液を、ガラスオートクレープ中(10 ml, Buechi)、100 °Cで16時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、得られた残渣を、RediSeptシリカゲルカラム(12 g)を用いて、Sepacore Control chromatographer (Buechi, Flawil, Switzerland)によって精製し(30 ml/分; DCMを10分、DCM~DCM/MeOH/NH₃(90:5:0.5)を30分)、表題化合物を白色の固体として得た。

HPLC (方法 B) $t^{\text{Ret}} = 1.724$ 分。

HPLC/MS $t_R = 0.52$ 分, $M + \text{H} = 441.1$ 。

20

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.15 (s/b, 2H), 5.00 (quintet, 1H), 3.26 (t, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.50/2.15 (m/m, 2H/2H), 2.29 (m, 1H)。

【0250】

工程 A F.1 : 4-[3-(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチル]-1-メチル-ピペラジン-2-オン

メチルピペラジン-2-オン塩酸塩(290 mg, 1.2832 mmol)、3-(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブタンカルボアルデヒド(工程 A F.2, 265 mg, 0.733 mmol)およびDIPEA(1.306 ml, 7.33 mmol)を、1,2-ジクロロエタン(32 ml)に溶解し、室温で45分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(409 mg, 1.832 mmol)を添加した後、反応混合物を室温で35分間攪拌した。濃NaHCO₃溶液(50 ml)を加え、反応混合物をDCM(40 ml, 4×)で抽出した。合わせた有機相を塩水(10 ml)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、RediSeptシリカゲルカラム(12 g)を用いて、Sepacore Control chromatographer (Buechi, Flawil, Switzerland)によって精製し(30 ml/分; DCMを10分、DCM~DCM/MeOH/NH₃(99.45:0.5:0.05)を30分)、表題化合物を白色の固体として得た。

30

HPLC (方法 B) $t^{\text{Ret}} = 1.724$ 分。

HPLC/MS $t_R = 0.52$ 分, $M + \text{H} = 441.1$ 。

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.15 (s/b, 2H), 5.00 (quintet, 1H), 3.26 (t, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.50/2.15 (m/m, 2H/2H), 2.29 (m, 1H)。

40

【0251】

工程 A F.2 : cis-3-(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブタンカルボアルデヒド

(Z)-3-(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブタンカルボン酸メチルエステル(国際公開第2005097800号に記載された通りに製造, 2.77 g, 7.07 mmol)およびDCM(40 ml)の溶液に、攪拌しながら、DIBAL-H(トルエン中1.7 M)(5.41 ml, 9.20 mmol, 1.3当量)を-78 °Cでゆっくりと加えた。-78 °Cで4時間攪拌を続けた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム(5 ml)で反応

50

停止させた。反応混合物を 1 M H C l と D C M の層間に分配した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し (E t O A c : n - ヘキサン 1 : 1)、2.01 g の表題化合物を白色の固体として得た。

HPLC-MS: M+H = 362.0 (R_t = 1.13。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.61 (m, 2H)。

【0252】

中間体 A G : 2-エトキシメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-クロマン

トリフルオロメタンスルホン酸 2-エトキシメチル-クロマン-7-イルエステル(工程 A G.1, 1.14 g, 3.35 mmol)、ビス-(ピナコレート)-ジボラン(1.91 g, 4.69 mmol)、酢酸カリウム(0.99 g, 10.1 mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-D C M 錯体(0.41 g, 0.50 mmol)およびジオキサンの混合物を、アルゴン雰囲気下、90℃で2.25時間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチルに溶かし、水性塩化アンモニウムで、そして塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。単離した物質を順相クロマトグラフィーによって精製し、D C M 中のメタノールの濃度勾配で溶出し、表題化合物を橙色の油状物として得た。

【0253】

工程 A G.1 : トリフルオロメタンスルホン酸 2-エトキシメチル-クロマン-7-イルエステル

N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンアミド)(1.89 g, 5.28 mmol)を、2-エトキシメチル-クロマン-7-オール(工程 A G.2, 1.0 g, 4.80 mmol)、トリエチルアミン(0.80 ml, 5.76 mmol)および D C M (24 ml)の混合物に0℃で加えた。0℃で3時間攪拌した後、水性 N a H C O₃を加え、有機層を N a₂ S O₄で乾燥させ、蒸発させた。単離した物質を、順相クロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中の酢酸エチルの濃度勾配で溶出し、表題化合物を無色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 - 1.29 (m, 3 H), 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 2.02 - 2.11 (m, 1 H), 2.73 - 2.91 (m, 2 H), 3.55 - 3.63 (m, 3 H), 3.64 - 3.71 (m, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 1 H), 6.72 - 6.76 (m, 1 H), 6.76 - 6.79 (m, 1 H), 7.07 (d, J=8.6 Hz, 1 H)。

【0254】

工程 A G.2 : 2-エトキシメチル-クロマン-7-オール

メタノール中の7-ベンジルオキシ-2-エトキシメチル-クロマン(工程 A G.3, 6.25 g, 19.9 mmol)の溶液中の、P d / C (1 g, 10% ex Engelhard 4505)の懸濁液を、1気圧の水素下で、室温で10時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、蒸発させた。残渣を水と D C M の層間に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、黄色の物質を得た。これを放置すると結晶化した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.53 - 1.67 (m, 1 H), 1.89 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 2.51 - 2.73 (m, 2 H), 3.40 - 3.57 (m, 4 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 6.10 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J=8.2, 2.34 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 9.08 (s, 1 H)。

【0255】

工程 A G.3 : 7-ベンジルオキシ-2-エトキシメチル-クロマン

D M F (28 ml)中の(7-ベンジルオキシ-クロマン-2-イル)-メタノール(工程 A G.4, 5.38 g, 19.90 mmol)およびジメトキシエタン(0.21 ml, 1.99 mmol)の溶液を、D M F (14 ml)中の水素化ナトリウム(鉍物油中60%分散, 1.35 g, 33.8 mmol)の懸濁液に室温で滴下した。3.5時間攪拌した後、反応混合物を0℃に冷却し、D M F (28 ml)中のヨウ化エチル(2.73 ml, 33.8 mmol)を加えた。室温でさらに1時

10

20

30

40

50

間攪拌した後、反応混合物をDCMと水の層間に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を黄色の油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.11 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.52 - 1.74 (m, 1 H), 1.84 - 2.01 (m, 1 H), 2.51 - 2.77 (m, 2 H), 3.39 - 3.63 (m, 4 H), 3.97 - 4.16 (m, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 6.37 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H), 6.46 (dd, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.44 (m, 5H)。

【0256】

工程AG.4: (7-ベンジルオキシクロマン-2-イル)-メタノール

THF中の水素化ホウ素リチウム(21.2 ml, 2 M溶液, 45.2 mmol)を、少しずつ、40分かけて、THF(65 ml)中の7-ベンジルオキシクロマン-2-カルボン酸エチルエステル(工程AG.5, 7.00 g, 17.7 mmol)の溶液に0℃で加え、混合物を室温で15.5時間攪拌した。さらに、THF中の水素化ホウ素リチウム(21.2 ml, 2 M溶液, 45.2 mmol)を加え、反応混合物を室温で6.5時間攪拌した後、酢酸エチルで、次に水で反応停止させた。酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を薄黄色の油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.52 - 1.67 (m, 1 H), 1.88 - 1.99 (m, 1 H), 2.51 - 2.75 (m, 2 H), 3.45 - 3.61 (m, 2 H), 3.86 - 3.97 (m, 1 H), 4.83 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 6.34 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.45 (dd, $J=8.2, 2.7$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 5 H)。

【0257】

工程AG.5: 7-ベンジルオキシクロマン-2-カルボン酸エチルエステル

7-ヒドロキシクロマン-2-カルボン酸エチルエステル(工程AG.6, 4.44 g, 20.0 mmol)、臭化ベンジル(5.75 ml, 50.0 mmol)、K₂CO₃(6.9 g, 50.0 mmol)およびDMF(20 ml)の混合物を、室温で65時間攪拌した。反応混合物を水とエーテルの層間に分配し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。蒸発させ、表題化合物を黄色の油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 2.25 (dd, $J=6.4, 3.7$ Hz, 1 H), 2.65 - 2.81 (m, 2 H), 4.26 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.69 (dd, $J=7.4, 3.5$ Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 6.53 - 6.60 (m, 2 H), 6.92 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.43 (m, 6 H)。

【0258】

工程AG.6: 7-ヒドロキシクロマン-2-カルボン酸エチルエステル

酢酸(260 ml)中の7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチル(25 g, 107 mmol)の溶液中の、Pd/C(10% Engelhard 4505, 4.2 g)の懸濁液を、3.5 barの水素下で、室温で36.5時間攪拌した。セライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、蒸発させ、黄色の油状物を得た。これにヘキサン(100 ml)を加えると、白色の固体として表題化合物が沈殿した。これを濾過によって集めた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.07 - 2.31 (m, 2 H), 2.58 - 2.82 (m, 2 H), 4.25 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 4.69 (dd, $J=7.4, 3.5$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1 H), 6.38 (dd, $J=8.2, 2.7$ Hz, 1 H), 6.45 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H)。

【0259】

中間体AH(中間体Aについての他の合成経路): 4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-フェニルクロマン-7-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン

ジオキサン(15 ml)中の2-フェニルクロマン-7-イル トリフルオロメタンスルホネート(工程AH.1, 1.47 g, 4.10 mmol)の溶液を、ビス(ピナコレート)ジボラン(1.04 g, 4.10 mmol)、酢酸カリウム(2.0 g, 12.3 mmol)およびPd(dppf)Cl₂(375 mg, 0.41 mmol)で処理した。溶液にN₂(g)を3分間パージし、密封し、90℃で15時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。混合物を酢酸エチル(3×30 ml)で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、

10

20

30

40

50

硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン中10~20% 酢酸エチルの濃度勾配)、表題化合物を白色の固体として得た。

MS m/z 337 ($M + H^+$) (方法M)。

【0260】

工程A H. 1: 2-フェニルクロマン-7-イル トリフルオロメタンスルホネート

DCM(20ml)中の2-フェニルクロマン-7-オール(工程A H. 2, 1.46g, 6.46mmol)およびトリエチルアミン(2.70ml, 19.4mmol)の0℃に冷却した混合物に、DCM(5ml)中のN-フェニル-ビス-トリフルオロメタンスルホンイミド(2.53g, 7.1mmol)を、シリンジを介してゆっくりと加えた。混合物を室温で一夜攪拌した。濃縮した後、残渣をシリカゲルのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン中0~20% 酢酸エチルの濃度勾配)、表題化合物を無色の油状物として得た。

MS m/z 359 ($M + H^+$) (方法M)。

【0261】

工程A H. 2: 2-フェニルクロマン-7-オール

工程A H. 3から得られた2-フェニルクロマン-4,7-ジオールを、DCM(20ml)に溶解した。溶液にトリエチルシラン(5.82g, 50mmol)をゆっくりと加えた。5分間攪拌した後、TFA(5ml)を1滴ずつ反応混合物に加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸ナトリウム水溶液で、そして塩水で連続して洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮した後、残渣をシリカゲルのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン中0~30% 酢酸エチルの濃度勾配)、表題化合物を無色の油状物として得た。

MS m/z 227 ($M + H^+$) (方法M)。

【0262】

工程A H. 3: 2-フェニルクロマン-4,7-ジオール

THF(30ml)中の7-ヒドロキシフラバノン(2g, 8.33mmol)の氷浴で冷却した溶液に、THF中のボラン-THF(1M, 12.5ml)をシリンジを介して加えた。混合物を室温まで徐々に温め、2時間攪拌し続けた。反応物を0℃に冷却し、ガスの発生が止むまで水を添加することによって反応停止させた。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液の層間に分配した。水層を酢酸エチルで洗浄した。有機層を合わせて、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮後、表題化合物を白色の固体として得た(MS m/z 225 ($M - H_2O + H^+$)(方法M))。これをさらに精製することなく次の工程(工程A H. 2)に直接用いた。

【0263】

中間体A IおよびA J: (±)-4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-(trans-テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル)-1,3,2-ジオキサボロランおよび(±)-4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-(cis-テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン

表題化合物を、中間体A Hの方法と同様の方法で、(±)-trans-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル トリフルオロメタンスルホネート、および、(±)-cis-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル トリフルオロメタンスルホネート(工程A I.1およびA J.1で得られた)からそれぞれ出発して製造した。

MS m/z 331.2 ($M + H^+$) (方法M)。

【0264】

工程A I.1およびA J.1: (±)-2-(trans-テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル トリフルオロメタンスルホネートおよび(±)-2-(cis-テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル トリフルオロメタンスルホネート

表題化合物を、中間体A Hの工程A H.1と同様の方法で、(±)-2-(trans-テ

トラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-オールおよび(±)-2-(c i s-テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-オール(工程A I.2およびA J.2で得られたもの)からそれぞれ出発して製造した。

MS m/z 353.1 (M + H⁺) (方法M)。

【0265】

工程A I.2およびA J.2: (±)-2-(t r a n s-テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-オールおよび(±)-2-(c i s-テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-オール

酢酸中の2-(フラン-2-イル)クロマン-4,7-ジオール(工程A I.3, 300mg, 1.29mmol)の溶液に、Pd/C(30mg)を加えた。反応混合物を脱気して、H₂を数分間バージし、1atmの水素ガス下で一夜攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン中20~30% 酢酸エチルの濃度勾配)、第1溶出物としてt r a n s異性体を、第2溶出物としてc i s異性体を得た。両方が同じESMS m/z 221.1 (M + H⁺) (方法M)を有した。

10

【0266】

工程A I.3: 2-(フラン-2-イル)クロマン-4,7-ジオール

表題化合物を、中間体Uの工程U.2、U.3およびU.4について記載された手順と同様の手順によって、適切な出発物質から出発して製造した。

MS m/z 233.0 (M + H⁺) (方法M)。

【0267】

20

中間体A K: 7-(c i s-4-アミノシクロヘキシル)-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

DCM(3ml)中のc i s-t e r t-ブチル-4-(4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシルカルバメート(工程A K.1, 150mg, 0.28mmol)の溶液に、TFA(1ml)をゆっくりと加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。一定の空気流を用いて溶媒を蒸発させた後、表題化合物のTFA塩を黄色の油状物として得た。

MS m/z 440.2 (M+H⁺) (方法M)。

【0268】

工程A K.1: c i s-t e r t-ブチル-4-(4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシルカルバメート

30

c i s-t e r t-ブチル-4-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシルカルバメート(工程A K.2, 100mg, 0.22mmol)、(R,S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)クロマン(中間体A H, 81mg, 0.24mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(13mg, 5%mol)、炭酸ナトリウム(93mg, 0.88mmol)、DMF(4ml)および水(1ml)の混合物を、密閉容器中で、アルゴン雰囲気下、90℃で5時間加熱した。冷却後、水を加え、混合物をDCMで3回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、粗生成物を得た。シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、DCM中0~10% メタノールの濃度勾配で溶出し、表題化合物を得た。

40

ESMS m/z 540.2 (M+H⁺) (方法M)。

【0269】

工程A K.2: c i s-t e r t-ブチル-4-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシルカルバメート

水酸化アンモニウム(2ml)およびエタノール(1ml)中の、c i s-t e r t-ブチル-4-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシルカルバメート(工程A K.3, 500mg, 0.48mmol)の懸濁液を、マイクロ波中、130℃で1時間加熱した。反応物を冷却した。固体を濾過によって集め、表題化合物を明黄色の固体として得た。

50

ESMS m/z 458 ($M+H^+$) (方法M)。

【0270】

工程AK.3: *cis*-tert-ブチル-4-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシルカルバメート

無水THF(10ml)中の、4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン(2.79g, 10mmol)、*trans*-tert-ブチル-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート(2.15g, 10mmol)およびトリフェニルホスフィン(5.2g, 20mmol)の混合物に、0℃で、DIAD(2.95ml, 15mmol)を加えた。混合物を室温で15時間攪拌した。形成した固体を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン中25~30% 酢酸エチルの濃度勾配)、表題化合物を白色の固体として得た。

10

ESMS m/z 477 ($M+H^+$) (方法M)。

【0271】

中間体AL: 4-(4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキサノン

表題化合物を、中間体AKの工程AK.1と同様の方法で、4-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキサノン(工程AL.1)および中間体AHから出発して製造した。

MS m/z 439.2 ($M + H^+$) (方法M)。

【0272】

20

工程AL.1: 4-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキサノン

アセトン/水(8/8ml)中の5-ヨード-7-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(工程AL.2, 430mg, 1.08mmol)の混合物に、シュウ酸二水和物(274mg, 2.1mmol)を加えた。混合物を60℃で一夜加熱した。室温まで冷却した後、混合物をほぼ半分の容積になるまで濃縮した。形成した沈殿物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物をベージュ色の固体として得た。

MS m/z 357.0 ($M + H^+$) (方法M)。

【0273】

30

工程AL.2: 5-ヨード-7-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

表題化合物を、中間体AKの工程AK.2と同様の方法で、4-クロロ-5-ヨード-7-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(工程AL.3)から出発して製造した。

MS m/z 401.0 ($M + H^+$) (方法M)。

【0274】

工程AL.3: 4-クロロ-5-ヨード-7-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

表題化合物を、中間体AKの工程AK.3と同様の方法で、4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジンおよび1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オールから出発して製造した。

40

MS m/z 419.9 ($M + H^+$) (方法M)。

【0275】

中間体AM: 7-[*cis*-4-(1,1-ジオキソ-1λ6-チオモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3,-d]ピリミジン-4-イルアミン

エタノール(1ml)中の7-(*cis*-4-アミノシクロヘキシル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(工程AM.1, 80mg, 0.22mmol)、トリエチルアミン(153μl, 1.1mmol)の混合物に、ジビニルスルホン(40mg, 0.33m

50

mol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(DCM中5% MeOH, 0.1N NH₃含有)、表題化合物を白色の固体として得た。

MS m/z 476.0 (M + H⁺) (方法M)。

【0276】

工程AM.1: 7-(cis-4-アミノシクロヘキシル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

中間体AKの工程AK.2から、DCM/TFA(5:1)を用いてBoc基を除去することにより、表題化合物をそのTFA塩として得た。

MS m/z 358.0 (M + H⁺) (方法M)。

【0277】

中間体AN: N-(cis-4-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシル)アセトアミド

DCM(3ml)中の、酢酸(45mg, 0.75mmol)、DIEA(0.35ml)およびHATU(280mg, 0.75mmol)の混合物に、DCM(0.5ml)中の7-(cis-4-アミノシクロヘキシル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体AM, 工程AM.1, 180mg, 0.5mmol)を加えた。混合物を2時間攪拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(DCM中5% メタノール, 0.1N NH₃含有)、表題化合物を得た。

MS m/z 400.0 (M+H⁺) (方法M)。

【0278】

中間体AO: 7-[cis-3-((S,S)-2,2-ジオキソ-2λ6-チア-5-アザ-ビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

表題化合物を、7-(cis-3-((1S,4S)-2-チア-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルメチル)シクロブチル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体AS)と同様の方法で、cis-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル)-メタノール(中間体J)から出発して、2-チア-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン 2,2-ジオキシド(trans-L-プロリノールからHuang, X. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4130-4133に記載された方法によって製造)を用いて製造した。

MS m/z 474.0 (M+H⁺) (方法M)。

【0279】

中間体AP: 4,4,5,5-テトラメチル-2-(スピロ[クロマン-2,1'-シクロヘキサン]-7-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン

5.0mlの1,4-ジオキササン中のスピロ[クロマン-2,1'-シクロヘキサン]-7-イル トリフルオロメタンスルホネート(工程AP.1, 593mg, 1.69mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(473mg, 1.86mmol)、Pd(dppf)Cl₂(124mg, 0.17mmol)およびKOAc(332mg, 3.3mmol)の混合物を脱気し、90℃で一夜加熱した。反応混合物をEtOAcと塩水の層間に分配し、集めた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、シリカのクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc/ヘキサン=1/9)、表題化合物を得た。

MS m/z 329.2 (M+H⁺) (方法M)。

【0280】

工程AP.1: スピロ[クロマン-2,1'-シクロヘキサン]-7-イル トリフルオロメタンスルホネート

窒素下で、DCM(10.0ml)中のスピロ[クロマン-2,1'-シクロヘキサン]-7-オール(工程AP.2, 429mg, 1.97mmol)の0℃の溶液に、Et₃N(0.4ml, 2.95mmol)およびPhNTf₂(774mg, 2.17mmol)を連続して加えた。反応物を室温

10

20

30

40

50

まで徐々に温め、一夜攪拌した。反応混合物をDCMと塩水の層間に分配し、集めた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮し、シリカのクロマトグラフィーによって精製し($\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/4$)、表題化合物を得た。

MS m/z 351.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (方法M)。

【0281】

工程A P. 2: スピロ[クロマン-2, 1'-シクロヘキサン]-7-オール

DCM(15 ml)中のスピロ[クロマン-2, 1'-シクロヘキサン]-4, 7-ジオール(工程A P. 3, 1.02 g, 4.36 mmol)の溶液に、室温で、 Et_3SiH (6.9 ml, 43.0 mmol)を加え、5分間攪拌した。 TFA (3.0 ml)を反応物に加え、それを室温でさらに30分間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、 EtOAc と飽和水性 NaHCO_3 の層間に分配した。集めた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮し、シリカのクロマトグラフィーによって精製し($\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/4$)、表題化合物を得た。

MS m/z 219.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (方法M)。

【0282】

工程A P. 3: スピロ[クロマン-2, 1'-シクロヘキサン]-4, 7-ジオール

THF (15 ml)中の7-ヒドロキシスピロ[クロマン-2, 1'-シクロヘキサン]-4-オン(Princeton BioMolecular Research Inc.から購入, 1.0 g, 4.3 mmol)の0℃の溶液に、 BH_3-THF (THF 中1.0 M, 6.46 ml, 6.46 mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を室温まで徐々に温め、30分間攪拌した。反応物を0℃まで冷却し、ガスの発生が止むまで飽和水性 NH_4Cl をゆっくりと加えた。混合物を EtOAc と塩水の層間に分配し、集めた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮し、得られた粗製の表題生成物を、さらに精製することなく、または特性決定することなく、次の工程(工程A P. 2)に直接用いた。

【0283】

中間体A Q: 2-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-イル)ピリジン

2.0 mlの1, 4-ジオキササン中の、2-(7-ブロモクロマン-2-イル)ピリジン(工程A Q. 1, 73 mg, 0.25 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(63 mg, 0.25 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.4 mg, 0.01 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(7.0 mg, 0.03 mmol)および KOAc (49 mg, 0.5 mmol)の混合物を脱気し、80℃で10時間加熱した。反応混合物を EtOAc と塩水の層間に分配し、集めた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮し、シリカのクロマトグラフィーで精製し($\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/4$)、表題化合物を得た。

MS m/z 338.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (方法M)。

【0284】

工程A Q. 1: 2-(7-ブロモクロマン-2-イル)ピリジン

TFA (4 ml)中の7-ブロモ-2-(ピリジン-2-イル)クロマン-4-オン(工程A Q. 2, 400 mg, 1.32 mmol)の溶液に、トリエチルシラン(1.0 ml, 6.2 mmol)を加えた。室温で14時間攪拌した後、さらにトリエチルシラン(0.5 ml, 3.1 mmol)を加えた。反応物を65℃で攪拌した。 LCMS により反応の完了が示されるまで、さらにトリエチルシランを加えた。溶媒を蒸発させた。残渣を飽和水性 NaHCO_3 で塩基性にして、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(SiO_2 , DCM 中0~5% MeOH の濃度勾配)、表題化合物を灰白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.75 (dt, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (ddd, $J = 1.2, 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.23 (d

10

20

30

40

50

d, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.14 (m, 1H);

MS m/z 290.0/292.0 ($M+H^+$) (方法M)。

【0285】

工程A Q. 2: 7-ブロモ-2-(ピリジン-2-イル)クロマン-4-オン

エタノール(15 ml)中の(E)-1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)プロパー-2-エン-1-オン(工程A Q. 3, 1.02 g, 3.37 mmol)および酢酸ナトリウム(2.66 g, 32.4 mmol)の混合物を、室温で一夜攪拌した。反応物を水(30 ml)で希釈し、ジクロロメタン(3×50 ml)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を塩水(20 ml)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(SiO_2 , ヘキサン中20~50% EtOAcの濃度勾配)、表題化合物を明黄色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 4.0, 11.2$ Hz, 1H), 3.24-3.10 (m, 2H);

MS m/z 304.0/306.0 ($M+H^+$) (方法M)。

【0286】

工程A Q. 3: (E)-1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)プロパー-2-エン-1-オン

メタノール(50 ml)中の1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(3.00 g, 14.0 mmol)およびピコリンアルデヒド(1.50 g, 15.6 mmol)の溶液に、水酸化カリウム(2.70 g, 48.2 mmol)を加えた。室温で40時間攪拌した後、反応物を40℃でさらに10時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、HCl溶液(1 N, 50 ml)を加えた。黄色の沈殿物を濾過によって集め、水で洗浄し、乾燥させ、得られた粗製の表題生成物をさらに精製することなく次の工程(工程A Q. 2)に直接用いた。

MS m/z 304.0/306.0 ($M+H^+$) (方法M)。

【0287】

中間体A R: N-((cis-3-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロブチル)メチル)アセトアミド

5.0 mlのDMF中の7-(cis-3-アミノメチル-シクロブチル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(工程A R. 1, 274 mg, 0.8 mmol)、酢酸(48 mg, 0.8 mmol)、HATU(367 mg, 0.96 mmol)およびDIEA(0.17 ml, 0.96 mmol)の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcと塩水の層間に分配し、集めた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮し、シリカのクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc/ヘキサン=1/1)、表題化合物を得た。

MS m/z 386.0 ($M+H^+$) (方法M)。

【0288】

工程A R. 1: 7-(3-アミノメチル-シクロブチル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

トリフェニルホスフィン(833 mg, 3.18 mmol)を、7-(3-アジドメチル-シクロブチル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(工程A R. 2, 920 mg, 2.12 mmol)、水酸化アンモニウム溶液(25%, 1.32 ml, 8.47 mmol)、水(1.4 ml)、メタノール(7 ml)およびTHF(7 ml)の混合物に加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、1% 濃アンモニア溶液を含むDCM中のメタノールの濃度勾配で溶出するフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.74 (s, br, 2H), 2.06-2.18 (m, 3H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.57-2.60 (m, 2H), 4.95-5.02 (m, 1H), 6.59 (s, br, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.08

10

20

30

40

50

(s, 1H)。

【0289】

工程A R. 2: 7-(cis-3-アジドメチル-シクロブチル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

トルエン-4-スルホン酸 cis-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチルエステル(工程A R. 3, 18.0 g, 18.1 mmol)、アジ化ナトリウム(4.70 g, 72.2 mmol)およびDMF(60 ml)の混合物を、65℃で1時間加熱した。冷却した反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を黄色の固体として得た。

10

HPLC/MS t_R 0.97分, M+H 369.9 (方法X)。

【0290】

工程A R. 3: トルエン-4-スルホン酸 cis-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチルエステル

塩化パラートルエンスルホニル(11.52 g, 60.4 mmol)を、少しずつ、45分かけて、ピリジン(20 ml)中の[cis-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル]-メタノール(中間体J, 7.0 g, 20.14 mmol)の-20℃に冷却した溶液に加えた。-25℃で18時間後、反応混合物を、0℃に冷却した1N 硫酸とDCMの層間に分配し、DCMで2回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を黄色の固体として得た。

20

HPLC/MS t_R 1.12分, M+H 498.9 (方法X)。

【0291】

中間体A S: 7-(cis-3-((1S,4S)-2-チア-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルメチル)シクロブチル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

無水MeCN(10 ml)中のcis-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル]-メタノール(中間体J, 200 mg, 0.58 mmol)および2-ヨードオキシ安息香酸(325 mg, 1.16 mmol)の懸濁液を80℃で撹拌した。1時間後、LCMS(方法M)により、出発物質の第1級アルコールの対応するアルデヒドへの変換の完了が示された。MS m/z 343.1 (M+H⁺) (方法M)。上記の反応混合物に、NaBH(OAc)₃(369 mg, 1.74 mmol)、(1S,4S)-2-チア-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(trans-L-プロリノールから、Huang, X. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19, 4130-4133に記載された方法によって製造, 124 mg, 0.82 mmol)、DIEA(987 μ l, 2.59 mmol)およびジクロロメタン(10 ml)を加えた。室温で30分間撹拌した後、溶媒を蒸発させた。水(20 ml)を加えた。混合物をジクロロメタン(3×30 ml)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を、水(10 ml)で、そして塩水(10 ml)で連続して洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製(SiO₂, ジクロロメタン中0~10% MeOHの濃度勾配)、表題化合物を灰白色の固体として得た。

30

MS m/z 442.0 (M+H⁺) (方法M)。

40

【0292】

中間体A T: 3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]シクロブタノン

過ヨウ素酸ナトリウム(91 mg, 0.426 mmol)を、撹拌しながら、13.3 mlのTHF/H₂O(3/1, v:v)中の(Z)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(実施例41, 145 mg, 0.328 mmol)の混合物に加えた。反応混合物を室温で19時間撹拌し、酢酸エチル/塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製(DCM/MeOH/濃NH₄OH, 200:10:1)

50

、表題化合物をベージュ色の泡状物質として得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 1.01分, M+H 411.2。

【0293】

中間体 A U : (c i s)-5-ヨード-7-[3-(1-オキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

(c i s)-[3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル]メタノール(中間体 J, 348 mg, 1.0 mmol)およびアセトニトリル(70 ml)の溶液に、攪拌しながら、IBX (Atlantic SciTech 86900, 561 mg, 2.0 mmol, 2当量)を加えた。反応混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物を40℃で濾過し、濾液を濃縮した。残渣に、室温で攪拌しながら、DCM(50 ml)、エチル-ジイソプロピル-アミン(3.43 ml, 20 mmol, 20当量)、1-オキシド-チオモルホリン塩酸塩(312 mg, 2.0 mmol, 2当量)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(637 mg, 3.0 mmol, 3当量)を連続して加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、NaHCO₃(1 M)とEtOAcの層間に分配した。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(DCM/MeOH/NH₃水, 200:20:1)、表題化合物を薄黄色の結晶として得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 0.92分, M+H 446.2。

TLC; R_f = 0.26 (DCM/MeOH/NH₃水, 200:20:1)。

【実施例】

【0294】

III 化学合成—本発明の化合物

実施例 1 : (R, S)-{c i s-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール

DMF(4 ml)および水(2 ml)中の、[c i s-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル]-メタノール(中間体 J, 0.50 g, 1.45 mmol)、(R, S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)クロマン(中間体 A, 0.49 g, 1.45 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.17 g, 0.15 mmol)および炭酸ナトリウム(0.31 g, 2.91 mmol)の混合物を、攪拌しながら、アルゴン雰囲気下、80℃で17時間加熱した。冷却した反応混合物を水とジクロロメタンの層間に分配し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、粗生成物を得た。これを逆相分取クロマトグラフィーによって精製し(方法 R)、表題化合物を緑色/白色の泡状物質として得た。

MS (方法 L) M+H 427.1 (100%)。

【0295】

実施例 2 : (R, S)-{t r a n s-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール

DMF(3 ml)および水(1.5 ml)中の、[t r a n s-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル]-メタノール(中間体 L, 0.20 g, 0.57 mmol)、(R, S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)クロマン(中間体 A, 0.20 g, 0.57 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.07 g, 0.06 mmol)および炭酸ナトリウム(0.12 g, 1.13 mmol)の混合物を、攪拌しながら、アルゴン雰囲気下で、80℃で21時間加熱した。冷却した反応混合物を水とジクロロメタンの層間に分配し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、粗生成物を得た。これを、ジクロロメタン中のメタノールの濃度勾配で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有フラクションを合わせて、蒸発させ、さらに逆相クロマトグラフィーによって精製した(方法 R)。生成物含有フラクションを、300 mg Bond Elut-SCXカートリッジから、メタノール中7 M アンモニアで溶出することによって遊離させ

、蒸発させ、表題化合物を緑色／白色の泡状物質として得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 1.06分, M+H 427.0 (100%)。

【0296】

実施例 3 : (R, S)-{cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチル}-メタノール

[cis-3-(8-アミノ-1-ヨード-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-シクロブチル]-メタノール(米国特許第20070129547号に従って製造, 0.18 g, 0.51 mmol)をジオキサン(3 ml)に溶解した。水(3 ml)、(R, S)-2-フェニル-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)クロマン(中間体 A, 0.22 g, 0.66 mmol)、 K_3PO_4 (0.43 g, 2.03 mmol)および $Pd(PPh_3)_4$ (0.12 g, 0.10 mmol)を加え、反応混合物にアルゴンを吹き付け、60℃で2時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、DCM/MeOHの濃度勾配で溶出するフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を灰白色の固体として得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 0.94分, M+H 427.1 (100%)。

【0297】

実施例 4 : 1-{cis-3-[8-アミノ-1-((R)-2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチルメチル}-(S)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド、および、1-{cis-3-[8-アミノ-1-((S)-2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチルメチル}-(S)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド

(R, S)-cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブタンカルボアルデヒド(中間体 N, 40 mg, 0.09 mmol)を1,2-ジクロロエタン(3 ml)に溶解し、L-プロリンアミド(5 mg, 0.47 mmol)および酢酸(54 μ l, 0.95 mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(40 mg, 0.19 mmol)を添加した。室温でさらに48時間攪拌を続けた。反応物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液を添加することによって反応停止させた。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗製の物質を分取TLCによって精製した(SiO₂/10% MeOH, 90% CH₂Cl₂)。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 0.72分, M+H 523.2 (100%)。

HPLC_A: t_R 3.51分。

【0298】

実施例 5 : (R, S)-(Z)-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール、および、(R, S)-(E)-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

表題化合物を、実施例 1 に記載された手順と類似の手順で、(Z)-3-(8-アミノ-1-ヨード-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノールおよび(E)-3-(8-アミノ-1-ヨード-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(中間体 N)および(R, S)-2-フェニル-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)クロマン(中間体 A)から製造した。

M+H 444.4 (方法 X)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.41-7.26 (m, 7H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H)。

【0299】

実施例 6 : (R, S)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル

メチル)−シクロブチル]−5−(2−フェニルクロマン−7−イル)−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−4−イルアミン

DMF (2 ml) および水 (0.1 ml) 中の、5−ブromo−7−[cis−3−(1,1−ジオキソチオモルホリン−4−イルメチル)−シクロブチル]−7H−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−4−イルアミン (中間体 O, 0.10 g, 0.24 mmol)、(R,S)−2−フェニル−7−(4,4,5,5−テトラメチル−[1,3,2]ジオキサボロラン−2−イル)クロマン (中間体 A, 0.122 g, 0.36 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.022 g, 0.019 mmol) および炭酸ナトリウム (0.051 g, 0.483 mmol) の混合物を、攪拌しながら、アルゴン雰囲気下で、100 °C で1時間加熱した。冷却した反応混合物を水とジクロロメタンの層間に分配し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、粗生成物を得た。これを、ジクロロメタン中のメタノールの濃度勾配で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有フラクションを合わせて、蒸発させ、さらにSepacoreフラッシュクロマトグラフィー (8 g のカートリッジ) によって精製した。生成物含有フラクションを集め、蒸発させ、表題化合物を白色の泡状物質として得た。

10

HPLC/MS (方法 N) t_R 1.13分, M+H 544.5 (100%)。

【0300】

実施例 7 : (R,S)−3−[cis−3−(2−メチルイミダゾール−1−イルメチル)−シクロブチル]−1−(2−フェニルクロマン−7−イル)−イミダゾ[1,5−a]ピラジン−8−イルアミン

20

2−メチルイミダゾール (23 mg, 0.28 mmol) を DMF (2.5 ml) に溶解し、0 °C に冷却した。水素化ナトリウム (油中 60 % 分散, 11 mg, 0.28 mmol) を加え、反応物を室温で 30 分間攪拌した。(R,S)−トルエン−4−スルホン酸 cis−3−[8−アミノ−1−(2−フェニルクロマン−7−イル)−イミダゾ[1,5−a]ピラジン−3−イル]−シクロブチルメチルエステル (中間体 P, 107 mg, 0.18 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 8 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水性後処理を行った。粗製の物質をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (SiO₂; DCM/MeOH; 濃度勾配 0~5 % MeOH)。

MS M+H 491.1 (方法 X)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.45 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39-7.35 (m, 5H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 3H), 2.25-2.08 (m, 1H)。

30

【0301】

実施例 8 および 9 : (R,S)−(E)−3−[4−アミノ−5−(2−フェニルクロマン−7−イル)−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−7−イル]−1−ヒドロキシメチル−シクロブタノール、および、(R,S)−(Z)−3−[4−アミノ−5−(2−フェニルクロマン−7−イル)−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−7−イル]−1−ヒドロキシメチル−シクロブタノール

((E)−3−(4−アミノ−5−ヨード−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−7−イル)−1−ヒドロキシメチル−シクロブタノール および (Z)−3−(4−アミノ−5−ヨード−ピロロ[2, 3−d]ピリミジン−7−イル)−1−ヒドロキシメチル−シクロブタノール) (中間体 Q および R, 0.3 g, 0.833 mmol) の混合物 (2 : 1)、ならびに、(R,S)−2−フェニル−7−(4,4,5,5−テトラメチル−[1,3,2]ジオキサボロラン−2−イル)クロマン) のラセミ混合物 (中間体 A, 354 mg, 1 mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (48.1 mg, 0.042 mmol)、Na₂CO₃ (117 mg, 1.67 mmol) および K₃PO₄ (290 mg, 1.67 mmol) を、アルゴン下、脱気した DMF (5.55 ml) / H₂O (0.28 ml) に溶解した。100 °C で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で蒸発させ、H₂O (4 ml) を加えた。反応混合物を AcOEt (10 ml, 4 ×) で抽出し、合わせた有機相を塩水 (3 ml, 2 ×) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗生

40

50

成物を、Sepacore Control chromatographic separator (Buechi)および40 gのシリカゲルカラム(RediSept)を用いて精製した(溶出液 = $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中10% MeOH (10% NH_3), 40分)。多数回カラムに通した後、幾何異性体である実施例8および9を完全に分離した。

【0302】

実施例8 (E-異性体) :

ベージュ色の固体。

MS (方法L) $M+H = 443$ (100%)。

HPLC (方法B): t_R 2.51分。

TLC ($\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:10:89$): $R^F = 0.38$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.15 (s/broad, 2H), 5.34 (quint, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.82 (t, 1H), 3.29 (d, 2H), 3.00/2.76 (m/m, 2H), 2.65/2.30 (t/t, 4H), 2.24/2.03 (m/m, 2H)。

ROESYをH O-シクロブチルとH C-シクロブチルの間に観察した。

【0303】

実施例9 (Z-異性体) :

ベージュ色の固体。

MS (方法L) $M+H = 443$ (100%)。

HPLC (方法B): t_R 2.51分。

TLC ($\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:10:89$): $R^F = 0.45$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.12 (s/broad, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.35 (d, 2H), 3.00/2.79 (m/m, 2H), 2.72/2.41 (t/t, 4H), 2.22/2.02 (m/m, 2H)。

【0304】

実施例10 : (R,S)-1-{cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチルメチル}-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、実施例7に記載された手順に従って、(R,S)-トルエン-4-スルホン酸 cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチルメチルエステル(中間体P)およびエチルイミダゾール-2-カルボキシレートから得た。

HPLC/MS (方法N) t_R 1.01分, $M+H$ 549.24 (100%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.49-7.29 (m, 9H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.39 (q, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.14-2.90 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.38 (t, 3H)。

【0305】

実施例11および12 : {cis-3-[4-アミノ-5-((S)-2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール、および、{cis-3-[4-アミノ-5-((R)-2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール

(R,S)-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール(実施例1)を、分取キラルクロマトグラフィーによって分離した(IB 250×20mm, Chiralpak ODH; 90%ヘキサン/5% MeOH /5% EtOH ; 流速 10 ml/分)。

HPLC/MS (方法N) t_R 1.04分, $M+H$ 427.0 (100%)。

【0306】

実施例13 : (R,S)-7-(cis-3-アミノメチル-シクロブチル)-5-(2-フ

10

20

30

40

50

エニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン
(R,S)-7-(cis-3-アジドメチル-シクロブチル)-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(中間体S)(580mg, 1.0mmol)を、THF(4ml)および水(1ml)に溶解し、MeOH(4ml)を加え、次にPPH₃(380mg, 1.5mmol)およびアンモニア水溶液(25%wt, 0.64ml)を室温で加えた。反応物を室温で12時間攪拌し、EtOAcで希釈し、水性後処理を行った。粗製の物質をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH; 濃度勾配=0~20% MeOH)、表題化合物を黄色の固体として得た。

MS M+H 426.1 (方法X)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.94 - 2.07 (m, 1H) 2.14 - 2.23 (m, 2H) 2.23 - 2.32 (m, 2H) 2.60 - 2.80 (m, 2H) 2.60 - 2.80 (m, 2H) 2.90 - 2.96 (m, 1H) 3.27 - 3.33 (m, 1H) 5.05 (d, 2H) 6.94 (d, 2H) 7.13 (d, 1H) 7.25 - 7.29 (m, 1H) 7.29 - 7.36 (m, 3H) 7.36 - 7.41 (m, 2H) 8.10 (s, 1H)。

【0307】

実施例14: (1-{cis-3-[4-アミノ-5-((R)-2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-(S)-ピロリジン-2-イル)-メタノール、および、(1-{cis-3-[4-アミノ-5-((S)-2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-(S)-ピロリジン-2-イル)-メタノール

トルエン-4-スルホン酸 cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチルエステル(中間体T, 110mg, 0.19mmol)をDMF(3ml)に室温で溶解した。L-プロリノール(78mg, 0.77mmol)およびDIPEA(135μl, 0.77mmol)を加え、反応混合物を60℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水性後処理を行った。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(SiO₂; DCM/MeOH; 濃度勾配 0~50% MeOH)。

HPLC_A: t_R 3.71分。

HPLC/MS (方法N) t_R 0.92分, M+H 510.2 (100%)。

【0308】

実施例15: (R,S)-1-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、実施例10に記載された手順に従って、トルエン-4-スルホン酸 cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチルエステル(中間体T)から得た。

HPLC/MS (方法N) t_R 0.88分, M+H 549.3 (99%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.20 (8d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 5.13-5.05 (m, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.36 (q 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.36 (t, 3H)。

【0309】

実施例16: (R,S)-N-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-アセトアミド

(R,S)-7-(cis-3-アミノメチル-シクロブチル)-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(実施例13, 105mg, 0.25mmol)をDCMに溶解し、アルゴン雰囲気下で、-40℃まで冷却した。この温度で、無水酢酸(27mg, 0.27mmol)およびDIEA(95μl, 0.54mmol)

10

20

30

40

50

を加え、さらに48時間撹拌を続け、その間に反応混合物を室温までゆっくりと温めた。反応物について水性後処理を行い、粗製の物質をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(SiO_2 ; DCM/MeOH; 濃度勾配 0~10% MeOH)。

HPLC/MS (方法N) t_R 1.03分, M+H 468.1 (100%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.44 (bs, 1H), 5.65 (bs, 2H), 5.14 (d, 1H), 5.01 (quin, 1H), 3.43 (dd, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)。

【0310】

実施例 17: (R,S)-N-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-メタンスルホンアミド

(R,S)-7-(cis-3-アミノメチル-シクロブチル)-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(実施例 13, 105mg, 0.25mmol)を、アルゴン雰囲気下で、DCMに溶解した。無水メタンスルホン酸(47mg, 0.27mmol)およびDIEA(95 μl , 0.54mmol)を室温に加え、さらに12時間撹拌を続けた。反応物について水性後処理を行い、粗製の物質をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(SiO_2 ; DCM/MeOH; 濃度勾配=0~10% MeOH)。

HPLC/MS (方法N) t_R 1.08分, M+H 426.2 (100%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 5.65 (bs, 2H), 5.14 (d, 1H), 4.92 (quin, 1H), 3.34 (dd, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H)。

【0311】

実施例 18: (R,S)-(1-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-メタノール

(R,S)-1-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例 15, 30mg, 0.05mmol)をTHF(1.5ml)に溶解し、アルゴン下、-78℃まで冷却した。この温度で、LiAlH₄(THF中2.0Mの溶液, 71ml, 0.16mmol)を滴下し、反応物を30分かけて室温まで温めた。反応混合物について水性後処理を行い、粗製の物質をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(SiO_2 ; DCM/MeOH; 濃度勾配=0~10% MeOH)。

HPLC/MS (方法N) t_R 0.95分, M+H 507.2 (100%)。

HPLC_A: t_R 3.75分。

【0312】

実施例 19: (R,S)-(Z)-3-[8-アミノ-1-(2-フェニルクロマン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-1-メチル-シクロブタノール

表題化合物を、実施例 1 と類似の方法で、(R,S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)クロマン(中間体A)および3-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-メチル-シクロブタノール(国際公開第2009/008992号)から製造した。

HPLC/MS (方法N) t_R 0.92分, M+H 428.2 (100%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.49 (s, 3H), 2.05 - 2.18 (m, 1H), 2.23 - 2.35 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 4H), 2.87 (ddd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.43 - 3.53 (m, 1H), 5.18 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.31

10

20

30

40

50

(d, 1H), 7.37 (t, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 3H)。

【0313】

実施例 20： 7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニル-4H-クロメン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

DMF (2 ml) および水 (0.1 ml) 中の、5-ブromo-7-[3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン (中間体 O, 0.12 g, 0.30 mmol)、2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-4H-クロメン (中間体 F, 0.15 g, 0.45 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.03 g, 0.02 mmol)、炭酸ナトリウム (0.06 g, 0.59 mmol) およびリン酸カリウム (0.13 g, 0.59 mmol) の混合物を、攪拌しながら、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間加熱した。冷却した反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、粗生成物を得た。これを、ジクロロメタン中のメタノールの濃度勾配で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を橙色/白色の固体として得た。

HPLC/MS (方法 N) t_R 1.11分, M+H 542.16 (100%)。

【0314】

実施例 21： (R,S)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニル-2H-クロメン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

DMF (2 ml) および水 (0.1 ml) 中の 5-ブromo-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン (中間体 O, 0.10 g, 0.24 mmol)、(R,S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2H-クロメン (中間体 D, 0.121 g, 0.36 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.022 g, 0.019 mmol) および炭酸ナトリウム (0.051 g, 0.483 mmol) の混合物を、攪拌しながら、アルゴン雰囲気下で、100℃で1時間加熱した。冷却した反応混合物を水とジクロロメタンの層間に分配し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、粗生成物を得た。これを、ジクロロメタン中のメタノールの濃度勾配で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有フラクションを合わせて、蒸発させ、さらに、Sepacoreフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (8 g のカートリッジ)。生成物含有フラクションを集め、蒸発させ、表題化合物を白色の泡状物質として得た。

HPLC/MS (方法 N) t_R 1.10分, M+H 542.5 (100%)。

【0315】

実施例 22： (R,S)-{cis-3-[8-アミノ-1-(2-フェニル-2H-クロメン-7-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]-シクロブチル}-メタノール

本化合物を、実施例 1 に記載された手順と類似の手順で、[3-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-シクロブチル]-メタノール (米国特許第20070129547号に従って、5:1 cis/trans 混合物として製造)、および、(R,S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2H-クロメン (中間体 D) から得た。

HPLC/MS (方法 N) t_R 0.93分, M+H 426.3 (100%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.18 - 2.31 (m, 2H), 2.47 - 2.71 (m, 3H), 3.55 (d, 2H), 3.75 - 3.88 (m, 1H), 5.94 - 6.02 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 3H), 7.42 - 7.51 (m, 3H)。

【0316】

実施例 23： (R,S)-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニル-2H-クロメン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチル}-メタノール

DMF (2 ml) および水 (1 ml) 中の、[cis-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチル]-メタノール(中間体 J, 0.13 g, 0.30 mmol)、(R,S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2H-クロメン(中間体 D, 0.12 g, 0.32 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.04 g, 0.03 mmol) および炭酸ナトリウム (0.06 g, 0.60 mmol) の混合物を、攪拌しながら、アルゴン雰囲気下で、80℃で20時間加熱した。冷却した反応混合物を水とジクロロメタンの層間に分配し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、粗生成物を得た。これを、ヘプタン中の酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を緑色/白色の泡状物質として得た。

¹H-NMR (d₆-DMSO, 600 MHz): δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.20 (s, br, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.95-5.93 (m, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.56 (t, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 3H), 2.21-2.15 (m, 2H)。

【0317】

実施例 24 および 25: (R)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン、および、(S)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

(R,S)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(実施例 6)を、分取キラルクロマトグラフィー=Gilson分取 HPLC 系; カラム=IA 250×10mm, Chiralpak; 溶出液=75% TBM/E/25% ジクロロメタン; 注入容積=2 ml; 流速=4 ml/分; 検出=UV 220 nmによって分離した。

【0318】

実施例 26 および 27: (S)-(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール、および、(R)-(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

ラセミの(R,S)-(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(実施例 8, 96 mg, 0.217 mmol)を、20×210mm Chiralpak IB カラム(Daicel Chemical Industries)およびGilson chromatographic separator(定組成法=ヘキサン/(EtOH/MeOH=1:1)=89/11; 12 ml/分; ラン当たり 3 mgずつ)を用いて分離し、溶媒を蒸発させた後、双方のエナンチオマーを無色の固体として得た。

1 番目に溶出したエナンチオマー(実施例 26): 42 mg (0.095 mmol, 43.8%), t^R = 32.2分。

2 番目に溶出したエナンチオマー(実施例 27): 43 mg (0.097 mmol, 44.8%), t^R = 35.2分。

【0319】

あるいは、実施例 26 である(S)-(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニル-クロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノールを、次の方法で製造し得る。(E)-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(中間体 Q, 2.25 g, 5.95 mmol)、(S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-クロマン(中間体 X, 2.00 g, 5.95 mmol)、炭酸ナトリウム(1.26 g, 11.90 mmol)、リン酸カリウム(2.14 g, 1

10

20

30

40

50

1.90 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.55 g, 0.48 mmol)、DMF(37.7 ml)および水(1.9 ml)の混合物を、アルゴン雰囲気下、100℃で3.5時間加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を順相クロマトグラフィーによって精製し、0.5% 濃アンモニア溶液を含むDCM中メタノールの濃度勾配で溶出し、次にDCM中で磨砕し、表題化合物を灰白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.97(d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.10 (s, br, 2H), 5.43-5.38 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.88 (t, 1H), 3.32 (d, 2H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 2H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 1H)。

10

【0320】

あるいは、実施例27である(R)-(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノールを下記の方法で製造し得る。(E)-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(中間体Q, 65 mg, 0.180 mmol)、(R)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-クロマン(中間体Y, 67 mg, 0.180 mmol)、炭酸ナトリウム(38 mg, 0.361 mmol)、リン酸カリウム(63 mg, 0.361 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10.4 mg, 0.009 mmol)、DMF(1.2 ml)および水(0.06 ml)の混合物を、アルゴン雰囲気下で、100℃で3時間加熱した。反応混合物を水とDCMの層間で分配し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、0.5% 濃アンモニア溶液を含むDCM中のメタノールの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、次にDCM中で磨砕し、表題化合物を灰白色の固体として得た。

20

HPLC/MS (方法Z) t_R 0.84分, M+H 433.2 (100%)。

【0321】

実施例28: (R,S)-4-{3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-ピペラジン-2-オン

30

2-オキソピペラジン(172 mg, 1.72 mmol)を、DMF(0.5 ml)中のトルエン-4-スルホン酸 cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチルエステル(中間体T, 100 mg, 0.172 mmol)およびトリエチルアミン(0.24 ml, 1.72 mmol)の溶液に加え、90℃で1時間、次に65℃で18時間加熱した。冷却した反応混合物を濾過し、分取逆相クロマトグラフィー(方法R)によって精製した。生成物含有フラクションをDCMと炭酸水素ナトリウム水溶液の層間に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を橙色の固体として得た。

HPLC/MS (方法Z) t_R 1.09分, M+H 509.2 (100%)。

【0322】

40

実施例29: (E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

(E)-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(中間体Q, 250 mg, 0.69 mmol)、2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-クロマン(中間体U, 382 mg, 1.04 mmol)、リン酸カリウム(161 mg, 1.39 mmol)、炭酸ナトリウム(147 mg, 1.39 mmol)、水(0.3 ml)およびDMF(5 ml)の混合物に、アルゴンを吹き付け、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(65 mg, 0.06 mmol)を密閉反応容器に加え、100℃で3時間加熱した。

50

冷却した反応混合物を水とDCMの層間に分配し、DCMで2回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を順相クロマトグラフィーによって精製し、DCM中のメタノールの濃度勾配で溶出し、表題化合物をテトラヒドロフラニルクロマン部分のu-およびl-ジアステレオアイソマー混合物として得た。

HPLC/MS (方法Z) t_R 0.83 and 0.86分, M+H 437.1 and 437.1 (100%)。

【0323】

実施例30および31: (1)-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン、および、(u)-7-[3-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

5-ブロモ-7-[cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(中間体O, 100mg, 0.241mmol)、2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-クロマン(中間体U, 133mg, 0.362mmol)、リン酸カリウム(56mg, 0.483mmol)、炭酸ナトリウム(51mg, 0.483mmol)、水(0.1ml)およびDMF(1.9ml)の混合物に、アルゴンを吹き付け、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(65mg, 0.06mmol)を密閉容器に加え、100℃で1時間加熱した。冷却した反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、DCM中のメタノールの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物をテトラヒドロフラニルクロマン部分のu-およびl-ジアステレオアイソマーの混合物として得た。

HPLC/MS (方法Z) t_R 0.83 and 0.86分, M+H 437.1 and 437.1 (100%)。

【0324】

分取逆相クロマトグラフィー(方法R)を行い、個々のジアステレオアイソマーを得て、これを重炭酸ナトリウム水溶液からDCMで抽出して遊離塩基として得て、その ^1H NMRスペクトルに基づいて、中間体VおよびWと比較して割り当てた。

【0325】

1番目に溶出するl(like)-異性体: 白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.08 (s, br, 2H), 5.12-5.04 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.05 (s, br, 4H), 2.90 (s, br, 4H), 2.89-2.70 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.00-1.68 (m, 6H)。

2番目に溶出するu(unlike)-異性体: 白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.10 (s, br, 2H), 5.12-5.04 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.05 (s, br, 4H), 2.89 (s, br, 4H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H)。

【0326】

実施例32および33: (1)-(E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール、および、(u)-(E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

(E)-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(中間体Q, 160mg, 0.444mmol)、2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキ

サボロラン-2-イル)-クロマン(中間体U, 205mg, 0.622mmol)、リン酸カリウム(100mg, 0.889mmol)、炭酸ナトリウム(94mg, 0.889mmol)、水(0.2ml)およびDMF(3.0ml)の混合物に、アルゴンを吹き付け、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(41mg, 0.036mmol)を加え、密閉した反応容器を100℃で6.5時間加熱した。冷却した反応混合物を水とDCMの層間に分配し、DCMで2回抽出し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、DCM中のメタノールの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物をテトラヒドロフランクロマン部分のu-およびl-ジアステレオアイソマーの混合物として得た。分取逆相クロマトグラフィー(方法R)を行い、個々のジアステレオアイソマーを得た。これを重炭酸ナトリウム水溶液からDCMで抽出して遊離塩基として得て、その¹H NMRスペクトルに基づいて、中間体VおよびWと比較して割り当てた。

1番目に溶出するl(like)-異性体：黄色の泡状物質；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.10 (s, br, 2H), 5.44-5.36 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.33 (d, 2H), 2.89-2.72 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.00-1.71 (m, 6H)。

2番目に溶出するu(unlike)-異性体：白色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.10 (s, br, 2H), 5.44-5.36 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.33 (d, 2H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 3H), 1.72-1.61 (m, 1H)。

【0327】

実施例34および35： (R,R)-(E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール、および、(S,S)-(E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

(1)-(E)-3-{4-アミノ-5-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-クロマン-7-イル]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール(実施例32, 25mg, 0.057mmol)のエナンチオマーを、分取キラルHPLC: Chiralpak-ODカラムによって、3:1:1 ヘキサン:エタノール:メタノールの溶出液で分離した。

1番目に溶出したエナンチオマー, t_R 31.79分。

2番目に溶出したエナンチオマー, t_R 49.06分。

【0328】

実施例36： (R,S)-8-{cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール

8-[cis-3-(4-アミノ-5-ブromo-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-(3-exo)-オール(中間体AB, 110mg, 0.271mmol)、(R,S)-2-フェニル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)クロマン(中間体A, 100mg, 0.298mmol)、リン酸カリウム(115mg, 0.541mmol)、炭酸ナトリウム(57.4mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(16mg, 0.014mmol)、水(0.2ml)およびDMF(2ml)の混合物を、アルゴン雰囲気下、100℃で30分間加熱した。冷却した反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、1%濃アンモニア水を含むDCM中のメタノールの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を白色の泡状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 1.70 - 2.25 (m, 11 H), 2.40 - 2.55 (m, 4 H), 2.70 - 3.10 (m, 4 H), 3.75 - 3.85 (m, 1 H), 4.23 (br. s., 1 H), 5.00 - 5.20 (m, 2 H), 6.10 (br. s, 2 H), 6.90 - 7.01 (m, 2 H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.50 (m, 5 H), 7.60 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H)。

【0329】

実施例 37： 1- $\{3-[4\text{-アミノ}-5-(2\text{-フェニルクロマン}-7\text{-イル})\text{-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン}-7\text{-イル}]\text{-シクロブチルメチル}\}$ -ピペリジン-4-オール

表題化合物を、中間体 A B の代わりに 1- $[c\text{is}-3-(4\text{-アミノ}-5\text{-ブromo}-ピロロ[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン}-7\text{-イル})\text{-シクロブチルメチル}]\text{-ピペリジン}-4\text{-オール}$ (中間体 A C) を用いる以外、実施例 36 の方法と類似の方法で製造した。表題化合物を白色の泡状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.27 - 1.45 (m, 2 H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H), 1.94 - 2.32 (m, 7 H), 2.36 - 2.80 (m, 7 H), 2.95 - 3.05 (m, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 1 H), 4.48 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 5.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.08 (br. s., 2 H), 6.90 - 7.01 (m, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.50 (m, 5 H), 7.58 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H)。

【0330】

実施例 38： 1-(4- $\{c\text{is}-3-[4\text{-アミノ}-5-(2\text{-フェニルクロマン}-7\text{-イル})\text{-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン}-7\text{-イル}]\text{-シクロブチル}\}$ -ピペラジン-1-イル)-エタノン

表題化合物を、中間体 A B の代わりに 1- $\{4-[c\text{is}-3-(4\text{-アミノ}-5\text{-ブromo}-ピロロ[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン}-7\text{-イル})\text{-シクロブチル}]\text{-ピペラジン}-1\text{-イル}\}$ -エタノン (中間体 A D) を用いる以外、実施例 36 の方法と類似の方法で製造した。表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.91 - 2.11 (m, 4 H), 2.15 - 2.37 (m, 7 H), 2.53 - 2.67 (m, 3 H), 2.70 - 2.81 (m, 1 H), 2.92 - 3.05 (m, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 4 H), 4.82 - 4.96 (m, 1 H), 5.08 - 5.22 (m, 1 H), 6.11 (br. s, 2 H), 6.88 - 7.02 (m, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H)。

【0331】

実施例 39： (1- $\{c\text{is}-3-[8\text{-アミノ}-1-(2\text{-フェニルクロマン}-7\text{-イル})\text{-イミダゾ}[1,5\text{-a}]\text{ピラジン}-3\text{-イル}]\text{-シクロブチルメチル}\}$ -1H-イミダゾール-2-イル)-メタノール

THF 中の水素化リチウムアルミニウムの溶液 (1.7 M, 0.064 ml, 0.109 mmol) を、THF (2 ml) 中の (R, S)-1- $\{c\text{is}-3-[8\text{-アミノ}-1-(2\text{-フェニルクロマン}-7\text{-イル})\text{-イミダゾ}[1,5\text{-a}]\text{ピラジン}-3\text{-イル}]\text{-シクロブチルメチル}\}$ -1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル (実施例 10, 20 mg, 0.036 mmol) の -78 °C で冷却した溶液に加えた。反応混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、室温で 1 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加することによって反応停止させた。混合物を DCM で 2 回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、DCM 中のメタノールの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 0.55 分, M+H 507.4 (10%)。

【0332】

実施例 40： 7- $[c\text{is}-3-(5\text{-メチル}-テトラゾール-1\text{-イルメチル})\text{-シクロブチル}]\text{-5}-(2\text{-フェニルクロマン}-7\text{-イル})\text{-7H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン}-4\text{-イルアミン}$

トルエン-4-スルホン酸 $c\text{is}-3-[4\text{-アミノ}-5-(2\text{-フェニルクロマン}-7\text{-イル})\text{-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン}-7\text{-イル}]\text{-シクロブチルメチルエステル}$ (中間体 T, 188 mg, 0.323 mmol)、5-メチルトリアゾール (41 mg, 0.494 mmol)

)、水素化ナトリウム(鉱物油中60%分散, 20.7mg, 0.517mmol)およびDMF(3ml)の混合物を、60℃で18時間加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、DCM中のメタノールの濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た。

HPLC/MS (方法Z) t_R 1.15分, M+H 493.2 (100%)。

【0333】

実施例41および42: (Z)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール

H₂O(0.28ml)およびDMF(5.55ml)に溶解した中間体QおよびR(0.3g, 0.833mmol)、中間体A(0.345g, 1.0mmol)、テトラキス(トリフェニル)パラジウム(48mg, 0.042mmol)、Na₂CO₃(177mg, 1.66mmol)およびK₃PO₄(290mg, 1.66mmol)の混合物を、Ar下で、100℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、H₂O(10ml)を添加した後、反応混合物をAcOEt(30ml, 4×)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、40gのシリカゲルカラム(RediSept, Isco)を用いて、Sepacore Control chromatographic separator (Buechi, Flawil, Switzerland)によって精製し(DCM~DCM:B=1:9、60分; B=MeOH:25%水性NH₃ 9:1, 40ml/分)、表題化合物(Z-異性体)をベージュ色の固体として得た(70mg)。

HPLC (方法B) t^{Ret} = 2.514分。

HPLC/MS t_R = 0.94分, M+H = 443.1 (方法X)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.20 (s/b, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.86 (m, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.70/2.36 (t/t, 2H/2H), 2.22/2.02 (m/m, 1H/1H)。

【0334】

さらに、対応する(E)-異性体[(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノール]を、クロマトグラフィー分離により単離した(116mg, ベージュ色の固体)。

HPLC (方法B) t^{Ret} = 2.514分. M+H = 443.1 (方法X)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.15 (s/b, 2H), 5.36 (quintet, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.69/2.27 (t/t, 2H/2H), 2.24/2.02 (m/m, 1H/1H)。

【0335】

(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロブタノールのSおよびR-異性体混合物を、Chiralpak AD 180×48mmカラム、n-ヘプタン/EtOH 60:40+0.1% TFA、40ml/分を用いることによって分離した。少しずつ、MeOHに溶解した5~7mgの物質を分離した。この方法によって、1番目に溶出したエナンチオマー(実施例41)(>99% ee, 保持時間9.68分)を得て、次に2番目に溶出したエナンチオマー(実施例42)(>98% ee, 保持時間16.15分)を得た。

【0336】

実施例43: (E)-2-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-5,7-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-6-オン

DCM(0.8ml)に溶解した[(E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシメチル-シクロ

ブタノール](実施例42および43, 20mg, 0.045mmol)、DMA P(0.6mg, 0.005mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(15.1mg, 0.09mmol)を、Ar下、室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残ったベージュ色の残渣(31mg)をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、実施例41の工程1に記載された手順に従って、12gのカラム(RediSept)およびDCM~DCM/B=97:3、30分の濃度勾配を用いて、表題化合物を白色の固体として得た。

HPLC (方法B) $t^{\text{Ret}} = 2.772$ 分。

M+H = 469.3 (方法X)。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.15 (s/b, 2H), 5.36 (quintet, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.24/2.02 (m/m, 1H/1H)。

10

【0337】

実施例44: (E)-2-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-5-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

THF (1ml)に溶解した(E)-1-アミノメチル-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブタノール(中間体AE, 60mg, 0.129mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(25.9mg, 0.155mmol)を、Ar下、室温で6時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、 H_2O (5ml)を加え、反応混合物をAcOEt (4ml, 3×)で抽出した。合わせた有機相を塩水(2ml)で抽出し、乾燥させた(MgSO_4)。溶媒を蒸発させた後、表題化合物が白色の固体として残った。

20

HPLC (方法B) $t^{\text{Ret}} = 2.62$ 分。

HPLC/MS $t_{\text{R}} = 1.02$ 分, M+H = 468.2。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.15 (s/b, 2H), 5.30 (quintet, 1H), 5.19 (d, 1H), 3.62 (d, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.22/2.02 (m/m, 1H/1H)。

30

【0338】

実施例45: (E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブタノール

トルエン-4-スルホン酸 (E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-ヒドロキシシクロブチルメチルエステル(工程AE.2, 60mg, 0.129mmol)、ジビニルスルホン(0.014ml, 0.142mmol)をDMF (1ml)に溶解し、微量のシリカゲルを加えた。室温で18時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、粗製の残渣を分取TLCによって精製し(20×20cm シリカゲルプレート, AcOEt/MeOH=85:15)、表題化合物を白色の固体として得た。

40

HPLC (方法B) $t^{\text{Ret}} = 2.43$ 分。

HPLC/MS $t_{\text{R}} = 1.03$ 分, M+H = 560.3。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.15 (s/b, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.48 (quintet, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.08 (s, 8H), 3.00/2.55 (m/m, 1H/1H), 2.73 (s, 2H), 2.55/2.30 (t/t, 2H/2H), 2.22/2.02 (m/m, 1H/1H)。

【0339】

実施例46: 4-{3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブチルメチル}-1-メチルピペラジン

50

－ 2 － オン

中間体 A (36.7 mg, 0.109 mmol)、4-[cis-3-(4-アミノ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-シクロブチルメチル]-1-メチル-ピペラジン-2-オン(中間体 AF, 40 mg, 0.091 mmol)、Na₂CO₃ (19.3 mg, 0.182 mmol)、K₃PO₄ (38.6 mg, 0.182 mmol) および テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5.25 mg, 4.54 mmol) を、DMF (0.6 ml) および H₂O (0.03 ml) に溶解し、Ar 下、100℃で100分間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、H₂O (5 ml) を加え、反応混合物を AcOEt (10 ml, 3×) で抽出した。合わせた有機相を H₂O (2 ml) で、そして塩水 (5 ml, 2×) で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、RediSept シリカゲルカラム (12 g) を用いて、Sepacore Control chromatographer (Buechi, Flawil, Switzerland) によって精製し(30 ml/分; DCM を 10 分, DCM~DCM/MeOH/NH₃ (90:10:1) を 30 分)、表題化合物を白色の固体として得た。

HPLC (方法 B) t^{Ret} = 2.396 分。

HPLC/MS t_R = 0.84 分, M+H = 523.3。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.15 (s/b, 2H), 5.19 (d, 1H), 5.12 (quintet, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.08 (s, 8H), 3.02/2.55 (m/m, 1H/1H), 2.95 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.55/2.25 (m/m, 2H/2H), 2.22/2.02 (m/m, 1H/1H)。

【0340】

実施例 47 : (E)-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル-シクロブタノール

(E)-1-アミノメチル-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブタノール(中間体 AE, 60 mg, 0.135 mmol) および トルエン (1.35 ml) の混合物に、撹拌しながら、N,N'-ビス(ジメチルアミノ)メチレン)ヒドラジン (68 mg, 0.47 mmol) および pTsoH・H₂O (2.5 mg, 0.013 mmol) を連続して加えた。反応混合物を 80℃で16時間撹拌し、飽和重炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチルの層間に分配した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を(DCM/MeOH/NH₃ 水, 200:20:1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物をベージュ色の固体として得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 0.92 分, M+H 494.2。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.45 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.16 (bs, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)。

【0341】

実施例 48 : cis-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブタノール

3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブタノン(中間体 AT, 130 mg, 0.314 mol) および THF (3.14 ml) の溶液に、撹拌しながら、THF 中の L-selectride (1 M, 0.627 mmol) を -78℃で滴下した。反応混合物を -78℃で1時間撹拌した後、1 M NH₄Cl を添加することによって反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、(DCM/MeOH/NH₃ 水, 200:20:1) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物をベージュ色の泡状物質として得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 1.04 分, M+H 413.1。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.13 (bs, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.78 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。

【0342】

実施例 49 : trans-3-[4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロブタノール

cis-3-{4-アミノ-5-[3-(7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イルメトキシ)-フェニル]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-シクロブタノール(実施例 48 ; 108 mg, 0.25 mmol)および THF (2.5 ml)の溶液に、攪拌しながら、室温で、安息香酸 (61.2 mg, 0.50 mmol)、トリフェニルホスフィン (131 mg, 0.50 mmol)およびジイソプロピル アゾジカルボキシレート (0.104 ml, 0.50 mmol)を連続して加えた。反応混合物を室温で 50 分間攪拌し、塩水と EtOAc の層間に分配した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣を MeOH (2.5 ml)および THF (0.5 ml)に溶解し、炭酸カリウム (173 mg, 1.25 mmol)を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、塩水と EtOAc の層間に分配した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(DCM/MeOH/ NH_3 水, 200 : 20 : 1)、表題化合物を白色の泡状物質として得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 0.92 分, M+H 413.3。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.12 (bs, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)。

【0343】

実施例 50 : 5-(2-エトキシメチルクロマン-7-イル)-7-[cis-3-(1-オキソチオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

5-ヨード-7-[cis-3-(1-オキソチオモルホリン-4-イルメチル)-シクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(中間体 AU, 95 mg, 0.20 mmol)、2-エトキシメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-クロマン(中間体 AG, 136 mg, 0.30 mmol)、 Na_2CO_3 (43 mg, 0.40 mmol)、 K_3PO_4 (85 mg, 0.40 mmol)、DMF (2.0 ml)および水 (0.10 ml)の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (11.56 mg, 0.01 mmol)を、アルゴン下に加えた。混合物を 100 °C で 1.5 時間攪拌し、塩水と EtOAc の層間に分配した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣を逆相分取クロマトグラフィー(方法 R)によって精製し、表題化合物を白色の泡状物質として得た。

HPLC/MS (方法 Z) t_R 0.64 分, M+H 510.4。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.11 (bs, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.87 (m, 4H), 2.80-2.48 (m, 10H), 2.35 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.14 (t, 3H)。

【0344】

実施例 51 : (±)-N-(cis-4-(4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシル)シクロプロパンカルボキサミド

DCM (2 ml)中の 7-(cis-4-アミノシクロヘキシル)-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体 AK, 50 mg, 0.11 mmol)の溶液に、トリエチルアミン (0.2 ml)および塩化 シクロプロパンカル

ボニル(17 mg, 0.165 mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、濃縮した。残渣を逆相分取HPLC(方法S)によって精製し、表題化合物を得た。

MS m/z 508.3 (M+H⁺) (方法M)。

¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz): δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 5.14 (dd, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.17 (br, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.28-2.03 (m, 4H), 1.87-1.71 (m, 7H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H)。

【0345】

実施例 5 2: (±)-N-(cis-4-(4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシル)イソブチルアミド

10

DCM(3 ml)中のイソ酪酸(15 mg, 0.165 mmol)、トリエチルアミン(0.2 ml)およびHATU(50 mg, 0.13 mmol)の混合物に、DCM(0.5 ml)中の7-(cis-4-アミノシクロヘキシル)-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体AK, 50 mg, 0.11 mmol)を加えた。混合物を2時間攪拌し、濃縮した。残渣を逆相分取HPLC(方法S)によって精製し、表題化合物を得た。

MS m/z 510.3 (M+H⁺) (方法M)。

¹H NMR (アセトン-d₆, 400 MHz): δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.12 (br, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 3H), 1.92-1.83 (m, 6H), 1.13 (d, 6H)。

20

【0346】

実施例 5 3: 7-(cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)シクロブチル)-5-(スピロ[クロマン-2,1'-シクロヘキサン]-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

DMF(2.0 ml)および水(0.5 ml)の混合物中の、中間体O(87 mg, 0.21 mmol)、中間体AP(69 mg, 0.21 mmol)、Pd(PPh₃)₄(12.1 mg, 0.01 mmol)およびNa₂CO₃(89 mg, 0.84 mmol)の混合物を脱気し、マイクロ波反応器中で、120℃で10分間加熱した。粗製の反応混合物を、逆相分取HPLC(方法S)によって精製し、表題化合物を得た。

30

MS m/z 536.3 (M+H⁺) (方法M)。

【0347】

実施例 5 4: (±)-7-(cis-3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)シクロブチル)-5-(2-(ピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

DMF(2.0 ml)および水(0.5 ml)の混合物中の、中間体O(96.0 mg, 0.21 mmol)、中間体AQ(70 mg, 0.21 mmol)、Pd(PPh₃)₄(12.1 mg, 0.01 mmol)およびNa₂CO₃(89 mg, 0.84 mmol)の混合物を脱気し、マイクロ波反応器中、120℃で10分間加熱した。粗製の反応混合物を逆相分取HPLC(方法S)によって精製し、表題化合物を得た。

40

MS m/z 545.2 (M+H⁺) (方法M)。

【0348】

実施例 5 5: (±)-N-(cis-4-(4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシル)アセトアミド

表題化合物を、実施例52と同様の方法で、7-(cis-4-アミノシクロヘキシル)-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体AK)および酢酸から出発して製造した。

MS m/z 482.2 (M+H⁺) (方法M)。

50

【0349】

実施例 56 : (±)-(E)-3-(4-アミノ-5-(2-(ピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロブタノール

D MF (2.0 ml) および水 (0.5 ml) の混合物中の、中間体 Q / R (53 mg, 0.15 mmol)、中間体 A Q (50 mg, 0.15 mmol)、P d (P P h₃)₄ (8.6 mg, 0.01 mmol) および N a₂ C O₃ (63 mg, 0.60 mmol) の混合物を脱気し、マイクロ波反応器中で、120 °C で 10 分間加熱した。粗製の反応混合物を逆相分取 H P L C (方法 S) によって精製し、表題化合物を得た。

MS m/z 444.2 (M+H⁺) (方法 M)。

10

【0350】

実施例 57 : (±)-4-((c i s -3-(4-アミノ-5-(2-(ピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロブチル)メチル)-1-メチルピペラジン-2-オン

D MF (1.0 ml) および水 (0.25 ml) の混合物中の、中間体 A F (26 mg, 0.08 mmol)、中間体 A Q (34 mg, 0.08 mmol)、P d (P P h₃)₄ (4.4 mg, 0.008 mmol) および N a₂ C O₃ (32 mg, 0.32 mmol) の混合物を脱気し、マイクロ波反応器中で、120 °C で 10 分間加熱した。粗製の反応混合物を逆相分取 H P L C (方法 S) によって精製し、表題化合物を得た。

MS m/z 524.3 (M+H⁺) (方法 M)。

20

【0351】

実施例 58 : (±)-N-((c i s -3-(4-アミノ-5-(2-(ピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロブチル)メチル)アセトアミド

D MF (1.0 ml) および水 (0.25 ml) の混合物中の、中間体 A R (19 mg, 0.05 mmol)、中間体 A Q (17 mg, 0.05 mmol)、P d (P P h₃)₄ (3.0 mg, 0.008 mmol) および N a₂ C O₃ (21 mg, 0.2 mmol) の混合物を脱気し、マイクロ波反応器中で、120 °C で 10 分間加熱した。粗製の反応混合物を逆相分取 H P L C (方法 S) によって精製し、表題化合物を得た。

MS m/z 469.2 (M+H⁺) (方法 M)。

30

【0352】

実施例 59 : (±)-N-(c i s -4-(4-アミノ-5-(2-(t r a n s -テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシル)アセトアミド

表題化合物を、中間体 A K の工程 A K.1 と同様の方法で、中間体 A N および中間体 A I から出発して製造した。

MS m/z 476.2 (M + H⁺) (方法 M)。

【0353】

実施例 60 : (±)-N-(c i s -4-(4-アミノ-5-(2-(c i s -テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシル)アセトアミド

40

表題化合物を、中間体 A K の工程 A K.1 と同様の方法で、中間体 A N および中間体 A J から出発して製造した。

MS m/z 476.2 (M + H⁺) (方法 M)。

¹H NMR (アセトン-d₆, 400 MHz): δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (br, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.18 (br, 1H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.86-3.72 (m, 3H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 7H), 1.88 (s, 3H)。

【0354】

実施例 61 : 7-[c i s -3-((S,S)-2-オキソ-2λ6-チア-5-アザ-ビ

50

シクロ[2, 2, 1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-ピリジン-2-イルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミン

MeCN (2 ml) 中の 7-(cis-3-((1S, 4S)-2-チア-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルメチル)シクロブチル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体 AS, 46 mg, 0.1 mmol) の懸濁液に、オキソン水溶液 (0.1 M, 1 ml) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、LCMS (方法 M) により、出発物質であるチオエーテルが完全に対応するスルホキシドに変換されたことが示された。凍結乾燥を用いて反応混合物を乾燥させ、橙色の固体を得た。この粗製のスルホキシド生成物を、さらに精製することなく次の工程に用いた。MS m/z 458.1 (M + H⁺) (方法 M)。前述の工程で得られた粗製のスルホキシドを、実施例 58 に記載された方法と同様の方法で、中間体 AQ と反応させた。粗製の反応混合物を逆相分取 HPLC (方法 S) によって精製し、表題化合物を得た。

10

MS m/z 541.2 (M + H⁺) (方法 M)。

【0355】

実施例 62: 7-[cis-3-((S, S)-2, 2-ジオキソ-2λ6-チア-5-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-(2-ピリジン-2-イルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミン

表題化合物を、実施例 58 と同様の方法で、中間体 AO を中間体 AQ とカップリングさせることによって製造した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, TFA 塩) δ 8.56 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (ddd, J = 0.8, 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.81 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 4.4, 11.2 Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 2.83 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.13 (m, 1H);

20

MS m/z 557.2 (M + H⁺) (方法 M)。

【0356】

実施例 63: (±)-7-(cis-3-(1-オキソチオモルホリン-4-イルメチル)シクロブチル)-5-(2-(ピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン

30

表題化合物を、中間体 AS および実施例 61 に記載された方法と同様の方法で、適切な出発物質を用いて製造した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, TFA 塩) δ 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 5.6, 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 5.20 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 5H), 2.89 (m, 2H), 2.78 (m, 3H), 2.73-2.66 (m, 4H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.12 (m, 1H);

MS m/z 529.2 (M + H⁺) (方法 M)。

【0357】

40

実施例 64: (±)-7-[cis-4-(1, 1-ジオキソ-1λ6-チオモルホリン-4-イル)-シクロヘキシル]-5-[2-trans-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミン

表題化合物を、中間体 AK の工程 AK.1 と同様の方法で、中間体 AM および中間体 AI から出発して製造した。

MS m/z 552.2 (M + H⁺) (方法 M)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 10.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.02-3.83 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.47-3.38 (m, 5H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.18-1.73 (m, 11H)。

【0358】

50

実施例 6 5 : (±)-7-[cis-4-(1,1-ジオキソ-1λ6-チオモルホリン-4-イル)-シクロヘキシル]-5-[2-cis-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

表題化合物を、中間体 A K の工程 A K. 1 と同様の方法で、中間体 A M および中間体 A J から出発して製造した。

MS m/z 552.2 (M + H⁺) (方法 M)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.82-4.77 (m 1H), 3.98-3.81 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 7H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.67 (br, 1H), 2.12-1.68 (m, 14H)。

【0359】

実施例 6 6 : 7-[cis-3-((S,S)-2,2-ジオキソ-2λ6-チア-5-アザ-ビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-[2-trans-(テトラヒドロフラン-2-イル-クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

表題化合物を、中間体 A K の工程 A K. 1 と同様の方法で、中間体 A O および中間体 A I から出発して製造した。

MS m/z 550.2 (M + H⁺) (方法 M)。

¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz): δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.38 (s, 1H) 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.56 (br, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.27-2.16 (m, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H)。

【0360】

実施例 6 7 : 7-[cis-3-((S,S)-2,2-ジオキソ-2λ6-チア-5-アザ-ビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-[2-cis-(テトラヒドロフラン-2-イル-クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

表題化合物を、中間体 A K の工程 A K. 1 と同様の方法で、中間体 A O および中間体 A J から出発して製造した。

MS m/z 550.2 (M + H⁺) (方法 M)。

¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz): δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.05-3.81 (m, 5H), 3.57(br, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.91-2.81 (m, 3H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.03-1.83 (m, 5H)。

【0361】

実施例 6 8 および 6 9 : 7-[cis-3-((S,S)-2,2-ジオキソ-2λ6-チア-5-アザ-ビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-[(R,R)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル-クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミンおよび 7-[cis-3-((S,S)-2,2-ジオキソ-2λ6-チア-5-アザ-ビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イルメチル)-シクロブチル]-5-[(S,S)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル-クロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例 6 6 を、キラル分取 H P L C (カラム = 20×250mm ChiralPak IA; 条件 = 流速 2 mL/分, 60/30/10 ヘキサン/CHCl₃/EtOH (修飾剤として 0.1% DEA 含有); ランタイム = 15 分) によって、純粋なエナンチオマーに分離した。分析的キラル H P L C 保持時間 = 13.35 分 (実施例 6 8)、および 16.79 分 (実施例 6 9)。これらの分析的キラル H P L C 条件: カラム = 4.6×250mm ChiralPak IA, 流速 1 mL/分, 60/30/10 ヘキサン/CHCl₃/EtOH)。1 番目に溶出するエナンチオマーとして実施例 6 8 MS m/z 542.3 (M + H⁺) (方法 M)。2 番目に溶出するエナンチオマーとして実施例 6 9 MS m/z 542.3 (M + H⁺) (方法 M)。¹H-NMR データは、実施例 6 6、6

10

20

30

40

50

8 および 69 について同一であった。

【0362】

実施例 70： (±)-4-(cis-4-(4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキシル)-1-メチルピペラジン-2-オン

ジクロロエタン(3 ml)中の、4-(4-アミノ-5-(2-フェニルクロマン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロヘキサノン(中間体 AL, 100 mg, 0.23 mmol)、1-メチルピペラジン-2-オン(137 mg, 0.92 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.84 mmol, 327 μ l)の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(195 mg, 0.92 mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。得られた残渣を、逆相 HPLC (方法 S)によって、cis および trans-異性体の混合物まで精製した。DCM 中 10% MeOH (0.1 N アンモニア含有)で溶出する分取シリカ TLC をを用いて、cis-異性体(より低いバンド)を単離した。

MS m/z 537.3 ($M+H^+$) (方法 M)。

【0363】

IVa 細胞 IGF-1R および InsR アッセイ

対応する受容体を形質導入した HeK293 細胞における IGF1R および INSRL ン酸化の化合物介在阻害を、捕捉 ELISA フォーマットで、MSD (Meso Scale Discovery) プラットフォームを用いて評価する。簡単に言えば、飢餓培地(0.1% BSA を添加した DMEM 高ブドウ糖)で洗浄して希釈した 30'000 個の細胞を、予めポリ-D-リジン(PBS/O 中 0.1 mg/ml)でコートした 96 ウェルプレートに、ウェル当たり 90 μ l で播種する。37°C、5% CO₂ で 24 時間インキュベーションした後、10 μ M で開始する化合物の 3 倍連続希釈液で用量応答効果を測定する。ピークルの最終濃度は、全てのウェルで 0.1% DMSO である。化合物と共に 1 時間プレインキュベーションした後、受容体リン酸化は、HeK293-IGF1R 細胞に 1.0 ng/ μ l の IGF を、および HeK293-InsR 細胞に 5.0 ng/ μ l のインスリンを 10 分間曝露することによって引き起こす。吸引したウェル当たり 80 μ l の MSD 細胞溶解緩衝液を添加し、氷上で 20 分間インキュベーションし、そして凍結乾燥サイクルを行うことによって、細胞溶解を行う。約 6 μ g の HeK293-IGF1R または 0.6 μ g の HeK293-InsR ライセートに対応する容積を、予め total-IGF1R または total-InsR Abs でそれぞれコートした MSD アッセイプレートに移すことによって、標的リン酸化を評価する。室温で 2 時間インキュベーションした後、pIGF1R (Tyr1135/1136) および pINSR (Tyr1150/1151) を検出するウサギのモノクローナル抗体 (CST #3024, 1:1000) にウェルを 1 時間曝露する。150 μ l の MSD 読み取り緩衝液の存在下で、スルホタグ TM 結合抗ウサギ IgG 抗体によって、免疫複合体を検出する。電流の適用によって生じる 620 nm の放出光を、MSD SectorImager 6000 で記録する。得られた生データ(平均 Ru-ECL ユニット)を、Excel 分析テンプレートで処理する。プレートブランク(MSD 細胞溶解緩衝液)を全てのデータ点から引く。特定の試験化合物濃度の受容体リン酸化に対する効果を、リガンド刺激細胞 対 刺激しないコントロール細胞(100%として設定)によって規定される領域に関して表す。IC₅₀ 値[nM]を、4 変数カーブフィッティング(XLfit software, V4.3.2)を用いて決定する。

【0364】

IVb 酵素アッセイ

前述のチロシンおよびセリン/トレオニン特異的タンパク質キナーゼによって生じたリン酸化ペプチドおよびタンパク質を分析するために、2つの方法を用いた：フィルター結合アッセイ(FB)の使用またはフラッシュプレートアッセイ(FP)の使用の何れかである。適切な基質への ³³P 型 [γ ³³P] ATP の取り込みを測定することによって、阻害剤の存在下または非存在下でタンパク質キナーゼの活性化をアッセイした。

【0365】

フィルター結合アッセイ

10

20

30

40

50

F B法で活性をアッセイするために、96ウェルポリプロピレンマイクロプレートを用いた。化合物の阻害活性を測定するために、10 μ lの化合物希釈液を96ウェルプレートにピペットで入れ、次に10 μ lのアッセイミックスおよび10 μ lの個々の酵素を添加した。酵素の添加により、反応を開始させ、室温で継続させた。50 μ lの125 mM EDTA溶液(pH 8.0)を添加することによって、反応停止させた。酵素アッセイ中のDMSOの最終濃度は1%であった。

【0366】

フラッシュプレートアッセイ

フラッシュプレートは、Perkin Elmerより、96ウェル標準(STFP)またはストレプトアビジン(SAFP)またはニッケルコートFP(NIFP)として購入可能である。STFPは、各ウェルの内部がポリスチレンベースのシンチラントの薄層で永続的にコートされている96ウェルポリスチレンマイクロプレートである。ストレプトアビジンフラッシュプレート(SAFP)は、ストレプトアビジンでコートされた96ウェルまたは384ウェルSTFPである。SAFPは、ビオチン化捕捉分子を用いる広範囲のアッセイ適用に相当である。NIFPまたはニッケルキレートフラッシュプレートは、ニッケルキレートでコートされた96ウェルまたは384ウェルSTFPである。NIFPは、4個または6個のヒスチジンタグタンパク質およびペプチドを利用するインプレート放射測定アッセイのために設計されている。

【0367】

全てのキナーゼアッセイを、STFPで室温で60分間行い、PKAを除いて50 μ lの0.5% H_3PO_4 で停止させ、それぞれポリプロピレン96ウェルおよび384ウェルプレートで行った。PKAアッセイは、50 μ lの125 mM EDTA(pH 8.0)で停止させ、PKA(SAFP)またはNIFPによってリン酸化されたビオチン化またはヒスチジン標識ペプチドを捕捉するために、SAFPまたはNIFPの何れかに、50 μ lを移した。全てのウェルを200 μ lの0.5% H_3PO_4 で3回洗浄し、プレートを室温で乾燥させた。プレートを密封し、マイクロプレートシンチレーションカウンター(TopCount NXT, TopCount NXT HTS)で計数した。酵素アッセイ中のDMSOの最終濃度は、1%であった。

【0368】

【表6】

タンパク質キナーゼアッセイのフォーマットおよびインキュベーション時間(分)

酵素	フィルター結合, 96ウェル	フラッシュプレート, 96ウェル	フラッシュプレート, 384ウェル
c-Abl-T315I	10	30	30
CDK2/A(Bt-P)	30	30	NT
c-Kit	10	30	30
c-Met	15	30	30
EphA4	10	NT	NT
FGFR-4	10	NT	NT
HER-2	15	30	30
IGF-1R	20	30	30
Ins-R	20	30	30
JAK-2	10	30	30
KDR	10	30	30
P38	10	NT	NT
PKA(Bt-P)	45	60 (SAFP)	60 (SAFP)
Ret	10	30	30

10

20

30

40

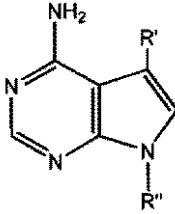
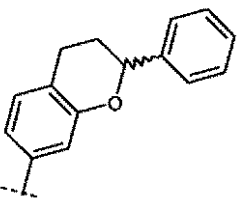
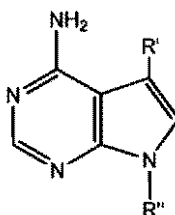
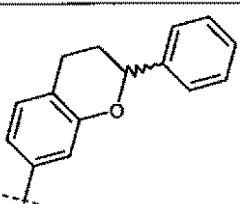
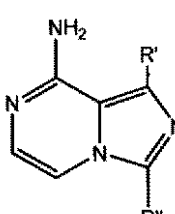
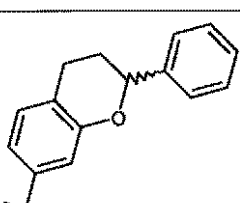
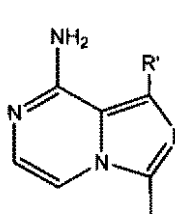
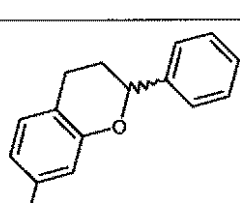
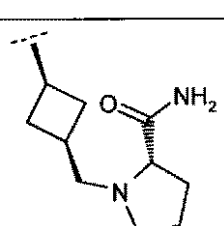
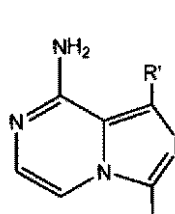
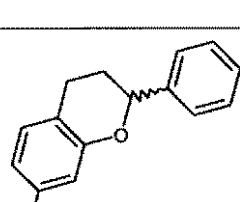
50

NT: 試験せず

【0369】

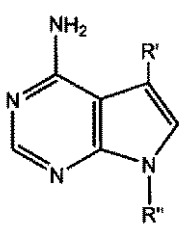
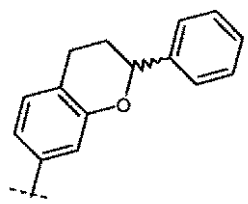
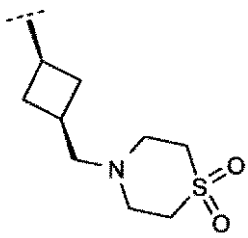
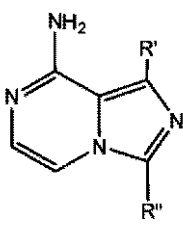
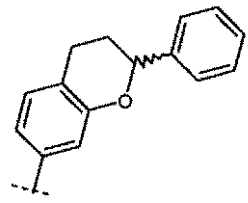
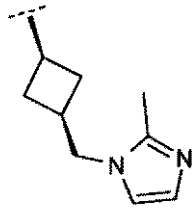
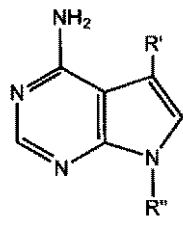
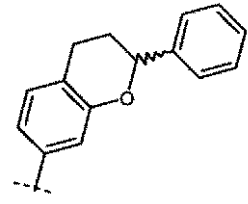
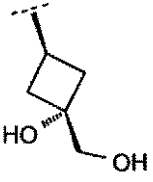
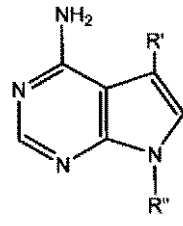
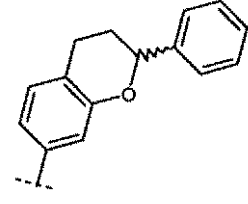
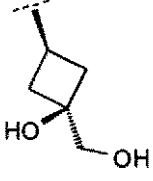
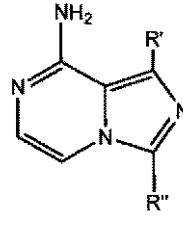
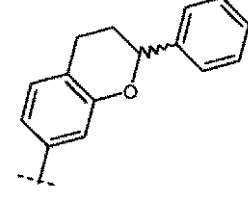
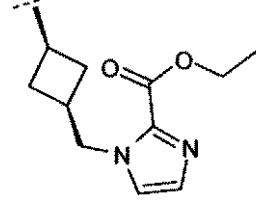
上記の方法を用いて得られた試験結果を下記の表に要約する。

【表7】

実施例	構造	R'	R''	IGF-1R IC ₅₀ (nM)
1				11 - 22
2				30 - 103
3				76
4				346
5				100

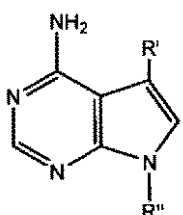
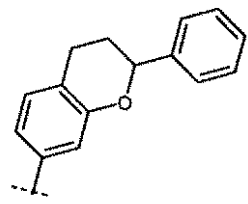
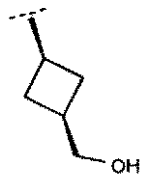
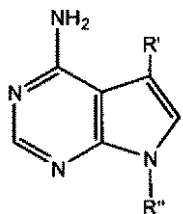
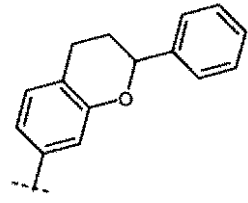
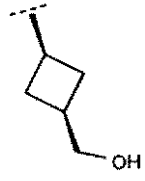
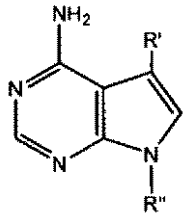
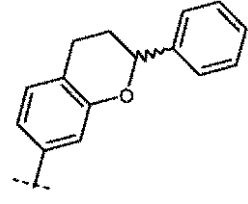
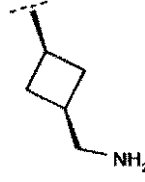
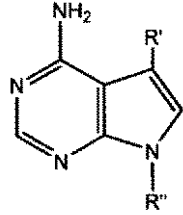
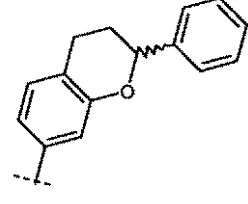
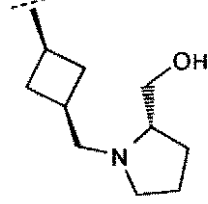
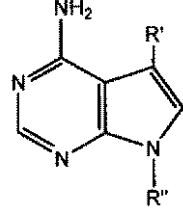
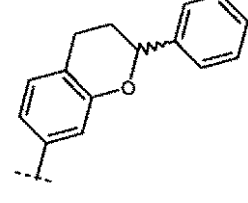
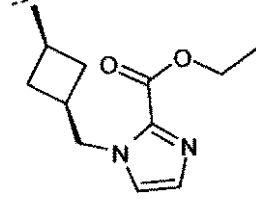
【0370】

【表 8】

実施例	構造			IGF-1R IC ₅₀ (nM)
6				3
7				26
8				95
9				158
10				

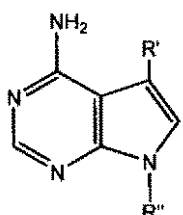
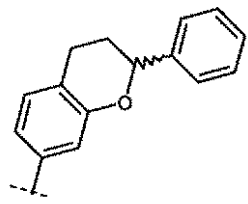
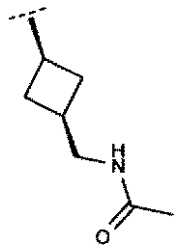
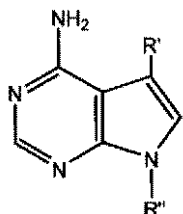
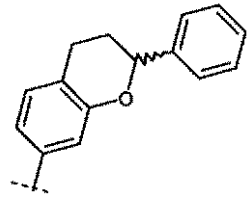
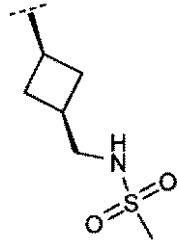
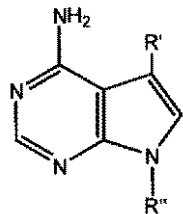
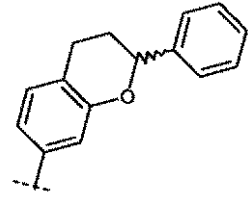
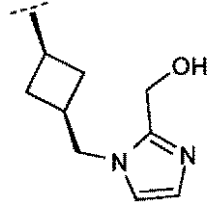
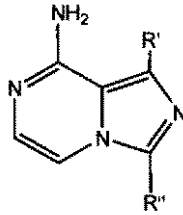
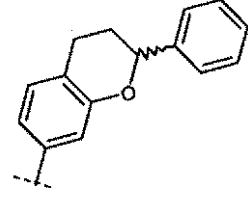
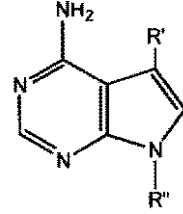
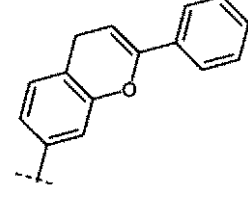
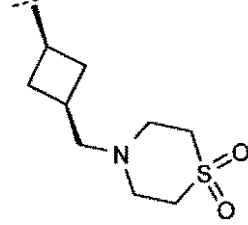
【 0 3 7 1 】

【表 9】

実施例	構造			IGF-1R IC ₅₀ (nM)
11				19
12				55
13				39
14				< 5
15				

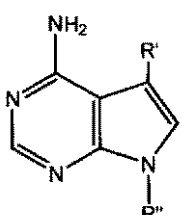
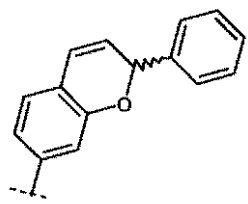
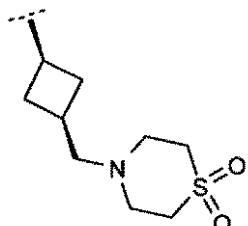
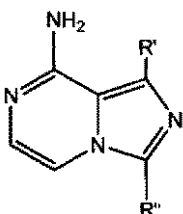
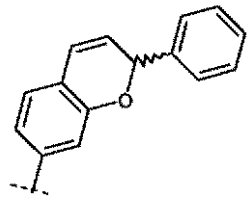
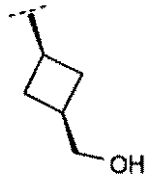
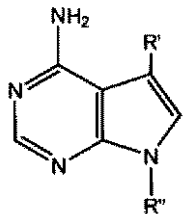
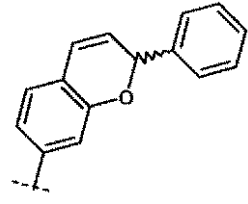
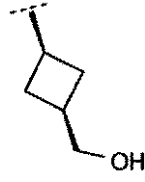
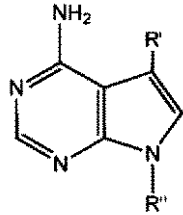
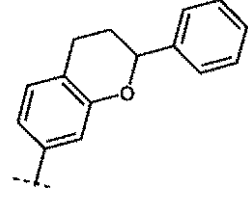
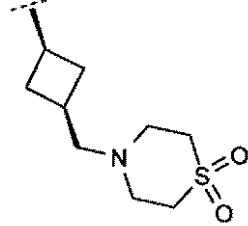
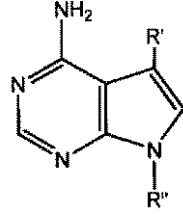
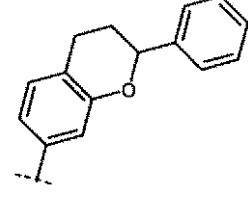
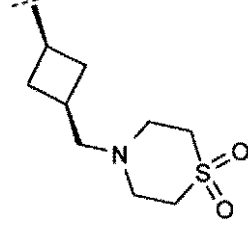
【 0 3 7 2 】

【表 10】

実施例	構造			IGF-1R IC ₅₀ (nM)
16				22
17				24
18				14
19				158
20				179

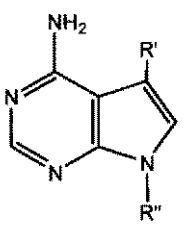
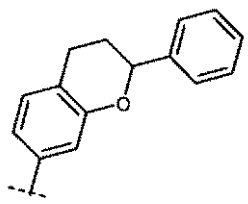
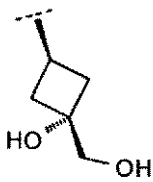
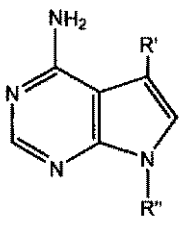
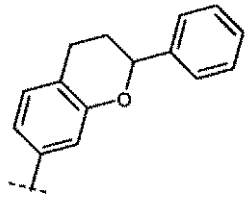
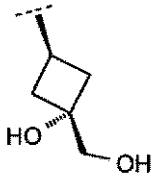
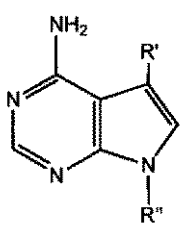
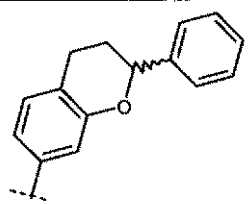
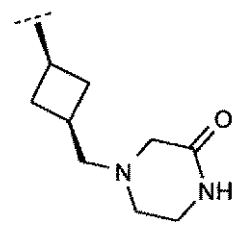
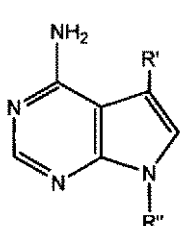
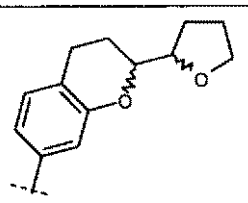
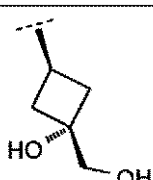
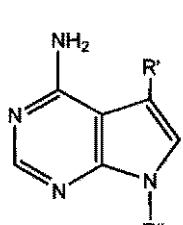
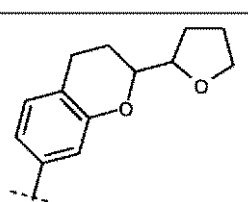
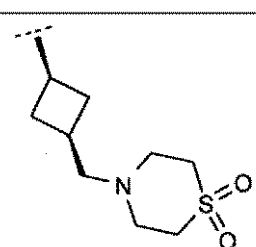
【 0 3 7 3 】

【表 1 1】

実施例	構造			IGF-1R IC ₅₀ (nM)
21				9
22				179
23				12
24				8
25				9

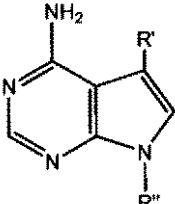
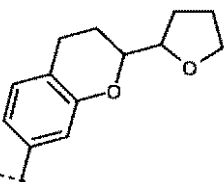
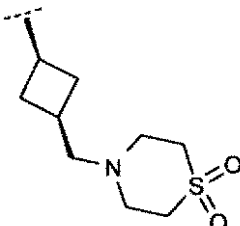
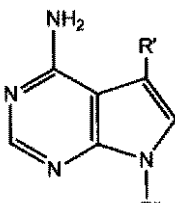
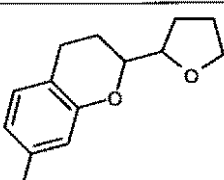
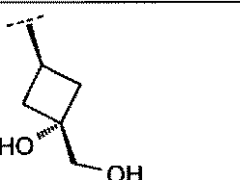
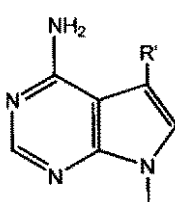
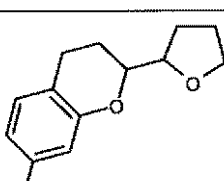
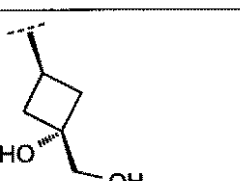
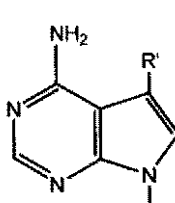
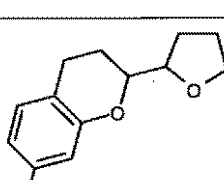
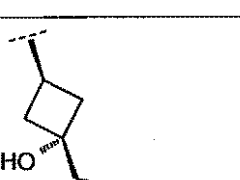
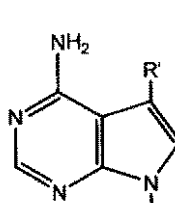
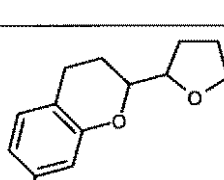
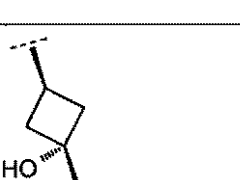
【 0 3 7 4 】

【表 1 2】

実施例	構造			IGF-1R IC ₅₀ (nM)
26				27 - 106
27				31 - 112
28				34
29				50
30				4 - 5

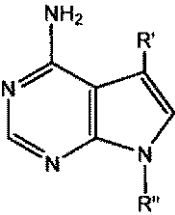
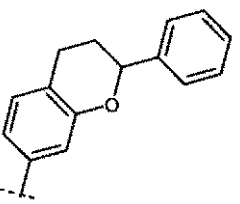
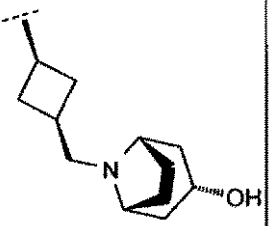
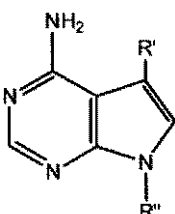
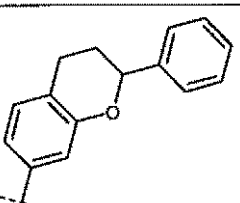
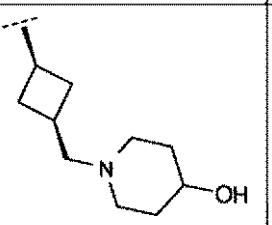
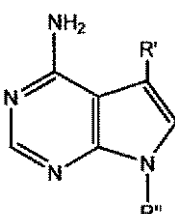
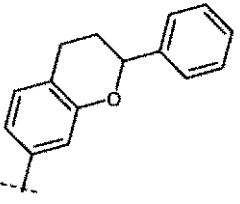
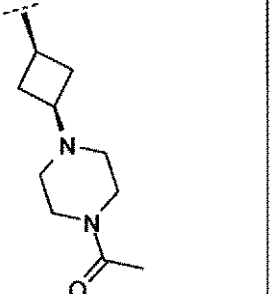
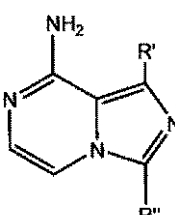
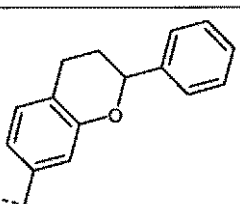
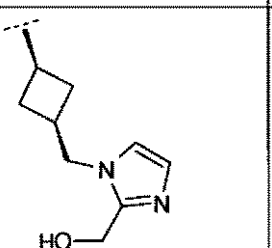
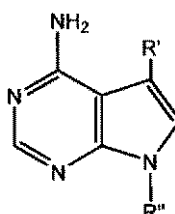
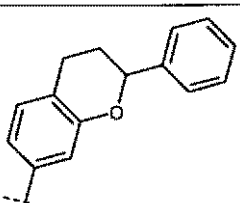
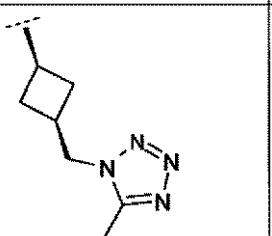
【 0 3 7 5 】

【表 1 3】

実施例	構造	R'	R''	IGF-1R IC ₅₀ (nM)
31				7
32				183
33				395
34				533
35				55

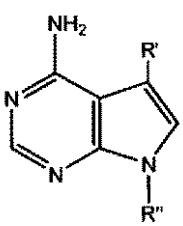
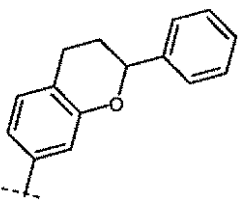
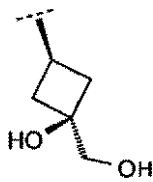
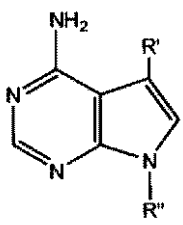
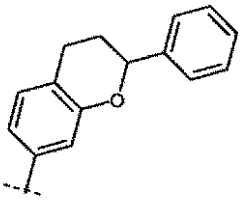
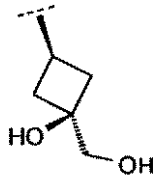
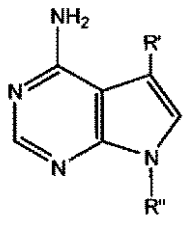
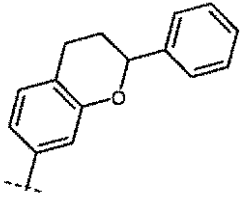
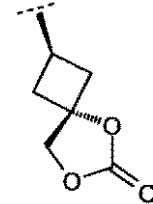
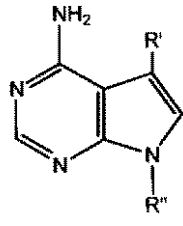
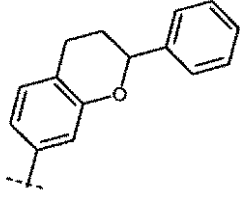
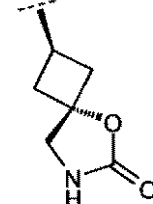
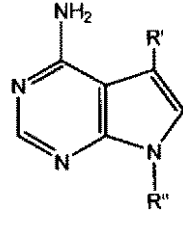
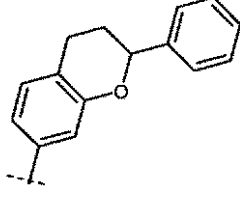
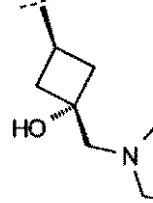
【 0 3 7 6 】

【表 1 4】

実施例	構造			IGF-1R IC ₅₀ (nM)
36				87
37				46
38				11
39				218
40				

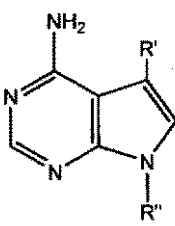
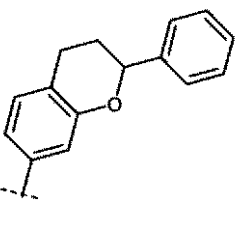
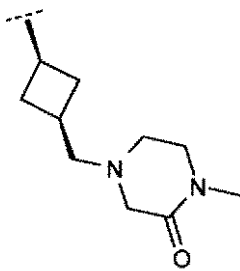
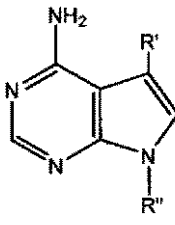
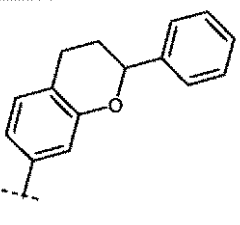
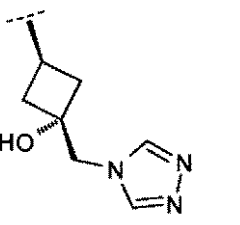
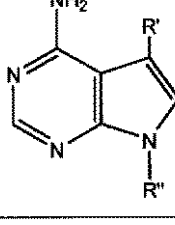
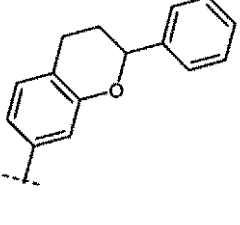
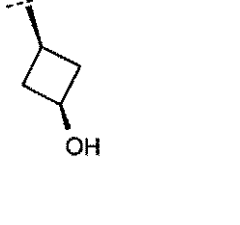
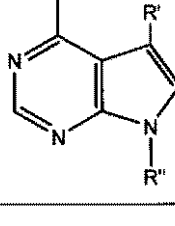
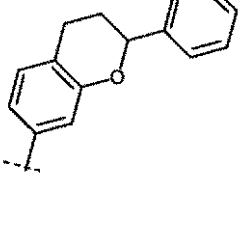
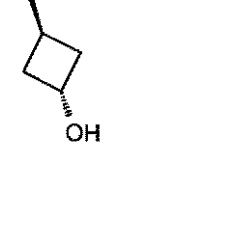
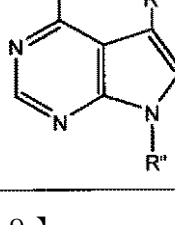
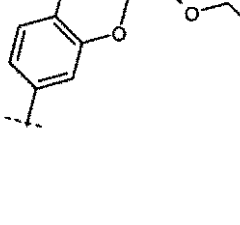
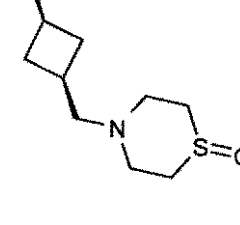
【 0 3 7 7 】

【表 15】

実施例	構造			IGF-1R IC ₅₀ (nM)
41				44 - 143
42				272 - 338
43				76
44				16
45				< 5

【 0 3 7 8 】

【表 16】

実施例	構造	R'	R''	IGF-1R IC ₅₀ (nM)
46				49
47				525
48				88
49				96
50				36

【0379】

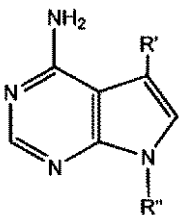
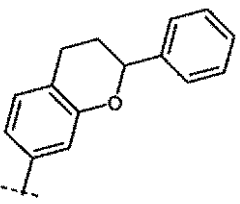
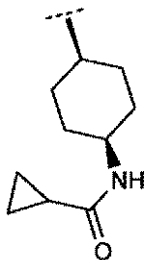
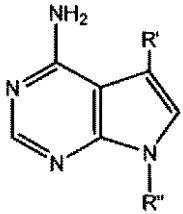
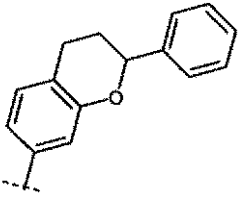
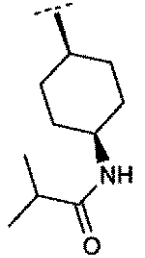
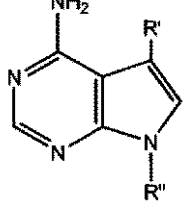
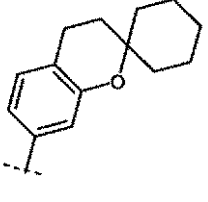
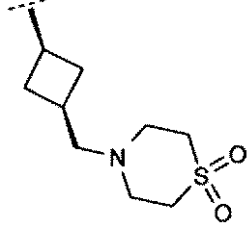
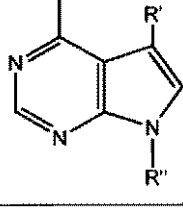
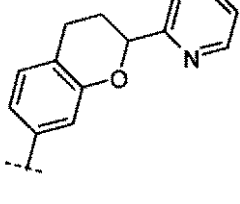
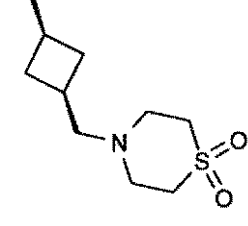
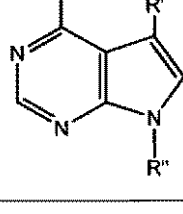
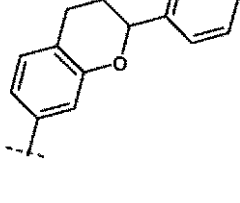
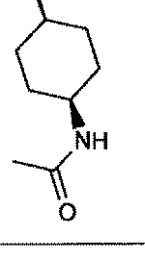
10

20

30

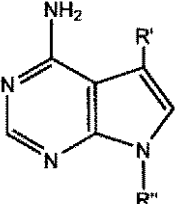
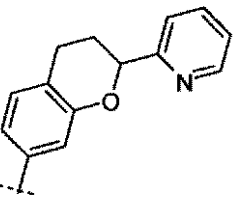
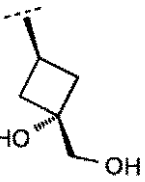
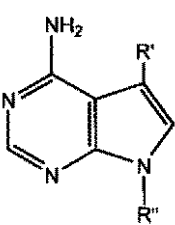
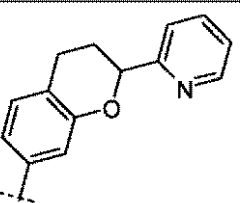
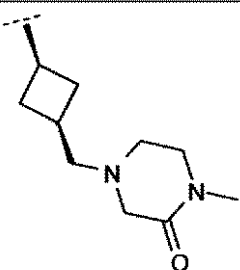
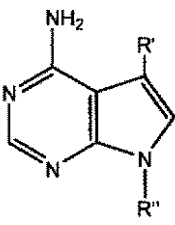
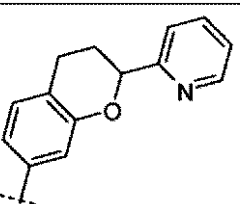
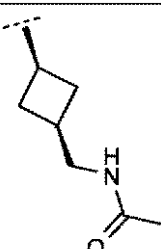
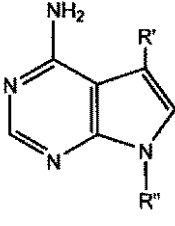
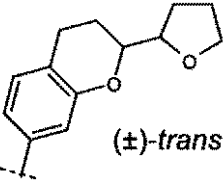
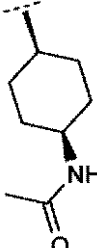
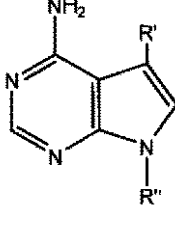
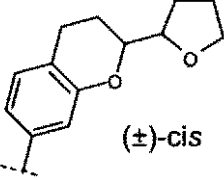
40

【表 17】

実施例	構造			IGF-1R IC ₅₀ (nM)
51				136
52				99
53				202
54				45
55				108

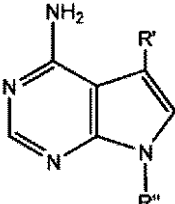
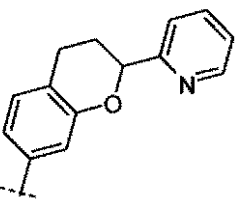
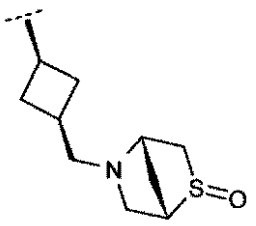
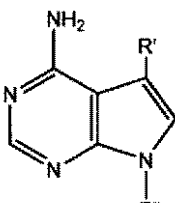
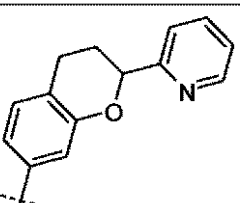
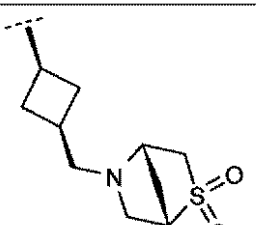
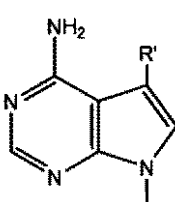
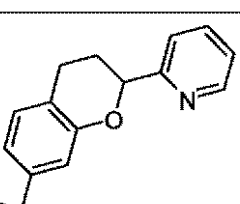
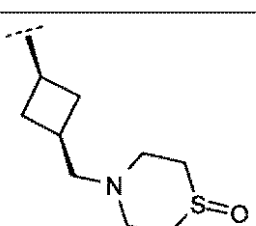
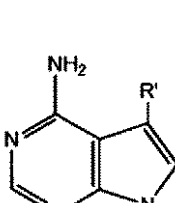
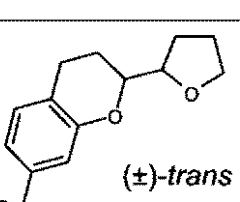
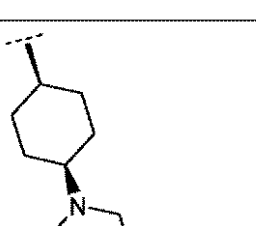
【0380】

【表 18】

実施例	構造			IGF-1R IC ₅₀ (nM)
56				548
57				
58				
59				
60				

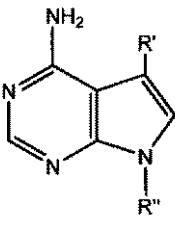
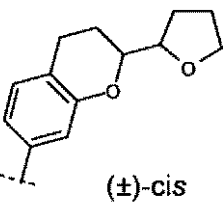
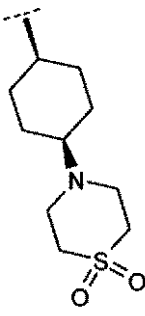
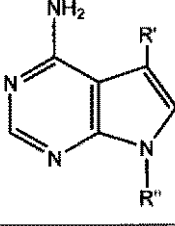
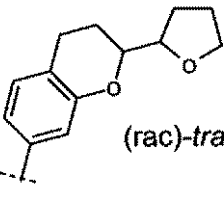
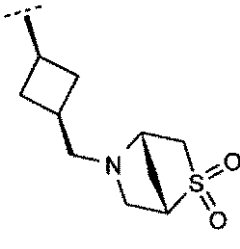
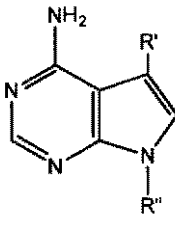
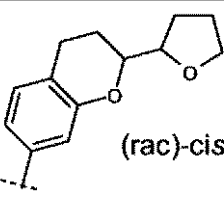
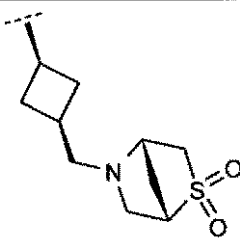
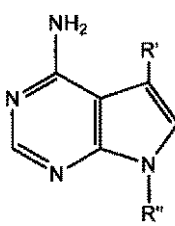
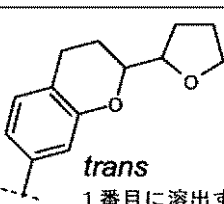
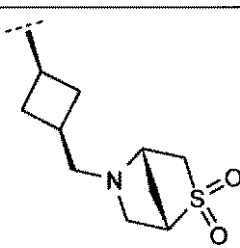
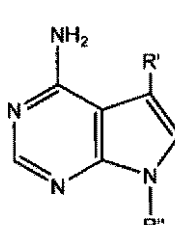
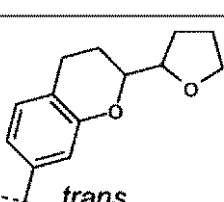
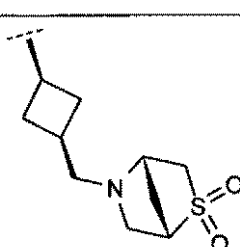
【0381】

【表 19】

実施例	構造	R'	R''	IGF-1R IC ₅₀ (nM)
61				
62				69
63				109
64		 (±)-trans		59

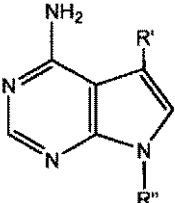
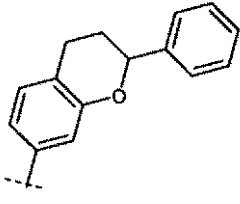
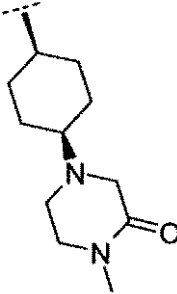
【0382】

【表 20】

実施例	構造	R'	R''	IGF-1R IC ₅₀ (nM)
65		 (±)-cis		39
66		 (rac)-trans		24
67		 (rac)-cis		17
68		 trans 1 番目に溶出する エナンチオマー		9
69		 trans 2 番目に溶出する エナンチオマー		362

【0383】

【表 2 1】

実施例	構造			IGF-1R IC ₅₀ (nM)
70				

【 0 3 8 4 】

【表 2 2】

酵素キナーゼ選択性

キナーゼ	I C ₅₀ 値(nM)			
	実施例16	実施例21	実施例26	実施例38
IGF1R	50	7.8	58	17
InsR	780	73	1 450	100
Aurora A	4 300	4 000	8 800	> 10 000
cABLT315	8 000	> 10 000	4 350	> 10 000
CDK2A	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
cKIT	3 200	770	> 10 000	6 000
cMET	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
COT1	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
EphA4	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
ERK2	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
FGFR-4	> 10 000	> 10 000	8 900	> 10 000
GSK3beta	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
HER2	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
JAK2	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
KDR	160	110	250	240
LCK	4 460	3 600	6 150	3 800
MK2	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
P38a	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
PDGFRa	1 200	770	> 10 000	> 10 000
PKA	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
RET	360	25	760	410
TYK2	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000

【 0 3 8 5 】

V 医薬製剤

錠剤

適当な量の有効成分、例えば実施例 1～88 に記載された式 I の化合物の 1 つを含む錠剤は、慣用の方法で、有効成分、小麦澱粉、乳糖、コロイド状ケイ酸、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを含む組成物を用いて製造される。製造：有効成分を、乳糖および

10

20

30

40

50

コロイド状ケイ酸と共に小麦澱粉の一部と混合し、混合物をふるいにかける。水浴上で、さらなる小麦澱粉を一定量の水と共に5回ペーストにして、僅かに可塑性の塊が得られるまで粉末混合物をペーストと共に捏ねる。可塑性の塊を約3mmのメッシュサイズのふるいを篩過させ、乾燥させ、得られた乾燥した顆粒を再度ふるいに通した。残りの小麦澱粉、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合して圧縮し、割線を有する錠剤を形成する。

【0386】

軟カプセル剤

それぞれ適当な量の有効成分、例えば実施例1～88に記載された式Iの化合物の1つを含む軟ゼラチンカプセル剤を、慣用の方法で、例えば有効成分およびLauroglykolを含む組成物を用いて製造される。

10

【0387】

製造：微粉化した有効成分をLauroglykol(登録商標)(ラウリン酸プロピレングリコール, Gattefosse S.A., Saint Priest, France)に懸濁し、湿式粉碎機中で約1～3 μmの粒径まですり潰す。混合物0.419gをカプセル充填機を用いて軟ゼラチンカプセルに入れる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/068038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 C07D513/08 A61K31/4985 A61K31/519 A61K31/537
 A61K31/541 A61P35/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/109057 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; KING ANDREW [US]; ZIEGLER DAVID [US]) 12 September 2008 (2008-09-12) page 21, line 23 - page 22, line 21 -----	1
A	WO 2008/076278 A2 (SCHERING CORP [US]; WANG YAN [US]; ZONG CHEN [US]; SEIDEL-DUGAN CYNTHI) 26 June 2008 (2008-06-26) claims 1, 2 -----	1
A	WO 2007/075554 A2 (OSI PHARM INC [US]; JI QUN-SHENG [US]; ARNOLD LEE D [US]; MULVIHILL MA) 5 July 2007 (2007-07-05) claim 4 ----- -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 March 2011

Date of mailing of the international search report

29/03/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/068038

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/113483 A2 (SCHERING CORP [US]; WANG YAOLIN [US]; LIU MING [US]; WANG YAN [US]; PA) 26 October 2006 (2006-10-26) claims 1, 2 -----	1
A	US 2003/187001 A1 (CALDERWOOD DAVID [US] ET AL CALDERWOOD DAVID [US] ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02) examples -----	1
A	WO 02/092599 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; CAPRARO HANS-GEOR) 21 November 2002 (2002-11-21) claims -----	1
A	WO 00/17202 A1 (BASF AG [DE]; CALDERWOOD DAVID [US]; ARNOLD LEE D [US]; MAZDIYASNI HOR) 30 March 2000 (2000-03-30) claims; examples -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/068038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008109057	A1	12-09-2008	NONE
WO 2008076278	A2	26-06-2008	AU 2007334456 A1 26-06-2008 CA 2672828 A1 26-06-2008 EP 2104501 A2 30-09-2009 JP 2010513278 T 30-04-2010
WO 2007075554	A2	05-07-2007	EP 1979002 A2 15-10-2008 JP 2009520028 T 21-05-2009 US 2008299113 A1 04-12-2008 US 2008014200 A1 17-01-2008
WO 2006113483	A2	26-10-2006	AU 2006236637 A1 26-10-2006 BR P10608777 A2 26-01-2010 CA 2604393 A1 26-10-2006 CN 101222926 A 16-07-2008 EP 1879587 A2 23-01-2008 JP 2008537959 T 02-10-2008 NZ 561648 A 27-11-2009 US 2006233810 A1 19-10-2006
US 2003187001	A1	02-10-2003	NONE
WO 02092599	A1	21-11-2002	AR 035885 A1 21-07-2004 AT 309245 T 15-11-2005 AU 2002312905 B2 15-12-2005 BR 0209658 A 20-04-2004 CA 2446435 A1 21-11-2002 CN 1531538 A 22-09-2004 CO 5540346 A2 29-07-2005 CZ 20033067 A3 18-02-2004 DE 60207241 D1 15-12-2005 DE 60207241 T2 27-07-2006 EP 1390369 A1 25-02-2004 ES 2252465 T3 16-05-2006 HK 1062300 A1 28-07-2006 HU 0304082 A2 28-04-2004 JP 4099399 B2 11-06-2008 JP 2004533454 T 04-11-2004 MX PA03010402 A 09-03-2004 NO 20034929 A 05-11-2003 NZ 529256 A 27-05-2005 PE 10962002 A1 03-03-2003 PL 363866 A1 29-11-2004 RU 2305682 C2 10-09-2007 SK 14022003 A3 08-06-2004
WO 02092599	A1		TW I238824 B 01-09-2005 US 2004180911 A1 16-09-2004
WO 0017202	A1	30-03-2000	AT 310001 T 15-12-2005 AU 752474 B2 19-09-2002 AU 6047599 A 10-04-2000 BR 9913888 A 08-01-2002 CA 2344262 A1 30-03-2000 CN 1326457 A 12-12-2001 CZ 20010959 A3 12-12-2001 DE 69928414 D1 22-12-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/068038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DE 69928414 T2	03-08-2006
		EP 1114052 A1	11-07-2001
		ES 2253930 T3	01-06-2006
		HK 1039325 A1	24-02-2006
		HU 0200355 A2	29-06-2002
		ID 28362 A	17-05-2001
		JP 2002527359 T	27-08-2002
		NO 20011357 A	14-05-2001
		NZ 510587 A	28-11-2003
		PL 347138 A1	25-03-2002
		SK 3852001 A3	04-03-2003
		TR 200101395 T2	21-11-2001
		ZA 200102201 A	15-03-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
	A 6 1 K 31/541	
	C 0 7 D 519/00 3 1 1	
	C 0 7 D 519/00 3 0 1	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,T M), EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R S,SE,SI,SK,SM,TR), OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG), AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB, BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,I D,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO ,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN, ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100101454

弁理士 山田 卓二

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 チェン・ベイ

アメリカ合衆国9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、ジョン・ジェイ・ホプキンス・ドライ
ブ1 0 6 7 5 番、ジェノミックス・インスティテュート・オブ・ザ・ノバルティス・リサーチ・フ
ァウンデーション

(72)発明者 ロビン・アレック・フェアハースト

スイス、ツェーハー 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス
・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 アンドレアス・フレールスハイマー

スイス、ツェーハー 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス
・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

- (72)発明者 パスカル・フュレ
スイス、ツェーハー 4002 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス
・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 ソンチュン・ジャン
アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州サンディエゴ、ジョン・ジェイ・ホプキンス・ドライ
ブ 10675 番、ジェノミックス・インスティテュート・オブ・ザ・ノバルティス・リサーチ・フ
ァウンデーション
- (72)発明者 ウェンシュオ・ル
アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州サンディエゴ、ジョン・ジェイ・ホプキンス・ドライ
ブ 10675 番、ジェノミックス・インスティテュート・オブ・ザ・ノバルティス・リサーチ・フ
ァウンデーション
- (72)発明者 トーマス・エイチ・マーシルジュ
アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州サンディエゴ、ジョン・ジェイ・ホプキンス・ドライ
ブ 10675 番、ジェノミックス・インスティテュート・オブ・ザ・ノバルティス・リサーチ・フ
ァウンデーション
- (72)発明者 アンドレア・ファウベル
スイス、ツェーハー 4002 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス
・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC08 EE03 FF10 GG04 HH02 HH04
4C072 MM02 MM10 UU01
4C084 AA19 MA02 NA05 ZB262
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB26 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33
ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41

【要約の続き】

[式中、置換基は、本明細書で定義された通りである。]

の新規誘導体；当該誘導体の製造方法；当該誘導体を含む医薬組成物；医薬としての当該誘導体；増殖性疾患の処置のための当該誘導体に関する。